Progrès en urologie (2014) **24**, 672—681

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. Revue de la littérature

Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly

J. Kerdraon[a], G. Robain[b], C. Jeandel[c], P. Mongiat Artus[d], X. Gamé[e], B. Fatton[f], M.C. Scheiber-Nogueira[g], J.-M. Vetel[h], P. Mares[f], A.-C. Petit[i], G. Amarenco[j,*], Groupe de recherche appliquée à la pelvi-périnéologie de la personne âgée (GRAPPPA)

[a] *Service de rééducation neurologique de Kerpape, Ploemeur, France*
[b] *GRC01 UPMC GREEN, service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Rothschild, AP—HP, 75571 Paris cedex 12, France*
[c] *Service de gériatrie, CHU de Montpellier, avenue Charles-Flahault, 34295 Montpellier cedex, France*
[d] *Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP—HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France*
[e] *Département d'urologie, transplantation rénale et andrologie, CHU de Rangueil, 31059 Toulouse, France*
[f] *Service de gynécologie, CHU de Nîmes, place R.-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France*
[g] *Cabinet médical de neurologie et neuro-urologie, 17, place de l'Europe, 69006 Lyon, France*
[h] *Service de gériatrie, centre hospitalier Le Mans, 194, avenue Rubillard, 72037 Le Mans cedex, France*
[i] *Centre de santé, 8, rue Neibecker, 93440 Dugny, France*
[j] *GRC01 UPMC GREEN (groupe de recherche clinique en neuro-urologie), service de neuro-urologie, hôpital Tenon, AP—HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*

Reçu le 26 décembre 2013 ; accepté le 3 juin 2014
Disponible sur Internet le 30 juin 2014

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : gerard.amarenco@tnn.aphp.fr (G. Amarenco).

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.06.003
1166-7087/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

MOTS CLÉS
Vessie hyperactive ;
Anticholinergiques ;
Système nerveux central ;
Altération cognitive ;
Effets secondaires

Résumé
Objectifs. — Décrire les effets sur le système nerveux central des médications anticholinergiques utilisées dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez le sujet âgé.
Méthodes. — Une étude de la littérature après une recherche Medline des articles publiés jusqu'à mars 2014 a été effectuée. Les mots clés portaient sur l'hyperactivité vésicale, les médicaments anticholinergiques et antimuscariniques, le système nerveux central, la cognition, la personne âgée. Les articles retenus étaient les articles pertinents sur le traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale du sujet âgé.
Résultats. — Plusieurs anticholinergiques sont disponibles pour le traitement de l'hyperactivité vésicale : oxybutynine, toltérodine, fésotérodine, darifénacine, trospium chloride, solifénacine. Parmi toutes ces molécules, le passage de la barrière hémato-encéphalique est le plus important pour l'oxybutynine, moindre pour la solifénacine, la darifénacine et la toltérodine, et le plus bas pour la fésotérodine et le trospium. Les effets secondaires centraux dépendent de la susceptibilité pharmacologique du patient, de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, de l'importance de la dégénérescence neuronale cholinergique, de la charge anticholinergique totale et du statut cognitif de base du patient. Les effets anticholinergiques centraux sont variés allant du trouble mnésique à la confusion, des hallucinations à la détérioration, jusqu'au coma. Parmi les différents anticholinergiques, l'oxybutynine a la moins bonne tolérance et la fésotérodine et le trospium la meilleure.
Conclusion. — Les anticholinergiques améliorent significativement les symptômes urinaires d'hyperactivité vésicale mais ils affectent les performances cognitives particulièrement chez la personne âgée. Leur fréquence et la pertinence clinique de la dégradation cognitive restent assez mal évaluées. L'existence de ces effets centraux doit conduire à une évaluation stricte avant le traitement et au cours de son suivi afin de ré-évaluer l'intérêt du traitement dans cette population fragile.
© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Overactive bladder;
Anticholinergic drugs;
Central nervous system;
Cognitive impairment;
Drug safety

