

Antipsychotiques et acétylcholine: état des connaissances

Michel Floris, Damien Lecompte, Laurent Mallet, Haitham Mourad,
André-Roch De Nayer, Frans Vandendriessche, Claudine Mertens, Johan Detraux

Acétylcholine

• Découverte

Alors que l'acétylcholine (ACh) a été synthétisée pour la première fois en 1867, son importance biologique n'a été comprise que plusieurs années plus tard. Elle conserve une place centrale en neuropharmacologie, car il s'agit du premier neurotransmetteur qui a été identifié.

"L'acétylcholine fut le premier neurotransmetteur identifié."

Dale (1) observa que les effets de l'application d'ACh mimaient les effets de la stimulation des nerfs parasympathiques. Cette observation fut suivie par les célèbres études de Loewi (2), qui ont démontré que la libération vagale d'une substance chimique ralentissait la fréquence cardiaque (mais initialement Loewi ne savait pas que la substance impliquée était l'ACh). Enfin, Dale et al (3) identifièrent chimiquement l'ACh en tant que neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire squelettique. Malgré ces découvertes précoces, l'ACh s'est avérée une substance difficile à étudier. Les progrès ont dès lors été comparativement lents pendant de nombreuses années (4).

• Neurochimie de l'acétylcholine: synthèse, stockage, libération et inactivation

L'ACh est formée par une seule réaction, réversible, impliquant la condensation de la choline et de l'acétylcoenzyme A (acétyl-CoA). Cette réaction est catalysée par l'enzyme choline-acétyltransférase (ChAT), concentrée au sein du cytoplasme des terminaisons nerveuses cholinergiques. L'acétyl-CoA est formé dans les mitochondries lors de la glycolyse. La choline provient de l'ingestion de lipides alimentaires, et peut également être produite par le foie. Toutes les cellules sont munies d'un système de captation de la choline à faible affinité, utilisé dans la synthèse des phospholipides contenant de la choline. Les neurones cholinergiques disposent toutefois également d'un mécanisme de captation à haute affinité, Na⁺-dépendant, qui fournit la choline pour la formation d'ACh. La vitesse de formation de l'ACh est régie par différents facteurs,

notamment l'inhibition de la ChAT, les effets de saturation, la disponibilité de la choline et des précurseurs de l'acétyl-CoA, ainsi que l'activité neuronale. Lorsque la libération d'ACh est stimulée, par suite de l'augmentation de l'activité neuronale, la synthèse peut temporairement ne pas suivre, ce qui entraîne une déplétion d'ACh au niveau de la terminaison nerveuse. Dans ces conditions, l'administration de choline (in vitro) peut augmenter la synthèse d'ACh et normaliser les concentrations du neurotransmetteur.

L'AChE (acétylcholinestérase) est un des enzymes les plus rapides que l'on connaisse, de sorte que l'action de l'ACh est extrêmement brève. Diverses études ont montré que l'AChE peut également remplir des fonctions non liées à l'inactivation de l'ACh, notamment la modulation de l'excitabilité des cellules dopaminergiques au niveau de la substantia nigra. Différents médicaments interfèrent avec la synthèse, le stockage, la libération ou l'inactivation de l'ACh. La libération de l'ACh est affectée par plusieurs toxines présentes dans la nature, comme la toxine botulinique et la toxine tétanique. Enfin, l'activité cholinergique peut être augmentée par différents inhibiteurs de l'AChE. Ceux-ci comprennent des inhibiteurs réversibles, comme l'édrophonium (utilisé dans le diagnostic de la myasthénie grave), la physostigmine (extraite de la fève de Calabar) et la néostigmine (qui, contrairement à la physostigmine, ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, en raison de son groupe azote quaternaire chargé), ainsi que des composés organophosphorés irréversibles hautement toxiques tels que le Sarin, le Soman, le Tabun et le DFP (diisopropylfluorophosphate) (5).

• Anatomie et physiologie des systèmes cholinergiques

L'ACh est largement distribuée au sein du système nerveux périphérique et du système nerveux central. Elle est utilisée comme transmetteur par les neurones moteurs de la corne ventrale de la moelle épinière et des nerfs crâniens III, IV, V, VI, VII et XII. L'ACh est par conséquent libérée au niveau des jonctions neuromusculaires, où elle a pour fonction de stimuler la contraction musculaire (le sulfate de magnésium diminue les contractions musculaires et bloque la transmission

neuromusculaire périphérique en réduisant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire). L'ACh joue aussi un rôle majeur au niveau du système nerveux autonome, car elle constitue le principal transmetteur libéré par les fibres préganglionnaires parasympathiques et sympathiques, ainsi que par la plupart des fibres postganglionnaires parasympathiques.

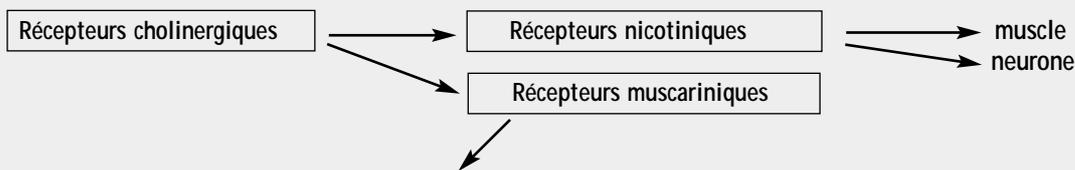
Les neurones cholinergiques du cerveau peuvent se répartir en plusieurs groupes. Le complexe strié comprend de nombreux interneurons cholinergiques qui jouent un rôle important dans le fonctionnement du système moteur extrapyramidal. Le prosencéphale basal comporte un groupe fort étudié de neurones contenant de l'ACh. Ces cellules innervent le cortex cérébral et l'hippocampe, et seraient impliquées dans différents aspects des processus d'apprentissage, de mémoire et d'attention. Les deux autres grands groupes de cellules cholinergiques sont situés dans le diencéphale et le ponto-mésencéphale.

"L'acétylcholine est principalement transmise par les neurones moteurs, les fibres autonomes pré- et postganglionnaires, les interneurons striés et les neurones du prosencéphale basal."

Comme pour la plupart (si pas la totalité) des neurotransmetteurs, de multiples sous-types de récepteurs de l'ACh ont été identifiés. La distinction la plus fondamentale différencie les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques, appelés ainsi en raison de leur sensibilité aux alcaloïdes végétaux que sont la nicotine et la muscarine. Les récepteurs nicotiques font partie de la superfamille des canaux contrôlés par interaction ligand-récepteur, mais les récepteurs muscariniques sont couplés à des protéines G, responsables de la diversité de leurs effets. Les deux types de récepteurs peuvent encore être différenciés davantage (Figure 1).

Les recherches actuelles ont pour but de mettre au point des agonistes et des antagonistes muscariniques sélectifs des différents sous-types, de façon à moduler spécifiquement l'activité cholinergique centrale avec un minimum d'effets secondaires périphériques. On espère que ces molécules pourront être utiles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et

Figure 1: Différenciation des neurones cholinergiques (6).



- M₁ **localisation:** pré- et postsynaptique: SNC, ganglions autonomes.
physiologie: active la phospholipase C via la protéine G; diminue la perméabilité membranaire au K⁺.
comportement: régulation de la mémoire et de la vigilance.
- M₂ **localisation:** pré- et postsynaptique: tissu cardiaque, minime au niveau du SNC.
physiologie: inhibe l'adénylcyclase via la protéine G; augmente la conductance du K⁺.
comportement: régulation de l'activité cardiaque.
- M₃ **localisation:** pré- et postsynaptique: muscle lisse, glandes sécrétoires.
physiologie: active la phospholipase C.
comportement: effets principalement périphériques.

d'autres formes de démence pouvant impliquer des déficits de la fonction acétylcholinergique (5).

• **Fonctions comportementales et neurocognitives de l'acétylcholine**

Un rôle comportemental important proposé pour l'ACh est la régulation des états de veille et de sommeil. Plusieurs éléments suggèrent que l'ACh pourrait jouer un rôle central dans le système ascendant d'activation réticulaire, un circuit complexe du tronc cérébral, impliqué dans la stimulation de l'éveil cortical (désynchronisation de l'EEG) et des états comportementaux de vigilance et d'attention. La transition normale entre le sommeil et la veille est associée à une augmentation des décharges provenant des neurones cholinergiques du tronc cérébral et du prosencéphale basal. De plus, la stimulation pharmacologique de l'activité cholinergique entraîne une augmentation de la vigilance corticale.

L'ACh a en outre été impliquée dans la stimulation de la phase de sommeil appelée le sommeil REM. Des études chez l'être humain ont documenté une réduction du temps de latence avant le début du sommeil REM après injection intraveineuse d'arécoline ou de physostigmine. Le traitement par des antagonistes muscariniques a par ailleurs empêché l'effet sur le sommeil REM lors d'études chez le félin et chez l'être humain. Les groupes cellulaires cholinergiques PPT et LDT du ponto-mésencéphale seraient aussi probablement la source de la régulation cholinergique du sommeil REM,

particulièrement en ce qui concerne la désynchronisation EEG corticale, les mouvements oculaires rapides et les ondes PGO.

