

UTILISATION DES ANTICHOLINERGIQUES CENTRAUX EN 2022

PARMENTIER E (1), DEPIERREUX F (1), MAQUET P (1)

RÉSUMÉ : Les anticholinergiques sont utilisés depuis plus de 60 ans pour traiter les mouvements anormaux. Leur effet thérapeutique provient d'une modulation, via des récepteurs muscariniques, des boucles motrices des noyaux gris centraux. Ce type de traitement a aussi de nombreux effets indésirables en lien avec la large distribution de récepteurs muscariniques dans plusieurs organes. Actuellement, la place de ces molécules est marginale dans le traitement de la maladie de Parkinson en raison d'alternatives plus efficaces et mieux tolérées. Leur efficacité est limitée en cas de parkinsonisme iatrogène. Ils contribuent à la prévention de la dystonie aiguë liée à l'utilisation de neuroleptiques de première génération à fortes doses. Lorsque la dystonie aiguë est présente, une solution parentérale est à privilégier, avec un relais possible par les anticholinergiques par voie orale. En cas de dystonie focale, les injections de toxine botulique sont plus efficaces. En cas de dystonie généralisée, les anticholinergiques ont une efficacité modérée.

MOTS-CLÉS : *Anticholinergiques - Maladie de Parkinson - Dystonie - Neuroleptiques*

USE OF CENTRAL ANTICHOLINERGICS IN 2022

SUMMARY : Cholinergic antagonists have been used for 60 years in the treatment of movement disorders. Their effect arises from a modulating activity within basal ganglia motor circuitry. Due to diffuse distribution among many organs, anticholinergic medications have numerous adverse effects. Nowadays, the indication of these molecules in the treatment of Parkinson disease is reduced, due to more effective and better tolerated alternatives. Iatrogenic parkinsonism is hardly alleviated by anticholinergics. These medications allow to prevent acute dystonic reactions induced by highly-dosed first generation antipsychotic agents. Once acute dystonia has appeared, parenteral treatment is to be preferred, but oral cholinergic antagonists may be used after the acute phase to prevent relapse. Botulinum toxin is preferred to anticholinergics for focal dystonia. In generalized dystonia, anticholinergic moderately alleviate symptoms.

KEYWORDS : *Cholinergic antagonists - Parkinson disease - Dystonia - Antipsychotic agents*

INTRODUCTION

Depuis les années 50, des molécules anticholinergiques synthétiques sont utilisées dans la maladie de Parkinson, pour traiter les symptômes moteurs (1). Actuellement, seules trois de ces molécules sont encore disponibles en Belgique. Ce sont le bipéridène (Akineton®), la procyclidine (Kemadrin®) et le trihexyphénidyle (Artane®).

Ces trois molécules sont des antagonistes muscariniques, avec un tropisme pour les récepteurs muscariniques M1 (et en second lieu M4), une biodisponibilité orale élevée, et une bonne pénétration au sein du système nerveux central (2).

MODE D'ACTION

LOCALISATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES

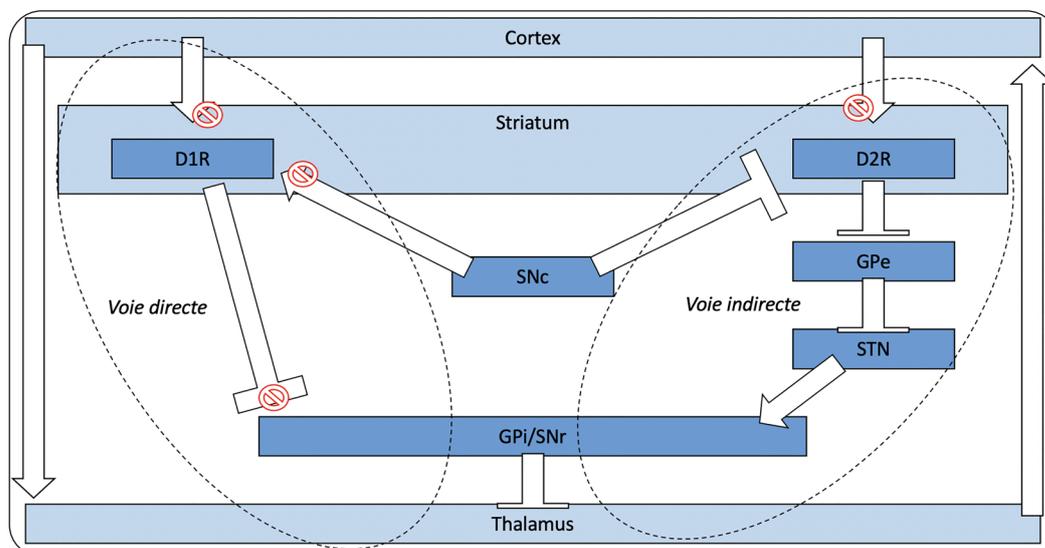
Leur efficacité, d'abord constatée de façon empirique (1), a été, par la suite, attribuée à un meilleur équilibre dans la balance dopamine-