Summary
Objectives. — Describe the central nervous system (CNS) adverse effects of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder (OAB) in the elderly.
Patients and methods. — Relevant data from the literature were identified primarily through a Medline search of articles published through December 2013. The search terms included overactive bladder, central nervous system, elderly, anticholinergic, and antimuscarinic. Articles were chosen for inclusion based on their pertinence to the focus on treatment of OAB in the elderly.
Results. — Several anticholinergic drugs are available for the treatment of OAB, including oxybutinin, tolterodine, trospium chloride, solifenacine, fesoterodine. Among the agents reviewed, penetration of the blood-brain barrier (as predicted by lipophilicity, polarity, and molecular size and structure) is highest for oxybutinin, lower for tolterodine, solifenacine, and darifenacine, and lowest for fesoterodine and trospium chloride. Unwanted CNS adverse effects depend in part on patient specific variability in pharmacokinetic parameters, blood-brain barrier permeability, degree of cholinergic neuronal degeneration, total anticholinergic drug burden and patient's baseline cognitive status. The spectrum of anticholinergic CNS adverse effects ranges from drowsiness to hallucinations, severe cognitive impairment, and coma. Among the different anticholinergic agents, oxybutinin has been associated with cognitive impairment and trospium chloride and fesoterodine have shown favorable CNS tolerability.
Conclusions. — Anticholinergic drugs improve significatively overactive bladder symptoms in older adults. However, potential CNS adverse effects of anticholinergic agents used in OAB must lead to a full evaluation before and during the treatment in order to evaluate benefice, risks and central side effects in this frail population.
© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'incontinence urinaire de la personne âgée est un problème de santé publique en raison de la fréquence de ce trouble estimée à près de 20 %, de la contrainte de soins qu'il impose parfois, de son impact médical mais aussi en terme de gêne et de qualité de vie et enfin des effets sociaux auxquels il peut conduire (institutionnalisation). Parmi les différents types d'incontinence, le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale, défini par des urgenturies avec ou sans fuites, est largement prédominant, seul ou associé à une incontinence d'effort (incontinence mixte). Les mécanismes physiopathologiques en sont multiples, impliquant soit la vessie elle-même (hyperactivité du detrusor, trouble sensitif), soit paradoxalement en regard de la définition, les structures uréthro-sphinctériennes de continence (incompétence sphinctérienne, dysréflexie urétrale) ou encore les centres et relais cérébraux (trouble de l'intégration du besoin, perte du contrôle cortical du réflexe mictionnel). Le traitement de première ligne de cette hyperactivité vésicale, une fois une rétention chronique et une infection chronique éliminées, repose sur la rééducation périnéale et l'estrogénothérapie locale chez la femme [1]. En cas d'échec, il est alors licite et recommandé d'instaurer un traitement anticholinergique pour tenter de déprimer l'activité détrusorienne excessive et d'améliorer ainsi les troubles fonctionnels [1]. Pourtant ce type de traitement n'est pas dénué d'effets secondaires en raison de la multiplicité et de la répartition des récepteurs muscariniques conduisant à des effets indésirables à type de constipation, d'hyposialie, de flou visuel, de sécheresse lacrymale. Mais un des effets les plus redoutés chez la personne âgée est sans nul doute l'apparition de troubles cognitifs. Nous présentons ici une revue de la littérature sur l'impact du traitement anticholinergique sur la cognition.

Matériel et méthode

Une étude de la littérature après une recherche Medline des articles publiés jusqu'à mars 2014 a été effectuée. Les mots clés portaient sur l'hyperactivité vésicale, les médicaments anticholinergiques et antimuscariniques, le système nerveux central, la cognition, la personne âgée. Les articles retenus étaient les articles pertinents sur le traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale du sujet âgé.

La revue systématique de la littérature a été effectuée sur PubMed à partir des mots clés suivants: « *overactive bladder* », « *elderly* », « *anticholinergic* », « *antimuscarinic* », « *frail elderly* », « *cognition* », « *central nervous system* ». La première sélection MESH a porté sur les termes: (((« Elderly » [Mesh]) AND « *overactive bladder* » [Mesh]) AND « *anticholinergic* » [Mesh]), puis sur le terme (« *central nervous system* ») et (« *cognitive adverse effects* »).

La recherche s'est limitée aux articles publiés en anglais et en français. L'analyse des articles a porté tant sur les articles de revue que sur les études prospectives ou rétrospectives.

Un complément d'analyse Google Scholar et Google a été effectué pour recenser les données référencées sur Internet et sur les bases de données institutionnelles.

Résultats

Par la recherche « *anticholinergic AND overactive bladder AND elderly* », 691 articles ont été recensés. Par le filtre « *cognitive adverse effects* », 114 articles ont été retenus. En définitive, 56 articles ont été analysés en sélectionnant les articles spécifiquement dédiés aux impacts cognitifs des anticholinergiques au cours du traitement de l'hyperactivité vésicale et ceux plus généralistes comportant une étude spécifique sur la cognition lors de l'utilisation d'un traitement antimuscarinique.

Discussion et analyse de la littérature

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets centraux des anticholinergiques

Les anticholinergiques prescrits dans le contrôle de l'hyperactivité vésicale agissent par un antagonisme compétitif des récepteurs muscariniques [2—9]. Plusieurs de leurs effets indésirables sont la conséquence d'une action sur ce type de récepteurs localisés dans le système nerveux central. Ces effets centraux en limitent considérablement leur utilisation notamment chez la personne âgée. Les effets centraux des anticholinergiques sont mal évalués dans les études, en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées à l'égard des risques potentiels, de l'évaluation globale de groupes et non pas d'occurrence individuelle, et enfin de l'utilisation de méthodologies pas forcément appropriées pour détecter de manière pertinente l'impact sur la cognition de ces molécules.

