



De la perte d'autonomie à la dysautonomie : médicaments anticholinergiques en gériatrie



Rev Med Suisse 2010; 6: 2146-9

M. Bruchez

Dr Michel Bruchez
Service de gériatrie
RSV-CHCVs
Hôpital de Sierre
Rue St-Charles, 14, 3960 Sierre
Service de gériatrie
Clinique Sainte-Claire
Rue de Plantzette, 51, 3960 Sierre
michel.bruchez@rsv-gnw.ch

From loss of autonomy to dysautonomia: anticholinergic drugs in geriatrics

Elderly patients represent a huge market for the pharmaceutical industry because population is aging and multimorbidity is concentrated on the last years of life. The risk of inappropriate prescribing is high in this age group. Among the potentially toxic drugs, antimuscarinics occupy a prominent place. It should be necessary as far as possible to avoid them, especially if treatments are illogical. In the case of incontinence due to prostatic disease anticholinergic drugs usually worsen the problem. In patients with dementia, they have an opposite effect to inhibitors of acetylcholinesterase. Where no alternatives exist, it is recommended to make short term treatments and to reassess periodically the indication.

Les patients âgés représentent un marché colossal pour l'industrie pharmaceutique en raison du vieillissement de la population et de la multimorbidité concentrée sur les dernières années de vie. Le risque de prescription inadéquate est donc élevé dans cette classe d'âge. Parmi les médicaments potentiellement toxiques, les antimuscariniques occupent une place de choix. Il convient dans la mesure du possible de les éviter. En premier lieu, il faut proscrire les traitements illogiques. Dans les incontinences d'origine prostatique par exemple, les anticholinergiques aggravent le problème. Chez le patient dément, ils ont un effet opposé aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Lorsqu'aucune alternative n'existe, il faut effectuer des traitements de courte durée et réévaluer périodiquement l'indication.

Je ne remettrai à personne du poison.
Serment d'Hippocrate

INTRODUCTION

L'utilisation de traitements inappropriés constitue l'un des grands problèmes de santé publique de notre époque. Les personnes âgées, du fait de leur multimorbidité, y sont particu-

lièrement exposées tant à domicile qu'en EMS (établissement médico-social) ou à l'hôpital. La prise d'au moins un médicament inapproprié atteint une prévalence de 12 à 40%.¹ Malgré cela, la littérature portant spécifiquement sur la prescription aux personnes âgées demeure rare.² Dans la liste de Beers, déjà, les médicaments anticholinergiques figuraient au premier rang des molécules à éviter.^{3,4}

HISTORIQUE

Dès l'Antiquité, l'amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) figurait au menu de Mithridate et dans les recettes de Messaline. Quant à l'«herbe à Nicot», si elle doit son nom scientifique, *Nicotiana tabacum*, à un ambassadeur de Catherine de Médicis, c'est Christophe Colomb qui l'avait importée d'Amérique dès ses premiers voyages. C'est au XIX^e siècle que commence l'identification des substances – habituellement des alcaloïdes – responsables en général des effets pharmacologiques des plantes. La nicotine est découverte en 1807 et 1809 par Gaspard Cerioli en Italie et Louis-Nicolas Vauquelin à l'École de médecine de Paris, puis isolée en 1828 à Heidelberg par Wilhelm Heinrich Posselt et Karl Ludwig Reimann. En 1843, le Belge Louis Melsens en établit la formule: $C_{10}H_{14}N_2$. Oswald Schmiedeberg montre en 1869 l'action parasymphaticomimétique d'un alcaloïde extrait de l'amanite tue-mouches, mais ce n'est qu'en 1931 que F. Kögel, H. Duisberg et H. Erxleben isolent la muscarine et en 1953 que l'Appenzellois, Conrad Hans Eugster, détermine sa formule exacte: $C_9H_{20}NO_2$. La première observation de l'espace entre les neurones (synapse) puis l'hypothèse d'un messenger chimique sont dues à l'Espagnol Santiago Ramon y Cajal (1852-1934). Reid Hunt découvre l'acétylcholine en 1906 à Baltimore et Sir Henry Hallett Dale, à partir de

