

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1996



THESE N° 23 / 1

MEDICAMENTS A PROPRIETES
ANTICHOLINERGIQUES



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 1996

PAR

Mademoiselle Elsa RAMON
née le 20 Août 1970 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur J. Buxeraud, *Professeur*..... Président
Monsieur F. Comby, *Maître de conférences*..... Juge
Monsieur Y. Nouaille, *Praticien Hospitalier*..... Juge
Madame C. Dubouillé, *Docteur en Pharmacie*..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

REMERCIEMENTS

A mes Parents et à mon frère Olivier,
leur amour et leur soutien sans faille m'ont porté durant ces longues
années d'études.

A mes grands parents,
qu'ils reçoivent mes sentiments les plus tendres et ma profonde
reconnaissance.

A Thomas,
avec tout mon amour.

A mon amie Valérie Chastanet,
pour son soutien et son dévouement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD,

que nous remercions d'avoir accepté la Présidence et la Direction de cette thèse. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez dispensé.

A Monsieur Y. NOUAILLE, Praticien Hospitalier,
qui a bien voulu nous honorer de sa présence,
qu'il reçoive l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur F. COMBY, Maître de conférences,
qui a accepté de faire partie de notre jury.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail et de l'aide qu'il a bien voulu nous accorder. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Madame Catherine DUBOUILLE, Docteur en Pharmacie.

Vous nous avez fait l'immense plaisir de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

A Madame Michèle ROBERT, Maître de stage, qui a su me donner le goût de son métier avec patience et gentillesse.

Je tiens à vous remercier de m'avoir guidée lors de mes premiers pas dans la vie professionnelle et de m'avoir fait bénéficier de votre expérience.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : L'EFFET ANTICHOLINERGIQUE

1ère partie : Généralités sur le système nerveux autonome

I. Constitution du système nerveux autonome

II. Localisation des principales voies effectrices sympathiques et parasympathiques

III. Antagonisme entre les systèmes sympathique et parasympathique

IV. Les médiateurs chimiques

2ème partie : L'acétylcholine

I. Structure

II. Métabolisme

III. Propriétés pharmacologiques

3ème partie : L'effet parasympatholytique ou anti-cholinergique

I. Historique

II. Les médiateurs chimiques

III. Mécanisme d'action

IV. Actions pharmacodynamiques des antimuscariniques

CHAPITRE 2 : LES MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES

1ère partie : Médicaments utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques

- I. Antiparkinsoniens anticholinergiques
- II. Bronchodilatateurs
- III. Antispasmodiques
- IV. Antisécrétoires
- V. Antiénurétiques
- VI. Collyres mydriatiques cycloplégiques
- VII. Antinaupathiques et Antiémétisants
- VIII. Correcteurs de bradycardie

2ème partie : Médicaments à effets secondaires anticholinergiques

- I. Antidépresseurs imipraminiques
- II. Neuroleptiques
- III. Antihistaminiques
- IV. Anticholinergiques dans les spécialités décongestionnantes
- V. Anticholinergiques dans les spécialités antitussives
- VI. Anticholinergiques dans les spécialités anxiolytiques et hypnotiques
- VII. Antiarythmiques
- VIII. Analgésiques anticholinergiques
- IX. Antimigraineux

X. Anti-ischémiques

CHAPITRE 3 : LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES A L'UTILISATION D'ANTICHOLINERGIQUES

1ère partie : Le glaucome

I. Principe de fonctionnement de l'oeil

II. Les différents types de glaucomes

III. Conclusion

2ème partie : Risque de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique

I. Principe

II. Physiologie de la miction

III. L'hyperplasie prostatique bénigne

IV. Autres cas d'obstruction urétrale

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La large utilisation des médicaments anticholinergiques et la facilité avec laquelle les chimistes peuvent synthétiser des analogues de la molécule naturelle ont conduit à la mise sur le marché d'un grand nombre de composés.

Le prototype des agents anticholinergiques est l'atropine. Elle est extraite d'une solanacée des régions tempérées, *Atropa belladonna*.

L'atropine et de nombreuses substances apparentées ont la propriété de bloquer les effets muscariniques de l'acétylcholine.

Leur capacité à diminuer l'activité des muscles lisses et des glandes exocrines, accompagnée d'éventuels effets sur le système nerveux central, justifie l'utilisation thérapeutique étendue et variée de ce groupe de substances.

Même si ces médicaments sont moins prescrits aujourd'hui qu'il y a dix ans, le pharmacien est souvent amené à en délivrer. Il est important pour lui de connaître les médicaments à propriétés anticholinergiques, leurs effets secondaires et surtout leurs contre-indications.

CHAPITRE 1

L'EFFET **ANTICHOLINERGIQUE**

1ère PARTIE : GENERALITES SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Le système neurovégétatif, ou système nerveux autonome, contrôle les fonctions dites végétatives : digestion-respiration-circulation sanguine-excrétion-reproduction.

Il règle et coordonne nos fonctions internes. Ses organes effecteurs sont les muscles viscéraux : le myocarde, les muscles lisses de la paroi des vaisseaux et des viscères ainsi que les glandes.

Il est involontaire et permet une adaptation aux besoins de l'organisme. La contraction des fibres musculaires lisses et les sécrétions glandulaires sont donc automatiques.

On distingue deux systèmes antagonistes :

-le système sympathique (ou orthosympathique)

Il permet l'adaptation de l'organisme chaque fois que les conditions extérieures demandent de l'énergie.

-le système parasympathique

Il exerce une action de sédation favorable à la récupération (système anabolique).

I.CONSTITUTION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Il est constitué :

- de centres : les corps cellulaires des neurones,
- de nerfs : les fibres nerveuses, prolongements des corps cellulaires.

I.1.CENTRES

Les corps cellulaires des neurones se situent à 3 niveaux :

- au niveau de l'encéphale,
- au niveau médullaire (dans la corne latérale de la moelle épinière),
- au niveau viscéral : plexus (dans les parois des viscères).

II.2.NERFS

On distingue 2 types de fibres nerveuses

-Les fibres sensibles (afférentes)

Elles partent des organes effecteurs et aboutissent aux centres.

-Les fibres motrices (efférentes)

Elles partent des centres et aboutissent aux organes, après relais dans un ganglion.

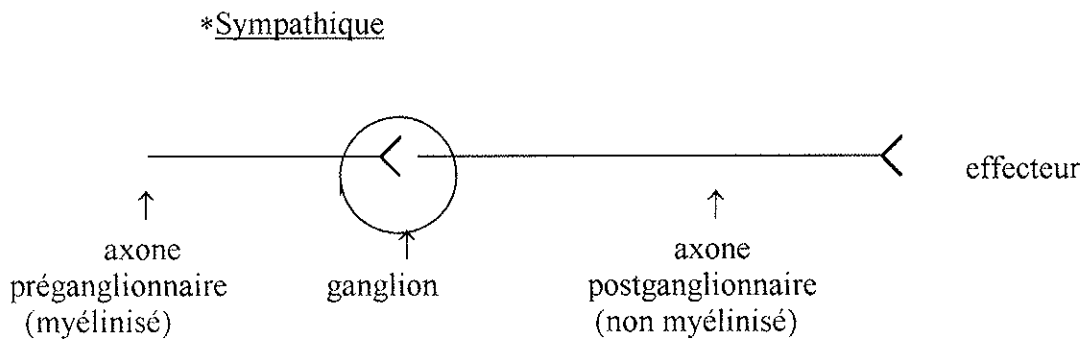
Les fibres motrices comprennent deux neurones (faisant synapse dans un ganglion) :

.Un neurone préganglionnaire : son corps cellulaire se situe dans la corne latérale de la moelle ou dans un noyau homologue, au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral. Sa fibre est myélinisée.

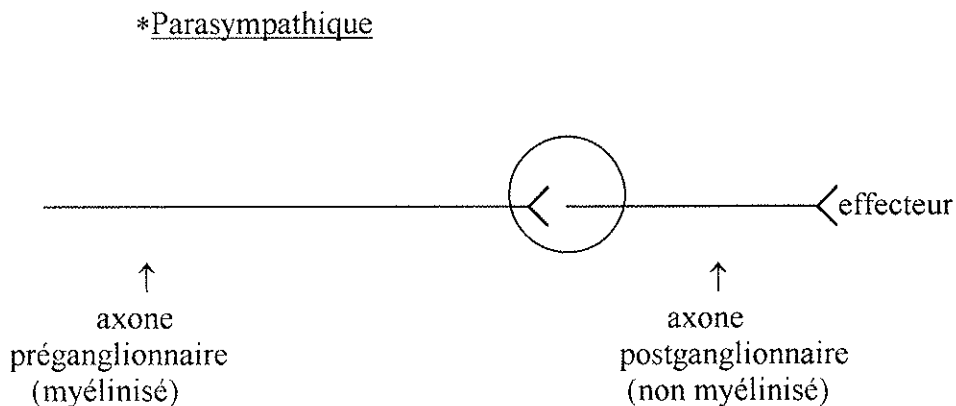
.Un neurone postganglionnaire : son corps cellulaire se situe dans un ganglion. Sa fibre est dépourvue de myéline [1].

Le plus souvent, chaque neurone préganglionnaire est relié à plusieurs neurones postganglionnaires (en général 8 ou 9, parfois jusqu'à 30).

Ces nerfs effecteurs (moteurs, vasomoteurs et sécrétoires) forment deux ensembles distincts, dit sympathique et parasympathique. Souvent, un même organe effecteur reçoit un filet nerveux de chaque système, l'un étant excitateur et l'autre, inhibiteur.



L'axone préganglionnaire est court et l'axone postganglionnaire est long pour le système sympathique.



Le neurone préganglionnaire est toujours très long, le relais s'effectuant dans un ganglion situé au voisinage de l'organe innervé, parfois même dans la paroi de cet organe [1].

II. LOCALISATION DES PRINCIPALES VOIES EFFECTRICES SYMPATHIQUES ET PARASYMPATHIQUES

II.1. LE SYSTEME SYMPATHIQUE

La pièce maîtresse du système sympathique est une chaîne ganglionnaire paire située dans la cavité du tronc, de chaque côté de la colonne vertébrale [2].

II.2. LE SYSTEME PARASYMPATHIQUE

La pièce maîtresse du système parasympathique est le nerf pneumogastrique, ou nerf vague (nerf X). Les fibres du nerf X innervent le cœur, les voies respiratoires, les poumons et l'appareil digestif à l'exception de la seconde moitié du gros intestin [2].

(voir schéma n°1)

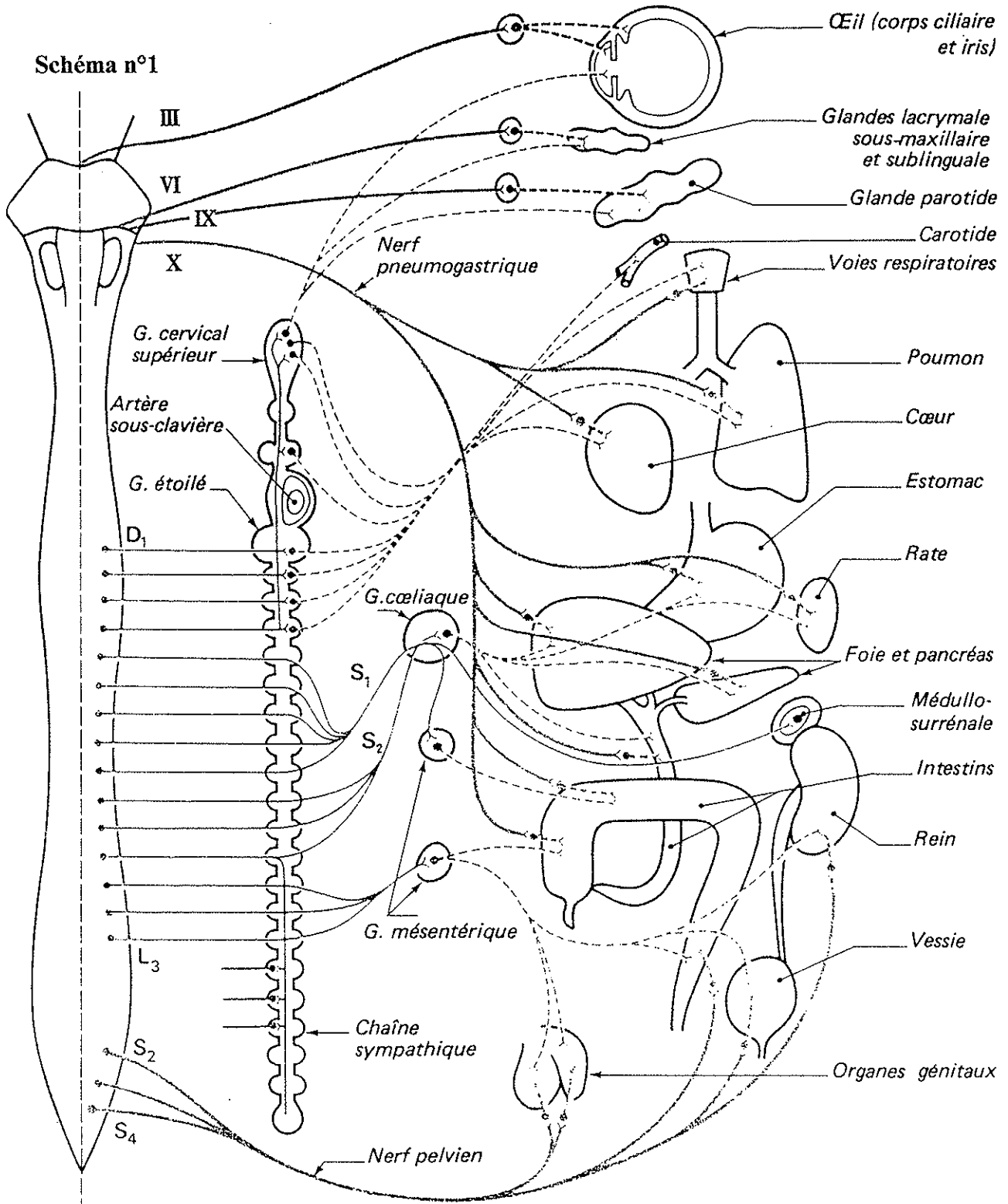


Schéma des principales voies effectrices sympathiques et parasympathiques

G : ganglion, S1 : nerf grand splanchnique, S2 : nerf petit splanchnique.

Les voies sympathiques destinées à la peau (muscles pilo-érecteurs, vaisseaux sous cutanés, glandes sudoripares) ne sont figurés que de L4 à S1 : en réalité, un filet nerveux part de chaque ganglion de la chaîne.

En trait continu, les neurones préganglionnaires (myélinisés).

En trait interrompu, les neurones postganglionnaires (non myélinisés).

III. ANTAGONISME ENTRE LES SYSTEMES SYMPATHIQUE ET PARASYMPATHIQUE [1]

	Action des nerfs sympathiques	Action des nerfs parasympathiques.
<u>OEIL:</u> -Iris -Pression intra-oculaire. -glandes lacrymales	Dilatation (mydriase) Augmentation	Constriction (myosis) Diminution Sécrétion
<u>GLANDES SALIVAIRES:</u>	Sécrétion d'une salive épaisse, riche en éléments.	Sécrétion d'une salive abondante, pauvre en éléments.
<u>BRONCHIOLES:</u>	Dilatation.	Constriction.
<u>COEUR:</u> fréquence, contractilité, vitesse de conduction.	Augmentation	Diminution
<u>VAISSEAUX:</u>	Contraction(hypertension)	Dilatation(hypotension)
<u>MUSCLES LISSES DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL:</u>	Inhibition. Fermeture sphincters. (contention)	Contraction. Relâchement sphincters (évacuation)
<u>RATE:</u>	Contraction	
<u>GLYCEMIE METABOLISME, TEMPERATURE CENTRALE:</u>	Accroissement	
<u>PEAU:</u> <u>muscles pilo-moteurs,</u> <u>glandes sudoripares:</u>	Contraction Transpiration abondante	

Tableau n°1 : Antagonisme entre les deux systèmes

Le système nerveux autonome, grâce à ses deux systèmes antagonistes, permet l'adaptation fonctionnelle des organes végétatifs (véritable tour de contrôle).

Il existe un état d'équilibre entre les deux systèmes.

Le tableau n°1 montre que la double innervation, lorsqu'elle existe, peut exercer des effets complémentaires (glandes salivaires) ou antagonistes (iris), mais que, le plus souvent, l'un est excitateur et l'autre, inhibiteur.

Il montre également que le sympathique tend le plus souvent à préparer l'organisme à l'action : activité accrue du coeur, augmentation de la glycémie, intensification du métabolisme, irrigation sanguine orientée vers les muscles aux dépens de la peau, libération du sang stocké dans la rate, apport d'oxygène facilité (dilatation des bronches), travail digestif ralenti, préparation à la transpiration [1].

A l'opposé, le système parasympathique exerce une action favorable à la récupération.

IV. LES MEDIATEURS CHIMIQUES

D'après les transmetteurs libérés, on distingue deux types de neurones :

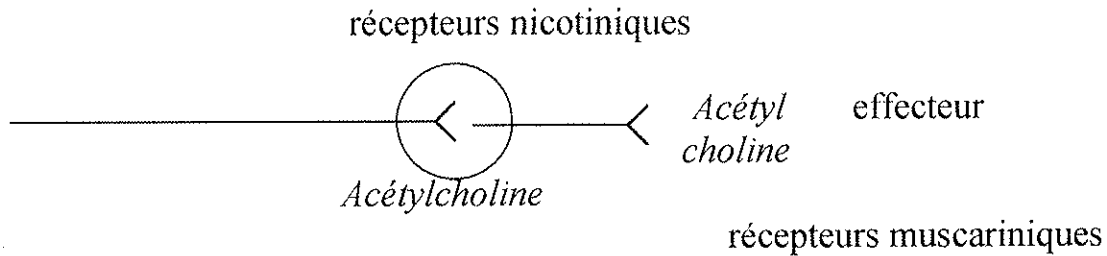
→Les neurones cholinergiques, qui libèrent de l'acétylcholine.

Ce sont les neurones préganglionnaires, les neurones postganglionnaires parasympathiques et les neurones postganglionnaires sympathiques innervant les vaisseaux des muscles squelettiques et les glandes sudoripares.

→Les neurones adrénargiques, qui libèrent de la noradrénaline.

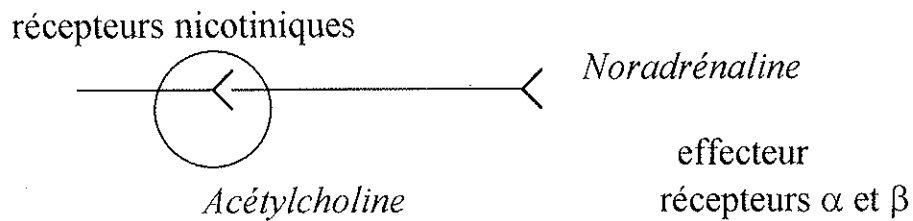
Ce sont les neurones postganglionnaires sympathiques, autres que ceux qui viennent d'être mentionnés [3].

-Parasympathique



Le système parasympathique ne présente qu'un seul médiateur chimique, l'acétylcholine, et se caractérise donc par l'enchaînement de 2 neurones cholinergiques. L'acétylcholine agit ici sur 2 types de récepteurs : les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques.

-Sympathique

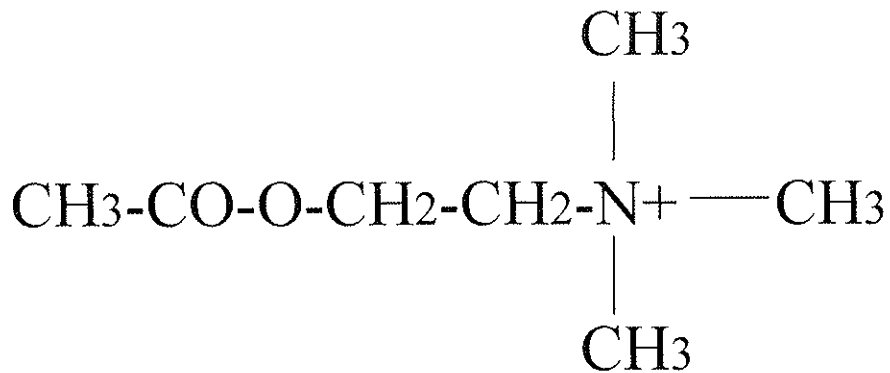


Le système sympathique utilise quant à lui 2 médiateurs chimiques : l'acétylcholine et la noradrénaline. La noradrénaline agit sur 2 types de récepteurs, les récepteurs α et β alors que l'acétylcholine agit seulement sur des récepteurs nicotiniques.