L'ensemble de la population des récepteurs muscariniques (M1—M5) est retrouvée dans le cerveau. L'action des anticholinergiques sur le système nerveux central aux doses thérapeutiques dépend de deux paramètres : leur propriété à passer la barrière hémato-encéphalique et leur profil d'affinité pour les différents isoformes de récepteurs, particulièrement les récepteurs M1. La pénétration des molécules anticholinergiques dépend d'une part des propriétés de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et d'autre part de l'intervention de transporteurs actifs présents au sein du parenchyme cérébral tels que la glycoprotéine P (P-gp) [2].

La barrière hémato-encéphalique se présente sous la forme d'une couche de cellules endothéliales bordée de capillaires cérébraux. Son rôle est majeur dans le maintien d'un environnement adapté pour le métabolisme neuronal. À l'inverse du lit capillaire périphérique, les cellules endothéliales des structures cérébrales présentent des jonctions intercellulaires continues, une absence de fenestrations et sont le siège phénomènes d'exo/endocytoses réduits [10]. De plus, ces cellules endothéliales cérébrales sont entourées d'une membrane basale et d'une matrice extracellulaire. La présence de terminaisons des astrocytes et péricytes contribuent aussi à la fonction de barrière hémato-encéphalique [11]. Les molécules polarisées doivent emprunter un passage transcellulaire tandis que les petites molécules gazeuses comme l'oxygène ou l'oxyde de carbone ou à forte affinité lipophile (éthanol), peuvent diffuser librement à travers la

membrane lipidique de l'endothélium. Plusieurs agents à fonction de transport sont identifiés pour permettre l'entrée ou la sortie de différentes substances soit à valence nutritive soit toxique au travers de la barrière hémato-encéphalique, dont la glycoprotéine P qui permet d'extruder des substances neurotoxiques vers la circulation sanguine afin d'élimination [12]. D'autre part, différentes enzymes intracellulaires ont pour effet d'inactiver différentes substances toxiques et neuroactives au sein du cytoplasme des cellules endothéliales comme la monoamine oxydase ou le cytochrome P450 [13]. Ces deux mécanismes permettent de rendre compte pour une part de la faible perméabilité de certaines molécules en dépit de leurs propriétés physico-chimiques spécifiques (faible poids moléculaire, lipophilité, polarité).

Les propriétés physico-chimiques (taille moléculaire, lipophilité, polarité/charge) des différents anticholinergiques (Tableau 1) désignent les amines tertiaires comme plus perméables que l'amine quaternaire qu'est le trospium. De la même façon, l'association d'une charge neutre, d'un faible poids moléculaire et d'une haute lipophilité, sont des critères de haute perméabilité de l'oxybutinine. De plus, les métabolites actifs de l'oxybutinine et de la toltérodine possèdent les même effets cliniques que la molécule basale et leur passage hémato-encéphalique doit aussi être pris en compte (Tableau 2). En revanche, la darifénacine qui présente une forte lipophilité constitue aussi un substrat de la glycoprotéine P qui prévient son accumulation au niveau du système nerveux central. En définitive, le passage de la barrière hémato-encéphalique est le plus important pour l'oxybutinine, moindre pour la solifénacine, la darifénacine et la toltérodine, et le plus bas pour la fésotérodine et le trospium [14].

Mais la perméabilité des molécules ne résume pas, loin s'en faut, leur impact potentiel sur le système nerveux central et sur les différentes modalités cognitives.

Les propriétés pharmacocinétiques déterminent aussi l'action centrale des molécules. Les concentrations sériques élevées, caractérisées par la demi-vie des métabolites actifs, déterminent ainsi un passage passif de la barrière hémato-encéphalique. Toutes les amines tertiaires sont métabolisées par le cytochrome P450 au niveau hépatique CYP2D6 et ou CYP3A4 [15]. Environ 7 à 10 % des sujets caucasiens et 1 à 3 % des Africains et Asiatiques sont déficients en enzyme CYPP2D6 avec pour conséquence des concentrations sériques élevées des molécules en partie métabolisées par le CYP2D6 comme la darifénacine, la fésotérodine et la toltérodine [3,5,7]. De même, la co-prescription de médicaments qui inhibent l'activité CYP3A4 comme les macrolides ou les antifongiques de la classe des azolés ou celles qui inhibent l'activité des CYP2D6 comme la fluoxétine, peuvent également déterminer une élévation des concentrations d'amines tertiaires [3,5,6,8,16]. Il est à noter que les formes non orales d'administration ont pour conséquence des concentrations sériques moins importantes et de ce fait des concentrations centrales moins élevées [8,9].