"L'acétylcholine régule les états de veille, le sommeil et les processus cognitifs tels que l'apprentissage, la mémoire et l'attention."

Une seconde fonction importante de l'ACh concerne les processus cognitifs tels que l'apprentissage, la mémoire et l'attention. Des études chez l'animal ont régulièrement montré que le blocage des récepteurs muscariniques peut perturber tant l'acquisition que la rétention de diverses tâches apprises. De même, on a montré que l'administration de scopolamine à des êtres humains perturbe la mémoire à long terme, en particulier la mémoire déclarative. L'examen du cerveau de patients AZ a montré une perte importante de neurones cholinergiques au niveau du noyau basal et une déplétion concomitante d'ACh au niveau du prosencéphale. Des effets similaires, mais moins sévères, ont parfois été observés sur des cerveaux âgés, non AZ. De plus, des études chez l'animal ont montré que des lésions excitotoxiques du noyau basal entraînent des déficits de l'apprentissage et de la mémoire. Combinées, ces observations ont engendré l'hypothèse de l'altération cholinergique de la mémoire avec l'âge. Des études ultérieures ont toutefois soulevé un certain doute à propos de cette hypothèse simple, mais en ce qui concerne le rôle présomptif du noyau basal et les effets produits par le blocage ou l'atteinte

cholinergique. Une autre possibilité, étayée par des expérimentations animales et humaines, est que la fonction majeure de la projection cholinergique prosencéphalique consisterait à stimuler les processus de l'attention, plutôt que de faciliter l'apprentissage et la mémoire en soi. La poursuite des recherches devrait aider à élucider la nature exacte des fonctions cognitives influencées par l'ACh. L'hypothèse de l'attention est intéressante, car elle semble intégrer les rôles de ce neurotransmetteur dans les processus sensoriels, l'apprentissage et la mémoire. D'un autre côté, il serait prématuré de conclure que l'ACh ne joue aucun rôle dans le stockage de l'information. Au fur et à mesure que ces recherches progressent, nous espérons que l'on mettra au point des agents capables de corriger, du moins dans une certaine mesure, la perte catastrophique des capacités cognitives observée chez les patients AZ (5).

Effets anticholinergiques des antipsychotiques et des anticholinergiques

• **Effets anticholinergiques**

On observe l'une ou l'autre forme d'effets secondaires anticholinergiques chez 10 à 50% des patients traités, et ces effets peuvent être particulièrement gênants chez les patients âgés (par exemple chez les hommes âgés souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate). De plus, ces symptômes peuvent influencer la réponse

du patient aux programmes psychosociaux ou aux programmes de réhabilitation, et ils peuvent hypothéquer les efforts de l'individu pour s'intégrer dans la société (7).

“Les effets secondaires anticholinergiques des psychotropes et des antiparkinsoniens peuvent influencer négativement la réhabilitation des patients.”

Les effets anticholinergiques peuvent être répartis en effets périphériques et en effets centraux (8). Les effets périphériques concernent différents systèmes et peuvent diminuer substantiellement la qualité de vie. Ils se manifestent par une sécheresse buccale, une sécheresse oculaire, une augmentation de la pression intraoculaire, des troubles de l'accommodation visuelle, une aggravation du glaucome à angle fermé, une sécheresse cutanée, des rougeurs cutanées, une tachycardie, une constipation, un iléus paralytique, une stomatite, un épaissement des sécrétions pulmonaires, une rétention urinaire, à l'origine d'infections, voire d'une insuffisance rénale, et une éjaculation retardée ou rétrograde (9-12). Les effets anticholinergiques centraux comprennent une altération de la mémoire, une altération cognitive généralisée, une confusion, une hyperthermie, des hallucinations et des délires (7, 8, 11, 12).

Effets anticholinergiques périphériques

Xérostomie (sécheresse buccale)

La xérostomie concerne jusque 60% des patients sous antipsychotiques (11). En cas de modification quantitative ou qualitative de la salive, les patients peuvent présenter n'importe lequel des signes ou symptômes énumérés au tableau 1.

Une bouche sèche peut hypothéquer la santé buccale (14). La perte du rôle tampon et de la fonction bactériostatique de la salive peut augmenter l'incidence des caries dentaires, de la candidose ou de la sialoadénite aiguë (10, 13, 15, 16). Sucrer des bonbons ou boire des limonades pour tenter de soulager la sécheresse buccale peut encore augmenter le risque d'infection dentaire (10, 11). La perte de la lubrification orale peut aussi entraîner des difficultés lors de la mastication et de la déglutition (particulièrement pour les

Tableau 1: Signes et symptômes de la xérostomie (13).

Sécheresse buccale
Sensibilité, inflammation ou ulcères de la langue ou de la muqueuse buccale
Chéilite
Troubles du goût ou de la sensibilité de la langue
Difficultés de mastication, de déglutition ou d'élocution
Problèmes récents d'adaptation de prothèse dentaire
Augmentation des caries dentaires
Candidose
Sialoadénite aiguë

aliments solides), ainsi que des problèmes d'élocution ou d'adaptation des prothèses dentaires (10, 13). Les antipsychotiques avec une activité anticholinergique peuvent perturber le réflexe pharyngé et exposer les patients à un risque d'aspiration, particulièrement si la déglutition est déjà perturbée. La dyskinésie tardive peut être un facteur supplémentaire compliquant ce réflexe (10).

Enfin, la xérostomie peut entraîner le patient à boire excessivement et provoquer une polyurie, ce qui ne favorise pas l'observance thérapeutique (13). La polydipsie est un problème multifactoriel qui a de nombreuses conséquences.

La xérostomie est un effet secondaire anticholinergique fréquent, associé aux antipsychotiques légers et aux antiparkinsoniens (13, 17). On ignore si une véritable tolérance se développe à cet effet secondaire, c'est-à-dire si la production de salive s'améliore lorsque le patient continue à prendre son traitement. Cliniquement, la plupart des patients notent une amélioration au fil du temps (13). Un facteur confondant potentiel, dans l'évaluation des effets xérostomiques des psychotropes, est la capacité des phénomènes psychologiques, comme la peur ou le stress, à réduire la production de salive (18).

Lorsque c'est cliniquement possible, le traitement débutera par l'élimination des médicaments dont on sait qu'ils induisent une xérostomie, ou leur substitution par des médicaments moins anticholinergiques. Les chewing-gums sans sucre (les

produits sucrés sont un bon milieu de culture pour les infections fongiques, comme la moniliase, et augmentent aussi l'incidence des caries dentaires) ou le fait de sucer des bonbons durs, surtout acides, stimule la production de salive. Les carottes et le céleri sont uniquement efficaces si le patient prend de l'eau en mâchant (13, 15). La salive artificielle (carboxyméthylcellulose) est disponible sous diverses préparations en vente libre (p.ex. Sulfarlem®, Oralbalance®), et est jugée acceptable et utile par un quart à un tiers des patients xérostomiques (19). On évitera les lavages de bouche et les tampons au citron et à la glycérine, car ils ont un effet desséchant et peuvent aggraver la sécheresse buccale et l'irritation. Le chlorure de bétanécól (Muscaran®), un agoniste cholinergique de synthèse, sera utilisé avec prudence chez les sujets âgés ou en cas d'hypotension, de pathologies cardiaques ou d'arythmies, en raison de son potentiel d'effets vagomimétiques (nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, transpiration profuse, bradycardie et hypotension).

On ne soulignera jamais assez à quel point il est important de donner des conseils aux patients xérostomiques au sujet du risque accru d'infection dentaire (13). Il faut les guider en matière d'hygiène dentaire et procéder à des contrôles dentaires réguliers pendant le traitement (14).

“Sécheresse buccale, augmentation de la pression intraoculaire, vision trouble, constipation et rétention urinaire sont les effets secondaires anticholinergiques périphériques les plus fréquents.”

Rétention urinaire

La rétention urinaire peut être une cause importante d'inconfort et d'inquiétude, particulièrement en cas d'hypertrophie prostatique (16). Si des difficultés surviennent chez des patients prenant certains antipsychotiques (p.ex. la chlorpromazine ou la thioridazine), il peut être suffisant de réduire la posologie ou de passer à un médicament moins anticholinergique (halopéridol, trifluopérazine, thiothixène). Les antiparkinsoniens tels que la bengtropine, la bipéridine et la trifluopérazine étant des anticholinergiques puissants, leur utilisation avec des antipsychotiques peut être particulièrement délicate (voir aussi les facteurs de risque). Ces médicaments ont également

une activité agoniste noradrénergique, ce qui peut encore contribuer aux difficultés urinaires.

