

2024-2025

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie**

**ÉTUDE CRITIQUE DES OUTILS
D'ÉVALUATION DES ÉCHELLES
ANTICHOLINERGIQUES**

CAS DES ÉCHELLES OMEDIT, ARS ET ADS

RAHMOU Soufiane

Né le 20/05/1996 à Marrakech (Maroc)

Sous la direction de Mme BAGLIN Isabelle

Membres du jury

Denis SÉRAPHIN | Président

Isabelle BAGLIN | Directeur

Sophie ARMAND | Membre

Nathalie DILE | Membre

Soutenue publiquement le :
5 Mai 2025



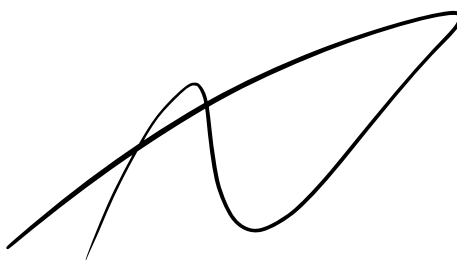
**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **RAHMOU SOUFIANE**
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **09 / 04 / 2025**

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine



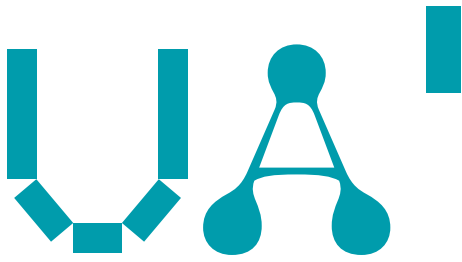
FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

Madame Isabelle Baglin, je tiens à vous exprimer ma gratitude pour vos enseignements et votre accompagnement, ainsi que pour le temps que vous avez consacré à la lecture et la correction de ce travail. Merci pour votre bienveillance ainsi que vos conseils qui ont été des atouts pour ce travail.

Mes remerciements vont également à **Arthur Carré**, pour ses conseils et son aide précieuse. Je te remercie pour ta formation à l'utilisation de **PyMOL** et **ChemAxon**, ainsi que pour ton aide précieuse à la mise en place de l'analyse **t-SNE**, qui a enrichi significativement la dimension chimique de cette thèse et qui a permis la mise en place d'un nouveau modèle des RSA des anticholinergique.

A **l'ensemble des enseignants de la Faculté de pharmacie d'Angers** qui m'ont dispensé des enseignements de qualité, et qui ont su développer en moi un **esprit critique**. Je vous remercie du fond du cœur.

A mes **parents**, à qui je dois toute la reconnaissance du monde. Merci pour votre confiance et votre soutien inconditionnel, tant bien moral que financier. Votre amour, votre patience et votre confiance m'ont porté dans les moments de doute et de difficulté le soutien le plus utile.

A mes amis, compagnons d'ombre et de lumière, qui m'ont toujours soutenu et qui ont su tendre l'oreille, quand le cœur fatiguait, je dis merci : **Pauline Tabary, Melissa Chapron, Viviane Voros, Amine Fariss, Hicham Ait Bouhou, Rihab El Ouardi, Fatine Al Haimer, Kevin Remaud**, et tant d'autres dont la seule présence fut un baume.

Enfin, un **hommage tout particulier à ma tante défunte**, dont le soutien moral et la présence affectueuse m'ont profondément marqué. Tu as toujours cru en moi, et je ne t'oublierai jamais. À toi, je dédie en silence cette page et tout ce travail : non comme un adieu, mais comme un humble hommage.

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : DE L'ACETYLCHOLINE AUX ECHELLES ANTICHOLINERGIQUES

1. Le système cholinergique

- 1.1. Le système nerveux parasympathique
- 1.2. Le système nerveux centrale et cholinergique
- 1.3. L'acétylcholine
- 1.4. Les récepteurs muscariniques

2. Les anticholinergiques

- 2.1. Historique : découverte des premiers antimuscariniques et élaboration des premières relations structure-activité
- 2.2. Mode de liaison de quelques antagonistes avec les récepteurs muscariniques
- 2.3. Liste des médicaments atropiniques selon le thésaurus de l'ANSM
- 2.4. Le syndrome anticholinergique
 - 2.4.1. Les effets antimuscariniques périphériques
 - 2.4.2. Les effets antimuscariniques centraux

3. Les échelles anticholinergiques

- 3.1. Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anticholinergique
 - 3.1.1. Mesure de l'activité totale du sérum
 - 3.1.2. Mesure de l'AAS individuel d'un médicament
 - 3.1.3. Mesure de la constante de dissociation
 - 3.1.4. L'avis clinique d'experts
- 3.2. Les échelles ARS, ADS, CIA et ACB
 - 3.2.1. L'échelle ARS
 - 3.2.2. L'échelle ADS
 - 3.2.3. L'échelle CIA
 - 3.2.4. L'échelle ACB

DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE DES ANTIMUSCARINIQUES

1. Extraction des composés antimuscariniques de la littérature scientifique

- 1.1. Introduction
- 1.2. Méthode
- 1.3. Résultats
- 1.4. Discussion
- 1.5. Conclusion

2. Relations structure chimique et activité antimuscarinique

- 2.1. La tête cationique
 - 2.1.1. Les bicycles
 - 2.1.2. Les monocycles aliphatiques
 - 2.1.3. Les monocycles aromatiques
 - 2.1.4. Les acycliques
- 2.2. Le *linker*
 - 2.2.1. Les *linkers* carbonylés
 - 2.2.2. Les *linkers* hydrocarbonés
 - 2.2.3. Les *linkers* cycliques
- 2.3. L'ancre hydrophobe
 - 2.3.1. Les aryl-cycloalkyles
 - 2.3.2. Les tricycles
 - 2.3.3. Les biphenyles

3. La convergence des RSA : diversité des structures, unité des principes

TROISIEME PARTIE : LIMITES DES ECHELLES ANTICHOLINERGIQUES

1. Approche chimique

- 1.1. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques du thésaurus de l'ANSM
- 1.2. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques des échelles ACB et CIA

2. Approche méthodologique

- 2.1. Limites de la mesure du AAS
- 2.2. Limites de la constante de dissociation
- 2.3. Limites de l'avis d'experts

3. Approche pharmacologique

- 3.1. Limite du dosage et de la posologie
- 3.2. L'absence de prise en compte des métabolites
- 3.3. Limite de la prise en compte de la perméabilité de la BHE
- 3.4. La voie d'administration
- 3.5. Un manque d'exhaustivité
- 3.6. Modèle linéaire de calcul de la charge anticholinergique et contribution des anticholinergiques faibles

4. Approche clinique

- 4.1. Les échelles anticholinergiques et les troubles cognitifs
- 4.2. Le pouvoir prédictif de la charge anticholinergique
- 4.3. La charge anticholinergique et le risque de chute

5. Mise en application du calculateur de charge anticholinergique sur quelques cas pratiques

6. Une liste universelle et "pharmacological-based" de médicaments avec activité anticholinergique

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

- 1. Échelle des médicaments anticholinergique ADS³⁷
- 2. Échelle du coefficient d'impregnation anticholinergique CIA⁵¹
- 3. Echelle du risque lié aux anticholinergiques ACB³⁷
- 4. Echelle qualitative des anticholinergique par lavrador *et al.*¹⁷⁰

Liste des abréviations

Å	Unité Angstrom
AA	Activité anticholinergique
AAS	Activité anticholinergique du sérum
AB	Activité biologique
AChE	Acétylcholinestérase
ANSM	Agence nationale de la sécurité du médicament
ARS	<i>Anticholinergic Risk Scale</i>
Asn	Asparagine
Asp	Aspartate
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CIA	Coefficient d'imprégnation anticholinergique
DBI	Drug Burden Index
EA	Échelle anticholinergique
ECFP	Extended-Connectivity Fingerprints
IC50	Concentration inhibitrice médiane
IRS	Impairment Rating Scale
Kd	Constante de dissociation
Ki	Constante d'inhibition
mAchr	Récepteur muscarinique à l'acétylcholine
mM	Millimolaire
M1	Récepteur muscarinique M1
M2	Récepteur muscarinique M2
M3	Récepteur muscarinique M3
M4	Récepteur muscarinique M4
M5	Récepteur muscarinique M5
Mu	Récepteur muscarinique non spécifique
OMEDIT	Centre d'observation des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
QNB	Benzilate de quinuclidinyle
RSA	Relations structure-activité
SNC	Système nerveux centrale
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
TM1	Hélice transmembranaire 1
TM2	Hélice transmembranaire 2
TM3	Hélice transmembranaire 3
TM4	Hélice transmembranaire 4
TM5	Hélice transmembranaire 5
TM6	Hélice transmembranaire 6
TM7	Hélice transmembranaire 7
Tyr	Tyrosine
t-SNE	<i>t-distributed stochastic neighbor embedding</i>

Introduction

Environ 3 millions de personnes âgées de plus de 70 ans sont hospitalisées chaque année en France, représentant 29 % des séjours en services de soins aigus¹. Parmi les motifs d'hospitalisation, les effets indésirables médicamenteux, souvent liés à des prescriptions inappropriées, jouent un rôle majeur. Ces prescriptions concernent fréquemment des médicaments psychotropes et anticholinergiques, particulièrement délétères pour cette population. Environ 20 à 50 % des personnes âgées sont exposées régulièrement à des médicaments ayant une activité anticholinergique². Cette proportion peut atteindre jusqu'à 90 % chez les individus de plus de 75 ans. Plus de 30 % des résidents d'institutions médicalisées prennent au moins deux médicaments anticholinergiques et 5 % plus de cinq³. Ces expositions, amplifiées par la polymédication, augmentent significativement le risque de troubles périphériques et centraux affectant la qualité de vie et entraînant une augmentation de la morbi-mortalité.

Dans l'objectif de limiter la iatrogénie médicamenteuse liée aux médicaments anticholinergiques, plusieurs outils cliniques, tels que les échelles anticholinergiques, ont été conçues afin d'évaluer ce qui est appelée la "charge anticholinergique" que reçoit un patient à l'administration de ses prescriptions. Ces échelles, comme celles proposées par l'OMEDIT, visent à anticiper les risques et à guider les pharmaciens et cliniciens dans leurs choix thérapeutiques. Elles permettent de classer les médicaments selon leur activité anticholinergique et de promouvoir des stratégies de déprescription, en remplaçant les molécules à fort potentiel anticholinergique par des alternatives moins risquées. Ces outils jouent un rôle crucial dans la prévention des syndromes anticholinergiques et sont utilisés dans de nombreux établissements de santé, notamment les hôpitaux ^{4,5}.

Cependant, parmi les différentes échelles anticholinergiques, il peut être très surprenant, notamment d'un point de vue de chimie médicinale, d'observer toujours plus de diversité de structures chimiques, allant de macrocycles peptidiques (ciclosporine) aux glycosides stéroïdiques (digoxine) en passant par des bêta-lactamines (ampicilline, pipéracilline ou cefoxitine), présenter la caractéristique d'être des anticholinergiques dits « cachés ». Outre l'aspect chimie thérapeutique, il serait légitimement raisonnable d'interroger la pertinence de calculer la charge anticholinergique au travers une somme comme si l'effet pharmacologique des molécules s'additionnait et répondait à un comportement linéaire. Des médicaments connus pour ne pas passer la barrière hématoencéphalique (BHE) présents dans des échelles prédisant le risque de trouble cognitifs posent également questions. Enfin, la variabilité du pouvoir prédictif des troubles cognitifs ou périphériques de ces échelles anticholinergiques relevées dans différentes études cliniques soulève également plusieurs interrogations ⁶.

Ainsi, dans cette thèse, nous proposons d'examiner et d'approfondir les limites des échelles anticholinergiques. Après avoir défini ce que sont les médicaments

anticholinergiques et expliqué le développement et les principes des échelles anticholinergiques, nous entreprendrons une critique structurée sous différentes perspectives. Tout d'abord, une approche en chimie médicinale sera présentée, où nous explorerons les relations entre la structure chimique des molécules et leur activité anticholinergique proposerons un modèle de relations structure-activité (RSA). Ce modèle sera utilisé comme outil d'analyse des structures chimiques des médicaments identifiés comme anticholinergiques dans les différentes échelles. Ensuite, une analyse pharmacologique permettra d'examiner les médicaments figurant dans ces échelles, en tenant compte de leur profil pharmacodynamique et de leur pharmacocinétique. Enfin, une dernière approche se concentrera sur les limites cliniques de ces échelles, en évaluant leur capacité prédictive vis-à-vis des troubles cognitifs et des risques de chutes. Nous terminerons cette étude par le commentaire d'une liste universelle qualitative des médicaments anticholinergiques qui tentent de répondre aux différentes limitations identifiées des échelles anticholinergiques.

Première partie : de l'acétylcholine aux échelles anticholinergiques

1. Le système cholinergique

Le système cholinergique désigne l'ensemble des mécanismes biologiques impliquant l'acétylcholine, un neurotransmetteur clé du système nerveux. Ce système comprend les neurones qui libèrent l'acétylcholine, ainsi que les récepteurs spécifiques sur lesquels cette molécule agit. Il est présent à la fois dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP). Le système nerveux autonome est la partie du système nerveux périphérique responsable de la régulation des fonctions involontaires du corps, telles que la fréquence cardiaque, la digestion, la respiration, la dilatation des pupilles ou encore la sécrétion des glandes sudoripares, salivaires et digestives. Il se divise en deux branches principales : le système nerveux parasympathique et le système nerveux sympathique ⁷.

1.1. Le système nerveux parasympathique

Le système nerveux parasympathique est considéré comme le système de "repos et digestion". Il favorise le ralentissement du cœur, la stimulation de la digestion, et la relaxation des muscles lisses pour favoriser le retour à un état de calme. Il joue un rôle clé dans la régulation de nombreuses fonctions corporelles en innervant plusieurs organes⁷ :

1. **Cœur** : Diminue la fréquence cardiaque et réduit la force de contraction du myocarde via le nerf vague, favorisant ainsi un état de repos et de récupération.
2. **Poumons** : Contrôle le tonus bronchique en provoquant une bronchoconstriction, réduisant le diamètre des bronches pour limiter le débit d'air en situation de repos.
3. **Glandes salivaires** : Stimule la sécrétion de salive.
4. **Glandes lacrymales** : Favorise la production de larmes.
5. **Estomac** : Stimule la sécrétion d'acide gastrique et augmente la motilité gastrique, facilitant ainsi la digestion des aliments.
6. **Foie et vésicule biliaire** : Favorise la sécrétion de bile par le foie et la contraction de la vésicule biliaire pour aider à la digestion des graisses.
7. **Pancréas** : Stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques, dont l'insuline, contribuant ainsi à la régulation de la glycémie et de la digestion.
8. **Intestins** : Accroît le péristaltisme intestinal, augmentant donc la motilité et la digestion, tout en stimulant la sécrétion des enzymes digestives.
9. **Vessie** : Entraîne la contraction du muscle détroisor et la relaxation du sphincter urétral interne, facilitant la miction.

1.2. Le système nerveux centrale et cholinergique

Le système cholinergique joue un rôle fondamental dans le système nerveux central (SNC), où il intervient dans une variété de fonctions cognitives et comportementales essentielles. Les neurones cholinergiques, principalement localisés dans le noyau septal médian de l'hippocampe, la branche verticale de la bande diagonale de l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, l'amygdale, le noyau pédonculopontin et les boucles cholinergiques liées au striatum ⁸. Dans ces zones, l'acétylcholine, en se liant à ses récepteurs nicotiniques et muscariniques, modifie la transmission synaptique et influence des processus tels que l'attention, la mémoire, l'apprentissage et la régulation de l'humeur ⁸. L'acétylcholine est, en effet, particulièrement impliquée dans la consolidation de la mémoire et dans l'activation de mécanismes neuronaux liés à l'éveil et à la vigilance. Un déséquilibre du système cholinergique dans le SNC, qu'il soit dû à une perte de neurones cholinergiques ou à une altération de leurs récepteurs, est souvent observé dans des pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, où la déplétion cholinergique contribue aux déficits cognitifs et aux troubles de la mémoire ⁸.

1.3. L'acétylcholine

L'**acétylcholine** constitue le neurotransmetteur prédominant du système cholinergique⁷. Comme son nom le suggère, cette molécule est un ester formé de la combinaison entre l'acide acétique et la choline. En contraste avec les neurotransmetteurs monoamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine, etc), l'**acétylcholine** se caractérise par une charge cationique de type ammonium quaternaire (Fig. 1).

La molécule d'**acétylcholine** est biosynthétisée dans les terminaisons nerveuses des neurones cholinergiques à partir de deux précurseurs : la choline, provenant principalement de la dégradation des phospholipides membranaires tels que la phosphatidylcholine ou la phosphorylcholine ⁹, et l'acétyl-Coenzyme A, un composé produit dans les mitochondries via le cycle de Krebs ¹⁰. La synthèse est catalysée par une enzyme appelée choline acétyltransférase, qui facilite la réaction entre la choline et l'acétyl-CoA pour produire de l'acétylcholine et du coenzyme A libre. Une fois synthétisée, l'**acétylcholine** est emmagasinée dans des vésicules synaptiques au niveau des terminaisons nerveuses jusqu'à ce qu'un influx nerveux provoque sa libération dans la fente synaptique ⁹.

Après libération, l'**acétylcholine** exerce son action par liaison à ses récepteurs spécifiques avant d'être rapidement dégradée. Cette dégradation est assurée par une enzyme, l'acétylcholinestérase (AChE), présente dans la fente synaptique. L'enzyme hydrolyse l'**acétylcholine** en choline et en acétate, mettant fin au signal nerveux. La choline ainsi libérée est réabsorbée par les terminaisons nerveuses à travers des transporteurs spécifiques pour être recyclée dans la synthèse de nouvelles molécules d'**acétylcholine** ⁹.

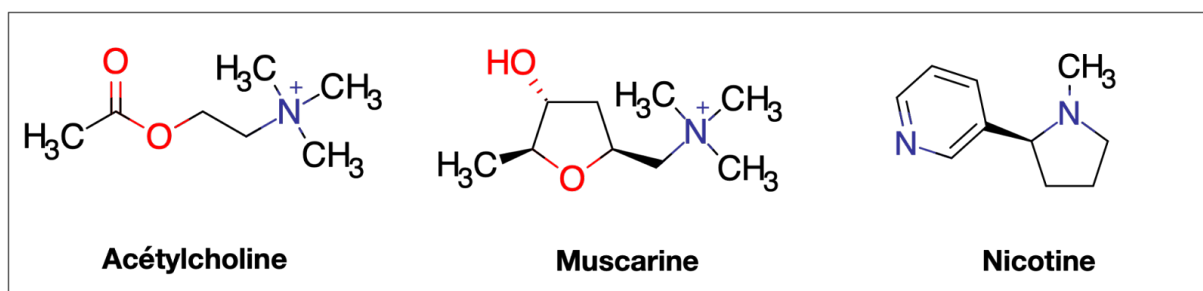


Figure 1 : Structures chimiques de l'acétylcholine, la muscarine et de la nicotine

1.4. Les récepteurs muscariniques

Les récepteurs spécifiques de l'**acétylcholine** sont de deux types : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques. Cette distinction repose historiquement sur les substances capables de mimer ou d'inhiber l'effet de l'**acétylcholine**. Les récepteurs nicotiniques sont des canaux ioniques pentamériques transmembranaires ligand-dépendants qui sont physiologiquement activés par l'**acétylcholine**. Leur nom provient d'un alcaloïde naturel trouvé dans les feuilles de tabac, la **nicotine**, capable d'activer spécifiquement ces récepteurs ¹¹. Les récepteurs muscariniques, quant à eux, sont des récepteurs à l'**acétylcholine** métabotropes appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), qui, en contraste des canaux ioniques, exercent leurs effets via la modulation de diverses voies de signalisation intracellulaire⁹. Leur nom provient d'un alcaloïde extrait du champignon *Amanita muscaria*, la **muscarine**, capable d'activer spécifiquement ces récepteurs⁹ et dont la structure présente un ammonium quaternaire commun avec l'**acétylcholine** (Fig. 1).

Cinq sous-types de récepteurs muscariniques hautement conservés, désignés M₁ à M₅, chacun ayant une distribution tissulaire et une fonction distincte, ont été identifiés ¹². Les cinq isoformes diffèrent principalement par leurs voies de signalisation. En effet, alors que M₁, M₃, et M₅ transmettent des signaux principalement par l'intermédiaire des

protéines $G_{q/11}$, M_2 et M_4 se couplent principalement aux protéines $G_{i/o}$ ^{11,13} (Fig. 2A). Structuellement, ces récepteurs sont des protéines transmembranaires comprenant sept hélices transmembranaires (TM1-7) ^{14,15} (Fig. 2B).

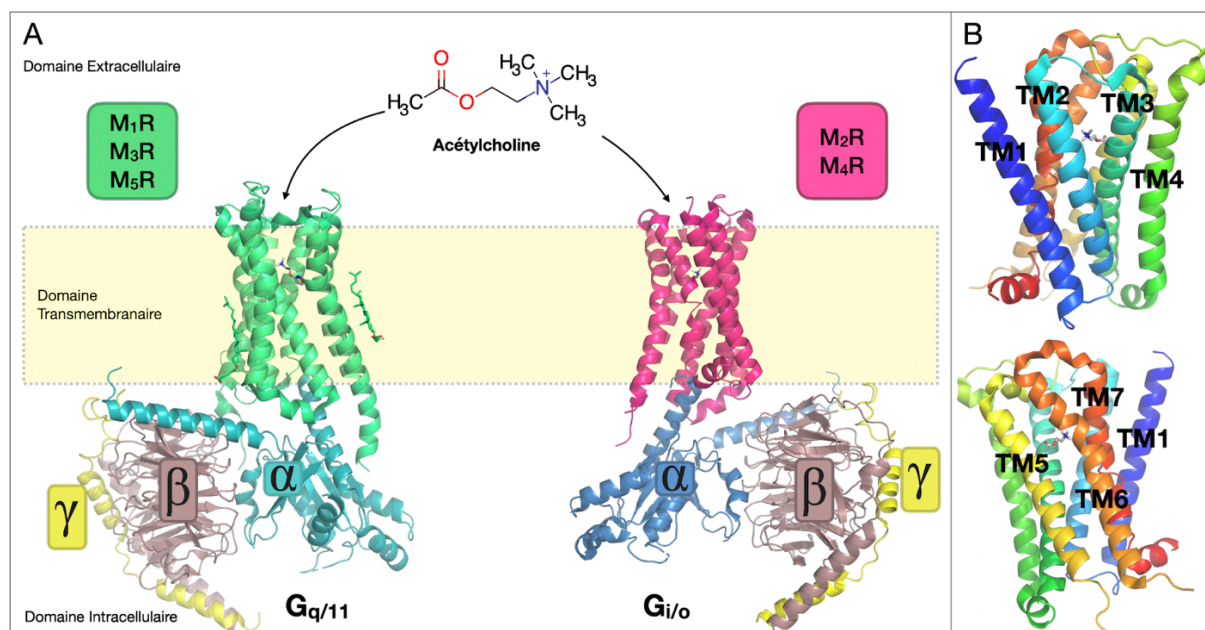


Figure 2 : Les récepteurs muscariniques. (A) Vue schématique des récepteurs muscariniques et des protéines G du domaine extracellulaire au domaine intracellulaire. À gauche, les récepteurs M_1 , M_3 et M_5 sont représentés par la structure du récepteur M_1 (en vert) en complexe avec l'agoniste iperexo (gris), la sous-unité α -11 (bleu sarcelle), la sous-unité β (marron) et la sous-unité γ (jaune) de la protéine G, résolue par cryo-microscopie électronique (cryo-EM) par Maeda *et al.* (PDB : 6OIJ). À droite, les récepteurs M_2 et M_4 sont représentés par la structure du récepteur M_2 (en rose) en complexe avec l'acétylcholine (gris), ainsi que les sous-unités α -o (bleu ciel), β (marron) et γ (jaune) de la protéine G, résolue par cryo-EM par Xu *et al.* (PDB : 7T8X). (B) Structure du récepteur M_2 (colorée selon un gradient arc-en-ciel représentant l'ordre des résidus) en complexe avec l'acétylcholine (gris), résolue par Xu *et al.* (PDB : 7T8X). Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

Les **récepteurs M_1** sont localisés au niveau du cerveau (hippocampe, cortex, striatum) : la stimulation de ces récepteurs contribue à la mémorisation et à l'apprentissage ¹¹. Ils sont localisés aussi au niveau des ganglions du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), des ganglions du système nerveux entérique (notamment dans le plexus myentérique et sous-muqueux) et du tube digestif où l'effet fonctionnel se manifeste par l'augmentation des sécrétions. Enfin, nous retrouvons les récepteurs M_1 au niveau des muscles lisses, notamment les bronches dont l'effet agoniste conduit à une bronchoconstriction ¹¹.

Les **récepteurs M₂**, quant à eux, sont principalement localisés au niveau du cœur. Leur stimulation entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et une réduction de la conduction au sein du tissu nodal, ce qui constitue leur principal effet physiologique. Ils sont également présents au niveau des muscles lisses, où leur activation provoque une contraction ¹¹. Dans le système nerveux central, les récepteurs M₂ participent à des mécanismes d'inhibition neuronale.

Les **récepteurs M₃** sont exprimés à plusieurs niveaux, notamment dans le système cardiovasculaire et les vaisseaux, où leur activation induit la synthèse et la libération de monoxyde d'azote (NO), ce qui peut moduler le tonus vasculaire ¹¹. Ils sont aussi localisés dans les muscles lisses, comme ceux de la vessie et des bronches, où un agonisme entraîne une contraction du détroiteur et une bronchoconstriction ¹¹. Enfin, ces récepteurs se retrouvent dans les glandes salivaires, où leur stimulation engendre une augmentation de la salivation ¹¹.

Les **récepteurs M₄** sont présents principalement dans le lobe frontal du système nerveux central. Leur activation par un agoniste est associée à des effets analgésiques et à une catalepsie ¹¹.

Enfin, les **récepteurs M₅** sont principalement exprimés dans la substance noire du système nerveux central. Leur stimulation entraîne une dilatation des artères et une augmentation de la libération de dopamine ¹¹.

2. Les anticholinergiques

Un anticholinergique est une substance qui inhibe l'action de l'acétylcholine par blocage des récepteurs cholinergiques. Les composés qui antagonisent les récepteurs muscariniques, aussi appelés "agents antimuscariniques", réduisent ou inhibent les effets physiologiques associés à la stimulation cholinergique des récepteurs muscariniques, tels que la contraction musculaire, la sécrétion de fluides corporels (salive, sueur, mucus), et la modulation de la fréquence cardiaque. Les molécules antagonisant les récepteurs nicotiniques, aussi appelées "agents antinicotiniques", interfèrent avec la transmission neuromusculaire, les fonctions autonomes et peut avoir des effets neurologiques variés, allant de la paralysie musculaire à la perturbation de la régulation des systèmes autonomes, en fonction des récepteurs concernés.

Il convient toutefois de préciser que le terme « anticholinergique », parfois utilisé de manière interchangeable avec la dénomination « atropinique », fait référence, par abus de langage, aux antimuscariniques. En effet, ce sont principalement les récepteurs muscariniques qui, lorsqu'ils sont bloqués, sont responsables des effets cliniques dits « anticholinergiques » incluant notamment la sécheresse buccale, la rétention urinaire, la constipation, la dilatation pupillaire (mydriase), la tachycardie, ainsi que des troubles cognitifs tels que la confusion mentale et la désorientation.

2.1. Historique : découverte des premiers antimuscariniques et élaboration des premières relations structure-activité

Les premiers agents antimuscariniques découverts sont des alcaloïdes présents dans la famille des Solanacées. *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* et *Datura stramonium* sont des plantes qui ont une importance historique significative pour notre compréhension du système nerveux parasympathique. Les effets pharmacologiques des extraits de ces plantes ont été reconnus depuis le Moyen Âge, bien que ces effets n'aient pas été associés au système nerveux autonome avant la dernière partie du XIXe siècle ¹⁶.

Historiquement, les extraits des racines d'*Atropa belladonna* auraient été utilisés par une femme italienne qui se les serait administrée sur les yeux afin de dilater ses pupilles. La beauté de son visage qui en résultait aurait mené à nommer la plante en conséquence : la *Bella donna* (« Belle dame » en italien). C'est, cependant, les travaux de l'ophtalmologiste et chirurgien allemand Karl Himly à Paris au début du XIXème siècle qui ont encouragé les ophtalmologistes à utiliser la belladone pour faciliter l'examen de l'œil ¹⁷.

La maîtrise des techniques d'extraction des composés de type alcaloïde a permis l'obtention d'alcaloïdes impurs de l'*Atropa belladonna* en 1822 par le pharmacien et scientifique allemand Rudolph Brandes, puis l'extraction et la purification de l'**atropine** pure issue des racines de cette même plante par le pharmacien et chimiste allemand Philipp Geiger en 1833 ¹⁷. L'**atropine**, bien qu'elle soit couramment associée à l'*Atropa belladonna*, ne constitue pas l'un des alcaloïdes spécifiques de cette plante. En effet, cette dernière résulte du mélange racémique de l'**hyoscyamine**, l'alcaloïde produit par

l'*Atropa belladonna* et l'énantiomère S de l'**atropine**. Plus précisément, l'**atropine** est formée lors de l'isolement de l'**hyoscyamine**, cette dernière subissant une racémisation. Du point de vue de la structure chimique, la superposition de la molécule de l'**acétylcholine** à celle de l'**hyoscyamine** (Fig. 3), bien que le groupe fonctionnel amine soit séparé de l'oxygène de l'ester par plus de deux carbones, montre que la conformation tridimensionnelle adoptée par le bicycle tropane oriente ces deux atomes de sorte que la distance intermédiaire soit similaire à celle de l'**acétylcholine** ¹⁶.

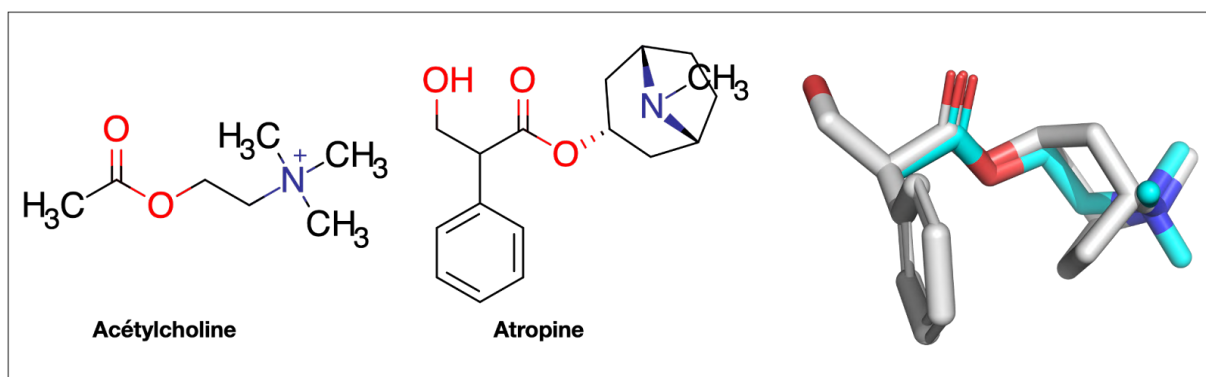


Figure 3: Similarité structurelle entre l'acétylcholine et l'atropine. À gauche et au milieu, les structures chimiques de l'acétylcholine et de l'atropine respectivement. À droite, résultat de la superposition tridimensionnelle de l'acétylcholine (en cyan) avec l'énantiomère S de l'atropine (en gris).

Par ailleurs, plusieurs plantes de la famille des Solanacées contiennent à la fois l'**hyoscyamine** et un alcaloïde structuellement similaire appelé « hyoscine », plus connue sous le nom de **scopolamine**, notamment extrait de la *Scopola carniolica* ¹⁶.

Outre l'usage ophtalmologique, la médecine ayurvédique a une longue tradition d'inhalation de la vapeur produite par le réchauffement des feuilles de *Datura ferox* pour soulager l'asthme. En 1802, le Dr. James Anderson, médecin à l'hôpital de Madras en Inde était un botaniste passionné qui bénéficia personnellement de ce traitement. Il en informa le médecin britannique et botaniste John Sims à Édimbourg qui, en 1812, le publia un article dans l'*Edinburgh Medical and Surgical Journal*, dans lequel il relatait l'utilisation des cigarettes contenant des feuilles de *Datura stramonium* pour traiter l'asthme¹⁶. Cette publication conduisit à une large adoption de ce traitement parmi les patients asthmatiques. En 1869, le médecin anglais Henry Hyde Salter publia un rapport dans lequel il décrivait l'administration réussie de belladone et d'atropine dans le traitement de l'asthme. Cette publication joua un rôle clé dans la diffusion de l'**atropine** comme traitement de choix pour cette pathologie respiratoire¹⁶.

Les rapports des chimistes allemands Karl Kraut et Wilhelm Lossen selon lesquels l'**atropine** pouvait être scindée en **acide tropique** et en une base appelée « **tropine** », ont mené à la synthèse de l'**atropine** ainsi que ses dérivés appelés "tropéines". En 1884, le chimiste allemand Albert Ladenburg a, ainsi, préparé de l'**atropine** synthétique à l'université de Kiel en chauffant ces deux composants dans de l'acide chlorhydrique dilué¹⁸. Par la suite, il a fait réagir la **tropine** avec une variété d'autres acides aromatiques pour produire une série d'esters physiologiquement actifs que sont les tropéines. L'**homatropine**, la tropéine dérivée de l'**acide mandélique**, se révéla agir plus rapidement sur l'œil que l'atropine elle-même, même si elle n'était pas aussi puissante.

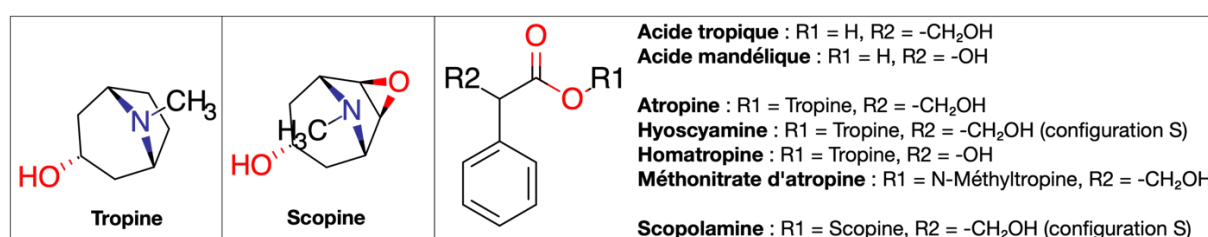


Figure 4 : Structures chimiques de la tropine, la scopolamine, l'acide tropique, l'acide mandélique, l'atropine, l'hyoscyamine, la scopolamine et des tropéines¹⁶.

En 1902, la société pharmaceutique allemande Bayer a introduit le **méthonitrate d'atropine**, un sel d'ammonium quaternaire d'**atropine**, comme mydriatique pour la dilatation de la pupille pendant l'examen ophtalmique. En raison de sa nature hautement polaire, il pénètre moins facilement dans le système nerveux central que l'atropine. Il a, par conséquent, été introduit pour soulager le spasme du pylore chez les nourrissons. De la même façon, le bromure d'**ipratropium** a été conceptualisé et introduit par la société pharmaceutique allemande C.H. Boehringer Sohn en 1968 pour les asthmatiques, car il est réputé avoir moins d'effets secondaires que l'atropine¹⁸.

Au début du XXe siècle, une période marquée par le développement et le succès des anesthésiques locaux synthétiques, tels que la procaine, dont la structure chimique s'inspirait de celle de la cocaïne, un raisonnement similaire a été appliqué à la molécule d'**atropine**. Ainsi, une fois la difficulté d'obtenir de bons rendements avec la méthode de synthèse surmontée, la voie était libre pour l'introduction de nombreux analogues synthétiques de l'**atropine**.

En 1922, le chimiste allemand Julius von Braun explora les RSA des dérivés synthétiques de l'**atropine** à la Landwirtschaftlichen Hochschule de Berlin puis à l'Université de Francfort ¹⁸. Il s'est intéressé aux effets de la transposition des groupes fonctionnels dans les structures chimiques de divers médicaments. Dans le cas de l'**atropine**, il a découvert que la partie ester de tropate pouvait être déplacée vers une position différente sur le système cyclique de la **tropine** sans perte d'activité mydriatique. Des recherches plus approfondies ont montré que la présence du cycle intact n'était en aucun cas essentielle pour l'activité et que tout ce qui était nécessaire était une fonction amine tertiaire située à deux ou trois carbones de la fonction ester de tropate.

La société pharmaceutique suisse Hoffmann-LaRoche s'est basée sur le raisonnement que, parce qu'il y avait une étroite similitude structurelle entre l'atropine et la cocaïne, il serait intéressant d'incorporer, dans un analogue de la cocaïne, un amino-alcool que cette société utilisait déjà, connu sous le nom de "diméthocaïne". Cela a conduit à l'introduction de l'**amprotropine** en 1933 ¹⁸. Son développement a encouragé les sociétés pharmaceutiques suisses et allemandes à synthétiser une vaste gamme de médicaments anticholinergiques en combinant divers acides organiques avec des amino-alcools dont l'**adiphénine**, introduite par Ciba (actuellement Novartis), autrefois populaire comme antispasmodique ou encore le **cyclopentolate** conçu comme une alternative à l'**atropine** en tant qu'agent cycloplégique utilisé lors de l'examen des yeux des enfants et dans l'iridocyclite pour prévenir la formation d'adhérences grâce à sa capacité à immobiliser l'iris et les muscles ciliaires ¹⁸. En 1951, dans le cadre de recherches visant à développer des antispasmodiques, la société Hoffmann-La Roche synthétisa une série d'analogues de l'atropine ¹⁹. Parmi ces composés, le Ro 2-3308, connu aujourd'hui sous le nom de **Benzilate 3-quinuclidinyle** (QNB), où le bicycle tropane fait place à un bicycle quinuclidine et où l'acide tropique fait place à l'acide benzylique. Ce composé a été identifié comme l'antimuscarinique le plus puissant de cette série chimique. Toutefois, en raison de la forte puissance du QNB et de ses effets psychogènes indésirables, ce composé n'a pas été retenu comme médicament. Au contraire, il a été réorienté aux États-Unis en 1962, où il a été développé et utilisé comme arme chimique militaire ¹⁹.

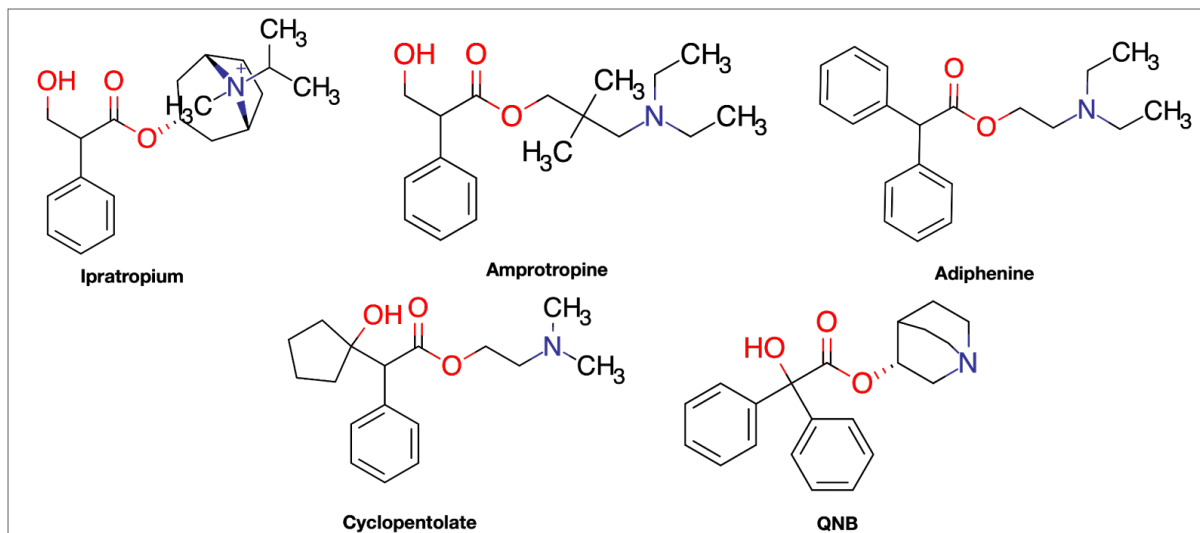


Figure 5 : Structures chimiques de l'ipratropium, l'amprotropine, l'adiphenine, le cyclopentolate et du benzilate de 3-quinuclidinyl ¹⁸.

Depuis le QNB, de très nombreux antimuscariniques ont été découverts et leur RSA ont été étudiés. L'avènement des technologies de cristallographie des protéines a permis d'importantes avancées dans la résolution de la structure tridimensionnelle des protéines transmembranaires que sont les récepteurs muscariniques, et ce, en complexe avec des antagonistes. Ces progrès technologiques ont ouvert la voie à une compréhension plus approfondie du mode de liaison des antagonistes aux récepteurs muscariniques, ainsi que des mécanismes par lesquels ces derniers exercent leur activité antagoniste. Afin de mieux appréhender les interactions spécifiques entre la structure chimique des antagonistes et les récepteurs muscariniques, nous nous proposons d'analyser en détail le mode de liaison de quelques antagonistes aux récepteurs muscariniques.

2.2. Mode de liaison de quelques antagonistes avec les récepteurs muscariniques

En 2012 apparaît, dans la *Protein Data Bank* (PDB), la première structure tridimensionnelle d'un récepteur muscarinique humain en complexe avec un antagoniste, le récepteur M₂ en complexe avec le **QNB**, résolu par cristallographie (diffraction des rayons X) ²⁰. En 2018, la structure du récepteur M₂ avec la **N-méthylscopolamine** a été publiée ²¹, suivie en 2019 par celle du récepteur M₅ en complexe avec le **tiotropium**²², suivie, enfin, en 2020 par la résolution de la structure tridimensionnelle du récepteur M₁ en complexe avec l'**atropine**²³.

Les données tridimensionnelles issues de la cristallisation de ces complexes protéine-ligand ont permis de clarifier le mode de liaison des antimuscariniques au niveau du site orthostérique — le site de liaison de l'agoniste endogène : l'acétylcholine. Ce site orthostérique est défini par les chaînes latérales des hélices transmembranaires TM3, 4, 5, 6 et 7 (Fig. 6A), et se distingue par la présence d'une boîte aromatique constituée des résidus Tyr 3.33, Tyr 7.39, Tyr 6.51, et Tyr 7.43 (Fig. 6B et 6C). Ce concept de « boîte aromatique » ou de « cage aromatique » désigne un arrangement de résidus aromatiques (tyrosine, phénylalanine, tryptophane) qui forment une structure autour du ligand, favorisant des interactions de type cation- π (interaction non-covalente entre un cation et une paire d'électrons non-liants présents dans les orbitales π d'un noyau aromatique) telles que formées par l'ammonium quaternaire de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques et nicotiniques ²⁴.