Parmi les différentes molécules anticholinergiques utilisées dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, plusieurs facteurs concourent à la moindre pénétration de l'amine quaternaire trospium chloride à passer la barrière hémato-encéphalique. La substitution quaternaire sur l'atome d'azote attribue à la molécule une augmentation du pH et de l'hydrophilité (avec une réduction en conséquence de sa lipophilicité) par rapport aux amines tertiaires (Tableau 1). Les données expérimentales chez l'animal ont montré que la protéine de transport glycoprotéine est aussi impliquée dans l'extraction de la molécule lorsque comparée à l'oxybutynine [17]. Le trospium chloride n'est pas dégradé par l'enzyme CYP450 au niveau hépatique, limitant ainsi les élévations sériques consécutives aux déficits en CYP450 consécutives aux interactions médicamenteuses, aux variations liées à l'âge et à la susceptibilité génique [17,18]. Le trospium choride n'est pas dégradé en métabolites actifs puisque 60 à 80 % est excrété sous sa forme initiale par le rein [19]. Bien que le risque d'interaction médicamenteuse soit théoriquement possible avec d'autres médicaments soumis à une élimination rénale par extraction tubulaire active [4], cette probabilité est faible hormis chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale.

Ainsi, les critères de faible passage central sont représentés par la faible lipophilicité, le coefficient de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et l'affinité pour la glycoprotéine. Ces critères rendent actuellement compte de la faible propension de passage de la barrière hémato-encéphalique des amines quaternaires comparés aux amines tertiaires.

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique se réduit avec l'âge, la prise de certains médicaments, le stress, différentes situations pathologiques comme les encéphalopathies dégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson) et le diabète de type II. Ceci explique la fréquence des complications potentielles de type central et cognitif chez la personne âgée. Ces différentes agressions de la barrière hémato-encéphalique peuvent compromettre sa perméabilité et modifier ainsi la concentration centrale des molécules normalement extrudées comme c'est le cas pour les agressions physiques, chimiques, infectieuses et inflammatoires. Il en résulte que tous les anticholinergiques peuvent être en mesure d'avoir un passage central.

Les cinq types d'isoformes de récepteurs muscariniques sont exprimés dans le cerveau avec des spécificités de distribution et de densité [14]. Les récepteurs M1 sont abondants au niveau du néocortex, de l'hippocampe et du néostriatum et sont considérés, avec les récepteurs M2 retrouvés de façon homogène au niveau des structures cortico-sous-corticales, comme jouant un rôle majeur dans la cognition et les différents processus mnésiques [14].

Les différents effets centraux des anticholinergiques

Les effets centraux des anticholinergiques sont reportés dans moins de 10 % des études de phase III (Tableau 2) et essentiellement pour l'oxybutynine. Ces effets sont expliqués par un effet supposé de passage de la barrière hémato-encéphalique. Les notices de prescriptions publiées aux États-Unis ont nécessité de faire figurer les effets centraux depuis 2008 [2—9]. Les principaux effets reportés sont les céphalées, la somnolence et les vertiges mais comprennent aussi les troubles cognitifs, les syndromes confusionnels, les troubles du sommeil ou du comportement. Les atteintes centrales peuvent aller de la simple somnolence jusqu'à l'intoxication sévère avec

Tableau 1 Passage de la barrière hémato-encéphalique.

	Molécules					
	Oxybutynine	Toltérodine	Trospium	Darifénacine	Solifénacine	Fésotérodine
Poids moléculaire	393,9	475,6	427,97	507,5	480,55	527,66
Lipophilité	> 3,3	1,83	−1,22	2,7	1,69	0,74
Polarité	Neutre	Positive	Positive++	Positive	ND	Positive
Métabolites actifs	Déséthyl-oxybutynine	5-hydroxyméthyl-toltérodine	Aucun	Aucun	Aucun	5-hydroxyméthyl-toltérodine
Métabolisme enzymatique	CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	Non-CYP450	CYP2D6, CYP3A4	CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4
Demi-vie (h)	LI : 2—3 LP : 12—13 Patch : 7—8 Gel : 64	LI :2 LP :8	LI : 18 LP : 36	LP : 12	45—68	LP : 7—9
Sélectivité M2/M3						
M3 vs M1	1,5	0,9	1,5	9,2	2,5	1,1
M3 vs M2	10	1,1	1,3	58,2	12,5	1

Tableau 2 Effets centraux rapportés dans les fiches de prescription des différentes molécules [2—9].