acétylcholine, perturbée en cas de maladie de Parkinson en raison d'un déficit en dopamine (2, 3). L'acétylcholine est un médiateur répandu dans le système nerveux central (SNC). Pour rappel, outre les récepteurs muscariniques, des récepteurs nicotiques sont présents. Les effets de la stimulation de ces récepteurs ne sont pas identiques. En particulier, la stimulation de récepteurs nicotiques dans le striatum peut majorer la transmission dopaminergique (4). Dans le domaine précis du contrôle moteur, les récepteurs muscariniques (en particulier M4) jouent un rôle important de modulation complexe. Les neurones cholinergiques peuvent être soit locaux (interneurones striataux), soit distants (noyau pédonculopontin, aire tegmentale latéro-dorsale) (3, 5). Rappelons également la présence de récepteurs muscariniques ailleurs dans le SNC (cortex et régions hippocampiques en particulier) (6, 7). Les types M1 y sont plus abondants. Outre cette différence de répartition anatomique, le sous-type de récepteur muscarinique a un impact sur l'excitabilité neuronale (schématiquement, nous résumerons en décrivant M1, M3 et M5 comme excitateurs et M2 et M4 comme inhibiteurs) (7).

RÔLE DES RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES M4

Intéressons-nous plus particulièrement au récepteur M4, le plus utile dans la physiologie des mouvements anormaux (Figure 1). Ce récepteur est présent sur les neurones contenant des récepteurs dopaminergiques D1 (de la

(1) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Schéma simplifié du fonctionnement des noyaux gris centraux

Les flèches pleines indiquent une stimulation, et les flèches avec barre une inhibition. Les cercles barrés représentent l'action spécifique de l'acétylcholine sur les récepteurs M4.

voie «directe»). La production de l'AMPC y est majorée par la dopamine et réduite par l'acétylcholine. La libération de GABA par le neurone striatal à récepteur D1 est proportionnelle au taux d'AMPC. Cette libération de GABA inhibe la voie de sortie (GABAergique elle aussi) des noyaux gris centraux et permet donc l'activation motrice thalamo-corticale (5). En outre, la terminaison synaptique des afférences excitatrices corticales contient aussi des récepteurs M4, dont l'activation réduit la transmission glutamatergique. Enfin, la libération de dopamine est réduite par les endocannabinoïdes (2-ara-chidonoylglycérol) produits par les neurones à récepteurs D1 suite à l'activation des récepteurs M4 (5). L'activation M4 réduit donc trois facteurs distincts : l'activation glutamatergique des voies directe et indirecte, la libération de dopamine au niveau de la voie directe, et la sensibilité de la voie directe à l'activation dopaminergique. L'effet global est une diminution de l'excitation motrice corticale.

Outre cet effet de modulation des mouvements, le récepteur M4 serait impliqué dans l'humeur, et pourrait avoir des effets antipsychotiques (5).

RÔLES DES AUTRES RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES

Les autres récepteurs sont également impliqués dans le contrôle moteur, mais de manière moins importante. M1 est présent dans les

noyaux gris centraux, mais surtout dans le cortex, en particulier frontal, et dans les régions hippocampiques (6, 7).