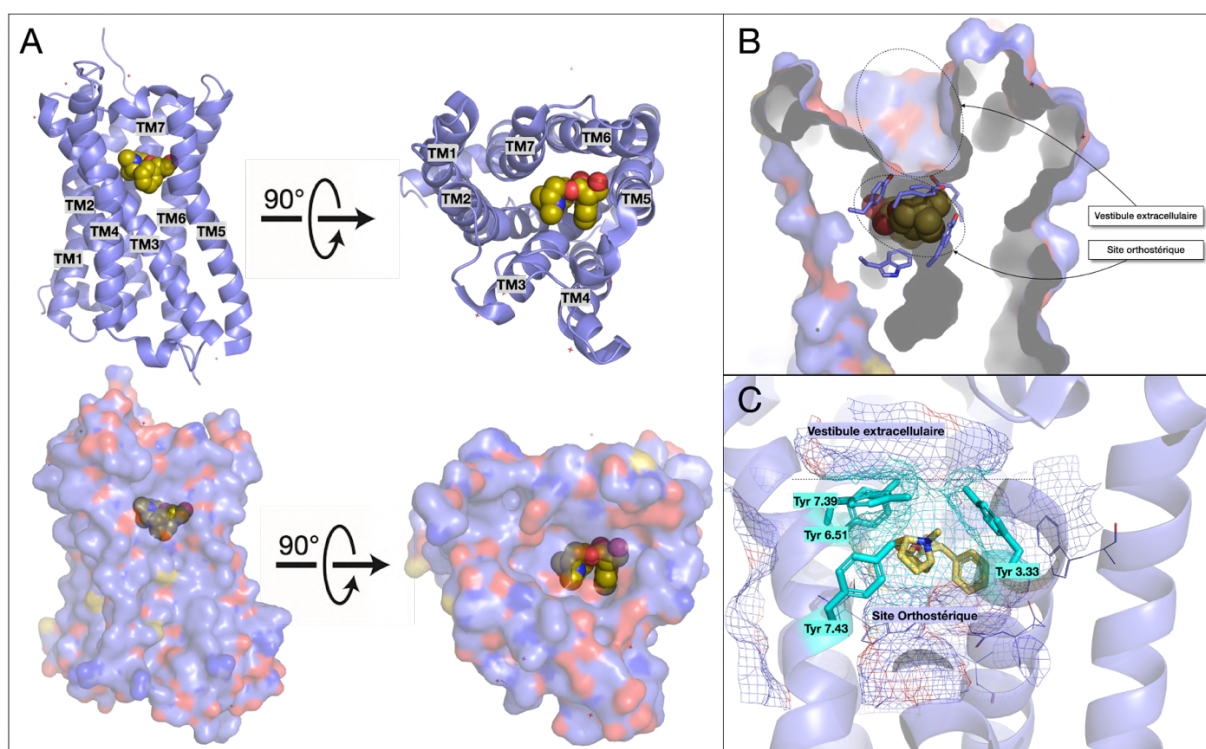


Figure 6 : Récepteur muscarinique M₁ en complexe avec l'atropine. (A) Structure tridimensionnelle de M₁ (violet), représentée en ruban en haut et représentée en surface en bas, en complexe avec l'atropine (en jaune) représentée avec des sphères. Structure résolue par Maeda *et al.* (PDB: 6WJC). (B) Représentation en surface du site orthostérique et du vestibule extracellulaire avec les résidus de la boîte aromatique représentés en bâton. (C) Représentation en maille du site orthostérique et du vestibule extracellulaire avec les résidus de la boîte aromatique représentés en bâton et colorés en cyan²³. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

Bien que Maeda *et al.* aient introduit de l'atropine dans la solution de cristallisation, l'analyse de la densité électronique révèle que l'énantiomère S de l'atropine (soit l'hyoscyamine) se lie de manière prédominante au site orthostérique²³ (Fig. 7). Au sein du complexe, la boîte aromatique englobe le tropane de l'atropine, établissant des interactions cation- π avec la partie cationique du tropane, l'azote étant supposé protoné. Cette boîte aromatique forme également un "couverture" autour du ligand, isolant le site orthostérique du vestibule extracellulaire (Fig. 6B et 6C).

Outre les interactions cation- π , un résidu non-aromatique, l'aspartate (Asp) 3.32, se distingue dans la boîte aromatique. Son groupe carboxylate fait face à l'intérieur de la cavité et permet la formation d'un pont salin avec le groupement cationique de l'**atropine** (Fig. 7).

En-dehors de cette boîte aromatique, le site orthostérique présente un résidu asparagine (Asn) 6.52, dont l'amide primaire interagit avec l'**atropine** via deux liaisons hydrogène. L'oxygène du carbonyle de l'ester de l'**atropine** accepte une liaison hydrogène de l'azote de l'amide de l'asparagine, tandis que le groupe hydroxyle de l'atropine forme une liaison hydrogène avec le carbonyle de l'amide de l'asparagine (Fig. 7).

Enfin, l'interaction entre l'atropine et le récepteur M₁ se caractérise par l'enfouissement du groupement phényle de l'atropine dans une poche hydrophobe, constituée des résidus Tyr 3.33, Trp 6.48, Val 3.40, Val 3.40, et Gln 3.38.

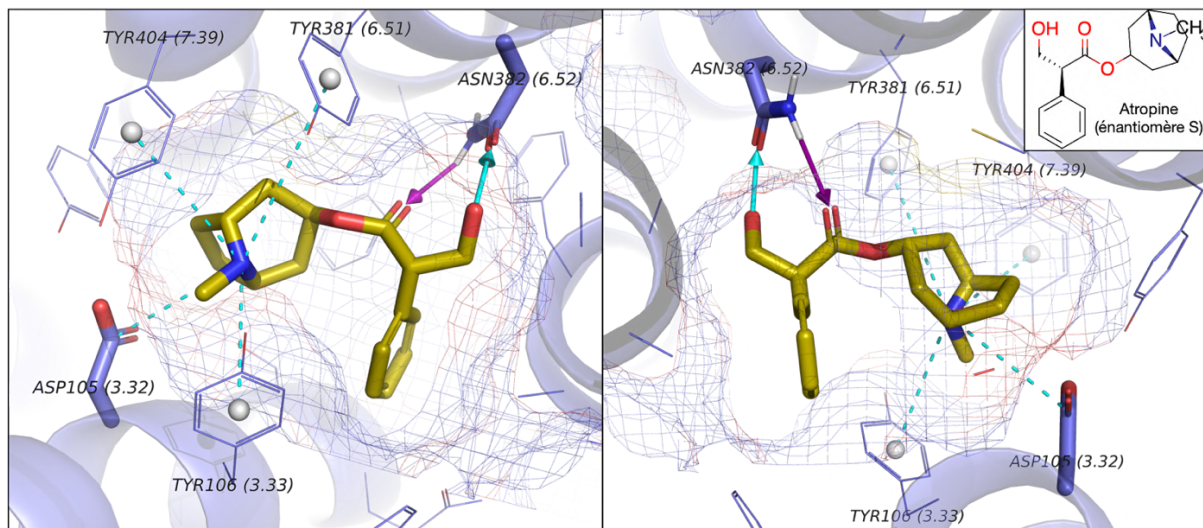


Figure 7 : Mode de liaison de l'atropine avec le récepteur M_1 . Structure tridimensionnelle de M_1 (violet), représentée en ruban. Le site orthostérique est représenté en maille avec les résidus représentés en lignes ou bâtons. La molécule d'atropine (jaune) est représentée en bâtons. À gauche, vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. À droite, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. Les liaisons hydrogène donneur (cyan) et accepteur (violet) sont représentées par des flèches. Les interactions de type cation- π et pont salin sont représentées par des tirets cyans. Structure résolue par Maeda *et al.* (PDB: 6WJC)²³. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

La superposition du complexe atropine- M_1 avec le complexe N-méthylscopolamine- M_2 (Fig. 8) révèle un mode de liaison similaire entre les deux molécules. La sous-structure acide tropique, présent dans les deux structures chimiques, se superpose parfaitement, établissant les mêmes interactions avec la poche hydrophobe et l'Asn 6.52. Toutefois, l'époxydation du tropane dans la scopolamine semble induire un déplacement et une orientation différents du scopane par rapport au tropane de l'atropine au sein de la boîte aromatique.

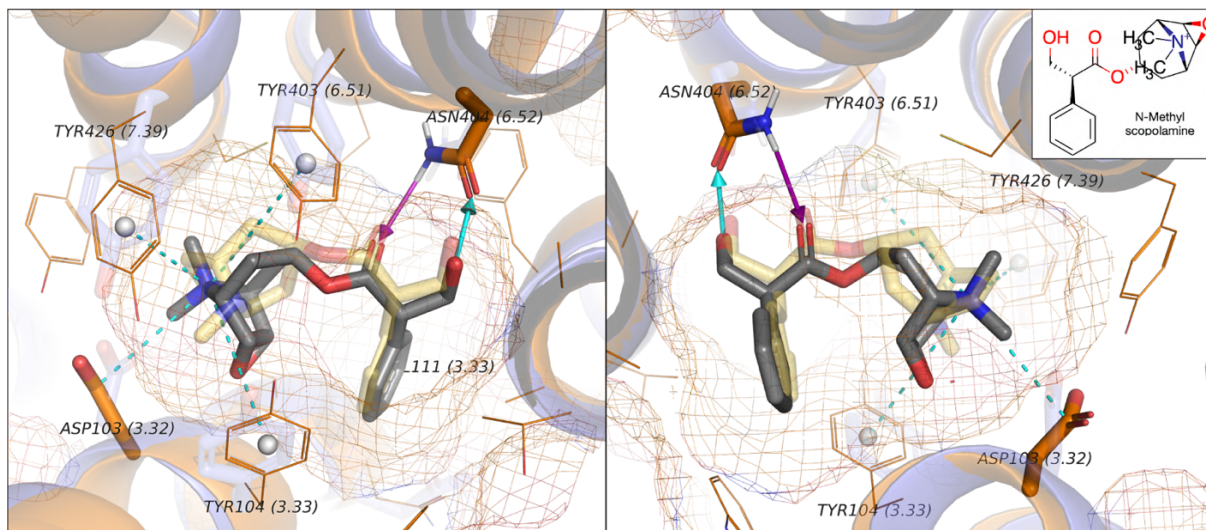


Figure 8: Superposition du complexe atropine-M₁ avec le complexe N-Methylscopolamine-M₂. Structure tridimensionnelle de M₁ (violet) et M₂ (orange), représentée en ruban. Le site orthostérique est représenté en maille avec les résidus représentés en lignes ou bâtons. Les molécules d'atropine (jaune) et de N-Methylscopolamine (gris foncé) sont représentées en bâtons. À gauche, vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. À droite, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. Les liaisons hydrogène donneur (cyan) et accepteur (violet) sont représentées par des flèches. Les interactions de type cation- π et pont salin sont représentées par des tirets cyan. Structure du complexe atropine-M₁ résolu par Maeda *et al.* (PDB: 6WJC). Structure du complexe N-Methylscopolamine-M₂ résolue par Suno *et al.* (PDB: 5ZKC).^{21,23} Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

La superposition du complexe N-méthylscopolamine-M₂ avec le complexe tiotropium-M₅ (Fig. 9) montre également une bonne superposition des modes de liaison des deux molécules. Les bicycles tropanes se recouvrent parfaitement au sein de la boîte aromatique. Ce recouvrement concerne également l'ester, le carbone tétraédrique des deux molécules, ainsi que le groupement thiophène — utilisé couramment comme bioisostère du cycle benzénique — et le groupement phényle de l'acide tropique, qui interagit avec la poche hydrophobe. En revanche, nous observons que les groupements hydroxyles du dérivé d'acide tropique et dérivé d'acide mandélique ne se superposent pas dans l'espace tridimensionnel. Néanmoins, tant pour l'alcool du **tiotropium** que de la **scopolamine**, les deux groupes hydroxyles sont positionnés dans le site orthostérique à des distances et angles favorables à la formation d'une liaison hydrogène avec l'Asn 6.52 (Fig. 9). Enfin, le tiotropium se distingue de la scopolamine par la présence d'un cycle aromatique supplémentaire, le second thiophène, qui est orienté vers le vestibule extracellulaire et établit des interactions hydrophobes avec les résidus Val 6.55 et Tyr 6.51.

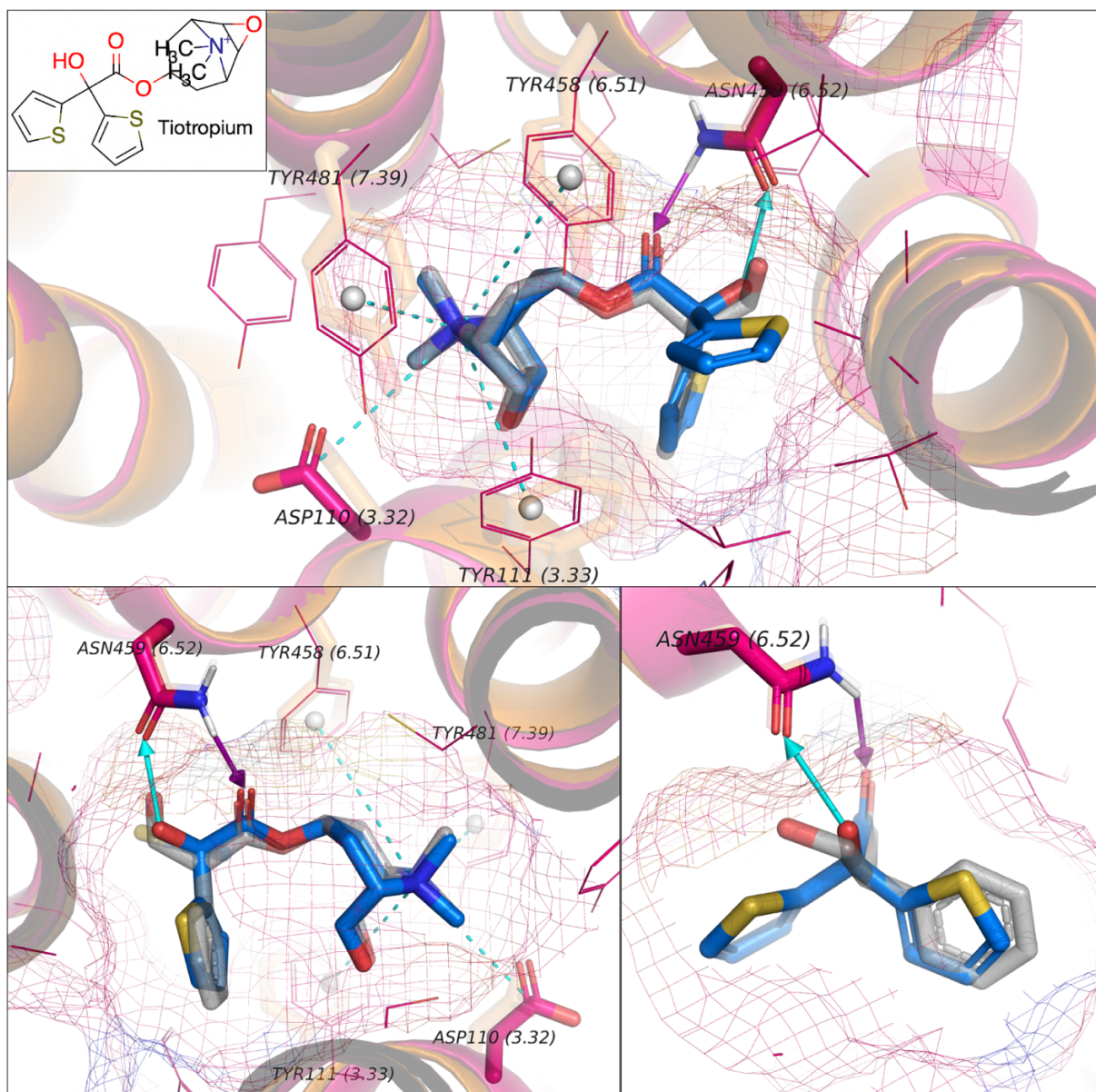


Figure 9 : Superposition du complexe N-Methylscopolamine-M₂ avec le complexe Tiotropium-M₅. Structure tridimensionnelle de M₂ (orange) et M₅ (rose), représentée en ruban. Le site orthostérique est représenté en maille avec les résidus représentés en lignes ou bâtons. Les molécules de N-Methylscopolamine (gris foncé) et de tiotropium (bleu) sont représentées en bâtons. À gauche, vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. À droite, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. Les liaisons hydrogène donneur (cyan) et accepteur (violet) sont représentées par des flèches. Les interactions de type cation- π et pont salin sont représentées par des tirets cyan. Structure du complexe N-Methylscopolamine-M₂ résolue par Suno et al. (PDB: 5ZKC). Structure du complexe tiotropium-M₅ résolue par Vuckovic et al. (PDB: 6OL9)^{21,22}. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

La superposition du complexe tiotropium-M₅ avec le complexe **QNB**-M₂ (Fig. 10) révèle également un mode de liaison similaire entre les deux molécules. Les cycles aromatiques, le carbone tétraédrique, le groupement hydroxyle et l'ester se superposent parfaitement, établissant, ainsi, des interactions identiques avec le récepteur muscarinique. Concernant

les bicycles, bien que les structures soient différentes, l'azote des deux molécules est séparé par moins de 0.5 Å. De manière intéressante, au sein de la boîte aromatique, la quinuclidine du **QNB**, dont nous pouvons supputer l'azote protoné, oriente son hydrogène chargé positivement vers le carboxylate de l'Asp 3.32, avec laquelle il établit un pont salin.

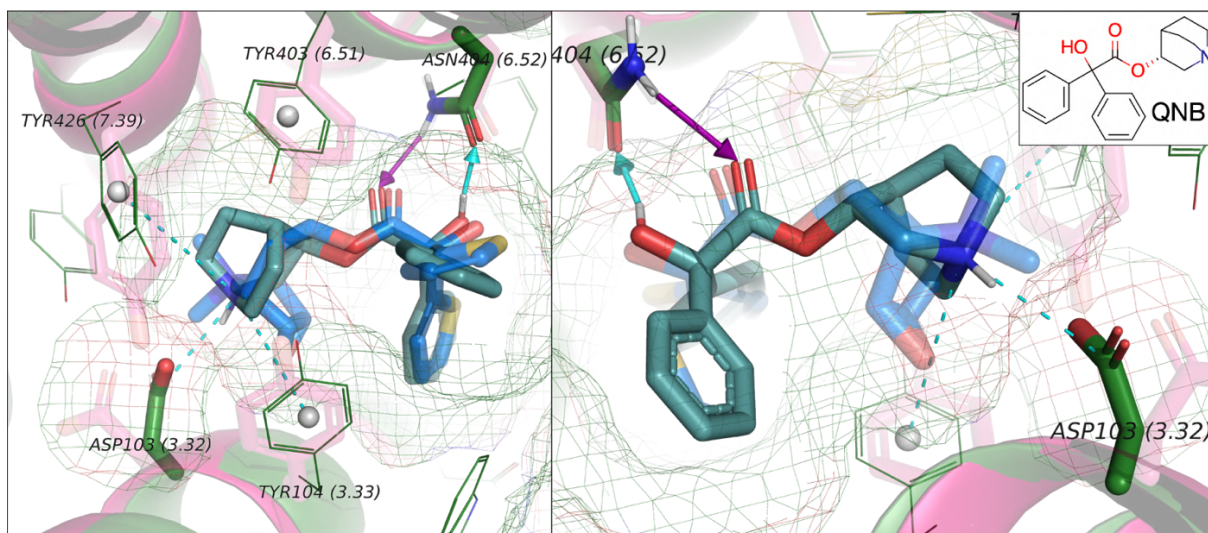


Figure 10 : Superposition du complexe Tiotropium-M₅ avec le complexe QNB-M₂. Structure tridimensionnelle de M₅ (rose) et M₂ (vert), représentée en ruban. Le site orthostérique est représenté en maille avec les résidus représentés en lignes ou bâtons. Les molécules de tiotropium (bleu) et de QNB (vert bouteille) sont représentées en bâtons. À gauche, vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. À droite, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. Les liaisons hydrogène donneur (cyan) et accepteur (violet) sont représentées par des flèches. Les interactions de type cation- π et pont salin sont représentées par des tirets cyan. Structure du complexe tiotropium-M₅ résolue par Vuckovic et al. (PDB: 6OL9). Structure du complexe QNB-M₂ résolue par Suno et al. (PDB: 5ZK3)^{20,22}. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

En résumé, en ce qui concerne les antagonistes résolus en complexe avec les récepteurs muscariniques, un mode de liaison similaire émerge, caractérisé par une structure chimique comportant une charge cationique interagissant avec la cage aromatique du récepteur muscarinique, des groupements carboxyle et hydroxyle formant des liaisons hydrogène au sein du site orthostérique, ainsi que l'occupation d'une sous-poche hydrophobe par un cycle aromatique. Forts de cette compréhension du mode de liaison de certains antagonistes, nous pourrions désormais utiliser ces informations pour approfondir et élaborer un modèle de RSA des antimuscariniques. Ce modèle pourra ensuite être appliqué à d'autres structures chimiques afin d'évaluer leur potentiel

antagoniste muscarinique. En effet, parmi les nombreux médicaments délivrés quotidiennement en officine, un certain nombre présente des propriétés atropiniques, comme l'indique le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

2.3. Liste des médicaments atropiniques selon le thésaurus de l'ANSM

Actuellement dans la pratique clinique, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) met à la disposition des professionnels de santé un thésaurus visant à identifier les interactions médicamenteuses²⁵. Dans ce thésaurus, l'ANSM reconnaît l'addition de médicaments à activité atropinique comme une interaction médicamenteuse et y recense 65 médicaments comme « atropinique ». Parmi eux, 20 médicaments sont spécifiquement utilisés pour leur effet antimuscarinique dans des pathologies comme l'asthme, la maladie de Parkinson, ou l'incontinence urinaire. À titre d'exemple, la fésotérodine, qui agit principalement sur les récepteurs muscariniques M₃ au niveau de la vessie, est utilisée pour traiter les symptômes d'hyperactivité vésicale. De même, l'ipratropium, administré par voie inhalée, cible les récepteurs muscariniques M₃ au niveau des bronches, induisant ainsi une bronchodilatation. Enfin, le trihexyphénidyle, un anticholinergique historiquement utilisé dans la maladie de Parkinson, est aujourd'hui principalement indiqué dans le traitement des syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.

Toutefois, 45 autres médicaments figurent dans cette liste en raison de leur activité atropinique, bien que cette caractéristique pharmacologique ne participe pas au mécanisme d'action principal du traitement des pathologies pour lesquelles ces médicaments sont indiqués. Parmi ces médicaments, nous retrouvons 18 antihistaminiques, tels que la doxylamine, l'hydroxyzine ou l'oxomémazine, utilisés principalement pour leurs propriétés sédatives ou anti-allergiques ; 14 neuroleptiques, dont l'alimémazine, la clozapine et la cyamémazine ; ainsi que 8 antidépresseurs, notamment l'amitriptyline et l'imipramine. En outre, 5 médicaments d'autres classes thérapeutiques sont également identifiés comme présentant un risque atropinique. Il s'agit, plus précisément, du disopyramide et de la quinidine, deux antiarythmiques, de la flunarizine et du pizotifène, deux antimigraineux, et du néfopam, un antalgique.

MÉDICAMENTS ATROPINIQUES

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

(alimemazine, amitriptyline, amoxapine, atropine, azelastine, biperidene, brompheniramine, chlorphenamine, chlorpromazine, clidinium, clomipramine, clozapine, cyamemazine, cyclopentolate, cyproheptadine, darifenacine, dexchlorpheniramine, di(acétyl)line, diphenhydramine, dimenhydrinate, diphenhydramine, disopyramide, dosulepine, doxepine, doxylamine, fesoterodine, flavoxate, flunarizine, flupentixol, fluphenazine, glycopyrronium, homatropine, hydroxyzine, imipramine, ipratropium, isothiopydyl, levomepromazine, loxapine, maprotiline, méclozine, mepyramine, mequitazine, metopimazine, nefopam, oxomemazine, oxybutyrine, pheniramine, phenyltoloxamine, pimethixene, pipotiazine, pizotifène, prométhazine, propericiazine, quetiapine, quinidine, scopolamine, solifenacine, tolterodine, trihexyphenidyle, trimipramine, triprolidine, tropatepine, tropicamide, trospium, uméclidinium, zuclopenthixol)

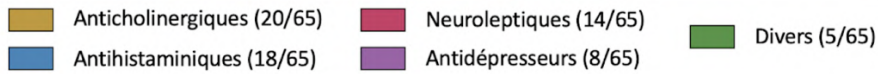


Figure 11 : Liste des médicaments atropiniques du thésaurus de l'ANSM. Les 65 médicaments ont été répertoriés en jaune si leur composante atropinique constitue leur mécanisme d'action, en bleu si ce sont des antihistaminiques, en rose si ce sont des neuroleptiques, en violet si ce sont des antidépresseurs et, enfin, en vert s'ils appartiennent à d'autres classes thérapeutiques.²⁵

2.4. Le syndrome anticholinergique

Le syndrome anticholinergique est un ensemble de symptômes et de manifestations cliniques lié à l'inhibition du système cholinergique par le blocage des récepteurs muscariniques. Ce syndrome réunit des symptômes centraux (agitation, confusion, hallucinations, delirium, voir dans les cas les plus graves : convulsion et/ou coma) et des symptômes périphériques (xérostomie, mydriase, tachycardie, rétention urinaire ou encore constipation). Ce syndrome est particulièrement dangereux chez la population gériatrique puisqu'ils causent une perte d'autonomie et une augmentation du risque de mortalité ^{26,27}. En outre, la vieillesse est à l'origine d'une baisse du métabolisme hépatique et rénale ce qui a pour conséquence une élimination des substances antimuscariniques plus lente et, ainsi, une accumulation des substances pharmacologiques qui potentialise leur effet ²⁶.

2.4.1. Les effets antimuscariniques périphériques

La xérostomie, liée à l'antagonisme des récepteurs M₁ et M₃, est l'un des effets anticholinergiques les plus fréquents ²⁸, en capacité d'altérer la qualité de vie d'une personne âgée en provoquant une halitose, des troubles de mastication et de déglutition voir même de parole. Par ailleurs, au sein de la population gériatrique, cet effet indésirable peut être à l'origine de carie, même dans le cas d'une bonne hygiène bucco-dentaire et peut être associé à une difficulté d'ajustement de la prothèse dentaire ²⁹⁻³².

Des manifestations cliniques ophtalmiques type mydriase, xérophtalmie, sécheresse oculaire peuvent aussi survenir suite à l'antagonisme des récepteurs M₂ et M₄ au niveau

oculaire, augmentant ainsi le risque de chute et donc de perte d'autonomie, mais aussi exacerbant le glaucome à angle fermé chez les personnes à risque ^{29,33}.

L'antagonisme des récepteurs M₂ et M₃ situés au niveau de la vessie peut provoquer une rétention urinaire par la contraction du muscle du détrusor. Cet effet peut être recherché chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Toutefois, en-dehors de ce cadre, il constitue un effet indésirable, voir une contre-indication chez les patients de sexe masculin souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate ²⁹.

Au niveau cardiovasculaire, l'antagonisme des récepteurs M₂ provoque une augmentation du rythme cardiaque. Cet effet est à craindre chez les patients souffrant d'angor et d'angine de poitrine ^{28,29}.

Enfin l'antagonisme des récepteurs M₂ et M₃ au niveau du tube digestif conduit à un ralentissement du tractus gastro-intestinal pouvant être responsable de constipation ²⁹.

2.4.2. Les effets antimuscariniques centraux

Les effets indésirables des médicaments anticholinergiques au niveau central sont liés à une altération de la transmission de l'acétylcholine dans des zones spécifiques du cerveau, telles que le cortex cérébral, le prosencéphale, le corps strié et l'hippocampe. Cette perturbation peut provoquer divers symptômes, allant de troubles légers comme la somnolence, les étourdissements, les troubles de l'attention, la confusion, ou une agitation légère, à des manifestations plus sévères telles que la désorientation, l'ataxie, les hallucinations, le délire, voire des convulsions ou une hyperréflexie ^{28,34,35}.

Ces effets sont particulièrement préoccupants chez les personnes âgées, où ils se traduisent souvent par des troubles cognitifs, des altérations de la mémoire, des déficiences des fonctions exécutives ou des troubles du comportement. Ces médicaments sont d'ailleurs fréquemment impliqués dans l'apparition de syndromes confusionnels au sein de cette population, constituant une des causes réversibles les plus courantes, notamment chez les patients atteints de démence ³⁶.

3. Les échelles anticholinergiques

Les échelles anticholinergiques (EA) ont été développées afin d'évaluer et quantifier la charge anticholinergique induite par certains médicaments, particulièrement chez les patients polymédiqués et les populations vulnérables, et plus particulièrement les personnes âgées. La première échelle de ce type a été conçue au début des années 2000, avec pour objectif de mesurer les effets cumulés de médicaments possédant des propriétés anticholinergiques, effets souvent associés aux risques courus de morbidité, notamment des troubles cognitifs, de confusion, de somnolence et des effets périphériques comme la constipation et la xérostomie ^{6,37}.

Aujourd'hui, il existe environ 23 EA, parmi lesquelles nous trouvons notamment l'Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), l'Anticholinergic Drug Scale (ADS), et l'Anticholinergic Risk Scale (ARS) ⁶. Leur pertinence clinique repose sur leur capacité à estimer la charge anticholinergique cumulative, permettant ainsi aux pharmaciens et cliniciens de prédire les risques associés et d'ajuster les traitements en fonction des vulnérabilités des patients. Utilisées principalement dans les contextes cliniques, ces échelles permettent d'identifier et de limiter les prescriptions à risque de provoquer des effets indésirables de type anticholinergiques chez la personne âgée.

Les EA sont employées de manière variable selon les contextes cliniques, et notamment dans l'analyse des ordonnances par les pharmaciens, auxquelles elles servent d'outil d'évaluation lors de l'élaboration d'un schéma thérapeutique pour éviter la iatrogénie médicamenteuse ^{37,38}. Pour la recherche scientifique, elles permettent d'étudier la corrélation entre la charge anticholinergique et le déclin cognitif, le risque de chute, ou encore l'hospitalisation, apportant ainsi des données pour améliorer les schémas thérapeutiques ^{38,39}.

3.1. Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anticholinergique

3.1.1. Mesure de l'activité totale du sérum

Les EA se reposent essentiellement sur la mesure de l'activité anticholinergique du sérum (appelée « AAS »). Cette méthode a pour but de quantifier l'activité anticholinergique totale du sérum du patient prenant ainsi en compte : les médicaments administrés, les métabolites et l'état physiologique du patient ⁴⁰. Cette méthode repose sur un test radio-

immunologique qui permet de mesurer le degré de liaison aux récepteurs muscariniques. En effet, le sérum du patient est exposé à un homogénat de tissu cérébral de rat contenant du QNB tritié (^3H -QNB). L'AAS correspond ainsi au déplacement du ^3H -QNB.

L'AAS est exprimée en picomoles d'équivalent en atropine par millilitre, en relation avec la quantité de déplacement du ^3H -QNB qui aurait été déplacé par une quantité standard d'atropine dans un échantillon de 200 microlitres ⁴⁰⁻⁴³. Ainsi, dans cette méthode, l'AAS traduit un effet anticholinergique total et combiné entre les médicaments potentiellement atropiniques, pris par le patient, les métabolites et son état physiologique.

Beaucoup d'études se sont penchées sur l'AAS afin d'établir un lien entre l'activité anticholinergique et la détérioration cognitive chez des sujets gériatriques. Il a été démontré pour plusieurs d'entre elles une association positive ^{41,44}.

L'un des paramètres utilisés dans ces études pour la quantification de l'état cognitif était le score MMSE (*Mini Mental State Examination*) ^{41,45}. Ce test se réalise à travers 30 questions évaluant des aptitudes cognitives, comme l'orientation, l'attention, les capacités visuo-spatiales, et le langage. Par conséquent, le score à l'issue de ce test est borné entre 0 et 30 et plus le score est faible, plus l'atteinte cognitive est sévère.

Ainsi, un score de :

- 27 à 30 correspond à une fonction cognitive normale
- 21 à 26 correspond à un léger déficit cognitif.
- 10 à 20 correspond à un déficit cognitif modéré.
- 9 ou moins correspond à un déficit cognitif sévère.

La méthode de mesure de l'AAS reste selon la littérature une méthode fiable et valide^{46,47}, qui fournit au clinicien une évaluation quantifiée de l'effet anticholinergique chez le patient. Toutefois, cette méthode ne permet pas de définir l'effet atropinique d'un médicament. En effet, la quantification est générale et ne fait pas la distinction entre les médicaments pris par le patient, les métabolites produits et l'état physiologique du patient.

3.1.2. Mesure de l'AAS individuel d'un médicament

Ce test radio-immunologique, similaire à celui décrit précédemment, permet d'évaluer l'activité anticholinergique de chaque médicament testé. Il consiste à exposer un échantillon de sérum contenant un médicament bien défini à un tissu d'homogénat cérébral de rat marqué avec du ^3H -QNB, puis à mesurer le degré de déplacement de ce ligand en picomoles/ml, exprimé en équivalent d'atropine. Les médicaments sont testés à une concentration standardisée de 10^{-8} M, ce qui permet d'attribuer à chacun une valeur spécifique d'activité anticholinergique (AA). Plus cette valeur est élevée, plus l'activité anticholinergique est importante. Cette méthode présente l'avantage de se focaliser exclusivement sur le médicament d'intérêt, sans tenir compte de ses métabolites et de l'état physiologique.

3.1.3. Mesure de la constante de dissociation

La constante de dissociation (K_d) constitue un paramètre clé pour quantifier l'affinité d'une molécule à usage thérapeutique pour les récepteurs muscariniques. Il définit la concentration à laquelle 50 % des récepteurs sont occupés par le médicament. Une valeur faible de K_d indique une forte affinité de la molécule pour les récepteurs muscariniques. Cependant, cette valeur ne reflète pas la nature de l'activité pharmacologique (agoniste, antagoniste, modulateur allostérique) qu'exerce la molécule sur le récepteur et, par extension, un potentiel anticholinergique élevé. Cette approche a été standardisée, notamment par la comparaison avec l'atropine, utilisée comme étalon.

Certaines molécules thérapeutiques, telles que l'amitriptyline, présentent une affinité élevée pour les récepteurs muscariniques, contrairement à d'autres comme la fluoxétine, qui possèdent une affinité plus modérée. Cette différence d'affinité explique en partie le potentiel anticholinergique supérieur de l'amitriptyline par rapport à la fluoxétine. Ainsi, l'affinité de liaison des médicaments sert d'indicateur clinique prédictif de leurs effets anticholinergiques.

3.1.4. L'avis clinique d'experts

L'élaboration des échelles anticholinergiques peut également s'appuyer sur le consensus d'un groupe d'experts, comprenant des cliniciens, pharmaciens hospitaliers et chercheurs en pharmacologie. L'approche par avis d'experts consiste à rassembler des praticiens expérimentés qui émettent un jugement sur le potentiel anticholinergique des médicaments, en se basant sur leurs observations cliniques et les données de la

littérature scientifique, tout en se référant aux bases de données telles que MEDLINE. Ces experts examinent les propriétés pharmacologiques des médicaments et leurs effets cliniques observés (tels que les signes de sécheresse buccale, les troubles de la mémoire et la somnolence). En complément, ils peuvent s'appuyer sur des scores cliniques pour évaluer l'impact cognitif des médicaments, notamment le Mini-Mental State Examination (MMSE), un outil fréquemment utilisé pour évaluer les fonctions cognitives des patients.

Dans la majorité des articles qui concernent l'élaboration des échelles traitées ici, les experts ont attribué des scores anticholinergiques convergents. Cependant, lorsque des divergences apparaissaient dans l'attribution des scores, une moyenne était calculée et associée au médicament concerné ⁴⁸⁻⁵⁰.

3.2. Les échelles ARS, ADS, CIA et ACB

Plusieurs échelles ont été développées au cours des 24 dernières années. Chacune a entrepris une méthode dans l'élaboration de sa liste. Dans la présente thèse, nous traiterons les échelles ACB et CIA proposées dans la fiche pratique de l'OMEDIT intitulé "Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : Les bons réflexes de prescription"⁵¹. Nous traiterons également les échelles ARS et ADS. Ces échelles sont notamment utilisées en pharmacie clinique dans les centres hospitaliers à Angers, Cholet et Le Mans.

3.2.1. L'échelle ARS

L'échelle ARS (Anticholinergic Risk Scale) est un outil conçu pour évaluer le risque global d'effets indésirables liés à l'activité anticholinergique de certains médicaments, en particulier chez les populations gériatriques et polymédiquées. Cette échelle a été développée en 2008 par James L. Rudolph *et al.* sur la base de données cliniques et biologiques provenant des États-Unis ⁴⁸.

Pour élaborer cet outil, 500 médicaments parmi les plus fréquemment prescrits ont été répertoriés et évalués par un comité d'experts composé d'un gériatre et de deux gérontopharmaciens. Les préparations administrées par les autres voies qu'orale et injectables ont été exclues de l'analyse. L'objectif principal de cette étude était d'identifier les médicaments susceptibles de provoquer des effets anticholinergiques et d'attribuer à chacun d'eux un score individuel, reflétant l'intensité de ces effets ⁴⁸.

Trois paramètres ont été utilisés pour classer les médicaments anticholinergiques : la détermination de l'affinité des médicaments grâce à la constante de dissociation K_d , l'analyse de la littérature scientifique via la base de données MEDLINE pour identifier les médicaments connus pour induire des effets indésirables anticholinergiques, et enfin, l'utilisation de la revue Micromedex pour établir le taux d'effets anticholinergiques par rapport au placebo. Sur cette base, les trois experts ont attribué une note de 0 à 3 à chaque médicament en fonction de son activité atropinique, selon les critères suivants : 0 pour un effet antimuscarinique insignifiant, 1 pour un effet faible, 2 pour un effet modéré, et 3 pour un effet élevé. Les évaluations des experts ont montré une forte concordance. En cas de divergence, le classement médian a été retenu pour déterminer la note finale attribuée à chaque médicament ⁴⁸ (Tableau 1).

Tableau 1 : Échelle du risque anticholinergique ARS⁴⁸

1 point	2 points	3 points
Amitriptyline Atropine Benztropine mésylate Chlorphéniramine Chlorpromazine Cyproheptadine Dicyclomine Diphenhydramine Fluphénazine Hydroxizine Hyocymamine Imipramine Méclizine Oxybutinine Perphénazine Prométhazine Thioridazine Thiothixène Tizanidine Trifluopérazine	Amantadine Baclophène Cetirizine Cimetidine Clozapine Cyclobenzaprine Désipramine Lopéramide Loratadine Nortriptyline Olanzapine Prochlorpérazine Pseudoéphédrine Triprolophine Toltérodine	Carbidopa-levodopa Entacapone Halopéridol Méthocarbamol Métoclopramide Mirtazapine Paroxétine Pramipexole Quiétapine Ranitidine Risperidone Sélégiline Trazodone Ziprazidone

Pour évaluer la pertinence et la possibilité de généralisation de l'échelle ARS, Rudolph *et al.* ont mené deux études complémentaires : une étude rétrospective et une étude prospective. Ces investigations ont révélé une corrélation positive entre les scores ARS et l'apparition d'effets indésirables anticholinergiques, tels que la sécheresse buccale, la constipation ou les troubles urinaires ⁴⁸. Cependant, la relation entre le score ARS et les effets indésirables cognitifs ou centraux demeure controversée et difficile à établir avec

certitude. Les auteurs soulignent ainsi la nécessité de mieux définir le lien entre l'activité anticholinergique systémique et le score ARS, dans le but d'explorer l'impact potentiel de ce dernier sur les fonctions cognitives ⁴⁸.

En complément, Lavrador *et al.* ont démontré, dans une étude comparative, que l'échelle ARS surpasse d'autres échelles anticholinergiques, notamment l'ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*), l'ADS (*Anticholinergic Drug Scale*) et le DBI (*Drug Burden Index*), dans la prédiction des effets indésirables périphériques associés aux médicaments anticholinergiques ^{6,52}. Cependant, l'ampleur des effets prévus par l'échelle ARS reste modérée, ce qui souligne les limites de ces outils pour des estimations précises dans certaines populations ⁶.

Lowry *et al.*, pour leur part, ont observé que les scores ARS étaient des prédicteurs significatifs de la mortalité hospitalière chez les patients atteints d'hyponatrémie ⁵³. Ces résultats mettent en lumière la capacité du score ARS à évaluer les risques cliniques globaux dans des contextes spécifiques, tels que les déséquilibres électrolytiques ⁴⁸.

De plus, Mangoni *et al.* ont étudié la capacité prédictive des échelles ARS, ADS, ACB et DBI sur la mortalité toutes causes confondues dans une cohorte de patients âgés hospitalisés pour fractures de la hanche ⁵⁴. Leur analyse a conclu que seuls des scores ARS élevés étaient associés à une augmentation significative de la mortalité à trois mois, mettant ainsi en avant la supériorité de l'ARS pour prédire des enjeux cliniques graves dans cette population vulnérable ⁴⁸.

Ces résultats illustrent la pertinence de l'échelle ARS dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation de médicaments anticholinergiques. Cependant, ses limites dans la prédiction d'effets centraux ou cognitifs, ainsi que son efficacité variable selon les populations étudiées, invitent à une utilisation prudente et à une complémentarité par d'autres méthodes d'évaluation.

3.2.2. L'échelle ADS

Il s'agit d'une échelle développée en 2006 par Cranahan *et al.* aux États-Unis, qui a été validée sur des données biologiques notamment en établissant un lien entre l'AAS et le score ADS ⁴⁹. L'échelle ADS (annexe 1) repose sur une étude transversale incluant 279

résidents d'établissements de soins de longue durée, avec un âge moyen de 86 ans. Élaborée à partir du CrAS ⁵⁵, cette échelle a initialement été désignée sous le nom de "version modifiée du CrAS". L'ADS comprend 117 médicaments ayant une activité anticholinergique. Elle classe les médicaments selon 4 niveaux :

- Score 0 : Médicament sans aucune activité anticholinergique
- Score 1 : Effet anticholinergique probable lié à une affinité aux récepteurs muscariniques selon des données *in vitro*
- Score 2 : Effet anticholinergique à des doses élevées.
- Score 3 : Effet anticholinergique démontré.

Le score ADS est obtenu en additionnant les scores des médicaments de la prescription.

3.2.3. L'échelle CIA

L'échelle du coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) (Annexe 2), développée en 2016 par un groupe d'experts en pharmacologie et de psychiatres, consiste en une liste de 128 médicaments classés selon leur activité anticholinergique, élaborée à partir de la littérature scientifique, des données *in vitro* (AAS) et des observations :

- Score 0 : absence
- Score 1 : activité *in vitro* ou effet modéré
- Score 2 : effet puissant à dose élevé
- Score 3 : effet très puissant

Pour les médicaments non classés dans cette échelle, une consultation auprès d'experts (pharmaciens cliniciens ou cliniciens) est sollicitée, et en cas de divergence, un score médian est attribué.

La charge anticholinergique est considérée comme significative lorsque le score total est supérieur à 5, ce qui correspond à l'association d'un médicament à effet anticholinergique très puissant et d'un autre à effet puissant à forte dose.

Dans l'étude de validation, une corrélation positive a été établie entre un score CIA supérieur à 5 et la prescription concomitante de médicaments correcteurs d'effets anticholinergiques périphériques, tels que les laxatifs et les traitements contre la xérostomie. Cette liste se présente donc comme une référence adaptée au contexte des

prescriptions hospitalières françaises, pouvant assister les prescripteurs et les pharmaciens dans la prédiction et la réduction de la charge anticholinergique. Cependant, cette échelle est limitée à l'identification des effets anticholinergiques périphériques et n'a pas pris en compte les effets centraux de ces médicaments.

Enfin, l'étude d'élaboration présente deux limites majeures : l'absence de considération du dosage des médicaments et la prise en compte des prescriptions de laxatifs et de traitements contre la xérostomie uniquement comme correcteurs des effets anticholinergiques.

3.2.4. L'échelle ACB

L'échelle ACB (Annexe 3), développée pour la première fois aux États-Unis en 2008 par Boustani *et al.*, a été conçue comme un outil clinique pratique pour évaluer les effets néfastes des médicaments anticholinergiques sur la cognition ⁵⁶. Son objectif principal est de permettre aux professionnels de santé de mesurer la charge anticholinergique cumulative, en tenant compte à la fois des médicaments prescrits et de ceux en vente libre, notamment chez les personnes âgées. Cet outil a été conçu pour faciliter l'identification des médicaments à potentiel anticholinergique et pour quantifier leur impact sur les fonctions cognitives.

L'élaboration de l'échelle ACB s'appuie sur une analyse approfondie des données scientifiques disponibles, notamment des références issues de la littérature médicale (bases comme MEDLINE), de la mesure de l'AAS et des études évaluant l'affinité de nombreuses molécules pour les récepteurs muscariniques. Les médicaments identifiés dans ces études ont ensuite été soumis à un panel d'experts multidisciplinaires, composé de gériatres, pharmaciens, infirmiers en gériatrie et médecins généralistes. Ce panel a attribué à chaque médicament un score de 0 à 3, en fonction de son impact potentiel ou démontré sur la cognition :

- Score 0 : absence d'effets anticholinergiques identifiés.
- Score 1 : effets anticholinergiques potentiels démontrés par des tests *in vitro* (affinité pour les récepteurs muscariniques ou calcul du niveau AAS), mais sans répercussions cliniques significatives.
- Score 2 : effets anticholinergiques modérés avec des répercussions cliniques établies, notamment sur la cognition.