Contrairement au système parasympathique, l'enchaînement sympathique est fait de la succession d'un neurone cholinergique et d'un neurone adrénergique.

2ème PARTIE : L'ACÉTYLCHOLINE

I.STRUCTURE



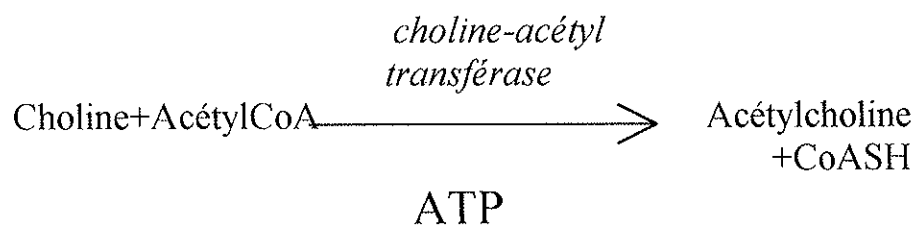
L'acétylcholine est une base forte, formant des sels très solubles dans l'eau.
C'est le neuromédiateur de la transmission cholinergique ganglionnaire [3].

II.METABOLISME

II.1.SYNTHESE

Elle s'effectue à partir de choline et d'acétyl.coenzyme A :

L'acétylation de la choline est catalysée par la choline acétyl transférase, en présence d'ATP (Adénosine triphosphate).



L'acétylcholine est ensuite transportée le long des axones jusqu'aux terminaisons axoniques (schéma 2) [3].

II.2. STOCKAGE

C'est à ce niveau que se forment les vésicules synaptiques d'acétylcholine. L'acétylcholine est répartie pour moitié dans ces vésicules, et pour moitié dans le cytoplasme [3].

II.3. LIBERATION

Elle se produit par exocytose.

Elle est explosive car 1000 à 50000 molécules d'acétylcholine sont présentes dans chaque vésicule.

Il existe une régulation de cette libération, due à des interactions acétylcholine-hétérorécepteurs présynaptiques (schéma n°2) [3] :

→ Les récepteurs α ($R\alpha$) : Leur stimulation diminue la libération.

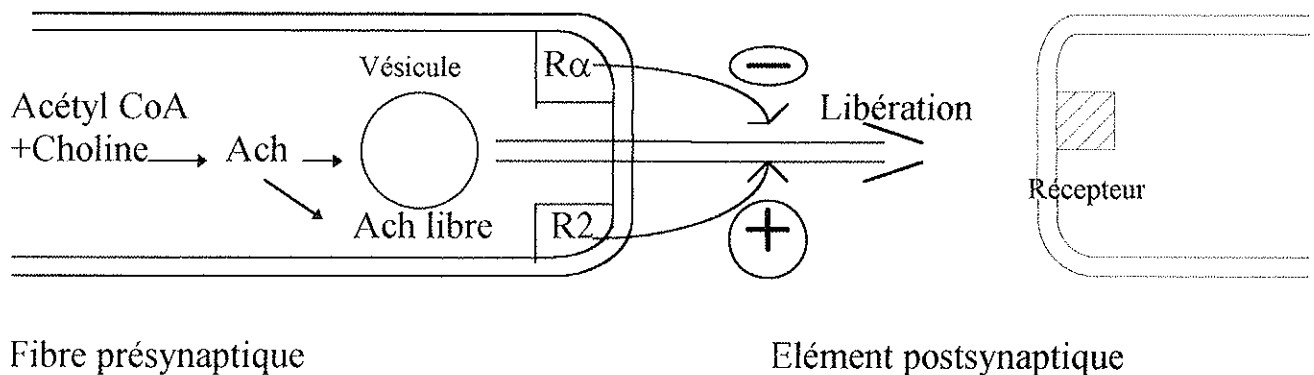
→ Les récepteurs histaminergiques

→ Les récepteurs sérotoninergiques

→ Les récepteurs peptidnergiques ($R2$)

Leur stimulation
augmente la
libération.

Schéma n°2 : libération de l'acétylcholine



II.4.FIXATION

Une fois dans la fente synaptique, il y a fixation de l'acétylcholine sur des récepteurs postsynaptiques de deux types :

→type muscarinique : M1 et M2 au niveau des structures postsynaptiques parasympathiques.

→type nicotinique : N1 au niveau des ganglions des systèmes parasympathique et sympathique.

II.4.1.Récepteurs muscariniques [4]

-M1 se situent au niveau →du Système nerveux central.

→des Ganglions sympathiques et parasympathiques.

→des Effecteurs parasympathiques.

-M2 se situent au niveau →du Système nerveux central.

→des Effecteurs parasympathiques:

.coeur, iléon, musculature lisse.

II.4.2.Récepteurs nicotiniques

-N1 se situent au niveau →des Ganglions sympathiques et parasympathiques.

→du Système nerveux central.

-N2 se situent au niveau →de la Jonction-neuromusculaire.

Ces notions impliquent une caractéristique de sélectivité des drogues cholinergiques:

- Les agents muscariniques stimulent spécifiquement les effecteurs cholinergiques.

- Les agents nicotiniques activent spécifiquement les récepteurs ganglionnaires et/ou les récepteurs des jonctions neuro-musculaires.

II.5. INACTIVATION

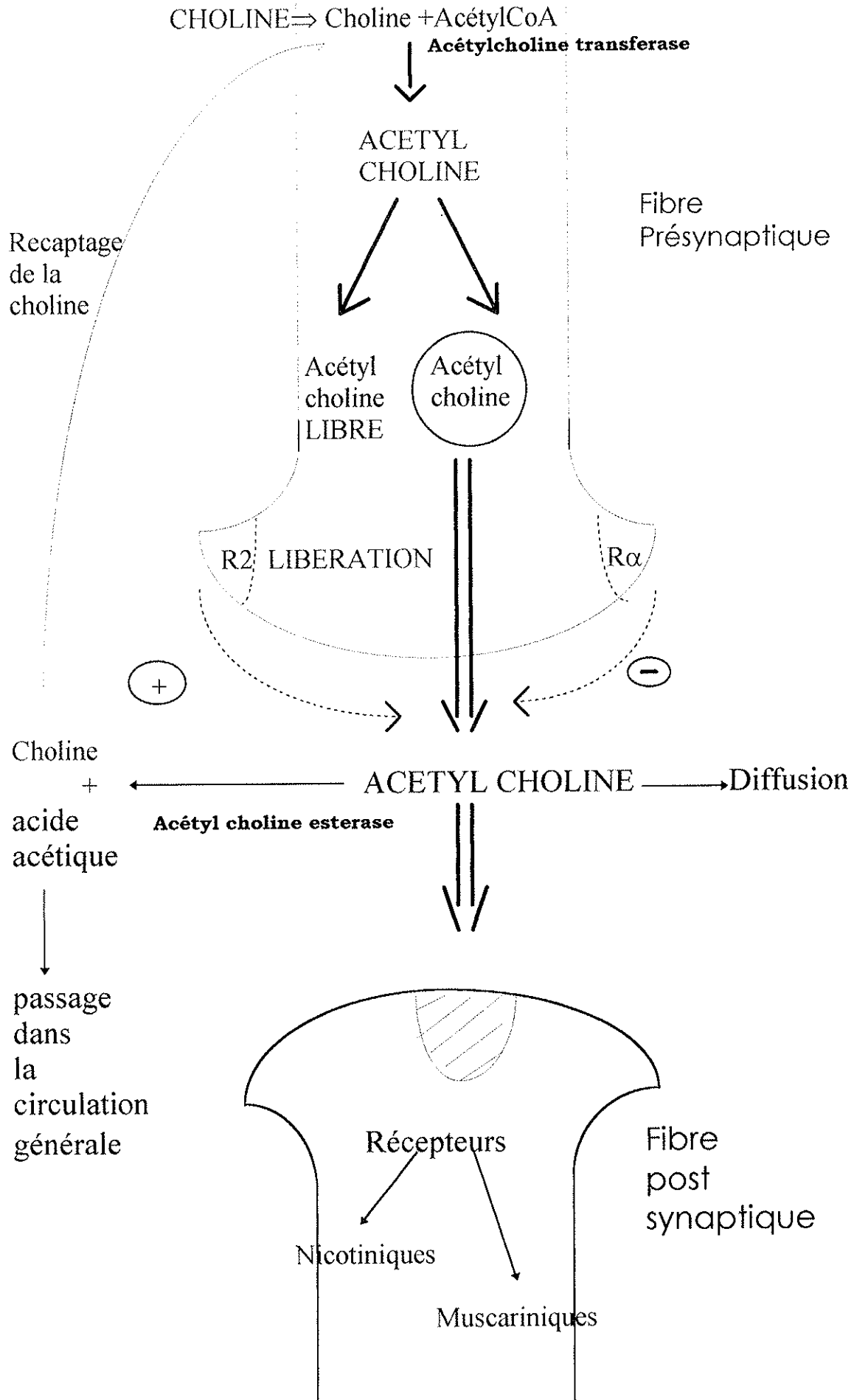
Elle peut se produire de deux façons :

- par diffusion,

- par dégradation par l'acétylcholine estérase, en acide acétique (qui passe dans la circulation générale) + choline (qui est recaptée dans le neurone présynaptique).

Le métabolisme de l'acétylcholine est résumé sur le schéma n°3.

Schéma n°3 : la synapse



III. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE L'ACETYL-CHOLINE

Elles sont complexes et dues à la stimulation des terminaisons parasympathiques, des ganglions de la plaque neuro-musculaire et de certains récepteurs du système nerveux central.

III.1. PROPRIETES MUSCARINIQUES

L'acétylcholine agit sur les effecteurs innervés par les fibres post-ganglionnaires du système sympathique, c'est-à-dire les glandes exocrines, les muscles lisses et le muscle cardiaque [5].

Ces propriétés sont dites muscariniques car elles sont reproduites par la muscarine.

- Elles apparaissent à faible dose.
- Elles sont caractérisées par un délai d'action long et une durée prolongée.
- Elles sont supprimées par l'action de l'atropine et de ses dérivés (c'est-à-dire les parasympatholytiques).

→Action sur le coeur : ralentissement et diminution de la force de contraction de l'oreillette (par action sur le noeud de Keith et Flack.)

→Action sur les vaisseaux: vasodilatation
hypotension.

→Action sur les muscles lisses :
 .contraction de la vessie et des uretères.
 .bronchoconstriction.
 .augmentation du tonus et du péristaltisme
 intestinal.

→Action sur les sécrétions : accroissement de toutes les sécrétions.

→Action sur l'oeil : myosis, spasme de l'accommodation, diminution de la pression intraoculaire.

III.2. PROPRIETES NICOTINIQUES

L'acétylcholine assure la transmission synaptique dans les ganglions du système nerveux autonome, qu'ils soient sympathiques ou parasympathiques. Ces propriétés sont dites nicotiniques.

- Elles apparaissent pour des doses plus fortes après un délai d'action court.
- Elles sont brèves.
- Elles résultent de la stimulation de l'ensemble des ganglions parasympathiques et sympathiques, des chémorécepteurs et des centres sympathiques.
- Elles sont bloquées par un excès de nicotine et par les curarisants.

Ceci se traduit par :

- vasoconstriction et hypertension.
- accélération et stimulation cardiaque.
- mydriase...et les autres signes d'hyperactivité sympathique.

III.3. ACTION SUR LA PLAQUE NEURO-MUSCULAIRE

L'injection intra-artérielle d'acétylcholine entraîne la contraction des muscles squelettiques par dépolarisation de la plaque neuro-musculaire.

III.4. ACTION SUR LES NERFS ET LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL:

L'acétylcholine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, et ne perturbe donc pas le système nerveux central [6].

Elle possède de nombreuses propriétés lorsqu'on l'introduit dans les cavités cérébrales.

Exemples: -appliquée sur le cortex cérébral, elle provoque des convulsions.

- son injection dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus provoque une rétention d'eau [6].

D'autres substances parasymphomimétiques passant dans l'encéphale possèdent des actions centrales. La trémorine, et surtout son métabolite, l'oxotrémorine, provoquent des réactions assimilées à certains symptômes de la maladie de Parkinson.

III.5.CONCLUSION

Les différentes actions de l'acétylcholine peuvent être bloquées par divers antagonistes:

-L'atropine et les atropiniques qui ont la propriété de bloquer les effets sympathomimétiques (muscariniques) de l'acétylcholine.

Ces substances agissent aux terminaisons des fibres nerveuses parasymphatiques en empêchant l'action de l'acétylcholine sur les muscles lisses, les glandes et le coeur.

Ces effets sont éventuellement accompagnés d'actions sur le coeur.

-L'action nicotinique de l'acétylcholine est bloquée par la d-tubocurarine qui agit à la fois sur la transmission synaptique dans les ganglions du système nerveux végétatif, et au niveau de la jonction neuro-musculaire du muscle strié [6].

3ème PARTIE :

L' EFFET PARASYMPATHOLYTIQUE OU ANTICHOLINERGIQUE

Les médicaments parasympatholytiques s'opposent à l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques.

Ces récepteurs sont localisés:

- dans les tissus innervés par les fibres parasympathiques postganglionnaires : oeil, coeur, bronches, systèmes intestinal, urogénital et secondaire.
- dans le système nerveux central.
- dans les ganglions du système végétatif où ils coexistent avec des récepteurs nicotiniques.

L'action pharmacologique des parasympatholytiques n'étant pas confinée uniquement au système nerveux parasympathique, on préférera l'appellation plus générale d'antimuscariniques pour ce type de médicaments.

Le prototype des agents antimuscariniques est l'atropine. Son action s'exerce spécifiquement sur tous les récepteurs muscariniques, qu'ils soient centraux ou périphériques [7].

I.HISTORIQUE

L'usage des alcaloïdes antimuscariniques d'origine naturelle remonte à l'antiquité. Au moyen âge, les préparations de Belladone ont été utilisées en sorcellerie comme poisons ou cosmétiques.

Le botaniste Linné nomma l'arbuste responsable de ces effets, *Atropa belladonna*. L'atropine est isolée en 1831 par Mein, et c'est en 1867 que Von Bezold et Bloebaum, décrivent l'action stimulante de l'atropine sur le rythme cardiaque, préalablement ralenti par activation du nerf vague.

L'antagonisme des effets de la muscarine sur cette même préparation sera rapporté 2 ans plus tard par Schmiedeberg et Koppe. En 1887, Kober montre la similitude des effets de l'atropine et de la scopolamine, tout en reconnaissant l'action sédatrice plus prononcée de cette dernière [7].

La famille des Solanacées fournit les principales sources d'antimuscariniques:

Datura stramonium (Datura)

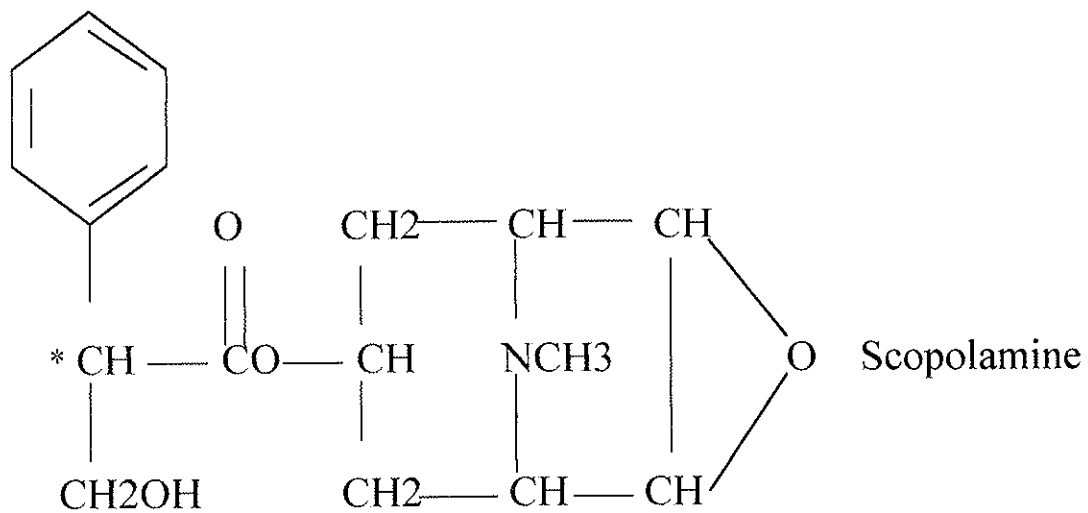
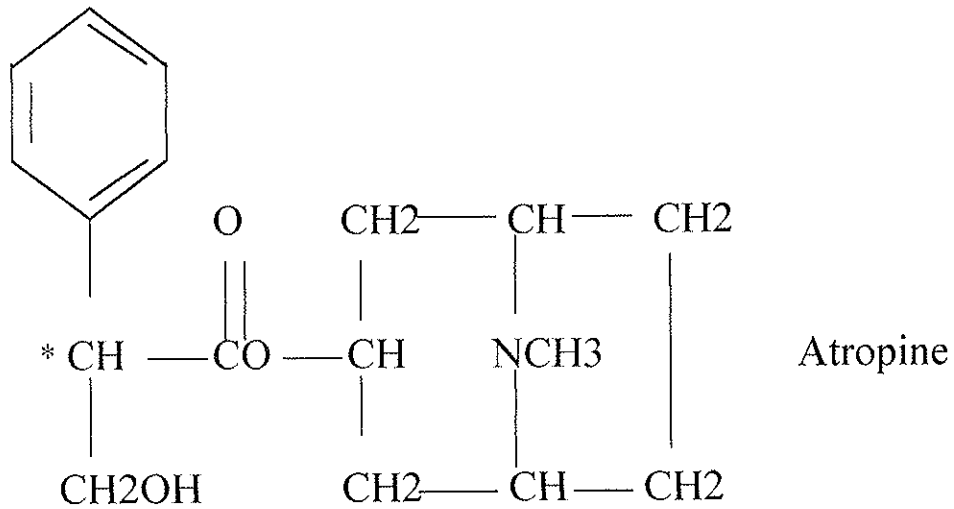
Atropa belladonna (Belladone)

Hyoscyamus niger (Jusquiame)

II. LES MEDIATEURS CHIMIQUES

Les alcaloïdes de la belladone sont : -l'atropine, extraite de la belladone,
-la scopolamine, extraite de la jusquiame,
-la L-hyoscyamine, extraite du datura.

Ce sont des esters organiques formés de la combinaison d'un acide aromatique, l'acide tropique, et d'un amino-alcool cyclique : le tropanol ou le scopinol.



Le scopinol diffère du tropanol par la présence d'un pont oxydique.

L'acide tropique est porteur d'un carbone asymétrique, générateur d'isomères optiques : forme racémique dans l'atropine, lévogyre dans l'hyoscyamine et dans la scopolamine. L'atropine est donc racémique, faite d'un mélange à parties égales de D- et L-hyoscyamine [7].

III.MECANISME D’ACTION

Les antimuscariniques sont des antagonistes compétitifs réversibles de l'acétylcholine (et autres agonistes muscariniques), au niveau des récepteurs muscariniques.

Ainsi après administration d'atropine, l'acétylcholine, injectée ou libérée à la terminaison nerveuse exerce toujours ses effets sympathomimétiques nicotiques et agit toujours sur la jonction-neuromusculaire, mais ses effets sur les terminaisons parasymphathiques postganglionnaires sont bloqués [8].

La libération de l'acétylcholine n'est pas modifiée, mais elle ne peut pas agir car les récepteurs muscariniques sont occupés par l'atropine.

=l'atropine a une plus grande affinité pour le récepteur que l'acétylcholine, mais elle est incapable de le stimuler.

Ces deux substances agissent de manière compétitive:

Quand les deux substances sont présentes, l'effet résultant dépend du rapport des concentrations entre agoniste et antagoniste.

Quand l'atropine est éliminée, le récepteur n'est pas altéré, ce qui distingue cette situation de celles où l'antagoniste agit en provoquant une altération irréversible du récepteur [8].

IV. ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DES ANTIMUSCARINIQUES

IV.1. LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

- La fréquence cardiaque dépend de l'équilibre entre le ralentissement du rythme intrinsèque par le vague et son accélération par le sympathique [8].

L'administration d'atropine entraîne dans un premier temps une bradycardie, due à la dépression centrale du noyau du nerf vague.

Puis, une tachycardie s'installe progressivement, en fonction du degré de blocage muscarinique du noeud sinusal (elle antagonise l'acétylcholine).

L'effet cardiaque de l'atropine est moins marqué chez les enfants et les personnes âgées.