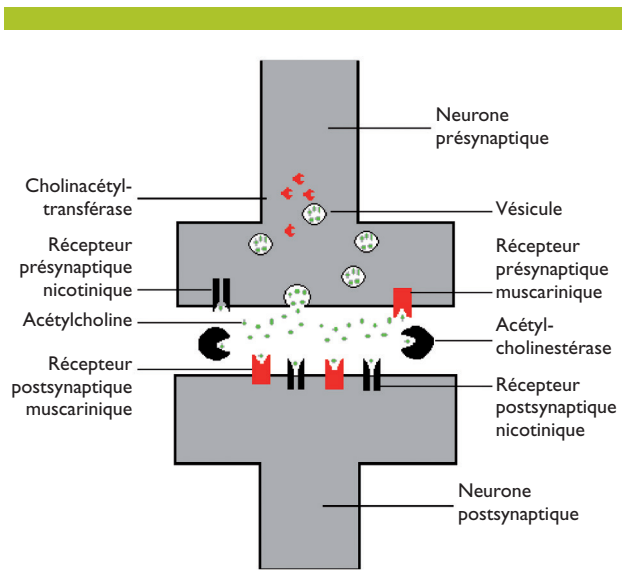


Figure 1. Représentation d'une synapse cholinergique

1914, démontre en collaboration avec l'Allemand Otto Loewi qu'elle constitue un médiateur du système parasympathique. Au XX^e siècle, les progrès techniques aboutissent au modèle synaptique actuellement accepté (figure 1).

ACÉTYLCHOLINE: LE PLUS IMPORTANT NEURO-TRANSMETTEUR DU SYSTÈME NERVEUX

L'acétylcholine est synthétisée par la cellule présynaptique à partir de la choline et de l'acétyl-CoA grâce à l'action enzymatique de la cholinacétyltransférase. Elle interagit avec des récepteurs situés sur les cellules pré- et postsynaptiques. L'action qui en résulte correspond aux effets de la muscarine et de la nicotine. De ce fait, les récepteurs sont classés en deux catégories: nicotiniques et muscariniques. L'acétylcholine est ensuite éliminée de la fente synaptique (et les récepteurs sont ainsi libérés) grâce à l'action de l'acétylcholinestérase (figure 2).

Les récepteurs nicotiniques sont de type ionotrope et constituent des canaux ioniques ligand-dépendants. Leur action est rapide, adaptée à la transmission nerveuse. On les trouve principalement dans les jonctions neuromusculaires et dans les ganglions du système nerveux végétatif ainsi que dans la médullo-surrénale et le système nerveux central. Ils forment une structure pentamérique et sont constitués de cinq types de sous-unités désignées par les lettres α , β , γ , δ , ϵ .

Les récepteurs muscariniques sont de type métabotrope, ils sont couplés à la protéine G. Leur action est plus lente, destinée à la modulation du système parasympathique. Ils se situent au niveau des organes effecteurs et dans le système nerveux central notamment le cerveau. Cinq types ont été décrits et sont dénommés: M₁, M₂, M₃, M₄, M₅ (tableau 1).

Les recherches qui ont permis ces avancées scientifiques ont été largement stimulées par l'industrie pharmaceutique. Celle-ci a mis sur le marché de nombreuses molécules qui exercent des effets agonistes ou antagonistes

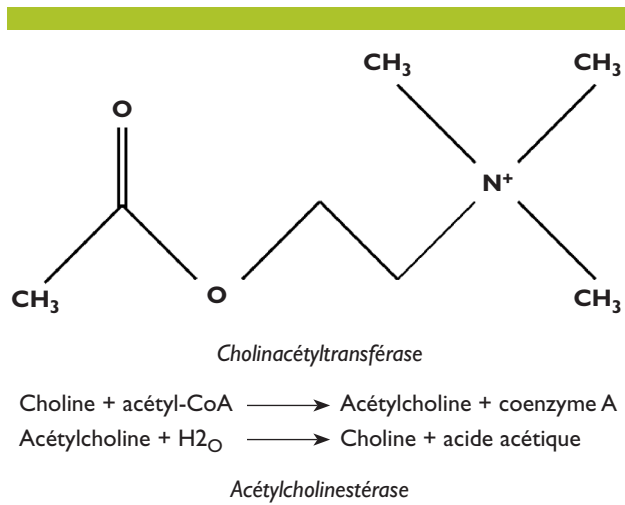


Figure 2. Biochimie de l'acétylcholine

Tableau 1. Récepteurs muscariniques et nicotiniques

(Adapté de réf.⁵).