Constipation

Les médicaments anticholinergiques diminuent la motilité duodénale, les contractions et le transit colique. Ils inhibent aussi le réflexe gastrocolique, c'est-à-dire l'augmentation postprandiale de l'activité colique sur laquelle certaines personnes se basent pour régulariser leur transit (13). C'est pourquoi, une fois encore, les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (voir facteurs de risque).

La constipation peut être la manifestation d'un iléus paralytique, lequel peut être fatal s'il n'est pas traité. Le traitement consiste à diminuer la dose de médicament lorsque c'est possible, à corriger l'équilibre hydro-électrolytique et, si nécessaire, à rétablir la continuité et la fonction intestinales (20).

Les cas légers peuvent se traiter par le régime, l'augmentation de l'apport liquidien et l'exercice physique. Les laxatifs seront utilisés à la plus petite dose efficace. L'excès de laxatifs stimulants peut provoquer des lésions du plexus myentérique, les cellules nerveuses intrinsèques de la paroi du côlon, avec à la clé une diminution supplémentaire de la motilité colique (13).

Dysfonctions sexuelles

Les dysfonctions sexuelles peuvent être divisées en trois catégories reflétant les perturbations des aspects séquentiels du cycle normal de réponse sexuelle:

- l'intérêt sexuel (libido),
- l'excitation physiologique (comprenant la lubrification chez la femme et la fonction érectile chez l'homme),
- l'orgasme (incluant l'éjaculation chez l'homme) (21).

Outre les facteurs psychologiques et organiques, des mécanismes sérotoninergiques, adrénérgiques et cholinergiques ont été associés à des dysfonctions sexuelles (8). La dilatation artériolaire et l'engorgement pénien qui en résulte sont influencés par une stimulation cholinergique. L'érection clitoridienne de la femme et la réaction de congestion-lubrification vulvo-vaginale sont probablement gouvernées par des mécanismes similaires. La véritable éjaculation (stade précédant

l'expulsion) nécessite une contraction du col de la vessie, laquelle est transmise via des fibres α -adrénérgiques parallèlement à la stimulation cholinergique, qui est nécessaire à la relaxation du sphincter externe de l'urètre lors de l'éjaculation (22). Les agents à propriétés anticholinergiques peuvent réduire l'excitation sexuelle. Chez le sujet âgé, les antipsychotiques hautement anticholinergiques et α -adrénérgiques (p.ex. la chlorpromazine et la thioridazine) ont été associés à une dysfonction érectile et à des troubles de l'éjaculation (16). Les agents anticholinergiques peuvent interférer avec l'éjaculation et l'orgasme. Les effets anticholinergiques qui diminuent les sécrétions membranaires devraient également réduire la lubrification vaginale, perturber la fonction sexuelle de la femme et augmenter le risque d'infection (22).

Vue trouble

Les effets anticholinergiques peuvent provoquer des altérations visuelles réversibles. L'incapacité à accommoder le regard sur des objets proches est un effet secondaire oculaire courant de tout anticholinergique puissant. Les troubles de l'accommodation ou la cycloplégie associée à la mydriase (dilatation pupillaire) sont des causes fréquentes de vue trouble.

Certains antipsychotiques pouvant perturber la fonction oculaire via leurs effets anticholinergiques, les patients peuvent se plaindre d'une vision trouble et l'examen peut montrer une mydriase et une perte de l'accommodation (10). Aux stades initiaux de l'administration d'anticholinergiques, la vue trouble concerne environ 30% des patients. L'oeil devient habituellement tolérant à l'action pharmacologique du médicament, et la vue trouble se corrige spontanément. Si ce n'est pas le cas, un agoniste cholinergique typique (pilocarpine) peut être utile (23). Le glaucome à angle fermé atteint exclusivement les yeux présentant physiologiquement un angle antérieur fermé, où le drainage de l'humeur aqueuse vers la chambre antérieure via la pupille est bloqué, ce qui entraîne une augmentation de la pression intraoculaire. Les symptômes du glaucome à angle fermé aigu, liés à l'élévation soudaine et importante de la pression intraoculaire, comprennent une vue trouble, une douleur

intense, un larmolement, un oedème palpébral, une rougeur oculaire, des nausées, des vomissements, une bradycardie et des sudations profuses. Les anticholinergiques ont le potentiel d'induire un glaucome à angle fermé, ou d'aggraver un glaucome chronique en raison de la mydriase (23). C'est pourquoi certains antipsychotiques et certains antiparkinsoniens ne doivent pas être utilisés chez des patients présentant un glaucome à angle fermé non corrigé (12). Les yeux présentant physiologiquement une chambre antérieure à angle ouvert ne développeront pas de glaucome à angle fermé, mais ils pourraient développer un glaucome à angle ouvert. Les anticholinergiques n'affectent toutefois pas le développement ni l'évolution clinique du glaucome à angle ouvert (23).

Effets anticholinergiques centraux

Fonction cognitive

Les études chez l'être humain apportent la preuve directe que des dysfonctions des systèmes neurotransmetteurs dopaminergiques, noradrénérgiques et acétylcholinergiques sont corrélées à la dysfonction cognitive observée dans la schizophrénie (24). Le système cholinergique semble avoir un effet très important de stimulation de la vigilance, qui favorise le traitement des stimuli dans de nombreuses zones corticales intervenant dans les fonctions cognitives. La maladie d'Alzheimer (voir plus loin), au cours de laquelle toutes les fonctions cognitives sont altérées, est caractérisée par des déficiences marquées et généralisées de la fonction cholinergique (25-9). Plus spécifiquement, sur la base de lésions chez l'animal et d'études pharmacologiques, la littérature suggère fortement que l'acétylcholine jouerait un rôle important dans la mémoire, l'apprentissage et l'attention (24). L'altération cognitive pouvant hypothéquer l'indépendance du sujet, les effets anticholinergiques et sédatifs sont donc de la première importance en termes de fonction cognitive (16).

"Les troubles cognitifs, spécifiquement l'atteinte de la mémoire récente et de la mémoire de travail, sont un effet anticholinergique central bien connu."

Il est bien connu que les anticholinergiques altèrent la mémoire (30). La mémoire récente, ou la mémoire de

travail, semble particulièrement vulnérable, alors que la mémoire à long terme et le QI verbal restent relativement intacts (31). Ceci signifie que l'atteinte est liée à un déficit de l'encodage des nouvelles informations, tandis que la récupération des informations encodées avant l'utilisation du médicament n'est pas affectée (32). Les effets des anticholinergiques ont été le plus régulièrement associés au rappel libre, tandis que les résultats impliquant des tâches de rappel associé et de reconnaissance se sont avérés plus mitigés (33). Il a récemment été démontré que la procyclidine (15mg) exerçait des effets négatifs sur la vigilance, sur une série de fonctions mnésiques à long terme telles que la récupération de l'information, la mémoire logique, la mémoire visuelle et la mémoire de travail, de même que sur les mesures du fonctionnement exécutoire chez des êtres humains en bonne santé (86, 87). L'ampleur des effets anticholinergiques sur les fonctions cognitives n'est toutefois pas clairement élucidée (34). C'est pourquoi on peut affirmer avec certitude que les anticholinergiques ont une influence néfaste sur la mémoire et l'apprentissage des patients schizophrènes (34). La plupart des études, mais pas toutes, ont montré que la coadministration d'anticholinergiques à des patients schizophrènes traités par antipsychotiques entraîne une diminution des performances pour les tests portant sur la mémoire à court terme (32). Par conséquent, la puissance des effets anticholinergiques d'un médicament peut perturber ou limiter des fonctions mnésiques spécifiques. Les antipsychotiques ayant un effet anticholinergique appréciable, comme la thioridazine et la chlorpromazine, ont davantage d'effets néfastes sur la mémoire verbale à court terme (35). Dès lors, certains praticiens pourraient être concernés par le fait que les nouveaux antipsychotiques comme l'olanzapine et la clozapine (qui ont tous deux des propriétés anticholinergiques) pourraient aussi principalement altérer la mémoire à court terme (voir 2.d. Effets anticholinergiques des nouveaux antipsychotiques). Les données à ce sujet sont toutefois controversées (32). La clozapine, par exemple, semble avoir un effet favorable sur certaines fonctions cognitives, comme la fluidité verbale et l'attention, et un effet néfaste sur d'autres fonctions, comme la mémoire visuelle (34). Une explication possible à l'effet favorable de la clozapine et de l'olanzapine

sur la plupart des domaines cognitifs est le fait que l'impact clinique des effets anticholinergiques d'un médicament sur la fonction cognitive dépend de ses effets sur d'autres systèmes neurotransmetteurs. Ainsi, les effets anticholinergiques potentiels de l'olanzapine et de la clozapine pourraient être compensés par leurs effets sur les récepteurs dopaminiques D_1 (32). Un autre concept important à cet égard est la charge anticholinergique totale: le fait qu'un patient développe ou non une atteinte cognitive lorsqu'on lui prescrit un médicament particulier dépend de facteurs tels que les comédications susceptibles d'entraîner des effets anticholinergiques, le statut cognitif de départ, les variations pharmacocinétiques individuelles et les modifications pharmacodynamiques qui peuvent accompagner les états pathologiques (28).

