

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL
2021

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse

La prise de certains médicaments peut provoquer des mouvements anormaux et/ou des dystonies. Les **médicaments les plus souvent mis en cause sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques**, notamment les antipsychotiques et les antiémétiques. Les personnes âgées y sont particulièrement sensibles.

Les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse peuvent être classés en fonction du délai d'apparition après la prise du médicament.

1. Mouvements anormaux *aigus*, qui surviennent dans les minutes ou les jours qui suivent la prise du médicament.
2. Mouvements anormaux *subaigus*, qui surviennent après quelques jours ou quelques semaines.
3. Mouvements anormaux *tardifs*, qui se développent après des mois ou des années d'utilisation, parfois même après l'arrêt du médicament.

Cet article est essentiellement basé sur l'article « *Drug-induced movement disorders* » paru dans l'*Australian Prescriber*¹.

1. Mouvements anormaux aigus

Les mouvements anormaux aigus et certaines dystonies se produisent dans les minutes ou les jours qui suivent la prise du médicament.

Akathisie

L'akathisie se caractérise par une agitation motrice, *le patient ayant du mal à rester assis et ressentant constamment le besoin de bouger*⁴. L'akathisie est généralement un mouvement anormal aigu mais peut également se manifester sous forme subaiguë ou tardive. L'akathisie est souvent méconnue. Elle est associée à l'utilisation des médicaments suivants :

- antagonistes des récepteurs dopaminergiques (p.ex. antipsychotiques, antiémétiques)
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- certains antiépileptiques.

L'akathisie est réversible et s'améliore généralement après l'arrêt du médicament incriminé. Certains médicaments sont parfois utilisés pour traiter l'akathisie, mais avec des degrés d'efficacité variables et peu de preuves scientifiques à l'appui. Sont utilisés dans ce contexte : des anticholinergiques, des bêta-bloquants, des benzodiazépines, l'amantadine (qui n'est plus disponible en Belgique), la mirtazapine et la clonidine.

Tremblement

Le tremblement est *un mouvement oscillatoire continu et généralement symétrique d'une ou plusieurs parties du corps, causé par une contraction involontaire des muscles*. Le tremblement peut survenir de manière aiguë après la prise du médicament ou après une augmentation de dose. Dans ce cas, le tremblement est souvent plus rapide que celui dans, par exemple, la maladie de Parkinson. Une exception est le tremblement dû à la prise d'acide valproïque/valproate, qui peut également se produire lors d'un traitement chronique, et constitue donc en fait un mouvement anormal subaigu ou tardif.

Toute cause non médicamenteuse, telle que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et l'hyperthyroïdie, doit d'abord être exclue.

Les tremblements peuvent être un effet indésirable des médicaments suivants :

- ISRS et antidépresseurs tricycliques,
- lithium,
- certains antiépileptiques (surtout valproate),
- bronchodilatateurs,
- amiodarone,
- immunosuppresseurs.

Voir également l'article « Tremblements d'origine médicamenteuse » dans les Folia de janvier 2018.

Pour traiter le tremblement, il faut diminuer la dose du médicament incriminé ou passer à un autre médicament. S'il est nécessaire de poursuivre le médicament en cause, les risques et les bénéfices doivent être discutés avec le patient. Si le traitement est poursuivi, un effet bénéfique peut être obtenu avec les médicaments utilisés dans le tremblement essentiel (le propranolol p.ex.).

Myoclonies, spasticité, tremblements au cours du syndrome sérotoninergique

Voir aussi les Folia de mai 2016, le Répertoire Intro.6.2.4. et le module e-learning « Bon usage des médicaments chez la personne âgée » dans notre Auditorium.

Le syndrome sérotoninergique résulte d'un *excès d'activité de la sérotonine* dans le système nerveux. Il est potentiellement grave, mais des formes plus légères existent également. Les manifestations peuvent être très diverses. Les symptômes typiques sont des troubles psychiques (agitation, confusion, hypomanie), des dysfonctionnements du système autonome (tension artérielle basse ou élevée, rythme cardiaque rapide, frissons, fièvre, transpiration, mydriase), des troubles du mouvement (hyperréflexie, myoclonies, tremblements, spasticité, ataxie, akathisie) et des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée).

Certains symptômes (l'altération de l'état mental, l'instabilité du système autonome et la spasticité ou la rigidité) sont proches de ceux du syndrome malin des antipsychotiques : mais le syndrome sérotoninergique survient brusquement, en quelques heures plutôt qu'en quelques jours, et les signes d'hyperexcitabilité du système nerveux central sont plus prononcés.

Le syndrome sérotoninergique est généralement causé par l'association de plusieurs médicaments sérotoninergiques (inhibiteurs de la MAO, ISRS, ATC, trazodone, millepertuis), de sels de lithium, de médicaments antiparkinsoniens (sélégiline, rasagiline), d'analgésiques morphiniques (tramadol, péthidine, hydromorphone) et de dextrométhorphan.