SNC: système nerveux central; NO: monoxyde d'azote.

| Récepteurs | Localisation | Réponse fonctionnelle | |
|--------------|---------------------------------|---|---|
| Muscarinique | M1 | <ul style="list-style-type: none"> Cerveau (hippocampe, striatum, cortex) Ganglions Tube digestif (glandes) Muscle lisse (bronches) | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Mémoire, apprentissage ↑ Sécrétions Bronchoconstriction |
| | M2 | <ul style="list-style-type: none"> Cœur Muscle lisse SNC | <ul style="list-style-type: none"> ↓ Fréquence, ↓ conduction ↑ Contractions Inhibition |
| | M3 | <ul style="list-style-type: none"> Cœur, vaisseaux Muscle lisse (vessie+++ , bronches) Glandes (salivaires+++) SNC | <ul style="list-style-type: none"> Synthèse du NO Contraction du détrusor, bronchoconstriction Sécrétion de salive |
| | M4 | SNC (lobe frontal) | Analgsie, catalepsie |
| | M5 | SNC (substantia nigra) | <ul style="list-style-type: none"> Dilatation artérielle ↑ Libération de dopamine |
| Nicotinique | $\alpha_1\beta_1\delta\epsilon$ | Muscle strié | Stimule la plaque motrice → contraction |
| | $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$ | Ganglions végétatifs | Excitateur |
| | $(\alpha_4)_2(\beta_4)_3$ | SNC | Contrôle préjonctionnel |
| | $(\alpha_7)_5$ | SNC | Contrôle présynaptique |

de l'acétylcholine. Ces médicaments, actifs sur le système parasympathique, peuvent être classés en parasymphaticomimétiques et parasymphaticolytiques. Ces derniers sont abondamment utilisés en thérapeutique (tableau 2).⁵

Ces médicaments sont prescrits en raison même de leur activité anticholinergique. Beaucoup d'autres molécules utilisées en thérapeutique ont, à côté de leur effet principal, un effet non désiré sur les récepteurs muscariniques. Aux doses habituellement administrées aux patients âgés, l'amitriptyline, la clozapine, la doxépine et la thioridazine exercent une forte activité anticholinergique; la chlorpromazine, la diphenhydramine, la nortriptyline, l'olanzapine et la paroxétine une activité intermédiaire; le



Tableau 2. Médicaments actifs sur le système parasympathique

| Parasympathicolytiques | |
|--|--|
| Antagonistes muscariniques <ul style="list-style-type: none"> • Spasmolytiques-sécrétolytiques <ul style="list-style-type: none"> – Atropine Bellafit – Clidinium Librax – Dicyclomine – Scopolamine Buscopan, Scopoderm, Transcop – L-hyoscyamine – Métixène Spasmo-Canulase – Glycopyrronium Robinul • Mydriatiques <ul style="list-style-type: none"> – Tropicamide Mydriaticum – Cyclopentolate Cyclogyl • Bronchodilatateurs <ul style="list-style-type: none"> – Ipratropium Atrovent – Tiotropium Spiriva • Vésicaux <ul style="list-style-type: none"> – Toltérodine Détrusitol – Darifenacine Emselex – Oxybutynine Ditropan, Lyrinel – Trosipium Spasmo-Urgenin – Solifénacine Vésicare | <ul style="list-style-type: none"> • Antiparkinsoniens <ul style="list-style-type: none"> – Trihéxyphténydyle Artane – Procyclidine Kemadrin – Bipéridène Akineton • Antagonistes nicotiniques <ul style="list-style-type: none"> • Ganglioplégiques <ul style="list-style-type: none"> – Penthonium • Curarisants <ul style="list-style-type: none"> – Pancuronium Pavulon – Vécuronium Norcuron – Atracurium Tracrium – Rocuronium Esmeron – Mivacurium Mivacron – Cisatracurium Nimbex • Dépolarisants <ul style="list-style-type: none"> – Suxaméthonium Lysthenon, Midarine, Succinolin • Inhibiteurs de la libération d'acétylcholine <ul style="list-style-type: none"> – Toxine botulinique Botox, Dysport, Vistabel |
| Parasympathicomimétiques | |
| Cholinomimétiques directs <ul style="list-style-type: none"> – Acétylcholine – Nicotine – Carbachol – Béthanéchol – Pilocarpine Salagen, Spersacarpine – Acéclidine | Inhibiteurs de la cholinestérase <ul style="list-style-type: none"> • Réversibles <ul style="list-style-type: none"> – Néostigmine Prostigmin – Tacrine Cognex – Donépézil Aricept – Pyridostigmine Mestinon – Rivastigmine Exelon – Galantamine Reminyl • Irréversibles <ul style="list-style-type: none"> – Pralidoxime – Malathion Prioderm |
| Cholinomimétiques indirects <ul style="list-style-type: none"> – Citicoline ou CDP-choline – Cisapride Prepulsid | |

citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, le lithium, la mirtazapine, la quétiapine, la ranitidine et le témazépam une activité faible.⁶⁻⁸