La scopolamine possédant une action centrale plus marquée, produit une bradycardie initiale plus importante, suivie d'une tachycardie de moins longue durée que lors de l'administration d'atropine [9].

A doses toxiques, les antimuscariniques provoquent parfois un bloc de la conduction atrio-ventriculaire.

- L'atropine accroît légèrement la pression artérielle par vasoconstriction périphérique, et ceci à faible dose. A forte dose, elle entraîne une hypotension [10].

- La circulation : l'atropine administrée seule aux doses cliniques habituelles, a peu ou pas d'effets sur les vaisseaux sanguins [7].

Par contre, la présence de fibres sympathiques cholinergiques dans le lit vasculaire de la musculature squelettique peut être mise en évidence par la vasodilatation causée par les agonistes cholinergiques. Cette réponse pharmacologique est antagonisée par l'atropine.

A doses toxiques, les antimuscariniques provoquent parfois une vasodilatation des vaisseaux capillaires cutanés qui se traduit par une rougeur cutanée (surtout de la face).

IV.2.LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Si on administre des doses croissantes d'un parasympholytique (atropine, scopolamine ou analogues synthétiques), on observe successivement les étapes suivantes [8]:

- une sédation qui, à l'inverse de celle due à l'alcool ou aux barbituriques, procure une sensation désagréable de ralentissement accompagnée de vertiges et de fatigue.
- une excitation ou un délire. Des hallucinations surviennent après de fortes doses.
- une profonde sédation ou un coma.
- une amnésie pour la période d'intoxication.
- des convulsions.
- une dépression respiratoire pour de très fortes doses (pouvant entraîner le décès).

Les effets de la scopolamine sur le système nerveux central sont 3 à 10 fois plus puissants que ceux de l'atropine et elle a tendance à être plus sédative [9].

Les parasympholytiques provoquent des modifications de l'électroencéphalogramme semblables à celles observées lors des phases de somnolence.

On observe également une réduction des tremblements parkinsoniens par l'atropine. Les troubles vestibulaires peuvent être prévenus et réduits par la scopolamine.

IV.3.L'ORGANE VISUEL

- Le muscle constricteur pupillaire est sous contrôle cholinergique : l'atropine bloque son activation sans affecter l'activité dilatatrice (sous contrôle sympathique).

Il en résulte une dilatation pupillaire = mydriase passive.

- L'atropine provoque une paralysie du muscle ciliaire (cycloplégie) . La perte de la faculté d'accommodation se traduit par une vision proche peu nette [7].

- Lors de la mydriase, l'accumulation de tissu iridien dans l'angle de la chambre antérieure de l'oeil peut empêcher, surtout chez les sujets possédant une chambre antérieure à angle fermé, un drainage efficace de l'humeur aqueuse et ainsi provoquer une augmentation dangereuse de la pression intraoculaire.

- Les antimuscariniques réduisent les sécrétions lacrymales (sensation de sable dans les yeux chez certains patients). Cette hyposécrétion lacrymale peut entraîner une mauvaise tolérance des lentilles de contact [11].

IV.4.SYSTEME RESPIRATOIRE

Les antimuscariniques provoquent deux effets principaux [7] :

- bronchodilatation,
- réduction des sécrétions du pharynx et des bronches (augmentation de la viscosité rendant plus difficile l'expectoration).

IV.5.SYSTEME GASTRO-INTESTINAL

Le système cholinergique est l'un des nombreux systèmes qui régissent la motilité et les sécrétions gastro-intestinales.

• Sécrétions:

→ Sécheresse salivaire:

A dose clinique, sécheresse de la bouche, déglutition et parole plus difficiles.

→ Sécrétions gastriques:

A forte dose, réduction du volume de sécrétion d'acide et de mucus.

→ Sécrétions pancréatiques, intestinales et hépatiques:

Peu de modifications [7].

•Motilité:

Diminution du tonus, de l'amplitude et de la fréquence des contractions péristaltiques. Cette sensibilité est due, d'une part, à la très dense innervation parasympathique du système contrôlant la motilité intestinale, et d'autre part, à la nature cholinergique des neurones terminaux des plexus intramuraux responsables des contractions réflexes.

Cet effet est temporaire, un certain degré de péristaltisme étant rétabli après quelques jours lors d'un traitement avec antimuscariniques [7].

IV.6.SYSTEME UROGENITAL

A ce niveau, il se produit une diminution du tonus de la musculature lisse de l'urètre et de la vessie (effet parfois utile pour diminuer les spasmes consécutifs à une inflammation locale).

Les antimuscariniques peuvent provoquer une rétenion urinaire qui n'est pas souhaitable (surtout chez le vieillard souffrant d'hypertrophie prostatique).

On constate peu d'effet sur l'utérus [7].

IV.7.GLANDES SUDORIPARES

On observe une inhibition de la production de sueur pouvant entraîner une augmentation de la température corporelle (fièvre atropinique) [7].

Cet effet est surtout notable pour des doses toxiques, chez les enfants (même à dose usuelle) ou lorsque la température extérieure est élevée.

IV.8.GANGLIONS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

L'atropine n'a pas d'effet net sur les récepteurs cholinergiques où s'exerce l'action nicotinique; elle ne s'oppose pas à la stimulation du muscle strié.

Aux doses usuelles, les alcaloïdes de la belladone n'inhibent pas la transmission synaptique dans les ganglions du système nerveux autonome mais peuvent le faire à des doses plus fortes. Cependant, ces propriétés antinicotiniques n'ont pas d'incidence lors de l'utilisation des atropiniques en clinique, car les doses nécessaires sont alors 30 à 40 fois plus fortes que celles qui donnent des effets antimuscariniques.

TABLEAU N°2
EFFETS DU BLOCAGE DES RECEPTEURS CHOLINERGIQUES [12]

SITE	ACTION PREDOMINANTE	EFFET DU BLOCAGE
Artéριοles périphériques	Sympathique	Vasodilatation Effet de flux sanguin
Veines	Sympathique	Dilatation. Diminue le retour sanguin
Coeur	Parasympathique	Tachycardie
Iris	Parasympathique	Mydriase
Tractus gastro-intestinal	Parasympathique	Tonus et mobilité diminués. Sécrétions gastriques et pancréatiques diminuées.
Vessie	Parasympathique	Rétention
Glandes salivaires	Parasympathique	Salive épaisse
Glandes sudoripares	Parasympathique	Anhidrose
SNC	Parasympathique	Perturbation de la mémoire

TABLEAU N°3 :
 SYMPTOMATOLOGIE CONSECUTIVE A L'ADMINISTRATION
 D'ATROPINE CHEZ L'HOMME [7]

Doses en mg	Effets
0.5mg	inhibition des sécrétions légère bradycardie
1mg	légère tachycardie début de mydriase sensation de soif
2mg	tachycardie mydriase, vision de près légèrement floue sécheresse marquée de la bouche
5mg	fatigue agitation céphalées peau chaude et sèche, hyperthermie miction difficile constipation
10mg	troubles respiratoires iris pratiquement invisible excitation, hallucinations, délire, coma.

CHAPITRE 2

LES MEDICAMENTS **ANTICHOLINERGIQUES**

1ère PARTIE : MEDICAMENTS UTILISES POUR LEURS PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES

I.ANTIPARKINSONIENS ANTICHOLINERGIQUES

I.1.PRINCIPE

Certains signes de la maladie de Parkinson évoquent un excès de fonctionnement du système cholinergique : tremblements, hypersialorrhée [7].

C'est pourquoi, on a essayé pendant longtemps de les corriger en administrant aux malades des anticholinergiques résorbés dans le tube digestif et capables de pénétrer dans l'encéphale.

I.2.SPECIALITES

ARTANE* comprimés, solution injectable	Trihexyphénidyle
ARTANE* solution buvable	Trihexyphénidyle
PARKINANE retard *gélules	Trihexyphénidyle
AKINETON retard* comprimés	Bipéridène
LEPTICUR* comprimés, solution injectable	Tropatépine
LEPTICUR PARK* comprimés	Tropatépine
GENOSCOPOLAMINE* solution buvable	Scopolamine [13]

I.3.INDICATIONS

Ils ont un effet antiparkinsonien certain, mais qui varie en fonction des symptômes. Ils améliorent surtout l'hypertonie et à moindre degré, le tremblement. Par contre leur action sur l'akinésie est pratiquement nulle.

Leur utilisation obéit à des règles très rigoureuses:

→D'abord , écarter les contre-indications éventuelles:

.Glaucome à angle étroit

.Adénome prostatique

→Introduire les produits progressivement:

On commence par des doses faibles que l'on augmente par paliers de 3 à 4 jours, afin de déterminer pour chaque patient la quantité optimale qui doit être administrée par 24 heures.

En effet, la tolérance individuelle est des plus variables et les sujets âgés supportent mal les fortes doses.

→Il convient d'obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant en l'absence d'effets secondaires antimuscariniques gênants.

Depuis l'introduction de la levodopa, les anticholinergiques ne sont plus utilisés que dans trois circonstances:

→Dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson, surtout hypertoniques, car elles réagissent très favorablement au traitement anticholinergique, ce qui permet de repousser le plus longtemps possible la prise de levodopa.

→Dans les cas où la levodopa est contre-indiquée, en particulier dans les cardiopathies décompensées, en sachant que les anticholinergiques peuvent être à l'origine d'hallucinations.

→Comme thérapeutique d'appoint de la levodopa; ils complètent son action lorsqu'une dose vraiment efficace ne peut être administrée du fait de contre-indications relatives ou de l'apparition d'effets secondaires.

Ils sont également actifs et très largement employés, sur les manifestations extrapyramidales des neuroleptiques, vis-à-vis desquelles la levodopa est sans action, mais ils ne doivent pas être donnés préventivement. Ils devraient n'être prescrits que pour une durée limitée, car ils peuvent entraîner des hallucinations et pourraient favoriser l'apparition de dyskinésies tardives permanentes.

(En 1990, l'OMS a publié un rapport contre l'utilisation prophylactique des anticholinergiques chez les patients sous antipsychotiques) [14].

1.4.EFFETS SECONDAIRES

→Les plus fréquents sont digestifs et oculaires:

Sécheresse de la bouche, nausées, constipation.

Troubles de l'accommodation, mydriase.

→Troubles de l'équilibre.

→Rétention urinaire.

→Tachycardie, éventuellement arythmies.

→Manifestations psychiques: Confusion mentale et délire [15].

Une étude américaine montre que les antiparkinsoniens anticholinergiques peuvent entraîner une toxicité de la connaissance cognitive chez les personnes âgées, les schizophrènes et les patients atteints de maladie de Parkinson.

Cette même étude suggère que l'utilisation des anticholinergiques désavantage les patients en situation sociale active et limite les avantages provenant de la psychothérapie et des programmes de réhabilitation [14].

Il font quelque fois l'objet d'usage abusif de la part de jeunes toxicomanes en raison des états confuso-oniriques qu'ils entraînent.

Si l'on arrête le traitement brutalement, à l'accentuation des symptômes s'ajoutent des désordres hydroélectriques : Déshydratation, confusion mentale, prostration et troubles de la déglutition qui nécessitent une réhydratation d'urgence par voie parentérale.

II. BRONCHODILATEURS

II.1. PRINCIPE

Ce sont les médicaments capables de relâcher les fibres musculaires lisses bronchiolaires et d'augmenter ainsi le calibre des bronches. L'action devient spasmolytique lorsqu'il existe une contracture pathologique [7].

La musculature bronchiolaire est sous le contrôle d'une double innervation:

→ Le système sympathique:

La stimulation entraîne une bronchodilatation (en réalité, il s'agit d'une action globale où il faut distinguer d'une part, une relaxation prédominante par stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques, et d'autre part, un effet constrictif par stimulation des récepteurs α -adrénergiques).

→ Le système parasympathique:

Sa stimulation entraîne une broncho-constriction et une augmentation des sécrétions bronchiques.

II.2. SPECIALITES

→ Oxitropium bromure	TERSIGAT*
→ Ipratropium bromure	ATROVENT*
→ Ipratropium bromure	BRONCHODUAL* [13]
+Fenotérol : β_2 stimulant	

Ce sont des aérosols doseurs, pour adultes et enfants.

Ils inhibent l'augmentation du tonus des bronches et la bronchoconstriction réflexe par effet inhibiteur sur les récepteurs muscariniques des muscles lisses bronchiques.

L'action bronchodilatatrice concerne surtout les grosses bronches proximales.

Elle est plus retardée (1 à 2 heures) et un peu plus prolongée (4 à 10 heures) que celle des β_2 stimulants auxquels ils peuvent être utilement associés [15].

Le BRONCHODUAL* présente l'efficacité quasi-immédiate des sympathomimétiques (β_2 stimulant) et la durée d'action prolongée des anticholinergiques (avec peut être aussi une certaine synergie d'action en raison des sites d'action différents des deux groupes de produits : les anticholinergiques agissent sur les grosses bronches proximales et les sympathomimétiques sur l'ensemble de l'arbre bronchique).

II.3.INDICATIONS

→ Traitement de fond de l'asthme et des broncho-pneumopathies chroniques avec bronchospasme réversible.

→ Traitement des crises d'asthme (seuls ou en association avec les β_2 stimulants).

RAPPELS SUR L'ASTHME:

Lors d'une crise d'asthme, l'obstruction des voies aériennes est due à plusieurs facteurs:

- le spasme de la musculature lisse des voies aériennes, qui joue un rôle capital,
- l'oedème de la muqueuse des voies aériennes,
- l'hypersécrétion de mucus,
- l'infiltration de la paroi des cellules, essentiellement constituée de polynucléaires éosinophiles,
- la lésion et la desquamation de l'épithélium bronchique.

L'innervation des voies aériennes est complexe. Elle fait intervenir des mécanismes cholinergiques, adrénergiques et aussi un contrôle non-cholinergique non-adrénergique moins bien connu, incluant plusieurs peptides.

Le système cholinergique est le plus important dans le contrôle neurologique du tonus et des sécrétions bronchiques. L'exagération des réflexes cholinergiques pourrait être responsable d'une réponse anormale de l'asthmatique : il peut exister une augmentation de l'activation des récepteurs, soit du fait de la libération locale de médiateurs, soit du fait de la desquamation de l'épithélium.

Il peut s'agir également d'un accroissement de la susceptibilité des cellules cibles à l'acétylcholine ou encore d'une élévation du nombre ou de l'affinité des récepteurs muscariniques.

La possibilité d'une anomalie du système adrénergique dans l'asthme a été étayée par de nombreux travaux montrant une diminution d'activité de ce système bronchodilatateur : hypo-réactivité du système bêta-adrénergique et hyper-réactivité cholinergique et alpha-adrénergique.

II.4.EFFETS SECONDAIRES

Etant utilisés par inhalation bronchique, la résorption est minime et ils sont donc pratiquement dépourvus d'effets systémiques.

-On observe rarement des cas de bouche sèche et d'irritation pharyngée, ces troubles étant diminués par la prise d'un verre d'eau après chaque bouffée d'aérosol.

-L'instillation accidentelle dans les yeux peut provoquer une mydriase prolongée.

Lors d'une étude américaine, de sérieux effets secondaires au niveau oculaire ont été observés, en particulier la précipitation de la fermeture de l'angle en cas de glaucome, et ceci, lors de l'utilisation de nébulisateurs [14].

Cette même étude rapporte quelques cas de rétention urinaire chez des patients ayant un passé d'hypertrophie prostatique. Les patients âgés sont prédisposés et ils risquent de subir les quelques effets anticholinergiques indésirables.

Remarque : La mauvaise coordination main-poumon chez l'enfant au cours de la crise d'asthme nécessite l'utilisation d'une chambre d'inhalation (NEBUHALER*).

III. ANTISPASMODIQUES

III.1. PRINCIPE D'ACTION

La motricité des muscles lisses est presque exclusivement sous le contrôle de la stimulation cholinergique, l'atropine et la scopolamine ayant des effets particulièrement puissants : elles provoquent un blocage de l'action de l'acétylcholine au niveau des plexus intramuraux cholinergiques.

Chez le sujet normal ou porteur d'une affection gastro-intestinale, les alcaloïdes provoquent un effet dépresseur sur l'activité de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, qui se caractérise par une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions péristaltiques.

Pour obtenir intégralement le tonus moteur, les doses sont plus élevées que celles qui provoquent le tarissement salivaire et les effets oculaires.

L'atropine supprime l'hypertonie provoquée par la morphine et par l'hyperglycémie insulinaire, mais elle ne s'oppose pas à l'action directe de certains stimulants, tels que l'histamine ou la vasopressine, qui n'agissent pas par l'intermédiaire des récepteurs cholinergiques [16].

Ces propriétés confèrent aux anticholinergiques un large emploi comme antispasmodique dans la sédation de la douleur, et de nombreuses préparations antidiarrhéiques et antispasmodiques en contiennent, seuls ou en association.

(Ils sont parfois employés lorsque surviennent des troubles gastro-intestinaux lors de la mise en place d'un traitement par biguanide chez le diabétique).

III.2. SPECIALITES ET INDICATIONS [13]

Elles se classent en deux groupes:

Les substances naturelles : Alcaloïdes de la Belladone, du Datura, et de la Jusquiame, comme le GASTROSEDYL* solution buvable, contenant les teintures de Belladone et de Jusquiame noire.

Les substances de synthèse: possédant, comme les produits naturels, une fonction amine tertiaire, type SPASMODEX*; ou possédant une fonction ammonium quaternaire.

III.2.1. Antispasmodiques utilisés dans le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës (spasmes gastro-intestinaux, coliques hépatiques et néphrétiques)

ATROPINE AGUETTANT* solution injectable	sulfate d'atropine
ATROPINE LAVOISIER* solution injectable	sulfate d'atropine
SULFATE D'ATROPINE BRUNEAU* solution injectable	sulfate d'atropine
(posologie maximale adulte: 2mg/24h)	

III.2.2. Antispasmodiques utilisés dans les manifestations spasmodiques et/ou douloureuses

- au niveau du tube digestif, des voies biliaires,
- au niveau des voies urinaires,
- en gynécologie (dysménorrhées essentielles, explorations instrumentales, spasme du col),
- dans les coliques hépatiques ou néphrétiques (formes injectables)

VISCERALGINE* comprimés, suppositoires, sirop, solution injectable	Tiémonium
SPASMODEX* comprimés, suppositoires, injectable	Dihexyvérine
LUOSTYL* gélules et injectable	Difémérine

III.2.3. Antispasmodiques utilisés dans les manifestations spasmodiques et/ou douloureuses

- au niveau du tube digestif et des voies biliaires,
- dans les coliques hépatiques et néphrétiques (pour les formes injectables)

RIABAL* comprimés, solution injectable	Prifinium
RIABAL enfant* solution buvable	Prifinium
MANIR* comprimés	Oxyphencyclimine
PROBANTHINE* comprimés	Probanthéline
GENATROPINE* granules, solution buvable, solution injectable	Atropine oxyde

III.2.4. Spécialités contenant de la poudre de Belladone

- SUPPOMALINE* suppositoires
- LAMALINE* gélules et suppositoires
- GELUMALINE* gélules

Ces 3 spécialités contiennent également de la caféine et du paracétamol, ainsi qu'un analgésique d'action centrale (opium ou codéine) et sont indiqués dans les affections douloureuses.

III.2.5. Spécialités contenant de la noramidopyrine

- BARALGINE* association de noramidopyrine: analgésique non morphinique, de pitofénone: antispasmodique papavérinique, et de fempiverinium: antispasmodique atropinique.
- VISCERALGINE FORTE* association de noramidopyrine, de Tiémonium (antispasmodique anticholinergique), et de codéine.

La Viscéralgine forte* et la Baralgine* existent en comprimés, suppositoires et en solution injectable. Ces spécialités sont réservées aux douleurs aiguës intenses rebelles aux autres antalgiques (notamment les coliques néphrétiques ou hépatiques, les algies néoplasiques.)

III.2.6. Autres antispasmodiques

GASTROSEDYL* solution buvable teinture de Belladone et de Jusquiame

→traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

LIBRAX* comprimés Clinidium bromure : antispasmodique anticholinergique

Chlordiazépoxide : anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines.

→traitement symptomatique des douleurs gastriques ou intestinales chez les sujets anxieux (en particulier les colopathies fonctionnelles).

METEOXANE* gélules contenant de l'Atropine, de la Hyoscyamine ainsi que de l'Amobarbital (Barbiturique exerçant une action sédatrice) et du Diméticone (film protecteur et effet antifatulence)

→ traitement symptomatique des flatulences, du météorisme avec douleurs fonctionnelles et dyspepsies.

VESADOL* comprimés Métiopride associé à un neuroleptique, l'halopéridol indiqué pour le traitement des manifestations spasmodiques douloureuses des troubles gastro-intestinaux survenant sur un fond d'anxiété.

INTESTICARBINE* granulés contenant, entre autre, de la poudre de Belladone, un antiseptique intestinal et des adsorbants

→proposé dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques, des colopathies fonctionnelles, du météorisme, des flatulences et des diarrhées liés à une intoxication alimentaire.

SUPADOL* comprimés ou suppositoires

Homatropine : antispasmodique anticholinergique,

Papavérine: antispasmodique non spécifique,

Codéine et Paracétamol : antalgiques

→traitement des manifestations spasmodiques, douloureuses et fébriles.

III.2.7. Antispasmodiques dans les spécialités à visée laxative

Ces produits laxatifs contiennent un antispasmodique atropinique qui tempère une éventuelle augmentation trop importante de la motricité colique due au principe actif laxatif.

BOLDOLAXINE* comprimés	Phéno <p>l</p> phtaléine: laxatif stimulant extrait de Belladone
NEO-BOLDOLAXINE* comprimés	Bisacodyl: laxatif stimulant Aloïne: purgatif extrait de Belladone
GRAINS DE VALS* pilules	Aloes, extraits de Bourdaine et de Cascara : laxatifs stimulants extrait de Belladone
MUCINUM* comprimés	feuilles de Séné, écorce de Bourdaine, Phéno <p>l</p> phtaléine, résine de Scammonée : laxatifs stimulants feuilles de Belladone
MUCINUM à l'extrait de Cascara*	même formule + Cascara
VEGELAX* comprimés	extraits de Bourdaine, de cascara, de Séné, poudres de Rhubarbe, de Scammonée, Aloes : laxatifs extrait de Belladone

ASTHMALGINE* comprimés et solution buvable
Benzoate de sodium, Ephédrine, Caféine (stimulant),
Teinture de Jusquiame : antispasmodique

Ces 2 spécialités (Asthmalgine* et Asthmasédine*) sont proposées dans le traitement de l'asthme paroxystique et l'asthme à dyspnée continue. Dans ce cas, le principe actif anticholinergique n'est pas utilisé pour ses propriétés bronchodilatatrices, mais pour ses propriétés antispasmodiques.

III.3.EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les atropiniques, on peut observer les effets suivants:

- bouche sèche, constipation, tachycardie, palpitations,
- mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire,
- risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique,
- risque de poussée de glaucome aigu par fermeture de l'angle,
- diminution des sécrétions lacrymales,
- épaississement des sécrétions bronchiques,
- excitation, euphorie et hallucinations expliquant certains usages abusifs,
- confusion mentale et effet amnésiant, notamment chez le sujet âgé.

D'autre part, on observera les effets secondaires dûs aux principes actifs auxquels sont associés les anticholinergiques dans les différentes spécialités [15].

IV. ANTISECRETOIRES

Les anticholinergiques ont longtemps représenté le traitement classique des ulcères gastro-duodénaux, mais leur consommation a beaucoup diminué depuis l'apparition des antihistaminiques H2.

IV.1. PRINCIPE D'ACTION

Action des anticholinergiques sur le tube digestif.

- Sécrétion pancréatique : Peu d'effet, soumise à des stimulations hormonales.
- Sécrétion salivaire : Tarissement qui entraîne des difficultés d'élocution et de salivation.
- Sécrétion gastrique : Réduction tant en volume qu'en concentration acide.

En ralentissant la vidange gastrique, ils augmentent l'action des antiacides.

IV.2. INCONVENIENTS

Pour obtenir une action efficace, il faut utiliser une dose d'atropine telle, qu'elle entraîne déjà des effets considérés comme indésirables.

=Les antisécrétoires anticholinergiques sont toxiques à dose thérapeutique [7].

De fortes doses d'atropine abolissent la sécrétion interdigestive chez les sujets exempts d'affections gastriques, mais cette action est moins nette chez les sujets ulcéreux.

Etant donné qu'ils ne favorisent pas nettement la cicatrisation de l'ulcère et qu'ils possèdent tous les effets indésirables atropiniques, les antisécrétoires anticholinergiques sont largement supplantés par les antiH2.

Ils peuvent cependant être utilisés en association avec les antiH2 ou les antiacides, ce qui permet un dosage plus faible donc moins d'effets indésirables.

Spécialités utilisées pour le traitement adjuvant de l'ulcère gastrique ou duodéal:

MANIR* comprimés

Oxyphencyclimine

GENATROPINE* solution buvable, granules, solution injectable

Atropine oxyde

Ces spécialités sont aussi utilisées comme antispasmodiques[13].

V. ANTIENURETIQUES

On utilise les propriétés antispasmodiques des anticholinergiques en urologie.

V.1. PRINCIPE ET SPECIALITES

DITROPAN* comprimés à 5mg Oxybutynine

DRIPTANE* comprimés à 5mg Oxybutynine

L'oxybutynine diminue la contractilité du détroisor et ainsi diminue l'amplitude et la fréquence des contractions vésicales ainsi que la pression intravésicale [13].

V.2. INDICATIONS

Les indications sont les troubles de la continence et de la miction liés à un dysfonctionnement vésical:

- Incontinence urinaire de la femme en cas de vessie instable (à l'exclusion de l'incontinence d'effort),
- Vessie neurogène spastique,
- Syndrome d'immaturation vésicale de l'enfant (avec troubles urinaires diurnes) dans les formes de pollakiurie.

V.3. EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Les effets indésirables sont ceux des atropiniques:

bouche sèche, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, constipation, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique, risque de poussée de glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Contre-indications:

glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique, atonie intestinale, myasthénie grave, bronchite chronique [8].

VI. COLLYRES MYDRIATIQUES CYCLOPLEGIQUES

VI.1. PRINCIPE

Les parasympholytiques sont très utilisés pour leurs effets sur le diamètre pupillaire (ils entraînent une mydriase), sur l'accommodation (ils entraînent une cycloplégie c'est à dire une paralysie de l'accommodation) et sur la pression intra-oculaire.

L'application locale de préparations antimuscariniques est utile dans les cas où un certain degré de cycloplégie et de mydriase est nécessaire, par exemple, pour un examen approfondi du fond de l'oeil, pour la mesure de l'erreur de réfraction, pour la prévention de la formation de synéchies, d'uvéite et d'inflammation ou de déchirures de l'iris, dans les suites opératoires d'une cataracte. On utilise ces médicaments pour faciliter l'examen oculaire ou pour obtenir certains effets anti-inflammatoires [7].

Leur durée d'action est longue : de 6 heures à plus d'une semaine. Lorsqu'une mydriase de courte durée est demandée, on préférera l'utilisation d'un sympathomimétique alpha, par exemple la phényléphrine, qui entraîne une dilatation sans gêner l'accommodation [7].

VI.2. SPECIALITES ET INDICATIONS

VI.2.1. Collyres contenant de l'atropine

ATROPINE MARTINET* collyres à 0.3%, à 0.5%, à 1%.

CHIBRO-ATROPINE* collyres à 0.5%, à 1%.

Ces collyres sont utilisés dans:

- le traitement des inflammations uvéales:
 - .uvéites antérieures et postérieures,
 - .réactions uvéales secondaires à une agression ou à un traitement chirurgical.
- la cycloplégie pour réfraction, en particulier en présence d'un strabisme accommodatif.

La durée d'action de ces collyres est prolongée, la mydriase qu'ils provoquent ne disparaissant totalement qu'après 7 à 10 jours. Pour ce qui est de la cycloplégie, il faudra compter 7 à 12 jours. La mydriase atteint son maximum après 30 à 40 minutes. Quant à la cycloplégie, elle est maximum après 1 à 3 heures [13,15].

VI.2.2. Collyre contenant de l'homatopine

ISOPTO-HOMATROPINE* collyre à 1%

Il est indiqué dans les examens de la réfraction sous cycloplégie, dans les uvéites, dans les iritis et iridocyclites, dans les sclérites et épisclérites, dans les kératites et en strabologie.

A dose égale, les effets pharmacologiques systémiques sont d'amplitude inférieure à celle obtenue avec l'atropine.

Le délai d'action de l'homatropine et le retour à la normale sont plus rapides qu'avec l'atropine : la mydriase atteint son maximum en 50 minutes et ne dure que 12 à 24 heures; la cycloplégie est maximum après 2 heures et disparaît totalement au bout de 24 heures [13,15].

VI.2.3. Collyre contenant du cyclopentolate

SKIAKOL* collyre à 0.5%

Le cyclopentolate est utilisé pour provoquer une cycloplégie et une mydriase avant les mesures de réfraction, pour les diagnostics des ésootropies post-chirurgicales ou pour obtenir une dilatation préopératoire pour cataracte ou photocoagulation.

Il agit rapidement, mais possède une durée d'action plus courte que l'atropine : la cycloplégie et la mydriase disparaissent totalement au bout de 24 heures [13,15].

VI.2.4. Collyre contenant du tropicamide

MYDRIACTUM* collyre à 0.5%

Il est utilisé pour l'examen du fond de l'oeil, l'examen skiascopique sous cycloplégie et pour provoquer une dilatation préopératoire pour cataracte ou photocoagulation.

Il fait partie des collyres atropiniques d'action brève, la mydriase apparaissant 10 minutes après l'instillation d'une goutte de collyre et atteignant son maximum après 15 minutes, puis diminuant ensuite graduellement. La pupille reprend son diamètre initial après 5 à 8 heures.

La cycloplégie s'établit dans les 20 à 40 minutes qui suivent 4 à 6 instillations d'une goutte de collyre à 5 minutes d'intervalle. Le moment le plus favorable pour déterminer la réfraction se situe donc vers la 30ème minute après la dernière instillation, l'accommodation redevenant normale dans les 4 à 5 heures [13,15].

VI.3.INCONVENIENTS

-Les patients ne considèrent pas les collyres comme des «médicaments» et omettent de préciser qu'ils en utilisent.

-Ils sont souvent prescrits trop facilement.

-Les patients qui tremblent, qui voient mal ou sont âgés, ne peuvent pas calculer la quantité de gouttes qu'ils s'administrent et les étourdis peuvent augmenter le dosage [14].

VI.4.EFFETS SECONDAIRES

L'application oculaire d'antimuscarinique peut provoquer des effets atropiniques systémiques centraux et périphériques si la préparation est suffisamment drainée par le canal nasolacrimal.

Les principaux effets secondaires sont:

-bouche sèche,

-constipation,

-syndrome confusionnel, surtout chez le sujet âgé,

-augmentation de la tension oculaire chez le glaucomateux, qui semble être liée à la cycloplégie (l'abaissement du tonus ciliaire diminue le débit d'évacuation de l'humeur dans l'angle iridocornéen) [13,15].

→Il y a donc risque de glaucome aigu chez les sujets à angle iridocornéen étroit.

VII. ANTINAUPATHIQUES ET ANTIEMETIQUES

VII.1. ANTINAUPATHIQUES

Le mal des transports et le mal de mer ont une origine labyrinthique périphérique; ils sont dus à une stimulation «intempestive» des canaux semi-circulaires.

Leur activité est parallèle à leur action anticholinergique et non à leurs propriétés antihistaminiques.

VII.1.1. Antihistaminiques H1

DRAMAMINE* comprimés	Dimenhydrinate
MERCALM* comprimés	Dimenhydrinate + caféine
NAUSICALM* gélules et sirop	Dimenhydrinate

Le dimenhydrinate est un antihistaminique H1, appartenant à la classe des éthanolamines. Il possède des propriétés sédatives avec effets antiémétiques et antivertigineux.

La Dramamine* et le Nausicalm* sont indiqués dans les maux des transports et dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements (à l'exception des vomissements induits par les antimétoprololes).

Le Mercalm* est indiqué dans les maux des transports. Il contient de la caféine pour compenser en partie, par son action stimulante, l'effet sédatif du dimenhydrinate.

NAUTAMINE* comprimés	Diphenhydramine
----------------------	-----------------

Antihistaminique H1 sédatif de la classe des éthanolamines, possédant des propriétés antiémétiques, la Nautamine* est utilisée pour les mêmes indications que les précédents.

PHENERGAN*comprimés, sirop

Prométhazine

Chef de file des antihistaminiques H1 phénothiaziques, il a aussi des effets antinaupathiques.

Ils possèdent tous les effets indésirables atropiniques, en particulier des troubles psychiques : excitation ou confusion mentale, surtout aux âges extrêmes de la vie. De plus, ils entraînent souvent une somnolence [13,15].

VII.1.2.Scopolamine

→SCOPODERM*TTS 0.5mg/72h Scopolamine

La scopolamine a été utilisée de longue date et reste un médicament de choix dans la prévention du mal des transports.

Considérée comme la plus efficace, son utilisation en patch réduit les effets secondaires. L'administration transdermique permet une médication de longue durée. La scopolamine est contenue dans un disque adhésif que l'on fixe derrière l'oreille et qui libère progressivement le principe actif [7].

Mais, une récente étude américaine associe son utilisation à des changements de l'état mental comme des hallucinations, la désorientation et des confusions, ainsi que des effets périphériques [14].

De plus, elle peut affecter la mémoire à court terme, même à de très faibles doses, en entraînant des amnésies.

On note une possibilité de réaction allergique cutanée locale avec le SCOPODERM*.

Le SCOPODERM* permet une résorption transdermique continue de la scopolamine, avec un délai d'action de 6 à 8 heures (il faut donc le mettre en place 6 à 12 heures avant le départ) et une durée d'action de 72 heures (qui peut persister 12 heures après l'ablation) [13,15].

VII.2.ANTIEMETIQUES

VOGALENE LYOC 7.5* lyophilisat oral à 7.5mg	Métopimazine
VOGALENE 15* gélules à 15mg	Métopimazine
VOGALENE * solution buvable à 0.1% ou 0.4%	Métopimazine
VOGALENE* 2.5mg comprimés	Métopimazine
VOGALENE10mg/ml* injectable	Métopimazine
VOGALENE* 5mg suppositoires	Métopimazine

Antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité anti-dopaminergique élective en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. Elle possède des propriétés anticholinergiques et neuroleptiques faibles.

Ce médicament est indiqué dans les nausées, vomissements et hoquets. La forme injectable peut être prescrite dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse [13,15].

VIII.CORRECTEURS DE BRADYCARDIES

VIII.1.PRINCIPE

L'atropine s'oppose de façon compétitive aux effets muscariniques de l'acétylcholine; elle s'oppose donc aux effets bradycardisant de cette dernière [17].

De plus, elle a une action antispasmodique au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif et des voies biliaires et urinaires, ralentissant la vidange gastrique et diminuant les sécrétions gastrique, salivaire, lacrymale et sudorale.

VIII.2.SPECIALITES ET INDICATIONS

ATROPINE LAVOISIER* injectable

ATROPINE MARTINET* injectable

Elle est indiquée dans les cas suivants:

-pour prévenir et traiter l'hypertonie vagale : bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, notamment à la phase initiale des infarctus du myocarde postérieur,

-en pré-anesthésie pour protéger des manifestations vagues (bradycardie d'induction),

-dans les manifestations spasmodiques et douloureuses au niveau des voies urinaires (notamment les coliques néphrétiques), des voies biliaires et du tube digestif,

-comme antidote spécifique des intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organophosphorés et carbamates), ou par les médicaments parasymphomimétiques ou cholinomimétiques.

On utilise des doses de 0.25 à 0.50 mg par injection, sans dépasser 2mg/24heures pour un adulte [13,15].

2ème PARTIE : MEDICAMENTS A EFFETS

SECONDAIRES ANTICHOLINERGIQUES

Ces médicaments, contrairement aux précédents, ne sont pas prescrits pour leurs propriétés anticholinergiques et ces dernières peuvent même limiter leur utilisation [14].

I. ANTIDEPRESSEURS IMIPRAMINIQUES

Les médicaments capables d'améliorer les syndromes dépressifs sont supposés agir en corrigeant le trouble biochimique qui en serait la cause, à savoir une insuffisance de noradrénaline et de sérotonine au niveau des synapses encéphaliques.

Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques empêchent, par un mécanisme discuté, le recaptage dans le neurone de la noradrénaline et de la sérotonine libérées dans la fente synaptique [15].

I.1. ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE

- Action sur le psychisme : ils stimulent l'humeur, corrigeant ainsi la tristesse pathologique qui définit la dépression.
- Action sur le sommeil : ils suppriment le sommeil paradoxal et, si l'administration se poursuit, il réapparaît au bout de 2 à 3 semaines.
- Action sur les sensations olfactives : ils en abaissent le seuil.
- Action adrénergique : liée à l'inhibition du recaptage neuronal de la noradrénaline, et activité α -bloquante.
- Action anticholinergique : celle-ci se manifeste à la périphérie (tachycardie) et dans les centres; elle peut être responsable de délire, de constipation et de rétention urinaire.
- Action cardiaque : a forte dose, ils entraînent des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire.

I.2.CLASSIFICATION

Les antidépresseurs sédatifs sont utilisés dans les dépressions anxieuses, agitées, à fort potentiel suicidaire ou avec manifestations somatiques, tandis que les antidépresseurs désinhibiteurs sont utilisés dans les dépressions où prédominent l'inhibition psychomotrice et l'asthénie [13,15].

I.2.1.Antidépresseur désinhibiteur

PERTOFRAN 25mg* comprimés	Désipramine
---------------------------	-------------

I.2.2.Antidépresseurs intermédiaires

TOFRANIL 25mg* comprimés et solution injectable	Imipramine
TOFRANIL 10mg* comprimés	Imipramine
PROTHIADEN 25mg* gélules	Dosulépine
PROTHIADEN 75mg* comprimés	Dosulépine
KINUPRIL 2.5mg* comprimés	Quinupramine
KINUPRIL 7.5mg* comprimés	Quinupramine
ANAFRANIL 10mg* comprimés	Clomipramine
ANAFRANIL 25mg* comprimés et solution injectable	Clomipramine
ANAFRANIL 75mg* comprimés	Clomipramine

Le TOFRANIL* est parfois considéré comme désinhibiteur et l'ANAFRANIL* comme anxiolytique et sédatif.

I.2.3.Antidépresseurs sédatifs et anxiolytiques

INSIDON 50mg* comprimés	Opipramol
QUITAXON 50mg* comprimés	Doxépine
QUITAXON 10mg* comprimés	Doxépine
QUITAXON* solution buvable à 1%	Doxépine
QUITAXON * solution injectable à 25mg/2ml	Doxépine
SINEQUAN 10mg* gélules	Doxépine

SINEQUAN 25mg* gélules	Doxépine
SINEQUAN 50mg* gélules	Doxépine
DEFANYL 100mg* comprimés	Amoxapine
DEFANYL 50mg* comprimés	Amoxapine
DEFANYL* solution buvable à 50mg/ml	Amoxapine
LAROXYL 25mg* comprimés	Amitriptyline
LAROXYL 50mg* comprimés et solution injectable	Amitriptyline
LAROXYL* solution buvable à 40mg/ml	Amitriptyline
ELAVIL 10mg* comprimés	Amitriptyline
ELAVIL 25mg* comprimés	Amitriptyline
SURMONTIL 25mg* comprimés et solution injectable	Trimipramine
SURMONTIL 100mg* comprimés	Trimipramine
SURMONTIL* solution buvable à 4%	Trimipramine
LUDIOMIL 25mg* comprimés et solution injectable	Maprotiline
LUDIOMIL 75mg* comprimés	Maprotiline

I.2.4. Antidépresseur imipraminique + Phénothiazine

MOTIVAL* comprimés Nortriptyline (10mg)
 +Fluphénazine (0.5mg) principe actif du MODITEN*

Association d'un antidépresseur qui stimule l'humeur, et d'un neuroleptique pour ses propriétés anxiolytiques.

I.2.5. Antidépresseur non tricyclique

CLEDIAL 50mg* comprimés Médifoxamine

Antidépresseur non tricyclique, non sérotoninergique, faiblement anticholinergique, son mécanisme d'action met en jeu le système dopaminergique et, à moindre degré, le système noradrénergique. Antérieurement commercialisé à plus faible dose comme anxiolytique sous le nom Gerdaxyl*, il paraît bien toléré.

I.3.EFFETS INDESIRABLES DUS AUX PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES

→ Changements négatifs ou indésirables du mental:

Exemple: Baisse des capacités d'apprentissage des personnes âgées en bonne santé pour une dose d'amitriptyline de 50mg/jour.

→ Tachycardie qui peut précipiter une crise d'angor chez un patient souffrant de maladie cardiaque ischémique ou de congestion cardiaque, ou de tachycardie supraventriculaire (mais la toxicité cardiaque des antidépresseurs tricycliques n'est pas seulement due aux anticholinergiques).

→ Hypotension orthostatique.

→ Bouche sèche.

→ Constipation.

→ Mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire.

→ Risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique [13,15].

I.4.EFFETS INDESIRABLES NON-ANTICHOLINERGIQUES

→ Troubles psychiques liés à la maladie:

Réactivation anxieuse, délirante ou hallucinatoire. Inversion trop rapide de l'humeur (voire virage maniaque), levée d'inhibition avec risque de suicide.

→ Troubles neurologiques:

Troubles de l'équilibre, tremblements et convulsions, confusion mentale.

Insomnie et anxiété, pour les antidépresseurs désinhibiteurs.

Somnolence diurne avec asthénie et inhibition, pour les antidépresseurs sédatifs.

→ Troubles métaboliques: Gain de poids (boulimie).

→ Troubles endocriniens: Impuissance, aménorrhées, frigidité, prise de poids.

→ Troubles cardiaques: Troubles de la conduction, arythmie.

→ Troubles allergiques: rashes cutanés nécessitant l'arrêt du traitement.

Choc anaphylactique dû aux sulfites pour les formes injectables.

→ Divers: Hépatites, agranulocytose, thrombopénies [13,15].

I.5.INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association d'IMAO (Antidépresseur Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase) non sélectifs est contre-indiquée, car elle peut entraîner une poussée hypertensive, une hyperthermie et des convulsions, voire même le décès du patient.

En règle générale, on respecte un délai de 15 jours après l'arrêt du traitement par IMAO. Pour le passage d'un tricyclique à un IMAO, c'est un délai de 3 jours [15].

II. NEUROLEPTIQUES

Ils ont deux caractéristiques essentielles:

- ils améliorent les symptômes de la schizophrénie,
- ils sont capables de provoquer des syndromes extrapyramidaux.

II.1. CLASSIFICATION CHIMIQUE [13,15]

II.1.1. Phénothiazines

Ils sont divisés en deux classes, la première ayant des effets sédatifs, et la seconde des effets désinhibiteurs.

-PHENOTHIAZINES ALIPHATIQUES ET PIPERIDINEES:

LARGACTIL 25mg* comprimés et solution injectable	Chlorpromazine
LARGACTIL 100mg* comprimés	Chlorpromazine
LARGACTIL* solution buvable à 4%	Chlorpromazine
NOZINAN 2mg* comprimés	Lévomépromazine
NOZINAN 25mg* comprimés et solution injectable	Lévomépromazine
NOZINAN 100mg* comprimés	Lévomépromazine
NOZINAN* solution buvable à 4%	Lévomépromazine
TERCIAN 25mg* comprimés	Cyamémazine
TERCIAN 100mg* comprimés	Cyamémazine
TERCIAN* solution buvable à 40mg/ml	Cyamémazine
TERCIAN* solution injectable à 50mg/5ml	Cyamémazine
MELLERIL 10mg* comprimés	Thioridazine
MELLERIL 50mg* comprimés	Thioridazine
MELLERIL 100mg* comprimés	Thioridazine
MELLERIL* suspension buvable à 2mg/ml	Thioridazine
MELLERIL* solution buvable à 40mg/ml	Thioridazine
NEULEPTIL 10mg* gélules	Propériciazine
NEULEPTIL 25mg* comprimés	Propériciazine
NEULEPTIL* solution buvable à 1%	Propériciazine
NEULEPTIL* solution buvable à 4%	Propériciazine

-PHENOTHIAZINES PIPERAZINEES:

MAJEPTIL 10mg* comprimés	Thiopropérazine
MAJEPTIL* solution buvable à 40mg/ml	Thiopropérazine
MODITEN 25mg* comprimés	Fluphénazine
MODITEN 100mg* comprimés	Fluphénazine
MODITEN* solution buvable à 4%	Fluphénazine
MODITEN Action Prolongée* solution injectable à 25mg/ml	Fluphénazine
MODITEN Action Prolongée* solution injectable à 100mg/4ml	Fluphénazine
MODECATE* solution injectable à 25mg/ml	Fluphénazine
MODECATE* solution injectable à 125mg/5ml	Fluphénazine
PIPORTIL 10mg* comprimés et solution injectable	Pipotiazine
PIPORTIL* solution buvable à 4%	Pipotiazine
PIPORTIL L 4* solution injectable à 25mg/ml	Pipotiazine
PIPORTIL L 4* solution injectable à 100mg/4ml	Pipotiazine
TERFLUZINE 10mg* comprimés	Trifluopérazine
TERFLUZINE 100mg* comprimés	Trifluopérazine
TERFLUZINE* solution buvable à 40mg/ml	Trifluopérazine
TRILIFAN Retard* solution injectable à 100mg/ml	Perphénazine

II.1.2. Thioxanthènes

Ce sont des neuroleptiques proches des phénothiazines, ayant des effets anxiolytiques et antipsychotiques prédominant sur les hallucinations, mais moindres sur les mécanismes interprétatifs et imaginatifs.

FLUANXOL LP* solution injectable à 20mg/ml	Flupentixol
FLUANXOL LP* solution injectable à 100mg/ml	Flupentixol
FLUANXOL 4%* solution buvable	Flupentixol
CLOPIXOL 10mg* comprimés	Zuclopendixol
CLOPIXOL 25mg* comprimés	Zuclopendixol
CLOPIXOL* solution buvable à 2%	Zuclopendixol

CLOPIXOL Action prolongée* solution injectable à 200mg/ml	Zuclopendixol
CLOPIXOL Action semi-prolongée* solution injectable à 50mg/ml	Zuclopendixol
CLOPIXOL Action semi-prolongée* solution injectable à 100mg/2ml	Zuclopendixol

II.1.3. Butyrophénones

Ces neuroleptiques ont des effets antipsychotiques (prédominant sur les hallucinations, mais moindres sur les mécanismes interprétatifs et imaginatifs), ils sont antiémétisants, sédatifs ou désinhibiteurs.

-Neuroleptique Polyvalent : Halopéridol

HALDOL 1mg* comprimés	Halopéridol
HALDOL 5mg* comprimés	Halopéridol
HALDOL 20mg* comprimés	Halopéridol
HALDOL FAIBLE* solution buvable à 0.5mg/ml	Halopéridol
HALDOL* solution buvable à 2mg/ml	Halopéridol
HALDOL* solution buvable à 20mg/ml	Halopéridol
HALDOL* solution injectable à 5mg/ml	Halopéridol
HALDOL DECANOAS* solution injectable à 50mg/ml	Halopéridol

-Butyrophénones désinhibitrices:

TRIPERIDOL* solution buvable à 0.92mg/ml	Triflupéridol
SEMAP 20mg* comprimés	Penfluridol

-Butyrophénones sédatives:

DIPIPERON 40mg* comprimés	Pipampérone
DIPIPERON* solution buvable à 48mg/ml	Pipampérone
DROLEPTAN* solution buvable à 20mg/ml	Dropéridol
DROLEPTAN* solution injectable à 5mg/ml	Dropéridol

II.1.4. Dérivés diphényl-butyl-pipéridine

Ces neuroleptiques sont proches des butyrophénones, ils ont des effets anxiolytiques, antipsychotiques (prédominants sur les hallucinations, mais moindres sur les mécanismes interprétatifs et imaginatifs) et désinhibiteurs.

La durée d'action est prolongée, ce qui permet une seule prise quotidienne le soir.

ORAP 1mg* comprimés	Pimozide
ORAP 4mg* comprimés	Pimozide
ORAP* solution buvable à 2.5mg/ml	Pimozide

II.1.5. Benzamides substitués

Ce sont des neuroleptique de structure chimique originale, ayant des effets sédatifs ou désinhibiteurs, et des effets antipsychotiques à fortes doses (prédominants sur les hallucinations, mais moindres sur les mécanismes interprétatifs et imaginatifs).

-Neuroleptiques désinhibiteurs:

DOGMATIL 200mg* comprimés	Sulpiride
DOGMATIL* solution injectable à 100mg/2ml	Sulpiride
DOGMATIL 50mg* gélules	Sulpiride
DOGMATIL* solution buvable à 5mg/ml	Sulpiride
AIGLONYL 50mg* gélules	Sulpiride
AIGLONYL* solution buvable à 5mg/ml	Sulpiride
SYNEDIL* solution buvable à 5mg/ml	Sulpiride
SYNEDIL 50mg* gélules	Sulpiride
SYNEDIL FORT 200mg* comprimés	Sulpiride
SYNEDIL FORT 100mg* solution injectable	Sulpiride

Le sulpiride possède également des propriétés antiémétisantes, antivertigineuses et antiulcéreuses.

SOLIAN 200mg* comprimés et solution injectable	Amisulpride
SOLIAN 50mg* comprimés	Amisulpride

-Neuroleptiques sédatifs:

TIAPRIDAL 100mg* comprimés et solution injectable	Tiapride
TIAPRIDE Panpharma 100mg* comprimés et solution injectable	Tiapride
EQUILIUM 100mg* comprimés et solution injectable	Tiapride
BARNETIL 100mg* comprimés	Sultopride
BARNETIL* solution injectable à 200mg/2ml	Sultopride
BARNETIL* solution buvable à 0.244mg/ml	Sultopride

II.1.6. Dibenzo-oxazépines

La loxapine est un neuroleptique polyvalent ayant des effets anti-psychotiques sur les hallucinations, mais moindres sur les mécanismes interprétatifs et imaginatifs.

LOXAPAC 25mg* comprimés	Loxapine
LOXAPAC 50mg* comprimés et solution injectable	Loxapine
LOXAPAC* solution buvable à 25mg/ml	Loxapine

II.1.7. Dibenzodiazépines

La clozapine est un neuroleptique ayant une action antipsychotique puissante, à la fois sur les symptômes productifs et déficitaires, mais présentant un risque d'agranulocytose.

LEPONEX 25mg* comprimés	Clozapine
LEPONEX 100mg* comprimés	Clozapine

II.2.PHARMACOLOGIE DU CHEF DE FILE : La chlorpromazine

Elle présente toutes les propriétés essentielles des neuroleptiques:

- Sédative
- Antiproductive
- Désinhibitrice

L'action sédative étant prédominante pour la chlorpromazine, on lui préfère souvent des produits plus spécifiques quoique moins maniables.

II.2.1.Action sur le système nerveux central

→Elle crée un état spécial d'indifférence psychomotrice (contrôle l'angoisse schizophrénique).

→Elle calme les hallucinations, délires confuso-oniriques et agitation maniaques.

→Elle permet une reprise de contact chez le schizophrénique=effet désinhibiteur.

→Elle provoque un syndrome extrapyramidal, pseudo-parkinsonien (akinésie et hypertonic).

→Elle est hypothermisante.

→Elle est antivomitique: par action sur la trigger-zone chimio-sensible de l'area postrema.

→Elle inhibe les centres vasomoteurs régulateurs du tonus sympathique.

II.2.2.Action sur le système nerveux autonome

→Anticholinergique.

→ α_1 bloquant adrénergique périphérique ce qui entraîne une hypotension artérielle et une tachycardie modérée

II.2.3.Action antihistaminique faible

II.2.4. Action endocrinienne

→Inhibition de l'ovulation.

II.3.EFFETS SECONDAIRES

II.3.1. Troubles psychiques

Sédation ou somnolence, indifférence affective, états dépressifs, plus rarement syndrome confusionnel (plus souvent imputable au traitement correcteur par les antiparkinsoniens anticholinergiques).

II.3.2. Hypotension orthostatique avec tachycardie

Due à l'effet adrénolytique, elle peut être corrigée par les analeptiques comme l'HEPT- A- MYL* [18].

II.3.3. Effets atropiniques

→Sécheresse de la bouche (corrigée par les cholérétiques comme le SULFARLEM S25*) [18].

→Trouble de la déglutition chez le sujet âgé [14].

→Rétention urinaire.

→Troubles de l'accommodation. Augmentation de la pression intra-oculaire.

→Constipation.

II.3.4. Troubles endocriniens et génitaux

Les principaux troubles sont : impuissance, frigidité, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie, prise de poids pouvant être importante.

II.3.5. Manifestations extrapyramidales

Elles varient selon :

- la durée du traitement, la posologie, les médicaments associés, le sexe, l'âge, la susceptibilité individuelle.

On observe:

- des dyskinésies précoces : torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...cédant à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique [18].
- un syndrome extrapyramidal cédant partiellement à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique [18].
- des dyskinésies tardives au cours de cures prolongées, sur lesquels les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques centraux qui sont utilisés sont:

LEPTICUR*	Tropatépine
ARTANE*	Trihexyphénidyle

Mais ils ne doivent pas être prescrits de manière prophylactique car ils peuvent entraîner des hallucinations et pourraient favoriser l'apparition de dyskinésies tardives (mouvements involontaires type choréo-athétosique, dyskinésies bucco-faciales et akinésie sans hypertonie).

Si le syndrome parkinsonien se révèle pendant le traitement, il faudrait d'abord réduire les doses ou utiliser un autre médicament avant d'utiliser un anticholinergique, et si on l'utilise, le faire pour une durée limitée, bien que cela soit difficile en pratique.

II.3.6. Accidents rares

- troubles sanguins : agranulocytose, leucopénie
- syndrome malin : fièvre supérieure à 40°, tachycardie, polypnée, pâleur,
- troubles hépatiques (ictère cholestatique),
- troubles cardiaques,
- accidents cutanés et de photosensibilisation,
- rétinopathies.

III. ANTIHISTAMINIQUES:

Ils agissent au niveau des récepteurs histaminiques de type H1 (bronches, vaisseaux, intestin) par antagonisme spécifique et compétitif avec l'histamine, expliquant leur effet avant tout préventif, et leur inefficacité dans l'asthme et les réactions allergiques graves (choc anaphylactique) [15].

Ils se classent en deux groupes :

→ les antihistaminiques non sédatifs

Qui ne possèdent pas de propriétés anticholinergiques et ne sont pas sédatifs aux posologies usuelles.

TELDANE* comprimés	Terfénadine
TELDANE* suspension buvable	Terfénadine
VIRLIX* comprimés	Cétirizine
ZYRTEC* comprimés	Cétirizine
HISMANAL* comprimés	Astémizole
HISMANAL* suspension buvable	Astémizole
CLARITYNE* sirop	Loratadine
CLARITYNE* comprimés	Loratadine
TINSET* comprimés	Oxatomide
TINSET* suspension buvable	Oxatomide [13]

→ les antihistaminiques sédatifs : les plus anciens

Type prométhazine

PHENERGAN*

Ils entraînent une somnolence diurne et des effets anticholinergiques faibles.

C'est à ce groupe que nous nous intéresseront dans ce chapitre.

III.1. PROPRIETES ET INDICATIONS DES ANTIHISTAMINIQUES SEDATIFS

- Ce sont des antagonistes des récepteurs histaminiques de type H1.

Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique:

-des dermatoses allergiques : urticaire, formes bénignes des oedèmes de Quincke, réactions locales bénignes dues à des piqûres d'insectes.

-des rhinites et rhino-sinusites allergiques périodiques ou aperiodiques, des conjonctivites allergiques.

-comme adjuvant des dermatoses prurigineuses : eczéma, prurigo.

Ils sont également indiqués pour la prévention des réactions secondaires (recrudescence des manifestations allergiques) lors des traitements de désensibilisation spécifique [13,15].

- Ils entraînent une diminution des nausées et des vomissements dus aux stimulations d'origine labyrinthique: ils sont efficaces sur le mal des transports.

- Ils ont de légers effets anticholinergiques.

• Ils possèdent des propriétés anesthésiques locales, mais ne sont pas utilisés comme tels. Cette propriété participe peut-être à leur effet antiprurigineux en application locale.

III.2. SPECIALITES

PHENERGAN* comprimés, sirop, injectable	Prométhazine
THERALENE* comprimés, solution injectable, gouttes et sirop	Alimémazine
THERALENE PECTORAL* sirop	Alimémazine
THERALENE PECTORAL NOURRISSON* sirop	Alimémazine

Le Phenergan* et le Théralène* appartiennent à la classe des phénothiazines.

ACTIDILON* comprimés	Tripolidine
ALLERGA* comprimés	Méfénidramium

ALLERGEFON* comprimés	Carbinoxamine
APHILAN RETARD* comprimés	Buclizine
DIMEGAN LP* gélules	Bromphéniramine
DIMEGAN* comprimés, sirop et solution injectable	Bromphéniramine
POLARAMINE* comprimés, sirop, solution injectable	Dexchlorphéniramine
POLARAMINE REPETABS* comprimés	Dexchlorphéniramine

Aphilan retard*, Dimégan LP* et Polaramine Repetabs* sont des antihistaminiques à effet prolongé.

PRIMALAN* comprimés et sirop	Méquitazine
BUTIX* comprimés	Méquitazine

La Méquitazine n'est pas sédatrice, ainsi Butix* et Primalan* n'entraînent pas d'endormissement.

CELESTAMINE* Association d'un corticoïde: Bétaméthasone et d'un antihistaminique H1: Dexchlorphéniramine.

PERIACTINE* comprimés	Cyproheptadine
AGYRAX* comprimés	Méclozine

La méclozine est un antihistaminique utilisé comme antivertigineux [13,15].

III.3.EFFETS SECONDAIRES DES ANTIHISTAMINIQUES

SEDATIFS

-Effets centraux fréquents: somnolence diurne (fréquente, avec sensibilité individuelle, majorée par l'alcool et les dépresseurs centraux), plus rarement réactions paradoxales d'excitation surtout chez le nourrisson et l'enfant jeune (insomnie, agitation, nervosité).

-Effets anticholinergiques.

-Réactions cutanées allergiques et troubles digestifs très rares.

-Possibilité de choc anaphylactique dû aux sulfites avec les formes injectables des phénothiazines.

-Très rares photosensibilisations, leucopénie et agranulocytose [13,15].

IV. ANTICHOLINERGIQUES DANS LES SPECIALITES DECONGESTIONNANTES

IV.1. PRINCIPE

Les décongestionnants sont des médicaments très utilisés, réduisant la rhinorrhée et l'obstruction nasale. Ces produits contiennent un vasoconstricteur alpha-sympathomimétique qui est le plus souvent associé à un antihistaminique et parfois à du paracétamol.

Dans ces spécialités, l'antihistaminique anticholinergique agit en diminuant les rhinorrhées et les larmoiements et s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements [13].

IV.2. SPECIALITES

ACTIFED*	Pseudoéphédrine	vasoconstricteur décongestionnant
	Tripolidine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique

BENADRYL*	Phenylpropanolamine	vasoconstricteur
jour et nuit	Diphénhydramine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique

Benadryl* est constitué de comprimés de jour, sans antihistaminique donc non sédatif, et de comprimés de nuit qui contiennent de la diphénhydramine.

FEBRISPIR*	Phéniramine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique
	Acide ascorbique	stimulant (vitamine C)

FERVEX* (adultes et enfants)	Phéniramine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique
	Acide ascorbique	stimulant (vitamine C)

HUMEX FOURNIER* gélules	Carbinoxamine	antihistaminique
	Phénylpropanolamine	vasoconstricteur
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique

RHINOFEBRAL*	Chlorphénamine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique
	Acide ascorbique	stimulant

RINUREL*	Phénylpropanolamine	vasoconstricteur
	Phényltoloxamine	antihistaminique
	Paracétamol	antalgique, antipyrétique

RINUTAN*sirop et comprimés.

Ils contiennent les mêmes principes actifs que Rinurel*.

RUMICINE*	Chlorphénamine	antihistaminique
	Aspirine	antalgique, antipyrétique
	Caféine	stimulant

RUPTON Chronules*	Bromphéniramine	antihistaminique
	Phénylpropanolamine	vasoconstricteur

Cette spécialité contient des microgranules à libération prolongée.

CLARINASE REPETABS*	Loratadine	antihistaminique d'action prolongée
	Pseudoéphédrine	décongestionnant

DENORAL*comprimés	Buzépidé	antihistaminique
	Clocinazine	antihistaminique
	Phénylpropanolamine	vasoconstricteur

HEXAPNEUMINE*comprimés	Biclotymol	antiseptique
	Phényléphrine	vasoconstricteur
	Chlorphénamine	antihistaminique

SUP-RHINITE*gélules à libération prolongée

Chlorphénamine	antihistaminique
Phényléphrine	vasoconstricteur

TRIAMINIC*comprimés

Noréphédrine	vasoconstricteur
Mépyramine	antihistaminique
Phéniramine	antihistaminique [13]

CAS PARTICULIERS

Dans le traitement du rhume, il existe 3 spécialités sous forme de solutions nasales contenant des anticholinergiques

BIOCIDAN solution nasale*

Céthexonium: antiseptique

Phényltoloxamine: antihistaminique

L'association d'un ammonium quaternaire, à la fois détergent et bactéricide, et d'un antihistaminique anticholinergique permet l'emploi de cette solution nasale pour le traitement local d'appoint des infections des muqueuses nasale et rhinopharyngée ainsi que des manifestations allergiques rhinopharyngées.