- Score 3 : effets anticholinergiques sévères, associés à un risque élevé de confusion mentale ou de déclin cognitif, souvent en raison de la capacité du médicament à traverser la BHE.

Pour un patient donné, la somme des scores attribués à tous les médicaments pris permet de calculer un score global ACB, reflétant le risque cumulatif d'effets cognitifs indésirables³⁷.

Depuis sa création, l'échelle ACB a été utilisée dans plusieurs études observationnelles visant à examiner l'impact des médicaments anticholinergiques sur la cognition et la santé des personnes âgées. Par exemple, une étude menée par Fox et al. en 2011 au Royaume-Uni a suivi des patients âgés de 65 ans et plus pendant deux ans⁵⁷. L'évaluation cognitive, basée sur le MMSE, a montré que l'utilisation de médicaments anticholinergiques était associée à un déclin cognitif significatif, particulièrement chez les patients ayant un score ACB supérieur ou égal à 4. Le déclin cognitif n'a pas été observé chez les patients ne consommant pas de médicaments aux propriétés atropiniques.

En 2012, une mise à jour de l'échelle a élargi la liste des médicaments évalués, portant leur total à 99⁵⁰.

Deuxième partie : Étude des relations structure-activité des antimuscariniques

1. Extraction des composés antimuscariniques de la littérature scientifique

1.1. Introduction

Parmi les différentes échelles anticholinergiques présentées précédemment, il peut être très surprenant, notamment d'un point de vue de la chimie médicinale, d'observer toujours plus de diversité de structures chimiques, allant de macrocycles peptidiques (ciclosporine) aux glycosides stéroïdiques (digoxine) en passant par des bêta-lactamines (ampicilline, pipéracilline et cefoxitine), présenter la caractéristique d'être des anticholinergiques dits « cachés ».

Nous nous intéresserons, par conséquent, à ce qui peut, au sein de la structure chimique d'une molécule donnée, être responsable ou non d'une activité antimuscarinique. Autrement dit, nous allons étudier et approfondir ici la diversité de structure chimique des antimuscariniques dans la littérature scientifique et en tirer des RSA. Pour ce faire, nous allons, dans un premier temps, récupérer un grand nombre de structures chimiques de la littérature scientifique pour lesquelles une activité antimuscarinique a été observée expérimentalement. Après traitement et filtrage, dans un deuxième temps, nous regrouperons toutes ces molécules par similarité en différentes séries chimiques afin de les analyser, les comparer entre elles et ainsi en tirer un rationnel, en tirer des RSA.

1.2. Méthode

À l'aide de la base de données publique ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), nous avons récupéré toutes les structures chimiques pour lesquelles une valeur d'affinité associée à une activité antagoniste sur les récepteurs muscariniques a été observée expérimentalement. Pour se faire, nous avons appliqué la méthodologie suivante :

À partir des identifiants UNIPROT des cinq récepteurs muscariniques humains M1 (UNIPROT ID : P11229), M2 (P08172), M3 (P20309), M4 (P08173) et M5 (P08912), nous avons utilisé l'API ChEMBL afin d'extraire l'ensemble des molécules pour lesquelles une activité biochimique associée à au moins un des cinq récepteurs muscariniques a été

enregistrée. Les activités biochimiques (AB) référencées dans la base de données ChEMBL incluent divers types de données expérimentales, telles que des valeurs de liaisons et des mesures d'inhibition. Pour chaque récepteur muscarinique, les AB associées ont été extraites, incluant :

- La description de l'essai biologique,
- La structure de la molécule chimique impliquée dans l'essai sous forme de chaîne de caractère SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) canonique,
- La valeur mesurée (telle que IC_{50} , K_i , EC_{50} , etc), l'unité (nM, μ M, etc) et la relation (par exemple, ">", "<", "="),
- Les métadonnées de la publication associées à l'activité biochimique (DOI, titre, année, résumé, journal)

Un total de 51 227 AB a été récupéré, puis filtré en plusieurs étapes pour isoler les molécules se liant aux récepteurs muscariniques avec une activité de type antagoniste. La première étape a éliminé 9 125 AB sans publications scientifiques associées. Par la suite, 22 383 AB ont été supprimées car leurs valeurs mesurées ne contenaient pas les types de mesures suivantes : « IC_{50} », « K_i », « K_b » ou « K_d ». Parmi celles-ci, 10 593 n'avaient pas de valeurs d'affinité associées car elles étaient étiquetées « Non actif ». La troisième étape a retiré 2 820 activités dont les unités n'étaient pas « nM » ou « μ M ». La quatrième a éliminé 2 282 activités basées sur des relations aux valeurs d'affinité autres que « = » ou « < ». La cinquième a exclu 1 547 activités dont les valeurs étaient supérieures à 10 000 nM. La sixième étape a retiré 3 689 AB pour lesquelles la description de l'essai ou le titre de l'article contenait les chaînes de caractères suivantes "Agonis", "agonist", "allosteric", "activation", "stimulation", "Potentiation", "Potency", "muscarinic agent", "muscarinic ligand", "xanomeline analogs", à l'exception de celles qui contenait également la chaîne de caractère « antagonis ». Après avoir supprimé 6 397 duplicatas de molécules, 2 984 molécules uniques constituaient le jeu de données. Enfin, 692 molécules dépassant 500 g/mol ont été retirées. Au total, 2 292 molécules, réunissant 218 publications scientifiques, ont été retenues et pour lesquelles on présuppose une activité antimuscarinique.

Dans l'objectif de clusteriser, regrouper ces 2 292 molécules, la méthodologie suivante a été appliquée. Pour, informatiquement clusteriser un ensemble de molécules, il est nécessaire de coder ces molécules à l'aide de descripteurs. Les *fingerprints* moléculaires

sont une manière de représenter numériquement des structures chimiques au travers de vecteurs de bits (des 0 et des 1), où chaque bit correspond à la présence ou l'absence de certaines caractéristiques chimiques (comme des groupes d'atomes ou des motifs spécifiques). Les Morgan Fingerprints sont un type particulier de *fingerprint* moléculaire, basé sur un algorithme appelé ECFP (*Extended-Connectivity Fingerprints*)⁵⁸ où la représentation numérique est construite en examinant les atomes de la molécule et leur environnement chimique immédiat. Le rayon est un paramètre clé des Morgan Fingerprints qui définit jusqu'à quelle distance autour de chaque atome l'algorithme explore pour capturer des informations sur son voisinage. Par exemple, un rayon de 1 prend en compte uniquement les atomes directement liés à un atome central, tandis qu'un rayon de 2 englobe aussi les atomes adjacents à ceux-ci. Cela permet d'adapter la finesse de la description moléculaire selon le niveau de détail souhaité. Ainsi, à l'aide du package python de chémoinformatique RDKit ⁵⁹, les Morgan fingerprints de l'ensemble des molécules de notre jeu de données ont été calculés avec pour paramètres : un rayon de 8 et une taille de vecteur de 2048 bits.

Une fois nos molécules décrites par 2048 bits, où chaque bit représente une caractéristique chimique de la molécule, nous avons appliqué un algorithme de réduction de dimensionnalité, le t-SNE (*t-distributed Stochastic Neighbor Embedding*)⁶⁰ afin d'utiliser toute l'information détaillée des 2048 bits pour les réduire en 2 dimensions. Cela équivaut à transformer toutes les caractéristiques chimiques d'une molécule en un point sur un graphe. Le t-SNE, méthode non supervisée d'apprentissage automatique classé dans la catégorie des algorithmes de réduction de dimensionnalité (aux côtés de la PCA ou de la UMAP), a la caractéristique de mettre en évidence les relations locales, en faisant ressortir les clusters et groupes de points similaires, souvent avec des séparations claires. Au contraire, les relations globales n'ont pas toujours de sens. Autrement dit, la distance entre deux points ou deux clusters éloignés n'est pas nécessairement significative. Deux points très proches signifient une forte similarité entre les deux molécules, mais deux points à grande ou moyenne distance ne signifient pas une dissimilarité proportionnelle à cette distance. Le principal paramètre du t-SNE est la perplexité. Ce paramètre aide le t-SNE à décider comment il doit équilibrer la vision locale et globale des points de données. Il peut être vu comme le paramètre qui détermine combien de voisins proches il faut considérer pour chaque molécule. Une faible perplexité signifie que le t-SNE se concentre sur un petit groupe de voisins très proches. Il voit ainsi

uniquement les molécules avec des *fingerprints* très similaires. Une grande perplexité signifie que le t-SNE considère un plus grand nombre de molécules voisines, ce qui peut aider à avoir une vue plus globale des relations entre toutes les molécules. Ainsi, à l'aide du package python de *data science* scikit-learn ⁶¹, un t-SNE a été calculé avec une perplexité à 10. Le nuage de points résultant en figure 12 a été tracé à l'aide du package python Plotly (<https://plotly.com/python/>).

1.3. Résultats

Les résultats du t-SNE montrent une organisation structurée des molécules (Fig. 12). En périphérie, nous observons une multitude de clusters bien définis, formés par des molécules ayant des similarités structurales marquées. Ces clusters sont clairement délimités les uns par rapport aux autres. À mesure que l'on se rapproche du centre de la visualisation, la densité des clusters diminue progressivement jusqu'à former une région centrale où les molécules sont dispersées de manière plus homogène, sans structure de regroupement claire. Cette configuration suggère que le t-SNE a réussi à identifier des groupes de molécules similaires et à les regrouper en clusters distincts, tout en centralisant celles qui ne présentaient pas de forte affinité structurale, et donc difficilement « clusterisables ». Chaque point de la figure 12 issue du t-SNE est colorisé selon la publication d'origine de la molécule. Ce code couleur, indépendant du t-SNE, montre une corrélation publication-cluster où les molécules d'un même cluster partagent, le plus souvent, la même couleur, indiquant ainsi qu'elles proviennent de la même étude scientifique.

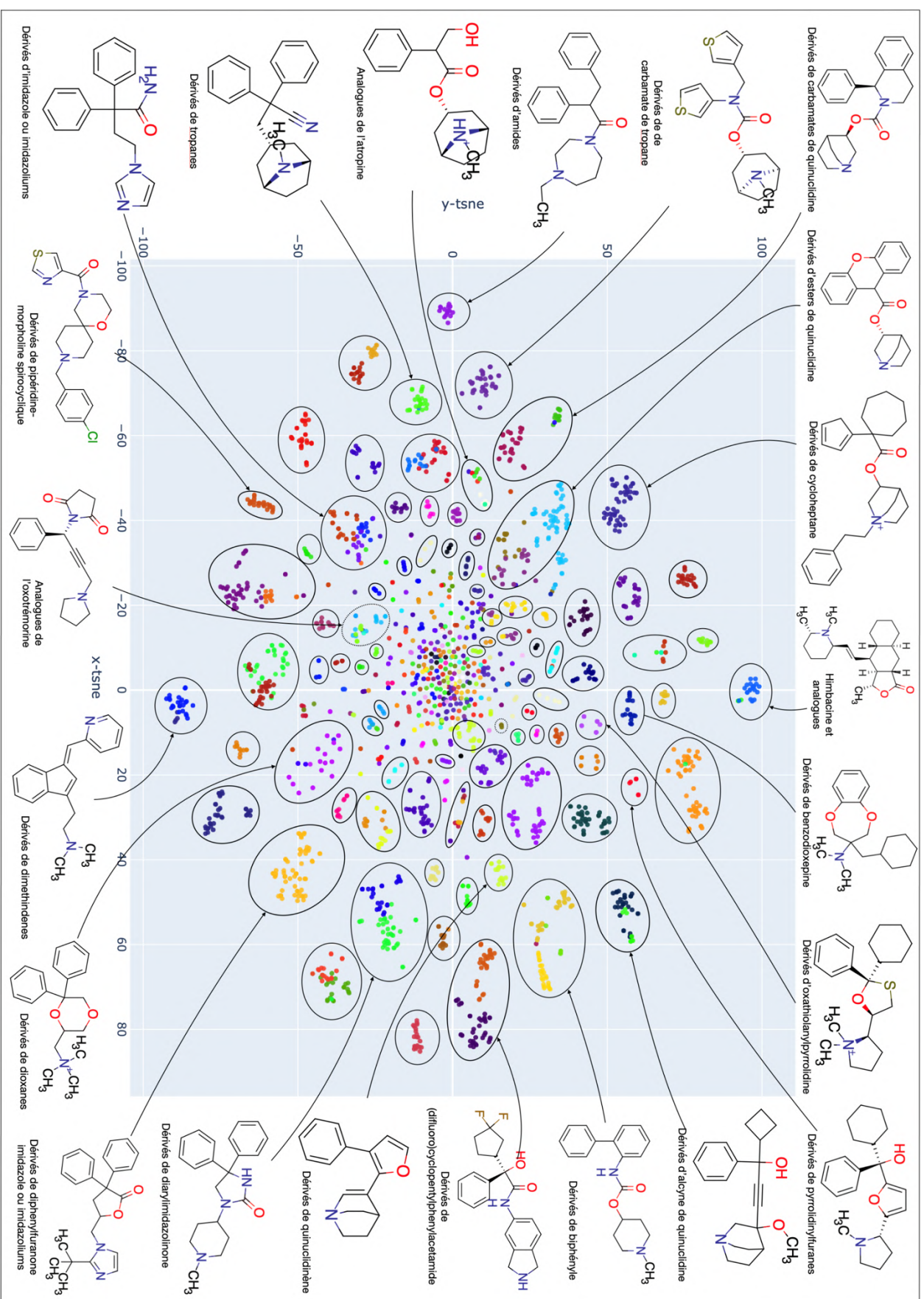


Figure 12: Représentation bidimensionnelle de l'ensemble des molécules récupérées dans la base de données ChEMBL. Nuage de point issu du t-SNE. Chaque point est colorié suivant la publication scientifique de la molécule. Les molécules formant des clusters sont illustrés dans des cercles, avec pour chacune d'elle une structure chimique qui représente le cluster.

1.4. Discussion

Dans le cadre de notre analyse, plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour interpréter les résultats obtenus, en particulier en ce qui concerne le nuage de points des molécules bioactives et leur classification.

Premièrement, malgré l'application de filtres visant à isoler les molécules antimuscariniques, des clusters de molécules agonistes et de modulateurs allostériques ont été identifiés (grâce au contenu de la publication associée) en périphérie du nuage de points, mais également, et de manière plus marquée, au centre du nuage. Ces composés n'ont pas été inclus dans l'analyse des RSA.

Un autre aspect important de notre étude est que les données bioactives extraites de la base de données ChEMBL ne couvrent les publications qu'à partir de l'an 1986. Cependant, comme cela a été montré précédemment, le développement des antimuscariniques remonte bien avant cette date, ce qui peut entraîner une sous-représentation significative des molécules plus anciennes dans notre analyse. En outre, bien que certaines publications récentes soient incluses après 1986, il reste une possibilité que les antimuscariniques décrits dans ces travaux ne soient pas systématiquement enregistrés dans la base de données ChEMBL. Par ailleurs, les molécules issues des brevets ne sont pas répertoriées dans la ChEMBL et ne figurent donc pas dans notre nuage de points.

Ces deux derniers points constituent une limitation inhérente à l'utilisation de ChEMBL comme source de données exclusive pour cette étude. En conséquence, des recherches complémentaires ont été menées à l'aide des moteurs de recherche Google Scholar et Google Patent afin d'identifier des publications anciennes ainsi que des molécules brevetées susceptibles de compléter les données disponibles de la ChEMBL.

1.5. Conclusion

Ainsi, un peu moins d'une centaine de séries chimiques a été identifiée au cours de cette extraction d'antimuscariniques de la littérature scientifique. Ces séries comprennent une grande variété de motifs chimiques, incluant des dérivés d'esters, de quinuclidine, de tricycles, de carbamates, de piperidine, de biphenyle, d'amides, etc. L'ensemble de ces molécules a constitué la base pour le développement d'un nouveau modèle de RSA,

permettant d'explorer les interactions entre les différentes structures chimiques et leur activité biologique vis-à-vis des récepteurs muscariniques.

2. Relations structure chimique et activité antimuscarinique

Dans les principes de Chimie Médicinale de Foye, septième édition, au chapitre "Médicaments affectant la neurotransmission cholinergique", les RSA des molécules antagonistes aux récepteurs muscariniques sont illustrés sur la figure 13 et résumées comme suit ¹⁶ :

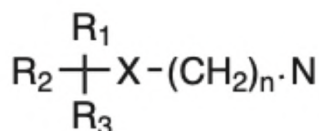


Figure 13 : Schéma des RSA
établis par les principes de Chimie
Médicinal de Foye¹⁶

-
- 1. Les substituants R1 et R2 sont des hétérocycles ou des cycles carbonés afin d'avoir une puissance antagoniste optimale. Ils peuvent être identiques, toutefois les composés les plus puissants ont des cycles distincts. Généralement, l'un des cycles est aromatique tandis que l'autre est saturé ou n'a qu'une seule liaison oléfinique. Par ailleurs, R1 et R2 peuvent être sous forme de tricyclique, comme dans la propanthéline. La taille de R1 et R2 est limitée. Par exemple, à cause d'un obstacle stérique à la liaison aux récepteurs muscariniques, la substitution des cycles naphthalènes pour R1 et R2 conduit à des composés inactifs.*
 - 2. R3 peut être un hydrogène, un hydroxyle, un hydroxyméthyle ou un carboxamide, tout comme il peut être un composant de R1 et R2. Toutefois, si R3 est un hydroxyle ou un hydroxyméthyle, l'activité antagoniste est plus puissante que le même composé sans ce groupement. L'hydroxyle augmenterait la force de liaison en établissant une liaison hydrogène avec le récepteur.*
 - 3. Le substituant X n'est pas un élément essentiel pour l'activité antagoniste toutefois sa présence en forme d'ester est généralement retrouvé dans les agents anticholinergiques. X peut se présenter sous forme d'un éther ou être absent.*
 - 4. Le substituant N est un ammonium quaternaire dans les molécules ayant une puissante activité anticholinergique. Toutefois, il n'est pas indispensable, car les*

amines tertiaires ont aussi une activité antagoniste, en se liant au récepteur sous forme cationique. Les substituants alkyles retrouvés sont : le méthyle, l'éthyle, le propyle ou l'isopropyle.

5. La distance entre le carbone substitué par le cycle et l'azote de l'amine n'est pas critique ; la longueur de la chaîne alkyle qui les relie peut présenter deux à quatre carbones. Les puissantes molécules anticholinergiques possèdent deux unités de méthylène dans cette chaîne.

À l'issue de l'analyse des différentes séries chimiques antimuscariniques retrouvées dans la littérature, nous avons élargi ces RSA en construisant un nouveau modèle prenant toujours plus en compte la diversité des structures chimiques ainsi que les données tridimensionnelles issues de la cristallographie. Malgré les limites que peut poser une représentation en 2 dimensions, nous proposons dans la figure 14 un nouveau modèle de RSA des antimuscariniques s'appuyant notamment sur les études structurales. Trois groupements essentiels sont identifiés. Premièrement, une tête cationique (bleu), un groupement chimique pouvant présenter une charge positive, siège principal de l'affinité. Ce dernier est associé à un groupement hydrophobe (rouge), tous deux reliés par un *linker* (gris). Ce *linker* peut également participer à l'affinité s'il comporte un groupement accepteur de liaison hydrogène capable d'interagir avec l'Asn 6.52, bien que cela ne soit pas nécessaire pour la liaison.

En parallèle, d'autres groupements, bien que non-essentiels, peuvent renforcer significativement l'affinité. En effet, en aval de la tête cationique, il est possible d'introduire un groupement hydrophobe (rose), le plus souvent un cycle aromatique, qui peut se loger au sein d'une sous-poche hydrophobe en profondeur du récepteur muscarinique. L'exploration de ligand exploitant cette sous-poche profondément enfoui dans le récepteur muscarinique nécessiterait d'utiliser des outils avancés de chimie computationnelle et ne sera donc pas abordée au sein de cette thèse. En outre, un donneur de liaison hydrogène (vert) peut également contribuer à l'affinité en formant une interaction avec l'Asn 6.52. Enfin, orientés vers le vestibule extracellulaire (jaune), divers groupements, notamment hydrophobes, peuvent être ajoutés pour augmenter la lipophilie de la molécule, bien que cela ne soit pas impératif.

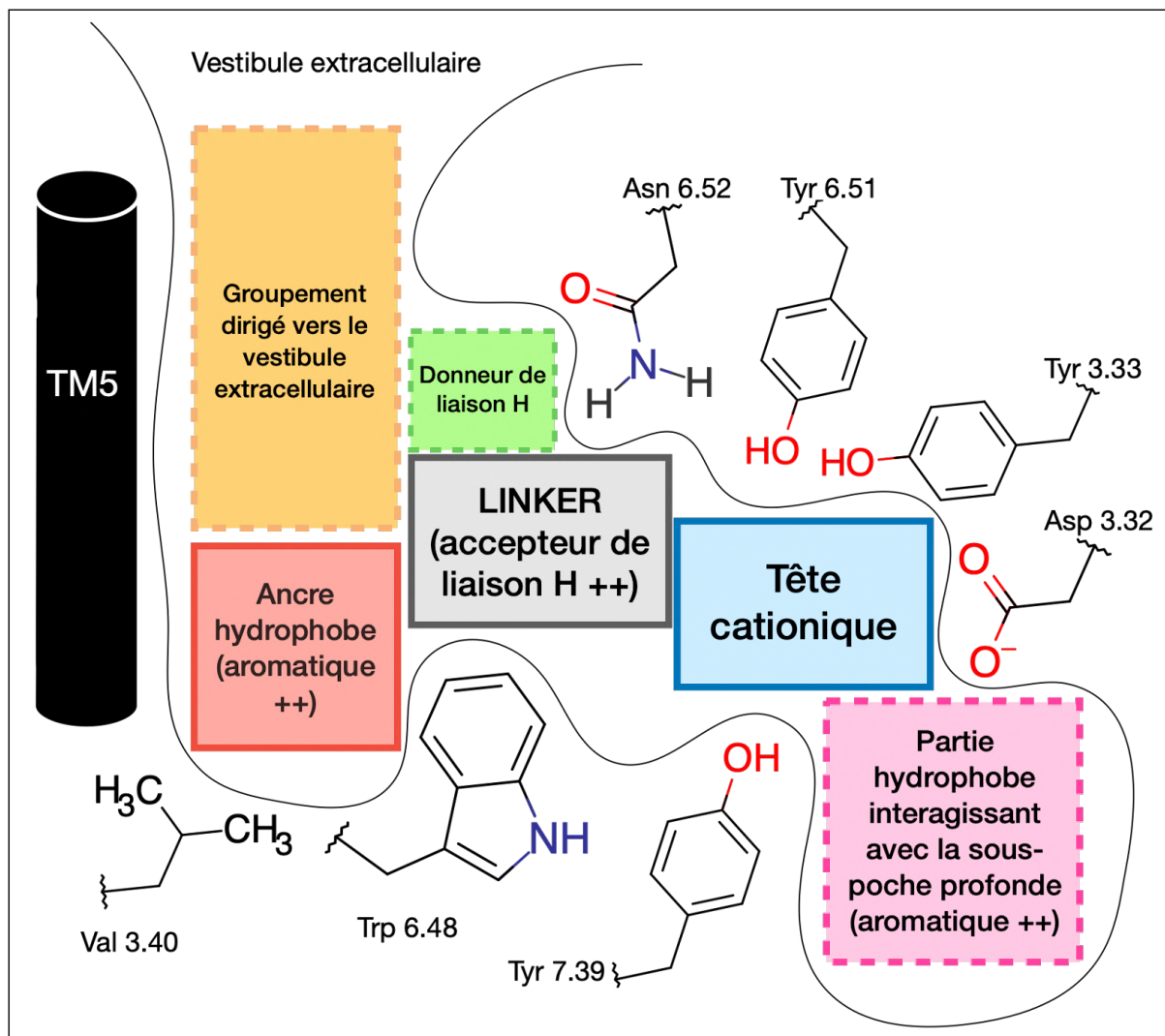


Figure 14 : Représentation schématique du nouveau modèle des RSA des antimuscariniques. Trois groupements essentiels sont identifiés : une tête cationique (bleu), un groupement hydrophobe (rouge), tous deux reliés par un linker (gris). Ce *linker* peut également participer à l'affinité s'il comporte un groupement accepteur de liaison hydrogène capable d'interagir avec l'Asn 6.52, bien que cela ne soit pas nécessaire pour la liaison. D'autres groupements, bien que non-essentiels, peuvent renforcer significativement l'affinité : en aval de la tête cationique, il est possible d'introduire un groupement hydrophobe (rose), un donneur de liaison hydrogène (vert) avec l'Asn 6.52 ou encore, orientés vers le vestibule extracellulaire (jaune), divers groupements, notamment hydrophobes, peuvent être ajoutés.

2.1. La tête cationique

La tête cationique des antimuscariniques se définit comme un groupement chimique chargé positivement, tel que les ammoniums quaternaires, ou capable de se charger positivement par protonation, comme c'est le cas des azotes basiques (amines, guanidines, imidazoles, etc).

2.1.1. Les bicycles

Parmi les têtes cationiques, nous pouvons énumérer premièrement le bicyclic tropane, présent dans l'**atropine** et exploité dans de nombreuses séries chimiques ⁶²⁻⁶⁹. Un dérivé de ce motif, le 6-Méthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane, est un bicyclic similaire au tropane constituant la tête cationique de l'**azaprophène**, un antimuscarinique puissant ⁷⁰. Un autre bicyclic couramment utilisé parmi les têtes cationiques d'antimuscariniques est la quinuclidine, caractéristique du **QNB** ^{63,71-82}. De plus, le quinuclidinène, un dérivé insaturé de la quinuclidine, est également retrouvé parmi certaines séries chimiques d'antimuscariniques ⁸³⁻⁸⁵ (Fig. 14, composé **1**).

2.1.2. Les monocycles aliphatiques

Parmi les têtes cationiques monocycliques, nous identifions des structures telles que la pipéridine ^{63,68,69,72,86-99}, la pipérazine ^{86,95,100-104} ainsi que les pyrrolidines ^{68,69,105-109}. À titre plus anecdotique, l'azétidine ⁹⁶(illustré par le composé **2**), l'isoindoline ainsi que l'homopipérazine ¹¹⁰(illustré par les composés **3** et **4**), peuvent être mentionnées parmi les têtes cationiques utilisées pour la conception d'antimuscariniques.

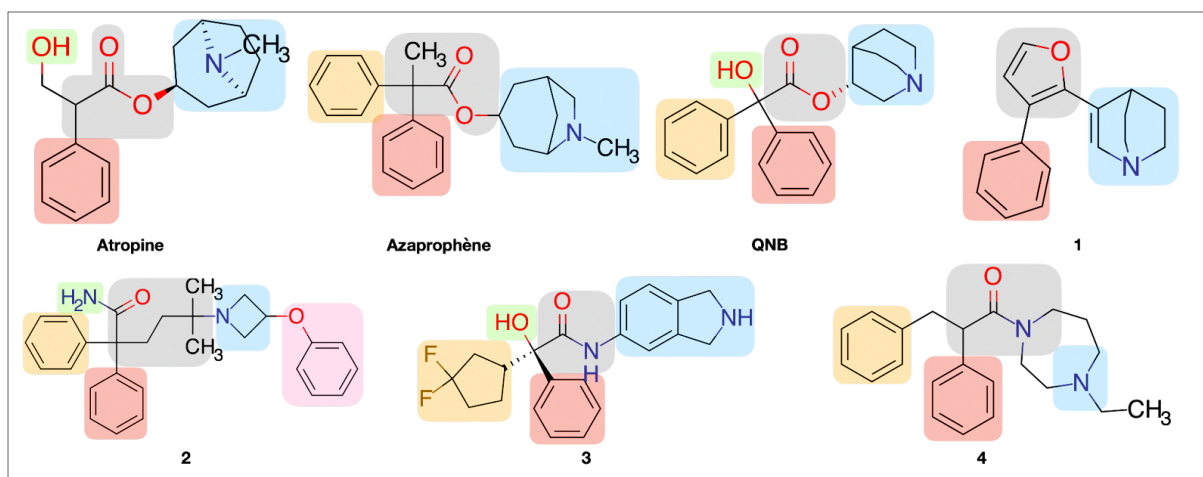


Figure 15 : Structures chimiques de composés antimuscariniques à tête cationique (surlignée en bleu) de type bicyclique ou monocyclique. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

2.1.3. Les monocycles aromatiques

Plus originalement, certains antimuscariniques comportent des dérivés d'imidazoles et d'imidazoliums, rappelant notamment la structure de la **pilocarpine**¹¹¹⁻¹¹⁴. Dans la série chimique des 3,3-diphényl-2(3H)-furanones, Kaiser *et al.* démontrent que la tête cationique, si elle n'est pas ionisable positivement, entraîne une diminution de l'activité antimuscarinique¹¹⁴. En effet, dans le cadre du développement d'un traitement de l'incontinence urinaire, ciblant, par conséquent, spécifiquement les récepteurs muscariniques M₃, les auteurs ont modulé la tête cationique de leurs composés avec divers dérivés imidazolés ou imidazoliums. Selon PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), une base de données publique en ligne gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) et fournissant des informations détaillées sur les molécules chimiques, le pKa de l'imidazole est de 6,95. Une constante de dissociation de l'inhibiteur K_b de 373 nM a été mesurée pour le composé **5** sur le récepteur M₃. En substituant l'imidazole en position 2 par des groupements à effet inductif électrodonneur, le pKa de la molécule augmente renforçant alors l'affinité du composé pour M₃. Par exemple, avec un pKa de 7,86, le 2-méthylimidazole montre une affinité accrue : 107 nM sur M₃. D'autres substituants plus électrodonneurs tels que l'éthyl, le propyl et le tert-butyl (composé **6**) augmentent toujours plus cette affinité, atteignant respectivement environ 50-25 nM, 8 nM et 3 nM. Plus précisément, l'ordre croissant des substitutions en position 2 de l'imidazole d'un point de vue de l'affinité sur M₃ est : isobutyl < n-butyl < méthyl < éthyl < isopropyl < n-propyl < tert-butyl. À l'inverse, les substituants de type phényle, benzyle, fluoroalkyle (composé **7**), oxoalkyle ou aminoalkyle ont tendance à réduire l'affinité en raison de leur effet inductif électroattracteur qui diminue la protonation de l'imidazole, et, par conséquent, l'affinité pour le récepteur muscarinique.

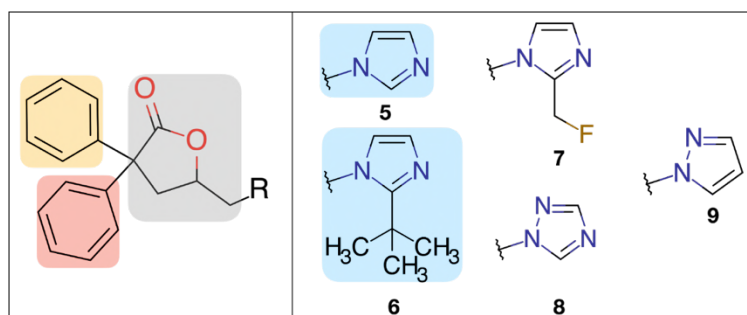


Figure 16 : Structures chimiques de quelques composés de la série des 3,3-diphényl-2(3H)-furanones de Kaiser *et al.* Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

D'autres substitutions de cycles aromatiques azolés, comme le 1,2,4-triazole (composé **8**) (pKa = 2,45) et le pyrazole (composé **9**) (pKa = 2,48), ont été testées et montrent également une plus faible activité que l'imidazole¹¹⁴.

2.1.4. Les acycliques

Enfin, les amines acycliques, notamment les amines tertiaires et les ammoniums quaternaires ^{69,110,115-121} complètent le tableau des têtes cationiques, où nous observons principalement des groupements azotés capables de porter une charge positive. Il est toutefois intéressant de remarquer que la tête cationique ne se limite pas seulement aux groupements chimiques azotés. En effet, le remplacement d'une amine tertiaire par un sulfonium dans l'**amedine** a donné naissance à un composé, l'**hydroxythiospasmine**, tout aussi efficace en tant qu'antimuscarinique, utilisée comme anti-acide¹²² ou comme antispasmodique ¹²³ accentuant l'importance de la charge cationique.

Cependant, un antimuscarinique avec une tête cationique remplacée par un groupement tétraméthyle peut-il encore être fonctionnel ? Des études menées en 1972¹²⁴ et en 1996¹²⁵ ont exploré cette question. Dans ces recherches, l'**amedine**, connue pour son affinité de l'ordre du nM, a été comparée à son analogue non chargé **BS-7826**. Les tests *in vitro* ont montré une affinité réduite, de l'ordre du micromolaire. Ainsi, bien que **BS-7826** ne soit pas chargé positivement, il conserve une certaine activité antimuscarinique, bien que moindre. Les auteurs concluent que, bien qu'un pont ionique entre le ligand et le récepteur facilite la reconnaissance, il n'est pas strictement nécessaire pour l'activité antimuscarinique¹²⁵.

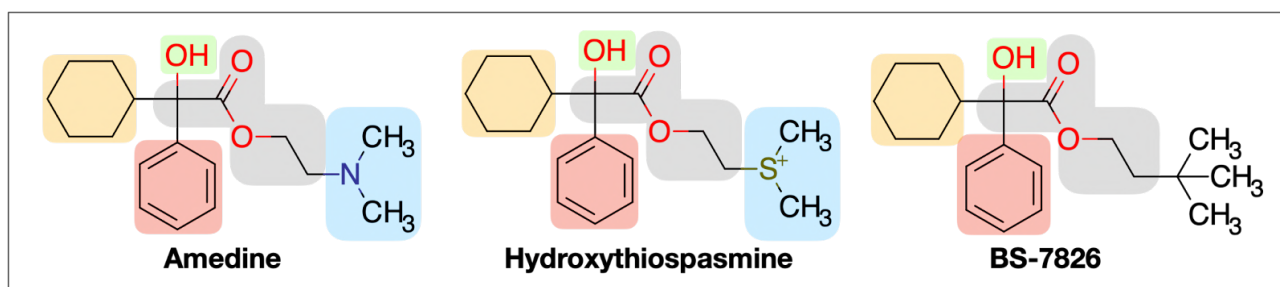


Figure 17 : Structures chimiques de l'amedine, l'hydroxythiospasmine et BS-7826. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

2.2. Le linker

2.2.1. Les linkers carbonylés

Comme mentionné précédemment, suite à l'introduction de l'**amprotopine** en 1933 par la société suisse Hoffmann-La Roche, de nombreux analogues synthétiques de l'atropine ont été développés. Ainsi, il était attendu qu'une majorité de dérivés d'esters ^{71-73,80,82,115,117,118} soient présents à l'issue de l'extraction de données de la ChEMBL (Fig. 12). Néanmoins, il convient de s'interroger sur la nécessité d'un groupement ester en

tant que *linker* afin de conférer une activité antimuscarinique, d'autant plus qu'il peut présenter une sensibilité à l'hydrolyse par les estérases biologiques. Nous avons vu précédemment que les données cristallographiques révèlent que le carbonyle de ce groupement ester joue un rôle d'accepteur de liaison hydrogène avec le résidu Asn 6.52 du récepteur muscarinique. Il est, par conséquent, attendu qu'un bioisostère de l'ester puisse préserver cette interaction clé. Nous dénombrons, en effet, plusieurs séries chimiques d'antagonistes muscariniques dérivés d'amides^{89-92,100,110,126} (composés **10** et **11**), de carbamates^{62,63,74-76,81,93,94} (**solifenacine** et composé **12**), ou encore de cétone¹⁰¹ (composés **13** et **14**) conservant cette capacité de liaison (Fig. 18).

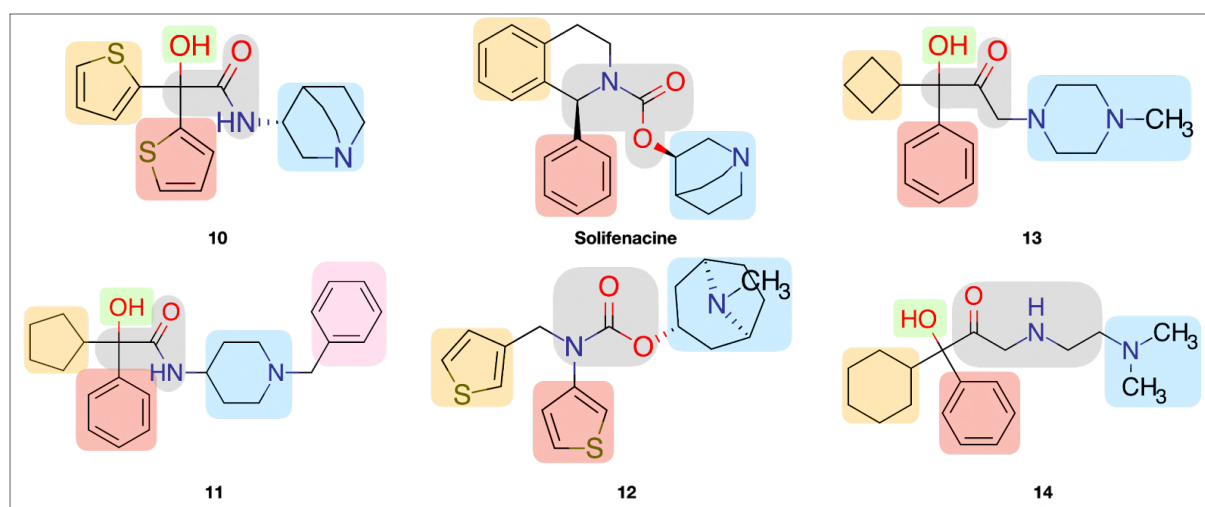


Figure 18 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux *linkers* carbonylés. Des dérivés d'amides à gauche, des dérivés de carbamates au milieu et des dérivés de cétones à droite. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

2.2.2. Les *linkers* hydrocarbonés

Le groupement carbonylé, fréquemment observé dans la structure des antimuscariniques, ne s'avère en réalité pas indispensable pour conférer une activité antimuscarinique. En effet, de nombreux composés antimuscariniques dépourvus de ce motif fonctionnel ont été identifiés où le *linker* se limite à une chaîne alkyle^{64,65,67,95,96,105,111-113} (Fig. 19), ou une chaîne alkene⁶⁷ (composé **16**) ou encore une chaîne alkyne^{77,78} (composé **18**).

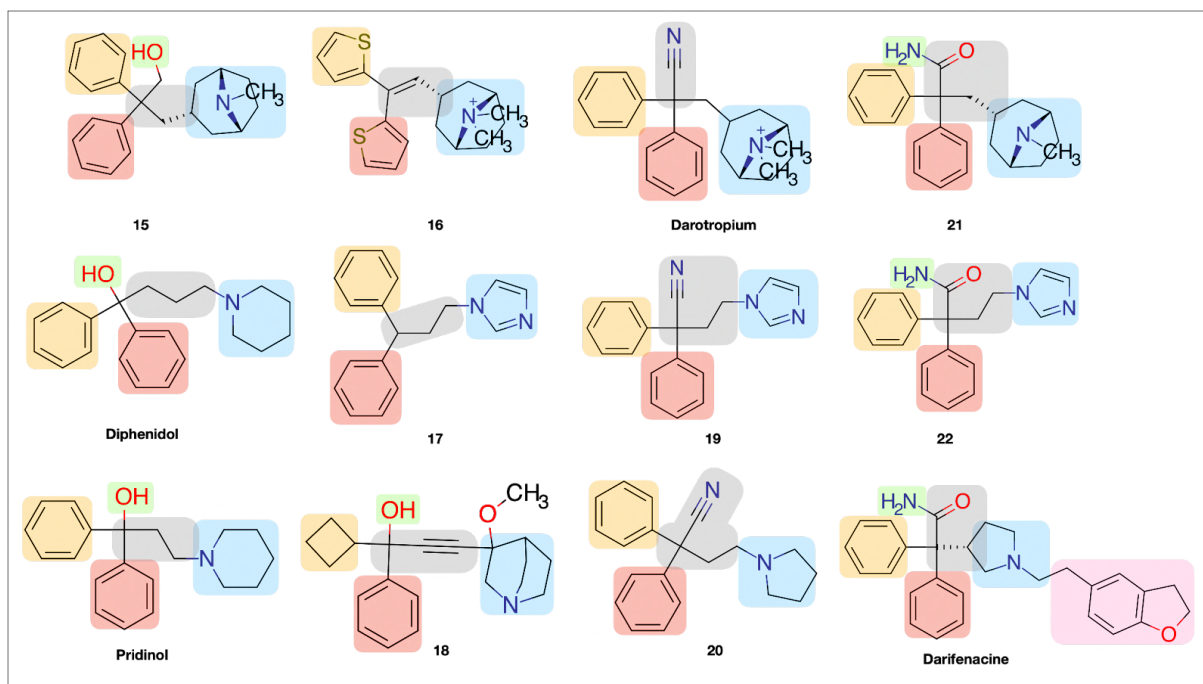


Figure 19 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux *linkers* hydrocarbonés. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Cependant, bien que la partie du *linker* reliant l'ancre hydrophobe à la tête cationique soit constituée exclusivement d'une chaîne hydrocarbonée, il est possible que ce *linker* soit également lié à un groupement polaire capable d'interagir avec le résidu Asn 6.52. À cet égard, la littérature scientifique met en évidence l'existence de séries d'antimuscariniques comportant un groupement nitrile ^{64,65} (**Darotropium** et composés

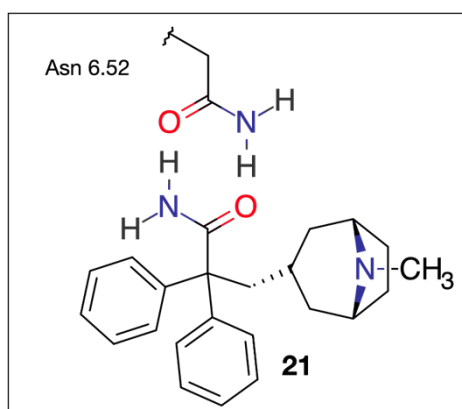


Figure 20 : Mode de liaison hypothétique des dérivés antimuscariniques à amide primaire. L'amide primaire du composé **21** établit une forte interaction en formant une double liaison hydrogène avec l'amide primaire de l'Asn 6.52 en se complétant mutuellement.

19 et **20**), lequel peut agir comme accepteur de liaison hydrogène avec l'Asn 6.52 (Fig. 20). Par hydrolyse de ce groupe nitrile, un amide primaire se forme qui, en raison de la complémentarité électrostatique avec l'amide primaire de l'Asn 6.52, peut établir une forte interaction par la formation de deux liaisons hydrogène (Fig. 20). Cet amide primaire est notamment observé avec les dérivés de pyrrolidines ^{96,105}, qui ont, par ailleurs, conduit à la conception de la **Darifénacine** ¹⁰⁵, ainsi que dans les séries chimiques où l'imidazole ou l'imidazolium constitue la tête cationique ¹¹¹⁻¹¹³ (composé **22**).

2.2.3. Les *linkers* cycliques

Jusqu'à présent, nous avons exploré différents types de *linkers* acycliques, en particulier des dérivés carbonylés ou hydrocarbonés. Cependant, la gamme de *linkers* disponibles est bien plus vaste et peut être étendue à de nombreuses autres structures chimiques. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les dérivés de dioxane^{119,120,127} (composés **23** et **24**), les dérivés de benzodioxepines avec l'hétérocycle dioxépine pour *linker*¹²¹ (composé **25**), les dérivés oxathiolanylpyrrolidine (composés **26** et **27**), où l'hétérocycle oxathiolane sert de *linker*^{107,108,116}, ainsi que les dérivés pyrrolidinylfuranes, utilisant le cycle furane comme unité de liaison¹⁰⁶ (composé **28**) ou encore des composés basés sur des hétérocycles oxadiazoles ou thiadiazoles¹²⁸ (composé **29**). Également des dérivés furanones imidazoliums avec un motif furanone (composé **30**) comme *linker* ont été identifiés¹¹⁴, ainsi que la série chimique des diaryl imidazolinones^{68,69}, où l'hétérocycle imidazolinone remplit le rôle de *linker* (composé **31**). De plus, nous recensons des dérivés de tetrahydroquinazolinone⁹⁹ et tetrahydroquinolinone⁸⁶ (composés **32** et **33**). Enfin, la série des *linkers* s'étend également aux dérivés d'hétérocycles comme les triazoles et tétrazoles⁹⁸ (composés **34** et **35**).