DÉMENCE, DÉPRESSION, SYNDROMES PARKINSONIENS

Dès les années 1970, il apparaît que le système cholinergique joue un rôle important dans les troubles de la mémoire liés au vieillissement. Dès lors, l'idée se fait d'utiliser des alcaloïdes cholinomimétiques puis des inhibiteurs de la cholinestérase pour renverser les effets psychotogènes des anticholinergiques. Des essais de traitement de la maladie d'Alzheimer sont ensuite effectués avec un premier anticholinestérase: la tétrahydroaminacrine (tacrine).⁹ La tacrine, trop toxique, est rapidement abandonnée au profit de médicaments aujourd'hui largement utilisés: la rivastigmine, la galantamine et le donépézil. Il n'est donc pas surprenant qu'à l'inverse les médicaments anticholinergiques administrés à des sujets normaux provoquent des déficits de mémoire analogues à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer.¹⁰ Ainsi se profile la notion de «fardeau anticholinergique» responsable, en association avec d'autres facteurs étiologiques, des troubles cognitifs chez le patient âgé. Les personnes âgées développent plus

rapidement et plus fréquemment un déficit cognitif léger lorsqu'elles consomment des médicaments anticholinergiques. Les personnes d'âge moyen elles-mêmes, lorsqu'elles sont exposées à ces produits, ont des performances moins bonnes aux tests d'intelligence. Les personnes porteuses de l'allèle APOE4 semblent plus vulnérables encore à ces médicaments.¹¹ Ces données sont à tel point convaincantes que certains en viennent à se demander si les études qui ont démontré l'efficacité, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, n'ont pas en réalité vu leurs résultats grossis par une action de contrebalancement de la prise cachée de médicaments anticholinergiques.¹² Malgré l'absence évidente de logique, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et d'un anticholinergique est très fréquente.¹³

Les antidépresseurs tricycliques ont un effet anticholinergique important notamment la clomipramine (Anafranil) et la désipramine (Pertofran) au point qu'ils ont été utilisés parfois dans le traitement de l'énurésie. Fort heureusement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont beaucoup moins actifs à ce niveau. En ce qui concerne les antipsychotiques, souvent prescrits aux patients déments, les nouvelles molécules (neuroleptiques «atypiques») offrent l'avantage de provoquer moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les traitements classiques (butyrophénones, phénothiazines) mais elles doivent une partie de cet avantage à leurs effets anticholinergiques. Les antiparkinsoniens anticholinergiques purs (trihéxyphténydyle, bipéridène, procyclidine) sont à éviter chez le patient âgé même comme correcteurs en présence d'un neuroleptique classique. Leur prescription est totalement illogique en association avec les neuroleptiques atypiques. Lorsqu'ils sont administrés comme traitement du syndrome parkinsonien, les anticholinergiques sont en général retirés rapidement en raison de complications confusionnelles. Leur efficacité sur le tremblement est controversée.¹⁴

GLAUCOME

Les collyres utilisés dans le traitement du glaucome sont des cholinomimétiques qui ont pour effet de stimuler le muscle ciliaire. Les anticholinergiques exercent une action inverse susceptible de décompenser les glaucomes à angle ouvert et sont donc formellement contre-indiqués. Des effets systémiques sont possibles car le passage sanguin n'est pas négligeable et peut dans certains cas être majoré chez le patient âgé: distension du sac lacrymal, risque d'augmenter les doses par mauvaise manipulation.

INCONTINENCE URINAIRE

Les récepteurs muscariniques sont situés dans le dôme vésical; les médicaments anticholinergiques ont ainsi une indication logique dans le traitement de l'incontinence par vessie hyperactive. Leur efficacité et leur innocuité, démontrées chez la femme adulte, sont en revanche moins bien étudiées chez les patientes âgées et leur rapport bénéfice/maléfice est probablement défavorable chez les patients démentés.^{15,16} En raison du risque de rétention aiguë,



leur utilisation est à proscrire en présence d'une pathologie du col vésical: c'est notamment le cas lors de prolapsus chez la femme. Chez l'homme, la prévalence très élevée de l'hypertrophie prostatique est à considérer comme une contre-indication de principe.¹⁷ Leur association avec un inhibiteur de la 5 α -réductase ou un α -bloquant pourrait être utile chez les patients non gériatriques cumulant une atteinte de la prostate et une vessie hyperactive.¹⁸ Mais l'extension de cette indication à un homme âgé fragilisé n'est en l'état actuel pas raisonnable. Une prudence particulière à l'égard des antimuscariniques est de rigueur en cas de neuropathie (diabète) ou de traitement concomitant avec des psychotropes, des opiacés ou d'autres anticholinergiques en raison du risque élevé de rétention urinaire.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET PULMONAIRES