Delirium

On a incriminé une altération de la neurotransmission cholinergique dans la pathogénie du delirium, et les médicaments anticholinergiques constituent une importante cause de confusion aiguë. Des études récentes ont suggéré que la charge totale d'anticholinergiques pourrait déterminer le développement d'un delirium, plutôt que l'effet de n'importe quel médicament unique (28).

Si les symptômes psychotiques d'un patient semblent s'aggraver au fil d'un traitement par antipsychotiques, il faut d'abord envisager la possibilité d'un delirium d'origine anticholinergique. Ce syndrome peut s'observer chez certains patients sous l'action des antipsychotiques les plus anticholinergiques, particulièrement la thioridazine (36).

Les antipsychotiques peuvent provoquer un delirium et des états de confusion aigus au début du traitement, ou lors d'une augmentation brutale de la dose, particulièrement la nuit et chez le sujet âgé. Les données de diverses expérimentations chez l'animal et d'études cliniques étayaient l'hypothèse selon laquelle l'acétylcholine est l'un des neurotransmetteurs essentiels dans la pathogénie du delirium. De plus, cliniquement, il y a de bonnes raisons de s'intéresser à l'acétylcholine, particulièrement chez le sujet âgé. Une de ces raisons est le fait que la neurotransmission acétylcholinergique diminue avec l'âge (37). Dans une étude récente, Tune & Egeli (37) ont observé que les taux de delirium des

patients déments étaient significativement plus élevés chez les patients recevant de nombreux anticholinergiques. Les antipsychotiques comme la thioridazine et la chlorpromazine, de même que le nouvel antipsychotique clozapine, ont une activité anticholinergique considérable, ce qui pourrait partiellement expliquer leur propension à provoquer ou à aggraver le delirium (28).

L'état psychotique typiquement produit par les anticholinergiques est un delirium accompagné de signes anticholinergiques périphériques, mais ceci n'est pas systématique, et les hallucinations auditives ou les délires paranoïdes peuvent être à l'avant-plan (38).

Le syndrome anticholinergique central (SAC) survient lorsque la fonction cholinergique est diminuée tant au niveau central qu'au niveau périphérique. On observe un delirium et une suppression parasympathique. Les patients sont souvent confus et agités, présentent un grand nombre de transitions de stade et une diminution de l'activité REM pendant le sommeil (38). Ils peuvent présenter des hallucinations visuelles et auditives et, comme mentionné précédemment, une altération de la mémoire (typiquement de la mémoire récente).

Troubles du sommeil

Les recherches explorant les paramètres du sommeil semblent indiquer que les antagonistes cholinergiques (p.ex. la scopolamine) réduisent la durée du sommeil REM (39). Les études polysomnographiques des effets de la clozapine sur le sommeil nocturne, un des nouveaux agents ayant des propriétés anticholinergiques, donnent des résultats inconstants, probablement par suite d'incohérences méthodologiques. Certaines études semblent indiquer que la clozapine augmente de façon significative la densité REM, mais n'affecte pas la quantité de sommeil REM (40, 41). Cependant, une augmentation du sommeil REM a été décrite chez des patients sous monothérapie par clozapine (42). A propos de l'olanzapine, Salin Pascual et al (43) ont observé que la densité de REM était augmentée dès la seconde nuit sous olanzapine.

Hyperthermie

L'hyperthermie anticholinergique est probablement un effet central avec des conséquences périphériques. Les agents anticholinergiques perturbent la sudation et les pertes thermiques (44, 45). Des

Tableau 2: Diagnostic différentiel du Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) et de l'hyperthermie due aux anticholinergiques (45, 47).

	Syndrome malin des neuroleptiques	Hyperthermie anticholinergique
Mécanisme	Altération et réduction aiguë de l'activité dopaminergique centrale	Blocage des récepteurs muscariniques
Signes et symptômes	<u>Hyperthermie</u> , <u>SEP</u> (rigidité musculaire significative en "tuyau de plomb" – la personne ne peut ni bouger, ni parler, ni avaler), <u>instabilité autonome</u> (fluctuations tensionnelles, fréquence cardiaque élevée, sudations profuses), <u>altération de la conscience</u> (confusion, mutisme, agitation).	<u>Signes de toxicité anticholinergique centrale</u> : confusion, mastication, tremblement, hallucinations, mutisme, myoclonies et agitation. Beaucoup de patients tiraillent les couvertures, les vêtements et les systèmes de contention. Signes périphériques de toxicité anticholinergique: sécheresse buccale et axillaire, mydriase et vue trouble, tachycardie sinusale et rétention urinaire.
Signes spécifiques	82% des cas débutent par des modifications de l'état mental ou une rigidité musculaire. L'hyperthermie et les troubles autonomes surviennent habituellement à un stade ultérieur (p.ex. décompensation complète).	Les aisselles sèches sont l'indicateur le plus spécifique des effets antimuscariniques chez les adolescents et les grands enfants.
Antipsychotiques impliqués	Toutes les classes d'antipsychotiques	Clozapine, dérivés de la phénothiazine

températures corporelles de 40 à 43°C ont été rapportées lors d'intoxications sévères par anticholinergiques, ce qui peut provoquer une cascade de lésions organiques multisystémiques (46). Dans certains cas d'intoxication par anticholinergiques, une hyperthermie significative peut persister pendant plusieurs jours avant le retour à une thermorégulation normale. Durant cette période, la température centrale doit être surveillée étroitement. Les enfants sont particulièrement sujets à l'hyperthermie lors de l'administration de médicaments anticholinergiques, même à des doses faibles. Des composés fortement anticholinergiques, comme la chlorpromazine, interfèrent également avec la régulation de la température (44).

Le patient hyperthermique agité ou présentant des convulsions nécessite un traitement pharmacologique visant à maîtriser la production excessive de chaleur. Le refroidissement externe, les benzodiazépines et la restauration de l'équilibre liquidien sont les plus fiables à cet égard. On utilisera un cathéter urinaire

pour évaluer l'équilibre liquidien, car la plupart de ces patients souffrent de rétention urinaire. Comme l'hyperthermie dangereuse des patients sous anticholinergiques devrait toujours être maîtrisable, l'hyperthermie seule n'est pas considérée comme une indication du traitement par physostigmine (45).

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), un autre exemple d'hyperthermie d'origine médicamenteuse, n'est pas toujours facile à distinguer des autres syndromes hyperthermiques. Dans le tableau 2, nous présentons le diagnostic différentiel entre le SMN et l'hyperthermie due aux anticholinergiques.

Tableau 3: Profil d'effets secondaires anticholinergiques, en relation avec la puissance clinique (10).

Antipsychotique*	Profil d'effets secondaires anticholinergiques
Halopéridol	+
Fluphénazine	++
Thiothixène	++
Trifluopérazine	++
Perphénazine	++
Molindone	+
Loxapine	+++
Chlorpromazine	++++
Thioridazine	+++++

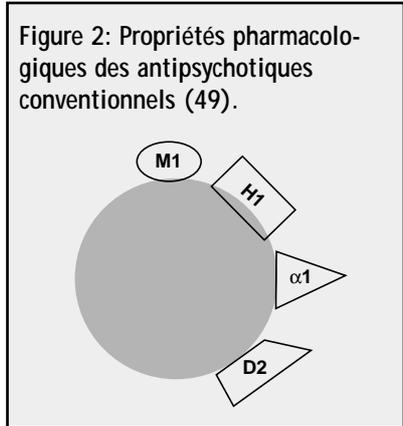
* Antipsychotiques énumérés en ordre décroissant de puissance clinique

• **Antipsychotiques conventionnels**

L'activité anticholinergique (antimuscarinique) varie selon les antipsychotiques (voir tableau 3). Les agents dits à faible puissance sont plus susceptibles de provoquer des effets secondaires anticholinergiques que les agents puissants. La thioridazine, en particulier, est un anticholinergique puissant (12, 48).