Des antimuscariniques à *linker* spirocycliques ont, également, été retrouvées avec, notamment les dérivés de dioxolanone⁹⁷ (composés **36** et **37**) ou encore la série des pipéridines spirocycliques⁹². Plus précisément, cette série inclut les 3,9-diaza-spiro[5,5]undécane (composé **38**) ainsi que les spirocycles pipéridine-morpholine (composé **39**), en plus de plusieurs autres variantes spirocycliques.

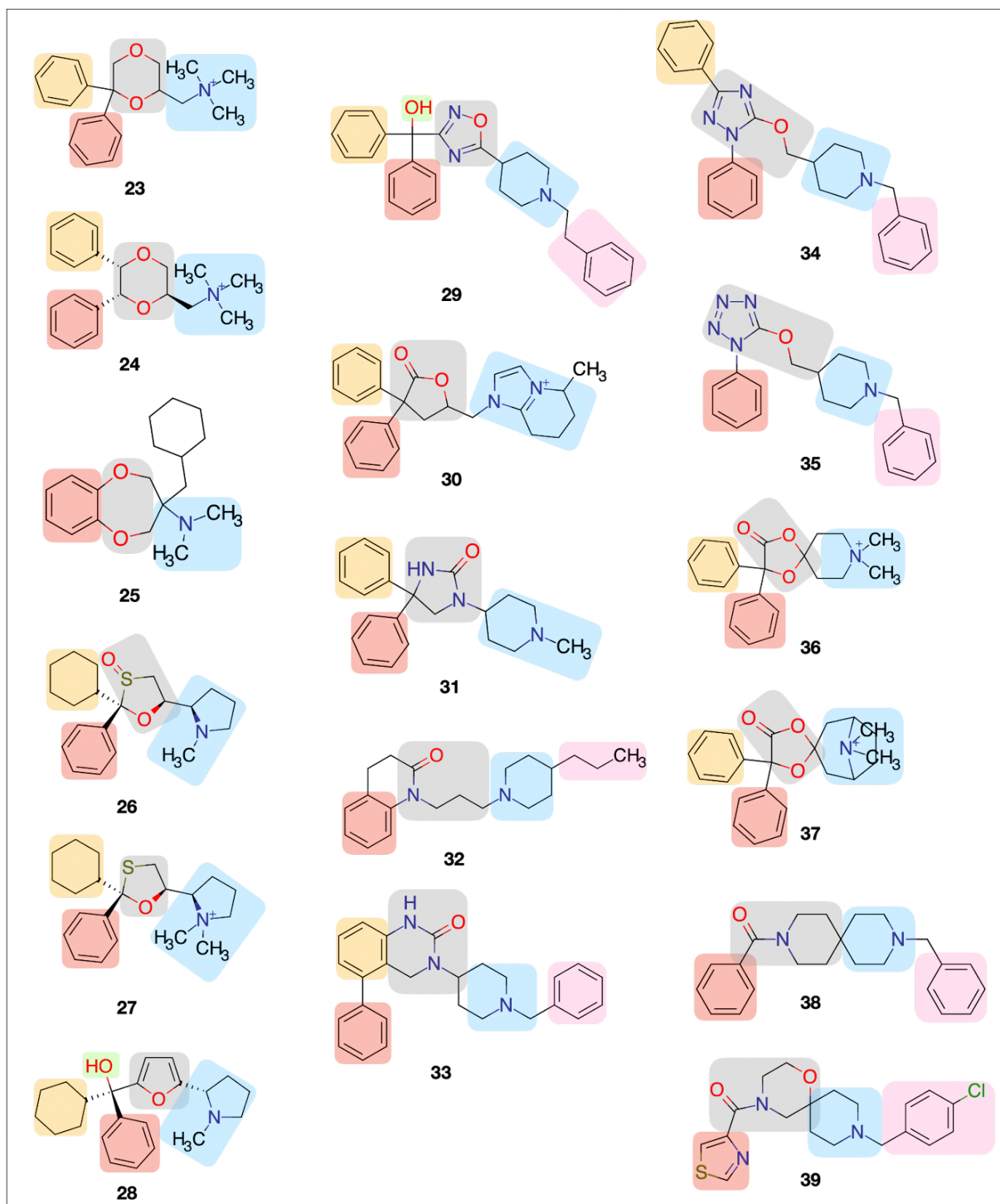


Figure 21 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux *linkers* cycliques. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

2.3. L'ancre hydrophobe

Au sein de la structure chimique d'un antimuscarinique, la tête cationique joue un rôle crucial en augmentant l'affinité de la molécule pour le récepteur muscarinique. L'ancre hydrophobe, quant à elle, confère à la molécule sa propriété antagoniste. En effet, pour la plupart des structures chimiques étudiées jusqu'à présent, la conservation de la tête

cationique avec le *linker*, sans ajout d'autres groupements, tend à produire une molécule présentant une forte probabilité d'être un agoniste partiel si ce n'est un agoniste. La littérature scientifique appuie cette observation en identifiant plusieurs agonistes muscariniques ayant une architecture similaire. Parmi eux, nous retrouvons les esters dérivés des trois structures bicycliques précédemment mentionnées, à savoir : le **propanoate de tropane** ¹²⁹, l'acétate de quinuclidine (plus communément appelé "**aceclidine**")¹³⁰, ainsi que l'**acétate de 6-méthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol** ¹³¹. En plus de ces composés, d'autres molécules comme la **sabcomeline** ¹¹⁹, le **pyrrolidinylfuran** ¹³³ l'**oxathianylméthyl(triméthyl)azanium** ¹³⁴, ou encore la **pilocarpine**, illustrent également cette règle (Fig. 22).

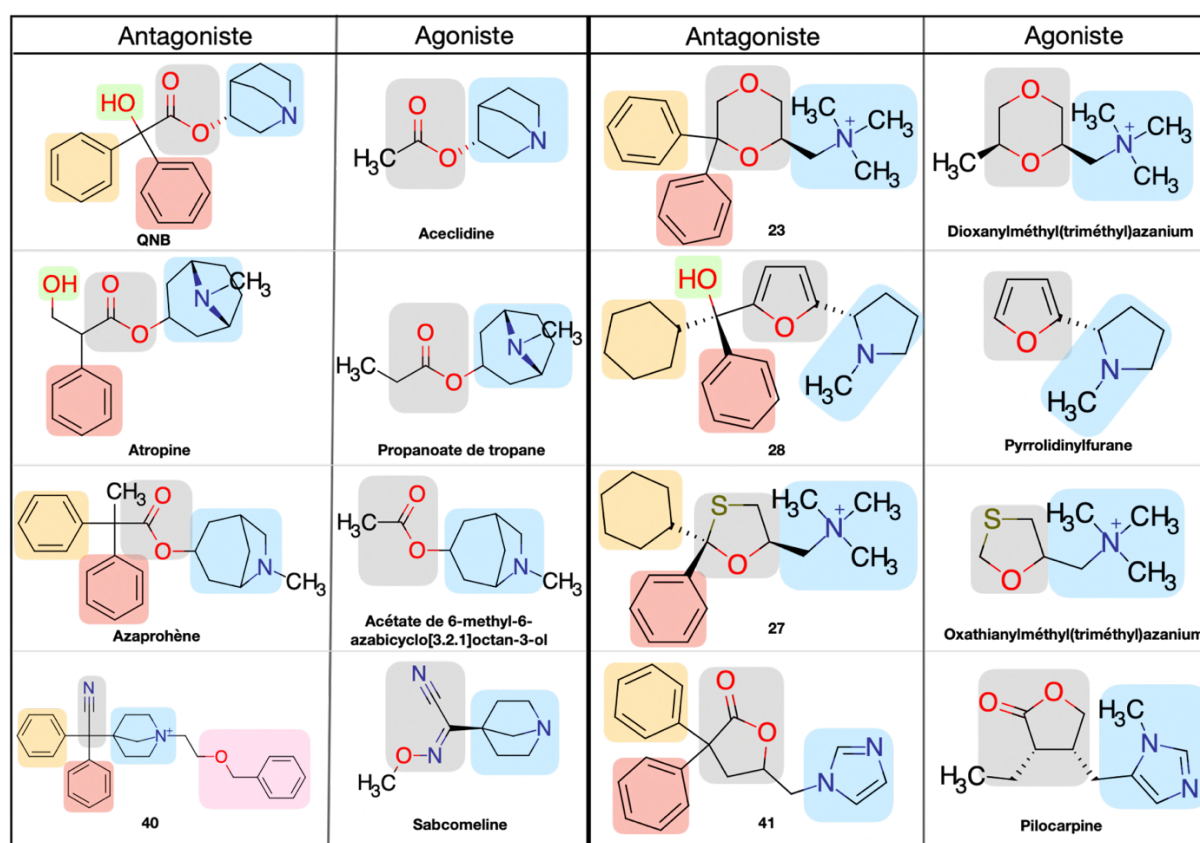


Figure 22 : Structures chimiques de différents agonistes et antagonistes muscariniques partageant une même sous structure composé d'une tête cationique et d'un *linker*. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Le choix du terme "ancrage hydrophobe" pour désigner ce groupement, idéalement aromatique, se justifie par sa capacité à se loger dans une sous-poche hydrophobe du site orthostérique du récepteur muscarinique. Des études sur l'activation du récepteur muscarinique ont montré que l'hélice transmembranaire TM6, de manière similaire à

l'activation des autres RCPG, subit un mouvement significatif vers l'extérieur au niveau intracellulaire lors de l'activation, ce qui provoque une contraction de la partie supérieure du récepteur¹³⁵ (Fig. 23). Ce rétrécissement autour de l'agoniste, dans sa « conformation courbée », conduit à une occlusion complète du site de liaison. En revanche, l'ajout d'un groupement encombrant dans la sous-poche orthostérique bloque ce mouvement en créant une interférence stérique. Cette obstruction empêche, ainsi, l'hélice TM6 de se courber maintenant le récepteur dans sa conformation inactivée.

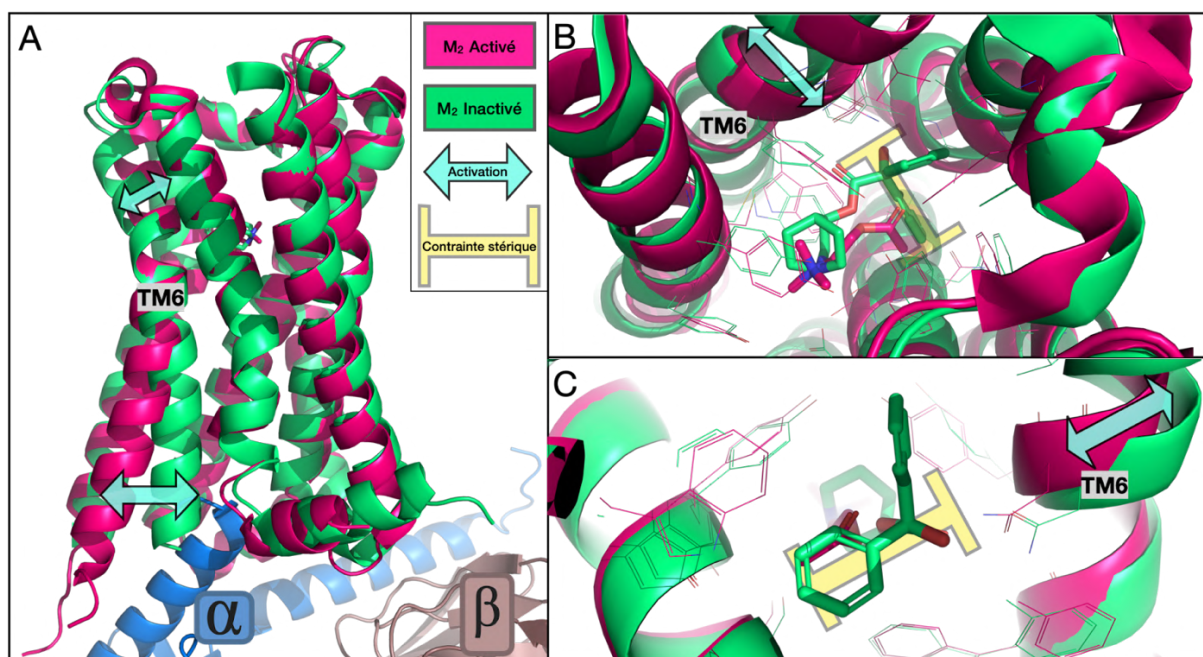


Figure 23 : Rôle de l'ancre hydrophobe dans le maintien de la conformation inactivée du récepteur muscarinique. Structure du complexe acétylcholine-M2 (en rose) en complexe avec l'acétylcholine (gris), ainsi que les sous-unités alpha-o (bleu) et beta (marron) de la protéine G, résolue par cryo-EM par Xu *et al.* (PDB : 7T8X). Structure du complexe QNB-M2 (en vert) résolue par diffraction aux rayons X par Suno *et al.* (PDB: 5ZK3). (A) Structure du récepteur muscarinique M2 en état activé (en rose) superposée à la structure du récepteur muscarinique M2 en état inactivé. Les déplacements de l'hélice TM6 sont illustrés par les doubles flèches en cyan. (B) Vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. La contrainte stérique exercée par le QNB est représentée par une double barre inhibitrice en jaune. (C) Vue du site de liaison depuis l'hélice TM5. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

2.3.1. Les aryl-cycloalkyles

Selon les RSA des principes de chimie médicinale décrits par Foye¹⁶, mentionnées précédemment, les substituants R1 et R2 (Fig. 13) doivent être des cycles carbonés ou hétérocycliques afin de maximiser la puissance antagoniste. Bien que ces cycles puissent être identiques, comme cela est souvent rapporté dans la littérature scientifique^{64-71,95-97,100,105,111,113,114,116,119,127}, les composés les plus puissants possèdent généralement des cycles distincts. En particulier, il est courant que l'un de ces cycles soit aromatique tandis

que l'autre soit saturé, et ce, dans une configuration également bien documentée dans les études scientifiques ^{72,77,78,89,101,106-108,110,115,120}.

Lors de la conception de composés à visée antimuscarinique, le choix de cycles distincts pour les substituants R1 et R2 entraîne la formation d'un centre asymétrique. Plusieurs équipes de chimistes ont ainsi exploré la différence d'affinité entre les énantiomères ainsi obtenus.

Un premier exemple notable de cette approche est fourni par les travaux de Mitsuya *et al.* en 2000, qui, dans la recherche d'un traitement des troubles des voies urinaires, du syndrome du côlon irritable et des troubles respiratoires, ont étudié une série de dérivés de l'acétamidopipéridine, afin d'obtenir une sélectivité accrue pour le récepteur M₃ par rapport au récepteur M₂⁸⁹. Au sein de cette série chimique partant du composé **42**, Mitsuya *et al.* ont synthétisé plusieurs dérivés en variant la nature des cycles, en utilisant des cycles aliphatiques tels que le cyclopropyle, le cyclopentyle, et le cyclohexyle, ainsi

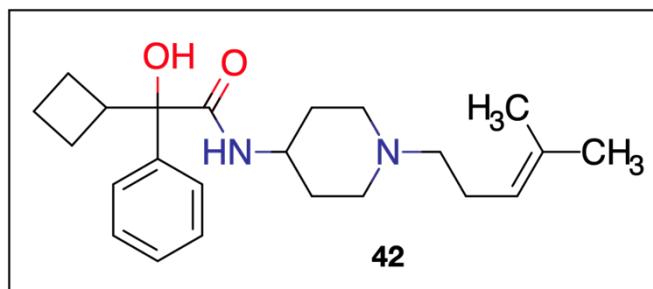


Figure 24 : Structure chimique du composé pionnier de la série chimique des dérivés de l'acétamidopipéridine de M₃. Mitsuya *et al.*⁸⁹

qu'un cycle aromatique comme le phényle. Tous ces dérivés ont montré de bonnes affinités pour le récepteur muscarinique, mais le cyclopentyle (composé **43**) s'est distingué par une

Par la suite, l'équipe a étudié l'impact de la chiralité sur l'activité des composés et a observé une différence d'activité marquée entre les deux énantiomères, l'énantiomère S étant environ 100 fois moins actif que l'énantiomère R (Tableau 2). D'un point de vue structural, l'énantiomère R adopte une conformation dans laquelle le cycle aromatique s'insère dans la sous-poche hydrophobe, tandis

Tableau 2 : Mesure de l'affinité de liaison (en K_i) des deux énantiomères ainsi que du mélange racémique du composé 43 pour les récepteurs M₁, M₂ et M₃, rapporté par Mitsuya *et al.*⁸⁹

Composé	Affinité de liaison (K _i , nM)			Sélectivité	
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₁ /M ₃	M ₂ /M ₃
43 (R)	19	490	4,2	4,5	120
43 (S)	1700	15 000	540	3,1	28
43 <i>r</i>	25	760	6,5	3,8	120

que le groupe cyclopentyle est orienté vers le vestibule extracellulaire. En revanche, l'énantiomère S positionne le groupe cyclopentyle dans la sous-poche hydrophobe, avec le phényle orienté vers le vestibule extracellulaire. La différence d'activité peut s'expliquer notamment par la nature des interactions au sein du site de liaison. En effet, bien que le cyclopentyle puisse s'insérer dans la sous-poche hydrophobe qui reste quelque peu étroite, les cycles aliphatiques sont généralement plus encombrants et ne forment pas d'interactions aromatiques avec le résidu Trp 6.48, contrairement aux cycles aromatiques. Cet encombrement et cette absence d'interaction aromatique pourraient ainsi expliquer la réduction significative de l'activité observée pour l'énantiomère S par rapport à l'énantiomère R.

Tableau 3 : Mesure de l'affinité de liaison des deux énantiomères des composés 44 et 45 pour les récepteurs M2 et M3, rapporté par Starck *et al.*^{77,78}

Composé	R ₁ /R ₂	Affinité de liaison (K _i , nM)	
		M ₃	M ₂
44 (R)	Ph/c-hexyl	0,20	2,0
44 (S)	Ph/c-hexyl	3,2	20
45 (R)	Ph/3-pyridyl	0,25	0,79
45 (S)	Ph/3-pyridyl	13	50

D'autres équipes de recherche ont obtenu des résultats similaires en explorant l'impact de la chiralité sur l'affinité des composés pour les récepteurs muscariniques. Par exemple, Starck *et al.*, dans le cadre de la recherche d'un traitement contre l'hyperactivité vésicale en 2005⁷⁷ et contre la BPCO en 2008⁷⁸, au sein de leur étude des dérivés d'alkyne-quinuclidine, ont démontré qu'avec deux cycles distincts, tels qu'un phényle et un cyclohexyle (composé **44**) ou une pyridine (composé **45**), la chiralité entraînait une augmentation d'affinité d'un facteur 10 pour les récepteurs muscariniques M₃ et M₂ (Tableau 3).

Enfin, dans un dernier exemple, en 2011, dans le cadre de la recherche de nouveaux antagonistes du récepteur muscarinique M₃ pour le traitement de la BPCO, Mete *et al.* ont conçu une série de nouvelles structures chimiques à partir de l'**acide phénylpropionique**, analogue de l'acide mandélique (Fig. 25). Dans ces dérivés, le groupe

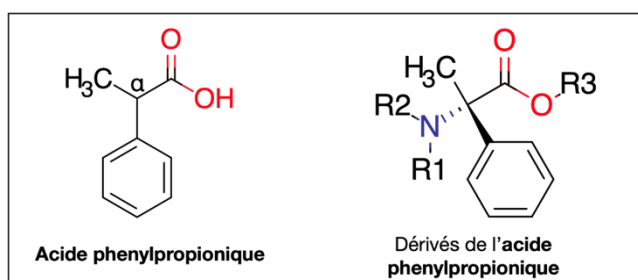


Figure 25 : Structure chimique de l'acide phénylpropionique et échafaudage de la série chimique des antimuscariniques dérivés de l'acide phénylpropionique de Mete *et al.*⁷²

hydroxyle de l'acide mandélique a été remplacé par un groupe méthyle en position α par rapport au groupe ester ⁷². Bien que le groupe hydroxyle soit reconnu comme un donneur de liaison hydrogène crucial au sein du récepteur muscarinique, les auteurs ont exploré le potentiel d'une nouvelle série de composés amino-esters en substituant ce groupement par un méthyle ⁷².

Dans cette série chimique, les auteurs ont principalement exploré la diversification des substituants R1 et R2 en utilisant des groupements aliphatiques (diméthylamine, dipropylamine) et cycliques (pyrrolidine, pipéridine, azépine, thiamorpholine, etc.). Les chimistes ont, ainsi, examiné l'effet de la stéréochimie du centre quaternaire situé en position α du groupe ester sur l'activité du composé. Après séparation du précurseur par HPLC chirale, les deux énantiomères de l'ester ont été convertis en **47**, analogues du bromure d'**aclidinium**. Les résultats ont révélé une activité nettement supérieure pour l'énantiomère (S,R) avec une pIC_{50} pour M3 de 10,3, contre une pIC_{50} de 8,3 pour l'énantiomère (R,R), soit une différence de K_i de deux ordres de grandeur (un facteur de 100).

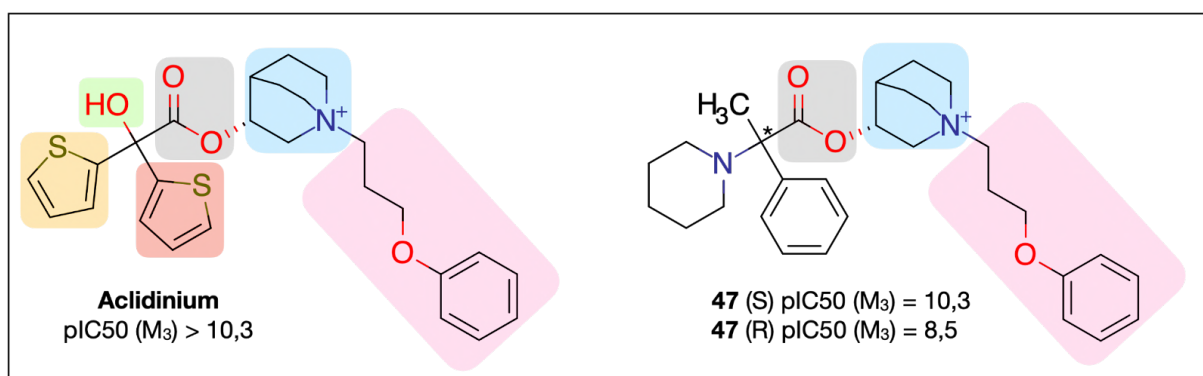


Figure 26 : Structures chimiques de l'acridinium et du composé 47 associées à leur affinité pour le récepteur M3 (en pIC_{50}). Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Sur le plan structural, de nouveau, l'énantiomère (S,R) correspond à la conformation qui s'insère de manière optimale dans la sous-poche hydrophobe du récepteur muscarinique, avec le cycle aromatique enfoui profondément, tandis que la pipéridine est orientée vers le vestibule extracellulaire. En revanche, l'énantiomère (R,R) positionne la pipéridine dans la sous-poche hydrophobe tandis que le phényle est orienté vers le vestibule extracellulaire.

Par ailleurs, il est intéressant de noter la comparaison d'affinité que font Mete *et al.* entre le **bromure de glycopyrronium** ($pIC_{50} = 9,9$) et son analogue chimique, le composé **46**, où le groupe hydroxyle est remplacé par un groupe méthyle ($pIC_{50} = 8,8$). Cette différence d'un point de pIC_{50} indique que, bien que le donneur de liaison hydrogène contribue à renforcer l'affinité pour le récepteur, il n'est pas indispensable à l'activité antimuscarinique. La perte de cette interaction résulte en une affinité légèrement réduite, mais le composé conserve son potentiel antagoniste.

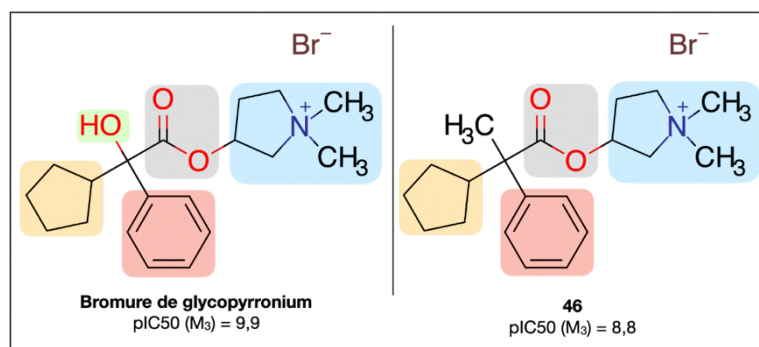


Figure 27 : Structures chimiques du bromure de glycopyrronium et du composé 46 associées à leur affinité pour le récepteur M3 (en pIC_{50}). Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Deux ans plus tard, Mete *et al.* ont revisité leur série de composés, soulignant que la construction du centre chiral au niveau du carbone quaternaire présentait des défis synthétiques importants, constituant ainsi un obstacle à la synthèse rapide d'analogues⁷³. Afin de surmonter cette difficulté tout en conservant les profils biologiques prometteurs de leurs molécules, ils ont simplifié la structure en combinant les groupes cyclopentyle et méthyle du composé **48** en un cycle cycloheptyle. Cette modification a permis d'éliminer le centre chiral, conduisant à la synthèse du dérivé simplifié **49**.

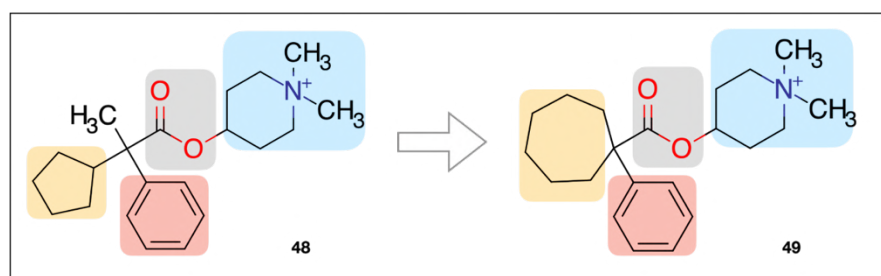


Figure 28 : Structures chimiques du composé asymétrique pionnier de Mete *et al.* et de son analogue cycloheptyle achiral. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

2.3.2. Les tricycles

Jusqu'ici, nous avons vu l'hyoscyamine et la scopolamine comme les deux principaux produits naturels avec des propriétés pharmacologiques antimuscariniques. Toutefois, un troisième produit naturel a été découvert plus tardivement en 1967 : l'**himbacine**, isolé de l'écorce de magnolias australiens appartenant au genre *Galbulimima*¹³⁶. L'**himbacine** est un alcaloïde pipéridine comportant un système tricyclique décahydronaphthofuranone. Sur le plan pharmacologique, l'**himbacine** agit comme un antagoniste sélectif du récepteur muscarinique M₂¹³⁷.

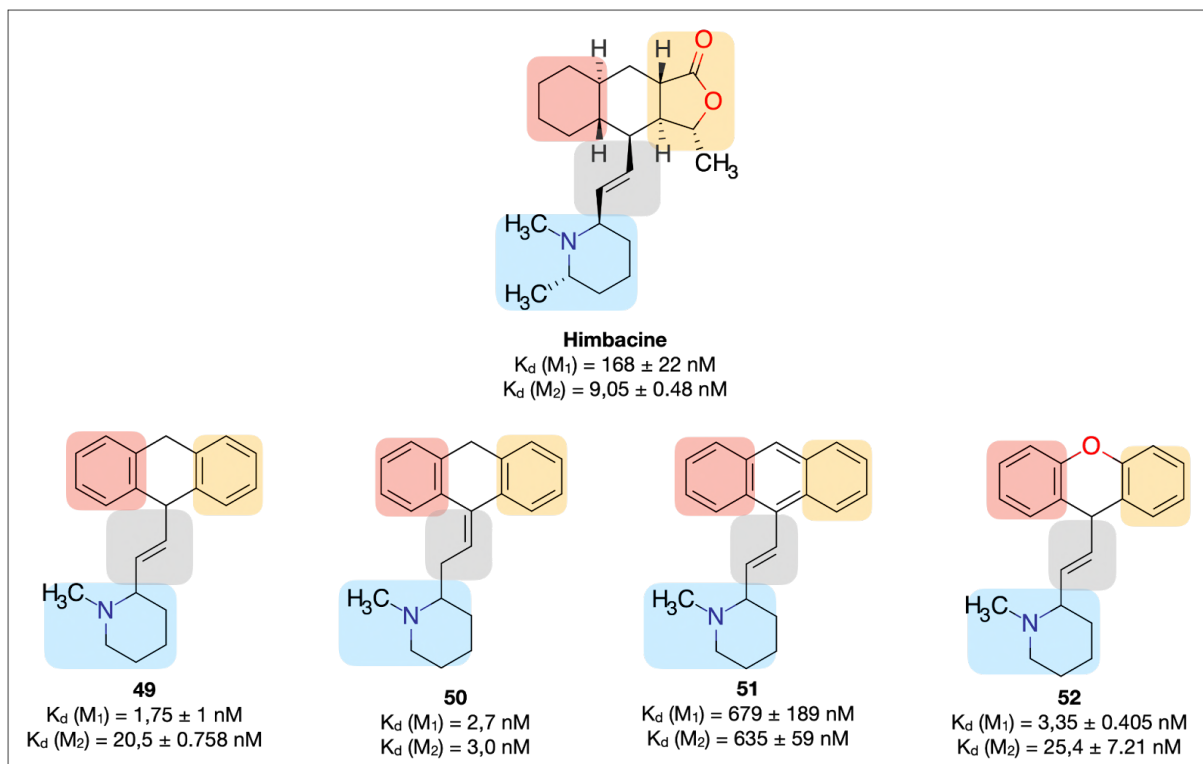


Figure 29 : Structures chimiques de l'himbacine et des composés synthétiques tricycliques analogues avec leur affinité respective pour les récepteurs M₁ et M₂. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Nous retrouvons dans la littérature scientifique le développement de plusieurs séries chimiques dérivées de l'**himbacine** notamment dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson^{87,88,138-141}. La pharmacomodulation de l'**himbacine** a montré, notamment que le retrait du cycle décahydronaphthalène (décaline) de l'**himbacine** a conduit à une diminution notable de son affinité et de sa sélectivité. Il a, ainsi, été suggéré qu'un substituant tricyclique pourrait mieux reproduire la portion hydrophobe de l'**himbacine**. Cette observation a ainsi motivé la conception et la synthèse de divers analogues tricycliques, inspirés par la structure chimique de l'**himbacine**⁸⁷.

Ainsi, dans une seconde série d'analogues, un motif dihydroanthracène a été introduit pour remplacer le système tricyclique original. Le composé **50** obtenu a révélé une excellente affinité nanomolaire, à la fois pour les récepteurs M₁ et M₂. L'isomère **51** a également montré une affinité élevée, de l'ordre d'une dizaine de nanomolaires. En revanche, lorsque l'anthracène était utilisé comme substituant (composé **52**), l'affinité diminuait à environ 650 nM, tout en restant inférieure au seuil micromolaire. Enfin, l'utilisation d'un substituant xanthène (composé **53**) a permis d'atteindre des affinités nanomolaires significatives pour les récepteurs M₁ et M₂.

Ces résultats suggèrent qu'un système tricyclique est compatible avec le site orthostérique du récepteur muscarinique, et ce, d'autant plus, s'il conserve une certaine flexibilité pour s'adapter à la poche de liaison. Ce motif tricyclique est d'ailleurs fréquemment rencontré dans la littérature scientifique sur les composés antimuscariniques^{79,82,102-104,126,142}. Il se retrouve notamment chez les esters et amides de quinuclidines^{82,126}, ainsi qu'à travers le tricycle xanthène retrouvé dans le composé **55** et la **propanthéline**, ou encore dans les structures du **flupentixol** et du **zuclopenthixol**, qui intègrent un tricycle thioxanthène. De plus, nous observons également un motif tricycle de type dibenzocycloheptène dans des molécules comme le composé **56**, ou avec les antidépresseurs tricycliques tels que l'**amitriptyline**. Enfin, nous notons également le tricycle fluorenole retrouvé dans le composé **54**, dont la particularité réside dans la présence d'un groupe hydroxyle capable de former des liaisons hydrogène, similaire à celui observé dans le **QNB**.

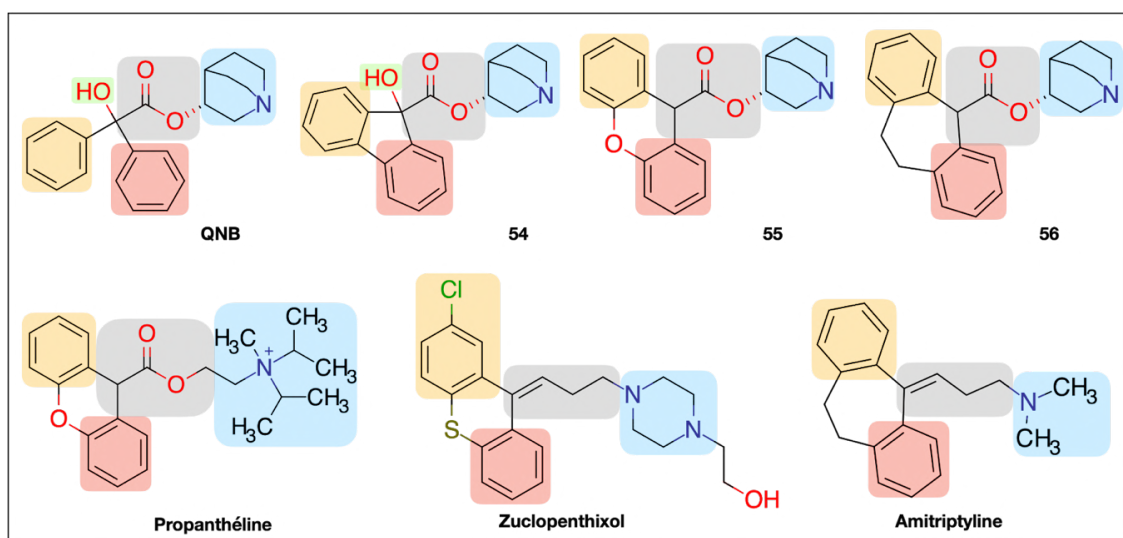


Figure 30 : Structures chimiques de composés antimuscariniques comprenant une sous-structure tricyclique. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Parmi les composés tricycliques, la **pirenzépine** se distingue nettement par sa structure unique de benzodiazépine fusionnée à une pyridine, conférant à cette molécule des propriétés d'antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques de type M_1 ¹⁴³. Commercialisée sous le nom de Gastrozepin, la **pirenzépine** est utilisée dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux en raison de sa capacité à réduire la sécrétion d'acide gastrique et à diminuer les spasmes musculaires par inhibition des stimulations cholinergiques au niveau stomacale et intestinale. Plusieurs analogues de la **pirenzépine** ont été développés parmi lesquels nous pouvons citer la **télezenpine**¹⁴⁴, où le cycle benzénique est remplacé par son bioisostère, le thiophène, ainsi que l'**AFDX-384**, un antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M_2 et M_4 , étudié pour son potentiel dans le traitement de la démence et de la schizophrénie¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

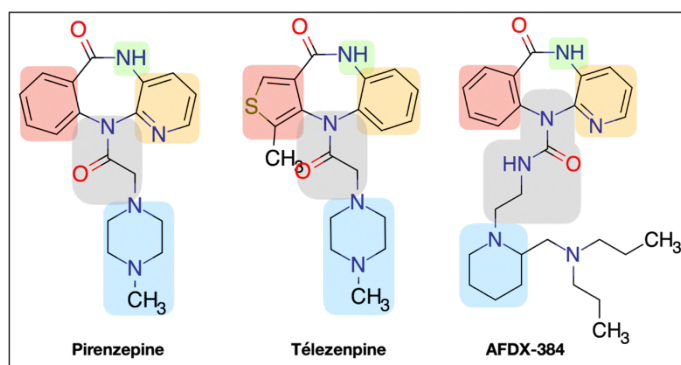


Figure 31 : Structures chimiques de la pirenzepine, la télezenpine et l'AFDX-384. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Suno *et al.*, les mêmes cristallographes qui ont résolu la structure tridimensionnelle du récepteur M_2 en complexe avec la **N-methylscopolamine** et le **QNB** ont également résolu M_2 en complexe avec l'**AFDX-384**²¹. La superposition structurale entre les complexes **QNB**- M_2 et **AFDX-384**- M_2 révèle un mode de liaison globalement similaire, bien que certaines différences notables soient observées. Concernant les interactions communes, il est observé que la poche hydrophobe du récepteur muscarinique est partagée par un cycle benzénique, tant dans le cas du **QNB** que de l'**AFDX-384**. Il est également intéressant de noter que, bien que la structure 2D de l'**AFDX-384** suggère le contraire, l'Asn 6.52 interagit non pas avec le carbamate mais avec le lactame de l'antagoniste (Fig. 32). Plus précisément, l'hydrogène de l'azote du lactame forme une liaison hydrogène donneuse avec le carbonyle de la chaîne latérale de l'Asn 6.52, tandis que l'oxygène du carbonyle du lactame établit une liaison hydrogène accepteur avec l'hydrogène de l'azote de l'asparagine. Enfin, au sein de la boîte aromatique du récepteur, la pipéridine de l'**AFDX-384**, supposée être protonée et donc chargée positivement, interagit avec le carboxylate de l'Asp 3.32.

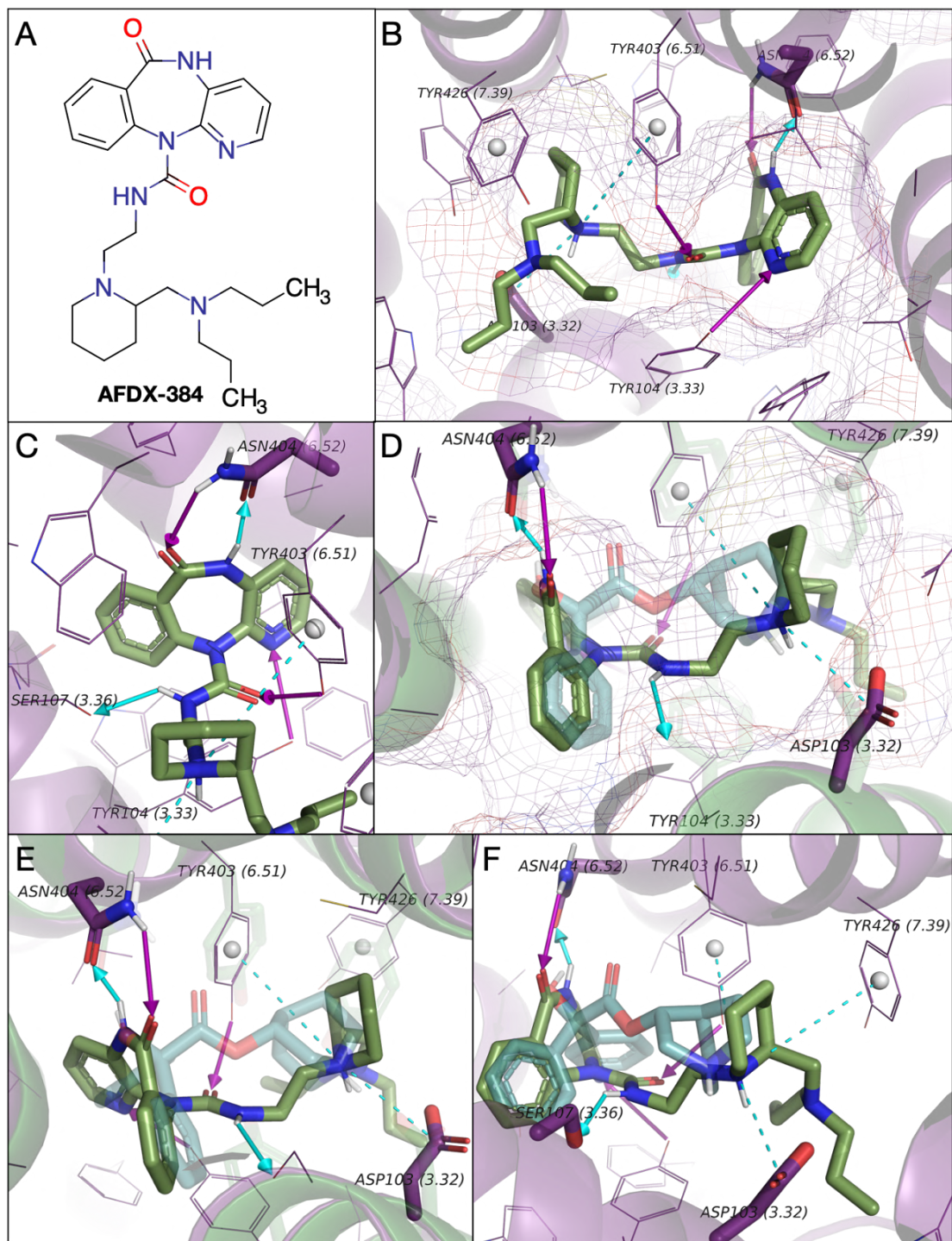


Figure 32 : Mode de liaison de l'AFDX-384 au récepteur muscarinique M₂. (A) Structure chimique de l'AFDX-384. (B) Vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. M₂ est en violet tandis que AFDX-384 est en vert. Les liaisons hydrogène donneur (cyan) et accepteur (violet) sont représentées par des flèches. Les interactions de type cation-π et pont salin sont représentées par des tirets cyan. (C) Vue du site de liaison depuis l'hélice transmembranaire TM7. (D) Superposition du complexe QNB-M₂ (en bleu) avec le complexe l'AFDX-384-M₂, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. (E) Vue du site de liaison depuis l'hélice transmembranaire TM3. (F) Vue du site de liaison depuis l'hélice transmembranaire TM3. Structures du complexe QNB-M₂ et du complexe AFDX-384-M₂ résolus par Suno et al. (PDB: 5ZKB et 5ZK3)²¹. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

En outre, des interactions supplémentaires non observées avec les précédents antagonistes muscariniques sont également observables. Tout d'abord, l'azote de la pyridine établit une liaison hydrogène en tant qu'accepteur avec le groupement hydroxyle du phénol de la Tyr 3.33 (Fig. 32 B et C). Ensuite, le carbonyle du carbamide interagit par liaison hydrogène accepteur avec le groupe hydroxyle de la Tyr 6.51 (Fig. 32 B, C et E). Enfin, l'azote porteur d'un hydrogène du groupement carbamide (aussi appelé "urée"), forme une liaison hydrogène donneuse avec l'oxygène du groupement hydroxyle de la chaîne latérale de la Ser 3.36 (Fig. 30 B, C et E).

Enfin, la structure chimique de l'**AFDX-384** se distingue de celle de la **pirenzépine** notamment par la présence d'un fragment supplémentaire, à savoir un groupement dipropylaminométhyle ramifié à la pipéridine (Fig. 32A). Sur le plan structural, contrairement au **QNB** et aux autres antagonistes, cette ramification dipropylaminométhyle de l'**AFDX-384** empêche la formation, par les résidus de la boîte aromatique, d'un "couvercle" sur le ligand, exposant ainsi le site orthostérique au vestibule extracellulaire. Cette configuration pourrait expliquer certaines des différences fonctionnelles observées entre l'**AFDX-384** et d'autres antagonistes muscariniques classiques (voir Fig. 32).

Pour finir sur les tricycliques, nous souhaitons évoquer une dernière classe d'antimuscariniques tricycliques ayant conduit à la synthèse de nombreux composés encore largement utilisés aujourd'hui, celle des pipérazinyldibenzazépines¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Cette série comprend plusieurs dérivés structuraux notables :

- La **clozapine**, un dérivé de la dibenzodiazépine, qui est largement utilisée comme antipsychotique atypique.
- L'**olanzapine**, où un cycle thiophène remplace l'un des cycles phényles, apportant des propriétés pharmacologiques distinctes.
- La **loxapine** et l'**amoxapine**, qui appartiennent aux dibenzoxazépines, se distinguent par leur cycle oxazépine.
- La **quétiapine**, un dérivé de la dibenzothiazépine, qui est couramment prescrit pour le traitement des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie et le trouble bipolaire.