Selon Singh et coll.,¹⁹ les anticholinergiques inhalés sont associés à une augmentation significative du risque de mort cardiovasculaire et d'infarctus myocardiques ou cérébraux chez les bronchiteux chroniques. Ces conclusions sont l'objet d'une controverse à la hauteur des intérêts commerciaux qu'elles sous-entendent.²⁰

MALADIES DIGESTIVES ET SOINS PALLIATIFS

Une fois prescrits, les spasmolytiques digestifs sont réclamés par le patient et il devient difficile de les arrêter; pourtant ils peuvent exercer les mêmes effets secondaires que les anticholinergiques prescrits pour d'autres indications: constipation, rétention urinaire et troubles de la mémoire. En soins palliatifs, les antisécrétoires, en particulier la scopolamine, constituent un outil intéressant pour diminuer l'encombrement bronchique. Ils sont en général

utilisés en phase terminale et les risques cérébraux à long terme ne représentent pas un enjeu significatif. En revanche, leurs effets s'additionnent à ceux des opiacés pour provoquer constipation et état confusionnel.

CONCLUSION

La gériatrie actuelle doit résister à deux tentations. La première est celle du fatalisme, de l'âgisme qui pousse à mettre tout problème sur le compte de l'âge et à ne rien entreprendre. La seconde, celle de l'activisme, consiste à prescrire selon les guidelines EBM (*Evidence-based medicine*) sans se préoccuper du fait que ces derniers ont été élaborés pour des malades jeunes présentant une seule maladie à la fois. Toute thérapeutique doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse des avantages et bénéfices chez le malade âgé. Les médicaments anticholinergiques sont particulièrement concernés par ce problème en raison du risque de troubles cognitifs, cardiovasculaires, de glaucome, de rétentions urinaire et fécale. De nouveaux outils comme STOPP-START²¹ offrent de bonnes possibilités de dépistage des prescriptions inappropriées. ■

Implications pratiques

- Les médicaments anticholinergiques aggravent les troubles cognitifs et cardiovasculaires, décompensent le glaucome et provoquent une rétention des urines et des selles
- Une activité anticholinergique est présente dans de nombreux médicaments dont la cible principale n'est pas le système végétatif
- Les médicaments anticholinergiques sont à éviter dans la mesure du possible chez les patients âgés

Bibliographie

1 Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community dwelling elderly. *JAMA* 2001;286:2823-9.

2 Hilleret H, Falconnet C, Le Saint L, et al. Prescribing psychotropic drugs to patients aged 80 and over. *Rev Med Suisse* 2008;4:2405-8, 2410-1.

3 Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.

4 * Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.

5 * Brunton LL, Sanford Goodman L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K. *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2008;85-125.

6 Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1333-41.

7 Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.

8 * Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;

168:508-13.

9 Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: Pilot study in twelve patients. *Biol Psychiatry* 1981;16:145-53.

10 Smith CM, Swash M. Possible biochemical basis of memory disorder in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1978;3:471-3.

11 Uusvaara J, Pitkala KH, Tienari PJ, et al. Association between anticholinergic drugs and apolipoprotein E epsilon4 allele and poorer cognitive function in older cardiovascular patients: A cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:427-31.

12 Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.

13 Modi A, Weiner M, Craig BA, et al. Concomitant use of anticholinergics with acetylcholinesterase inhibitors in medicated recipients with dementia and residing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1238-44.

14 Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003735.

15 Kraus SR, Bavendam T, Brake T, Griebing TL. Vulnerable elderly patients and overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2010;27:697-713.

16 DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, Palmer MH,

Wagg A. Incontinence in the frail elderly: Report from the 4th International consultation on incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29:165-78.

17 Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tamsulosin extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008;72:1061-7.

18 Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Symptomatic and quality of life response to tolterodine in subgroups of men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2010;28:353-7.

19 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.

20 Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:253-63.

21 * Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, et al. STOPP-START: Adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people. *Can J Public Health* 2009;100:426-31.

* à lire
** à lire absolument