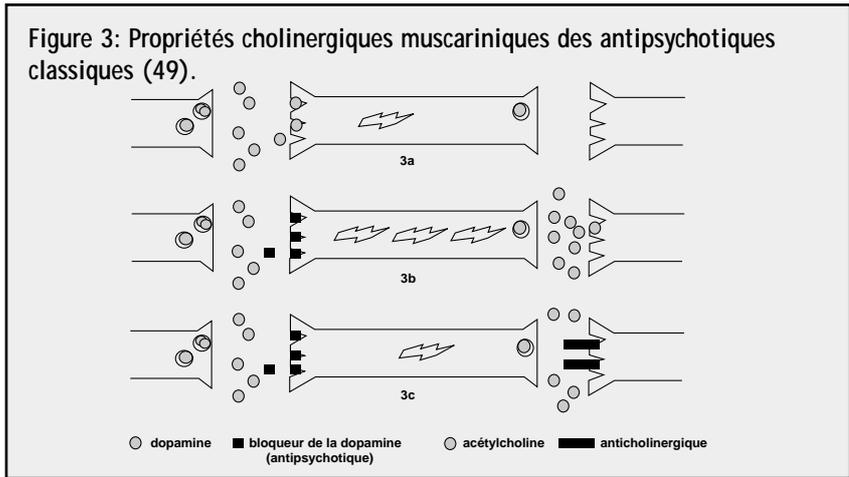
Propriétés cholinergiques muscariniques des antipsychotiques classiques (49)

Outre le blocage des récepteurs D₂ des quatre voies dopaminergiques, les antipsychotiques conventionnels ont d'importantes propriétés pharmacologiques (Figure 2). Une action pharmacologique particulièrement importante de certains antipsychotiques conventionnels est leur capacité à bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques. Ceci peut provoquer des effets secondaires indésirables, comme une sécheresse buccale, une vue trouble, une constipation et un émoussement cognitif. Leurs degrés différents de blocage cholinergique muscarinique peuvent aussi expliquer pourquoi certains antipsychotiques conventionnels ont une plus grande propension à produire des



effets secondaires extrapyramidaux (SEP). En fait, les antipsychotiques conventionnels qui provoquent davantage de SEP sont les agents présentant des propriétés anticholinergiques faibles, et les antipsychotiques conventionnels provoquant moins de SEP sont les agents présentant des propriétés anticholinergiques plus marquées.

Comment le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques réduit-il le SEP provoqué par le blocage du récepteur



D₂ de la dopamine dans la voie nigro-striée? La raison semble être le fait que la dopamine et l'ACh ont une relation réciproque au niveau de la voie nigro-striée. Les neurones dopaminergiques de la voie dopaminergique nigro-striée ont des connexions postsynaptiques avec les neurones cholinergiques. La dopamine inhibe normalement la libération d'ACh par les neurones cholinergiques nigro-striés et supprime donc l'activité de l'acétylcholine à ce niveau (Figure 3a). Si la dopamine ne peut plus supprimer la libération d'acétylcholine parce que les récepteurs dopaminergiques sont bloqués par un antipsychotique conventionnel, l'acétylcholine devient anormalement active (Figure 3b).

"L'usage concomitant d'anticholinergiques durant un traitement antipsychotique peut masquer le développement d'un SEP et ne diminue pas le risque de dyskinésie tardive."

Une façon de compenser cette hyperactivité de l'acétylcholine est de la bloquer par un agent anticholinergique (Figure 3c). Un médicament présentant des effets anticholinergiques diminuera ainsi l'activité excessive de l'acétylcholine, due à la suppression de l'inhibition par la dopamine lorsque les récepteurs dopaminergiques sont bloqués. Si le même médicament présente à la fois des propriétés anticholinergiques et des propriétés de blocage des récepteurs D₂, on observera une forme de compensation du blocage des récepteurs D₂ au niveau de la voie dopaminergique nigro-striée.

Les antipsychotiques conventionnels présentant des propriétés anticholinergiques

puissantes entraînent moins de SEP que les antipsychotiques conventionnels présentant des propriétés anticholinergiques faibles. De plus, les effets du blocage des récepteurs D₂ au niveau du système nigro-strié peuvent être mitigés par la coadministration d'un agent présentant des propriétés anticholinergiques. Ceci avait conduit à la stratégie courante qui consistait à administrer des agents anticholinergiques avec les antipsychotiques conventionnels, afin de réduire les effets secondaires extrapyramidaux.

Hélas, cette utilisation concomitante d'agents anticholinergiques ne diminue pas la capacité des antipsychotiques conventionnels à provoquer une dyskinésie tardive (les signes sont supprimés, mais non la surcharge striée relative). Ceci peut provoquer ou aggraver les effets secondaires bien connus des agents anticholinergiques, tels que sécheresse buccale, vue trouble, rétention urinaire et dysfonction cognitive.

• **Effets anticholinergiques des nouveaux antipsychotiques**

La clozapine a l'activité anticholinergique la plus élevée (voir tableau 4); la rispéridone et la quétiapine ont le moins d'effets anticholinergiques. Bien que la quétiapine soit dépourvue d'affinité antimuscarinique puissante, elle a des effets antihistaminiques significatifs (50). Parmi les autres molécules, l'olanzapine a des effets anticholinergiques élevés, et le sertindole des effets faibles (51).

Tableau 4: Effets secondaires anticholinergiques induits par les antipsychotiques atypiques (16).

	Effets secondaires anticholinergiques
Antipsychotiques classiques	± à +++
Clozapine	+++
Olanzapine	+
Quétiapine	±
Risperidone	±

Clozapine

La clozapine peut fréquemment produire une hypersalivation profonde, souvent prolongée, ainsi que des effets secondaires anticholinergiques (52).

La tachycardie est l'effet secondaire cardio-vasculaire le plus courant lors du traitement par la clozapine (25%). Elle est attribuée aux propriétés anticholinergiques du médicament et à l'augmentation des taux plasmatiques de noradrénaline qu'elle induit. Elle peut répondre à une réduction temporaire de la dose ou à d'autres interventions pharmacologiques. Cet effet secondaire est potentiellement dangereux et nécessite une surveillance clinique attentive (52-4). Les β -bloquants périphériques et la propafénone sont les options thérapeutiques (53-5). Il serait également utile de réduire la consommation de caféine et de cigarettes (53).

Une constipation survient chez 14 à 60% des patients traités par la clozapine, celle-ci pouvant être sévère (54, 56, 57). Trois décès sur iléus sévère et obstruction ont été rapportés (58). La constipation est vraisemblablement due aux propriétés anticholinergiques de la clozapine, et les autres médicaments présentant des propriétés anticholinergiques peuvent encore l'exacerber (56, 57). D'un point de vue clinique, on sera particulièrement attentif aux patients présentant des conditions médicales préexistantes prédisposant à la constipation, et spécialement aux patients présentant des antécédents de mégacolon. Les traitements usuels sont un régime riche en fibres, un apport adéquat de liquides et l'utilisation d'agents augmentant le volume des selles. En cas d'échec, toutefois, les laxatifs non volumiques se sont avérés utiles (53-6). Les patients susceptibles, comme les patients âgés ou les patients présentant des troubles cognitifs d'origine organique,

peuvent présenter une confusion lors du traitement par la clozapine.

Les effets anticholinergiques de la clozapine suggéreraient des effets néfastes sur la mémoire. Il semble que la clozapine puisse avoir un effet favorable sur certaines fonctions cognitives, comme la fluidité verbale et l'attention, et un effet néfaste sur d'autres fonctions (34).

Comme la clozapine peut provoquer une rétention urinaire, il est conseillé d'éviter ce médicament en cas d'hypertrophie prostatique et dans toute situation associée à une vidange incomplète de la vessie (59).

Le mécanisme de la sialorrhée induite par la clozapine est paradoxal, au vu de ses effets anticholinergiques puissants (10, 53). Cette sialorrhée est extrêmement fréquente et survient chez la majorité des patients, en particulier durant la phase initiale du traitement (7, 54). L'incidence mentionnée varie fortement, de 0 à 80% (54).

L'hypersalivation est généralement un effet secondaire bénin, mais les patients décrivent parfois une sensation d'étouffement nocturne, et peuvent même aspirer l'excès de salive. Elle peut être socialement très embarrassante. La physiopathologie de la sialorrhée n'est pas claire (57). Elle pourrait être due à un agonisme M_4 (50, 60). Sur la base de l'aspect α -bloquant, la clonidine pourrait être utilisée avec prudence.

"La clozapine et l'olanzapine ont des effets secondaires anticholinergiques nettement plus importants que les autres nouveaux antipsychotiques."

Risperidone

La rispéridone n'a quasiment pas d'effets anticholinergiques en soi (52, 61). Concernant l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens, Lemmens et al (62) n'ont pas observé de différence signifi-

cative entre les patients sous rispéridone (8mg ou moins) et les patients sous placebo. On détecte dès lors peu d'effets secondaires anticholinergiques avec la rispéridone. Vu son absence relative d'effets extrapyramidaux (doses correspondant à la population âgée), ses effets secondaires anticholinergiques minimes ou nuls, et ses effets apparemment favorables sur la fonction cognitive, la rispéridone peut s'avérer particulièrement utile dans le traitement du delirium et de la démence chez les patients âgés (52). Dans leur étude du petit nombre de données publiées sur l'utilisation des nouveaux antipsychotiques dans le traitement des symptômes comportementaux de démence, Stoppe et al (63) concluent que la rispéridone à doses faibles (0,5 à 2mg/jour) semble particulièrement utile en raison de ses effets secondaires anticholinergiques négligeables.

Olanzapine

La pharmacologie des récepteurs à l'olanzapine étant comparable à celle des récepteurs à la clozapine, on peut s'attendre à ce que les effets secondaires soient similaires à ceux de la clozapine (52, 63). Dans les études cliniques, on constate pour l'olanzapine une incidence modérée d'effets anticholinergiques (64, 65). Dans l'étude olanzapine/chlorpromazine de Conley et al (66), on a observé une sécheresse buccale chez 38% des patients du groupe traité par olanzapine, soit un taux substantiellement plus élevé que ce que l'on attendrait dans un groupe traité par la rispéridone. Tant sous clozapine que sous olanzapine, les effets anticholinergiques centraux sont beaucoup moins fréquents que les effets périphériques (67).