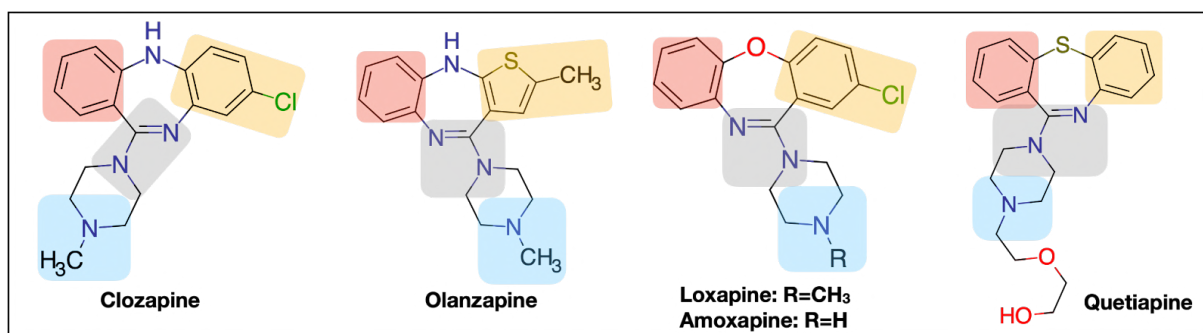


Figure 33 : Structures chimiques de dérivés pipérazinyldibenzazépines antimuscariniques. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques^{148,150}.

2.3.3. Les biphenyles

Jusqu'ici nous avons appris, en reprenant les RSA des principes de chimie médicinale de Foyes, qu'essentiellement, un antimuscarinique est constitué de R1 et R2 (Fig. 13) qui sont des cycles identiques ou distincts. Notre modèle de RSA des antimuscariniques ajoute que l'un des cycles R1 ou R2 est l'ancre hydrophobe dans la mesure où il est enfoui dans une sous-poche hydrophobe du site orthostérique et l'autre est orienté vers le vestibule extracellulaire et que ces deux cycles peuvent également former un tricycle sans en altérer l'activité (tant qu'il n'est pas complètement plat). Cependant, il a été découvert en 1998 qu'il existait une alternative à cet échafaudage, non couverte par les RSA des principes de chimie médicinale de Foyes, impliquant une ancre hydrophobe sous forme de biphényle (composé **56**). En effet, Naito *et al.* du laboratoire Yamanouchi Pharmaceutical ont développé une série d'antagonistes du récepteur M₃ pour le traitement de l'incontinence urinaire⁸¹ où leurs composés intégraient une pipéridine ou une quinuclidine comme tête cationique, reliée par un carbamate à un biphényle comme ancre hydrophobe. Les composés obtenus présentaient des constantes d'inhibition K_i de l'ordre du subnanomolaires. En 2008, cette série chimique est élargie et brevetée par le même laboratoire, cette fois orientée vers le traitement de la BPCO et de l'asthme¹⁵¹. Dans cette nouvelle série, la tête cationique et le *linker* restaient inchangés, mais le deuxième cycle du biphényle pouvait être substitué par divers hétérocycles tels qu'un groupement thiényl, pyridyle, pyrazinyle, thiazolyle, ou pyrazolyle.

Une décennie plus tard, Liu *et al.* entreprennent le développement d'antagonistes sélectifs du récepteur M₃ par rapport au M₂, afin de minimiser les effets secondaires cardiaques¹⁵². Leur stratégie de *rational drug design* consiste en une approche *structure-based* s'appuyant sur l'étude des structures tridimensionnelles des complexes **QNB**-M₂ (*Homo sapiens*) et **tiotropium**-M₃ (*Rattus norvegicus*)¹⁵³. Les auteurs notent une différence au niveau du site orthostérique à exploiter : une phénylalanine (Phe181) dans la boucle extracellulaire du récepteur M₂, remplacée par une leucine (Leu225) dans le récepteur M₃ (Fig. 34).

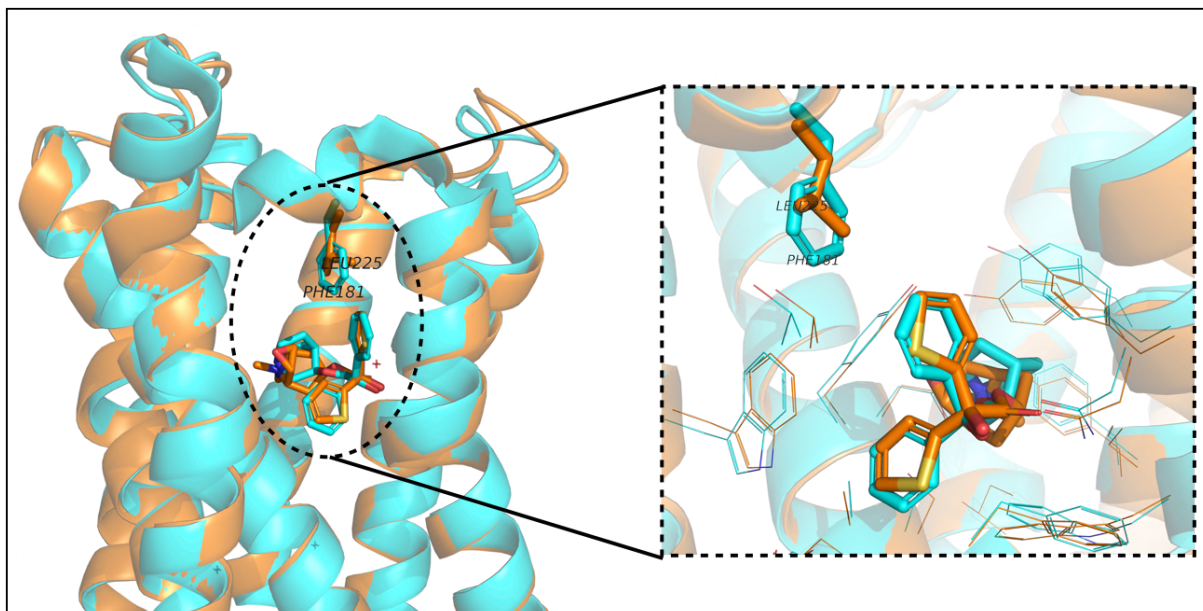


Figure 34 : Position non conservée dans le site orthostérique entre le récepteur M₂ et M₃. Structure du complexe QNB-M₂ (Homo sapiens) en cyan résolu par Suno et al. (PDB: 5ZK3) et structure du complexe Tiotropium-M₃ (Rattus norvegicus) en orange résolu par Kruse et al. (PDB: 4DAJ)¹⁵³. Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

Liu *et al.* ont d'abord conçu des analogues du QNB avec des groupes aryles élargis, volumineux orientés vers le vestibule extracellulaire, utilisant des substituants tels que le méthylthiényl, benzothiényl (composé **57**), et méthylbenzothiényl afin de provoquer un clash stérique avec la Phe181 de M₂. Cependant, ces analogues n'ont pas montré de sélectivité significative pour M₃ par rapport à M₂, probablement, selon les auteurs, en raison de la flexibilité du récepteur muscarinique permettant d'éviter une collision avec la Phe181.

Pour surmonter cette limitation, ils ont revisité l'échafaudage biphenyle en utilisant un carbamate comme *linker* pour rigidifier la molécule. Afin de garantir une interaction défavorable avec la Phe181, un substituant fluor en position para du premier phényle a été introduit. Le composé final a démontré une affinité remarquable pour M₃ ($K_i = 0,2$ nM) tout en réduisant la liaison à M₂ ($K_i = 21$ nM), soit une sélectivité de 105 fois pour M₃. Des analogues chlorés, bromés, et trifluorométhylés ont également montré une préférence pour M₃, mais avec une sélectivité moindre.

Poursuivant ces optimisations, Liu *et al.* ont exploré une version où la quinuclidine était remplacée par une N-méthylscopine, et le phényle terminal par un thiophène, aboutissant au composé **BS46**. Ce dernier présentait une K_i pour M_3 de 27 pM contre 660 pM pour M_2 , soit une sélectivité encore plus marquée.

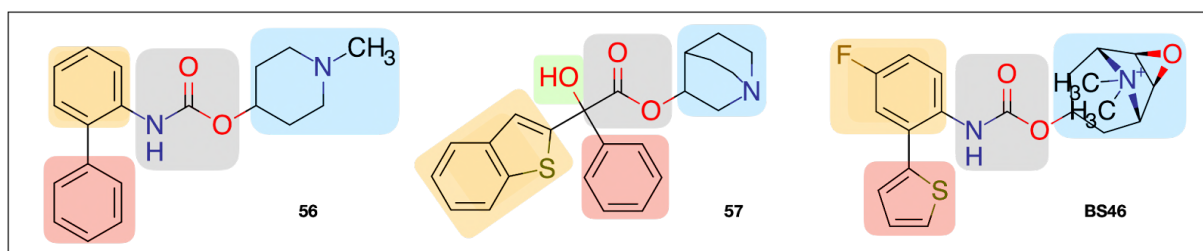


Figure 35 : Structures chimiques de composés antimuscariniques dérivés de biphenyles ou précurseurs des dérivés de biphenyles. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

Suite à ces résultats prometteurs, Liu *et al.* ont résolu la structure tridimensionnelle du complexe récepteur M_3 et lié au ligand **BS46** (PDB: 5ZKC)¹⁵². En comparant cette structure avec celle du complexe M_5 -**Tiotropium**, nous observons une superposition parfaite des fragments N-méthylscopine au sein de la cage aromatique du site orthostérique (Fig. 36). De plus, le carbonyle du **BS46** établit, également, une liaison hydrogène avec le résidu Asn 6.52, similaire à ce qui est observé avec le complexe M_5 -**Tiotropium**. Un autre point clé relevé par cette étude est la superposition des ancres hydrophobes où le thiophène terminal du **BS46** s'insère de manière analogue à l'un des thiophènes du **tiotropium** dans la sous-poche hydrophobe du récepteur.

Ces découvertes structurales ont ouvert la voie à une optimisation supplémentaire de la série biphenyle, afin de maximiser la sélectivité de M_3 par rapport à M_2 . En conséquence, des efforts de recherche ont été relancés plusieurs années plus tard pour développer des analogues encore plus sélectifs, minimisant ainsi les effets secondaires cardiaques associés à l'inhibition du récepteur M_2 , tout en maintenant une puissante inhibition des récepteurs M_3 ^{63,94}.

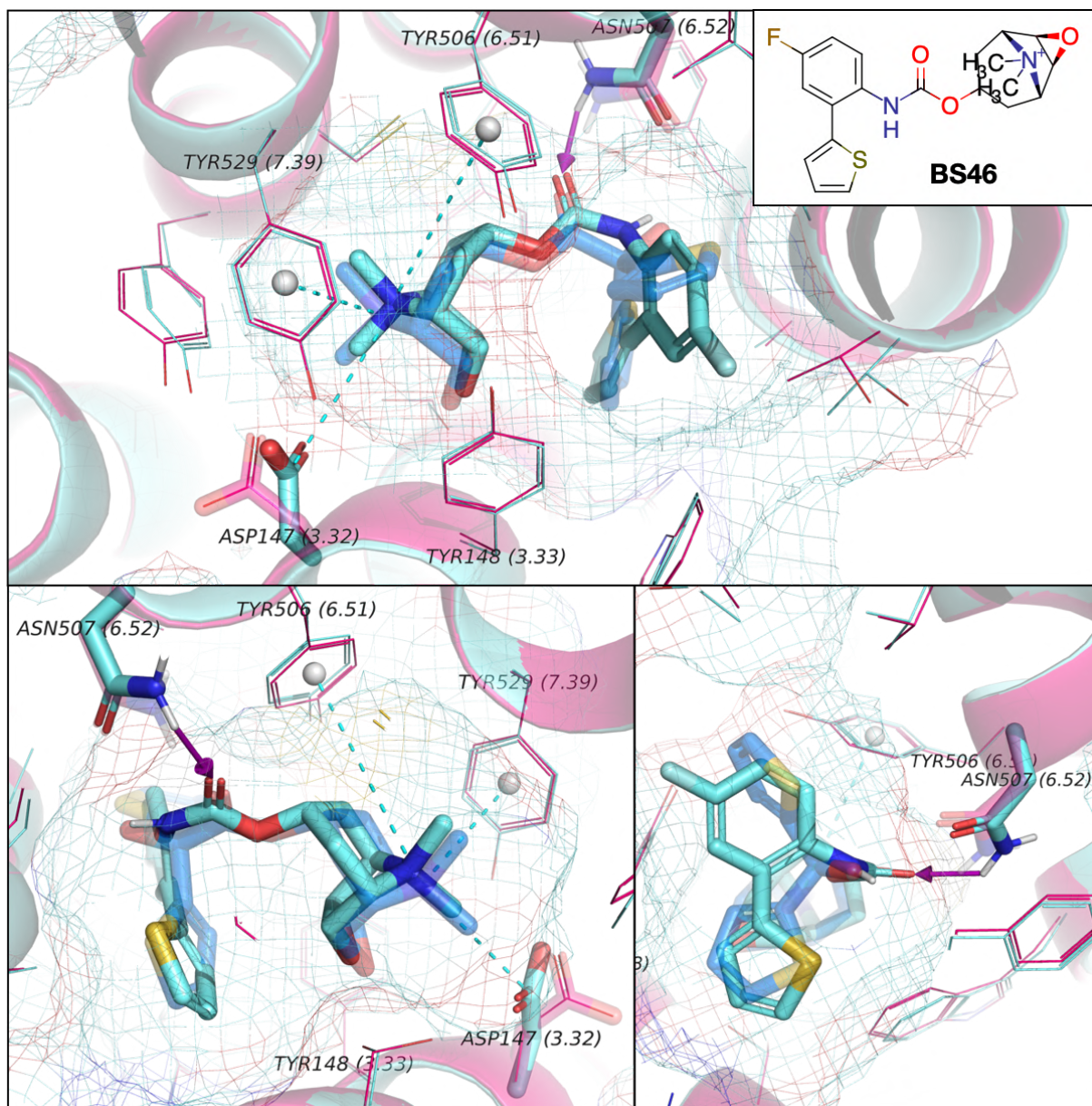


Figure 36 : Superposition du complexe BS46-M3 avec le complexe Tiotropium-M₅. Structure tridimensionnelle de M₃ (cyan) et M₅ (rose), représentée en ruban. Le site orthostérique est représenté en maille avec les résidus représentés en lignes ou bâtons. Les molécules BS46 (cyan) et tiotropium (bleu) sont représentées en bâtons. En haut, vue du site de liaison depuis le vestibule extracellulaire. En bas à gauche, vue du site de liaison depuis le centre du domaine transmembranaire du récepteur. En bas à droite, vue du site de liaison depuis l'hélice transmembranaire TM5. Les liaisons hydrogène accepteur (violet) est représentée par une flèche. Les interactions de type cation- π et pont salin sont représentées par des tirets cyans. Structure du complexe BS46-M3 résolue par Liu et al. (PDB: 5ZHP). Structure du complexe tiotropium-M5 résolue par Vuckovic et al. (PDB: 6OL9). Images produites avec le logiciel de visualisation moléculaire open-source PyMOL (<https://www.pymol.org/>).

3. La convergence des RSA : diversité des structures, unité des principes

Pour conclure sur les RSA des antimuscariniques, il apparaît clairement qu'une grande diversité de structures chimiques, bien que distinctes en apparence, partagent une architecture tridimensionnelle commune nécessaire pour exercer une activité antimuscarinique. Cette architecture repose sur trois éléments essentiels : une tête cationique positionnée au sein de la cage aromatique du récepteur, une ancre hydrophobe, de préférence aromatique, insérée dans la sous-poche hydrophobe du site orthostérique, et un *linker* reliant ces deux éléments, idéalement capable de former des liaisons hydrogène.

Ainsi, la conception des composés antimuscariniques peut être comparée à un jeu de construction moléculaire, où l'on assemble ces trois briques structurales. Par exemple, en sélectionnant un dichlorobenzène comme ancre hydrophobe, un amide comme *linker*, et une 3-fluoropipéridine pour tête cationique substituée par un alkyle tert-butyle, nous obtiendrions le composé **59** qui, selon le modèle de RSA, pourrait présenter une activité antimuscarinique. De manière similaire, en choisissant un trifluorométhylbenzène comme ancre hydrophobe, un amide substitué par un méthylcyclobutyle comme *linker*, et une pyrrolidine pour tête cationique, nous générerions le composé **60** possiblement actif sur les récepteurs muscariniques. Enfin, une combinaison d'un difluorobenzène pour ancre hydrophobe, un glutarimide pour *linker*, et une pipéridine substituée par un bromobenzène pour tête cationique produirait le composé **61** également prometteur comme antimuscarinique.

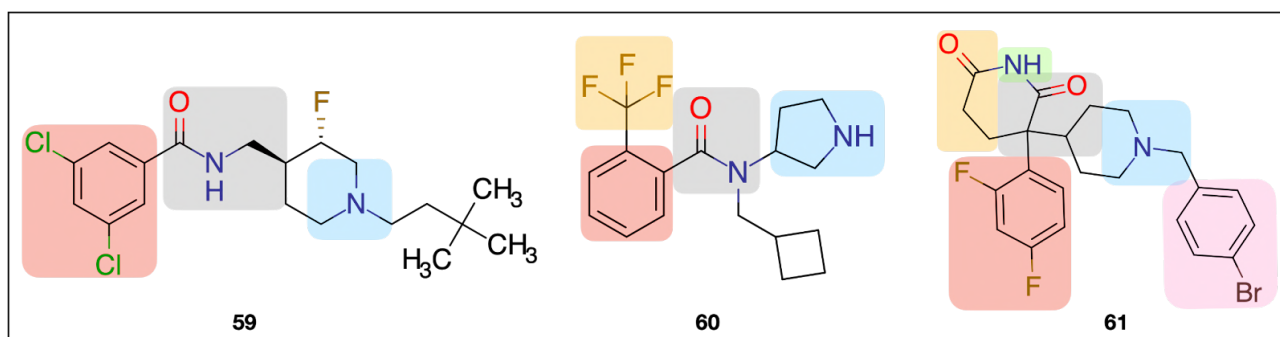


Figure 37 : Structures chimiques de composés conçus dans un autre contexte que le développement d'antimuscariniques mais qui répondent aux RSA des antimuscariniques.

Ces exemples ne sont, en réalité, pas hypothétiques : les composés **59**, **60** et **61** ont été synthétisés à des fins pharmacologiques spécifiques, mais pas initialement ciblées sur les récepteurs muscariniques. Le composé **59** a été conçu comme modulateur des canaux calciques de type T¹⁵⁴, le composé **60** comme inhibiteur des pompes de recapture de la noradrénaline¹⁵⁵, et le composé **61** comme antagoniste des récepteurs à la chimiokine CXCR3¹⁵⁶. Pourtant, au sein des études *in vitro*, chacun de ces composés a été testé sur les récepteurs muscariniques en tant que cible secondaire ("off-target"), révélant des affinités respectives de 8000 nM (IC₅₀), 4300 nM (K_i), et moins de 1 nM (IC₅₀). Pour le composé **61**, les auteurs révèlent que c'est la ressemblance structurelle de leur composé avec le **dexetimide**, un antimuscarinique découvert par Janssen Pharmaceutica en 1968 et commercialisé sous le nom de "Tremblex" pour traiter la parkinsonisme induit par les neuroleptiques¹⁵⁷, qui a motivé le test d'affinité de leurs composés avec le récepteur M₁.

En outre, d'autres composés isolés issus de l'extraction des données de la base ChEMBL, souvent développés pour des cibles primaires distinctes, ont été identifiés. Parmi eux, le composé **62**, développé comme antihistaminiques H₁, avec une IC₅₀ de 630 nM, 10 fois

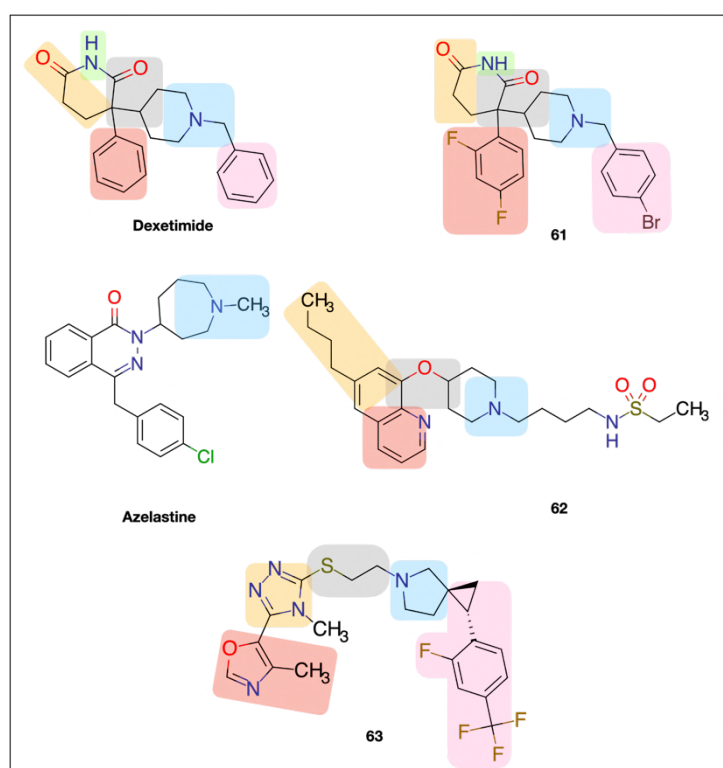


Figure 38 : Structures chimiques de la dexetimide et de l'azelastine ainsi que de composés conçus dans un autre contexte que le développement d'antimuscariniques mais qui répondent aux RSA des antimuscariniques.

moins que l'**azelastine**, antihistaminique H₁, que les auteurs utilisent comme référence dans leur travaux et dont l'affinité mesurée pour le récepteur muscarinique est de 6309 nM¹⁵⁸. Nous pouvons mentionner encore la série des 1,2,4-Triazolyl 5-Azaspiro[2.4]heptanes, représenté par le composé **63**, développé comme antagoniste sélectif du récepteur à la dopamine D₃ avec un K_i allant de 138 à 3162 nM pour le récepteur muscarinique¹⁵⁹.

Troisième partie : Limites des échelles anticholinergiques

1. Approche chimique

1.1. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques du thésaurus de l'ANSM

Le modèle de RSA que nous avons développé s'applique à une large majorité, voire à l'ensemble des molécules classées comme atropiniques selon le thésaurus de l'ANSM (Fig. 39). Ces molécules incluent divers motifs chimiques déjà abordés précédemment.

Parmi celles-ci, nous trouvons des composés comportant un bicyclic quinuclidine (tels que le **clidinium**, la **mequitazine**, la **quinidine** et l'**umeclidinium**), ainsi que des molécules possédant un *linker* avec un groupe acide primaire (comme la **darifenacine**, ou la **disopyramide**) ou un groupe carbamate (**solifenacine**). De nombreuses molécules possèdent également une ancre hydrophobe avec des motifs tricycliques, tels que les neuroleptiques dérivés de phénothiazines, de thioxanthène, de benzodiazépines fusionnées à un cycle benzène, les antidépresseurs tricycliques, ou encore la **cypheptadine** et le **pizotifène**. Par ailleurs, certaines molécules présentent une ancre hydrophobe plus exotique, comme la **pheniltoloxamine**, qui diffère d'un biphenyle ou d'un tricycle par une simple variation structurelle.

Cependant, quelques exceptions méritent d'être soulignées. Par exemple, pour l'**azelastine**, bien que la tête cationique soit clairement identifiée, il reste difficile de prédire avec certitude la manière dont la molécule interagit avec le récepteur muscarinique. Cette difficulté peut être attribuée à l'affinité relativement faible de l'**azelastine** pour le récepteur ayant une IC_{50} de 6309 nM. Un autre cas intéressant est celui du **nefopam**, pour lequel la position de la tête cationique est reconnaissable, mais il demeure complexe de déterminer précisément la conformation de la molécule, de la façon dont elle se lie au sein du site orthostérique. En revanche, la manière dont le **tropicamide** se lie au récepteur muscarinique est clairement identifiable, bien qu'il faille noter que sa structure comporte une pyridine au lieu d'un groupement avec une charge cationique ou capable d'en acquérir une à pH physiologique.

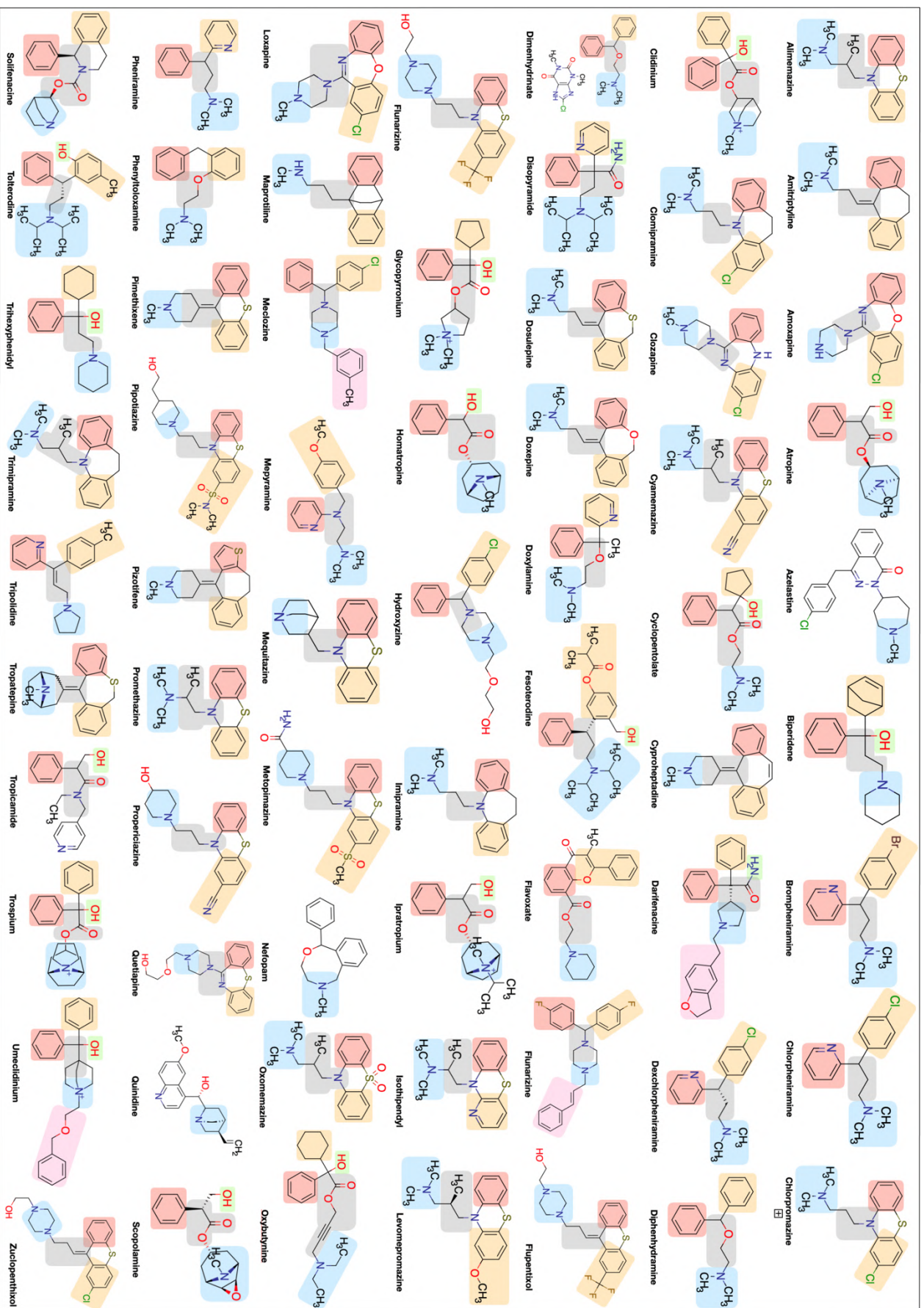


Figure 39 : Structures chimiques des médicaments identifiés comme atropiniques par l'ANSM et surignées selon leur correspondance avec le modèle de RSA.

Une question importante persiste, à savoir si le modèle de RSA peut s'appliquer à des médicaments qui ne sont pas classés comme « atropinique » selon le thésaurus de l'ANSM. En effet, nous identifions certains médicaments qui ne sont pas classés dans cette catégorie présentant une affinité avérée pour le récepteur muscarinique *in vitro*. Parmi ceux-ci, nous pouvons mentionner la **miansérine**, la **sertraline**, la **fluoxétine**, ainsi que la **desloratadine**. Il convient de noter que l'affinité de ces molécules pour le récepteur muscarinique est généralement inférieure à celle qu'ils ont pour leurs cibles principales. En effet, pour des molécules comme la sertraline ou la fluoxétine, les valeurs d'affinité restent supérieures au micromolaire selon les données de bioactivités de la ChEMBL.

L'exemple de la **desloratadine** est particulièrement intéressant car cette molécule présente une affinité de l'ordre du nanomolaire pour le récepteur histaminique H₁, et de l'ordre de la centaine de nanomolaire pour les récepteurs muscariniques, toujours selon les données de bioactivités de la ChEMBL. Pourtant, dans la discussion scientifique de l'approbation de l'Aerius® du 1^{er} juillet 2004, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) précise dans la partie "Aspect toxico-pharmacologique" que :

« Les études précliniques in vitro et in vivo ont clairement montré que l'activité anticholinergique de la desloratadine n'est observée qu'à des concentrations et des doses qui dépassent de loin celles qui présentent une activité antihistaminique. En outre, cette activité de la desloratadine n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique, car le dossier clinique ne contient aucune preuve que la desloratadine ait une activité anticholinergique significative »

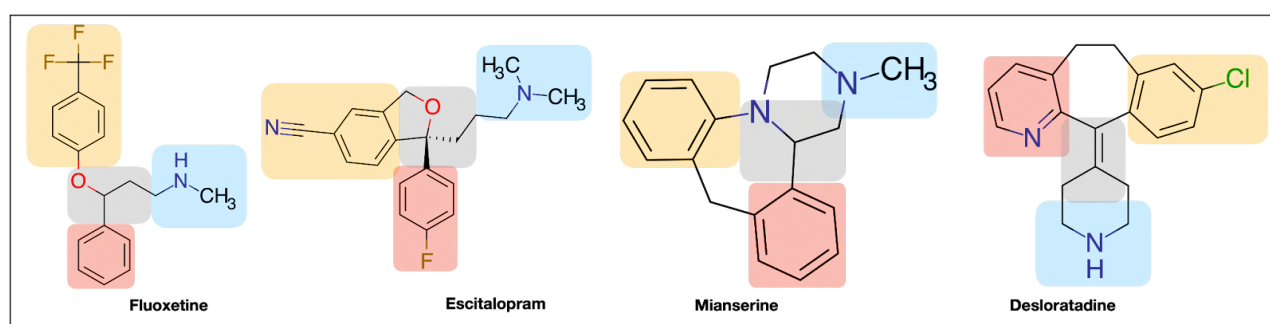


Figure 40 : Structures chimiques de la fluoxétine, l'escitalopram, la miansérine et la desloratadine. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques.

1.2. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques des échelles ACB et CIA

Les composés antimuscariniques, bien qu'extrêmement diversifiés sur le plan chimique, partagent un pharmacophore tridimensionnel complémentaire du site orthostérique des récepteurs muscariniques. L'analyse de la liste des médicaments dits "anticholinergiques" des échelles ACB et CIA de la fiche pratique clinique de l'OMEDIT, révèle une surprenante hétérogénéité de structures chimiques, englobant des molécules aux propriétés et tailles variées, qui ne répondent pas notre à modèle de RSA des antimuscariniques.

Parmi celles-ci, nous pouvons retrouver de très petites molécules comme l'acide valproïque, ou de très grandes telles que la ciclosporine ou la vancomycine. D'autres exemples incluent des antibiotiques bêta-lactamines comme l'ampicilline et la pipéracilline, des oligosaccharides telle que la gentamicine, des stéroïdes comme la prednisolone, la méthylprednisolone ou encore la dexaméthasone, ainsi que des composés plus complexes comme la digoxine (triterpène glycosylé). À cela s'ajoutent toujours plus de structures variées telles que le furosémide, la warfarine, les benzodiazépines (alprazolam, clonazépam, midazolam), la famotidine ou encore le diltiazem, pour lesquelles, aucune de ces structures chimiques n'est compatible avec notre modèle de RSA des antimuscariniques (Fig. 41).

Ces observations soulèvent des interrogations majeures sur la pertinence de qualifier ces composés "d'anticholinergiques" quand bien même ils auraient une activité au-delà de la dizaine de micromolaires. Leur inclusion semble découler de données expérimentales isolées ou de biais méthodologiques, plutôt que d'une véritable activité antimuscarinique intrinsèque. Ainsi, il est raisonnable d'émettre des doutes quant à la valeur scientifique de regrouper ces molécules sous cette classification. Une clarification des critères permettant de définir une activité antimuscarinique serait essentielle, non seulement pour éviter une confusion terminologique, mais également pour garantir une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires en jeu.

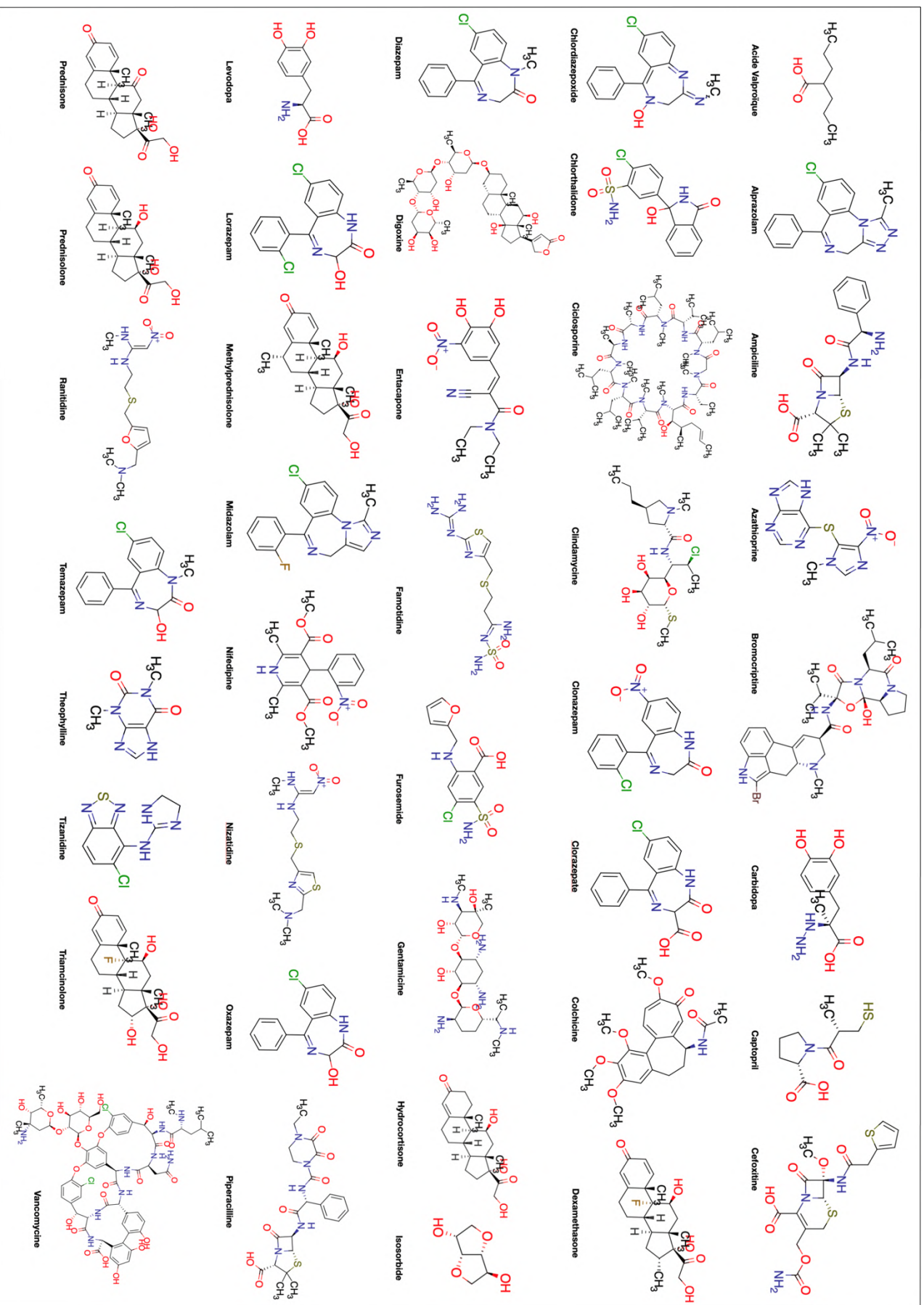


Figure 41 : Structures chimiques des médicaments identifiés comme antimuscariniques "cachés" par les échelles anticholinergiques ACB et CIA et qui ne répondent pas au modèle de RSA des antimuscariniques.

2. Approche méthodologique

Dans le cadre de l'élaboration des échelles anticholinergiques, nous avons présenté précédemment plusieurs méthodes utilisées afin d'évaluer l'impact des médicaments sur la charge anticholinergique. Parmi celles-ci, l'AAS, la mesure de la constante de dissociation et l'avis d'experts constituent fréquemment les trois piliers à l'origine de la liste des médicaments dit "anticholinergiques" au sein des différentes échelles. Cependant, chacune de ces méthodes présente des limites qui peuvent influencer la précision de l'évaluation du risque anticholinergique.

2.1. Limites de la mesure de l'AAS

La mesure de l'AAS est considérée comme le *gold standard* de la quantification de la charge anticholinergique⁴³. Toutefois, cette notion est sujette à confusion dans la littérature scientifique. Comme détaillé précédemment, il existe deux types d'AAS. D'une part, l'AAS consistant à mesurer l'activité anticholinergique du sérum d'un patient sans pouvoir préciser si c'est un médicament, un métabolite ou un état physiologique qui en est responsable, et d'autre part, l'AA que certains articles appellent aussi AAS et qui consiste simplement à mesurer l'activité anticholinergique d'un médicament donné.

Par ailleurs, cette méthode n'est réalisée que dans un nombre limité de laboratoires, ce qui rend les résultats difficilement reproductibles. De plus, les concentrations standardisées utilisées dans ces tests ne permettent pas de représenter celles atteintes au niveau des récepteurs muscariniques dans des conditions physiologiques. En outre, certaines molécules cliniquement reconnues pour leur faible activité anticholinergique présentent, paradoxalement, des valeurs expérimentales d'AA supérieures à celles de médicaments connus pour leur forte activité anticholinergique⁴³. En effet, par exemple (annexe 4), le furosémide montre une AA supérieure à celle de l'hydroxyzine ou de la nortriptyline. Des résultats inattendus et pour les moins surprenant peuvent survenir, comme dans le cas de l'oxybutynine, qui présente une faible activité anticholinergique expérimentale si on considère l'AA mais qui peut provoquer une altération cognitive significative en raison de sa forte distribution cérébrale¹⁶⁰.

Enfin, l'utilisation du ³H-QNB constitue une autre limite. Ce ligand se lie de manière non-spécifique à tous les sous-types de récepteurs muscariniques (M₁-M₅), correspondant

ainsi à l'identification de profils d'affinité spécifiques à chaque sous-type. En outre, l'homogénat cérébral de rat est principalement composé de récepteurs M_1 , M_4 et, dans une moindre mesure, M_2 , ce qui réduit la sensibilité du test aux substances ayant une affinité préférentielle pour les récepteurs M_3 ou M_5 . Cette caractéristique limite la précision des études, notamment celles portant sur l'impact cognitif des médicaments, car les récepteurs M_1 jouent un rôle prépondérant dans les fonctions cognitives.

2.2. Limites de la constante de dissociation

Bien que la méthode *in vitro* de mesure d'affinité soit pertinente et largement utilisée, elle présente plusieurs limites lorsqu'il s'agit de transposer ces résultats à des modèles *in vivo*. En effet, cette méthode ne prend pas en compte des paramètres pharmacocinétiques essentiels tels que la biodisponibilité, la métabolisation en métabolites actifs ou inactifs, ou encore la capacité du médicament à franchir la BHE, un facteur crucial pour l'évaluation des effets centraux anticholinergiques.

Ainsi, bien que la constante de dissociation fournisse une évaluation fiable de l'affinité d'un médicament pour les récepteurs muscariniques et de son potentiel anticholinergique, les interactions pharmacocinétiques complexes justifient la nécessité de compléter cette mesure *in vitro* par des études *in vivo*. Ces dernières permettent une estimation plus précise des effets anticholinergiques dans un contexte clinique.⁴³

2.3. Limites de l'avis d'experts

La méthode d'avis d'experts est soumise à plusieurs limites, dont la principale est la subjectivité inhérente aux jugements cliniques par l'absence de standardisation et d'un consensus scientifique universel, ce qui rend difficile et délicate la reproductibilité des résultats et leur comparabilité d'une étude à une autre ⁴³. Bien que les experts s'efforcent de fonder leurs évaluations sur des données objectives et sur leurs observations cliniques, la variabilité des perceptions individuelles entraîne nécessairement des divergences d'évaluation.

Par ailleurs, l'utilisation d'outils cliniques comme le MMSE, bien qu'il puisse être utile, présente certaines faiblesses en matière de sensibilité. Cet examen ne permet pas toujours de détecter les altérations cognitives subtiles ou les effets cognitifs cumulés à long terme, notamment chez les patients polymédiqués ou ayant des troubles cognitifs

préexistants. Cela rend l'évaluation du risque anticholinergique plus complexe et nécessite souvent des ajustements dans les échelles, en fonction des groupes de patients étudiés.

Dans une étude publiée en 2003, réalisée sur un échantillon de 201 personnes, il a été conclu une corrélation entre un score MMSE diminué et une AAS élevée, de sorte à ce que les patients ayant une AAS supérieur ou égale à 2.8 pmol/ml avaient 13 fois plus de chance d'avoir un score MMSE inférieur à 24 ⁴¹.

Toutefois, cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, elle établit des liens corrélation sans démontrer la causalité. De plus, en raison de la taille très réduite de l'échantillon, les intervalles de confiance sont larges. En outre, la population de l'échantillon n'est pas représentative de la population totale des États-Unis, car il s'agit là, d'une population uniquement issue de la classe ouvrière. Enfin le score MMSE, bien qu'il constitue un outil intéressant dans l'exploration de la fonction cognitive, reste un outil controversé ^{45,161}. En effet, ce score ne présente pas une bonne sensibilité dans la détection des altérations cognitives liées à des médicaments anticholinergiques lors d'une exposition aiguë ou chronique^{162,163}.

Pour réduire la subjectivité, certaines études proposent d'intégrer des données biométriques ou des résultats de tests plus sensibles à l'impact cognitif, comme l'*Impairment Rating Scale* (IRS), permettant d'améliorer la précision des échelles anticholinergiques^{162,163}.

3. Approche pharmacologique

3.1. Limite du dosage et de la posologie

Les échelles anticholinergiques ne prennent pas en compte le dosage et la posologie des médicaments. S'agissant du dosage, il est attendu que l'intensité des effets anticholinergiques soit dose-dépendante, autrement dit qu'elle varie en fonction de la quantité administrée. En effet, par exemple, il est attendu que la prise d'un comprimé de cyamémazine à 25 mg engendre une charge anticholinergique bien moindre que la prise d'un comprimé de 100 mg, soit 4 fois plus dosée. Cependant, les échelles anticholinergiques attribuent un score identique indépendamment de la dose, ce qui

sous-estime l'impact de doses plus élevées. De même, la prise d'un comprimé d'amitriptyline dosé à 25 mg ne peut être équivalente à la prise d'un comprimé de 50 mg en termes de charge, bien que cette différence ne soit pas prise en compte dans l'attribution des scores.