Les récepteurs M2 sont impliqués, quant à eux, dans l'autorégulation (un antagonisme M2 tendra à majorer le tonus cholinergique central) et dans la réduction du tonus dopaminergique. Enfin, l'effet notable des récepteurs M2 est périphérique, avec des effets myocardiques inotrope et chronotrope négatifs (6).

Les récepteurs M3 sont surtout périphériques, et activent la musculature lisse au niveau digestif et urinaire, et des voies respiratoires (7). La sécrétion salivaire et la taille pupillaire sont aussi influencées par les récepteurs M3 (7).

Les récepteurs M5, enfin, auraient un effet positif sur la fonction dopaminergique centrale (8).

EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICHOLINERGIQUES

Les effets indésirables des anticholinergiques sont aisément déduits de la localisation des récepteurs à l'acétylcholine et des effets physiologiques de leur stimulation (Tableau I). On gardera à l'esprit les contre-indications à leur utilisation : glaucome, affections obstructives du tractus gastro-intestinal ou du tractus uro-génital, et démence (9).

Tableau I. Résumé des effets indésirables des anticholinergiques selon l'organe et le récepteur

Type de récepteur	Organe impliqué	Type d'effet indésirable
M1	Hippocampe	Troubles amnésiques
		Pathologie Alzheimer ?
	Cortex cérébral et noyaux gris centraux	Troubles attentionnels
		Troubles dysexécutifs
		Hallucinations
		Confusion
		Psychose
		Dyskinésies ?
M2	Cœur	Tachycardie
		Arythmie
M3	Estomac	Réduction de vidange, nausées
	Intestin/côlon	Constipation
		Iléus
	Vessie	Rétention urinaire
	Glandes exocrines	Xérostomie
		Xérophtalmie
		Xérose cutanée
	Œil (corps ciliaire)	Mydriase
		Déficit d'accommodation
		Majoration de la pression oculaire

Classiquement, les patients se plaignent de palpitations avec tachycardie, de constipation avec nausées, voire d'iléus paralytique, de rétention urinaire, de vue trouble avec mydriase et déficit d'accommodation, de xérophtalmie, de xérostomie, et d'hyposudation (7, 9). On observe, par ailleurs, une augmentation de la pression intra-oculaire.

Les effets indésirables centraux sont particulièrement redoutés : apparition ou aggravation de troubles cognitifs (avec, surtout, une atteinte dysexécutive et des troubles attentionnels en cas de maladie de Parkinson), épisodes confusionnels, hallucinations, voire épisodes de psychose. Un risque de crise d'épilepsie a été décrit (7, 9). En outre, dans l'indication de prévention ou de traitement du parkinsonisme iatrogène, il faut être attentif à la possible majoration des dyskinésies tardives, en raison de l'action anticholinergique.

Une étude anatomopathologique a soulevé un effet indésirable à investiguer : les anticholinergiques augmenteraient le risque de développer une pathologie de type Alzheimer en cas d'utilisation prolongée (10).

INDICATIONS DES ANTICHOLINERGIQUES

MALADIE DE PARKINSON

L'indication remonte à la période antérieure à la découverte de la lévodopa (1). Depuis lors, ces médicaments sont toujours utilisés, quoique la fréquence d'utilisation décroisse. Il n'y a pas eu d'étude contrôlée randomisée, vu l'ancienneté de ces médications. Dans ces conditions, l'efficacité contre placebo est présente, mais dans de petites études de faible qualité (11). La collecte des effets indésirables souffre du même type de biais. En outre, il n'y a pas de comparaison directe avec d'autres classes thérapeutiques (11, 12). Il est révélateur que les recommandations internationales du traitement de la maladie de Parkinson par les anticholinergiques n'ont plus été mises à jour depuis 2002. Le traitement par anticholinergiques des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson est reconnu comme potentiellement efficace, et cliniquement utile (sur base de la longue utilisation surtout, de l'aveu des auteurs) (11). Les anticholinergiques seraient particulièrement utiles dans le traitement du

tremblement (un anticholinergique ancien, qui n'est plus disponible, avait d'ailleurs le nom évocateur de Tremblex®) quoique cette information reste débattue (11, 12), et particulièrement adaptés aux patients jeunes, moins à risque de développer des effets secondaires. Pourtant, l'utilisation d'anticholinergiques est sujette à caution et la balance bénéfice-risque appelle à son éviction (12). L'impact professionnel et familial des manifestations indésirables plaide contre l'utilisation des anticholinergiques chez les patients avec maladie de Parkinson (surtout qu'il existe des alternatives plus efficaces et mieux tolérées), *a fortiori* si le risque de développer une pathologie de type Alzheimer s'avère exact (10). D'une façon générale, l'augmentation du risque de démence ne devrait pas être oubliée (13). Le traitement de base de la maladie de Parkinson repose donc, avant tout, sur la lévodopa.