Quétiapine

La quétiapine est l'antipsychotique atypique le plus récent à avoir été approuvé par la FDA, et peu d'études ont jusqu'à présent été publiées sur ce médicament (49). Le blocage du récepteur muscarinique (M_1) par la quétiapine n'entraîne pas de sécheresse buccale, de constipation ou de rétention urinaire (68). La quétiapine semble toutefois plus anticholinergique que la rispéridone ou le sertindole, mais moins que la clozapine ou l'olanzapine (63).

Sertindole

Le sertindole provoque peu ou pas du tout d'effets secondaires anticholinergiques (7, 52, 61, 63).

Zotépine

La zotépine a aussi certaines propriétés anticholinergiques. On décrit fréquemment une sécheresse buccale et une constipation (61).

Ziprasidone

La ziprasidone a une activité anticholinergique très limitée, voire nulle (Schatzberg & Nemeroff, 1998).

Amisulpride

L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques (69, 70).

Facteurs de risque

Antidépresseurs tricycliques (TCA)

Un autre problème concerne l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (TCA), particulièrement les tricycliques tertiaires, car ils sont plus anticholinergiques que les TCA secondaires. En raison de leurs propriétés anticholinergiques, l'interaction des TCA, des antipsychotiques et des antiparkinsoniens peut augmenter les effets anticholinergiques. On peut observer des effets secondaires anticholinergiques avec les IMAO, mais ils sont habituellement moins fréquents et moins sévères qu'avec les TCA. Il faut cependant utiliser ces agents avec prudence lorsque des anticholinergiques sont déjà associés aux antipsychotiques (12). De plus, l'adjonction de TCA ou de SSRI à des antipsychotiques comme la chlorpromazine et l'halopéridol peut augmenter les taux plasmatiques de l'antipsychotique. Pour conclure, on peut dire que l'administration concomitante d'anticholinergiques, comme des agents antiparkinsoniens et des TCA, et d'antipsychotiques "légers", peut potentialiser les effets anticholinergiques (12).

Patients âgés

Tout comme pour d'autres médicaments, l'utilisation d'antipsychotiques chez des patients âgés est compliquée par la modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique avec l'âge (28,

48, 71). Les patients âgés courent un risque nettement plus élevé d'effets anticholinergiques tant centraux que périphériques (8, 11, 48, 72). Les effets secondaires anticholinergiques tels que sécheresse buccale et constipation, par exemple, tendent à être plus problématiques avec l'âge (48, 73, 74).

"L'utilisation d'anticholinergiques doit être évitée en cas de rétention urinaire, de glaucome et d'altération des fonctions cognitives."

Les patients âgés présentent un risque plus élevé de développer un delirium secondaire à l'utilisation d'un antipsychotique ayant des propriétés anticholinergiques (48, 71), et les patients présentant un delirium sont particulièrement sujets aux effets secondaires des médicaments anticholinergiques (48). C'est pourquoi le traitement antipsychotique d'une psychose associée, lorsqu'il est absolument nécessaire au bien-être du patient, se fera si possible avec les agents les moins anticholinergiques possibles, à des doses faibles.

Les agents peu puissants traditionnels, comme la chlorpromazine et la thioridazine, ont une toxicité anticholinergique plus élevée (73). C'est pourquoi les chercheurs recommandent rarement l'utilisation d'antipsychotiques "légers" (48). La clozapine, même à des doses faibles, induit des effets secondaires gênants, y compris des effets anticholinergiques. L'antipsychotique atypique rispéridone (à des doses faibles), qui présente une toxicité anticholinergique faible et entraîne peu de symptômes extrapyramidaux, est de plus en plus utilisé en psychiatrie gériatrique (28, 63, 73).

Antécédents

Il est essentiel de détecter les autres patients à risque, comme les patients présentant des pathologies gastro-intestinales, une obstruction du col de la vessie, un glaucome, une pathologie cardiaque ou des troubles cognitifs. Pour ces patients, on envisagera sérieusement de passer à un médicament entraînant peu d'effets secondaires anticholinergiques et peu d'effets extrapyramidaux nécessitant un traitement anticholinergique (8).

Maladie d'Alzheimer (MA)

Une altération de la neurotransmission cholinergique a été incriminée dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer (26-9). Dans la maladie d'Alzheimer, les noyaux de la base du prosencéphale sont atrophiques, ce qui entraîne un déficit cholinergique étendu. C'est pourquoi les effets secondaires anticholinergiques sont à craindre particulièrement en cas de démence de type Alzheimer (48). De plus, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont extrêmement sensibles aux effets secondaires des composés anticholinergiques (29). L'importance de cette question est clairement soulignée par le fait que, dans le programme Medicaid du Tennessee, on a constaté que 60% de 6.000 résidents de maison de repos, c'est-à-dire une population où la prévalence de la maladie d'Alzheimer est élevée, reçoivent des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (74). En raison de l'altération de la neurotransmission cholinergique observée dans la maladie d'Alzheimer et de la relation qui semble exister entre l'acétylcholine et les fonctions cognitives, il faudrait préférer les nouveaux médicaments dépourvus d'activité anticholinergique significative, comme la rispéridone. Les posologies utilisées sont généralement beaucoup plus faibles que chez l'adulte jeune et un ajustement progressif de la posologie est nécessaire (63).

Implications

• Taux thérapeutiques et taux toxiques

La marge thérapeutique du trihexyphénidyl, par exemple, est de 5 à 15mg par jour pour les effets secondaires extrapyramidaux d'origine médicamenteuse. Le surdosage peut provoquer une hyperstimulation du SNC, une confusion, une excitation, une hyperpyrexie, une agitation, une désorientation, un delirium et des hallucinations. Des convulsions, parfois fatales, peuvent se développer dans le cadre d'une hyperthermie associée à une intoxication par l'atropine. Le surdosage peut également provoquer une dépression du SNC, des vertiges, une sédation ou un coma. Les effets atropiniques résumés au tableau 6 s'intensifient. Les symptômes mentaux du patient sous

antipsychotiques peuvent aussi s'intensifier. On a décrit des cas de collapsus circulatoire, d'arrêt cardiaque, de dépression respiratoire ou d'arrêt respiratoire. Le traitement du surdosage de médicaments anticholinergiques est similaire à celui du surdosage d'atropine. La priorité est de mettre un terme à l'absorption. On peut, pour ce faire, recourir à trois méthodes: le lavage gastrique, l'induction de vomissements et l'ingestion de charbon actif. La littérature préconise le lavage gastrique, spécialement lorsque le patient est conscient. Pour assurer les mesures de soutien adéquates, les patients seront adressés à une unité de soins intensifs (voir annexe 1).

• Utilisation pendant la grossesse

Les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence pendant la grossesse. Théoriquement, ces médicaments peuvent diminuer la production de lait pendant la lactation.

• Précautions

De nombreux effets secondaires gênants peuvent être associés aux anticholinergiques.

Il faut aussi tenir compte d'autres considérations:

- La prudence est requise en cas de tachycardie ou d'arythmie provoquée par le blocage de l'activité "freinatrice" du système cholinergique sur le coeur. Au niveau du coeur, les anticholinergiques produisent habituellement une légère tachycardie par suite du blocage vagal au niveau du noeud sino-auriculaire, même si un léger ralentissement peut aussi se produire (76).
- Utiliser avec prudence chez les patients masculins âgés atteints d'hypertrophie prostatique causée par inhibition du système urinaire. Les anticholinergiques provoquent une relaxation du muscle détrois de la vessie et contractent le muscle trigone et le sphincter, ce qui crée des barrières mécaniques à l'émission d'urine. Or, par définition, un patient atteint d'hypertrophie prostatique présente déjà des obstacles significatifs à l'émission d'urine, et les anticholinergiques intensifient ces problèmes.
- Ne pas perdre de vue que les anticholinergiques peuvent masquer le développement d'un SEP.

- La prudence est de mise lors de l'administration de ces médicaments par fortes chaleurs, particulièrement chez les personnes âgées. L'élément majeur est la diminution de la sudation, qui empêche l'organisme de se refroidir. Des cas d'hyperthermie fatale ont été décrits.
- Au niveau oculaire, les anticholinergiques bloquent le muscle sphincter de l'iris, ce qui provoque une dilatation de la pupille (mydriase), et le muscle ciliaire du cristallin, ce qui empêche l'accommodation et provoque une cycloplégie. Il ne faut donc pas les utiliser chez les patients ayant un glaucome chronique à angle fermé.
- Au niveau du tube digestif, les anticholinergiques réduisent la motilité intestinale et les sécrétions salivaires et gastriques (55, 76). La sécrétion salivaire est particulièrement sensible à cet effet et peut être complètement abolie.
- Au niveau respiratoire, les anticholinergiques réduisent les sécrétions et peuvent produire une légère bronchodilatation.

La prudence s'impose dès lors en cas d'utilisation d'antiparkinsoniens anticholinergiques chez des patients prenant des antipsychotiques légers, car les effets anticholinergiques de ces deux agents peuvent être additifs (12). Les constatations d'études récentes de la procyclidine (voir chapitre sur la fonction cognitive) ont des implications importantes pour le traitement de la schizophrénie. Etant donné que les antipsychotiques de la nouvelle génération entraînent moins de SEP, les patients traités par ces médicaments ne requièrent pas toujours de traitement anticholinergique complémentaire, ce qui donne lieu à une amélioration considérable des fonctions mnésiques dans la schizophrénie (86, 87).

• Interactions

De nombreux médicaments en vente libre ont des propriétés anticholinergiques et potentialisent ces effets. Les antihistaminiques, souvent contenus dans les médicaments contre le rhume, sont des sources majeures d'interactions. D'autres molécules présentant un potentiel d'effets anticholinergiques additifs sont l'amantadine, les antiarythmiques, les antipsychotiques, les

inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antidépresseurs tricycliques.

L'alcool et les autres agents déprimant le SNC peuvent augmenter les vertiges et doivent être si possible évités.

Les antiacides et les anti diarrhéiques diminuent l'absorption, et il est préférable de respecter un intervalle de 1 à 2 heures entre les prises de ces médicaments. Les anticholinergiques peuvent diminuer les taux sériques de la digoxine, diminuent les taux d'halopéridol (ce qui entraîne une exacerbation des symptômes de schizophrénie) et réduisent l'efficacité des phénothiazines.

On a supposé que les anticholinergiques n'avaient pas d'effets sur la symptomatologie schizophrénique. Cependant, certaines études suggèrent que les anticholinergiques aggravent les symptômes psychotiques et pourraient antagoniser les effets thérapeutiques des antipsychotiques sur les symptômes positifs de la schizophrénie, mais aussi améliorer partiellement les symptômes négatifs. Johnstone et al (38) ont constaté que l'administration de l'anticholinergique procyclidine diminuait l'amélioration des symptômes positifs obtenue avec le flupenthixol. En étudiant les effets de 2 jours de traitement par biperidène sur les symptômes positifs et négatifs chez 15 schizophrènes non traités, Tandon et al (77) ont observé un accroissement significatif des symptômes positifs et une tendance à la diminution des symptômes négatifs.

• Education du patient

L'éducation du patient représente une part importante de la prise en charge des patients sous antipsychotiques et des patients prenant des anticholinergiques pour réduire les effets secondaires d'origine médicamenteuse. Il faut recommander aux patients:

- de signaler toute modification soudaine et importante de la fonction intestinale ou vésicale;
- de ne pas arrêter brusquement la prise du médicament;
- d'éviter de conduire ou d'exercer des activités dangereuses si le vertige est un effet secondaire;
- de prendre le médicament avec de la nourriture en cas d'inconfort digestif;
- de signaler immédiatement toute douleur oculaire;

Tableau 5: Demi-vie plasmatique terminale des anticholinergiques (78).

Nom générique	Nom commercial	Demi-vie plasmatique
Orphénadrine citrate	NORFLEX®	15 1/2h
Procyclidine	KEMADRIN®	12h
Trihexyphénidyl	ARTANE®	13h
Dexétimide	TREMBLEX®	15-30h
Bipéridène	AKINETON®	18-24h
Orphénadrine	DISIPAL®	Moyenne 15,5h

- d'éviter les gros efforts par temps chaud;
- d'éviter les médicaments en vente libre ou sur prescription qui ont des propriétés anticholinergiques (notamment les médicaments contre la rhinorrhée et le rhume des foies).

Questions relatives à l'administration d'anticholinergiques

Les agents anticholinergiques que l'on trouve sur le marché belge sont le dexétimide (Tremblex®), l'orphénadrine (Disipal® et Norflex®), le bipéridène (Akineton®), la procyclidine (Kemadrin®) et le trihexyphénidyl (Artane®). La demi-vie plasmatique de chacun de ces agents est reprise au tableau 5. On peut voir que la demi-vie plasmatique moyenne de ces agents (à l'exception du dexétimide) est d'environ 15 heures.

• Le traitement anticholinergique prophylactique est-il nécessaire et utile?

Bien que l'on connaisse depuis longtemps l'intérêt thérapeutique de ces agents en cas de SEP aigu, on ne retrouve pas, dans la littérature, de données sur leur intérêt pour la prophylaxie des effets secondaires extrapyramidaux d'origine médicamenteuse. Tant l'utilisation prophylactique que la durée du traitement concomitant par antipsychotiques sont controversées (79-81). Les arguments contre l'utilisation prophylactique sont:

- Pas nécessaire. Bien que la plupart des patients signalent des ES extrapyramidaux, très peu présentent des symptômes suffisamment sévères pour nécessiter une intervention immédiate avec un anticholinergique.
- Cela engendre de nouveaux problèmes.

- Les anticholinergiques masquent ou aggravent le développement de la dyskinésie tardive, qui peut être irréversible.
- Intérêt douteux. Même un traitement d'entretien ne permet pas de garantir l'absence d'effets extrapyramidaux (82).
- Diminution de l'efficacité des antipsychotiques. Les anticholinergiques interfèrent avec les effets thérapeutiques des antipsychotiques.
- On peut obtenir le même effet en réduisant la dose ou en passant à un antipsychotique récent.

"L'utilisation prophylactique d'anticholinergiques n'est jamais indiquée, sauf pendant une courte période, pour prévenir la dystonie aiguë chez un patient hypersensible et pour éviter un effet rebond lors du passage d'un antipsychotique classique à un antipsychotique récent."

Les arguments qui ont été avancés pour justifier l'usage prophylactique comprennent les éléments suivants:

- Dystonie aiguë pour une courte période. Tous les autres problèmes peuvent être gérés par le passage à des antipsychotiques récents ou la réduction de la dose de l'antipsychotique.
- Des antécédents d'hypersensibilité à la dystonie aiguë ou aux effets extrapyramidaux aigus pourraient être des indices à prendre en compte.
- Effet rebond lors du passage d'un antipsychotique classique à un antipsychotique récent.

A la fin de cette discussion, nous présentons en annexe 2 les recommandations de l'OMS pour l'usage prophylactique des anticholinergiques.

• Quel est le potentiel d'utilisation abusive ou inappropriée des anticholinergiques et cette utilisation abusive ou inappropriée est-elle fréquente?

Le trihexyphénidyl a peut-être le potentiel le plus élevé d'utilisation abusive, mais cela pourrait davantage découler du fait que sa disponibilité historique est plus grande. Apparemment, les principaux effets que recherchent les patients qui abusent sont:

un état de confusion toxique, accompagné d'hallucinations, de paranoïa et d'altération de la mémoire récente; un état euphorisant, antidépresseur et socialement stimulant.

Les patients utilisent plusieurs voies d'administration: orale, IV, et en mélange avec du tabac à fumer (83). Selon Land et al (84), 1% à 17% des patients à qui sont prescrits ces médicaments en abusent. Ce phénomène d'abus d'anticholinergiques augmente à mesure que la disponibilité d'autres drogues diminue.

L'utilisation inappropriée est différente de l'abus. Elle est habituellement associée à des patients présentant des symptômes négatifs, c'est-à-dire un émoussement affectif, qui recherchent la sensation de plus grande sociabilité.

Il existe différents moyens pour dissuader de l'abus d'anticholinergiques (84):

- éviter l'utilisation prophylactique;
- ne pas utiliser avec des antipsychotiques à faible puissance, qui pourraient avoir des effets anticholinergiques marqués;
- traiter le SEP par des médicaments non-anticholinergiques (benzodiazépines, antagonistes β -adrénergiques, clonidine, nifédipine et vérapamil);
- lorsque des anticholinergiques sont nécessaires, prescrire la dose la plus faible possible, tout en maîtrisant les effets extrapyramidaux;
- les nouveaux antipsychotiques.

Annexe 1: Traitement du surdosage.

Les mesures de soutien, comme le maintien de la perméabilité des voies aériennes, la ventilation assistée, la surveillance de l'hyperthermie, par exemple via la température rectale, et le suivi des signes vitaux sont importants. Les effets sur le système nerveux périphérique peuvent être soulagés par l'administration de 5mg de pilocarpine par voie orale, à répéter si nécessaire (85). Les situations plus graves ou mettant la vie

en péril peuvent nécessiter des mesures de soutien plus poussées, comme le traitement de l'hyperthermie par une couverture refroidissante, des bains ou des *packs* de glace; le traitement des convulsions par du diazépam parentéral; l'utilisation de physostigmine (chez l'adulte 1 à 2mg IV ou IM à une vitesse maximale de 1mg par minute) pour corriger les effets cardiaques et sur le SNC; et l'utilisation de liquides et de vasopresseurs pour corriger le collapsus circulatoire (85).

• L'arrêt brusque des anticholinergiques provoque-t-il une réaction importante?

Il ne faut jamais arrêter brusquement les anticholinergiques, même en cas de suspicion d'abus. Deux types de réaction de sevrage peuvent s'observer lorsqu'on arrête brusquement des médicaments ayant des effets secondaires anticholinergiques. Les patients peuvent présenter un phénomène de "rebond cholinergique", qui entraîne nausées, vomissements, perte

d'appétit, malaise, diarrhée, rhinorrhée, sudation, anxiété, agitation et insomnie. De plus, les patients peuvent développer des troubles moteurs tels que dyskinésie, acathisie et parkinsonisme. Ces symptômes de sevrage peuvent être attribués à tort aux effets secondaires du nouveau médicament. Lorsqu'on passe à un médicament nouveau, sûr, comme le sertindole, la rispéridone ou la ziprasidone, il est dès lors essentiel de diminuer lentement la dose du médicament

Annexe 2: Recommandations de l'OMS (1990) relatives à l'utilisation prophylactique d'anticholinergiques.

L'utilisation prophylactique d'anticholinergiques chez des patients sous antipsychotiques n'est pas recommandée, et peut être justifiée au début du traitement seulement (elle devrait ensuite être arrêtée et sa nécessité doit être réévaluée) (86). Ces composés seront uniquement utilisés en cas de développement effectif d'un parkinsonisme, et lorsque les autres mesures, comme la réduction de la posologie des antipsychotiques ou la substitution du médicament administré par un autre médicament moins enclin à induire un parkinsonisme, se sont avérées inefficaces (86).

précédent, afin d'éviter de précipiter ces phénomènes de sevrage, tout en augmentant lentement la dose du nouvel agent, en utilisant une couverture anticholinergique pendant les 2 premières semaines seulement (8).

Références

- Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol* 1914;6:147-90.
- Loewi O. Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch* 1921;189:239-42.
- Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol (Lond.)* 1936;86:353-80.
- Minz B. The role of humoral agents in nervous activity. Thomas, Springfield, IL; 1955.
- Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 1997.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (Editors). Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. New York: Raven Press, Ltd; 1994.
- American Psychiatric Association. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154[Suppl. 4]:11-25.
- Keks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-24.
- McElroy SL, Keck PE, Friedman LM. Minimising and managing antidepressant side effects. *J Clin Psychiatry* 1995;56[Suppl. 2]:49-55.
- Goff DC & Shader RI. Non-neurological side effects of antipsychotic agents. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science; 1996. p. 566-84.
- Peuskens J, De Hert M. Steekkaarten: anticholinerge neveneffecten. In: Good medical practice antipsychotics: werking en nevenwerkingen. Lundbeck n.v., Brussel, België; 1997.
- Richards SS, Musser WS, Gershon S. Maintenance pharmacotherapies for neuropsychiatric disorders. *Edwards Brothers*, Ann Arbor; 1999.
- Leipzig RM. Gastrointestinal and hepatic effects of psychotropic drugs. In: Kane JM & Lieberman JA (Editors). Adverse effects of psychotropic drugs. New York-London: The Guilford Press; 1992. p. 408-30.
- Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60[Suppl. 12]:18-21.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Treatment with antipsychotics. In: Principles and practice of psychopharmacotherapy. Williams & Wilkins; 1993. p. 173-84.
- Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60[Suppl. 8]:29-41.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerontology* 1986;5:75-99.
- Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia: a neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;147:1333-7.
- Shay H. Dry mouth: more than just an annoyance. *Clinical Report on Aging* 1988;2:10-7.
- Tueth MJ, DeVane CL, Evans DL. Treatment of psychiatric emergencies. In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology. Washington, DC-London, England: American Psychiatric Press; 1998. p. 917-29.
- Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):406-13.
- Rojansky N, Wang K, Halbreich U. Reproductive and sexual adverse effects of psychotropic drugs. In: Kane JM & Lieberman JA (Editors). Adverse effects of psychotropic drugs. New York-London: The Guilford Press; 1992. p. 356-375.
- Oshika T. Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents: incidence and management. *Drug Safety* 1995;12(4):256-63.
- Friedman JJ, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Society of Biological Psychiatry* 1999;45:1-16.
- Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia - do neuroleptics make a difference? *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997;56(4):789-95.
- Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Manipulation of the cholinergic system. *Funct Neurol* 1997;12:187-91.
- Iversen SD. The pharmacology of memory. *C R Acad Sci III* 1998;321(2-3):209-15.
- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1995;11(1):15-28.
- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):4-15.
- King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990;157:799-811.
- Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1460-2.
- Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 1999;25(2):201-22.
- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnormal Psychology* 1992;101(3):487-94.
- Rund BR. How do neuroleptics affect cognitive dysfunctions in schizophrenia? *Nord J Psychiatry* 1999;53:121-5.
- Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, et al. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:74-6.
- Bernstein JG. Medical aspects of psychotropic drugs. In: Bernstein JG (Ed.). *Clinical psychopharmacology*. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company, Inc.; 1978. p. 121-33.
- Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342-4.
- Johnstone EC, Crow TJ, Ferrier IN, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychological Medicine* 1983;13:513-27.
- Kim EJ, Jeong DU. Transdermal scopolamine alters phasic REM activity in normal young adults. *Sleep* 1999;22(4):515-20.
- Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G, Pollmächer T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res* 1996;30(6):411-9.
- Hinze Selch D, Mullington J, Orth A, Lauer CJ, Pollmächer T. Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):260-6.
- Elomaa E. The secret of clozapine: to sleep while awake? *Med Hypotheses* 1994;43(4):245-6.
- Salin Pascual RJ, Herrera Estrella M, Galicia Polo L, Lurrabaquijo MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):141-3.
- Sarnquist F, Larson CP. Drug-induced heat stroke. *Anesthesiology* 1973;39(3):348-50.
- Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Medical Toxicology* 1997;13(4):785-808.
- Torline RL. Extreme hyperthermia associated with anticholinergic syndrome. *Anesthesiology* 1992;76:470.
- Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(3):168-73.
- Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:43-51.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. New York: Cambridge University Press; 2000.
- Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59[Suppl. 12]:17-22.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):87-96.
- Owens MJ, Risch SC. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology (2nd Ed.). Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press Inc.; 1998. p. 323-48.
- Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
- Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59[Suppl. 3]:38-43.
- Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:14-7.
- John JP, Chengappa KNR, Baker RW, et al. Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for the treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annals Clin Psychiatry* 1995;7(3):119-25.
- Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24(3):381-90.
- Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. [Letter] *Am J Psychiatry* 1995;152(2):298.
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, et al. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991;17(2):247-58.
- Wagstaff AJ & Bryson HM. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS Drugs* 1995;4(5):370-400.
- Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999;44:235-44.
- Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(3):160-70.
- Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999;14(1):41-54.
- Beasley CM. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry Monograph Series* 1997;15(2):19-21.
- Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58[Suppl. 10]:13-7.
- Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):914-20.
- Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:26-30.
- Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:31-5.
- Scatton B, Clautre Y, Cudennec A, et al. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12[Suppl 2]:S29-36.
- Boyer P, Lecrubier Y, Stalla Bourdillon A, Fleuret O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999;39(1):25-32.
- Jeste DV, Gilbert PL, Kodsí A, Heaton SC, et al. Late-life schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science; 1996. p. 73-86.
- Bernstein JG. Handbook of drug therapy in psychiatry. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company, Inc.; 1988.
- Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry* 1997;42[Suppl 1]:195-275.
- Thorpe L, Campbell B, Primeau FJ. Clinical case discussion: the elderly patient with psychosis. *Can J Psychiatry* 1998;43[Suppl. 1]:10S-14S.
- Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983;38(1):31-5.
- Stanilla JK, Simpson GM. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology (2nd Ed.) (1997). Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press, Inc.; 1998. p. 349-75.
- Tandon R, Mann NA, Eisner WH, Coppard N. Effect of anticholinergic medication on positive and negative symptoms in medication-free schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1990;31(3):235-41.
- Lundbeck. Psychotropics 2000/2001. Denmark: Herrman & Fischer A/S; 2000.
- Double DB, et al. Efficacy of maintenance use of anticholinergic agents. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(5):381.
- Lavin MR, Rifkin A. Psychotic patients' interpretation of neuroleptic side effects (letter). *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1615.
- Tonda ME, Guthrie SK. Treatment of acute neuroleptic-induced movement disorders. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):543.
- Comaty JE, et al. Is maintenance antiparkinsonian treatment necessary? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):267.
- Brower KS. Smoking of prescription anticholinergic drugs. *Am J Psychiatry* 1987;144:383.
- Land W, Pinsky D, Salzman C. Abuse and misuse of anticholinergic medications. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42(6):580.
- Olin BR. Drug facts and comparisons. Ed 49. St Louis: Wolters Kluwer; 1995.
- 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.