PERNAZENE*solution nasale

Tymazoline

La tymazoline est essentiellement vasoconstrictrice de la muqueuse rhinopharyngée par son action sympathomimétique alpha. Son action antihistaminique et anticholinergique est moins importante. Elle est indiquée dans le traitement local des états congestifs du rhino-pharynx au cours des coryzas et des rhinites vasomotrices.

ATROVENT nasal*

Ipratropium bromure

C'est un anticholinergique qui entraîne une inhibition de l'hypersécrétion nasale. Son action se manifeste dès la cinquième minute, est maximale entre 1 et 4 heures et persiste au delà de 8 heures. Atrovent* est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites non infectées, allergiques ou non [13].

V.ANTICHOLINERGIQUES DANS LES SPECIALITES ANTITUSSIVES

I.1.PRINCIPE

De nombreuses préparations antitussives contiennent des anticholinergiques pour leur propriétés antispasmodiques ou antihistaminiques.

Elles sont utilisées dans les toux non productives gênantes, en particulier allergiques et irritatives, pour ceux qui contiennent un antihistaminique.

V.2.SPECIALITES

V.2.1.Spécialités contenant un antitussif d'action centrale associé à de la teinture de Belladone (entre autres)

BRONPAX* sirop adulte

BRONCHY* sirop enfant

CAMPHOPNEUMINE AMINOPHYLLINE* sirop adulte et enfant

CLARIX* sirop

CODOTUSSYL* pâtes à sucer, sirop adulte

CURIBRONCHES * sirop adulte et enfant

DINACODE avec codéine* sirop adulte

HUMEX FOURNIER* pâtes pectorales, sirops adulte et enfant

NICAN* sirop

PADERYL* sirop et comprimés (contient des extraits de Jusquiame et de
Belladone)

PECTORAL EDULCOR* solution buvable

PECTOSAN* sirop

PECTOSPIR* pastilles (contient de l'extrait de Belladone)

POLERY* sirops adulte et enfant

PULMOSPIR* sirop adulte

PULMOTHIOL* sirop adulte

SIROP PECTORAL OBERLIN*

VEGETOSERUM à la codéthyline* sirop adulte

THIOSEDAL* sirop et comprimés ne contenant pas de Belladone mais de l'extrait de Jusquiame.

TUSSIFED* comprimés (contenant également un décongestionnant)

BRONPAX* sirop enfant [13]

V.2.2. Spécialités contenant un antitussif associé à un antihistaminique anticholinergique

TUSSISEDAL* sirop

TOPLEXIL* (Oxomémazine : antihistaminique et antitussif)

RECTOPLEXIL* suppositoires nourrissons, enfants et adultes (Oxomémazine)

PNEUMOPAN* sirop

PAXELADINE NOCTEE à la prométhazine* sirop

NORTUSSINE* sirop

HEXAPNEUMINE* sirops adulte, enfant, nourrisson

DENORAL* sirop

DIMETANE EXPECTORANT* sirop adulte

BRONCHALENE * sirop nourrisson (ne contient pas d'antitussif)

BRONCHALENE* sirops adulte et enfant [13]

V.2.3. Spécialités contenant un expectorant associé un antihistaminique anticholinergique

DIMETANE EXPECTORANT* sirop enfant

FLUISEDAL* à la prométhazine

RHINATHIOL Prométhazine* [13]

V.3. EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables sont ceux des antihistaminiques ou ceux de la teinture de Belladone associés aux effets secondaires des autres principes actifs.

VI. ANTICHOLINERGIQUES DANS LES SPECIALITES ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

VI.1. HYPNOTIQUES

VI.1.1. Principe

Les antihistaminiques H1 sont utilisés comme hypnotiques en raison de leur action sédatrice. Ils possèdent bien sûr des propriétés anticholinergiques.

VI.1.2. Spécialités

-Phénothiazines seules

DONORMYL* comprimés

Doxylamine

Antihistaminique de la classe des éthanolamines possédant un fort effet sédatif. Il a été comparé favorablement à des hypnotiques d'efficacité reconnue, tels que le phénobarbital. Il réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil.

MEREPRINE* sirop

Doxylamine

La doxylamine possède également des propriétés orexigènes. C'est pourquoi ce sirop est aussi prescrit dans le traitement de l'inappétence chez l'enfant.

NOPRON* sirop enfant

Niaprazine

THERALENE* comprimés, sirop, gouttes

Alimémazine

PHENERGAN* comprimés, sirop

Prométhazine

[13,15]

-Phénothiazines associées

MEPRONIZINE* comprimés Acéprométazine : antihistaminique H1
 Méprobamate : carbamate ayant des
 effets anxiolytique, sédatif, myorelaxant et hypnotique à forte dose.

NOCTRAN* comprimés Acéprométazine : antihistaminique H1
 Acépromazine : antihistaminique H1
 Clorazépate dipotassique

Le clorazépate dipotassique est une benzodiazépine (principe actif du Tranxène*) dont les effets sont anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants, sédatifs et hypnotiques à forte dose.

INSOMNYL* gélules Prométhazine : antihistaminique H1
 Extrait d'Aubépine (plante sédatif)

[13,15]

VI.2. ANXIOLYTIQUES

Il n'existe qu'une seule spécialité anxiolytique qui possède des propriétés anticholinergiques:

ATARAX* sirop, comprimés et solution injectable Hydroxyzine

L'hydroxyzine est un dérivé de la pipérazine non apparenté chimiquement aux phénothiazines, ayant des propriétés antihistaminiques H1. Elle exerce une action sédatif sur la tension émotionnelle et l'anxiété [13].

Ses indications sont les anxiétés mineures, la prémédication à l'anesthésie générale et le traitement adjuvant en dermatologie des réactions allergiques (prurit, éruptions cutanées...)

VI.3. EFFETS SECONDAIRES

Ces médicaments possèdent tous les effets atropiniques, en particulier une somnolence diurne.

VII. ANTIARYTHMIQUES

Certains antiarythmiques ont des effets anticholinergiques faibles :
les antiarythmiques de la classe I.a de Vaughan-Williams.

VII.1. DERIVES QUINIDINIQUES

LONGACOR 275mg* gélules à libération prolongée	Quinidine
QUINIDURULE 200mg* comprimés à libération prolongée	Quinidine
CARDIOQUINE 275mg* comprimés	Quinidine
SERECOR 300mg* gélules à libération prolongée	Hydroquinidine

La quinidine est le prototype des antiarythmiques de la classe I (sous classe Ia). Sa propriété principale est de déprimer le courant entrant dépolarisant porté par les ions sodium. Elle possède des propriétés anticholinergiques pouvant entraîner une accélération de la conduction dans la jonction auriculoventriculaire.

L'hypersensibilité aux dérivés quinidiniques constitue une contre-indication absolue, l'éventualité d'accidents gravissimes conduit à tester la sensibilité des patients avant la mise en route du traitement.

Ces spécialités ne peuvent être prescrites avant contrôle de l'insuffisance cardiaque.

Les posologies de quinidine et d'hydroquinidine doivent être progressivement augmentées sous contrôle étroit [13,15].

Ces antiarythmiques sont formellement contre-indiqués avec les médicaments responsables de torsades de pointe:

- Autres antiarythmiques: bépridil (CORDIUM*: Inhibiteur calcique),
autres antiarythmiques de la classe Ia,
amiodarone (CORDARONE*)
sotalol (SOTALEX*: Bêta-bloquant),
brétylium (BRETYLATE*)
- Non antiarythmiques: vincamine (VINCA* : anti-ischémique),
erythromycine IV (Erythrocin IV* : macrolide),
sultopride (BARNETIL*: neuroleptique)

VII.2.DISOPYRAMIDE

RYTHMODAN 100mg* gélules	Disopyramide
ISORYTHM 100mg* gélules	Disopyramide
RYTMODAN LP 250mg* comprimés	Disopyramide
ISORYTHM LP 125mg* gélules	Disopyramide
ISORYTHM LP 250mg* gélules	Disopyramide
RYTHMODAN* solution injectable à 50mg/5ml	Disopyramide

Le disopyramide est un antiarythmique appartenant à la classe Ia de Vaughan Williams. Il est actif sur divers modèles expérimentaux d'arythmies auriculaires et ventriculaires.

Il n'a pas d'effet alpha ou bêta-bloquant mais possède des propriétés anesthésiques locales.

Dans 5 % des cas, on observera des effets atropiniques : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation, diplopie, dysurie et rétention urinaire.

Ces antiarythmiques sont formellement contre-indiqués avec les médicaments responsables de torsades de pointe, cités précédemment [13,15].

VIII. ANALGESIQUES ANTICHOLINERGIQUES

Seulement deux analgésiques ont des propriétés anticholinergiques [13,15].

VIII.1. ACUPAN*

ACUPAN* injectable

Néfopam

Analgésique central, non morphinique, il possède une formule chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Il semble agir par inhibition du recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine.

Son efficacité est comparable à celle du paracétamol ou du dextropropoxyphène.

Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage.

Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique.

Il n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique, il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

Acupan* possède une faible activité anticholinergique.

Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Acupan* est indiqué pour le traitement symptomatique des affections douloureuses.

VII.2. DOLOSAL*

DOLOSAL* injectable

Péthidine

La péthidine est un analgésique central de type morphinique majeur, produit de synthèse, dérivé de la pipéridine. Il a des effets qualitativement identiques à ceux de la morphine, mais un effet tachycardisant et des propriétés anticholinergiques modérées. La péthidine est un stupéfiant pouvant entraîner une toxicomanie. Des dépendances physique et psychique ainsi qu'une accoutumance se développent à la suite d'administrations répétées. L'arrêt brutal d'un traitement prolongé entraîne un syndrome de sevrage.

Dolosal* est formellement contre-indiqué avec les IMAO car il existe un risque d'encéphalopathie parfois létale.

Il est indiqué dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques périphériques, en préanesthésie et anesthésie, en obstétrique.

IX.ANTIMIGRAINEUX

Seulement deux spécialités antimigraineuses possèdent des propriétés anticholinergiques [13,15].

IX.1.SANMIGRAN*

SANMIGRAN* comprimés

Pizotifène

Le pizotifène est un dérivé tricyclique, qui possède des propriétés antisérotoninergiques au niveau des vaisseaux cérébraux et des plaquettes sanguines ainsi que des propriétés antihistaminiques. Il est aussi faiblement anticholinergique.

Il modifie le terrain migraineux en s'opposant à plusieurs niveaux aux médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse.

D'autre part, il exerce un léger effet antidépresseur entraînant une élévation modérée de la thymie (il fut développé initialement pour cette propriété).

Il est utilisé dans le traitement de fond de la migraine.

IX.2.MIGWELL*

MIGWELL* comprimés

Ergotamine : vasoconstricteur

Caféine : stimulant du SNC

Cyclizine : antihistaminique H1

Dans cette spécialité, le principe actif antihistaminique H1 est destiné à réduire les effets émétisants induits par l'ergotamine.

L'ergotamine est un vasoconstricteur artériel dérivé de l'ergot de seigle. Elle a un effet antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques (5HT2) et entraîne à fortes doses une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

Le Migwell*, comme toutes les spécialités contenant un dérivé de l'ergot de seigle, est formellement contre-indiqué avec les macrolides en raison du risque d'ergotisme.

Il est indiqué dans le traitement de la crise migraineuse

(disparition de la douleur en moins de 2 heures dans 75% des cas).

X.ANTI-ISCHEMIQUES

Parmi les nombreux anti-ischémiques, seulement 2 sont anticholinergiques. Ils sont proposés dans les manifestations cliniques de l'artérite des membres inférieurs et dans certains troubles circulatoires tels que les microangiopathies et les troubles vasomoteurs périphériques, en particulier le syndrome de Raynaud.

VASOCET 20mg* comprimés	Cétiédil
STRATENE 20mg* comprimés	Cétiédil

Le cétiédil agit de façon préférentielle au niveau de la musculature lisse vasculaire en provoquant une vasodilatation. La conséquence de cet effet est l'augmentation du débit sanguin et donc une meilleure perfusion tissulaire.

Le cétiédil a:

- une action spasmolytique musculotrope de type papavérinique,
- une action bêta-2-adrénergique: il augmente sélectivement la sensibilité des bêta-2-récepteurs des vaisseaux sanguins, facilitant ainsi la vasodilatation,
- une action au niveau du passage transmembranaire du calcium,
- une action atropinique importante.

Le cétiédil est un vasodilatateur artériolaire qui respecte la tension artérielle, ne provoque pas d'hypotension orthostatique ni d'action dépressive myocardique.

De plus, la tolérance biologique de ce produit est bonne.

Les effets secondaires et les contre-indications sont ceux des atropiniques [13,15].

CHAPITRE 3

LES CONTRE-INDICATIONS **ABSOLUES A L'UTILISATION** **D'ANTICHOLINERGIQUES**

1ère PARTIE : LE GLAUCOME

I. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DE L'OEIL

I.1. RAPPELS ANATOMIQUES DE L'OEIL

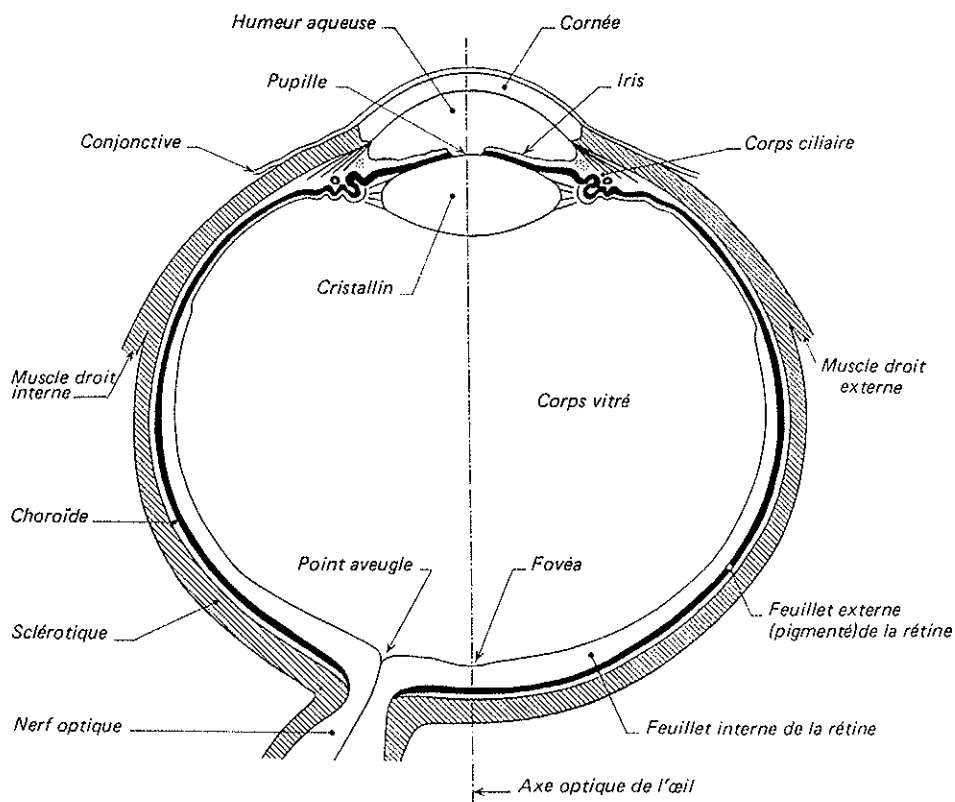


schéma n°3 : Coupe horizontale schématique de l'oeil [2]

•La paroi du globe oculaire est formée de trois membranes qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur :

La sclérotique, épaisse et rigide, a un rôle mécanique et constitue le « blanc de l'oeil ».

Vers l'avant, elle fait place à une membrane transparente : la cornée.

La choroïde, mince et vascularisée, a un rôle nourricier.

Vers l'avant, elle se renfle en un bourrelet musculaire : le corps ciliaire, et se continue par un disque coloré: l'iris.

En son centre, l'iris est percé d'un trou circulaire de diamètre variable: la pupille.

La rétine (composée de cellules photoréceptrices), est formée de deux feuillets : un feuillet externe mince et chargé de pigment noir, un feuillet interne nerveux dont les fibres se rassemblent vers l'arrière en un cordon cylindrique : le nerf optique.

•A l'intérieur, le globe oculaire renferme trois milieux transparents qui sont, de la cornée à la rétine:

L'humeur aqueuse, fluide comme de l'eau,

Le cristallin, lentille biconvexe, déformable et élastique, fixée au corps ciliaire et appliquée contre l'iris,

Le corps vitré, masse gélatineuse emplissant la cavité principale de l'oeil,

L'humeur aqueuse provient de la circulation artérielle, et elle est sécrétée par les corps ciliaires à un débit de deux microlitres par minute. Elle se glisse ensuite entre le cristallin et l'iris, passe dans l'orifice pupillaire et vient remplir la chambre antérieure (entre la cornée et l'iris). Puis, elle traverse la coque oculaire au niveau de l'angle irido-cornéen et passe à travers une sorte de filtre, le trabéculum, pour être ensuite collectée par le canal de Schlemm qui la redistribue dans la circulation veineuse [19].

I.2.LE DIAMETRE PUPILLAIRE

L'iris comprend des muscles lisses disposés en cercle et innervés par des fibres parasympathiques qui réagissent aux agonistes et aux antagonistes de l'acétylcholine.

Les parasympathomimétiques, en contractant les muscles de ce sphincter, provoquent une constriction pupillaire, alors que leur relâchement par les parasympatholytiques provoque une dilatation.

Quelques auteurs décrivent un muscle pupillaire dilatateur, c'est-à-dire un petit nombre de fibres musculaires, à distribution radiale, sur la face postérieure de l'iris, qui dilate la pupille en se contractant, quand il est stimulé par des sympathomimétiques. Les vaisseaux sanguins de l'iris, à distribution radiale, interviennent aussi sur le diamètre pupillaire du fait de leur constriction ou des variations de leur pression interne. Ces muscles dilatateurs et les vaisseaux sont tous deux sous influence sympathique[8].

LA MYDRIASE (DILATATION PUPILLAIRE)

Elle est provoquée par l'injection ou par l'application locale d'atropine ou d'autres parasympatholytiques qui relâchent les muscles du sphincter. Cet effet est utilisé pour faciliter l'examen ophtalmologique et quand on veut obtenir une dilatation prolongée. Quand on recherche un effet bref, on utilise préférentiellement des sympathomimétiques qui entraînent une dilatation sans gêner l'accommodation [8].

LE MYOSIS (CONSTRICION PUPILLAIRE)

Le myosis est utilisé dans le traitement du glaucome afin de faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure [8].

I.3.L'ACCOMMODATION

Tout objet situé à plus de 60 mètres d'un oeil normal au repos donne sur la rétine une image nette, mais, si l'objet se rapproche, l'oeil doit effectuer une mise au point : c'est l'accommodation. Elle est réalisée par le bombement du cristallin sous l'action du corps ciliaire [2].

Les muscles ciliaires n'ont qu'une innervation parasympathique et ne réagissent qu'aux médicaments parasympathomimétiques et parasympatholytiques.

Quand ils sont relâchés ou paralysés par les parasympatholytiques (cycloplégiques), les corps ciliaires sont distendus par la turgescence qui résulte de leur vascularisation et de leur élasticité propre.

Quand ils se relâchent, les corps ciliaires s'éloignent de l'axe de l'oeil, exercent une tension sur les ligaments suspenseurs du cristallin, et donc aplatissent celui-ci, permettant une vision lointaine. Soulignons que lorsque les muscles ciliaires sont relâchés, l'oeil n'accomode pas, et voit au loin.