3.2. L'absence de prise en compte des métabolites

Une autre limitation importante des échelles anticholinergiques réside dans leur incapacité à intégrer l'impact des métabolites actifs des médicaments, dont certains possèdent une activité anticholinergique plus marquée que la molécule mère. Par exemple, l'un des principaux métabolites de la clozapine, la norclozapine, présente un effet anticholinergique significativement plus puissant que la clozapine elle-même^{6,39,52,164}. Or, les échelles anticholinergiques, en ne soulignant que le composé d'origine, sous-estiment le risque anticholinergique global auquel le patient est exposé.

Ce manque de prise en compte des métabolites actifs compromet la précision de l'évaluation du risque, surtout pour les molécules dont le produit des dérivés possédant des propriétés pharmacologiques propres. Chez les patients traités par clozapine, la présence de norclozapine, qui franchit la BHE et possède une affinité élevée pour les récepteurs muscariniques, pourrait ainsi exacerber les effets indésirables centraux et périphériques.

De la même manière, l'oxybutynine, un médicament couramment utilisé pour traiter l'hyperactivité vésicale, illustre également les limitations des échelles anticholinergiques en ce qui concernent l'évaluation des métabolites actifs. En effet, l'un des métabolites de l'oxybutynine, la N-déséthyl-oxybutynine, possède un effet anticholinergique considérablement plus puissant que la molécule d'origine. Cette caractéristique souligne l'importance de considérer non seulement la substance active, mais aussi ses métabolites lors de l'évaluation du risque anticholinergique global.

3.3. Limite de la prise en compte de la perméabilité de la BHE

Une autre limitation majeure des échelles anticholinergiques est leur incapacité à prendre en compte la perméabilité des médicaments à la BHE, un paramètre crucial pour évaluer le risque d'effets anticholinergiques centraux. La BHE joue un rôle de filtre biologique essentiel, limitant le passage de certaines molécules vers le système nerveux central

(SNC). En omettant ce paramètre, les échelles peuvent attribuer des scores élevés aux médicaments ayant une faible capacité à franchir la BHE, entraînant une surestimation du risque de symptômes cognitifs et centraux.⁵²

Dans l'échelle ACB, par exemple, des médicaments tels que le furosémide, le captopril, et l'aténolol, alors même que de sérieux doutes peuvent être émis sur leur capacité à bloquer les récepteurs cholinergiques, sont présents dans cette échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques alors qu'il est documenté que ces 3 molécules ne traversent pas la BHE à doses thérapeutiques¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Ainsi, leur classification comme à risque d'effets anticholinergiques centraux est sujet à un manque de pertinence du fait de la pharmacocinétique. Ceci peut mener à la prise de décisions thérapeutiques excessivement prudentes ou à une substitution de médicaments inutiles, basées sur une évaluation erronée du risque cognitif.

Certains articles et thèses^{37,168,169} tentent de justifier la classification de médicaments ne traversant pas la BHE, comme le furosémide, le captopril ou l'aténolol, en postulant qu'ils pourraient induire des effets anticholinergiques centraux via une augmentation de la perméabilité de la BHE avec l'âge ou dans le cadre de troubles cognitifs. Bien que l'hypothèse d'une perméabilité accrue soit parfois avancée pour expliquer l'apparition d'effets centraux inattendus chez les patients âgés ou cognitivement vulnérables, ce paramètre est en réalité très difficile à standardiser. La perméabilité de la BHE est soumise à d'importantes variations intra-individuelles, liées à des facteurs biologiques complexes et hétérogènes, rendant la prédiction de cette perméabilité difficilement quantifiable et son impact clinique incertain.

À ce jour, aucune étude rigoureuse n'a pu démontrer de manière convaincante que le furosémide, ou d'autres médicaments similaires classés comme anticholinergiques à certaines échelles, parviennent à franchir la BHE et participer à un syndrome anticholinergique central. L'absence de preuve d'un tel passage remet en question la pertinence de classer ces molécules comme à risque d'effets anticholinergiques centraux.

3.4. La voie d'administration

Outre la BHE, d'autres caractéristiques pharmacocinétiques ne sont pas prises en compte par les échelles anticholinergiques, telles que le passage systémique ou non de puissants

anticholinergiques administrés par voies inhalée ou locale. C'est l'exemple de l'échelle CIA (ou AIS) qui présente le bromure d'ipratropium, médicament uniquement administré par voie inhalée, comme à haut risque anticholinergique (Score 3). D'un point de vue de la structure chimique, l'ipratropium, tout comme la majorité des anticholinergiques indiquées dans la BPCO, présente un ammonium quaternaire polarisant la molécule qui, par conséquent, limite son passage des membranes biologiques. Selon le Vidal (<https://www.vidal.fr/medicaments.html>) quant au bromure d'ipratropium :

"la quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime, et les taux sériques faibles correspondent à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie, très faiblement absorbée par voie digestive. De ce fait, les portions de dose de bromure d'ipratropium avalées ne contribuent pas de manière importante à l'exposition systémique"

Ainsi, bien que l'ipratropium soit un anticholinergique puissant, les données pharmacocinétiques indiquent que son passage systémique est très limité lorsqu'il est administré par voie inhalée. Par conséquent, ce médicament ne devrait pas être considéré comme un facteur de risque de syndrome anticholinergique dans cette échelle.

3.5. Un manque d'exhaustivité

Une autre limite notable de certaines échelles anticholinergiques, notamment l'échelle ACB, réside dans l'absence de certaines molécules dont le mécanisme d'action repose directement sur des propriétés anticholinergiques. Par exemple, le bipéridène, utilisé dans le traitement des symptômes extrapyramidaux liés aux troubles parkinsoniens, agit en antagonisant directement les récepteurs cholinergiques. De même, la tropatépine est également employée pour sa capacité à bloquer l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques, contribuant à la gestion des troubles moteurs induits par des traitements antipsychotiques. Ces deux médicaments, en raison de leur mécanisme anticholinergique central, présentent un risque accru d'effets indésirables cognitifs et périphériques chez les patients, surtout à des doses prolongées ou élevées. Cependant, ces deux médicaments dont l'activité anticholinergique constitue leur mécanisme d'action, ne sont pas inclus dans cette échelle, ce qui remet en question l'exhaustivité de l'ACB en tant qu'outil de mesure de la charge anticholinergique. L'absence de ces molécules dans l'ACB crée un biais potentiel dans l'évaluation de la charge anticholinergique globale, notamment chez les patients atteints de troubles neurologiques. Elle sous-estime l'impact cognitif potentiel chez les individus traités avec

ces agents, et donc présente une limite dans l'identification des patients à risque de syndrome anticholinergique central.

3.6. Modèle linéaire de calcul de la charge anticholinergique et contribution des anticholinergiques faibles

La littérature montre que la plupart des EA adoptent des modèles linéaires pour calculer la charge anticholinergique en additionnant les scores attribués à chaque médicament¹⁷⁰. Cependant, il a été démontré que cette approche n'est pas nécessairement correcte, car elle sous-estime la possibilité d'effets synergiques ou antagonistes des médicaments et néglige également l'influence des caractéristiques particulières des patients. En effet, Mayer *et al.* montrent plusieurs limitations lors de l'application du dosage de l'AAS des patients ou de l'utilisation d'EA pour estimer la charge anticholinergique sur la base des niveaux d'AAS ¹⁷¹. Pour cela, ils ont mesuré et analysé l'interaction de cinq médicaments (furosémide, diphenhydramine, amitriptyline, nortriptyline et pilocarpine) avec les récepteurs muscariniques et ont construit des courbes concentration-réponse en conséquence. Également, les auteurs ont mesuré l'effet d'interaction de l'amitriptyline avec trois autres molécules : la thioridazine (antimuscarinique phénothiazidique), la pilocarpine et le furosémide.

Les auteurs ont montré que tous les composés ont déplacé le traceur radioactif (³H-QNB) de son site de liaison au récepteur de manière dépendante de la concentration, et un déplacement complet a été atteint pour tous les composés sauf le furosémide pour lequel le E_{max} était uniquement de 16% avec une IC₅₀ de 72,6 µM¹⁷¹. Les résultats de Mayer *et al.* montrent également que l'amitriptyline et la thioridazine ont des effets antagonistes à de faibles concentrations et des effets synergiques à des concentrations plus élevées, tandis que des effets synergiques ont été observés pour l'amitriptyline à toutes les concentrations combinées avec la pilocarpine. Enfin, combiné à l'amitriptyline, les auteurs déclarent que le furosémide n'a d'effet qu'à des concentrations extrêmement élevées. S'agissant du furosémide, Mayer *et al.* précisent ¹⁷¹:

"Le furosémide seul et associé à l'amitriptyline a montré une faible affinité pour les récepteurs muscariniques, ce qui indique que l'association d'un médicament anticholinergique faible et d'un médicament anticholinergique puissant n'entraînera pas nécessairement un déplacement plus important au niveau des récepteurs muscariniques et n'augmentera donc pas inévitablement la charge anticholinergique d'un patient."

Les auteurs préconisent de se focaliser davantage sur des médicaments anticholinergiques en vente libre comme la diphenhydramine et les métabolites actifs comme la nortriptyline plutôt que sur des médicaments anticholinergiques faibles à des concentrations thérapeutiques dont la contribution à la charge anticholinergique est qualifiée par Mayer *et al.* comme "discutables" et "plutôt négligeables" ¹⁷¹.

4. Approche clinique

4.1. Les échelles anticholinergiques et les troubles cognitifs

Il est bien établi que les médicaments ayant une forte activité anticholinergique et capables de traverser la BHE peuvent induire des troubles cognitifs, tant à court qu'à long terme¹⁷². Toutefois, l'association entre l'utilisation de médicaments classés anticholinergiques dans les différentes échelles anticholinergiques traités ici et l'apparition de troubles cognitifs n'est pas toujours concluante. Les échelles ne tiennent pas compte de la réversibilité de ces effets cognitifs, ce qui limite leur pertinence clinique.

Dans une revue systématique réalisée par Lisibach *et al.* évaluant la qualité des différentes échelles et leur impact sur les résultats cliniques, 147 études ont été examinées parmi lesquelles 54 concernaient la cognition³⁹. La revue montre que les résultats de ces études sont contradictoires à tous les niveaux de preuve. Par ailleurs, la majorité des études qui montrent une corrélation entre le déclin cognitif sont des études transversales. Ces études bien qu'elles soient rapides et économiques, ne peuvent remplacer des études longitudinales ou même expérimentales pour établir des relations de causalité.

De plus, Cai *et al.* ¹⁷² ont observé une association entre une charge anticholinergique élevée, évaluée par l'échelle ACB, et un risque accru de troubles cognitifs, mais uniquement en cas d'exposition chronique. Cependant, ce lien entre la fonction cognitive et le score ACB reste controversé⁶. Parmi les neuf études récentes évaluant cette association, deux ^{173,174} n'ont trouvé aucune corrélation, tandis que sept autres ont rapporté une relation positive. Concernant l'échelle ADS, parmi les six études portant sur la relation entre son score et les fonctions cognitives, trois ¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ n'ont relevé aucun lien, alors que les trois autres¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ ont conclu à l'existence d'une association.

En ce qui concerne les troubles cognitifs, le délire est une manifestation importante. Ce syndrome peut être provoqué par un déséquilibre de la neurotransmission impliquant diverses voies, notamment gabaergique, noradrénergique, dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique. Il est donc plausible qu'une charge anticholinergique excessive contribue au délire, en particulier chez les patients âgés, mais il est également possible que d'autres médicaments, agissant sur ces systèmes de neurotransmission alternatifs, puissent en être responsables. Dans l'étude récente⁶, aucune association n'a été démontrée entre le délire et les scores des échelles ACB et ARS.

Ainsi, l'évaluation de l'état cognitif d'un patient nécessite une prise en compte de l'ensemble du contexte clinique et pharmacologique. Les troubles confusionnels peuvent être dus à des facteurs induits du patient : par exemple, la maladie de Parkinson peut engendrer des troubles cognitifs¹⁸¹. De plus, d'autres neurotransmetteurs jouent un rôle clé dans les processus d'attention et de mémoire³, ce qui indique que certains effets indésirables au niveau central peuvent ne pas être associés uniquement à l'activité antimuscarinique¹⁶⁴.

4.2. Le pouvoir prédictif de la charge anticholinergique

Actuellement, les outils de mesure de la charge anticholinergique partent du principe que deux patients ayant une charge anticholinergique identique, selon une échelle donnée, présentent un risque comparable de développement des effets indésirables associés. Or, ils mettent de côté les facteurs et variations individuels qui influencent la sensibilité des patients aux effets anticholinergiques. C'est dans ce sens que Mayer *et al.*¹⁶⁰ ont conclu du pouvoir prédictif modeste des outils de charge anticholinergique pour déterminer les résultats cliniques. En effet, ces outils ne prennent pas en compte, au-delà des doses des médicaments (qui peuvent déterminer l'ampleur de l'effet atropinique), les caractéristiques individuelles du patient, lesquelles pourraient influencer de manière significative la charge anticholinergique et ses effets.

La littérature indique que la charge anticholinergique, réalisée à l'aide d'échelles spécifiques, est liée à des effets cliniques anticholinergique tant bien centraux que périphériques, et une augmentation de la mortalité. Cependant, ces données demeurent incomplètes, et les cliniciens ne peuvent pas encore déterminer avec certitude quelle échelle ou quel indice prédit le mieux un type ou un ensemble d'effets indésirables⁶.

4.3. La charge anticholinergique et le risque de chute

La prévention du risque de chute lié à la iatrogénie médicamenteuse est une priorité dans la prise en charge des patients âgés, en particulier chez les personnes polymédiquées. En effet, la chute peut entraîner des complications graves, telles que des fractures, qui sont souvent associées à une hospitalisation prolongée et à une augmentation significative de la mortalité ^{182,183}. Ceci rend l'identification des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de chute très importante, afin de limiter leur prescription ou d'en faire une précaution d'emploi.

Les médicaments ayant une activité anticholinergique sont connus pour pouvoir induire un risque de chute ¹⁸⁴. Toutefois, il est également important de noter que d'autres classes thérapeutiques, telles que les benzodiazépines et les antihypertenseurs, peuvent également contribuer à ce risque, en raison de leurs effets secondaires sur le système nerveux central et sur les fonctions motrices. Bien que certains effets indésirables des anticholinergiques, notamment leur potentiel de confusion, soient associés à un risque augmenté de chute, les données scientifiques concernant l'association directe entre la charge anticholinergique et le risque de chute restent incertaines et parfois contradictoires.⁶

Dans ce contexte, Fraser *et al.* ¹⁸⁵ ont mené une étude approfondie pour évaluer l'association entre les médicaments anticholinergiques et le risque de chutes et de fractures. Ils ont observé initialement un risque accru de chutes et de fractures pour les médicaments ayant un score de 2 ou 3 sur l'échelle ARS, ainsi que pour ceux avec un score de 3 sur l'échelle ACB, que ce soit à l'inclusion ou après des périodes de suivi de 5 et 10 ans. Toutefois, après ajustement statistique pour divers facteurs de confusion, cette association n'a plus été significative, indiquant que l'activité anticholinergique de ces médicaments n'est pas déterminante.

5. Mise en application du calculateur de charge anticholinergique sur quelques cas pratiques

Considérons le cas fictif A, inspiré d'un véritable cas survenu aux urgences du centre hospitalier du Mans. M. Duchemin est admis aux urgences pour "Chute sans traumatisme identifié". La conciliation médicamenteuse aboutit aux prescriptions retrouvées dans l'ordonnance en figure 42.

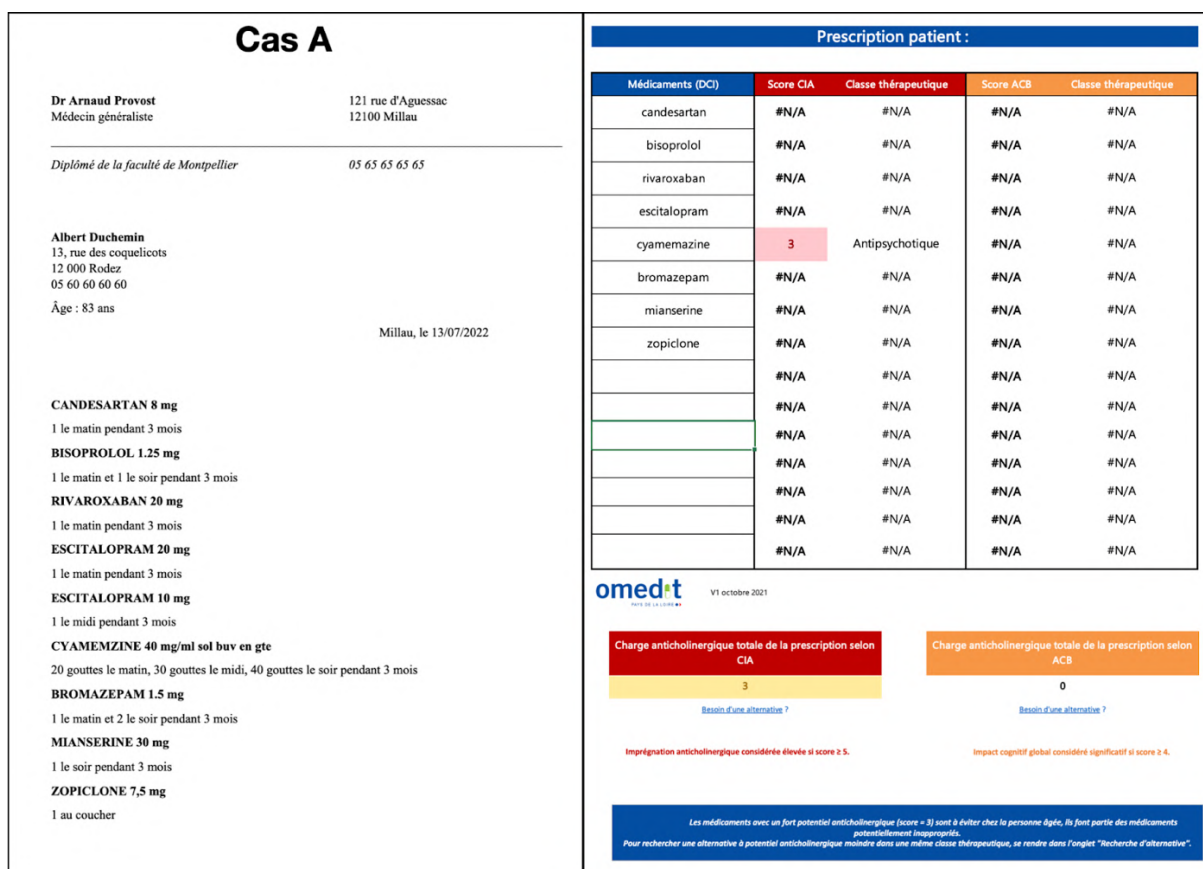


Figure 42 : Présentation de l'ordonnance du cas A, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB⁵¹.

Dans le cadre de la recherche d'une cause iatrogénique à l'origine de la chute, un calcul de la charge anticholinergique périphérique et notamment central est effectué. Le "calculateur de charge anticholinergique d'une prescription" (OMEDIT Pays de la Loire, mai 2022) révèle une charge anticholinergique totale périphérique et centrale respectivement de 3 et 0 (Fig. 42). Sachant que la charge anticholinergique périphérique et centrale sont considérées comme élevées si le score est supérieur ou égal à respectivement 5 et 4, nous pouvons alors conclure vis-à-vis de M. Duchemin qu'il est peu probable qu'il subisse des effets anticholinergiques notamment au niveau central. Ainsi, le risque de chute de M. Duchemin peut être imputé à une baisse de tension artérielle ou bien à un effet synergique entre le bromazépam et la zopiclone mais il n'y a pas de raison, selon l'échelle CIA, d'incriminer la propriété anticholinergique de la cyamémazine, notamment lorsqu'elle ne semble pas agir sur les récepteurs muscariniques centraux.

À présent, considérons le cas fictif B, Mme Durand admise également le même jour, aux mêmes urgences, pour "Chute sans traumatisme identifié". La conciliation médicamenteuse aboutit aux prescriptions retrouvées dans l'ordonnance en figure 43.

Cas B

Dr Arnaud Provost
Médecin généraliste

Diplômé de la faculté de Montpellier

121 rue d'Aguessac
12100 Millau

05 65 65 65 65

Aline Durand
17, boulevard Michelet
12 000 Rodez
05 60 60 60 60
Âge : 83 ans

Millau, le 13/07/2022

CAPTOPRIL 25 mg
1 le matin et 1 le soir pendant 3 mois

ATENOLOL 100 mg
1 le matin pendant 3 mois

WARFARINE 5 mg
1/4 le soir pendant 3 mois à adapter en fonction de l'INR

FUROSEMIDE 20 mg
1 le matin pendant 3 mois

ATROVENT 0.50 mg/2 ml sol p inhal
1 unidose le soir pendant 3 mois

ALPRAZOLAM 0.50 mg
½ le matin et 1 le soir + 1 au coucher si besoin pendant 3 mois

FAMOTIDINE 20 mg
1 le soir pendant 3 mois

DESLOTATADINE 5 mg
1 le soir, si besoin

BECLOMETASONE 50 µg
1 pulvérisation le matin et 1 le soir

Prescription patient :

Médicaments (DCI)	Score CIA	Classe thérapeutique	Score ACB	Classe thérapeutique
captopril	1	IEC	1	IEC
atenolol	1	Betabloquant	1	Betabloquant
warfarine	1	Anticoagulant	1	Anticoagulant
furosemide	1	Diurétique	1	Diurétique
aipratropium	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
alprazolam	1	Anxiolytique	1	Anxiolytique
famotidine	1	Désordres gastro-intestinaux	#N/A	#N/A
desloratadine	3	Antihistaminique	#N/A	#N/A
béclométasone	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A

omed-t V1 octobre 2021

Charge anticholinergique totale de la prescription selon CIA

9

Besoin d'une alternative ?

Imprégnation anticholinergique considérée élevée si score ≥ 5.

Charge anticholinergique totale de la prescription selon ACB

5

Besoin d'une alternative ?

Impact cognitif global considéré significatif si score ≥ 4.

Les médicaments avec un fort potentiel anticholinergique (score = 3) sont à éviter chez la personne âgée, ils font partie des médicaments potentiellement inappropriés. Pour rechercher une alternative à potentiel anticholinergique moindre dans une même classe thérapeutique, se rendre dans l'onglet "Recherche d'alternative".

Figure 43 : Présentation de l'ordonnance du cas B, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB⁵¹.

Dans le cadre de la recherche d'une cause iatrogénique à l'origine de la chute, un calcul de la charge anticholinergique périphérique et notamment central est également effectué, usant du même calculateur que pour le cas A, révélant une charge anticholinergique totale périphérique et centrale respectivement de 9 et 5 (Fig. 43). "Ah là là ! C'est la catastrophe !" s'exclame le pharmacien clinicien s'adressant au gériatre hospitalier : "Regardez sa charge anticholinergique. Elle est beaucoup trop élevée ! Il nous faut prendre du temps pour revoir ses prescriptions et trouver des alternatives.". En effet, selon les échelles ACB et CIA, Mme Durand est à risque de syndrome anticholinergique, et sa chute peut être imputée à un cocktail de médicaments faiblement anticholinergiques qui, lorsqu'ils sont cumulés, peuvent provoquer des effets anticholinergiques centraux dont des troubles cognitifs, du délire, de la confusion ou des chutes.

Considérons, en dernier exemple le cas fictif C, M. Charpentier admis aux urgences pour fécalome. M. Charpentier a pour antécédents une greffe de rein et souffre de la maladie de Parkinson. La conciliation médicamenteuse aboutit aux prescriptions retrouvées dans l'ordonnance en figure 44.

Cas C

Dr Arnaud Provost
Médecin généraliste

Diplômé de la faculté de Montpellier

Maurice Charpentier
15, chemin de la prairie
12 000 Rodez
05 60 60 60 60
Âge : 83 ans

121 rue d'Aguessac
12100 Millau

05 65 65 65 65

Millau, le 13/07/2022

STALEVO 100mg/25mg/200 mg
1 le matin, 1 le midi et 1 le soir pendant 3 mois

NEORAL 100 mg
1 le matin et 1 le soir pendant 3 mois

AZATHIOPRINE 50 mg
1 le matin pendant 3 mois

PREDNISONE 5 mg
1 le matin pendant 3 mois

CETIRIZINE 5 mg
1 le soir pendant 3 mois

LACTULOSE 10 g sol bu/rect sach
2 sachets le matin

IXPRIM 325mg/37,5mg
1 le matin, 1 le midi et 1 le soir, si besoin

Prescription patient :				
Médicaments (DCI)	Score CIA	Classe thérapeutique	Score ACB	Classe thérapeutique
levodopa	1	Antiparkinsonien	#N/A	#N/A
carbidopa	1	Antiparkinsonien	#N/A	#N/A
entacapone	1	Antiparkinsonien	#N/A	#N/A
ciclosporine	1	Immunosuppresseur	#N/A	#N/A
azathioprine	1	Immunosuppresseur	#N/A	#N/A
prednisone	1	Corticoïde	1	Corticoïde
cetirizine	2	Antihistaminique	#N/A	#N/A
paracetamol	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
tramadol	1	Analgésique	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A

omed V1 octobre 2021

Charge anticholinergique totale de la prescription selon CIA

9

Besoin d'une alternative ?

Charge anticholinergique totale de la prescription selon ACB

1

Besoin d'une alternative ?

Imprégnation anticholinergique considérée élevée si score ≥ 5.

Impact cognitif global considéré significatif si score ≥ 4.

Les médicaments avec un fort potentiel anticholinergique (score = 3) sont à éviter chez la personne âgée, ils font partie des médicaments potentiellement inappropriés.

Pour rechercher une alternative à potentiel anticholinergique moindre dans une même classe thérapeutique, se rendre dans l'onglet "Recherche d'alternative".

Figure 44 : Présentation de l'ordonnance du cas C, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB⁵¹.

Dans le cadre de la recherche d'une cause iatrogénique à l'origine du fécalome, un calcul de la charge anticholinergique périphérique notamment et central est effectué, usant du même calculateur que pour les cas A et B, révélant une charge anticholinergique totale périphérique et centrale respectivement de 9 et 1 (Fig. 44). De nouveau "C'est la catastrophe !" s'exclame le pharmacien clinicien qui ne peut s'empêcher d'imputer le fécalome du patient à une imprégnation anticholinergique périphérique trop élevé dû notamment à son traitement antiparkinsonien et à ses immunosuppresseurs en plus de sa prescription antihistaminique. "Mais quelles alternatives seraient le mieux pour diminuer cette charge anticholinergique ?" s'interroge le pharmacien clinicien. "Assurons-

nous bien du fait, avant de nous inquiéter de la cause” lui répond Bernard Le Bouyer de Fontenelle dans son livre “Histoire des oracles” paru en 1687¹⁸⁶.

À la lumière des limitations des échelles anticholinergiques précédemment discutées, il convient de se demander si l’idée de considérer M. Duchemin comme exempt d’effets anticholinergiques, en particulier au niveau central, malgré une prise quotidienne de 90 mg de cyamémazine, est vraiment justifiée, et au contraire, de considérer Mme Durand et M. Charpentier comme imprégnés d’une charge anticholinergique élevée au niveau périphérique pour M. Charpentier et à la fois périphérique et central pour Mme Durand au regard de leurs prescriptions ?

En effet, s’agissant du cas A, la cyamémazine est un antimuscarinique puissant dont l’augmentation du dosage et/ou la posologie doit être pris en compte quand bien même le score d’imprégnation anticholinergique stagne à 3 pour l’échelle CIA indépendamment du dosage et de la posologie. L’absence de ce médicament dans l’échelle ACB soulève un paradoxe dans lequel la cyamémazine bloque uniquement les récepteurs muscariniques périphériques quand bien même cette molécule passe la BHE.

Les cas B et C, quant à eux, permettent d’illustrer deux incohérences. La première étant de considérer le bromure d’ipratropium ou la desloratadine comme à risque d’entraîner des effets antimuscariniques à doses thérapeutiques. Le fait est que, comme mentionné précédemment, le bromure d’ipratropium a un passage systémique limité, et que la desloratadine, bien qu’antimuscarinique avéré, son activité anticholinergique ne se manifeste qu’à des concentrations bien supérieures à celles utilisées pour ses propriétés antihistaminiques. Par conséquent, bien que la desloratadine possède une activité antimuscarinique avérée, son score d’imprégnation anticholinergique doit rester relativement faible (score 1 ou 2), et non comparable à celui de médicaments antimuscariniques tels que contre-indiqués dans le glaucome à angle fermé comme l’atropine ou l’oxybutynine.

En contraste, la deuxième incohérence correspond à l’accumulation de médicaments de score 1, dont l’effet antimuscarinique reste douteux, mais qui, lorsqu’ils sont combinés, augmentent significativement la charge anticholinergique globale et par conséquent soulèvent la nécessité de substituer ses médicaments à score 1 sans que cela soit, en

réalité, nécessaire. Un exemple frappant est celui du Stalevo, qui combine trois principes actifs à score 1. Bien que chaque composant soit individualisé dans l'échelle d'imprégnation anticholinergique, l'association de ces principes actifs fait de ce médicament un anticholinergique potentiellement puissant, au même titre que des médicaments antimuscariniques tels que contre-indiqués dans les troubles uréthro-prostatiques tel que la cyamémazine ou la clomipramine.

Il est ainsi possible de constater que l'ordonnance de M. Charpentier, bien que contenant plusieurs médicaments classés à score 1 (dont le Stalevo, un antihistaminique et des immunosuppresseurs), pourrait, dans certains cas, être jugée équivalente à une ordonnance comportant uniquement des médicaments à score élevé, comme la cyamémazine ou la clomipramine. Toutefois, il serait plus pertinent et légitime d'imputer des effets anticholinergiques significatifs à une prescription incluant des médicaments dont l'activité antimuscarinique est avérée comme l'atropine, l'oxybutynine, la cyamémazine ou la clomipramine, plutôt qu'à une ordonnance comprenant des médicaments à faible score, tels que ceux de l'ordonnance de M. Charpentier.

Ainsi, nous concluons que l'application aveugle des échelles ACB et CIA peuvent amener à réaliser des aménagements thérapeutiques non-nécessaires qui représenterait plus de risques à déstabiliser la prise en charge des patients, que de bénéfices à réduire une charge atropinique hypothétique, si ce n'est incorrecte.

6. Une liste universelle et “*pharmacological-based*” de médicaments avec activité anticholinergique

En 2021, Lavrador *et al.* ont réalisé une revue de la littérature visant à évaluer le rationnel et la base pharmacologique des outils de mesure de la charge anticholinergique ⁶. Dans leur étude, ils montrent notamment que ces outils présentent plusieurs lacunes concernant leur base pharmacologique dénonçant également le dosage en laboratoire de l'activité anticholinergique sérique et les avis d'experts subjectifs. De la même manière qu'exposé précédemment, Lavrador *et al.* soulignent que, d'une part, la majorité des outils de mesure de la charge anticholinergique ne tiennent pas compte de la dose des médicaments anticholinergiques, et que d'autre part, ils adoptent tous des modèles linéaires pour les effets cumulatifs (négligeant la possibilité d'effets synergiques ou antagonistes des médicaments). Par ailleurs, les auteurs mentionnent que presque tous

ignorent les caractéristiques pharmacologiques des différents récepteurs muscariniques et leur distribution dans le corps humain.

Deux ans plus tard, Lavrador *et al.* tentent de répondre aux critiques qu'ils émettent vis-à-vis des EA en proposant une liste universelle "*pharmacological-based*" de 133 médicaments avec leur affinité documentée pour les récepteurs muscariniques ¹⁷⁰. Ils justifient cette liste par la citation suivante :

"Si les outils de mesure de la charge anticholinergique ne reposent pas sur une base pharmacologique solide et robuste, ils ne peuvent pas véritablement aider les professionnels de la santé et constituer des outils fiables à utiliser dans la pratique clinique. Il est important que ces outils créent des alertes qui soient pertinentes sur le plan clinique afin d'éviter des phénomènes de saturation des alertes qui peuvent compromettre la sécurité des patients."

Pour réaliser cette liste, Lavrador *et al.* collectent un total de 304 médicaments issus de 23 EA afin d'analyser la base pharmacologique qui soutient l'inclusion de chacun de ces médicaments dans les différents EA, en tenant compte des preuves de leur antagonisme des cinq sous-types de récepteurs muscariniques. Un seul médicament, l'amitriptyline, est commun aux 23 échelles, tandis que 87 autres médicaments ne figurent que dans une seule liste.

Les propriétés pharmacologiques des médicaments ont été examinées à travers quatre bases de données : *DrugBank Online*, *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*, *Psychoactive Drug Screening Program K_i Database* (PDSP) et *Inxight Drugs*. L'affinité de la molécule thérapeutique pour les récepteurs muscariniques, comprenant les cinq sous-types spécifiques (M₁ à M₅) lorsqu'ils étaient identifiés, a été recherché en privilégiant les paramètres quantitatifs tels que les constantes de dissociation (K_i, pK_i) et les concentrations inhibitrices (IC₅₀) pour évaluer l'affinité de chaque médicament. Pour constituer leur liste universelle, Lavrador *et al.* ont catégorisé l'activité anticholinergique selon les valeurs de pK_i :

- **pK_i < 5,00** : absence d'activité anticholinergique significative (exclusion).
- **5,00 ≤ pK_i ≤ 5,99** : activité faible (+).
- **6,00 ≤ pK_i ≤ 7,00** : activité modérée (++).
- **pK_i > 7,00** : forte activité (+++).

Également, les auteurs ont recherché par la même occasion la capacité du médicament à traverser la BHE dans les bases de données *DrugBank Online* et *Inxight Drugs*.

Parmi ces 304 médicaments, les résultats de Lavrador *et al.* montrent que moins de 50 % de ces médicaments ont, effectivement, une affinité de moins de 10 μ M pour les récepteurs muscariniques. Concernant les principales échelles anticholinergiques abordées dans cette thèse – ACB, CIA (AIS), ADS et ARS – les niveaux d'affinité muscarinique varient. L'ARS se distingue par un taux relativement élevé d'affinité (75,5 %), en contraste avec ACB (66 %), CIA (AIS) (49,7 %) et ADS (46,8 %). Après filtrage, Lavrador *et al.* aboutissent à une liste qualitative de 133 médicaments avec leur affinité documentée pour les 5 sous-types de récepteurs muscariniques ainsi que leur capacité à traverser la BHE (Annexe 4).

Dans leur discussion, les auteurs précisent l'importance de prendre en compte la pharmacocinétique des médicaments présents dans leur liste utilisant, comme exemple, le cas d'antimuscarinique inhalée dont le score est égal à 3. Quand nous citions précédemment le cas de l'ipratropium dans l'échelle CIA, Lavrador *et al.* citent l'échelle brésilienne avec le tiotropium, également scoré à 3. Par ailleurs, les auteurs relèvent aussi l'importance de prendre en compte la pharmacodynamie prenant le cas de la solifénacine, scorée à 3 dans les EA où elle est présente et notamment les EA du risque cognitif. Lavrador *et al.* précisent, en effet, que bien que la solifénacine est capable de traverser la BHE, elle est hautement sélective des récepteurs M_3 qui sont prédominants spécifiquement au niveau périphérique.

Ainsi, bien que cette liste ne prétende pas à une exhaustivité absolue, elle se distingue par son caractère universel et qualitatif, permettant de rester prudent et d'éviter l'écueil consistant à considérer de manière linéaire l'addition des médicaments, notamment lorsque ceux-ci présentent une faible activité anticholinergique. Avant tout, le point fort de cette liste est sa fiabilité, sa construction basée sur les preuves où la propriété antimuscarinique a bien été démontrée sur au moins un des sous-types de récepteur muscarinique et d'y inclure des informations sur la capacité de chaque molécule à franchir la BHE.

Dans cette liste universelle, il est particulièrement intéressant de noter la présence de médicaments tels que la **fluoxétine**, le **citalopram** ou la **mirtazapine**, dont les structures chimiques ont été précédemment démontrées comme étant compatibles avec notre modèle de RSA. Nous soulignons également l'absence de structures chimiques trop éloignées à notre compréhension des RSA des antimuscariniques telles que celles de

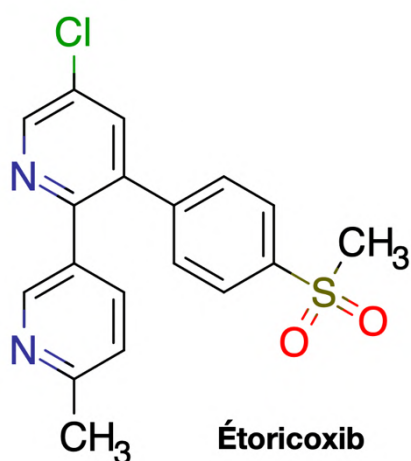


Figure 45 : Structure chimique de l'étoricoxib

l'**acide valproïque**, la **ciclosporine**, la **digoxine**, la **vancomycine** et de toutes les autres molécules thérapeutiques présentées en figure 41. Toutefois, nous retrouvons dans cette même liste, un médicament, l'**étoricoxib**, dont la structure chimique, quant à elle, ne présente aucune correspondance avec notre modèle de RSA. Cette discordance peut être nuancée par le fait que, selon les auteurs, l'**étoricoxib** a uniquement une affinité de l'ordre du micromolaire uniquement pour le récepteur M₁.

Nous pouvons conclure que l'un des principaux avantages de cette liste réside dans la prise en compte de la pharmacodynamie des molécules, notamment en ce qui concerne les sous-types des récepteurs muscariniques, ainsi que de leur pharmacocinétique, à savoir leur capacité à franchir la BHE. Cependant, il convient de souligner l'absence de prise en compte de certaines limitations, tant mentionnées par nous que par les auteurs de cette liste, telles que la dose, la posologie et les effets des métabolites. Il est néanmoins légitime de considérer que l'intégration de ces trois paramètres représente un défi considérable si l'on souhaite maintenir une approche rigoureuse et pertinente.

Conclusion

L'évaluation du risque anticholinergique des médicaments est aujourd'hui fondée sur des échelles dont la pertinence reste discutable. Ce travail a mis en évidence leurs nombreuses limites méthodologiques, pharmacologiques et cliniques, soulevant ainsi la nécessité d'utiliser ces échelles avec une grande prudence épistémique.

En étudiant la diversité des structures chimiques des antimuscariniques et en concluant un modèle rationnel de relation structure-activité, nous avons pu identifier les éléments essentiels qui régissent leur interaction avec les récepteurs muscariniques. Cette analyse a non seulement permis d'élucider comment les molécules anticholinergiques se lient aux récepteurs muscariniques, mais aussi de remettre en question l'attribution du caractère anticholinergique à certaines molécules répertoriées dans les échelles actuelles, mais qui sortent de notre modèle de RSA.

Au-delà des limites chimiques, ces échelles contiennent des limites pharmacologiques telles que l'incapacité à intégrer des paramètres déterminants comme la sélectivité des récepteurs, l'affinité des composés ou leur passage à travers la BHE, et sans oublier l'absence de prise en compte des dosages et posologies. Ce constat interroge la validité du système sur lequel elles reposent notamment la fonction de score qui pose de fait un modèle linéaire de charge anticholinergique qui reste discutable. Cette fonction conduit à des outils comme le calculateur de charge anticholinergique, dont l'application pourrait conduire à des décisions thérapeutiques inadaptées.

Ces limites appellent à une réévaluation des méthodologies d'établissement des échelles anticholinergiques, en se concentrant que sur les médicaments dont l'effet anticholinergique est significatif, tout en reposant sur des critères pharmacologiques, chimiques et cliniques consensuels et reproductibles. Les travaux d'une équipe portugaise, visant à établir une liste qualitative reposant sur des données expérimentales rigoureuse, constituent une approche intéressante dans ce sens. Toutefois, d'autres travaux seront nécessaires pour affiner ces classifications et les adapter à la pratique clinique.

Bibliographie

- (1) Haute Autorité de Santé. *Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees (accessed 2025-01-04).
- (2) Tune, L.; Carr, S.; Hoag, E.; Cooper, T. Anticholinergic Effects of Drugs Commonly Prescribed for the Elderly: Potential Means for Assessing Risk of Delirium. *Am J Psychiatry* **1992**, 149 (10), 1393–1394. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.10.1393>.
- (3) Chew, M. L.; Mulsant, B. H.; Pollock, B. G.; Lehman, M. E.; Greenspan, A.; Mahmoud, R. A.; Kirshner, M. A.; Sorisio, D. A.; Bies, R. R.; Gharabawi, G. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* **2008**, 56 (7), 1333–1341. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x>.
- (4) Villalba-Moreno, A. M.; Alfaro-Lara, E. R.; Pérez-Guerrero, M. C.; Nieto-Martín, M. D.; Santos-Ramos, B. Systematic Review on the Use of Anticholinergic Scales in Poly Pathological Patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **2016**, 62, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.10.002>.
- (5) Welsh, T. J.; van der Wardt, V.; Ojo, G.; Gordon, A. L.; Gladman, J. R. F. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging* **2018**, 35 (6), 523–538. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0549-z>.
- (6) Lavrador, M.; Castel-Branco, M. M.; Cabral, A. C.; Veríssimo, M. T.; Figueiredo, I. V.; Fernandez-Llimos, F. Association between Anticholinergic Burden and Anticholinergic Adverse Outcomes in the Elderly: Pharmacological Basis of Their Predictive Value for Adverse Outcomes. *Pharmacological Research* **2021**, 163, 105306. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105306>.
- (7) Serratrice, G.; Verschueren, A. Système Nerveux Autonome. *EMC - Neurologie* **2005**, 2 (1), 55–80. <https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.08.003>.
- (8) He, G.; Li, Y.; Deng, H.; Zuo, H. Advances in the Study of Cholinergic Circuits in the Central Nervous System. *Ann Clin Transl Neurol* **2023**, 10 (12), 2179–2191. <https://doi.org/10.1002/acn3.51920>.
- (9) Atri, A.; Chang, M. S.; Strichartz, G. R. Cholinergic Pharmacology. In *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*; Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2012.
- (10) Tuček, S. Choline Acetyltransferase and the Synthesis of Acetylcholine. In *The Cholinergic Synapse*; Whittaker, V. P., Ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, 1988; pp 125–165. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73220-1_7.
- (11) Pappano, A. J. Cholinoceptor-Activating & Cholinesterase-Inhibiting Drugs. In *Basic & clinical pharmacology*; New York, 2018; pp 107–123.
- (12) Ehlert, F. J.; Ostrom, R. S.; Sawyer, G. W. Subtypes of the Muscarinic Receptor in Smooth Muscle. *Life Sciences* **1997**, 61 (18), 1729–1740. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00433-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00433-5).
- (13) van Koppen, C. J.; Kaiser, B. Regulation of Muscarinic Acetylcholine Receptor Signaling. *Pharmacology & Therapeutics* **2003**, 98 (2), 197–220. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00032-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00032-9).
- (14) Maeda, S.; Qu, Q.; Robertson, M. J.; Skiniotis, G.; Kobilka, B. K. Structures of the M1 and M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor/G-Protein Complexes. *Science* **2019**, 364 (6440), 552–557. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5188>.
- (15) Xu, J.; Wang, Q.; Hübner, H.; Hu, Y.; Niu, X.; Wang, H.; Maeda, S.; Inoue, A.; Tao, Y.; Gmeiner, P.; Du, Y.; Jin, C.; Kobilka, B. K. Structural and Dynamic Insights into Supra-Physiological Activation and Allosteric Modulation of a Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Nat Commun* **2023**, 14 (1), 376. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35726-z>.
- (16) Lemke, T. L.; Williams, D. A. Drugs Affecting Cholinergic Neurotransmission. In *Foyes principles of medicinal chemistry*; Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2012; pp 309–339.
- (17) Sneader, W. Alkaloids. In *Drug Discovery: A History*; John Wiley & Sons: Germany, 2012; pp 88–105.