Le syndrome sérotoninergique peut également se produire au début d'un traitement par un médicament sérotoninergique suivant de trop près l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique². Il est important de respecter l'intervalle libre recommandé entre deux traitements. En particulier pour les médicaments à longue demi-vie (la fluoxétine p.ex.), la période de wash-out doit être suffisamment longue. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique peut également être causé par le surdosage d'un seul médicament sérotoninergique.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, le médicament responsable doit être arrêté immédiatement. En général, les symptômes disparaissent dans les 24 à 48 heures. En cas de symptômes graves, une hospitalisation et des soins intensifs de soutien s'imposent.

Syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie

Le syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie, encore connu sous les termes de crise akinétique ou pseudo-syndrome malin des neuroleptiques, est une *complication rare mais potentiellement mortelle de la maladie de Parkinson* : aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, hyperpyrexie, instabilité du système autonome et élévation des CPK. Ce syndrome se produit généralement suite à une réduction brutale ou à l'interruption des médicaments antiparkinsoniens. Il peut également être déclenché par une infection ou un trouble métabolique.

Les symptômes du syndrome parkinsonisme-hyperpyrexie se recoupent avec ceux du syndrome malin des antipsychotiques (voir plus bas). Le traitement consiste à reprendre les médicaments antiparkinsoniens, souvent par une sonde naso-duodénale (Duodopa®) en raison de la présence possible de dysphagie en cas de crise grave. L'apomorphine en injections intermittentes ou en perfusion continue peut être nécessaire dans les cas modérés à graves.

Dystonie aiguë

La dystonie se caractérise par une *contraction involontaire et soutenue d'un muscle ou d'un groupe musculaire, qui peut provoquer des torsions ou des positions anormales et douloureuses d'une ou de plusieurs parties du corps*.

La dystonie aiguë survient généralement chez des patients jeunes, peu après la prise d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, par exemple un antiémétique (comme le métoclopramide) ou un antipsychotique.

La dystonie laryngée aiguë entraîne des difficultés respiratoires qui peuvent mettre la vie en danger et nécessitent des soins médicaux d'urgence.

Il est important d'éviter le médicament en cause à l'avenir car il est susceptible de provoquer une nouvelle réaction dystonique.

Les manifestations dystoniques aiguës suivantes peuvent apparaître³.

- **Crise bucco-linguale** : trismus, risus sardonicus, dysarthrie, dysphagie, grimaces, protrusion de la langue.
- **Crise oculogyre** : spasme des muscles oculomoteurs, fixant les yeux dans une position fixe, en général vers le haut.
- **Torticollis** : position asymétrique anormale de la tête ou du cou.
- **Tortipelvic crisis**: contraction anormale des muscles abdominaux, de la hanche et du bassin.
- **Opisthotonos** : posture fléchie caractéristique, avec courbure du cou.
- **Dystonie laryngée** : dysphonie, stridor.
- **Pseudo-macroglossie** : le patient décrit une sensation de gonflement et de protrusion de la langue.

Pour traiter la dystonie aiguë, le médicament en cause est arrêté et un anticholinergique est administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. En Belgique, aucun anticholinergique injectable à action centrale n'est disponible actuellement (2020), d'où la nécessité d'orienter vers les urgences (où des anticholinergiques injectables importés sont disponibles). Le médicament injecté est complété par un anticholinergique oral sur une courte période.

Raideur et hypertonie au cours du syndrome malin des antipsychotiques

Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est une *réaction potentiellement mortelle à la prise (ou éventuellement à l'association) d'antipsychotiques classiques et atypiques et d'autres antagonistes des récepteurs dopaminergiques, tels que la tétrabénazine et les antiémétiques (le métoclopramide p.ex.) et le lithium*.

Le syndrome a aussi été décrit en cas d'arrêt brutal de lévodopa, d'agonistes dopaminergiques ou d'inhibiteurs de la COMT (voir Répertoire Intro.6.2.5.).

Quelques critères de diagnostic :

- prise d'un antagoniste dopaminergique ou arrêt d'un agoniste dopaminergique dans les dernières 72 heures
- hyperthermie (>38° à au moins deux moments différents)
- rigidité, hypertonie
- altération de l'état mental
- élévation des CPK
- instabilité du système autonome
- absence de critères évoquant une autre cause possible.

En cas de suspicion d'un syndrome malin des antipsychotiques, une hospitalisation d'urgence s'impose.

Outre une élévation des CPK, on constate généralement aussi une leucocytose, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, des tests hépatiques et de coagulation perturbés.

D'autres diagnostics, dont le syndrome sérotoninergique, doivent être exclus. Le syndrome sérotoninergique se manifeste de manière plus aiguë que le syndrome malin des antipsychotiques. La rigidité est plus prononcée dans le syndrome malin des antipsychotiques, tandis que les myoclonies, l'hyperréflexie avec clonus et la mydriase sont plus fréquentes dans le syndrome sérotoninergique.