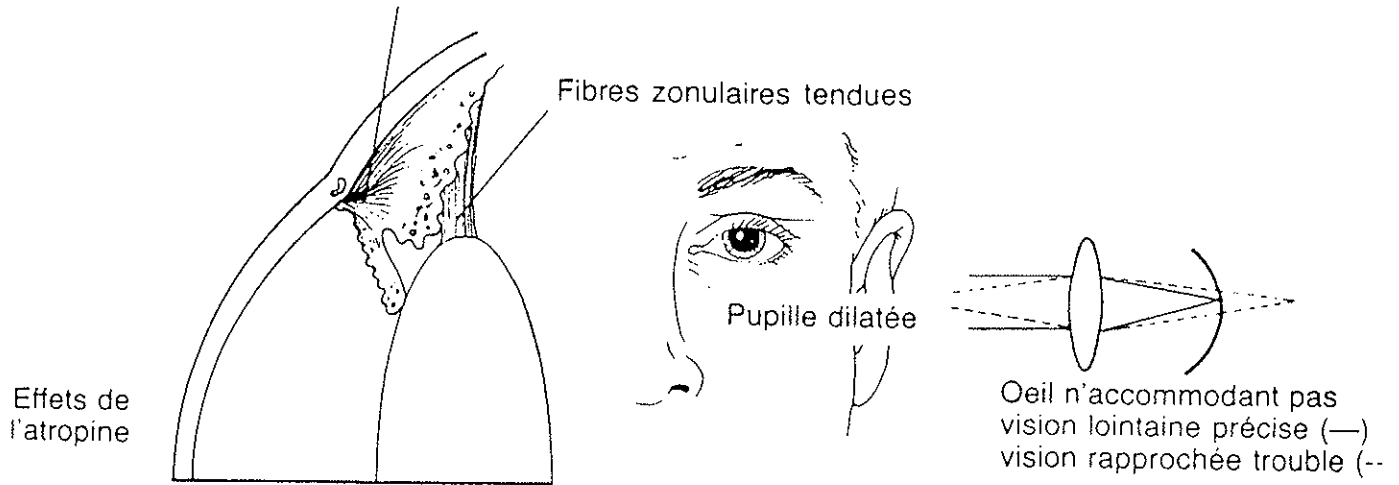
Quand les muscles ciliaires se contractent, les fibres longitudinales se raccourcissent et se rapprochent de leur insertion sur la sclérotique, et les fibres annulaires rapprochent aussi les corps ciliaires du cristallin. La diminution de la tension sur le ligament suspenseur, permet au cristallin de s'arrondir de par sa propre plasticité, et ainsi d'accommoder pour une vision de près (schéma n°4) [8].

L'utilisation de cycloplégiques (atropine et analogues) permet de mesurer l'erreur de réfraction sans interférence de l'accommodation. Avec l'âge, le cristallin perd beaucoup de sa plasticité, et l'utilisation de cycloplégiques n'est pas nécessaire à une réfraction précise.

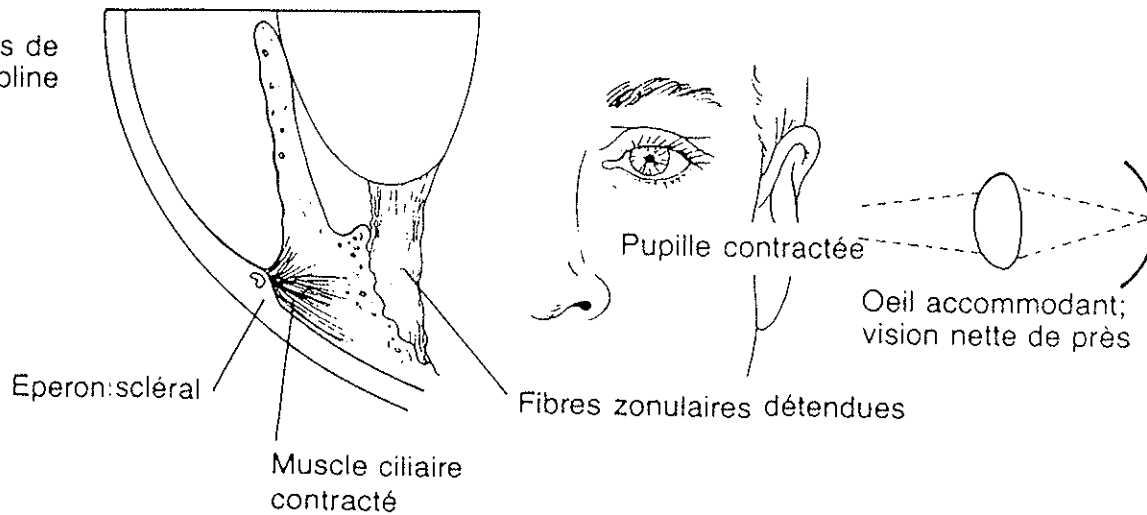
Le spasme ciliaire est un effet toxique des parasympathomimétiques ou une conséquence de l'utilisation de myotiques. Il entraîne une gêne pour la vision de loin.

schéma n°4 : Accommodation et diamètre pupillaire [8]

Muscle ciliaire paralysé



Effets de l'acétylcholine



Dans la partie du haut, les muscles ciliaires et ceux du sphincter pupillaire sont relâchés par l'action de l'atropine. Au dessous, ces muscles sont contractés sous l'effet d'une substance cholinergique ou de l'activité nerveuse parasympathique.

La contraction des fibres circulaires et radiales des muscles ciliaires rapproche le corps ciliaire de l'axe optique, relâchant les fibres du ligament suspenseur, et permettant ainsi au cristallin de devenir plus convexe. Ainsi, sous l'influence parasympathique, l'oeil accommode pour une vision rapprochée.

La pupille est fermée par la contraction des muscles du sphincter pupillaire. Le myosis éloigne les différentes structures de l'angle et facilite ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse.

II. LES DIFFERENTS TYPES DE GLAUCOMES

II.1. GENERALITES SUR LE GLAUCOME

Le glaucome est une affection oculaire très fréquente qui, en France, est une des principales causes de cécité. Un glaucome sur deux est dépisté et, de ce fait, traité [20].

Schématiquement, le glaucome correspond à une augmentation de la pression intra-oculaire. Cette augmentation est la conséquence d'une non-évacuation de l'humeur aqueuse et elle entraîne une souffrance des fibres optiques qui, elle même, est la cause de l'atrophie visuelle.

L'élimination de l'humeur aqueuse ne se fait pas librement et est ralentie par le trabéculum. Cette gêne au niveau de l'évacuation de l'humeur aqueuse, entraîne l'apparition d'une pression intra-oculaire [21].

D'une façon générale, le glaucome est un syndrome résultant d'une triade symptomatique :

- hypertonie oculaire
- atrophie optique
- déficit des champs visuels.

Donc, dans un premier temps, on effectue une tonométrie : mesure de la pression intra-oculaire. Si on a une hypertonie oculaire, on sait que 85 % sont des hypertonies bien tolérées et que 15 % décèlent un glaucome qui, s'il n'est pas traité, peut entraîner une cécité [19].

En fonction de la nature exacte du mécanisme qui est la base de l'entrave à l'évacuation, on distingue principalement deux types de glaucome: les glaucomes primitifs et les glaucomes secondaires.

II.2.LES GLAUCOMES PRIMITIFS

On différencie les différents glaucomes primitifs par la mesure de l'angle irido-cornéen.

•**Si l'angle est étroit** (inférieur à 10°), il peut se produire un **glaucome par fermeture de l'angle.**

•**Si l'angle est ouvert**, le glaucome est provoqué par un colmatage des mailles du trabéculum (perte des qualités fonctionnelles du trabéculum) :

- soit par une sclérose : c'est le **glaucome chronique à angle ouvert.**

Il s'observe dans plus de 80 % des cas de glaucome. Il n'existe aucun signe clinique, la maladie évoluant silencieusement, d'où son danger.

- soit par une membrane mésodermique : c'est le **glaucome congénital.**

Il touche les enfants de moins d'un an et doit être dépisté très précocement (diamètre cornéen anormalement important, larmolement...).

- soit par des grains de mélanine : c'est le **glaucome pigmentaire.**

•**Le glaucome mixte** : les deux formes, glaucome chronique à angle ouvert et glaucome aigu par fermeture de l'angle, se superposent. Le patient souffre d'une hypertonie permanente par diminution de la perméabilité du trabéculum et on note également une étroitesse significative de l'angle irido-cornéen.

Dans le cas d'un glaucome à angle ouvert, on peut utiliser les médicaments anticholinergiques. Nous nous intéresserons plus particulièrement au glaucome aigu par fermeture de l'angle qui constitue une contre-indication à l'utilisation des parasympatholytiques [19].

II.2.1. Définition du glaucome aigu par fermeture de l'angle

C'est une maladie oculaire essentiellement biométrique (due à un angle irido-cornéen étroit) et partiellement héréditaire dans laquelle, à partir d'un certain âge critique, et sous l'influence de facteurs déclenchants aléatoires, se produit un blocage pupillaire, ce qui entraîne une fermeture de l'angle irido-cornéen puis une hypertonie oculaire souvent majeure et des conséquences graves sur l'oeil et la vision [19].

II.2.2. Description physiopathologique

- Angle ouvert:

L'humeur aqueuse passe librement entre l'iris et le cristallin. Elle accède au trabéculum qui l'évacue vers la canal de Schlemm.

- Angle fermé:

L'humeur aqueuse est bloquée par le contact entre l'iris et le cristallin.

Elle s'accumule derrière l'iris qu'elle fait bomber vers l'avant. L'iris s'applique contre le trabéculum, l'humeur aqueuse ne peut plus être évacuée.

Pour que l'humeur aqueuse fasse bomber l'iris vers l'avant, deux facteurs sont nécessaires : l'existence d'un angle étroit (10°) et une semi-mydriase prolongée.

En effet, en semi-mydriase prolongée, l'humeur aqueuse a du mal à passer par le trou pupillaire et de plus, l'iris est suffisamment souple pour pouvoir se bomber en avant et fermer l'angle irido-cornéen qui est déjà très étroit (schémas n°5, n°6) [19].

ANGLE OUVERT

L'humeur aqueuse passe librement entre l'iris et le cristallin. Elle accède au trabeculum, qui l'évacue vers le canal de Schlemm.

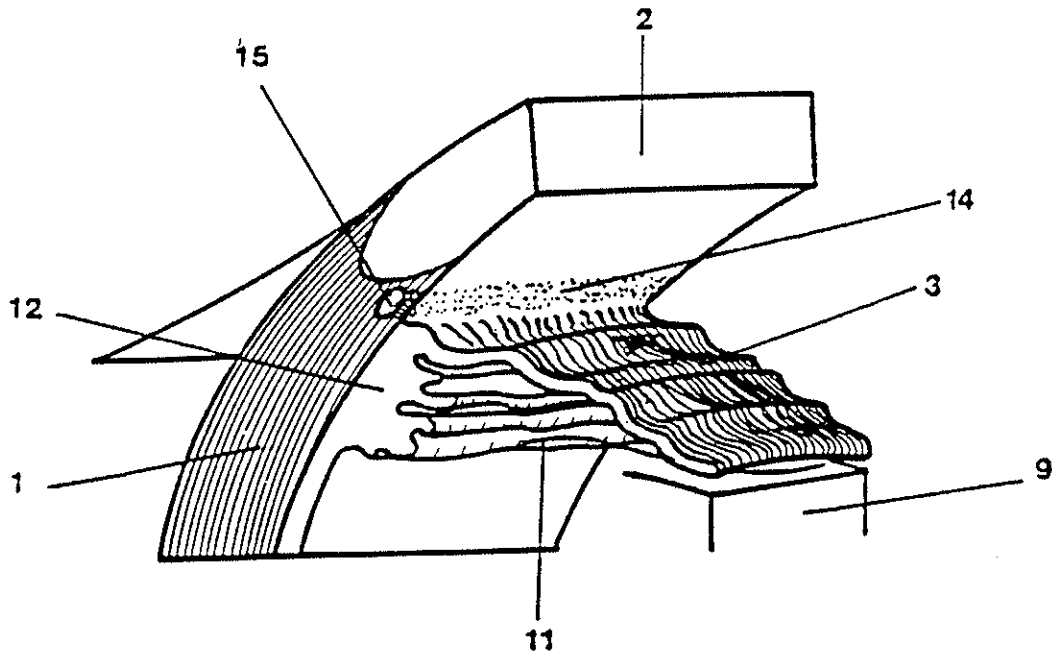


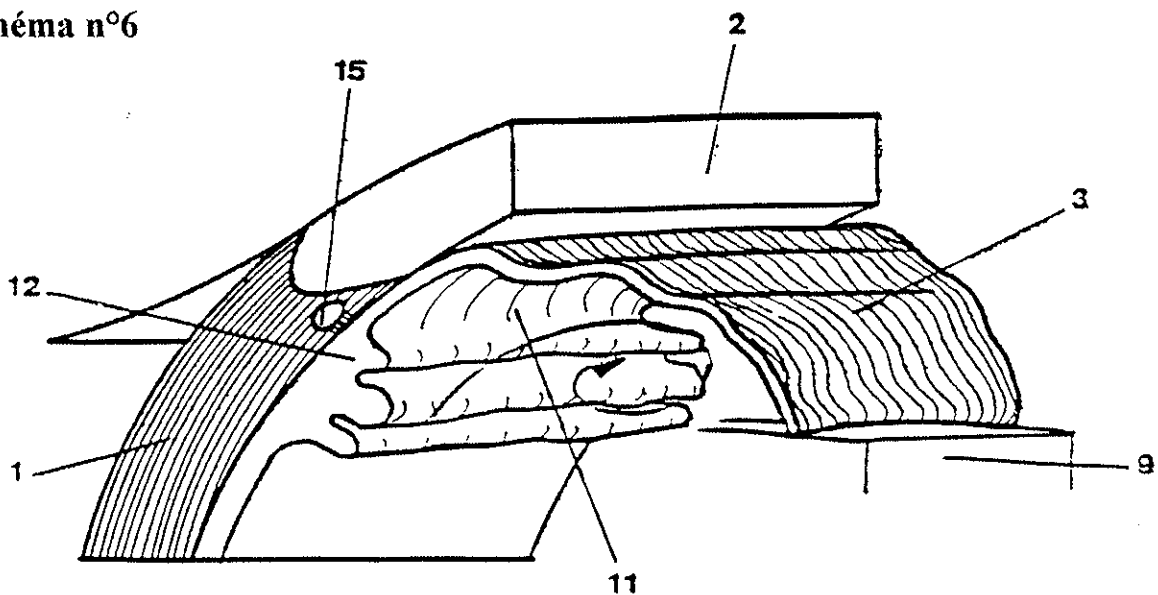
schéma n°5

- | | | |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 1 - Sclérotique | 9 - Cristallin | 14 - Trabeculum |
| 2 - Cornée | 11 - Trajectoire de l'humeur aqueuse | 15 - Canal de Schlemm |
| 3 - Iris | 12 - Corps ciliaire | |

ANGLE FERMÉ

L'humeur aqueuse est bloquée par le contact entre l'iris et le cristallin. Elle s'accumule derrière l'iris, qu'elle fait bomber vers l'avant. L'iris s'applique contre le trabeculum. L'humeur aqueuse ne peut plus être évacuée.

schéma n°6



Les symptômes les plus caractéristiques sont :

- l'unilatéralité de la crise (le plus souvent),
- une douleur péri-orbitaire vive, s'accompagnant fréquemment de nausées et de vomissements,
- une baisse importante de la vision,
- une gêne marquée à la lumière,
- un oeil rouge et plus dur à la palpation que l'oeil non atteint,
- une pupille en semi-mydriase,
- une pression oculaire élevée.

II.2.3. Causes iatrogènes déclenchantes

Les crises de glaucome aigu sont principalement déclenchées à la suite de l'administration de certains médicaments.

Les crises risquent d'apparaître quand la pupille est en état de semi-mydriase. Ce sont donc tous les médicaments capables de provoquer une mydriase qui sont contre-indiqués chez une personne présentant un angle irido-cornéen trop étroit.

Ces médicaments ont des propriétés :

- parasympatholytiques : mydriase passive (relâchement du sphincter irien),
- ou sympathomimétiques : mydriase active (stimulation du dilatateur pupillaire).

Ce sont donc tous les médicaments anticholinergiques, ainsi que les substances sympathomimétiques alpha qui sont notamment présentes dans certains collyres (collyres à la néosynéphrine), dans les gouttes et spray à administration nasale (présence d'une substance vasoconstrictrice type éphédrine), qui sont contre-indiqués. Mais, il importe surtout de se méfier des substances sympathomimétiques à administration générale [21].

II.2.4. Traitement du glaucome aigu par fermeture de l'angle

• **Le traitement d'urgence** : il a pour but d'abaisser la tension oculaire afin de mettre à l'abri le nerf optique.

On peut agir de deux façons :

-soit par déshydratation du milieu intra-oculaire grâce aux agents hyperosmotiques : Mannitol* en perfusion ou Glycérotone* par voie orale.

Ils vont provoquer une évacuation de l'eau de l'oeil et des autres tissus.

-soit par diminution du débit de l'humeur aqueuse grâce à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide (DIAMOX*), qui agit sur le corps ciliaire en diminuant très rapidement son débit en humeur aqueuse (il possède aussi une action diurétique).

• **Le traitement réservé au spécialiste** est mis en place une demi-heure après le traitement d'urgence, son but étant de rouvrir l'angle irido-cornéen.

On utilise les collyres myotiques : PILOCARPINE 2 %*
GLAUCOSTAT*

Le traitement médical ne suffit pas; il sert simplement à traiter la crise mais il n'en prévient pas de nouvelle. On effectue donc une intervention préventive, l'iridectomie ou iridotomie.

L'iridotomie consiste à perforer l'iris pour que l'humeur aqueuse puisse passer de la chambre postérieure vers la chambre antérieure en court-circuitant la pupille.

Elle se pratique au niveau du trabéculum à l'aide d'un laser.

L'iridectomie chirurgicale est basée sur le même principe que l'iridotomie au laser, mais la perforation est réalisée chirurgicalement [19].

II.3.LES GLAUCOMES SECONDAIRES

Ce sont des glaucomes qui se développent sur des yeux déjà altérés par d'autres événements pathologiques. Pratiquement, toute la pathologie oculaire peut engendrer un glaucome d'une forme angulaire quelconque (uvéites, cataractes, tumeurs endo oculaires, traumatismes accidentels ou chirurgicaux, rétinopathies diabétiques).

Les corticostéroïdes, par voie locale et parfois par voie générale, peuvent induire des hypertopies oculaires chez environ un tiers de la population et entraîner un glaucome secondaire. C'est pourquoi, la prescription de collyres contenant des corticoïdes doit être exceptionnelle (à cause du double risque hypertonie et aggravation d'un herpès oculaire) [19].

III.CONCLUSION

Le glaucome est une maladie grave puisqu'elle peut entraîner une cécité irréversible.

Il est toujours très important de savoir à quel glaucome on a à faire, que ce soit pour le malade, le médecin ou le pharmacien.

Lorsqu'on a à faire à un patient possédant un angle irido-cornéen étroit, il faut être très prudent lors des traitements médicamenteux, car une thérapeutique mydriatique pourra déclencher une crise de glaucome aigu.

En ce qui concerne le glaucome chronique à angle ouvert, aucune thérapeutique ne sera susceptible de déclencher une crise. Par contre, les médicaments pris par un patient pour traiter son glaucome chronique, peuvent eux-mêmes interférer avec d'autres thérapeutiques (exemple : collyres sympathomimétiques tels que EPPY* contre-indiqués avec les antidépresseurs tricycliques).

Il est donc très important de savoir si on a à faire à un angle étroit ou à un angle ouvert.

2ème PARTIE : RISQUE DE RETENTION URINAIRE **PAR OBSTACLE URETRO-PROSTRATIQUE**

I. PRINCIPE

Nous savons que les anticholinergiques entraînent une diminution du tonus de la musculature lisse de l'urètre et de la vessie, effet parfois utile pour diminuer les spasmes consécutifs à une inflammation locale. Mais, ils peuvent aussi provoquer une rétention urinaire peu souhaitable.

Lorsqu'une obstruction uréthro-prostatique s'ajoute à cet effet indésirable, le problème devient plus grave. Une des principales causes d'obstruction vésicale rencontrées en clinique est, sans conteste, l'hypertrophie de la prostate.

L'hyperplasie prostatique bénigne ou hyperplasie adénomateuse bénigne de la prostate périurétrale, fréquente chez l'homme à partir de 50 ans, provoque des degrés variables d'obstruction à la vidange de la vessie.

II. PHYSIOLOGIE DE LA MICTION

La miction est le résultat d'une synergie harmonieuse entre la contraction de la vessie et le relâchement des sphincters urinaires.

La vessie est un muscle lisse (le détrusor) qui reçoit une double innervation végétative :

- sympathique, avec des récepteurs β -adrénergiques;
- parasympathique, avec des récepteurs cholinergiques.

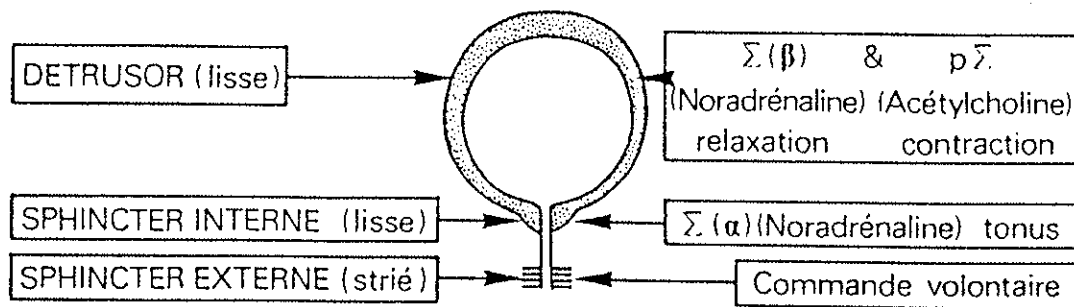
Le sphincter interne lisse est essentiellement commandé par des récepteurs sympathiques α -adrénergiques.

Le sphincter externe est un muscle strié à commande volontaire [22].

Au repos, le tonus sympathique prédomine, stimulant :

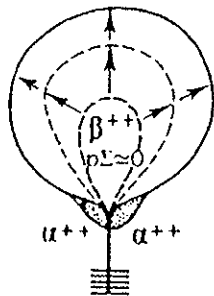
- les récepteurs β du détrusor qui se relâche et se distend à mesure que la vessie se remplit.
- Les récepteurs α du sphincter lisse qui se contracte, assurant la continence vésicale.

Au moment de la miction, le tonus parasympathique domine, excitant les récepteurs cholinergiques du détrusor qui se contracte. Le tonus sympathique diminue, ce qui ouvre le sphincter lisse (baisse de la stimulation α) et contribue à contracter le détrusor (diminution de la stimulation β myorelaxante). Le sphincter strié s'ouvre sous l'action de la volonté.



Remplissage
(repos)

$\Sigma, p\Sigma$



Vidange
(miction)

$\Sigma, p\Sigma$

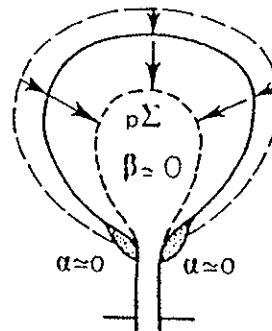


schéma n° 7 : fonctionnement des muscles vésico-sphinctériens

III.HYPERPLASIE PROSTATIQUE BENIGNE

III.1.ANATOMOPATHOLOGIE

Les nodules fibroadénomateux multiples de la région périurétrale de la glande prostatique, prennent probablement naissance à l'intérieur des glandes périurétrales elles-mêmes, plutôt que dans la prostate fibromusculaire proprement dite. Celle-ci se trouve déplacée vers la périphérie par la croissance progressive des nodules hyperplasiques.

Du fait de la réduction de la lumière de l'urètre prostatique, l'écoulement de l'urine est de plus en plus difficile. Il en résulte une hypertrophie du détrusor, une trabéculatation de la vessie et la formation de diverticules.

L'évacuation incomplète de la vessie (résidu postmictionnel) entraîne une stase et favorise les infections et les altérations inflammatoires secondaires de la vessie et du haut appareil.

L'obstruction prolongée, même si elle est incomplète, peut être à l'origine d'une hydronéphrose et retentir sur la fonction rénale. La stase urinaire favorise également la formation de calculs [23].

III.2.SYMPATOMATOLOGIE

Pollakiurie, envies impérieuses et nycturie, dues à une vidange incomplète et au remplissage rapide de la vessie sont très fréquentes.

Le jet urinaire devient hésitant, intermittent; son débit et sa force diminuent.

Le malade éprouve une sensation d'évacuation incomplète, des fuites postmictionnelles, parfois une incontinence presque continue par regorgement ou une rétenion complète.

La congestion des veines superficielles de l'urètre prostatique et du trigone peut être la cause d'hématurie secondaire par rupture, lorsque le malade fait des efforts pour uriner.

Des épisodes de rétention aiguë complète peuvent succéder :

- à des efforts de retenue,
- à une immobilisation,
- à l'exposition au froid,
- à l'administration d'agents anesthésiques, de médicaments anticholinergiques et sympathomimétiques,
- à l'ingestion d'alcool.

Une rétention urinaire prolongée, partielle ou totale, est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale progressive et une hyperazotémie [23].

III.3. TRAITEMENT

Lorsque l'obstruction vésicale se complique d'une hyperazotémie ou d'une infection, le traitement est d'abord médical : stabilisation de la fonction rénale, arrêt des médicaments anticholinergiques et sympathomimétiques, traitement de l'infection.

En cas d'obstruction très avancée, une sonde urétrale doit être mise en place. Il est important de vider lentement une vessie distendue, chroniquement obstruée, car une hyperdiurèse par levée d'obstacle pourrait survenir.

La résection transurétrale de la prostate est la méthode opératoire le plus souvent utilisée et elle a l'avantage d'être bien acceptée par les malades, car il n'y a pas d'incision cutanée et les taux de mortalité et de morbidité sont faibles.

Pour les adénomes prostatiques de gros volume, la chirurgie à ciel ouvert est nécessaire. Toutes les méthodes opératoires nécessitent la pose d'une sonde pendant quelques jours après l'intervention.

Le pronostic est excellent et le malade retrouve habituellement sa capacité sexuelle antérieure [23].

IV. AUTRES CAS D'OBSTRUCTION URETRALE

Chez l'homme, l'obstruction peut aussi être le fait d'un carcinome prostatique, d'une prostate chronique avec fibrose, d'un corps étranger, d'une contracture du col vésical ou de valves urétrales congénitales.

Chez la femme, l'obstruction urétrale est rare, mais elle peut survenir à la suite d'une tumeur, d'une irradiation thérapeutique, d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme instrumental.

Il est important de ne pas utiliser de médicaments anticholinergiques dans l'ensemble de ces cas [23].

CONCLUSION:

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation de médicaments anticholinergiques et de savoir reconnaître les effets secondaires dont ils sont responsables.

Ces substances présentent un danger particulier pour les patients âgés, qui sont particulièrement sensibles à l'action anticholinergique des médicaments, en raison des changements physiologiques qui accompagnent le processus du vieillissement.

Alors que ces effets secondaires peuvent être inconfortables chez un patient jeune, en relative bonne santé, ils peuvent être désastreux pour une personne âgée. Même les effets mineurs peuvent augmenter la dépendance des personnes âgées, et surtout affecter négativement la qualité de leur vie.

D'autre part, les maladies chroniques sont courantes parmi les patient âgés : 80% d'entre eux souffrent d'au moins une maladie chronique. Ces maladies peuvent être aggravées par l'utilisation de médicaments anticholinergiques. Les plus concernées sont l'angine de poitrine, la bronchite chronique et toutes les maladies chroniques des voies respiratoires, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque, la démence, la dépression, le diabète, le glaucome, le dysfonctionnement urinaire.

Pour les adultes âgés, la prescription demande une considération des facteurs de risques, et parmi ces risques, la polymédication et la possible accumulation des effets, peut conduire à de subtils ou dramatiques changements.

Il est moins probable aujourd'hui, qu'il y a 10 ans, que les patients reçoivent plusieurs catégories de médicaments anticholinergiques, beaucoup de ces médicaments ayant été remplacés par d'autres, plus sûrs, et dans certains cas plus efficaces : traitement de la maladie de Parkinson, de la dépression, des problèmes gastro-intestinaux et des allergies.

Les habitudes de prescription ont également changé.

Mais, l'automédication s'est développée et plusieurs antihistaminiques sont délivrés sans ordonnance pour traiter le rhume (ACTIFED*), les allergies (PRIMALAN*), les nausées (POLARAMINE*), l'asthme, la toux...

Un tiers des produits de l'automédication le plus communément utilisés contiennent des substances anticholinergiques, souvent combinées avec d'autres produits à effets similaires, agissant par des mécanismes pharmacologiquement différents, tels que les décongestionnants.

Malgré les précautions d'étiquetage et les avertissements, les consommateurs ne comprennent pas ou ne lisent pas les informations. De plus, les patients ne considèrent pas les médicaments délivrables sans ordonnance comme des substances pouvant être dangereuses. Les intoxications aux anticholinergiques, délibérées ou accidentelles, résultent souvent de l'utilisation de tels produits.

C'est pourquoi le rôle du pharmacien est primordial, un rôle de conseil et de prévention. Il est important pour lui de connaître les anticholinergiques, leurs effets secondaires et leurs contre-indications pour pouvoir poser les bonnes questions et conseiller efficacement les malades.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOURIN M. Pharmacologie générale et pratique. 2ème édition. Paris, Ellipses, 1994. 160p.
- [2] VINCENT P. Le corps humain. Paris, Viubert, 1983. 496p.
- [3] SIMON p. Pharmacologie. 2ème édition. Paris, Marcketing, 1976. 464p.
- [4] HULME E.C et al. Muscarinic receptor subtypes. Ann Rev Pharmacol. Toxicol, 1990, 30, 633-673.
- [5] SACHIN N et al. Pharmacology in medicine : principles and practice. Washington, SP Press international inc., 1986. 1087p.
- [6] DRACHMANN DA. Central cholinergic system and memory. Psycho-pharmacology : A generation of progress, 1978, 651-662.
- [7] SCHORDERET M. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2ème édition. Paris, Frison-Roche, 1992. 931p.
- [8] GOLDFIEN A, JAWETZ E, MEYERS FH . Pharmacologie clinique. 7ème édition. Los Altos, Lange Médical Publication, 1985. 812p.
- [9] EGER E. Atropine, scopolamine, and related compounds. Anesthesiology, 1962, n°23, 365.
- [10] BACHRACH WH. Anticholinergic drugs : survey of literature and some experimental observations. Am J Dig Dis, 1958, n°3, 743.
- [11] COGNAULT A, POULLE D, SIMONEAU P. Lentilles de contact et médicaments. Actualités pharmaceutiques, 1993, n°307.

- [12] SCHMITT H. Elements de pharmacologie. 7ème édition. Paris, Flammarion, 1980, 513p.
- [13] VIDAL . Dictionnaire Vidal. 71ème édition. Paris, éditions du Vidal, 1995. 1696p.
- [14] FEINBERG M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs and Aging*, 1993, 3 (4), 335-348.
- [15] DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. 13ème édition. Paris, Maloine, 1993.
- [16] PIERI F, KIRKIACHARIAN S. Pharmacologie et thérapeutique. Paris, Ellipses, 1986. 511p.
- [17] MILLER RD et al. Measurement of atropine-induced vascular pooling. *Circulation*, 1954, n°10, 423.
- [18] LACHAUX B. Comment surveiller un patient traité par des neuroleptiques. *FMC du médecin de famille*, 1994, n°5440, 17.
- [19] BOYER B, BOIKO-ALAUX V. Actualités sur le traitement du glaucome, Limoges, 1989. 47p.
- [20] GALIN MA, ZWEIFACH MD. Glaucoma. *N Engl J Med*, 1962, n°267, 237-291.
- [21] CATAU G. Glaucome et médicaments. *Actualités pharmaceutiques*, 1994, n°317, 41-49.
- [22] BAILLET J, NORTIER E. Précis de physiologie humaine. Paris, Ellipses, 1992.
- [23] BERKOW R et al. Manuel MERK de diagnostic thérapeutique. 1ère édition française. Paris, Sidem-T.M, 1988. 2890p.

PLAN	6
INTRODUCTION	9
CHAPITRE 1 : L'EFFET ANTICHOLINERGIQUE	10
1ère partie : Généralités sur le système nerveux autonome	11
I. Constitution du système nerveux autonome	12
I.1. Centres	12
I.2. Nerfs	12
II. Localisation des principales voies effectrices sympathiques et parasymphatiques	14
II.1. Le système sympathique	14
II.2. Le système parasymphatique	14
III. Antagonisme entre les systèmes sympathique et parasymphatique	16
IV. Les médiateurs chimiques	17
2ème partie : L'acétylcholine	19
I. Structure	19
II. Métabolisme	19
II.1. Synthèse	19
II.2. Stockage	20
II.3. Libération	20
II.4. Fixation	21
II.4.1. Récepteurs muscariniques	21
II.4.2. Récepteurs nicotiniques	21
II.5. Inactivation	22
III. Propriétés pharmacologiques de l'acétylcholine	24
III.1. Propriétés muscariniques	24
III.2. Propriétés nicotiniques	25
III.3. Action sur la plaque neuro-musculaire	25
III.4. Action sur les nerfs et le système nerveux central	25
III.5. Conclusion	26

3ème partie : L'effet parasympholytique ou anticholinergique	27
I. Historique	27
II. Médiateurs chimiques	28
III. Mécanisme d'action	30
IV. Actions pharmacodynamiques des antimuscariniques	31
IV.1. Le système cardio-vasculaire	31
IV.2. Le système nerveux central	32
IV.3. L'organe visuel	32
IV.4. Le système respiratoire	33
IV.5. Le système gastro-intestinal	33
IV.6. Le système urogénital	34
IV.7. Les glandes sudoripares	34
IV.8. Les ganglions du système nerveux autonome	34
 CHAPITRE 2 : LES MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES	 37
 1ère partie : Médicaments utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques	 38
I. Antiparkinsoniens anticholinergiques	38
I.1. Principe	38
I.2. Spécialités	38
I.3. Indications	39
I.4. Effets secondaires	40
II. Bronchodilatateurs	41
II.1. Principe	41
II.2. Spécialités	41
II.3. Indications	42
Rappels sur l'asthme	42
II.4. Effets secondaires	43

III. Antispasmodiques	44
III.1. Principe d'action	44
III.2. Spécialités et indications	44
III.2.1. Antispasmodiques utilisés dans le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës	45
III.2.2. Antispasmodiques utilisés dans les manifestations spasmodiques et/ou douloureuses au niveau du tube digestif, des voies biliaires, des voies urinaires, en gynécologie, dans les coliques hépatiques ou néphrétiques	45
III.2.3. Antispasmodiques utilisés dans les manifestations spasmodiques et/ou douloureuses au niveau du tube digestif et des voies biliaires, dans les coliques hépatiques et néphrétique	46
III.2.4. Spécialités contenant de la poudre de Belladone	46
III.2.5. Spécialités contenant de la noramidopyrine	46
III.2.6. Autres antispasmodiques	47
III.2.7. Antispasmodiques dans les spécialités à visée laxative	48
III.2.8. Cas particuliers	49
III.3. Effets secondaires	50
IV. Antisécrétoires	51
IV.1. Principe	51
IV.2. Inconvénients	51
V. Antiénurétiques	53
V.1. Principe	53
V.2. Indications	53
V.3. Effets secondaires et contre-indications	53
VI. Collyres mydriatiques cycloplégiques	54
VI.1. Principe	54
VI.2. Spécialités et indications	54
VI.2.1. Collyres contenant de l'atropine	54
VI.2.2. Collyre contenant de l'homatropine	55
VI.2.3. Collyre contenant du cyclopentolate	55
VI.2.4. Collyre contenant du tropicamide	55
VI.3. Inconvénients	56
VI.4. Effets secondaires	56
VII. Antinaupathiques et Antiémétisants	57
VII.1. Antinaupathiques	57
VII.1.1. Antihistaminiques H1	57
VII.1.2. Scopolamine	58
VII.2. Antiémétiques	59

VIII. Correcteurs de bradycardie	60
VIII.1. Principe	60
VIII.2. Spécialités et indications	60
2ème partie : Médicaments à effets secondaires anticholinergiques	61
I. Antidépresseurs imipraminiques	61
I.1. Activité pharmacologique	61
I.2. Classification	62
I.2.1. Antidépresseur désinhibiteur	62
I.2.2. Antidépresseurs intermédiaires	62
I.2.3. Antidépresseurs sédatifs et anxiolytiques	62
I.2.4. Antidépresseur imipraminique + Phénothiazine	63
I.2.5. Antidépresseur non tricyclique	63
I.3. Effets indésirables dus aux propriétés anticholinergiques	64
I.4. Effets indésirables non-anticholinergiques	64
I.5. Interactions médicamenteuses	65
II. Neuroleptiques	66
II.1. Classification chimique	66
II.1.1. Phénothiazines	66
II.1.2. Thioxanthènes	67
II.1.3. Butyrophénones	68
II.1.4. Dérivés diphenyl-butyl-pipéridine	69
II.1.5. Benzamides substitués	69
II.1.6. Dibenzoxazépines	70
II.1.7. Dibenzodiazépines	70
II.2. Pharmacologie du chef de file : la chlorpromazine	71
II.2.1. Action sur le système nerveux central	71
II.2.2. Action sur le système nerveux autonome	71
II.2.3. Action antihistaminique faible	71
II.2.4. Action endocrinienne	72
II.3. Effets secondaires	72
II.3.1. Troubles psychiques	72
II.3.2. Hypotension orthostatique avec tachycardie	72
II.3.3. Effets atropiniques	72
II.3.4. Troubles endocriniens et génitaux	72
II.3.5. Manifestations extrapyramidales	73
II.3.6. Accidents rares	73
III. Antihistaminiques	74
III.1. Propriétés et indications des antihistaminiques sédatifs	75
III.2. Spécialités	75
III.3. Effets secondaires des antihistaminiques sédatifs	76

IV. Anticholinergiques dans les spécialités décongestionnantes	77
IV.1. Principe	77
IV.2. Spécialités	77
V. Anticholinergiques dans les spécialités antitussives	80
V.1. Principe	80
V.2. Spécialités	80
V.2.1. Spécialités contenant un antitussif d'action centrale associé à de la teinture de Belladone (entre autres)	80
V.2.2. Spécialités contenant un antitussif associé à un antihistaminique anticholinergique	81
V.2.3. Spécialités contenant un expectorant associé à un antihistaminique anticholinergique	81
V.3. Effets secondaires	81
VI. Anticholinergiques dans les spécialités anxiolytiques et hypnotiques	82
VI.1. Hypnotiques	82
VI.1.1. Principe	82
VI.1.2. Spécialités	82
VI.2. Anxiolytiques	83
VI.3. Effets secondaires	83
VII. Antiarythmiques	84
VII.1. Dérivés quinidiniques	84
VII.2. Disopyramide	85
VIII. Analgésiques anticholinergiques	86
VIII.1. Acupan*	86
VIII.2. Dolosal*	86
IX. Antimigraineux	87
IX.1. Sanmigran*	87
IX.2. Migwell*	87
X. Anti-ischémiques	88

CHAPITRE 3 : LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES A L'UTILISATION D'ANTICHOLINERGIQUES 89

1ère partie : Le glaucome 90

I.Principe de fonctionnement de l'oeil 90

I.1.Rappels anatomiques de l'oeil 90

I.2.Le diamètre pupillaire 92

I.3.L'accommodation 93

II.Les différents types de glaucomes 95

II.1.Généralités sur le glaucome 95

II.2.Les glaucomes primitifs 96

II.2.1.Définition du glaucome aigu par fermeture de l'angle 97

II.2.2.Description physiopathologique 97

II.2.3.Causes iatrogènes déclenchantes 99

II.2.4.Traitement du glaucome aigu par fermeture de l'angle 100

II.3.Les glaucomes secondaires 101

III.Conclusion 101

2ème partie : Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique 102

I.Principe 102

II.Physiologie de la miction 102

III.Hyperplasie prostatique bénigne 104

III.1.Anatomopathologie 104

III.2.Symptomatologie 104

III.3.Traitement 105

IV.Autres cas d'obstruction urétrale 106

CONCLUSION 107

BIBLIOGRAPHIE 109

TABLE DES MATIERES 111

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RAMON (Elsa). - Médicaments à propriétés anticholinergiques.
- 116 f ; ill. ; tabl. : 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1996).

RESUME :

Les médicaments à propriétés anticholinergiques sont répartis dans un grand nombre de classes médicamenteuses, comme les neuroleptiques ou les antihistaminiques. Ces produits vont bloquer l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, c'est pourquoi ils sont aussi appelés antimuscariniques. Le prototype des agents anticholinergiques est l'atropine.

L'objectif de ce travail est de répertorier toutes les spécialités anticholinergiques et d'expliquer leur mode d'action.

Après un rappel sur le système nerveux autonome et l'acétylcholine, nous citerons les différentes indications de ces substances, leurs effets indésirables ainsi que leurs contre-indications.

MOTS-CLES :

- Médicaments anticholinergiques
 - Médicaments atropiniques
 - Médicaments parasympholytiques
 - Médicaments antimuscariniques
 - Atropine
-

JURY : Président : M. J. BUXERAUD, *Professeur.*
Juges : M. F. COMBY, *Maître de Conférences.*
M. Y. NOUAILLE, *Praticien Hospitalier.*
Mme C. DUBOUILLE, *Docteur en Pharmacie.*