Effets centraux	Oxybutynine			Toltérodine	Trospium	Darifénacine	Solifénacine	Fésotérodine
	LI (5—30 mg/j)	Patch (3,9 mg/j)	Gel (100 mg/j)	LI (4 mg/j)	LP (60 mg/j)	(7,5 mg/j)	(5—10 mg/j)	(4—8 mg/j)
Céphalées	10	ND	ND	6	ND	6,7	ND	ND
Vertiges	6	ND	2,8	2	ND	0,9	1,8—1,9	ND
Somnolence	12	ND	ND	3	< 1	ND	ND	ND
Anxiété	< 5	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND
Autres								
Confusion mentale	< 5	ND	ND	ND	ND	ND	0,8—1,2	0,4—1,3
Dépression								
Insomnie								

hallucinations, troubles cognitifs majeurs, confusion, voire coma. Des hallucinations avec syndrome confusionnel ont été reportés sous prise d'oxybutynine et de toltérodine, dont plusieurs chez des patients porteurs d'une maladie de Parkinson ou de troubles cognitifs [20,21].

Pour autant, les méthodes d'étude des effets centraux des anticholinergiques sont critiquables par manque de sensibilité (tests psychométriques évaluant la cognition) ou de spécificité (électroencéphalographie, polysomnographie nocturne, mesure de l'activité sérique anticholinergique). Des méthodologies d'évaluation combinée de la concentration centrale des molécules avec différentes grandeurs psychométriques ont aussi été développées [22]. Les enregistrements électro-encéphalographiques (EEG) sont des témoins des modifications du fonctionnement neuronal sous anticholinergiques en EEG quantifié sous oxybutynine ce qui n'est pas retrouvé sous trospium [22] ou pour la toltérodine [23].

L'âge, et le grand âge, introduisent encore des spécificités à la tolérance centrale des anticholinergiques et partant à l'apparition de troubles cognitifs. La personne âgée constitue en effet une cible théorique pour le développement d'effets centraux en raison de la polymédication et des interactions médicamenteuses, des comorbidités s'exprimant par une dégradation de la fonction cholinergique, des perturbations pharmacodynamiques des médicaments, des altérations fonctionnelles de la barrière hémato-encéphalique, de la modification de la pharmacocinétique en rapport avec la fonction rénale et hépatique. Pour autant, les études de phase III ne font pas apparaître un risque majoré d'effets centraux dans les populations les plus âgées. C'est ainsi le cas des résultats reportés pour les groupes d'âge supérieur à 65 ans sous toltérodine [24] et darifénacine [25] ainsi que pour le trospium dans le groupe d'âge supérieur à 75 ans [26]. Il ne s'agit cependant pas d'études pharmaco-épidémiologiques de phase IV construites spécifiquement pour la mise en évidence d'effets centraux attendus et comprenant un examen neurologique et psychométrique systématique. Les études excluent en effet habituellement les patients les plus âgés ou présentant déjà un déclin cognitif, ou présentant des traitements concomitants d'action anticholinergique. De plus, la nature des effets secondaires affectant la cognition est peu propice à la méthodologie de recueil par signalement spontané, dès lors que les effets attendus portent sur la mémoire, le jugement, les altérations de l'humeur ou du comportement. La plupart des études se fondent sur le risque relatif sans prendre en compte la distribution des troubles cognitifs liés à l'âge, dans une population avec des normes socioculturelles contrôlées. À noter toutefois une étude récente portant sur la tolérance sur le plan cognitif de la fésotérodine chez des sujets âgés de 65 à 85 ans, démontrant l'absence d'impact significatif en comparaison avec un placebo [27].

Les effets cliniques sur la cognition

La base théorique de l'effet pharmacologique des anticholinergiques muscariniques sur la cognition provient en partie (et ce avec un niveau de preuve élevé), de l'efficacité des médicaments qui préviennent la recapture de l'acétylcholine (donépézil, rivastigmine, galantamine), sur la mémoire des patients déments [28]. Les médicaments antimuscariniques exercent un antagonisme compétitif sur l'action de l'acétylcholine à la jonction post-synaptique et induisent une déplétion pharmacologique en acétylcholine similaire à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. En dépit des effets centraux démontrés des anticholinergiques, l'évaluation précise de l'impact sur la cognition reste peu précise. Ainsi, les études prospectives évaluant une différence mesurée sur la cognition comme objectif principal sont rares. Il est par ailleurs nécessaire d'évaluer précisément la typologie du trouble cognitif généré ou favorisé par la prise d'anticholinergiques, en évaluant par exemple le profil des déficits retrouvés chez les patients présentant les taux d'activité anticholinergique les plus élevés. Enfin, les autres effets secondaires attendus des anticholinergiques doivent être contrôlés, comme par exemple les troubles du sommeil ou de l'architecture du sommeil dont on sait l'importance sur la performance mnésique et la cognition [29]. Les études devraient aussi être suffisamment prolongées pour repérer les modifications tardives, et être stratifiées pour évaluer le risque lié à la durée d'exposition des anticholinergiques et la réversibilité des symptômes. Les études publiées ne relatent que des données psychométriques sans évaluer le retentissement fonctionnel par des études écologiques ou le coût de santé publique (hospitalisation, institutionnalisation...).

Les effets aigus sur la cognition des anticholinergiques sont aussi possibles.

Les critères cliniques de délirium sont établis à partir de ceux du DSM-IV, ou à partir d'autres outils comme le Confusion Assessment Method (CAM) qui est un outil très sensible et spécifique fondé sur quatre signes (apparition brutale de modifications de la cognition d'évolution fluctuante, trouble attentionnel, désorganisation de la pensée, altération du niveau de conscience) [28]. La présence des deux premiers signes et un des deux autres permet d'établir un diagnostic de confusion. D'autres outils permettent d'identifier d'autres symptômes de confusion que sont les troubles du sommeil, la concentration, l'orientation, l'éveil, la perception.

L'activité anticholinergique dans les études est appréhendée par le Sérum Anticholinergic Activity (SAA). Une étude récente a recherché une corrélation entre l'activité EEG, le SAA et l'existence d'une confusion dans une cohorte de patients [30], étude confirmant que les taux de SAA étaient élevés chez les patients confus.

Les études de la connaissance des effets cognitifs d'une administration chronique d'anticholinergiques sont limitées par la méthodologie spécifique des essais cliniques évaluant la cognition, l'hétérogénéité des populations étudiées et les durées de suivi. En outre, d'autres co-facteurs interviennent, comme des facteurs endogènes ou des facteurs thymiques, susceptibles de modifier la cognition chez le patient de tout âge. Les critères de démence, de confusion, se sont modifiés dans le temps et les outils psychométriques sont variés. Enfin, il n'existe pas de classification simple permettant de distinguer les effets anticholinergiques périphériques des effets centraux pour chaque molécule. En dernier lieu, il n'existe pas de modèle animal décrivant les troubles cognitifs des anticholinergiques susceptible de guider les études. Les effets à long terme restent insuffisamment détaillés et nécessitent des études de

cohorte comme l'étude Paquid [31] ou les effets cognitifs d'une administration chronique étaient repérés comme étant un Mild Cognitive Impairement (MCI), l'aggravation d'une démence ou un déficit cognitif n'étant pas en lien avec un syndrome confusionnel. L'outil le plus utilisé dans les études est le Mini Mental State de Folstein (MMS). Peu d'études ont étudié les effets cognitifs sur des périodes de suivi prolongé. Une étude a analysé les modifications sur la cognition dans une population de patients indemnes de troubles cognitifs et a trouvé un risque accru de MCI à un an de suivi dans le groupe recevant des anticholinergiques, en se fondant sur les critères du consensus de [32]. Cependant, le suivi à huit ans ne relève pas un risque supplémentaire de développer une démence (critères DSM-III) entre les patients sous anticholinergiques et les patients témoins. Une autre étude ne relevait pas de différence dans l'aggravation des troubles cognitifs à un an dans une population de patients porteurs de MCI à l'état basal, mais la différence devenait significative à deux ans [33].

Une revue systématique [34] portant sur 27 études retrouvait une association entre prise d'anticholinergiques et déficit cognitif chez les patients les plus âgés, en y incluant la confusion mentale. Il existe de même une association entre confusion postopératoire et prise d'anticholinergiques [35]. L'association entre syndrome confusionnel et prise d'anticholinergiques a également été démontrée chez des patients déments [36]. Dans cette étude, il est observé que le syndrome confusionnel n'est pas la conséquence d'une seule molécule d'action anticholinergique puissante mais l'accumulation de plusieurs molécules possédant des degrés différents d'activité anticholinergique. De plus, les effets anticholinergiques ne sont pas corrélés aux doses individuelles, indiquant que d'autres facteurs interviennent dans le développement du trouble cognitif [37]. La présence de facteurs de risque indépendants ainsi que le rôle de multiples neurotransmetteurs a été retrouvé dans la genèse de la confusion mentale ou de la démence [38]. Dans la plupart des études, les modifications des scores globaux de cognition sont faibles, mais il existe des modifications qui affectent la vitesse de traitement de l'information, l'attention et la concentration, la résolution de problèmes ou les épreuves verbales. La confusion mentale est fréquemment caractérisée par la désorientation temporelle, baisse de la vigilance, les altérations de conscience ou les troubles du jugement. Les études manquent d'évaluation analytique des troubles en ne conservant qu'une évaluation globale. Ainsi, des déficits sélectifs affectant la reconnaissance verbale et non verbale, en modalité antérograde ou rétrograde, portant sur la mémoire épisodique ou non font défaut. La plupart des études ont utilisé le SAA comme critère de l'imprégnation anticholinergique sans permettre d'étudier l'effet anticholinergique de chaque médicament pris isolément. Si les taux de SAA ont été corrélés à des performances cognitives globalement moins bonnes, l'interprétation en valeurs absolues de ces taux n'est pas possible, comme par exemple un facteur prédictif de confusion ou de développement d'une démence. Des outils spécifiques permettent d'évaluer le retentissement des anticholinergiques comme le Anticholinergic Drug Scale (ADS) [37] ont été développés pour évaluer l'intensité des signes anticholinergiques, ces derniers corrélés aux taux de SAA chez ces patients. En pratique plusieurs études concernant la fésotérodine ont démontré l'absence de modifications du MMS dans une population du sujets âgés cognitivement intacts [41,42] après traitement de l'hyperactivité vésicale par cette molécule, ni même chez des sujets âgés « vulnérables » définis par un Vulnerable Elders Survey (VES-13) [42] supérieur à 3 [43].

La sélectivité des antimuscariniques et les risques spécifiques à la personne âgée

Les récepteurs muscariniques exercent des actions spécifiques au niveau du système nerveux central. Ainsi, les récepteurs M1 sont impliqués dans la consolidation de la mémoire à long terme. Un lien entre troubles cognitifs et médication par anticholinergiques est établi chez la personne âgée et la nature des effets indésirables associés aux anticholinergiques est compatible avec leur action au niveau du système nerveux central [27]. Les risques spécifiques à la personne âgée sont multiples. La diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge augmente le risque de surdosage des médicaments à élimination rénale. De même, la diminution de la masse musculaire et le gain de la masse grasse augmentent le volume de distribution des médicaments lipophiles. Chez la personne âgée, la prévalence de la dénutrition et de l'hypoalbuminémie entraîne un risque de surdosage des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. L'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ainsi que les changements de la neurotransmission accroissent la sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central. Un autre très fréquent problème est l'extrême polymédication observée chez la personne âgée, une interaction médicamenteuse étant en effet impliquée dans 60,6 % des effets indésirables médicamenteux graves [39]. La co-administration d'autres médicaments anticholinergiques rend compte dans de nombreux cas de l'apparition de troubles cognitifs. L'utilisation de médicaments anticholinergiques fait en effet partie intégrante des traitements habituellement prescrits dans l'asthme, la douleur viscérale (antispasmodiques), la maladie de Parkinson (antiparkinsoniens non L-dopa), et divers troubles psychiatriques (antidépresseurs tricycliques par exemple). On estime que 20 à 50 % des patients âgées de 65 ans et plus ont pris au moins une fois un médicament à effet anticholinergique. Enfin, la diminution importante des récepteurs cholinergiques dans le cerveau [34,40] peut impacter négativement l'apparition de troubles cognitifs à cet âge.

Conclusion

Le traitement anticholinergique est un traitement efficace de l'hyperactivité vésicale, y compris chez la personne âgée. Mais il demeure, particulièrement dans cette tranche d'âge, un traitement de deuxième ligne, notamment en raison du risque d'effets secondaires atropiniques systémiques. Parmi ces derniers, les effets cognitifs, même s'ils ont été en définitive peu mis en avant, restent fréquents et potentiellement très gênants, même s'ils sont en règle réversibles. La prescription du traitement anticholinergique chez la personne âgée doit donc être discutée notamment en fonction de la charge anticholinergique totale et des

éventuelles solutions alternatives soit actuelles (neuromodulation périphérique), soit futures (bêta3 agonistes). Dans tous les cas, le patient et son entourage doivent être prévenus de ces éventuels effets secondaires et de la nécessité de l'arrêt de ce type de molécule en cas d'apparition de troubles attentionels, mnésiques, d'agitation ou de confusion. Les molécules à faible passage de la barrière hémato-encéphalique (ammonium quaternaire de type trospium chloride), celles ayant démontré une bonne tolérance dans cette population (fésotérodine, trospium chloride) sont probablement à privilégier dans cette tranche d'âge.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

[1] Amarenco G, Gamé X, Petit AC, Fatton B, Jeandel C, Robain G, et al. Recommandations concernant l'incontinence urinaire de la personne âgée : construction et validation de l'algorithme décisionnel GRAPPPA. Prog Urol 2014 [in press].

[2] Liu X, Chen C, Smith BJ. Progress in brain penetration evaluation in drug discovery and development. J Pharmacol Exp Ther 2008;325(2):349—56.

[3] Ditropan XL (oxybutinin extended release tablets). Prescribing information; 2009. Available from: http://www.mims.com/USA/drug/info/Ditropan XL/Ditropan XL Tablet, Extended Release?type=full

[4] Detrol LA. (Tolterodine Tartrate extended release capsules). Prescribing information; 2008.

[5] Sanctura XR (trospium chloride extended release capsules). Prescribing information; 2008. Available from: http://www.allergan.com/assets/pdf/sanctura_xr_pi.pdf

[6] Enablex (Darifenacin extended release tablets): Prescribing information; 2008. Available from: http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1446578.shtml

[7] Park RT. VESIcare (Solifenacin succinate tablets). Prescribing information; 2008. Available from: http://www.astellasaccess.com/Docs/VESIcare/VESIcare_AAP_Application.pdf

[8] Toviaz (Fesoterodine fumarate). Prescribing information; 2008. Available from: http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_toviaz.jsp

[9] Oxytrol (Oxybutinin transdermal system). Prescribing information; 2006. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a162fd5b-b2ab-4d45-8861-71b60b92acb4

[10] Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nat Rev Neurosci 2006;7(1):41—53.

[11] Deeken JF, Loscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. Clin Cancer Res 2007;13(6):1663—74.

[12] Golden PL, Pollack GM. Blood-brain barrier efflux transport. J Pharm Sci 2003;92(9):1739—53.

[13] el-Bacha RS, Minn A. Drug metabolizing enzymes in cerebrovascular endothelial cells afford a metabolic protection to the brain. Cell Mol Biol 1999;45(1):15—23.

[14] Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, Webster R, Fenner KS, Kempshall S, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. Br J Clin Pharmacol 2011;72(2):235—46.

[15] Abrams P, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol 2006;148(5):565—78.

[16] Nilvebrant L, Gillberg PG, Sparf B. Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, a major metabolite of tolterodine. Pharmacol Toxicol 1997;81(4):169—72.

[17] Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. The role of p-glycoprotein in limiting brain penetration of the peripherally acting anticholinergic overactive bladder drug trospium chloride. Drug Metab Dispos 2009;37(7):1371—4.

[18] Chancellor MB, de Miguel F. Treatment of overactive bladder: selective use of anticholinergic agents with low drug-drug interaction potential. Geriatrics 2007;62(5):15—24.

[19] Doroshyenko O, et al. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. Clin Pharmacokinet 2005;44(7):701—20.

[20] Donnellan CA, et al. Oxybutinin and cognitive dysfunction. BMJ 1997;315(7119):1363—4.

[21] Salvatore S, et al. Cognitive dysfunction with tolterodine use. Am J Obstet Gynecol 2007;197(2):e8.

[22] Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influence of trospium chloride and oxybutinin on quantitative EEG in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1994;47:337—43.

[23] Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutinin on the central nervous system. J Clin Pharmacol 2001;41:636—44.

[24] Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. J Am Geriatr Soc 2002;50(5):799—807.

[25] Foote J, et al. Treatment of overactive bladder in the older patient: pooled analysis of three phase III studies of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. Eur Urol 2005;48(3):471—7.

[26] Sand PK, et al. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged $\geq$ 75 years) with overactive bladder syndrome. BJU Int 2011;107(4):612—20.

[27] Kay GG, Maruff P, Scholfield D, Malhotra B, Whelan L, Darekar A, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. Postgrad Med 2012;124(3):7—15.

[28] Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. Prog Brain Res 2011;190:53—68.

[29] Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 1990;113:941—8.

[30] Plaschke K, Hill H, Engelhardt R, et al. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit. Anaesthesia 2007;62:1217—23.

[31] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fagrigoule C, Fourrrier-Reglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the Paquid study. Br J Clin Pharmacol 2004;59(2):143—51.

[32] Ancelin ML, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006;332(7539):455—9.

[33] Lu CJ, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11(4):458—61.

[34] Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. Clin Interv Aging 2009;4:225—33.

[35] Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. Lancet 1981;2(8248):651—3.

[36] Tune LE. Anticholinergic effects of medications in elderly patients. J Clin Psychiatry 2001;62(21):11—4.
[37] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: association with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol 2006;46:1481—6.
[38] Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. Psychosomatics 1994;4:374—91.
[39] http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf
[40] Kopelman MD. The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: a review. Q J Exp Psychol A 1986;38(4):535—73.
[41] Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. J Am Geriatr Soc 2013;61(2):185—93.
[42] Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc 2001;49(12):1691—9.
[43] Dubeau CE, Kraus SR, Griebling TL, Newman DK, Wyman JF, Johnson II TM, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol 2014;191(2):395—404.