Le traitement consiste à arrêter immédiatement le médicament en cause et à administrer des soins de soutien (éventuellement en soins intensifs), ainsi qu'un médicament dopaminergique ou de l'apomorphine par voie sous-cutanée. Des benzodiazépines sont également administrées pour limiter la rhabdomyolyse et améliorer la rigidité. La plupart des épisodes disparaissent en 2 semaines. On rapporte un taux de mortalité de 10 à 20 %⁵.

2. Mouvements anormaux subaigus

Les mouvements anormaux subaigus surviennent quelques jours ou quelques semaines après la prise du médicament.

Akathisie et tremblements suite à la prise d'acide valproïque/valproate

Il s'agit généralement de mouvements anormaux aigus (voir plus haut), mais qui peuvent également se manifester sous forme subaiguë.

Tremblements, raideur et bradykinésie au cours du syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien induit par des médicaments se caractérise typiquement par une *bradykinésie (mouvements lents)*, une *rigidité* et une *instabilité posturale*. L'arrêt du traitement entraîne généralement un rétablissement complet.

Plusieurs médicaments peuvent déclencher un syndrome parkinsonien :

- les antagonistes des récepteurs dopaminergiques (antipsychotiques p.ex.),
- la flunarizine, la cinnarizine,
- les antiépileptiques (p.ex. phénytoïne, valproate, lévétiracétam),
- les antidépresseurs (p.ex. ISRS, IMAO),
- le lithium,
- certains cytostatiques et immunosuppresseurs.

Contrairement à la maladie de Parkinson, le syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse se présente sous une forme « akinéto-rigide » symétrique, qui se développe au cours des jours, des semaines ou des mois qui suivent la prise du médicament. Les antiparkinsoniens classiques, tels que la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques, ont peu d'effet. Certaines substances toxiques peuvent également induire un syndrome parkinsonien, notamment le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), les organophosphates (pesticides), le manganèse, le méthanol, le cyanure, le monoxyde de carbone et le disulfure de carbone. Contrairement aux médicaments, les substances toxiques entraînent souvent une atteinte irréversible des ganglions de la base.

Dyskinésies induites par la lévodopa

La lévodopa est une *cause fréquente de dyskinésies (mouvements involontaires) chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson*. Parmi les facteurs de risque de développer une dyskinésie, on compte l'apparition précoce de la maladie de Parkinson, de fortes doses de lévodopa, un faible poids corporel et des symptômes prononcés sur l'échelle UPDRS (échelle d'évaluation internationale des symptômes de la maladie de Parkinson).

En fonction de la gravité de la dyskinésie, la dose de lévodopa peut être réduite, en maintenant une dose efficace. Il convient de noter qu'une dyskinésie légère ne perturbe généralement pas la personne et n'interfère pas avec son fonctionnement ; une modification de la dose de lévodopa n'est donc pas toujours nécessaire. L'amantadine peut également être utilisée (n'est plus disponible en Belgique).

3. Mouvements anormaux tardifs

Les mouvements anormaux tardifs apparaissent après des mois ou des années d'utilisation.

Parmi les mouvements anormaux tardifs, on compte les **dyskinésies tardives** (typiquement oro-bucco-linguales), les **stéréotypies**, les **dystonies** (focales, segmentaires ou généralisées), les **myoclonies**, les **tremblements** et les **tics**. Un syndrome parkinsonien tardif est également possible. Une **dyskinésie de sevrage** peut se produire à l'arrêt soudain d'un traitement antipsychotique au long cours. Dans ce cas, la dyskinésie disparaît lorsque le médicament est repris. La dose peut ensuite être réduite progressivement.

Les mouvements anormaux tardifs d'origine médicamenteuse apparaissent soit pendant le traitement, soit quelques semaines

après l'arrêt du traitement. Dans la plupart des cas, ils ne se produisent qu'après au moins 3 mois d'exposition au médicament en cause, mais chez les personnes de plus de 60 ans, ils peuvent déjà apparaître après 1 mois. Les médicaments les plus couramment impliqués :

- antipsychotiques classiques ou atypiques
- antiémétiques (métoclopramide)
- certains antagonistes du calcium (cinnarizine et flunarizine).

Les **tremblements liés à la prise de valproate** sont généralement aigus (voir plus haut), mais ils peuvent également survenir tardivement.

Le traitement des mouvements anormaux tardifs consiste généralement à arrêter le médicament en cause. Le clonazépam s'est révélé efficace, en particulier dans le traitement des myoclonies. Dans le passé, des anticholinergiques étaient proposés pour prévenir les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse ou pour en réduire la gravité, mais il n'existe aucune preuve scientifique étayant cette utilisation. Il est parfois nécessaire de reprendre le médicament incriminé ou de passer à un antipsychotique atypique.

Sources

- 1 Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. Australian Prescriber 2019;42:56-61. Source: www.nps.org.au/australian-prescriber
- 2 Lewis K, O'Day C Dystonic reactions. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466/> (consultée le 14/09/2020)
- 3 Patel J, Marwaha R. Akathisia. [Updated 2020 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519543/> (consultée le 14/09/2020)
- 4 Wijds EFM Neuroleptic malignant syndrom. UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome> (consultée le 12/08/2020)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.