- (18) Sneader, W. Plant Product Analogues and Compounds Derived from Them. In *Drug Discovery: A History*; John Wiley & Sons: Germany, 2012; pp 115–150.
- (19) Goodman, E. Military Applications of Atropine Toxicity. In *Historical contributions to the human toxicology of atropine: behavioral effects of high doses of atropine and military uses of atropine to produce intoxication*; Eximdyne: Wentzville, Missouri, 2010; pp 53–60.
- (20) Haga, K.; Kruse, A. C.; Asada, H.; Yurugi-Kobayashi, T.; Shiroishi, M.; Zhang, C.; Weis, W. I.; Okada, T.; Kobilka, B. K.; Haga, T.; Kobayashi, T. Structure of the Human M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor Bound to an Antagonist. *Nature* **2012**, *482* (7386), 547–551. <https://doi.org/10.1038/nature10753>.
- (21) Suno, R.; Lee, S.; Maeda, S.; Yasuda, S.; Yamashita, K.; Hirata, K.; Horita, S.; Tawaramoto, M. S.; Tsujimoto, H.; Murata, T.; Kinoshita, M.; Yamamoto, M.; Kobilka, B. K.; Vaidehi, N.; Iwata, S.; Kobayashi, T. Structural Insights into the Subtype-Selective Antagonist Binding to the M2 Muscarinic Receptor. *Nat Chem Biol* **2018**, *14* (12), 1150–1158. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0152-y>.
- (22) Vuckovic, Z.; Gentry, P. R.; Berizzi, A. E.; Hirata, K.; Varghese, S.; Thompson, G.; van der Westhuizen, E. T.; Burger, W. A. C.; Rahmani, R.; Valant, C.; Langmead, C. J.; Lindsley, C. W.; Baell, J. B.; Tobin, A. B.; Sexton, P. M.; Christopoulos, A.; Thal, D. M. Crystal Structure of the M5 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2019**, *116* (51), 26001–26007. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914446116>.
- (23) Maeda, S.; Xu, J.; N. Kadji, F. M.; Clark, M. J.; Zhao, J.; Tsutsumi, N.; Aoki, J.; Sunahara, R. K.; Inoue, A.; Garcia, K. C.; Kobilka, B. K. Structure and Selectivity Engineering of the M1 Muscarinic Receptor Toxin Complex. *Science* **2020**, *369* (6500), 161–167. <https://doi.org/10.1126/science.aax2517>.
- (24) R. Davis, M.; A. Dougherty, D. Cation- π Interactions: Computational Analyses of the Aromatic Box Motif and the Fluorination Strategy for Experimental Evaluation. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, *17* (43), 29262–29270. <https://doi.org/10.1039/C5CP04668H>.
- (25) *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1> (accessed 2025-01-04).
- (26) Lieberman, J. A. Managing Anticholinergic Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* **2004**, *6* (Suppl 2), 20–23.
- (27) Agar, M.; Currow, D.; Plummer, J.; Seidel, R.; Carnahan, R.; Abernethy, A. Changes in Anticholinergic Load from Regular Prescribed Medications in Palliative Care as Death Approaches. *Palliat Med* **2009**, *23* (3), 257–265. <https://doi.org/10.1177/0269216309102528>.
- (28) Nishtala, P. S.; Salahudeen, M. S.; Hilmer, S. N. Anticholinergics: Theoretical and Clinical Overview. *Expert Opinion on Drug Safety* **2016**, *15* (6), 753–768. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1165664>.
- (29) Mintzer, J.; Burns, A. Anticholinergic Side-Effects of Drugs in Elderly People. *J R Soc Med* **2000**, *93* (9), 457–462. <https://doi.org/10.1177/014107680009300903>.
- (30) Millsop, J. W.; Wang, E. A.; Fazel, N. Etiology, Evaluation, and Management of Xerostomia. *Clinics in Dermatology* **2017**, *35* (5), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>.
- (31) Bodinequ-Mobarak, A.; Veille-Finet, A.; Giacobbi, A.; Segulier, S.; Folliget, M. Polymédication et Sécheresse Buccale Chez Le Sujet Âgé. *La Revue francophone de gériatrie et de gérontologie* **2006**, *13* (127), 396–399.
- (32) Salahudeen, M. S.; Duffull, S. B.; Nishtala, P. S. Anticholinergic Burden Quantified by Anticholinergic Risk Scales and Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review. *BMC Geriatr* **2015**, *15* (1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>.
- (33) Cilag, J.; Abbott, E.; Center, G. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* **2001**, *62* (21), 11–14.
- (34) Ruxton, K.; Woodman, R. J.; Mangoni, A. A. Drugs with Anticholinergic Effects and Cognitive Impairment, Falls and All-Cause Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2015**, *80* (2), 209–220. <https://doi.org/10.1111/bcp.12617>.
- (35) Cardwell, K.; Hughes, C. M.; Ryan, C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic

- Review of the Literature. *Drugs Aging* **2015**, 32 (10), 835–848. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0310-9>.
- (36) Collamati, A.; Martone, A. M.; Poscia, A.; Brandi, V.; Celi, M.; Marzetti, E.; Cherubini, A.; Landi, F. Anticholinergic Drugs and Negative Outcomes in the Older Population: From Biological Plausibility to Clinical Evidence. *Aging Clin Exp Res* **2016**, 28 (1), 25–35. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0359-7>.
- (37) Mebarki, S.; Trivalle, C. Échelles d'évaluation de l'effet Anticholinergique Des Médicaments. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* **2012**, 12 (69), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2012.03.002>.
- (38) Lozano-Ortega, G.; Johnston, K. M.; Cheung, A.; Wagg, A.; Campbell, N. L.; Dmochowski, R. R.; Ng, D. B. A Review of Published Anticholinergic Scales and Measures and Their Applicability in Database Analyses. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **2020**, 87, 103885. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.05.010>.
- (39) Lisibach, A.; Benelli, V.; Ceppi, M. G.; Waldner-Knogler, K.; Csajka, C.; Lutters, M. Quality of Anticholinergic Burden Scales and Their Impact on Clinical Outcomes: A Systematic Review. *Eur J Clin Pharmacol* **2021**, 77 (2), 147–162. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02994-x>.
- (40) López-Álvarez, J.; Sevilla-Llewellyn-Jones, J.; Agüera-Ortiz, L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front. Neurosci.* **2019**, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01309>.
- (41) Mulsant, B. H.; Pollock, B. G.; Kirshner, M.; Shen, C.; Dodge, H.; Ganguli, M. Serum Anticholinergic Activity in a Community-Based Sample of Older Adults: Relationship With Cognitive Performance. *Archives of General Psychiatry* **2003**, 60 (2), 198–203. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.198>.
- (42) Gerretsen, P.; Pollock, B. G. Drugs with Anticholinergic Properties: A Current Perspective on Use and Safety. *Expert Opinion on Drug Safety* **2011**, 10 (5), 751–765. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.579899>.
- (43) Rudd, K. M.; Raehl, C. L.; Bond, C. A.; Abbruscato, T. J.; Stenhouse, A. C. Methods for Assessing Drug-Related Anticholinergic Activity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **2005**, 25 (11), 1592–1601. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.11.1592>.
- (44) Thienhaus, O. J.; Allen, A.; Bennett, J. A.; Chopra, Y. M.; Zemlan, F. P. Anticholinergic Serum Levels and Cognitive Performance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **1990**, 240 (1), 28–33. <https://doi.org/10.1007/BF02190089>.
- (45) Arevalo-Rodriguez, I.; Smailagic, N.; Figuls, M. R. i; Ciapponi, A.; Sanchez-Perez, E.; Giannakou, A.; Pedraza, O. L.; Cosp, X. B.; Cullum, S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the Detection of Alzheimer's Disease and Other Dementias in People with Mild Cognitive Impairment (MCI) - Arevalo-Rodriguez, I - 2015 | Cochrane Library.
- (46) Snyder, S. H.; Yamamura, H. I. Antidepressants and the Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Archives of General Psychiatry* **1977**, 34 (2), 236–239. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770140126014>.
- (47) Rehavi, M.; Maayani, S.; Sokolovsky, M. Tricyclic Antidepressants as Antimuscarinic Drugs: In Vivo and in Vitro Studies. *Biochemical Pharmacology* **1977**, 26 (17), 1559–1567. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90069-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90069-7).
- (48) Rudolph, J. L.; Salow, M. J.; Angelini, M. C.; McGlinchey, R. E. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Archives of Internal Medicine* **2008**, 168 (5), 508–513. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>.
- (49) Carnahan, R. M.; Lund, B. C.; Perry, P. J.; Pollock, B. G.; Culp, K. R. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *The Journal of Clinical Pharmacology* **2006**, 46 (12), 1481–1486. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>.
- (50) Walesby, K. E.; Sumukadas, D.; Ramage, L.; McMurdo, M. E.; Mangoni, A. A.; Witham, M. D. Does the Anticholinergic Risk Score Predict Death in Older People after Discharge from Inpatient Rehabilitation? *Journal of the American Geriatrics Society* **2013**, 61 (Suppl. 1), S142.
- (51) *Calculateur de charge anticholinergique d'une prescription (OMEDIT Pays de la Loire, mars 2025).* OMEDIT. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/calculateur-de-charge-anticholinergique-dune-prescription/> (accessed 2025-03-18).

- (52) Lavrador, M.; Cabral, A. C.; Figueiredo, I. V.; Veríssimo, M. T.; Castel-Branco, M. M.; Fernandez-Llimos, F. Size of the Associations between Anticholinergic Burden Tool Scores and Adverse Outcomes in Older Patients. *Int J Clin Pharm* **2021**, *43* (1), 128–136. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01117-x>.
- (53) Lowry, E.; Woodman, R. J.; Soiza, R. L.; Mangoni, A. A. Associations Between the Anticholinergic Risk Scale Score and Physical Function: Potential Implications for Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *Journal of the American Medical Directors Association* **2011**, *12* (8), 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.03.006>.
- (54) Mangoni, A. A.; van Munster, B. C.; Woodman, R. J.; de Rooij, S. E. Measures of Anticholinergic Drug Exposure, Serum Anticholinergic Activity, and All-Cause Postdischarge Mortality in Older Hospitalized Patients with Hip Fractures. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **2013**, *21* (8), 785–793. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.012>.
- (55) Han, L.; McCusker, J.; Cole, M.; Abrahamowicz, M.; Primeau, F.; Élie, M. Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. *Archives of Internal Medicine* **2001**, *161* (8), 1099–1105. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.8.1099>.
- (56) Boustani, M.; Campbell, N.; Munger, S.; Maidment, I.; Fox, C. Impact of Anticholinergics on the Aging Brain: A Review and Practical Application. *Aging Health* **2008**, *4* (3), 311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>.
- (57) Fox, C.; Richardson, K.; Maidment, I. D.; Savva, G. M.; Matthews, F. E.; Smithard, D.; Coulton, S.; Katona, C.; Boustani, M. A.; Brayne, C. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Journal of the American Geriatrics Society* **2011**, *59* (8), 1477–1483. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x>.
- (58) Rogers, D.; Hahn, M. Extended-Connectivity Fingerprints. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50* (5), 742–754. <https://doi.org/10.1021/ci100050t>.
- (59) Landrum, G. RDKit: A Software Suite for Cheminformatics, Computational Chemistry, and Predictive Modeling. *Greg Landrum* **2013**, *8* (31.10), 5281.
- (60) Van der Maaten, L.; Hinton, G. Visualizing Data Using T-SNE. *Journal of machine learning research* **2008**, *9* (11).
- (61) Pedregosa, F.; Varoquaux, G.; Gramfort, A.; Michel, V.; Thirion, B.; Grisel, O.; Blondel, M.; Prettenhofer, P.; Weiss, R.; Dubourg, V. Scikit-Learn: Machine Learning in Python. *the Journal of machine Learning research* **2011**, *12*, 2825–2830.
- (62) Lainé, D. I.; Xie, H.; Buffet, N.; Foley, J. J.; Buckley, P.; Webb, E. F.; Widdowson, K. L.; Palovich, M. R.; Belmonte, K. E. Discovery of Novel 8-Azoniabicyclo[3.2.1]Octane Carbamates as Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (22), 6066–6069. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.071>.
- (63) Fischer, O.; Hofmann, J.; Rampp, H.; Kaindl, J.; Pratsch, G.; Bartuschat, A.; Taudte, R. V.; Fromm, M. F.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Heinrich, M. R. Regiospecific Introduction of Halogens on the 2-Aminobiphenyl Subunit Leading to Highly Potent and Selective M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and Weak Inverse Agonists. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (8), 4349–4369. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00297>.
- (64) Lainé, D. I.; Yan, H.; Xie, H.; Davis, R. S.; Dufour, J.; Widdowson, K. L.; Palovich, M. R.; Wan, Z.; Foley, J. J.; Schmidt, D. B.; Hunsberger, G. E.; Burman, M.; Bacon, A. M.; Webb, E. F.; Luttmann, M. A.; Salmon, M.; Sarau, H. M.; Umbrecht, S. T.; Landis, P. S.; Peck, B. J.; Busch-Petersen, J. Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship of N-Substituted Tropane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (9), 3366–3369. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.015>.
- (65) Wan, Z.; Laine, D. I.; Yan, H.; Zhu, C.; Widdowson, K. L.; Buckley, P. T.; Burman, M.; Foley, J. J.; Sarau, H. M.; Schmidt, D. B.; Webb, E. F.; Belmonte, K. E.; Palovich, M. Discovery of (3-Endo)-3-(2-Cyano-2,2-Diphenylethyl)-8,8-Dimethyl-8-Azoniabicyclo[3.2.1]Octane Bromide as an Efficacious Inhaled Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonist for the Treatment of COPD. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (16), 4560–4562. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.006>.
- (66) Grundt, P.; Kopajtic, T. A.; Katz, J. L.; Newman, A. H. N-8-Substituted Benztropinamine Analogs as Selective Dopamine Transporter Ligands. *Bioorganic &*

- Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (24), 5419–5423. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.08.111>.
- (67) Lainé, D. I.; Wan, Z.; Yan, H.; Zhu, C.; Xie, H.; Fu, W.; Busch-Petersen, J.; Neipp, C.; Davis, R.; Widdowson, K. L.; Blaney, F. E.; Foley, J.; Bacon, A. M.; Webb, E. F.; Luttmann, M. A.; Burman, M.; Sarau, H. M.; Salmon, M.; Palovich, M. R.; Belmonte, K. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationship of Tropane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (16), 5241–5252. <https://doi.org/10.1021/jm900736e>.
- (68) Peretto, I.; Forlani, R.; Fossati, C.; Giardina, G. A. M.; Giardini, A.; Guala, M.; La Porta, E.; Petrillo, P.; Radaelli, S.; Radice, L.; Raveglia, L. F.; Santoro, E.; Scudellaro, R.; Scarpitta, F.; Bigogno, C.; Misiano, P.; Dondio, G. M.; Rizzi, A.; Armani, E.; Amari, G.; Civelli, M.; Villetti, G.; Patacchini, R.; Bergamaschi, M.; Delcanale, M.; Salcedo, C.; Fernández, A. G.; Imbimbo, B. P. Discovery of Diaryl Imidazolidin-2-One Derivatives, a Novel Class of Muscarinic M3 Selective Antagonists (Part 1). *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (7), 1571–1583. <https://doi.org/10.1021/jm061159a>.
- (69) Peretto, I.; Fossati, C.; Giardina, G. A. M.; Giardini, A.; Guala, M.; La Porta, E.; Petrillo, P.; Radaelli, S.; Radice, L.; Raveglia, L. F.; Santoro, E.; Scudellaro, R.; Scarpitta, F.; Cerri, A.; Menegon, S.; Dondio, G. M.; Rizzi, A.; Armani, E.; Amari, G.; Civelli, M.; Villetti, G.; Patacchini, R.; Bergamaschi, M.; Bassani, F.; Delcanale, M.; Imbimbo, B. P. Discovery of Diaryl Imidazolidin-2-One Derivatives, a Novel Class of Muscarinic M3 Selective Antagonists (Part 2). *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (7), 1693–1697. <https://doi.org/10.1021/jm061160+>.
- (70) Carroll, F. I.; Abraham, P.; Mascarella, S. W.; Singh, P.; Moreland, C. G.; Sankar, S. S.; Kwon, Y. W.; Triggle, D. J. Crystal, Solution, and Molecular Modeling Structural Properties and Muscarinic Antagonist Activity of Azapropfen. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (4), 1436–1440. <https://doi.org/10.1021/jm00108a030>.
- (71) Yamashita, Y.; Tanaka, K.; Yamakawa, N.; Asano, T.; Kanda, Y.; Takafuji, A.; Kawahara, M.; Takenaga, M.; Fukunishi, Y.; Mizushima, T. Chemical Modification-Mediated Optimisation of Bronchodilatory Activity of Mepenzolate, a Muscarinic Receptor Antagonist with Anti-Inflammatory Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2019**, *27* (15), 3339–3346. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.016>.
- (72) Mete, A.; Bowers, K.; Chevalier, E.; Donald, D. K.; Edwards, H.; Escott, K. J.; Ford, R.; Grime, K.; Millichip, I.; Teobald, B.; Russell, V. The Discovery of AZD9164, a Novel Muscarinic M3 Antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (24), 7440–7446. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.002>.
- (73) Mete, A.; Bowers, K.; Bull, R. J.; Coope, H.; Donald, D. K.; Escott, K. J.; Ford, R.; Grime, K.; Mather, A.; Ray, N. C.; Russell, V. The Design of a Novel Series of Muscarinic Receptor Antagonists Leading to AZD8683, a Potential Inhaled Treatment for COPD. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (23), 6248–6253. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.092>.
- (74) Prat, M.; Buil, M. A.; Fernández, M. D.; Castro, J.; Monleón, J. M.; Tort, L.; Casals, G.; Ferrer, M.; Huerta, J. M.; Espinosa, S.; López, M.; Segarra, V.; Gavalda, A.; Miralpeix, M.; Ramos, I.; Vilella, D.; González, M.; Córdoba, M.; Cárdenas, A.; Antón, F.; Beleta, J.; Ryder, H. Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3R)-Quinuclidinyl Carbamates as Potent and Long Acting Muscarinic Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (11), 3457–3461. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.096>.
- (75) Carzaniga, L.; Linney, I. D.; Rizzi, A.; Delcanale, M.; Schmidt, W.; Knight, C. K.; Pastore, F.; Miglietta, D.; Carnini, C.; Cesari, N.; Riccardi, B.; Mileo, V.; Venturi, L.; Moretti, E.; Blackaby, W. P.; Patacchini, R.; Accetta, A.; Biagetti, M.; Bassani, F.; Tondelli, M.; Murgo, A.; Battipaglia, L.; Villetti, G.; Puccini, P.; Catinella, S.; Civelli, M.; Rancati, F. Discovery of Clinical Candidate CHF-6366: A Novel Super-Soft Dual Pharmacology Muscarinic Antagonist and B2 Agonist (MABA) for the Inhaled Treatment of Respiratory Diseases. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (15), 10233–10250. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00609>.
- (76) Rancati, F.; Linney, I. D.; Rizzi, A.; Delcanale, M.; Knight, C. K.; Schmidt, W.; Pastore, F.; Riccardi, B.; Mileo, V.; Carnini, C.; Cesari, N.; Blackaby, W. P.; Patacchini, R.; Carzaniga, L. Discovery of a Novel Class of Inhaled Dual Pharmacology Muscarinic Antagonist and B2 Agonist (MABA) for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2021**, *41*, 127975. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127975>.

- (77) Starck, J.-P.; Talaga, P.; Quéré, L.; Collart, P.; Christophe, B.; Brutto, P. L.; Jadot, S.; Chimmanamada, D.; Zanda, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C.; Massingham, R.; Guyaux, M. Potent Anti-Muscarinic Activity in a Novel Series of Quinuclidine Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16* (2), 373–377. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.079>.
- (78) Starck, J.-P.; Provins, L.; Christophe, B.; Gillard, M.; Jadot, S.; Lo Brutto, P.; Quéré, L.; Talaga, P.; Guyaux, M. Alkyne–Quinuclidine Derivatives as Potent and Selective Muscarinic Antagonists for the Treatment of COPD. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (8), 2675–2678. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.024>.
- (79) Lainé, D. I.; McClelland, B.; Thomas, S.; Neipp, C.; Underwood, B.; Dufour, J.; Widdowson, K. L.; Palovich, M. R.; Blaney, F. E.; Foley, J. J.; Webb, E. F.; Luttmann, M. A.; Burman, M.; Belmonte, K.; Salmon, M. Discovery of Novel 1-Azoniabicyclo[2.2.2]Octane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (8), 2493–2505. <https://doi.org/10.1021/jm801601v>.
- (80) Audia, V. H.; McPherson, D. W.; Weitzberg, M.; Rzeszutarski, W. J.; Sturm, B.; Kachur, J. F.; Abreu, M.; Kaiser, C. Synthesis of Some 3-(1-Azabicyclo[2.2.2]Octyl) 3-Amino-2-Hydroxy-2-Phenylpropionates: Profile of Antimuscarinic Efficacy and Selectivity. *J. Med. Chem.* **1990**, *33* (1), 307–310. <https://doi.org/10.1021/jm00163a050>.
- (81) Naito, R.; Takeuchi, M.; Morihira, K.; Hayakawa, M.; Ikeda, K.; Shibamura, T.; Isomura, Y. Selective Muscarinic Antagonists. II. Synthesis and Antimuscarinic Properties of Biphenyllylcarbamate Derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1998**, *46* (8), 1286–1294. <https://doi.org/10.1248/cpb.46.1286>.
- (82) Prat, M.; Fernández, D.; Buil, M. A.; Crespo, M. I.; Casals, G.; Ferrer, M.; Tort, L.; Castro, J.; Monleón, J. M.; Gavalda, A.; Miralpeix, M.; Ramos, I.; Doménech, T.; Vilella, D.; Antón, F.; Huerta, J. M.; Espinosa, S.; López, M.; Sentellas, S.; González, M.; Albertí, J.; Segarra, V.; Cárdenas, A.; Beleta, J.; Ryder, H. Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3R)-Quinuclidinol Esters as Potent and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Potential for Minimal Systemic Exposure after Inhaled Administration: Identification of (3R)-3-[[Hydroxy(Di-2-Thienyl)Acetyl]Oxy]-1-(3-Phenoxypropyl)-1-Azoniabicyclo[2.2.2]Octane Bromide (Aclidinium Bromide). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (16), 5076–5092. <https://doi.org/10.1021/jm900132z>.
- (83) Johansson, G.; Sundquist, S.; Nordvall, G.; Nilsson, B. M.; Brisander, M.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U. Antimuscarinic 3-(2-Furanyl)Quinuclidin-2-Ene Derivatives: Synthesis and Structure–Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (23), 3804–3819. <https://doi.org/10.1021/jm970346t>.
- (84) Nordvall, G.; Sundquist, S.; Johansson, G.; Glas, G.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U. 3-(2-Benzofuranyl)Quinuclidin-2-Ene Derivatives: Novel Muscarinic Antagonists. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (17), 3269–3277. <https://doi.org/10.1021/jm950455c>.
- (85) Nilsson, B. M.; Sundquist, S.; Johansson, G.; Nordvall, G.; Glas, G.; Nilvebrant, L.; Hacksell, U. 3-Heteroaryl-Substituted Quinuclidin-3-ol and Quinuclidin-2-Ene Derivatives as Muscarinic Antagonists. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (3), 473–487. <https://doi.org/10.1021/jm00003a011>.
- (86) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Cifani, C.; Micioni Di Bonaventura, M. V.; Petrelli, R.; Piergentili, A.; Fontana, S.; Mammoli, V.; Yano, H.; Matucci, R.; Vistoli, G.; Quaglia, W. 1-[3-(4-Butylpiperidin-1-yl)Propyl]-1,2,3,4-Tetrahydroquinolin-2-One (77-LH-28-1) as a Model for the Rational Design of a Novel Class of Brain Penetrant Ligands with High Affinity and Selectivity for Dopamine D4 Receptor. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (8), 3712–3725. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00265>.
- (87) Malaska, M. J.; Fauq, A. H.; Kozikowski, A. P.; Aagaard, P. J.; McKinney, M. Simplified Analogs of Himbacine Displaying Potent Binding Affinity for Muscarinic Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1993**, *3* (6), 1247–1252. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80325-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80325-X).
- (88) Malaska, M. J.; Fauq, A. H.; Kozikowski, A. P.; Aagaard, P. J.; McKinney, M. Chemical Modification of Ring c of Himbacine: Discovery of a Pharmacophoric Element for M2-Selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5* (1), 61–66. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(94\)00459-S](https://doi.org/10.1016/0960-894X(94)00459-S).
- (89) Mitsuya, M.; Kobayashi, K.; Kawakami, K.; Satoh, A.; Ogino, Y.; Kakikawa, T.; Ohtake, N.; Kimura, T.; Hirose, H.; Sato, A.; Numazawa, T.; Hasegawa, T.; Noguchi, K.; Mase, T. A Potent, Long-Acting, Orally Active (2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorocyclopentyl]-2-Hydroxy-2-Phenylacetamide: A Novel Muscarinic M3 Receptor

- Antagonist with High Selectivity for M3 over M2 Receptors. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (26), 5017–5029. <https://doi.org/10.1021/jm0003135>.
- (90) Diouf, O.; Gadeau, S.; Chellé, F.; Gelbcke, M.; Talaga, P.; Christophe, B.; Gillard, M.; Massingham, R.; Guyaux, M. A New Series of M3 Muscarinic Antagonists Based on the 4-Amino-Piperidine Scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, 12 (18), 2535–2539. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00487-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00487-0).
- (91) Mitsuya, M.; Mase, T.; Tsuchiya, Y.; Kawakami, K.; Hattori, H.; Kobayashi, K.; Ogino, Y.; Fujikawa, T.; Satoh, A.; Kimura, T.; Noguchi, K.; Ohtake, N.; Tomimoto, K. J-104129, a Novel Muscarinic M3 Receptor Antagonist with High Selectivity for M3 over M2 Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, 7 (11), 2555–2567. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00177-7).
- (92) Stocks, M. J.; Alcaraz, L.; Bailey, A.; Bowers, K.; Donald, D.; Edwards, H.; Hunt, F.; Kindon, N.; Pairaudeau, G.; Theaker, J.; Warner, D. J. The Discovery of New Spirocyclic Muscarinic M3 Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (24), 7458–7461. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.016>.
- (93) Hughes, A. D.; Chin, K. H.; Dunham, S. L.; Jasper, J. R.; King, K. E.; Lee, T. W.; Mammen, M.; Martin, J.; Steinfeld, T. Discovery of Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonist and Beta 2 Adrenoceptor Agonist (MABA) Dual Pharmacology Molecules. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (5), 1354–1358. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.043>.
- (94) Köckenberger, J.; Fischer, O.; Konopa, A.; Bergwinkl, S.; Mühlich, S.; Gmeiner, P.; Kutta, R. J.; Hübner, H.; Keller, M.; Heinrich, M. R. Synthesis, Characterization, and Application of Muscarinergic M3 Receptor Ligands Linked to Fluorescent Dyes. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (24), 16494–16509. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01376>.
- (95) Varoli, L.; Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Bedini, A.; Fazio, N.; Spampinato, S. Diphenidol-Related Diamines as Novel Muscarinic M4 Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18 (9), 2972–2976. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.061>.
- (96) Glossop, P. A.; Watson, C. A. L.; Price, D. A.; Bunnage, M. E.; Middleton, D. S.; Wood, A.; James, K.; Roberts, D.; Strang, R. S.; Yeadon, M.; Perros-Huguet, C.; Clarke, N. P.; Trevethick, M. A.; Machin, I.; Stuart, E. F.; Evans, S. M.; Harrison, A. C.; Fairman, D. A.; Agoram, B.; Burrows, J. L.; Feeder, N.; Fulton, C. K.; Dillon, B. R.; Entwistle, D. A.; Spence, F. J. Inhalation by Design: Novel Tertiary Amine Muscarinic M3 Receptor Antagonists with Slow Off-Rate Binding Kinetics for Inhaled Once-Daily Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (19), 6888–6904. <https://doi.org/10.1021/jm200884j>.
- (97) Tumiatto, V.; Santi, S.; Recanatini, M.; Minarini, A.; Melchiorre, C.; Chiarini, A.; Budriesi, R. Design, Synthesis and Biological Activity of Some 4-DAMP- Related Compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, 5 (20), 2325–2330. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(95\)00403-G](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00403-G).
- (98) Bertin, J.; Bovy, P. R.; Courtemanche, G.; Crespin, O.; Defosse, G.; Fett, E. Derives de triazoles et tetrazoles, et leur utilisation en therapeutique. WO2000046220A1, August 10, 2000. <https://patents.google.com/patent/WO2000046220A1/en?q=WO2000046220A1> (accessed 2025-02-05).
- (99) Muraoka, M.; Matsui, K.; Morishita, K.; Ohashi, N. Quinazolinone Derivatives. EP1122253A1, August 8, 2001. <https://patents.google.com/patent/EP1122253A1/en?q=EP1122253A1%2c> (accessed 2025-02-05).
- (100) Poslusney, M. S.; Sevel, C.; Utey, T. J.; Bridges, T. M.; Morrison, R. D.; Kett, N. R.; Sheffler, D. J.; Niswender, C. M.; Daniels, J. S.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Wood, M. R. Synthesis and Biological Characterization of a Series of Novel Diaryl Amide M1 Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22 (22), 6923–6928. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.011>.
- (101) Kaiser, C.; Audia, V. H.; Carter, J. P.; McPherson, D. W.; Waid, P. P.; Lowe, V. C.; Noronha-Blob, L. Synthesis and Antimuscarinic Activity of Some 1-Cycloalkyl-1-Hydroxy-1-Phenyl-3-(4-Substituted Piperazinyl)-2-Propanones and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (5), 610–616. <https://doi.org/10.1021/jm00057a010>.

- (102) Murgolo, N. J.; Kozlowski, J.; Tice, M. A. B.; Hollinger, F. P.; Brown, J. E.; Zhou, G.; Taylor, L. A.; McQuade, R. D. The N4 Nitrogen of Pirenzepine Is Responsible for Selective Binding of the M1 Subtype Human Muscarinic Receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, 6 (7), 785–788. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00107-2](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00107-2).
- (103) Pegoli, A.; Wifling, D.; Gruber, C. G.; She, X.; Hübner, H.; Bernhardt, G.; Gmeiner, P.; Keller, M. Conjugation of Short Peptides to Dibenzodiazepinone-Type Muscarinic Acetylcholine Receptor Ligands Determines M2R Selectivity. *J. Med. Chem.* **2019**, 62 (11), 5358–5369. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01967>.
- (104) Minarini, A.; Marucci, G.; Bellucci, C.; Giorgi, G.; Tumiatti, V.; Bolognesi, M. L.; Matera, R.; Rosini, M.; Melchiorre, C. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pirenzepine Analogs Bearing a 1,2-Cyclohexanediamine and Perhydroquinoxaline Units in Exchange for the Piperazine Ring as Antimuscarinics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (15), 7311–7320. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.025>.
- (105) Cross, P. E. D.; Mackenzie, A. R. D. Pyrrolidine Derivatives. EP0388054A1, September 19, 1990. <https://patents.google.com/patent/EP0388054A1/en?q=EP0388054A1%2c> (accessed 2025-02-05).
- (106) Scapecchi, S.; Nesi, M.; Matucci, R.; Bellucci, C.; Buccioni, M.; Dei, S.; Guandalini, L.; Manetti, D.; Martelli, C.; Martini, E.; Marucci, G.; Orlandi, F.; Romanelli, M. N.; Teodori, E.; Cirilli, R. Synthesis, Affinity Profile and Functional Activity of Potent Chiral Muscarinic Antagonists with a Pyrrolidinylfuran Structure. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (1), 201–207. <https://doi.org/10.1021/jm901048j>.
- (107) Dei, S.; Bellucci, C.; Buccioni, M.; Ferraroni, M.; Guandalini, L.; Manetti, D.; Marucci, G.; Matucci, R.; Nesi, M.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E. Muscarinic Antagonists with Multiple Stereocenters: Synthesis, Affinity Profile and Functional Activity of Isomeric 1-Methyl-2-(2,2-Alkylaryl-1,3-Oxathiolan-5-Yl)Pyrrolidine Sulfoxide Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (10), 5490–5500. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.04.013>.
- (108) Dei, S.; Bellucci, C.; Buccioni, M.; Ferraroni, M.; Guandalini, L.; Manetti, D.; Martini, E.; Marucci, G.; Matucci, R.; Nesi, M.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E. Synthesis, Affinity Profile, and Functional Activity of Muscarinic Antagonists with a 1-Methyl-2-(2,2-Alkylaryl-1,3-Oxathiolan-5-Yl)Pyrrolidine Structure. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (6), 1409–1413. <https://doi.org/10.1021/jm061374r>.
- (109) Nilsson, B. M.; Vargas, H. M.; Ringdahl, B.; Hacksell, U. Phenyl-Substituted Analogs of Oxotremorine as Muscarinic Antagonists. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (2), 285–294. <https://doi.org/10.1021/jm00080a013>.
- (110) Ogino, Y.; Ohtake, N.; Kobayashi, K.; Kimura, T.; Fujikawa, T.; Hasegawa, T.; Noguchi, K.; Mase, T. Muscarinic M3 Receptor Antagonists with (2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorocyclopentyl]-2-Hydroxyphenylacetamide Structures. Part 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13 (13), 2167–2172. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00350-0).
- (111) Miyachi, H.; Kiyota, H.; Segawa, M. Novel Imidazole Derivatives with Subtype-Selective Antimuscarinic Activity (1). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, 8 (14), 1807–1812. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00312-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00312-6).
- (112) Miyachi, H.; Kiyota, H.; Segawa, M. Novel Imidazole Derivatives with Subtype-Selective Antimuscarinic Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, 8 (16), 2163–2168. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00393-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00393-X).
- (113) Miyachi, H.; Kiyota, H.; Segawa, M. Design, Synthesis and Antimuscarinic Activity of Some Imidazolium Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, 9 (20), 3003–3008. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00517-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00517-X).
- (114) Kaiser, C.; Spagnuolo, C. J.; Adams, T. C.; Audia, V. H.; Dupont, A. C.; Hatoum, H.; Lowe, V. C.; Prosser, J. C.; Sturm, B. L.; Noronha-Blob, L. Synthesis and Antimuscarinic Properties of Some N-Substituted 5-(Aminomethyl)-3,3-Diphenyl-2(3H)-Furanones. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (23), 4415–4424. <https://doi.org/10.1021/jm00101a019>.
- (115) Leader, H.; Gordon, R. K.; Baumgold, J.; Boyd, V. L.; Newman, A. H.; Smejkal, R. M.; Chiang, P. K. Muscarinic Receptor Subtype Specificity of (N,N-Dialkylamino)Alkyl 2-Cyclohexyl-2-Phenylpropionates: Cylexphenes (Cyclohexyl-Substituted Aprophen Analogs). *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (7), 1290–1295. <https://doi.org/10.1021/jm00085a017>.

- (116) Romanelli, M. N.; Teodori, E.; Gualtieri, F.; Angeli, P.; Brasili, L. Enantioselectivity of Muscarinic Antagonists. 2,2-Dicyclohexyl-5-[(Dimethylamino)Methyl]-1,3-Oxathiolane Methiodides and Related 3-Oxides. *J Med Chem* **1988**, 31 (9), 1698–1702. <https://doi.org/10.1021/jm00117a006>.
- (117) Leader, H.; Smejkal, R. M.; Payne, C. S.; Padilla, F. N.; Doctor, B. P.; Gordon, R. K.; Chiang, P. K. Binary Antidotes for Organophosphate Poisoning: Aprophen Analogs That Are Both Antimuscarinics and Carbamates. *J. Med. Chem.* **1989**, 32 (7), 1522–1528. <https://doi.org/10.1021/jm00127a020>.
- (118) Bhattacharjee, A. K.; Pomponio, J. W.; Evans, S. A.; Pervitsky, D.; Gordon, R. K. Discovery of Subtype Selective Muscarinic Receptor Antagonists as Alternatives to Atropine Using in Silico Pharmacophore Modeling and Virtual Screening Methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, 21 (9), 2651–2662. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.072>.
- (119) Del Bello, F.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Bonifazi, A.; Camalli, M.; Campi, G.; Giannella, M.; Matucci, R.; Nesi, M.; Pigini, M.; Quaglia, W.; Piergentili, A. 1,4-Dioxane, a Suitable Scaffold for the Development of Novel M3 Muscarinic Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (4), 1783–1787. <https://doi.org/10.1021/jm2013216>.
- (120) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Sabbieti, M. G.; Agas, D.; Dell'Aera, M.; Matucci, R.; Górecki, M.; Pescitelli, G.; Vistoli, G.; Quaglia, W. Novel Potent Muscarinic Receptor Antagonists: Investigation on the Nature of Lipophilic Substituents in the 5- and/or 6-Positions of the 1,4-Dioxane Nucleus. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (11), 5763–5782. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02100>.
- (121) Sonda, S.; Katayama, K.; Fujio, M.; Sakashita, H.; Inaba, K.; Asano, K.; Akira, T. 1,5-Benzodioxepin Derivatives as a Novel Class of Muscarinic M3 Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (4), 925–931. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.11.058>.
- (122) Ronsky, R.; Cervený, O.; Skala, I. Effects of thiospasmine and hydroxythiospasmine on gastric secretion in man. *Cas Lek Cesk* **1959**, 98 (2), 57–60.
- (123) Liberman, S. S.; Yakhontov, L. N. Dependence of the Pharmacological Activity on the Structural Peculiarities of Derivatives of Diarylaliphatic Acids. *Pharm Chem J* **1971**, 5 (2), 65–75. <https://doi.org/10.1007/BF00759695>.
- (124) Barlow, R. b.; Tubby, J. H. Actions of Some Esters of 3,3-Dimethylbutan-1-ol (the Carbon Analogue of Choline) on the Guinea-Pig Ileum. *British Journal of Pharmacology* **1974**, 51 (1), 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb09636.x>.
- (125) Waelbroeck, M.; Hou, X.; Wehrle, J.; Mutschler, E.; Van Tilburg, E.; Menge, W.; Timmerman, H.; Lambrecht, G. Stereoselective Interaction of Uncharged Esters at Four Muscarinic Receptor Subtypes. *European Journal of Pharmacology* **1996**, 303 (3), 221–226. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(96\)00038-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00038-6).
- (126) Prat, M.; Buil, M. A.; Fernández, M. D.; Tort, L.; Monleón, J. M.; Casals, G.; Ferrer, M.; Castro, J.; Gavalda, A.; Miralpeix, M.; Ramos, I.; Vilella, D.; Huerta, J. M.; Espinosa, S.; Hernández, B.; Segarra, V.; Córdoba, M. Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3*R*)-Quinuclidinyl Amides as Potent and Long Acting Muscarinic Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, 25 (8), 1736–1741. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.065>.
- (127) Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Giorgioni, G.; Petrelli, R.; Quaglia, W.; Altomare, A.; Falcicchio, A.; Matucci, R.; Vistoli, G.; Piergentili, A. Novel Muscarinic Acetylcholine Receptor Hybrid Ligands Embedding Quinuclidine and 1,4-Dioxane Fragments. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 137, 327–337. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.004>.
- (128) Mackenzie, A. R.; Wood, A.; Bass, R. J. Oxa- and Thia-Diazole Muscarinic Receptor Antagonists. WO1997030994A1, August 28, 1997. <https://patents.google.com/patent/WO1997030994A1/en?q=WO1997030994A1> (accessed 2025-02-05).
- (129) Daly, J. W.; Gupta, T. H.; Padgett, W. L.; Pei, X.-F. 6β-Acyloxy(nor)Tropans: Affinities for Antagonist/Agonist Binding Sites on Transfected and Native Muscarinic Receptors. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (13), 2514–2522. <https://doi.org/10.1021/jm9904001>.
- (130) Ringdahl, B.; Ehler, F. J.; Jenden, D. J. Muscarinic Activity and Receptor Binding of the Enantiomers of Aceclidine and Its Methiodide. *Molecular Pharmacology* **1982**, 21 (3), 594–599. [https://doi.org/10.1016/S0026-895X\(25\)14912-2](https://doi.org/10.1016/S0026-895X(25)14912-2).

- (131) Trigg, D. J.; Kwon, Y. W.; Abraham, P.; Pitner, J. B.; Mascarella, S. W.; Carroll, F. I. Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Muscarinic Receptor Activity of Azapropfen Analogs. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (11), 3164–3171. <https://doi.org/10.1021/jm00115a003>.
- (132) Harries, M. H.; Samson, N. A.; Cilia, J.; Hunter, A. J. The Profile of Sabcomeline (SB-202026), a Functionally Selective M1 Receptor Partial Agonist, in the Marmoset. *British Journal of Pharmacology* **1998**, *124* (2), 409–415. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701844>.
- (133) Scapecchi, S.; Nesi, M.; Matucci, R.; Bellucci, C.; Buccioni, M.; Dei, S.; Guandalini, L.; Manetti, D.; Martini, E.; Marucci, G.; Romanelli, M. N.; Teodori, E.; Cirilli, R. Synthesis and Pharmacological Characterization of Chiral Pyrrolidinylfuran Derivatives: The Discovery of New Functionally Selective Muscarinic Agonists. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (13), 3905–3912. <https://doi.org/10.1021/jm800145d>.
- (134) Piergentili, A.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Bello, F. D.; Bruni, B.; Buccioni, M.; Carrieri, A.; Ciattini, S. Dioxane and Oxathiane Nuclei: Suitable Substructures for Muscarinic Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15* (2), 886–896. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.10.040>.
- (135) Kruse, A. C.; Ring, A. M.; Manglik, A.; Hu, J.; Hu, K.; Eitel, K.; Hübner, H.; Pardon, E.; Valant, C.; Sexton, P. M.; Christopoulos, A.; Felder, C. C.; Gmeiner, P.; Steyaert, J.; Weis, W. I.; Garcia, K. C.; Wess, J.; Kobilka, B. K. Activation and Allosteric Modulation of a Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Nature* **2013**, *504* (7478), 101–106. <https://doi.org/10.1038/nature12735>.
- (136) Ritchie, E.; Taylor, W. C. Chapter 14 The *Galbulimima* Alkaloids*. In *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1967; Vol. 9, pp 529–543. [https://doi.org/10.1016/S1876-0813\(08\)60210-9](https://doi.org/10.1016/S1876-0813(08)60210-9).
- (137) Darroch, S. A.; Taylor, W. C.; Lay Khoo Choo; Mitchelson, F. Structure-Activity Relationships of Some *Galbulimima* Alkaloids Related to Himbacine. *European Journal of Pharmacology* **1990**, *182* (1), 131–136. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90501-V](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90501-V).
- (138) Kozikowski, A. P.; Fauq, A. H.; Miller, J. H.; McKinney, M. Alzheimer's Therapy: An Approach to Novel Muscarinic Ligands Based upon the Naturally Occurring Alkaloid Himbacine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1992**, *2* (8), 797–802. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80534-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80534-X).
- (139) Doller, D.; Chackalamannil, S.; Czarniecki, M.; McQuade, R.; Ruperto, V. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies of Himbacine Derived Muscarinic Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9* (6), 901–906. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00101-8).
- (140) Gao, L.-J.; Waelbroeck, M.; Hofman, S.; Van Haver, D.; Milanesio, M.; Viterbo, D.; De Clercq, P. J. Synthesis and Affinity Studies of Himbacine Derived Muscarinic Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12* (15), 1909–1912. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00315-3).
- (141) Chackalamannil, S.; Doller, D.; McQuade, R.; Ruperto, V. Himbacine Analogs as Muscarinic Receptor Antagonists—Effects of Tether and Heterocyclic Variations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (15), 3967–3970. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.05.047>.
- (142) Cohen, V. I.; Gibson, R. E.; Reba, R. C. Synthesis and Structure—Activity Relationships of New Muscarinic Antagonists. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, *76* (10), 848–850. <https://doi.org/10.1002/jps.2600761020>.
- (143) Carmine, A. A.; Brogden, R. N. Pirenzepine. *Drugs* **1985**, *30* (2), 85–126. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530020-00001>.
- (144) Eveleigh, P.; Hulme, E. C.; Schudt, C.; Birdsall, N. J. The Existence of Stable Enantiomers of Telenzepine and Their Stereoselective Interaction with Muscarinic Receptor Subtypes. *Molecular Pharmacology* **1989**, *35* (4), 477–483. [https://doi.org/10.1016/S0026-895X\(25\)11262-5](https://doi.org/10.1016/S0026-895X(25)11262-5).
- (145) Tränkle, C.; Andresen, I.; Lambrecht, G.; Mohr, K. M2 Receptor Binding of the Selective Antagonist AF-DX 384: Possible Involvement of the Common Allosteric Site. *Molecular pharmacology* **1998**, *53* (2), 304–312.
- (146) Kitaichi, K.; Day, J. C.; Quirion, R. A Novel Muscarinic M4 Receptor Antagonist Provides Further Evidence of an Autoreceptor Role for the Muscarinic M2 Receptor Sub-Type. *European Journal of Pharmacology* **1999**, *383* (1), 53–56. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00607-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00607-X).