PARKINSONISME IATROGÈNE

Parmi les patients schizophrènes, un patient sur huit montre des signes de parkinsonisme dans une étude pourtant peu sensible, de l'aveu même des auteurs (population de patients «stables», et seuil élevé de définition du syndrome extrapyramidal) (14). La prévention du syndrome parkinsonien iatrogène est d'autant plus importante que l'âge moyen des patients n'est que de 32 ans (14). De façon attendue, la prise de neuroleptiques de première génération est associée à un plus grand risque de parkinsonisme iatrogène (15). Les anticholinergiques ne suffisent pas à prévenir le parkinsonisme secondaire (14). En outre, ils tendent à augmenter le risque de dyskinesies tardives (16, 17). Il est de loin préférable d'utiliser des neuroleptiques de nouvelle génération sans anticholinergiques, que de combiner anticholinergiques et neuroleptiques de première génération (15, 18). L'attitude idéale est de choisir la dose minimale active, de réévaluer régulièrement l'adéquation du traitement à la situation clinique, voire son indication (18). En cas de syndrome extrapyramidal persistant, ou d'impossibilité de sevrage, l'ajout d'un traitement antiparkinsonien est une option très imparfaite. L'utilisation d'agents dopaminergiques est particulièrement risquée chez des patients schizophrènes, et peut majorer les dyskinesies sous-jacentes. Les anticholinergiques majorent les troubles du comportement. L'amantadine semble d'une efficacité similaire pour un meilleur profil de sécurité (tant sur le plan cognitif et autonome que sur les dyskinesies) (18). Cependant, ce médicament n'est plus disponible en Belgique depuis 2010, ce qui est peut-être regrettable !

DYSTONIE ET DYSTONIE AIGUË

La dystonie aiguë est une complication redoutée, potentiellement mortelle, des traitements anti-dopaminergiques tels que les neuroleptiques. Des anticholinergiques sont parfois recommandés avant l'utilisation de fortes doses de neuroleptiques de première génération (18, 19) mais il n'y a pas d'étude récente de qualité à ce sujet. Il n'y a pas non plus d'élément en faveur de cette prophylaxie avant un traitement par neuroleptiques de seconde génération. Dans tous ces cas, l'utilisation des anticholinergiques doit être de courte durée : la dystonie aiguë survient dans les premiers jours de l'instauration du traitement (18, 19).

Si la réaction dystonique aiguë se produit, la diphényldramine est le premier choix (18) : le Benadryl® n'est plus disponible en Belgique et cette molécule existe encore sous le nom de Nustasium®, utilisée pour les troubles de l'endormissement. En son absence, la prométhazine (Phenergan®) se révèle efficace (19), mais peut aussi, rarement, induire des réactions dystoniques par son faible effet antagoniste D2. Ce dernier médicament n'est cependant plus commercialisé en Belgique non plus. Ces deux traitements sont des antihistaminiques H1 (d'où l'effet sédatif), avec un effet anticholinergique associé. Une méta-analyse rapporte que la prométhazine en injection intramusculaire supprime le risque de dystonie due à l'halopéridol, également administré par voie intramusculaire pour des cas d'agitation sévère (20).

Un relais du traitement aigu par de la prométhazine ou du trihexyphénydyle (Artane®) par voie orale est recommandé, pour éviter les rebonds (19).

En ce qui concerne la dystonie non liée aux neuroleptiques, l'utilisation des anticholinergiques est limitée par le profil d'effets indésirables, surtout pour la dystonie focale (en particulier le blépharospasme ou la dystonie cervicale, particulièrement bien traités par la toxine botulique) (21, 22). En cas de dystonie généralisée, après un essai de lévodopa, les anticholinergiques (en particulier le trihexyphénydyle, seul testé en étude contrôlée et randomisée) sont d'une efficacité prouvée, mais modeste (amélioration clinique partielle chez 20 à 70 % des patients selon les études) (22-24). La tolérance est souvent meilleure qu'en cas de maladie de Parkinson car les patients sont plus jeunes (21, 22, 24).

CONCLUSION

Les anticholinergiques n'ont plus guère d'indication dans le traitement de la maladie de Parkinson, en raison de la présence d'alternatives thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées. En ce qui concerne le traitement associant d'emblée un anticholinergique à un neuroleptique pour en limiter les manifestations indésirables (approche thérapeutique ancienne qui n'est plus d'actualité), il est préférable maintenant d'éviter les neuroleptiques de première génération, à la fois pour limiter le parkinsonisme iatrogène et pour réduire le risque de dyskinésies tardives. Un effet potentiel des anticholinergiques serait de réduire le risque de dystonie aiguë, lors de l'utilisation de fortes doses de neuroleptiques fortement anti-dopaminergiques, chez un sujet jeune. L'utilisation devrait être de courte durée, idéalement, pour limiter le risque de développer des troubles cognitifs ou de déstabiliser l'affection psychiatrique. En cas de dystonie, l'efficacité du trihexyphénidyle est prouvée, mais reste assez réduite. La tolérance est meilleure chez les sujets jeunes, mais ne doit pas faire perdre de vue le potentiel développement de pathologie de type Alzheimer en cas d'utilisation prolongée. Sauf en cas de développement des anti-muscariniques spécifiques M4, la place des anticholinergiques est donc limitée dans le traitement ou la prévention des mouvements anormaux.

Les anticholinergiques centraux actuels conservent une place - surtout par défaut d'alternatives - dans le traitement de la dystonie généralisée et dans la prévention et le traitement de la dystonie aiguë induite par neuroleptiques. Dans le traitement de la maladie de Parkinson, leur place est, au plus, marginale et exceptionnelle. La prévention du parkinsonisme par cette classe thérapeutique ne devrait plus être proposée.

BIBLIOGRAPHIE

- Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord* 2015;**30**:4-18.
- Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharm Sci* 1999;**2**:39-46.
- Plotkin JL, Goldberg JA. Thinking outside the box (and arrow): current themes in striatal dysfunction in movement disorders. *Neuroscientist* 2019;**25**:359-79.
- Threlfell S, Lalic T, Platt NJ, et al. Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons. *Neuron* 2012;**75**:58-64.
- Moehle MS, Conn PJ. Roles of the M4 acetylcholine receptor in the basal ganglia and the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 2019;**34**:1089-99.
- Eglen RM. Overview of muscarinic receptor subtypes. In: Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM, editors. *Muscarinic Receptors*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg;2012. p3-28.
- Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol* 2006;**26**:219-33.
- Steidl S, Miller AD, Blaha CD, Yeomans JS. M₃ muscarinic receptors mediate striatal dopamine activation by ventral tegmental morphine and pedunculopontine stimulation in mice. *PLoS One* 2011 Jan;**6**:e27538.
- Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. [Updated 2022 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/>.
- Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003;**54**:235-8.
- Rascol O, Goetz C, Koller W, et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: An evidence based assessment. *Lancet* 2002;**359**:1589-98.
- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev* 2003;**2002**:CD003735.
- Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018;**361**:1-12.
- Misdráhi D, Tessier A, Daubigney A, et al. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2019;**80**:18m12246.
- Leucht S, Corves C, Arbt D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:31-41.
- Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. *Br J Psychiatry* 1990;**156**:412.
- Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;**68**:37-49.
- Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018;**17**:341-56.
- Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;**319**:623-6.
- Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, et al. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:1869-79.
- Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Neurotherapeutics* 2014;**11**:139-52.
- Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord* 2013;**28**:1001-12.
- Woo KA, Kim HJ, Yoo D, et al. Patient-reported responses to medical treatment in primary dystonia. *J Clin Neurosci* 2020;**75**:242-4.
- Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 2016;**3**:19.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Parmentier E, Service de Neurologie, CHU Liège Belgique.
Email : eparmentier@chuliege.be