- (147) Martin, J.; Deagostino, A.; Perrio, C.; Dauphin, F.; Ducandas, C.; Morin, C.; Desbène, P.-L.; Lasne, M. C. Syntheses of R and S Isomers of AF-DX 384, a Selective Antagonist of Muscarinic M2 Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8* (3), 591–600. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00307-7](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00307-7).
- (148) Liao, Y.; DeBoer, P.; Meier, E.; Wikström, H. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Triflate-Substituted Analogues of Clozapine: Identification of a Novel Atypical Neuroleptic. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (25), 4146–4153. <https://doi.org/10.1021/jm9704457>.
- (149) Liao, Y.; Venhuis, B. J.; Rodenhuis, N.; Timmerman, W.; Wikström, H.; Meier, E.; Bartoszyk, G. D.; Böttcher, H.; Seyfried, C. A.; Sundell, S. New (Sulfonyloxy)Piperazinyldibenzazepines as Potential Atypical Antipsychotics: Chemistry and Pharmacological Evaluation. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (12), 2235–2244. <https://doi.org/10.1021/jm991005d>.
- (150) Bandyopadhyaya, A.; Rajagopalan, D. R.; Rath, N. P.; Herrold, A.; Rajagopalan, R.; Napier, T. C.; Tedford, C. E.; Rajagopalan, P. The Synthesis and Receptor Binding Affinities of DDD-016, a Novel, Potential, Atypical Antipsychotic. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3* (5), 580–583. <https://doi.org/10.1039/C2MD00311B>.
- (151) Nagashima S.; Kontani T.; Nagata H.; Matsushima Y.; Hamaguchi H.; Koshika T. アザ架橋環化合物. WO2008096870A1, August 14, 2008. <https://patents.google.com/patent/WO2008096870A1/en?q=WO2008096870A1> (accessed 2025-02-06).
- (152) Liu, H.; Hofmann, J.; Fish, I.; Schaaake, B.; Eitel, K.; Bartuschat, A.; Kaindl, J.; Rampp, H.; Banerjee, A.; Hübner, H.; Clark, M. J.; Vincent, S. G.; Fisher, J. T.; Heinrich, M. R.; Hirata, K.; Liu, X.; Sunahara, R. K.; Shoichet, B. K.; Kobilka, B. K.; Gmeiner, P. Structure-Guided Development of Selective M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *115* (47), 12046–12050. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813988115>.
- (153) Kruse, A. C.; Hu, J.; Pan, A. C.; Arlow, D. H.; Rosenbaum, D. M.; Rosemond, E.; Green, H. F.; Liu, T.; Chae, P. S.; Dror, R. O.; Shaw, D. E.; Weis, W. I.; Wess, J.; Kobilka, B. K. Structure and Dynamics of the M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Nature* **2012**, *482* (7386), 552–556. <https://doi.org/10.1038/nature10867>.
- (154) Yang, Z.-Q.; Barrow, J. C.; Shipe, W. D.; Schlegel, K.-A. S.; Shu, Y.; Yang, F. V.; Lindsley, C. W.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Hartman, G. D.; Uebele, V. N.; Nuss, C. E.; Fox, S. V.; Kraus, R. L.; Doran, S. M.; Connolly, T. M.; Tang, C.; Ballard, J. E.; Kuo, Y.; Adarayan, E. D.; Prueksaritanont, T.; Zrada, M. M.; Marino, M. J.; Graufelds, V. K.; DiLella, A. G.; Reynolds, I. J.; Vargas, H. M.; Bunting, P. B.; Woltmann, R. F.; Magee, M. M.; Koblan, K. S.; Renger, J. J. Discovery of 1,4-Substituted Piperidines as Potent and Selective Inhibitors of T-Type Calcium Channels. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6471–6477. <https://doi.org/10.1021/jm800830n>.
- (155) Fish, P. V.; Wakenhut, F.; Ryckmans, T.; Stobie, A. Design, Synthesis and Evaluation of *N*-[(3*S*)-Pyrrolidin-3-Yl]Benzamides as Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitors: CNS Penetration in a More Polar Template. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (16), 4579–4583. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.096>.
- (156) Bongartz, J.-P.; Buntinx, M.; Coesemans, E.; Hermans, B.; Lommen, G. V.; Wauwe, J. V. Synthesis and Structure–Activity Relationship of Benzetimide Derivatives as Human CXCR3 Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (21), 5819–5823. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.115>.
- (157) Dom, R.; Van Lommel, R.; Baro, F. A Quantitative Study of Neuroleptic-Induced Extrapyrmidal Symptoms and Their Response to Dexetimide, a Potent and Long-Acting Antiparkinsonian Agent. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **1971**, *47* (4), 399–410. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1971.tb03697.x>.
- (158) Procopiou, P. A.; Ford, A. J.; Gore, P. M.; Hancock, A. P.; Hodgson, S. T.; Holmes, D. S.; Looker, B. E.; Vile, S.; Clark, K. L.; Saunders, K. A.; Slack, R. J.; Watts, C. J. Identification of Selective 8-(Piperidin-4-Yloxy)Quinoline Sulfone and Sulfonamide Histamine H1 Receptor Antagonists for Use in Allergic Rhinitis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27* (21), 4914–4919. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.020>.
- (159) Micheli, F.; Bacchi, A.; Braggio, S.; Castelletti, L.; Cavallini, P.; Cavanni, P.; Cremonesi, S.; Dal Cin, M.; Feriani, A.; Gehanne, S.; Kajbaf, M.; Marchió, L.; Nola, S.; Oliosi, B.; Pellacani, A.; Perdonà, E.; Sava, A.; Semeraro, T.; Tarsi, L.; Tomelleri, S.;

- Wong, A.; Visentini, F.; Zonzini, L.; Heidbreder, C. 1,2,4-Triazolyl 5-Azaspiro[2.4]Heptanes: Lead Identification and Early Lead Optimization of a New Series of Potent and Selective Dopamine D3 Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (18), 8549–8576. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00972>.
- (160) Mayer, T.; Haefeli, W. E.; Seidling, H. M. Different Methods, Different Results—How Do Available Methods Link a Patient’s Anticholinergic Load with Adverse Outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* **2015**, 71 (11), 1299–1314. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1932-x>.
- (161) Arevalo-Rodriguez, I.; Smailagic, N.; Roqué-Figuls, M.; Ciapponi, A.; Sanchez-Perez, E.; Giannakou, A.; Pedraza, O. L.; Cosp, X. B.; Cullum, S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the Early Detection of Dementia in People with Mild Cognitive Impairment (MCI) - Arevalo-Rodriguez, I - 2021 | Cochrane Library.
- (162) Lemay, J. S.; Hiscock, M.; Keegan, D. L. Association of Low Serum Anticholinergic Levels and Cognitive Impairment in Elderly Presurgical Patients. *Am J Psychiatry* **1988**, 145, 342–345.
- (163) Rovner, B. W.; David, A.; Lucas-Blaustein, M. J.; Conklin, B.; Filipp, L.; Tune, L. Self-Care Capacity and Anticholinergic Drug Levels in Nursing Home Patients. *Am J Psychiatry* **1988**, 145 (1), 107–109. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.1.107>.
- (164) Bostock, C. V.; Soiza, R. L.; Mangoni, A. A. Association between Prescribing of Antimuscarinic Drugs and Antimuscarinic Adverse Effects in Older People. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **2010**, 3 (4), 441–452. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.34>.
- (165) Jarden, J. O.; Barry, D. I.; Juhler, M.; Graham, D. I.; Strandgaard, S.; Paulson, O. B. Cerebrovascular Aspects of Converting-Enzyme Inhibition II: Blood-Brain Barrier Permeability and Effect of Intracerebroventricular Administration of Captopril. *Journal of Hypertension* **1984**, 2 (6), 599.
- (166) Doniger, S.; Hofmann, T.; Yeh, J. Predicting CNS Permeability of Drug Molecules: Comparison of Neural Network and Support Vector Machine Algorithms. *Journal of Computational Biology* **2002**, 9 (6), 849–864. <https://doi.org/10.1089/10665270260518317>.
- (167) Agon, P.; Goethals, P.; Van HAVER, D.; Kaufman, J.-M. Permeability of the Blood-Brain Barrier for Atenolol Studied by Positron Emission Tomography. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1991**, 43 (8), 597–600. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb03545.x>.
- (168) Dyer, C. B.; Ashton, C. M.; Teasdale, T. A. Postoperative Delirium: A Review of 80 Primary Data-Collection Studies. *Archives of Internal Medicine* **1995**, 155 (5), 461–465. <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050035004>.
- (169) Martin, S. Anticholinergiques et population âgée: de l’identification à l’optimisation des ordonnances par le pharmacien. Thèse d’exercice, Université d’Angers, 1972-...., France, 2022. <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/14000028/2022PPHA14814/fichier/14814F.pdf> (accessed 2025-02-11).
- (170) Lavrador, M.; Cabral, A. C.; Veríssimo, M. T.; Fernandez-Llimos, F.; Figueiredo, I. V.; Castel-Branco, M. M. A Universal Pharmacological-Based List of Drugs with Anticholinergic Activity. *Pharmaceutics* **2023**, 15 (1), 230. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010230>.
- (171) Mayer, T.; Kopitz, J.; Plaschke, K.; Weiss, J.; Seidling, H. M.; Haefeli, W. E. Limitations of the Anticholinergic Activity Assay and Assay-Based Anticholinergic Drug Scales. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **2016**, 24 (12), 1182–1188. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.07.024>.
- (172) Cai, X.; Campbell, N.; Khan, B.; Callahan, C.; Boustani, M. Long-Term Anticholinergic Use and the Aging Brain. *Alzheimer’s & Dementia* **2013**, 9 (4), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.005>.
- (173) Fox, C.; Livingston, G.; Maidment, I. D.; Coulton, S.; Smithard, D. G.; Boustani, M.; Katona, C. The Impact of Anticholinergic Burden in Alzheimer’s Dementia-the Laser-AD Study. *Age and Ageing* **2011**, 40 (6), 730–735. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr102>.
- (174) Koyama, A.; Steinman, M.; Ensrud, K.; Hillier, T. A.; Yaffe, K. Long-Term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *The Journals of Gerontology: Series A* **2014**, 69 (4), 423–429. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt192>.

- (175) Drag, L. L.; Wright, S. L.; Bieliauskas, L. A. Prescribing Practices of Anticholinergic Medications and Their Association With Cognition in an Extended Care Setting. *J Appl Gerontol* **2012**, 31 (2), 239–259. <https://doi.org/10.1177/0733464810384592>.
- (176) Kersten, H.; Molden, E.; Tolo, I. K.; Skovlund, E.; Engedal, K.; Wyller, T. B. Cognitive Effects of Reducing Anticholinergic Drug Burden in a Frail Elderly Population: A Randomized Controlled Trial. *The Journals of Gerontology: Series A* **2013**, 68 (3), 271–278. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls176>.
- (177) Kersten, H.; Molden, E.; Willumsen, T.; Engedal, K.; Wyller, T. B. Higher Anticholinergic Drug Scale (ADS) Scores Are Associated with Peripheral but Not Cognitive Markers of Cholinergic Blockade. Cross Sectional Data from 21 Norwegian Nursing Homes. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2013**, 75 (3), 842–849. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04411.x>.
- (178) Low, L.-F.; Anstey, K. J.; Sachdev, P. Use of Medications with Anticholinergic Properties and Cognitive Function in a Young-Old Community Sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **2009**, 24 (6), 578–584. <https://doi.org/10.1002/gps.2157>.
- (179) Lampela, P.; Lavikainen, P.; Garcia-Horsman, J. A.; Bell, J. S.; Huupponen, R.; Hartikainen, S. Anticholinergic Drug Use, Serum Anticholinergic Activity, and Adverse Drug Events Among Older People: A Population-Based Study. *Drugs Aging* **2013**, 30 (5), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0063-2>.
- (180) Kashyap, M.; Belleville, S.; Mulsant, B. H.; Hilmer, S. N.; Paquette, A.; Tu, L. M.; Tannenbaum, C. Methodological Challenges in Determining Longitudinal Associations Between Anticholinergic Drug Use and Incident Cognitive Decline. *Journal of the American Geriatrics Society* **2014**, 62 (2), 336–341. <https://doi.org/10.1111/jgs.12632>.
- (181) Fénelon, G.; Salhi, H. Troubles Cognitifs Légers et Maladie de Parkinson. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* **2018**, 18 (108), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2018.08.003>.
- (182) Bloch, F. Les Complications Non Traumatiques Des Chutes : Des Conséquences Trop Souvent Négligées Chez La Personne Âgée. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* **2015**, 15 (88), 188–190. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2015.02.001>.
- (183) Gonthier, R. Épidémiologie, Morbidité, Mortalité, Coût Pour La Société et Pour l'individu, Principales Causes de La Chute. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **2014**, 198 (6), 1025–1039. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31256-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31256-7).
- (184) Aizenberg, D.; Sigler, M.; Weizman, A.; Barak, Y. Anticholinergic Burden and the Risk of Falls Among Elderly Psychiatric Inpatients: A 4-Year Case-Control Study. *International Psychogeriatrics* **2002**, 14 (3), 307–310. <https://doi.org/10.1017/S1041610202008505>.
- (185) Fraser, L.-A.; Adachi, J. D.; Leslie, W. D.; Goltzman, D.; Josse, R.; Prior, J.; Kaiser, S.; Kreiger, N.; Kovacs, C. S.; Anastassiades, T. P.; Papaioannou, A.; Goltzman, D.; Kreiger, N.; Godmaire, S.; Dumont, S.; Berger, C.; Zhou, W.; Kovacs, C.; Sheppard, E.; Kirkland, S.; Kaiser, S.; Stanfield, B.; Brown, J. P.; Bessette, L.; Gendreau, M.; Anastassiades, T.; Towheed, T.; Matthews, B.; Josse, B.; Jamal, S.; Murray, T.; Gardner-Bray, B.; Adachi, J. D.; Papaioannou, A.; Pickard, L.; Olszynski, P.; Davison, K. S.; Thingvold, J.; Hanley, D. A.; Allan, J.; Prior, J. C.; Patel, M.; Vigna, Y.; Lentle, B. Effect of Anticholinergic Medications on Falls, Fracture Risk, and Bone Mineral Density Over a 10-Year Period. *Ann Pharmacother* **2014**, 48 (8), 954–961. <https://doi.org/10.1177/1060028014535363>.
- (186) Fontenelle, B. L. B. de. *Histoire des oracles*; Michel Brunet: Paris, 1707.

Table des matières

PLAN	IX
LISTE DES ABREVIATIONS	XI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : DE L'ACETYLCHOLINE AUX ECHELLES ANTICHOLINERGIQUES.....	3
1. Le système cholinergique	3
1.1. Le système nerveux parasympathique	3
1.2. Le système nerveux centrale et cholinergique	4
1.3. L'acétylcholine.....	4
1.4. Les récepteurs muscariniques.....	5
2. Les anticholinergiques.....	7
2.1. Historique : découverte des premiers anti muscariniques et élaboration des premières relations structure-activité	8
2.2. Mode de liaison de quelques antagonistes avec les récepteurs muscariniques.....	12
2.3. Liste des médicaments atropiniques selon le thésaurus de l'ANSM	19
2.4. Le syndrome anticholinergique	20
2.4.1. Les effets antimuscariniques périphériques.....	20
2.4.2. Les effets antimuscariniques centraux	21
3. Les échelles anticholinergiques	22
3.1. Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anticholinergique.....	22
3.1.1. Mesure de l'activité totale du sérum	22
3.1.2. Mesure de l'AAS individuel d'un médicament	24
3.1.3. Mesure de la constante de dissociation	24
3.1.4. L'avis clinique d'experts	24
3.2. Les échelles ARS, ADS, CIA et ACB.....	25
3.2.1. L'échelle ARS	25
3.2.2. L'échelle ADS	27
3.2.3. L'échelle CIA	28
3.2.4. L'échelle ACB	29
DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE DES ANTIMUSCARINIQUES	31
1. Extraction des composés antimuscariniques de la littérature scientifique	31
1.1. Introduction	31
1.2. Méthode	31
1.3. Résultats	34
1.4. Discussion	36
1.5. Conclusion	36
2. Relations structure chimique et activité antimuscarinique	37
2.1. La tête cationique	39
2.1.1. Les bicycles	40
2.1.2. Les monocycles aliphatiques.....	40
2.1.3. Les monocycles aromatiques	41
2.1.4. Les acycliques	42
2.2. Le linker	42
2.2.1. Les linkers carbonylés	42
2.2.2. Les linkers hydrocarbonés	43
2.2.3. Les linkers cycliques.....	45
2.3. L'ancre hydrophobe.....	46
2.3.1. Les aryl-cycloalkyles	48
2.3.2. Les tricycles	53
2.3.3. Les biphenyles.....	59
3. La convergence des RSA : diversité des structures, unité des principes	63

TROISIEME PARTIE : LIMITES DES ECHELLES ANTICHOLINERGIQUES	65
1. Approche chimique.....	65
1.1. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques du thésaurus de l'ANSM	65
1.2. Application du modèle de RSA sur les anticholinergiques des échelles ACB et CIA	68
2. Approche méthodologique.....	70
2.1. Limites de la mesure de l'AAS.....	70
2.2. Limites de la constante de dissociation.....	71
2.3. Limites de l'avis d'experts	71
3. Approche pharmacologique	72
3.1. Limite du dosage et de la posologie.....	72
3.2. L'absence de prise en compte des métabolites	73
3.3. Limite de la prise en compte de la perméabilité de la BHE	73
3.4. La voie d'administration.....	74
3.5. Un manque d'exhaustivité.....	75
3.6. Modèle linéaire de calcul de la charge anticholinergique et contribution des anticholinergiques faibles	76
4. Approche clinique.....	77
4.1. Les échelles anticholinergiques et les troubles cognitifs	77
4.2. Le pouvoir prédictif de la charge anticholinergique.....	78
4.3. La charge anticholinergique et le risque de chute	79
5. Mise en application du calculateur de charge anticholinergique sur quelques cas pratiques.....	79
6. Une liste universelle et "pharmacological-based" de médicaments avec activité anticholinergique	84
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE	89
TABLE DES MATIERES.....	102
TABLE DES ILLUSTRATIONS	104
TABLE DES TABLEAUX	106
ANNEXES.....	107
1. Échelle des médicaments anticholinergique ADS³⁷	107
2. Échelle du coefficient d'impregnation anticholinergique CIA⁵¹	108
3. Échelle du risque lié aux anticholinergiques ACB³⁷	109
4. Échelle qualitative des anticholinergique par lavrador et al.¹⁷⁰	110

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique de l'acétylcholine, de la muscarine et de la nicotine	5
Figure 2 : Les récepteurs muscariniques.	6
Figure 3 : Similarité structurelle entre l'acétylcholine et l'atropine..	9
Figure 4 : Structures chimiques de la tropine, la scopine, l'acide tropique, l'acide mandélique, l'atropine, l'hyoscyamine, la scopolamine et des tropéines ¹⁶	10
Figure 5 : Structures chimiques de l'ipratropium, l'amprotropine, l'adiphenine, le cyclopentolate et du benzilate de 3-quinuclidinyl ¹⁸	12
Figure 6 : Récepteur muscarinique M1 en complexe avec l'atropine	13
Figure 7 : Mode de liaison de l'atropine avec le récepteur M1.....	15
Figure 8: Superposition du complexe atropine-M1 avec le complexe N-Methylscopolamine-M2	16
Figure 9 : Superposition du complexe N-Methylscopolamine-M2 avec le complexe Tiotropium-M5.....	17
Figure 10 : Superposition du complexe Tiotropium-M5 avec le complexe QNB-M2.....	18
Figure 11 : Liste des médicaments atropiniques du thésaurus de l'ANSM	20
Figure 12 : Représentation bidimensionnelle de l'ensemble des molécules récupérées dans la base de données ChEMBL	35
Figure 13 : Schéma des RSA établis par les principes de Chimie Médicinal de Foye ¹⁶	37
Figure 14 : Représentation schématique du nouveau modèle des RSA des antimuscariniques.....	39
Figure 15 : Structures chimiques de composés antimuscariniques à tête cationique (surlignée en bleu) de type bicyclique ou monocyclique	40
Figure 16 : Structures chimiques de quelques composés de la série des 3,3-diphényl-2(3H)-furanones de Kaiser <i>et al.</i>	41
Figure 17 : Structures chimiques de l'amedine, l'hydroxythiospasmine et BS-7826	42
Figure 18 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux <i>linkers</i> carbonylés	43
Figure 19 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux <i>linkers</i> hydrocarbonés	44
Figure 20 : Mode de liaison hypothétique des dérivés antimuscariniques à amide primaire	44
Figure 21 : Structures chimiques de différents antimuscariniques aux <i>linkers</i> cycliques	46
Figure 22 : Structures chimiques de différents agonistes et antagonistes muscariniques partageant une même sous structure composé d'une tête cationique et d'un <i>linker</i>	47
Figure 23 : Rôle de l'ancre hydrophobe dans le maintien de la conformation inactivée du récepteur muscarinique	48
Figure 24 : Structure chimique du composé pionnier de la série chimique des dérivés de l'acétamidopipéridine de Mitsuya <i>et al.</i> ⁸⁹	49
Figure 25 : Structure chimique de l'acide phenylpropionique et échafaudage de la série chimique des antimuscariniques dérivé de l'acide phenylpropionique de Mete <i>et al.</i> ⁷²	50
Figure 26 : Structures chimiques de l'aclidinium et du composé 47 associé à leur affinité pour le récepteur M3 (en pIC ₅₀).....	51
Figure 27 : Structures chimiques du bromure de glycopyrronium et du composé 46 associé à leur affinité pour le récepteur M3 (en pIC ₅₀).....	52

Figure 28 : Structures chimiques du composé asymétrique pionnier de Mete <i>et al.</i> et de son analogue cycloheptyle achiral	52
Figure 29 : Structures chimiques de l'himbacine et des composés synthétiques tricycliques analogues avec leur affinité respectives pour les récepteurs M1 et M2	53
Figure 30 : Structures chimiques de composés antimuscariniques comprenant une sous-structure tricyclique.....	54
Figure 31 : Structures chimiques de la pirenzepine, la telenzepine et l'AFDX-384	55
Figure 32 : Mode de liaison de l'AFDX-384 au récepteur muscarinique M2	56
Figure 33 : Structures chimiques de dérivés pipérazinyldibenzazépines antimuscariniques. Les structures chimiques ont été surlignées en fonction de leur correspondance avec le modèle de RSA des antimuscariniques ^{148,150}	58
Figure 34 : Position non conservée dans le site orthostérique entre le récepteur M2 et M3	60
Figure 35 : Structures chimiques de composés antimuscariniques dérivés de biphenyles ou précurseurs des dérivés de biphenyles.....	61
Figure 36 : Superposition du complexe BS46-M3 avec le complexe Tiotropium-M5	62
Figure 37 : Structures chimiques de composés conçus dans un autre contexte que le développement d'antimuscariniques mais qui répondent aux RSA des antimuscariniques.	63
Figure 38 : Structures chimiques de la dexetimide et de l'azelastine ainsi que de composés conçus dans un autre contexte que le développement d'antimuscariniques mais qui répondent aux RSA des antimuscariniques.....	64
Figure 39 : Structures chimiques des médicaments identifiés comme atropiniques par l'ANSM et surlignés selon leur correspondance avec le modèle de RSA.....	66
Figure 40 : Structures chimiques de la fluoxetine, l'escitalopram, la miansérine et la desloratadine.....	67
Figure 41 : Structures chimiques des médicaments identifiés comme antimuscariniques "cachés" par les échelles anticholinergiques ACB et CIA et qui ne répondent pas au modèle de RSA des antimuscariniques	69
Figure 42 : Présentation de l'ordonnance du cas A, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB	80
Figure 43 : Présentation de l'ordonnance du cas B, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB	81
Figure 44 : Présentation de l'ordonnance du cas C, et le calcul de charge anticholinergique proposé par OMEDIT selon les échelles CIA et ACB.	82
Figure 45 : Structure chimique de l'étoricoxib.....	87

Table des tableaux

Tableau 1 : Échelle du risque anticholinergique ARS ⁴⁸	26
Tableau 2 : Mesure de l'affinité de liaison (en Ki) des deux énantiomères ainsi que du mélange racémique du composé 43 pour les récepteurs M1, M2 et M3, rapporté par Mitsuya <i>et al.</i> ⁸⁹	49
Tableau 3 : Mesure de l'affinité de liaison des deux énantiomères des composés 44 et 45 pour les récepteurs M2 et M3, rapporté par Starck <i>et al.</i> ^{77,78}	50

Annexes

1. Échelle des médicaments anticholinergique ADS³⁷

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Cefoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxide	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérene
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
Cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutynine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphenhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine
Clémastine	Imipramine	Toltérodine
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

2. Échelle du coefficient d'impregnation anticholinergique CIA⁵¹

Tableau 2 : Echelle du Coefficient d'impregnation anticholinergique (CIA) – Echelle de Briet et al.

→ **El périphériques**

Score 1 (faible)			Score 2 (modéré)	Score 3 (fort)	
Acide Valproïque	Diltiazem	Nifedipine	Amantadine	Amitriptyline	Hydroxyzine
Alimemazine	Divalproate de sodium	Nizatidine	Baclofene	Amoxapine	Imipramine
Alprazolam	Domperidone	Oxazepam	Carbamazepine	Atropine	Ipratropium
Alverine	Duloxetine	Oxycodone	Cetirizine	Biperidene	Maprotiline
Ampicilline	Entacapone	Phenelzine	Cimetidine	Brompheniramine	Meclozine
Atenolol	Famotidine	Piperacilline	Disopyramide	Chlorpheniramine	Mequitazine
Azathioprine	Fentanyl	Pipotiazine	Dosulepine	Chlorpromazine	Nortriptyline
Bromocriptine	Fluoxetine	Pramipexole	Doxylamine	Clomipramine	Oxybutynine
Bupropion	Fluvoxamine	Prednisone	Fexofenadine	Clozapine	Perphenazine
Captopril	Furosemide	Prednisolone	Levomopromazine	Cyamemazine	Prochlorperazine
Carbidopa	Gentamicine	Propicicazine	Loperamide	Cyproheptadine	Scopolamine
Cefoxitine	Haloperidol	Quinidine	Loratadine	Desloratadine	Solifenacine
Chlordiazepoxide	Hydrocortisone	Ranitidine	Loxapine	Dexchlorpheniramine	Tizanidine
Chlorthalidone	Isosorbide	Risperidone	Methadone	Dimenhydrinate	Tolterodine
Ciclosporine	Levodopa	Selegiline	Olanzapine	Diphenhydramine	Trihexyphenidyle
Citalopram	Lithium	Sertraline	Oxcarbazepine	Doxepine	Trimipramine
Clindamycine	Lorazepam	Temazepam	Paroxetine	Flavoxate	Tropatepine
Clonazepam	Methocarbamol	Theophylline	Pethidine	Fluphenazine	Trospium
Clorazepate	Methylprednisolone	Tramadol	Pimozide		
Codeine	Metoclopramide	Trazodone	Pseudoephedrine		
Colchicine	Metoprolol	Triamcinolone	Quetiapine		
Dexamethasone	Midazolam	Triamterene	Triprolidine		
Diazepam	Mirtazapine	Vancomycine			
Digoxine	Morphine	Warfarine			

**Imprégnation
anticholinergique considérée
élevée si score > 5**

3. Échelle du risque lié aux anticholinergiques ACB³⁷

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztrapine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine
Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamtérène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

4. Échelle qualitative des anticholinergique par lavrador *et al.*¹⁷⁰

ATC CLASSIFICATION	Drug	M1	M2	M3	M4	M5	Mu	BBB
A03A. DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS								
A03AA. Synthetic anticholinergics, esters with tertiary amino group								
A03AA04	Mebeverine	✓	✓	✓	✓	✓		?
A03AA05	Trimebutine	✓	✓	✓	✓	✓		+
A03AA07	Dicyclomine	+++	++	+++	+++	0		+
A03AA09	Difemerine	✓	✓	✓	✓	✓		?
A03AB. Synthetic anticholinergics, quaternary ammonium compounds								
A03AB05	Propantheline	+++	+++	+++	+++	0		-
A03AB06	Octylonium bromide	+++	++	++	++	0		-
A03AB17	Tiemonium	✓	✓	✓	✓	✓		?
A03AB19	Timepidium	+++	+++	+++	+++	+++		-
A03AX. Other drugs for functional gastrointestinal disorders								
A03AX14	Valethamate bromide	✓	✓	✓	✓	✓		?
A03B. BELLADONNA AND DERIVATIVES, PLAIN								
A03BA. Belladonna alkaloids, tertiary amines								
A03BA01	Atropine	+++	+++	+++	+++	+++		+
A03BA03	Hyoscyamine	+++	+++	+++	+++	+++		+
A03BA04	Belladonna	✓	✓	✓	✓	✓		+
A03BB. Belladonna alkaloids, semisynthetic, and quaternary ammonium compounds								
A03BB01	Butylscopolamine	0	++	++	0	0		-
A03BB05	Cimetropium	✓	✓	✓	✓	✓		?
A03BB06	Homatropine	+++	++	+++	+++	+++		-
A03C. ANTISPASMODICS IN COMBINATION WITH PSYCHOLEPTICS								
A03CA. Synthetic anticholinergic agents in combination with psycholeptics								
A03CA02	Clidinium	0	0	+++	0	0		+
A04A. ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS								
A04AD. Other antiemetics								
A04AD01	Scopolamine	+++	+++	+++	+++	+++		+

ATC CLASSIFICATION	Drug	M1	M2	M3	M4	M5	Mu	BBB
C01B. ANTIARRHYTHMICS, CLASS I AND III								
C01BA. Antiarrhythmics, class Ia								
C01BA01	Quinidine	0	+++	0	0	0		+
C01BA02	Procainamide	0	+++	0	0	0		+
C01BA03	Disopyramide	+	+	0	0	0	+	+
C01BD. Antiarrhythmics, class III								
C01BD01	Amiodarone						+	+
G04B. UROLOGICALS								
G04BD. Drugs for urinary frequency and incontinence								
G04BD01	Emepronium	✓	✓	✓	✓	✓		?
G04BD02	Flavoxate	✓	✓	✓	✓	✓		+
G04BD04	Oxybutynin chloride	+++	+++	+++	+++	+++		+
G04BD06	Propiverine	++	+	++	++	0		?
G04BD07	Tolterodine tartrate	+++	+++	+++	+++	+++		+
G04BD08	Solifenacin	+++	++	+++	+++	+++		+
G04BD09	Trospium chloride	+++	+++	+++	+++	+++		-
G04BD10	Darifenacin	+++	+++	+++	+++	+++		+
G04BD11	Fesoterodine	+++	++	+++	+++	+++		+
-	Imidafenacin	+++	+++	+++	+++	+++		+
M01A. ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STERIODS								
M01AH. Coxibs								
M01AH05	Etoricoxib	+	0	0	0	0		+
M03A. MUSCLE RELAXANTS, PERIPHERALLY ACTING AGENTS								
M03AC. Other quaternary ammonium compounds								
M03AC01	Pancuronium	++	+++	++	++	+		-
M03B. MUSCLE RELAXANTS, CENTRALLY ACTING AGENTS								
M03BX. Other centrally acting agents								
M03BX03	Pridinol							+
M03BX08	Cyclobenzaprine	+++	+++	+++	0	0		+
N02A. OPIOIDS								
N02AB. Phenylpiperidine derivatives								
N02AB02	Pethidine						++	+
N02AB03	Fentanyl						+	+
N02AX. Other opioids								
N02AX02	Tramadol	0	0	++	0	0		+
N04A. ANTICHOLINERGIC AGENTS								
N04AA. Tertiary amines								
N04AA01	Trihexyphenidyl	+++	+++	+++	+++	+++		+
N04AA02	Biperiden	+++	+++	+++	+++	0		+
N04AA04	Procyclidine	+++	+++	+++	+++	+++		+
N04AA12	Tropatepine	✓	✓	✓	✓	✓		?

ATC CLASSIFICATION	Drug	M1	M2	M3	M4	M5	Mu	BBB
N04AB. Ethers chemically close to antihistamines								
N04AB02	Orphenadrine	+++	++	++	++	++		+
N04AC. Ethers of tropine or tropine derivatives								
N04AC01	Benzatropine	+++	+++	+++	+++	+++		+
N05A. ANTIPSYCHOTICS								
N05AA. Phenothiazines with aliphatic side-chain								
N05AA01	Chlorpromazine	+++	++	+++	+++	+++		+
N05AA02	Levomepromazine						++	+
N05AA03	Promazine	+++	++	0	0	0		+
N05AA04	Acepromazine							+
N05AA06	Cyamemazine	+++	+++	+++	+++	+++		+
N05AB. Phenothiazines with piperazine structure								
N05AB02	Fluphenazine	+	+	+	+	++		+
N05AB03	Perphenazine	+	+	+	0	0		+
N05AB04	Prochlorperazine	++	+	0	0	0		+
N05AB06	Trifluoperazine	+	+	++	0	0		+
N05AC. Phenothiazines with piperidine structure								
N05AC01	Periciazine	✓	✓	✓	✓	✓		+
N05AC02	Thioridazine	+++	++	+++	++	+++	++	+
N05AC03	Mesoridazine	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
N05AC04	Pipotiazine	✓	✓	✓	✓	✓		+
N05AD. Butyrophenone derivatives								
N05AD01	Haloperidol	+	+	0	+	+		+
N05AD06	Bromperidol	+	+	+	+	+		?
N05AE. Indole derivatives								
N05AE03	Sertindole	++	0	+	0	0		+
N05AE04	Ziprasidone	+	+	+	+	+		+
N05AF. Thioxanthene derivatives								
N05AF01	Flupentixol	✓	✓	✓	✓	✓		+
N05AF03	Chlorprothixene	+++	+++	+++	+++	+++		+
N05AF04	Tiotixene	+	+	+	0	0		+
N05AG. Diphenylbutylpiperidine derivatives								
N05AG02	Pimozide			+			+	+
N05AH. Diazepines, oxazepines, thiazepines, and oxepines								
N05AH01	Loxapine	++	++	++	++	++		+
N05AH02	Clozapine	+++	+++	+++	+++	+++		+
N05AH03	Olanzapine	+++	++	+++	++	+++		+
N05AH04	Quetiapine	++	++	+	++	+		+
N05AH05	Asenapine	+	0	0	+	0		+
N05AX. Other antipsychotics								
N05AX08	Risperidone	0	0	0	+	0		+
N05AX11	Zotepine	+++	++	+++	+++	++	++	+
N05AX12	Aripiprazol	+	+	+	+	+		+
N05AX14	Iloperidone	+	+	+	+	+		+
N05	Blonanserin						++	+

ATC CLASSIFICATION	Drug	M1	M2	M3	M4	M5	Mu	BBB
N05B. ANXIOLYTICS								
N05BB. Diphenylmethane derivatives								
N05BB01	Hydroxyzine						+	+
N06A. ANTIDEPRESSANTS								
N06AA. Non-selective monoamine reuptake inhibitors								
N06AA01	Desipramine	++	++	++	++	++		+
N06AA02	Imipramine	+++	+++	+++	++	+++		+
N06AA04	Clomipramine						+++	+
N06AA05	Opipramol	✓	✓	✓	✓	✓		?
N06AA06	Trimipramine						+++	+
N06AA07	Lofepamine	+++	++	++	++	++		+
N06AA09	Amitriptyline	+++	+++	+++	+++	+++		+
N06AA10	Nortriptyline	+++	++	+++	+++	+++		+
N06AA11	Protriptyline						+++	+
N06AA12	Doxepin	+++	++	+++	+++	+++		+
N06AA16	Dosulepin	+++	++	+++	+++	+++		+
N06AA17	Amoxapine						++	+
N06AA21	Maprotiline	✓	✓	✓	✓	✓		+
N06AB. Selective serotonin reuptake inhibitors								
N06AB03	Fluoxetine	++	+	++	+	+		+
N06AB04	Citalopram	+	0	+	0	0		+
N06AB05	Paroxetine	++	++	+++	++	++		+
N06AB06	Sertraline	++	+	+	+	+		+
N06AB10	Escitalopram	+	0	+	0	0		+
N06AG. Monoamine oxidase A inhibitors								
N06AG02	Moclobemide	✓	✓	✓	✓	✓		+
N06AX. Other antidepressants								
N06AX06	Nefazodone						+	+
N06AX11	Mirtazapine			++			+	+
N06AX21	Duloxetine	++	++	+	0	0		+
N07C. ANTIVERTIGO PREPARATIONS								
N07CA. Antivertigo preparations								
N07C	Difenidol	++	+	++	++	+		+
N07CA02	Cinnarizine						++	+
R03B. OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS								
R03BB. Anticholinergics								
R03BB01	Ipratropium	+++	+++	+++	+++	+++		+
R03BB02	Oxitropium bromide	+++	+++	+++	0	0		?
R03BB04	Tiotropium	+++	+++	+++	+++	+++		-
R03BB05	Acridinium	+++	+++	+++	+++	+++		-
R03BB06/A03AB02	Glycopyrronium/ Glycopyrrolate	+++	+++	+++	+++	+++		-
R05D. COUGH SUPPRESSANTS, EXCL. COMBINATIONS WITH EXPECTORANTS								
R05DB. Other cough suppressants								
R05DB21	Cloperastine	✓	✓	✓	✓	✓		-

ATC CLASSIFICATION	Drug	M1	M2	M3	M4	M5	Mu	BBB
R06A. ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE								
R06AA. Aminoalkyl ethers								
R06AA02	Diphenhydramine	++	++	++	++	++	++	+
R06AA04	Clemastine						+++	+
R06AA07	Piprinhydrinate						+++	+
R06AA08	Carbinoxamine						++	+
R06AA09	Doxylamine	✓	✓	✓	✓	✓		+
R06AA11	Dimenhydrinate						++	+
R06AB. Substituted alkylamines								
R06AB01	Brompheniramine	✓	✓	✓	✓	✓		+
R06AB02	Dexchlorpheniramine						++	+
R06AB03	Dimetindene	++	++	++	++	+		-
R06AB06	Dexbrompheniramine	✓	✓	✓	✓	✓		+
R06AD. Phenothiazine derivatives								
R06AD01	Alimemazine						+++	-
R06AD02	Promethazine						+++	+
R06AD07	Mequitazine	+++	+++	+++	+++	+++		+
R06AE. Piperazine derivatives								
R06AE01	Bucizine	✓	✓	✓	✓	✓		+
R06AE05	Meclizine						+	+
R06AX. Other antihistamines for systemic use								
R06AX02	Cyproheptadine	+++	+++	+++	+++	+++		+
R06AX07	Triprolidine						++	+
R06AX11	Astemizole						+	-
R06AX13	Loratadine	✓	✓	✓	✓	✓		-
R06AX17	Ketotifen	++	++	++	0	0		+
S01F. MYDRIATICS AND CYCLOPLEGICS								
S01FA. Anticholinergics								
S01FA01	Atropine Sulfate ophthalmic	+++	+++	+++	+++	+++		+
S01FA04	Cyclopentolate ophthalmic	+++	+++	+++	+++	0		+
S01FA06	Tropicamide ophthalmic	+++	+++	+++	+++	++		+
S01G. DECONGESTANTS AND ANTIALLERGICS								
S01GX. Other antiallergics								
S01GX08	Ketotifen ophthalmic	++	++	++	0	0		+
DRUGS WITHOUT ATC								
-	Homochlorcyclizine						+++	?
-	Oxaprium iodide	✓	✓	✓	✓	✓		?
-	Tiquizium	+++	+++	+++	+++	+++		?

M1—muscarinic receptor M1; M2—muscarinic receptor M2; M3—muscarinic receptor M3; M4—muscarinic receptor M4; and M5—muscarinic receptor M5. Mu: muscarinic acetylcholine receptor (no specific subtype) Classification +: $5.00 \leq pK_i \leq 5.99$; $5.00 \leq pK_d \leq 5.99$; $5.00 \leq pIC_{50} \leq 5.99$; $5.00 \leq pA_2 \leq 5.99$. Classification ++: $6.00 \leq pK_i \leq 7.00$; $6.00 \leq pK_d \leq 7.00$; $6.00 \leq pIC_{50} \leq 7.00$; $6.00 \leq pA_2 \leq 7.00$. Classification +++: $pK_i > 7$; $pK_d > 7$; $pIC_{50} > 7$; $pA_2 > 7$. ✓: reported affinity, but no experimental measure of ligand action identified. 0: no specific affinity was found for a particular receptor subtype. BBB: blood-brain barrier. +: drug crosses BBB. -: drug does not cross BBB. ?: information not available in databases.

Étude critique des outils d'évaluation des échelles anticholinergiques

RÉSUMÉ

En France, près de trois millions de personnes de plus de 70 ans sont hospitalisées chaque année en raison de prescriptions inappropriées à la personne âgée impliquant notamment des médicaments anticholinergiques. Afin de prévenir le risque d'effets atropiniques, plusieurs échelles ont été développées ces 25 dernières années. L'OMEDIT met à disposition un calculateur de charge anticholinergique basé sur les échelles CIA et ACB, qui classent les médicaments selon leurs effets anticholinergiques.

Dans cette thèse, nous étudions les limites des échelles anticholinergiques d'un point de vue chimique, méthodologique, pharmacologique et clinique. Nous proposons un nouveau modèle de relations structure-activité (RSA) des antimuscariniques qui se révèle pertinent pour la liste des atropiniques du thésaurus de l'ANSM, tout en soulevant des doutes sur l'activité antimuscarinique de nombreuses molécules listées dans les échelles ACB et CIA. De plus, cette thèse met en lumière les faiblesses des méthodes utilisées pour construire ces échelles ainsi que leur incapacité à intégrer différents paramètres pharmacologiques. Également, nous montrons que le calculateur de charge anticholinergique de l'OMEDIT peut conduire à des décisions thérapeutiques inadaptées. Enfin, nous présentons une liste universelle et qualitative proposant des médicaments dont l'activité antimuscarinique a été recherchée en visant un haut degré de fiabilité.

En conclusion, cette thèse met en lumière la nécessité d'une révision des outils actuellement utilisés pour évaluer le risque anticholinergique des médicaments afin d'améliorer la pertinence des décisions thérapeutiques et la sécurité des patients.

Mots-clés : médicaments anticholinergiques, échelles anticholinergiques, limites des échelles anticholinergiques, relations structure-activité, décisions thérapeutiques

Critical review of anticholinergic scale assessment tools

ABSTRACT

In France, almost three million people over the age of 70 are hospitalized every year due to inappropriate prescriptions for the elderly, particularly involving anticholinergic drugs. Several scales have been developed over the last 25 years to prevent the risk of atropinic effects. OMEDIT provides an anticholinergic burden calculator based on the CIA and ACB scales, which classify drugs according to their anticholinergic effects.

In this thesis, we investigate the limitations of anticholinergic scales from a chemical, methodological, pharmacological and clinical point of view. We propose a new structure-activity relationship (SAR) model for antimuscarinics that proves relevant for the ANSM thesaurus list of atropinics, while raising doubts about the antimuscarinic activity of many molecules listed in the ACB and CIA scales. In addition, this thesis highlights the weaknesses of the methods used to construct these scales, as well as their inability to integrate different pharmacological parameters. We also show that OMEDIT's anticholinergic burden calculator can lead to inappropriate therapeutic decisions. Finally, we present a universal, qualitative list of drugs whose antimuscarinic activity has been researched with a view to achieving a high degree of reliability.

In conclusion, this thesis highlights the need to revise the tools currently used to assess the anticholinergic risk of drugs in order to improve the relevance of therapeutic decisions and patient safety.

Keywords : anticholinergic drugs, anticholinergic scales, limitations of anticholinergic scales, structure-activity relationships, therapeutic decisions

Faculté de Santé Département pharmacie

16 boulevard Daviers 49100 Angers

Tél. 02 41 22 66 00 | Fax 02 41 22 66 34



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS