

**THESE**  
**Pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Mademoiselle Bénédicte MURAIL

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2005

LES MOUVEMENTS ANORMAUX  
D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE :  
UN ENCADREMENT A L'OFFICINE  
EST-IL POSSIBLE ?

**Président :** Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

**Membres du jury :** Mme Pascale JOLLINET, Professeur de Pharmacologie

Mme Annie BUGEAU, Pharmacien

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	2
<b>I- INTRODUCTION</b> .....	8
<b>II- Synthèse de la littérature</b> .....	10
<b>II.1-<u>Les mouvements anormaux</u></b> .....	10
<b>II.1.1-Description clinique</b> .....	10
II.1.1.1-Les chorées.....	10
II.1.1.2-Les tremblements.....	13
II.1.1.3-Les dystonies.....	17
II.1.1.4-Les myoclonies.....	19
II.1.1.5-Le ballisme.....	23
II.1.1.6-L'athétose.....	25
II.1.1.7-Les tics.....	27
<b>II.1.2-Physiopathologie : élaboration des mouvements au sein des hémisphères         cérébraux</b> .....	30
II.1.2.1-Anatomie.....	30
II.1.2.2-Relations mouvements anormaux/anatomie.....	34
<b>II.2-<u>Les médicaments responsables des dyskinésies</u></b> .....	39
II.2.1-Les dopaminergiques.....	39
II.2.2-Les neuroleptiques.....	42
II.2.3-Les anti-dépresseurs.....	46
II.2.4-Autres médicaments.....	48
II.2.4.1-Les inhibiteurs calciques.....	48
II.2.4.2-Les benzodiazépines.....	50
II.2.4.3-Les antibiotiques : bétalactamines, quinolones.....	51
II.2.4.4-Les amphétaminiques.....	52
II.2.4.5-Les antalgiques morphinomimétiques.....	54
II.2.4.6-Les antiprotéases.....	54

III- Travail de recherche – Bilan de la Banque de Pharmacovigilance.....	55
III.1- <u>Méthodologie</u> .....	55
III.1.1-Définition de la pharmacovigilance.....	55
III.1.2-Système national de pharmacovigilance.....	55
III.1.3-La banque nationale de pharmacovigilance.....	57
III.1.4-Méthode d'imputabilité.....	58
III.2- <u>Résultats</u> .....	63
III.3- <u>Interprétation-Discussion des résultats</u> .....	70
IV- Prise en charge des mouvements anormaux d'origine médicamenteuse....	74
IV.1- <u>Modification des traitements</u> .....	74
IV.2- <u>Traitements correcteurs et préventifs</u> .....	74
IV.3- <u>Encadrement à l'officine et conseil</u> .....	83
V- CONCLUSION.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

## Table des figures

Figure 1 : Les noyaux gris centraux.....33

Figure 2 : Organisation physiologique des noyaux gris centraux.....33

## Table des tableaux

Tableau 1 : Critères chronologiques de la méthode d'imputabilité.....	60
Tableau 2 : Critères sémiologiques de la méthode d'imputabilité.....	61
Tableau 3 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.....	62
Tableau 4 : Termes retenus pour la recherche dans la Banque de Pharmacovigilance.....	64
Tableau 5 : Résumé du nombre de dossiers par terme et par année.....	65
Tableau 6 : Résultats de la recherche toutes imputabilités confondues.....	66
Tableau 7 : Résultats de la recherche en écartant les dossiers imputés I1.....	66

# I- INTRODUCTION

Les mouvements anormaux sont une composante importante de la pratique neurologique, et les médicaments en représentent une cause fréquente.

Ces mouvements involontaires ou mouvements anormaux correspondent à un trouble de la programmation et/ou de l'exécution du mouvement. Ils prennent en général (mais non exclusivement) leur origine dans un dysfonctionnement, une lésion ou une pathologie dégénérative dans le système des noyaux gris centraux appelé aussi « système extra-pyramidal », par opposition à la voie de l'exécution volontaire du mouvement qui est le système pyramidal. Ils ont deux caractéristiques : ils ne sont peu ou pas contrôlés par la volonté et surviennent en l'absence de paralysie.

Les principaux types de mouvements anormaux sont : les chorées, les tremblements, les dystonies, les myoclonies, le ballisme, l'athétose et les tics.

Le terme de dyskinésie est utilisé pour définir des mouvements anormaux complexes et anarchiques mêlant différentes caractéristiques des mouvements cités précédemment [1].

Dans la pratique professionnelle, le pharmacien d'officine et son équipe sont en contact direct et privilégié avec les patients et/ou leurs proches lorsqu'ils viennent chercher leur traitement. Hors du cabinet médical, les patients prennent parfois plus le temps de discuter de leur quotidien ; en effet, le médecin peut parfois paraître moins accessible, ou moins disponible, bien que cela dépende également de la relation du patient avec son médecin. L'officine est un lieu ouvert où chacun peut venir sans rendez-vous. Le pharmacien est par ailleurs le spécialiste du médicament et le patient n'hésite pas à lui faire part des éventuelles difficultés rencontrées avec son traitement, et à lui demander conseil pour les résoudre. L'officine est également un lieu où l'entourage du patient, qui parfois s'occupe du traitement, peut discuter. Le patient peut être dans l'incapacité de se déplacer (dans la maladie de Parkinson par exemple) ; dans cette situation, c'est souvent le conjoint qui prend en charge le quotidien du malade, et qui est lui aussi confronté aux difficultés. Les mouvements anormaux peuvent être plus ou moins handicapants et c'est le conjoint qui doit souvent palier à ce handicap : aide à la marche, toilette, repas... Il s'adapte à ce quotidien, parfois avec des astuces personnelles, mais a parfois besoin d'aide, et l'équipe officinale doit pouvoir être

disponible pour écouter et tente de répondre aux questions du malade et de ses proches, et pour détecter les difficultés ou les problèmes, même non exprimés directement.

Nous détaillerons ici les mouvements anormaux aigus d'origine médicamenteuse. Les dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques (pour lesquelles le délai d'apparition est de plusieurs années) et l'akathisie (définie comme une impossibilité de s'asseoir ou de rester assis [2]) ne seront pas abordées. Après avoir fait une synthèse de la littérature concernant les caractéristiques des différents mouvements anormaux, nous aborderons les différentes classes de molécules susceptibles de provoquer ces troubles. Un bilan de la Banque de Pharmacovigilance sur cinq ans nous permettra de comparer les données de la littérature à celles constatées dans la pratique. Enfin, nous discuterons ces résultats et envisagerons la prise en charge de ces pathologies iatrogènes, en réfléchissant au rôle que peut tenir le pharmacien d'officine face aux patients concernés.

## II- SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

### II.1-Les mouvements anormaux

#### II.1.1-Description clinique

##### II.1.1.1-Les chorées

Le mot chorée vient du grec *choréia* qui signifie danse. C'est une manifestation nerveuse caractérisée essentiellement par des contractions cloniques des muscles, tantôt lentes (chorée gesticulatoire), tantôt brusques (chorée électrique ou myoclonie). Quand il est employé seul, ce mot désigne une maladie spéciale, dite encore *chorée rhumatismale*, *chorée de Sydenham* (1686), *chorea minor*, *danse de Saint Guy*, caractérisée par des contractions musculaires involontaires persistant pendant le repos et provoquant une succession de mouvements désordonnés, amples et rapides, par de l'incoordination dans les mouvements voulus, par des douleurs articulaires vagues et fugaces et parfois par un syndrome inflammatoire très discret. C'est une maladie de la deuxième enfance, très proche du rhumatisme articulaire aigu par ses récurrences, ses manifestations cardiaques et le rôle du streptocoque dans sa pathogénie [2].

Les mouvements sont souvent d'assez grande amplitude car ils surviennent sur un fond hypotonique et ne sont donc pas freinés [3].

La chorée peut impliquer à la fois les parties proximales et distales des muscles des membres, et les muscles crâniens et axiaux peuvent être concernés. La fluctuation du mouvement est le signe clinique de la chorée et le critère le plus important de sa reconnaissance. Les saccades musculaires peuvent devenir plus importantes avec la concentration, le stress ou les mouvements volontaires et interrompent de façon caractéristique, ou sont même incorporés dans les actions volontaires. De plus il arrive fréquemment que le patient poursuive le mouvement involontaire par un geste qui voudrait lui donner un sens. La chorée est moins prononcée au repos et disparaît pendant le sommeil. La sévérité de la chorée peut varier d'une incapacité à rester immobile, une maladresse, ou une tendance allant de l'agitation nerveuse à des mouvements des membres vigoureux ou axiaux

qui interfèrent avec toute l'activité volontaire. La démarche peut être interrompue par des faux pas, des arrêts et reprises, produisant une démarche « dansante » [4].

Examens complémentaires :

A l'électromyogramme, les mouvements choréiques se manifestent par des bouffées d'activité, synchrones sur des muscles agonistes et antagonistes, avec une amplitude variable ; elles sont souvent irrégulières dans le temps, sans aucune rythmicité.

La tomодensitométrie et la résonance magnétique nucléaire visualisent la dilatation ventriculaire et l'atrophie du noyau caudé ; une atrophie des circonvolutions frontales est souvent associée.

Un syndrome choréique constitue en fait la traduction clinique de maladies diverses classées en deux grands groupes : les chorées héréditaires et les chorées symptomatiques.

#### Chorées héréditaires

La chorée de Huntington est la plus fréquente des chorées héréditaires. De transmission autosomique dominante, elle est liée à un gène localisé sur le chromosome 4 qui code pour une protéine dénommée « huntingtine ». Le gène impliqué intervient dans la formation des structures membranaires jonctionnelles.

L'affection débute vers la quarantaine et se caractérise par l'association de mouvements anormaux et de troubles psychiques. Les mouvements anormaux apparaissent à la face et envahissent progressivement tout le corps. L'hypotonie musculaire existe dans la plupart des cas avec parfois des manifestations hypertoniques transitoires et localisées. Les troubles psychiques sont toujours présents, à type d'instabilité, d'irritabilité. On peut observer des réactions dépressives avec possibilité de suicide. Le déficit intellectuel est constant, d'intensité variable, allant d'une discrète atteinte de la mémoire et de l'attention à la démence la plus profonde. Les mouvements oculaires volontaires sont constamment perturbés. Un signe de Babinski est exceptionnellement noté.

La mort survient au bout d'une vingtaine d'années au cours d'une affection intercurrente.

L'examen anatomique met en évidence une atrophie macroscopique du cortex cérébral prédominant sur le cortex frontal, et surtout une atrophie du striatum.

Les autres chorées héréditaires sont plus rares.

La chorée héréditaire bénigne se transmet sur le mode autosomique dominant ; elle apparaît dans la deuxième décennie et s'individualise par la survenue de mouvements choréiques isolés sans déficit intellectuel.

La maladie de Lesch-Nyhan, consécutive à un trouble des purines, se transmet sur le mode récessif lié au chromosome X. Elle est liée à un déficit de l'hypoxanthine-guanine phosphorilosyl transférase et se manifeste, outre les mouvements anormaux, par une spasticité, un retard mental et des automutilations.

D'autres affections héréditaires, comme l'ataxie télangiectasie et la neuro-acanthocyanose peuvent également comporter des mouvements choréiques.

Chorées symptomatiques :

La chorée de Sydenham, classique « danse de Saint-Guy » est actuellement rare. Elle survient presque exclusivement dans l'enfance et l'adolescence, les sujets de sexe féminin étant plus fréquemment atteints. Elle peut survenir chez la femme enceinte, mais il s'agit alors, habituellement, de la récurrence d'une chorée de l'enfance.

Le début est insidieux, l'enfant devient irritable, turbulent, distrait, instable et maladroit. Il écrit mal et les objets lui échappent des doigts. On note souvent une fatigue générale avec anorexie, des courbatures et un fébricule.

A la période d'état, les mouvements involontaires sont intenses et généralisés. Les perturbations psychoaffectives, notées au début, s'aggravent alors que le syndrome infectieux reste discret. Il existe une anémie modérée avec hyperleucocytose à polynucléaires et la vitesse de sédimentation est légèrement augmentée ; l'élévation du taux des antistreptolysines apporte la preuve d'une infection streptococcique récente.

L'évolution, qui dure de six semaines à trois mois, est dominée par la survenue possible de complications cardiaques, l'endocardite étant la plus fréquente, la péricardite et la myocardite plus rares. En pratique, ce type de chorée sera considéré comme de nature streptococcique et rhumatismale et sera, par conséquent, surveillé comme telle. D'autres complications sont possibles : troubles psychiques à type de confusion mentale, réactions méningées de gravité variable et surtout possibilité de « chorée molle » avec impotence fonctionnelle extrême, liée à l'hypotonie qui domine la clinique et s'accompagne d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Exceptionnellement elle peut passer à la chronicité.

Dans les rares observations anatomiques, les lésions sont de nature inflammatoire avec infiltrats leucocytaires périvasculaires. L'atteinte est habituellement diffuse, mais elle prédomine sur les noyaux gris centraux et plus précisément sur le striatum.

Concernant les chorées aiguës symptomatiques, la plupart sont d'origine infectieuse : exceptionnellement, une chorée survient au cours des maladies infectieuses de l'enfance (rougeole, varicelle, coqueluche, oreillons, diphtérie...) et s'observe également dans les méningites, en particulier tuberculeuse. D'autres causes sont plus rares : intoxication par l'oxyde de carbone, traumatismes encéphaliques, affections sanguines en particulier polyglobulie, hyperthyroïdie, lupus érythémateux disséminé, traitement par la méthadone au cours du sevrage des héroïnomanes.

La chorée sénile quant à elle survient vers la soixantaine, la cause la plus fréquemment évoquée étant une artériosclérose qui affecte les petits vaisseaux. Les lésions observées sont diffuses, mais prédominent sur les noyaux gris centraux [2].

### II.1.1.2-Les tremblements

Un tremblement est une agitation involontaire du corps en totalité ou en partie, par petites oscillations rapides, généralement compatibles avec l'exécution de mouvements volontaires qui perdent seulement un peu de précision. Il peut se manifester au repos (*t. statique*) observé dans la maladie de Parkinson, ou à propos d'un mouvement (*t. kinétique*), surtout s'il est dirigé dans un but défini (*t. intentionnel* de la sclérose en plaques, *t. cérébelleux*). Ce peut être enfin un tremblement d'attitude ou postural apparaissant seulement lors du maintien d'une attitude, souvent essentiel et héréditaire [2].

Le tremblement est un mouvement périodique sur un axe ce qui le distingue des autres mouvements anormaux comme les chorées, les saccades myocloniques et les tics qui n'ont pas une période fixe ou qui peuvent inclure des mouvements complexes autres que de simples oscillations. Certains mouvements involontaires comme les clonies et les myoclonies rythmiques peuvent être transitoires ou être présentes sur une longue période et peuvent être non reconnaissables du tremblement [5].

### Tremblement physiologique exacerbé :

Le tremblement physiologique est normalement asymptomatique. Sa fréquence est élevée (8 à 12 Hz). Il peut être exagéré dans toute situation augmentant le tonus sympathique : anxiété, hypoglycémie, dysthyroïdie [6].

Les fibres musculaires dont les unités motrices sont sollicitées avec une force soutenue produisent des vibrations. Ces tremblements sont de très faible amplitude et ne sont visibles qu'à l'aide d'un système amplificateur. Quand la contraction des muscles est maintenue, l'amplitude de ce tremblement augmente, et le mouvement devient visible à l'œil nu. Quand ces tremblements deviennent notables quand les bras sont maintenus tendus contre la gravité, ou quand une personne essaie d'écrire ou de boire à une tasse, on appelle cela le tremblement physiologique exacerbé. L'anxiété ou la peur sont des facteurs favorisants. Le contexte médical, comme la thyrotoxicose, l'hypoglycémie ou le comportement alcoolique, et les médicaments comme les bêta2agonistes (bronchodilatateurs), les amphétamines, la L-dopa, le valproate de sodium, le lithium et les xanthines comme la caféine peuvent augmenter le tremblement physiologique.

### Tremblement essentiel

Le tremblement essentiel est le plus fréquent des tremblements. La transmission est autosomique dominante, et on retrouve un contexte familial dans 50% des cas. L'âge de début est variable : de l'enfance au sujet âgé. Le tremblement sénile n'existe pas car vieillissement et tremblement ne sont pas synonymes. Il s'agit en fait d'un tremblement essentiel survenu chez un sujet âgé.

L'évolution est lentement progressive et peut être source de handicap social et professionnel. Au moment de l'orientation professionnelle il est important de prendre en compte cet élément chez le sujet jeune.

Les sujets ont souvent remarqué que l'alcool améliore le tremblement. Toutefois il y a un effet rebond avec majoration du tremblement le lendemain de la prise d'alcool. Il est nécessaire d'en prévenir les patients afin d'éviter toute consommation d'alcool « thérapeutique » [6].

Le tremblement essentiel est typiquement un tremblement de posture mais il peut être accentué par un mouvement volontaire. Occasionnellement il peut être présent au repos. Chez certains patients, le tremblement devient manifeste seulement avec certaines postures et cela peut changer avec le changement d'attitude. La région du corps impliquée est dans la majeure partie des cas les mains et les mouvements d'abduction-adduction des doigts sont les types de mouvements les plus communs. Parfois, on peut observer des mouvements de pronation-supination. Les sites suivants les plus impliqués sont la musculature cervicale et craniale. Le tremblement peut atteindre la langue, la voix, la tête, les lèvres ou le menton, ensemble ou séparément. La fatigue, les émotions et les stimulants du système nerveux central peuvent tous aggraver ce tremblement [7].

#### Tremblements parkinsoniens

Le tremblement de repos, à la fréquence de 4-5 Hz, est le type le plus visible des tremblements de la maladie de Parkinson, mais les tremblements d'attitude et kinétiques sont aussi souvent observés. Le site du tremblement est habituellement une des mains ; cela peut commencer dans les jambes, mais rarement. Le tremblement de repos est rare dans les autres syndromes parkinsoniens. Le tremblement de repos est intermittent dans les premiers temps et survient seulement sous une émotion ou un stress physique. Il peut être précipité par des exercices mentaux simultanés et le fait de serrer la main contro-latérale. Certains patients présentant un tremblement essentiel peuvent développer un tremblement de repos à des stades tardifs. Cependant le risque de maladie de Parkinson n'est pas augmenté par un tremblement essentiel [7].

En pratique, le diagnostic se révèle facile lorsque le tremblement est associé à une akinésie et une rigidité, réalisant alors la triade parkinsonienne [6].

#### Tremblement d'intention

Ce sont des oscillations rythmiques involontaires qui surviennent quand la main ou le pied approche du but du mouvement volontaire. Cela indique l'implication du cervelet ou de ses connections.

### Tremblement orthostatique

Il s'agit probablement d'une variante du tremblement essentiel. Il commence dans les premières secondes du maintien d'une posture et implique le tronc et les jambes. S'asseoir, rester debout ou se coucher peut atténuer le tremblement. La majorité des patients ont un tremblement postural des mains et des antécédents familiaux de tremblement essentiel.

### Le « flapping tremor » ou astérixis

Ce tremblement de large amplitude survient lorsque les bras sont étendus et après une courte période de latence. Il augmente en sévérité et peut même provoquer un déséquilibre et une chute. Un changement de position des bras étendus peut diminuer la sévérité du tremblement. Il est typiquement rencontré dans la maladie de Wilson. Il est aussi retrouvé dans les comas hépatiques, les infections respiratoires et rénales, et les hypokaliémies. En raison de la grande amplitude des mouvements, il est parfois aussi classé dans les myoclonies.

### Tremblement psychogène

Il doit être suspecté quand les mouvements n'ont pas les caractères des autres formes reconnues de tremblements. Une survenue soudaine, des fluctuations dans la fréquence et la direction, l'influence de la distraction, et une réponse à un placebo doivent orienter dans cette direction [7].

### Différenciation :

Les examens électrophysiologiques qui précisent la fréquence et l'amplitude du tremblement ne sont pas indispensables au diagnostic, mais ce sont les seules conditions de l'apparition du tremblement qui sont les meilleurs indices. Ainsi, au niveau des membres supérieurs, on peut séparer un tremblement de repos, socialement gênant car visible pour l'entourage mais peu handicapant pour les gestes de la vie quotidienne et un tremblement d'attitude et d'action qui « parasite » le mouvement volontaire et qui gêne les activités quotidiennes (écriture, alimentation, etc.).

Aux membres inférieurs, la forme très particulière de tremblement à fréquence rapide, le tremblement orthostatique, doit être reconnu [6].

### II.1.1.3-Les dystonies

La dystonie est un trouble de la tension, de la tonicité ou du tonus aboutissant à des contractions musculaires involontaires et durables provoquant des attitudes anormales et des mouvements répétitifs de torsion. Elle peut être généralisée (dystonie idiopathique généralisée) ou localisée (torticolis spasmodique, crampe des écrivains), primitive ou secondaire (toxique : oxyde de carbone ; métabolique : maladie de Wilson, d'origine iatrogène) [2].

La dystonie peut donc affecter la musculature axiale, celle des membres ou celle de différents organes.

#### Dystonie de la musculature axiale

La dysbasie lordotique traduit la dystonie des muscles lombaires et se manifeste dans la station debout et lors de la marche par une incurvation incontrôlée de la colonne vertébrale : la région lombaire se creuse en hyperlordose, le dos se rejette en arrière avec parfois une torsion du bassin.

Le torticolis spasmodique se manifeste dans la station debout ou assise par une contraction, lente et progressive, survenant par à-coups, d'un sterno-cléido-mastoïdien et du splénius du côté opposé, qui porte la tête en rotation droite et gauche. D'autres déformations doivent en être rapprochées : les latérocolis droit ou gauche, l'antérocolis ou le procolis, le rétrocolis.

#### Dystonie des membres

Aux membres inférieurs et au cours de la marche, le pied se pose sur le sol avec une flexion plantaire forcée et le patient se déplace sur la pointe des pieds.

Aux membres supérieurs, des attitudes de torsion sont dues à une dystonie des rotateurs internes avec adduction du bras, élévation de l'épaule et extension du bras ; un trouble de l'écriture est fréquent, mais, dans ce cas, et contrairement à ce que l'on observe dans la dystonie de fonction, d'autres activités manuelles comme coudre ou taper à la machine sont également compromises.

### Autres territoires musculaires

Cette dystonie peut se traduire par une dystonie spasmodique, une dysphagie, une dystonie oro-mandibulaire, un blépharospasme qui peut être isolé ou constituer l'un des composants du syndrome de Meigs, une atteinte des mouvements respiratoires.

Les dystonies de fonction quant à elles concernent des groupes musculaires bien déterminés qui permettent des activités manuelles propres à certaines professions : crampe des écrivains, crampe des instrumentistes.

Les dystonies sont dites primaires lorsque la cause n'est pas connue et que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est normale.

On distingue notamment les dystonies primaires héréditaires avec entre autres :

- La dystonie primaires autosomique dominante DYT1 : sa pénétrance est faible (<30%) et d'expressibilité variable : dans une même famille, on peut rencontrer des sujets avec une dystonie généralisée et d'autres moins atteints avec des dystonies du cou ou des membres supérieurs. Cette forme débute le plus souvent dans l'enfance, vers l'âge de 7 ou 8 ans. Elle atteint initialement les membres inférieurs et gagne progressivement l'ensemble du corps. Les patients perdent la marche, sont souvent confinés dans un fauteuil roulant et des mouvements de torsion et d'enroulement des membres du tronc et du cou sont présents au repos et s'accroissent lors du mouvement volontaire.

- La dystonie sensible à la L-Dopa : c'est une maladie autosomique dominante. Cette dystonie représenterait 5 à 10% des dystonies de l'enfant. Elle débute vers l'âge de 5-6 ans par des difficultés de la marche : l'enfant marche sur la pointe des pieds et fait de nombreuses chutes. Elle peut être prise à tort pour un syndrome de Little ou une paraparésie spasmodique. Des fluctuations diurnes inconstantes sont évocatrices. L'amélioration est très nette en quelques jours avec de très petites doses de L-Dopa (entre 50 et 100 mg/jour). Ainsi, une épreuve thérapeutique à la L-Dopa pendant 2 à 3 mois est proposée devant toute dystonie débutant dans l'enfance [8].

## Examen clinique

Il met en évidence certains signes.

### Réaction de raccourcissement

L'exagération de la réaction de raccourcissement est le signe capital. Les muscles, dont on rapproche les insertions sont le siège d'une contraction qui augmente progressivement et persiste à la fin du mouvement passif, fixant ainsi le segment de membre dans une position donnée et gênant le mouvement volontaire de sens inverse.

### Signes associés

Un tremblement d'attitude peut s'observer, surtout dans les formes sévères. Ainsi, dans une même famille peuvent survenir des cas de dystonie avec tremblement, d'autres ne comportant qu'une dystonie ou un tremblement.

Les myoclonies et les signes parkinsoniens relativement fréquents sont le fait de formes cliniques particulières.

La présence de mouvements involontaires arythmiques de type choréo-athétosique, localisés le plus souvent aux extrémités est possible dans les dystonies symptomatiques.

L'enregistrement électromyographique précise les particularités neuro-physiologiques de la dystonie.

Spontanément, et lors de la réalisation de mouvements volontaires, on note l'apparition de spasmes dystoniques caractérisés par la survenue de décharges toniques de longue durée fixant le segment de membre dans des positions variées en fonction des muscles concernés.

L'élément essentiel est l'exagération de la réaction de raccourcissement : lors de l'épreuve, l'activité musculaire apparaît à un angle seuil, augmente progressivement et persiste à la fin du mouvement, tant que le muscle est raccourci puis elle a tendance à diffuser à d'autres muscles, selon les schémas qu'il convient de rapprocher des attitudes anormales observées aux membres.

En revanche, l'étirement passif ne révèle aucune exagération du réflexe myotatique d'extension, contrairement à ce qui s'observe dans la spasticité et la rigidité parkinsonnienne.

Les stimulations cutanées provoquent une activité des muscles les plus affectés par la dystonie [8].

#### II.1.1.4-Les myoclonies

Les myoclonies sont des contractions musculaires cloniques, brusques, semblables aux secousses provoquées par le choc électrique, involontaires, non systématisées, se répétant à intervalles variables. Elles intéressent une partie d'un muscle, un muscle entier ou un groupe musculaire. C'est le symptôme principal de certaines affections nerveuses (encéphalopathies, syndrome de Lance et Adams, paramyoclonus multiplex, chorée de Bergeron, etc.). Pour Unverricht, le terme myoclonie doit être réservé aux contractions localisées à un faisceau musculaire ou à un muscle entier, le mot clonie désignant les contractions qui mettent en jeu des groupes musculaires synergiques [2].

Les myoclonies sont le plus souvent irrégulières, peuvent avoir une distribution focale, multifocale ou généralisée, une survenue le plus souvent arythmique et totalement indépendante de la volonté. Elles peuvent avoir une origine variée (corticale, sous-corticale, du tronc cérébral, spinale). Leur distribution, les signes associés à la myoclonie, leur mode de propagation dépendent de la nature de la maladie sous-jacente [6].

Les myoclonies sont de deux types. Les unes, positives, se manifestent par des contractions brèves et involontaires qui affectent un segment de muscle, un muscle en son entier ou un groupe musculaire et qui se traduisent à l'électromyogramme par un potentiel bi- ou polyphasique. Elles entraînent un déplacement rapide du segment de membre concerné. Les autres, négatives, sont consécutives à un relâchement de brève durée du tonus musculaire : le patient maintient une posture et il se produit un relâchement bref et brutal. Elles se traduisent à l'électromyogramme par des périodes de silence, lorsque le sujet maintient une contraction musculaire tonique [6].

Il est possible, grâce à des données de la clinique et des examens complémentaires, de classer les différents types de myoclonies en fonction des structures anatomiques impliquées dans leur survenue : les myoclonies corticales prennent naissance dans le cortex sensori-moteur, les clonies sous-corticales dans les noyaux gris centraux, les myoclonies du tronc cérébral, fréquemment généralisées, sont facilement provoquées par des stimulations sensitivo-sensorielles (myoclonies réflexes), les myoclonies spinales sont surtout segmentaires et localisées au tronc et aux membres.

Il convient de souligner d'emblée que des myoclonies peuvent parfaitement s'observer chez un sujet normal, lors de l'endormissement, après des efforts prolongés ou une stimulation inattendue.

Il est impossible de faire une liste exhaustive des causes de myoclonies. En revanche, il est important de reconnaître sémiologiquement la myoclonie dans un certain nombre de circonstances : les encéphalopathies métaboliques dans lesquelles on rencontre un astérisis (*flapping tremor* des Anglo-Américains), certaines démences, en particulier la maladie de Creutzfeldt Jacob pour laquelle elle est un indice précieux, des lésions focales du système nerveux central avec des clonies d'origine épileptique (crises partielles motrices de type bravais-jacksonien ou d'épilepsie partielle continue).

La myoclonie doit être impérativement différenciée des tics et des mouvements choréiques [6].

### *Myoclonies essentielles*

Surtout sporadiques, mais aussi familiales et se transmettant alors sur le mode autosomique dominant, elles affectent les deux sexes et débutent au cours des deux premières décennies.

### *Epilepsie*

Consécutives à des décharges paroxystiques et hypersynchrones d'une population neuronale hautement différenciée, les myoclonies s'observent dans les épilepsies généralisées, idiopathiques ou secondaires, ainsi que dans les épilepsie partielles, en particulier dans le petit mal myoclonique et l'épilepsie partielle connue de Koževnikov.

Certaines épilepsies se manifestant préférentiellement par des myoclonies sont fréquentes chez l'enfant ; c'est le cas de l'encéphalopathie myoclonique néonatale, de l'encéphalopathie myoclonique de Kinsbourne, du syndrome de West, du syndrome de Lennox-Gastaut.

Les épilepsies-myoclonies progressives constituent un syndrome groupant des affections variées, qui se transmettent sur le mode autosomique dominant, et sont toutes caractérisées par l'association de myoclonies provoquées par des stimulations sensibles, d'une épilepsie de type grand mal, ou se manifestant par des absences, et divers signes

neurologiques (détérioration intellectuelle, ataxie) qui varient en fonction de la cause. Il est actuellement admis d'intégrer dans cet ensemble la maladie d'Unverricht-Lundborg, la maladie de Lafora, les céréoïdes lipofuscinoses, les sialidoses, l'encéphalomyopathie avec fibres rouges déchiquetées (MERRF) et l'atrophie dent-rubro-pallido-luysienne.

### *Encéphalites*

Les myoclonies s'observent dans les encéphalites ourlienne, morbilleuse, herpétique ou à arbovirus, ainsi que dans la paralysie générale, la tripanosomiase et la panencéphalite sclérosante subaiguë.

### *Encéphalopathies*

Elles relèvent de nombreuses causes : iatrogénique, toxique, métabolique, post-anoxique (syndrome de Lans et Adams), une place à part devant être réservée aux encéphalites spongiformes.

### *Affections dégénératives*

Le paramyoclonus multiplex de Friedrich est une affection bénigne caractérisée par la survenue de myoclonies isolées affectant l'ensemble des membres.

Dans les dégénérescences cérébelleuses et spino-cérébelleuses, la survenue des myoclonies est possible, surtout au cours de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique de Ramsay Hunt, dont les observations pures sont groupées sous la dénomination d'« ataxie myoclonique progressive ».

Dans la maladie d'Alzheimer, la survenue des myoclonies n'est pas exceptionnelle.

### *Néoplasmes*

Les tumeurs rolandiques sont à l'origine de myoclonies de la face.

Certains néoplasmes malins comme le neuroblastome peuvent s'accompagner d'opsoclonus : il s'agit d'une agitation constante des globes oculaires, persistant pendant le sommeil, avec ou sans coordination des mouvements des deux yeux [2].

### *Myoclonies cérébello-olivaires*

Elles se manifestent par des myoclonies rythmiques qui affectent essentiellement les muscles du voile du palais, mais aussi les muscles de l'oropharynx, du diaphragme et plus rarement de la face et des membres ; elles sont liées à une dégénérescence hypertrophique de

l'olive bulbaire, de nature trans-synaptique, et secondaire à une lésion sus-jacente du faisceau central de la calotte homolatérale ou du noyau dentelé controlatérale.

### *Myoclonies spinales*

Elles affectent la paroi abdominale et les membres et surviennent au décours de traumatismes médullaires, de tumeurs ou de myélites [8].

#### II.1.1.5-Le ballisme

L'hémiballisme, du grec *ballismos* : danse (aussi appelé syndrome du corps de Luys) est un syndrome constitué par des mouvements involontaires, violents, désordonnés, de grande amplitude, limités à une moitié du corps, associés parfois à des troubles mentaux et végétatifs. Il débute brusquement et évolue rapidement vers la mort. Il est dû à une lésion (généralement hémorragique) de la région du corps de Luys (noyau gris situé dans le cerveau sous le thalamus et au-dessus du locus niger) presque toujours controlatérale [2].

Le syndrome ballique se caractérise par l'existence de mouvements anormaux, les autres éléments du syndrome étant moins constants.

Ces mouvements sont involontaires, brusques et rapides, irréguliers dans leur rythme, avec parfois la survenue de véritables salves, et surtout de grande amplitude, entraînant des déplacements segmentaires importants. Ils s'exagèrent au cours du mouvement volontaire, à l'émotion, diminuent au repos et cessent habituellement au cours du sommeil, bien que celui-ci soit difficile. Ces mouvements involontaires désordonnés rappellent les mouvements choréiques mais s'en différencient par :

- leur intensité : en effet, extrêmement rapides et violents, véritablement explosifs, d'une très grande amplitude, ils sont fréquemment à l'origine de lésions traumatiques,
- leur tendance à provoquer une torsion avec enroulement en dedans du ou des membres atteints,
- le caractère stéréotypé avec la répétition d'un même thème moteur qui ébauche un rythme.

Les mouvements balliques sont habituellement unilatéraux et prennent des caractères particuliers selon le segment de membre affecté, en l'absence d'ailleurs de toute systématisation.

Aux membres supérieurs, ils prédominent à la racine et se présentent comme des mouvements d'élévation et d'abaissement de l'épaule avec projection de celle-ci en avant, des mouvements d'abduction et d'adduction du bras, de flexion et d'extension de l'avant-bras et de la main avec pronation et supination ; des petits mouvements des doigts et des phalanges enfin ne sont pas exceptionnels. Chaque segment de membre peut être atteint isolément mais bien souvent les différents mouvements segmentaires s'additionnent et sont à l'origine du déplacement global du membre affecté. Cependant, dans tous les cas, la tendance à l'enroulement et à la torsion du membre en dedans reste le caractère majeur.

Aux membres inférieurs, les mouvements anormaux prédominent également à la racine avec survenue possible d'une mobilisation du membre en son entier ; ici aussi on retrouve l'enroulement du membre en dedans.

La face, moins fréquemment atteinte, est le siège de mouvements divers : plissement du front, relèvement des sourcils, contraction de l'orbiculaire des paupières.

La langue est sans cesse en mouvement, tantôt tirée, tantôt rentrée.

Le cou, enfin, présente des inclinaisons latérales avec rotation de la tête.

Les modifications du tonus sont les plus importantes. Il s'agit d'une hypotonie avec hyperextensibilité et augmentation de la passivité.

Les autres signes neurologiques observés sont inconstants et traduisent la présence de lésions cérébrales associées.

-la survenue de douleurs et la constatation de troubles objectifs des sensibilités superficielle et profonde traduisent une atteinte thalamique associée :

-une hyperréflexivité ostéo-tendineuse avec signe de Babinski objective l'atteinte de la voie pyramidale.

-les signes oculaires peuvent exister : une hémianopsie latérale homonyme s'observe au cours des syndromes de l'artère cérébrale postérieure qui participe à la vascularisation du corps de Luys. Un myosis et parfois un syndrome de Claude Bernard-Horner ont pu être constatés dans des lésions limitées au corps de Luys.

-des troubles mentaux enfin sont possibles avec confusion, agitation et irritabilité [9].

### II.1.1.6-L'athétose

Le syndrome athétosique se caractérise par l'existence de mouvements anormaux et de troubles du tonus [3].

Les mouvements athétosiques sont involontaires, incessants, irréguliers et de faible amplitude. Ils prédominent aux extrémités et sont exécutés avec lenteur, évoquant les mouvements de reptation des tentacules de poulpe et donnant l'impression d'un mouvement puissant exécuté avec force.

Présents au repos, ils s'exagèrent au cours des tentatives de mouvements volontaires, lors des émotions, à l'occasion des stimulations sensitivo-sensorielles et du calcul mental. Ils peuvent être atténués par certains gestes antagonistes bien connus des malades et disparaissent habituellement au cours du sommeil.

Les mouvements athétosiques peuvent être uni- ou bilatéraux et prédominent aux extrémités des membres ; leurs caractères sémiologiques varient en fonction du segment de corps intéressé.

C'est aux membres supérieurs qu'ils sont les plus riches, affectant la main et les doigts avec survenue de mouvements complexes de flexion, extension, abduction, adduction. Ils peuvent concerner chaque doigt isolément ou l'ensemble des doigts, la main et l'avant-bras simultanément. Cependant, chaque mouvement est indépendant des autres : il peut s'agir par exemple de la flexion d'un doigt, alors que les autres doigts et la main s'étendent, les synergies habituelles n'étant pas respectées. L'association de tous ces mouvements anormaux imprime aux membres supérieurs les positions les plus bizarres et les plus complexes.

Aux membres inférieurs, leur intensité est habituellement moindre mais ils ont aussi une prédominance distale. Ils atteignent les orteils avec des mouvements de flexion, d'extension, d'abduction et d'adduction qui se combinent entre eux de façon variable, et auxquels peuvent s'ajouter des mouvements anormaux affectant le tarse et l'articulation tibio-tarsienne, le genou et beaucoup plus rarement la hanche.

A la face, les muscles innervés par le facial inférieur sont les plus affectés et les mouvements anormaux impriment au visage les expressions les plus variées (rire, étonnement, chagrin, anxiété avec souffrance) qui ne correspondent en rien à l'état affectif réel du sujet. La langue est elle aussi en proie à des mouvements incessants. Elle se tord, roule sur le plancher de la

bouche, se renverse en arrière, s'agite dans tous les sens. Ces troubles, associés à ceux qui intéressent les muscles laryngés et pharyngés, sont à l'origine de la dysarthrie présentée par ces malades.

L'atteinte de la musculature axiale est plus rare avec des mouvements d'extension, de flexion antérieure et latérale de la nuque et du tronc ; elle s'observe dans l'athétose bilatérale [3].

Les troubles du tonus sont faits d'hypertonie et d'hypotonie.

L'hypertonie constitue une manifestation intermittente qui apparaît dans différentes circonstances.

Au cours des spasmes athétosiques, la contraction involontaire immobilise le segment de membre atteint et le fixe dans une attitude anormale, alors que les mouvements involontaires cessent à ce niveau. Ces spasmes sont souvent intenses, non douloureux, et affectent un ou plusieurs membres, réalisant les aspects classiques de patte d'oie, main creuse tonique, extension du gros orteil avec éventail des autres. Ils peuvent surtout devenir permanents, entraînant des déformations importantes et augmentant encore la gêne du malade.

La résistance des muscles aux mouvements passifs est augmentée au cours de spasmes et des mouvements involontaires. L'hypertonie se manifeste enfin pour un muscle donné lorsqu'on rapproche passivement ses insertions musculaires. Cette exagération de la réaction de raccourcissement lors du mouvement passif s'accompagne d'une activité électrique accrue à l'électromyogramme.

L'hypotonie de fond qui s'observe en dehors des spasmes est un symptôme majeur de l'athétose ; il s'agit d'une hyperextensibilité avec augmentation de la passivité.

Il existe d'autres éléments du syndrome athétosique :

-les difficultés d'exécution des mouvements volontaires sont la conséquence des troubles qui affectent l'innervation réciproque. On observe ainsi un pseudo-adiadococinésie (difficulté à exécuter des mouvements rapides et alternatifs) et de l'oppositionnisme (le mouvement exécuté par le malade est l'inverse de celui que l'on désirait obtenir). Le mouvement volontaire fait d'ailleurs apparaître le mouvement athétosique qui vient en quelque sorte le parasiter

-les syncinésies globales et d'imitation sont fréquentes

-la stimulation cutanée facilite l'apparition du mouvement volontaire

-les réflexes cutanés (abdominaux et crémastériens) sont exagérés avec extension de la zone réflexogène normale

-les déformations du tronc (lordose lombaire, scoliose) et des extrémités (déviations des doigts vers le bord cubital, flexion de la main sur l'avant-bras, aspect en baïonnette) sont la conséquence des contractions musculaires spasmodiques survenant sur un fond d'hyperextensibilité

-l'hypertrophie des muscles, intéressée par les mouvements involontaires, est fréquemment observée, ce qui donne au patient un aspect athlétique.

L'électromyogramme confirme le diagnostic. L'enregistrement du mouvement athétosique note, dans le muscle agoniste, la présence d'une activité électrique proche de la normale, mais plus irrégulière en fréquence et en amplitude. Il s'y associe une activité électrique dans le muscle antagoniste qui est, en pratique, constante.

L'enregistrement du spasme athétosique se traduit par une activité électrique très intense sur les muscles agonistes et les antagonistes.

Lors de l'enregistrement du mouvement passif, on n'observe aucune activité au cours de l'allongement du muscle, mais en revanche il existe une activité électrique importante sur le muscle raccourci qui peut entraîner un spasme.

La stimulation cutanée provoque enfin une activité électrique intense sur le muscle sous-jacent.

D'autres examens, en particulier une tomодensitométrie et une imagerie par résonance magnétique, seront pratiqués à la recherche de signes qui permettront d'identifier la cause, leucomalacie périventriculaire ou atrophie cortico-sous corticale diffuse [3].

#### II.1.1.7-Les tics

Un tic (de l'allemand: ticken, toucher légèrement) est un «mouvement habituel et conscient, résultant de la contraction involontaire d'un ou de plusieurs muscles du corps et reproduisant le plus souvent, mais d'une façon intempestive, quelque geste réflexe ou automatique de la vie ordinaire. » (G.Guinon) [2].

Les tics sont des mouvements abruptes, saccadés, sans but, d'un discret groupe de muscles qui dure environ 100ms. On les voit le plus souvent sur la tête, la face et le cou. Il est possible de les supprimer par la volonté, mais cela amène à développer une inquiétude intérieure [4].

Le tic est un mouvement simple ou complexe qui ressemble au mouvement volontaire ou le travestit. Les tics prédominent au niveau de la face et du cou (cligner des yeux, tirer la langue, froncer les sourcils, tourner la tête de manière brève, mouvements d'approbation ou de rejet brutal de la tête). Les mêmes phénomènes peuvent survenir au niveau des membres (élévation de l'épaule, projection des mains en avant). Les tics complexes font intervenir de façon simultanée ou séquentielle plusieurs groupes musculaires impliquant la face, le tronc et les membres. Les tics vocaux peuvent être simples ou complexes : ils vont du grattement de gorge ou reniflement à des cris, des ébauches de mots, mots grossiers qui sont souvent partiellement déformés (coprolalie). Le patient peut aussi réaliser des gestes obscènes souvent un peu atténués, ce qui correspond à une copropraxie. Il existe également l'écholalie (répétition des paroles), l'échopraxie (répétition des gestes). Les tics sont souvent précédés d'une sensation d'inconfort ou d'un fourmillement dans la zone où le tic va apparaître. Le patient décrit son tic comme un moyen de soulager cet inconfort. La production du tic est vécue comme irrésistible par le tiqueur, souvent associée à une tension intérieure croissante qui s'apaise lors de la réalisation du tic. Les tics sont exacerbés par l'émotion, la présence d'un tiers, le stress. Toutefois ils peuvent être parfaitement contrôlés par la volonté, ce qui fait partie de la définition. Ils peuvent s'atténuer, voire disparaître lorsque le sujet est seul ou lorsqu'il est absorbé par une tâche nécessitant un effort de concentration. Cela les oppose aux mouvements choréïques ou aux tremblements qui s'exacerbent lors d'un effort intellectuel [1].

### Tics transitoires et tics chroniques

Les tics transitoires sont fréquents chez l'enfant. Ils sont souvent simples et correspondent à un, ou plus rarement, plusieurs tics moteurs. Ils ont une durée de quelques semaines à quelques mois et disparaissent spontanément. Leur prévalence est d'environ un enfant sur quatre d'âge scolaire. Aucun traitement médicamenteux ne doit leur être proposé. L'enfant et les parents doivent être rassurés (ainsi que les enseignants). Le tic chronique se définit par sa persistance au cours de l'enfance et de l'adolescence, au-delà d'une année. Par

définition, il est convenu qu'il ne doit pas y avoir plus de trois mois consécutifs libres de tics. Bien que le tic chronique ne corresponde pas au critère diagnostique de la maladie de Gille de la Tourette, il s'en rapproche et certaines études génétiques incluent les patients atteints de tics moteurs chroniques comme porteurs du trait, lorsqu'elles analysent une famille dans laquelle un ou plusieurs sujets sont atteints d'une maladie de Gille de la Tourette [6].

### Syndrome Gille de la Tourette

Les principales caractéristiques de ce syndrome sont :

- La présence de tics moteurs multiples et d'un ou plusieurs tics vocaux, à un moment quelconque au cours de l'évolution de la maladie mais pas nécessairement de façon simultanée (un tic est un mouvement ou une vocalisation soudain, rapide, récurrent non rythmique et stéréotypé).
- Les tics surviennent à de nombreuses reprises au cours de la journée (généralement par accès) presque tous les jours ou de façon intermittente pendant plus d'une année durant laquelle il n'y a jamais eu d'intervalle sans tics de plus de trois mois consécutifs.
- La perturbation entraîne une souffrance morale marquée ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- Le début se situe avant l'âge de 18 ans.

La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance, ni à une affection médicale générale [6].

## II.1.2-Physiopathologie : élaboration des mouvements au sein des hémisphères cérébraux

### II.1.2.1-Anatomie

C'est au sein des hémisphères cérébraux que s'élabore le mouvement, dans la mesure où il constitue une réponse à l'ensemble des stimulations ambiantes ou une activité délibérée ayant pour but d'agir sur le monde extérieur, voire de communiquer avec un contenu symbolique (geste).

#### *Le thalamus*

C'est la source des afférences pour chacun des hémisphères. Il intervient comme relais dans la transmission au cortex des informations sensorielles ou de la sensibilité discriminative, mais il exerce aussi une fonction d'intégration par ses noyaux de convergence qui reçoivent des informations multimodales.

#### *Les noyaux gris centraux*

Ils comprennent : le noyau caudé, le noyau lenticulaire, le noyau sous-thalamique (corps de Luys), le locus niger (*substantia nigra*), qui comprend deux parties, la *pars compacta* et la *pars reticulata*, le noyau *accumbens* et le tubercule olfactif (striatum ventral). La partie interne du noyau lenticulaire constitue le pallidum. Le noyau caudé et la partie externe du noyau lenticulaire (putamen) constituent le striatum (fig 1).

Le striatum, à l'entrée du système des noyaux de la base, reçoit des afférences corticales issues des aires motrices et des aires associatives (fig 2). Ces afférences sont excitatrices (glutamatergiques). Les afférences du système, issues de la partie interne du pallidum (GPi) et de la *pars reticulata* du locus niger (SNr), exercent une inhibition (gabaergique) sur le noyau ventro-latéral antérieur du thalamus, qui est un activateur du cortex frontal. Les relations entre le striatum (structure intégratrice) mettent en concurrence deux systèmes. Une voie directe est constituée par des neurones du striatum dotés de récepteurs D1 qui se projettent sur la partie interne du pallidum et sur la partie réticulée du locus niger. Cette projection gabaergique inhibe les effecteurs du circuit et facilite l'activité des noyaux cibles du thalamus et du cortex frontal. La voie indirecte fait intervenir une autre population de neurones du striatum (récepteurs D2) qui se projettent sur la partie externe du pallidum (GPe) qu'ils soumettent à une inhibition gabaergique. Les neurones du GPe exercent

à leur tour une inhibition gabaergique sur le corps de Luys. Les neurones de ce dernier noyau dirigent leur réponse sur le pallidum interne et la *pars reticulata* du *locus niger* où ils exercent une influence excitatrice (glutamatergique).

Les neurones de la *pars compacta* du *locus niger* sont le point de départ de projections dopaminergiques destinées aux neurones du striatum dotés de récepteurs dopaminergiques. Ces projections dopaminergiques interviennent de façon différente sur les neurones de la voie directe (récepteurs D1, action activatrice) et sur ceux de la voie indirecte (récepteurs D2, action inhibitrice) (fig 2).

Un déséquilibre dans ce système conduisant à une augmentation de l'activité du complexe GPi/SNr tend à produire de l'akinésie, tandis qu'une hypoactivité de ce complexe favorise l'émergence de mouvements anormaux.

A côté du circuit moteur, on décrit un circuit oculomoteur centré sur l'aire oculomotrice frontale, deux circuits « associatifs », l'un centré sur le cortex préfrontal dorso-latéral intervenant dans la régulation des comportements à dominance spatiale, l'autre centré sur le cortex orbito-frontal intervenant dans le déterminisme de comportements centrés sur l'objet et non sur l'espace, et enfin un circuit cingulaire antérieur ou limbique centré sur le striatum ventral qui intervient dans la régulation de l'humeur et des comportements émotionnels.

#### *Les aires motrices du cortex*

Elles comprennent l'aire motrice principale et les aires prémotrices :

- L'aire motrice principale se développe suivant le modèle de l'*homunculus* de Penfield sur le versant antérieur du sillon de Rolando. Elle est associée à l'aire somesthésique qui la borde en arrière, avec laquelle elle forme une unité fonctionnelle. L'aire motrice est le point de départ des fibres cortico-spinales qui contribuent à former la pyramide bulbaire (faisceau pyramidal). Ces fibres se terminent pour un petit nombre sur les neurones alpha, pour le plus grand nombre sur les interneurons de la substance grise de la moelle. Par la voie pyramidale, le cortex moteur contrôle les muscles de l'hémicorps controlatéral. Expérimentalement, les effets durables de son ablation sont limités : déficit moteur modéré et distal, perturbations de l'ajustement distal du mouvement.
- Les aires prémotrices exercent leur action sur la moelle en empruntant le relais des mécanismes développés au sein du tronc cérébral. On peut considérer que la motilité qui persiste après section du faisceau cortico-spinal au niveau de la pyramide bulbaire est sous la dépendance de ce système cortico-réticulo-spinal. Cette motilité est remarquable par

son caractère global et syncinétique et par l'absence des adaptations fines de la réponse motrice aux qualités de la stimulation. D'une façon générale les aires prémotrices contrôlent de façon prépondérante la partie proximale du mouvement [10].

Fig 1: Les noyaux gris centraux

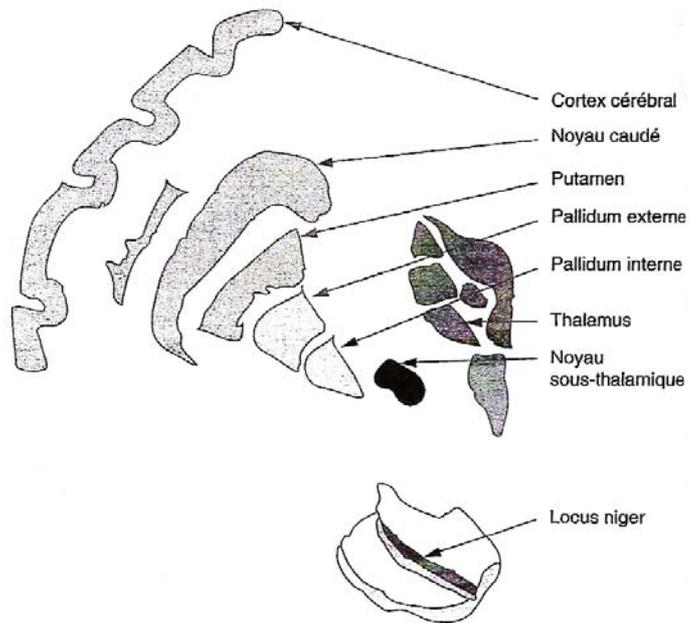
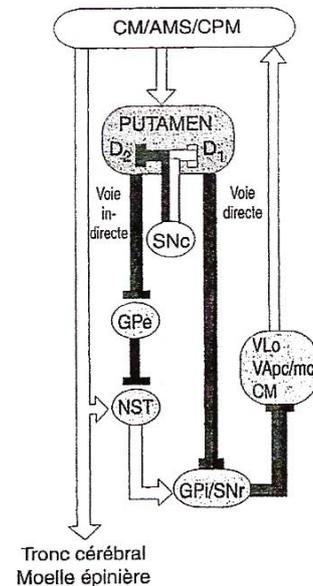


Fig 2: Organisation physiologique des noyaux gris centraux

- CM : Cortex Moteur
- AMS : Aire Motrice Supplémentaire
- CPM : Cortex Prémoteur Latéral
- Thalamus : VLo : Ventralis Lateralis pars oralis  
VApC/mc : Ventralis Anterior
- NST : Noyau Sub Thalamique
- Gpe: Pallidum externe
- GPi: Pallidum interne
- SNr: Pars Reticulata du locus niger



Source: Neurologie, Abrégés Masson, 2004, 38-39, [9]

## II.1.2.2-Relations mouvements anormaux/anatomie

### **Chorée**

La lésion la plus significative de la chorée est l'atrophie du néostriatum (noyau caudé et putamen) dont les petites cellules sont atteintes en premier ; cependant, la physiopathologie du syndrome est encore mal connue. Certes, les études électrophysiologiques ont mis en évidence une hyperexcitabilité des motoneurons qui serait influencée par une action centrale dont il est difficile de préciser la nature. En effet, le réflexe polysynaptique nociceptif est normal et les réactions de contrôle segmentaire (réflexe myotatique d'extension) sont également normales.

Parallèlement, certaines constatations biochimiques ont été faites :

- le taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est fortement diminué dans le striatum des patients atteints de chorée de Huntington, on a donc pensé que cette affection était due à la destruction des cellules GABAergiques de cette structure ;
- l'activité de la choline-acétyltransférase est également abaissée et le nombre de récepteurs cholinergiques est diminué dans le noyau caudé ;
- le métabolisme de la dopamine est en revanche peu modifié dans la chorée de Huntington.

Les essais thérapeutiques ont apporté de nouveaux éléments car ni le GABA ou les gabamimétiques, ni les anticholinestérasiques à action centrale n'ont d'action bénéfique ; seuls les neuroleptiques, antagonistes dopaminergiques, inhibent les mouvements choréiques.

Ainsi, ces données biochimiques récentes font évoquer, dans la genèse de la chorée de Huntington, une déficience des systèmes gabaergique et cholinergique, avec pour conséquence une hyperactivité du système dopaminergique [9].

### **Dystonie**

Les bases anatomiques et biochimiques de la dystonie ne sont pas encore bien connues, mais les troubles du tonus qui s'y observent ont des caractères bien particuliers qui la différencie de l'hypertonie pyramidale et de l'hypertonie extrapyramidale. Ainsi, la dystonie s'individualise du point de vue physiologique par une exagération et une diffusion de la réaction de raccourcissement, alors que le réflexe myotatique est normal.

De plus, l'élévation du taux de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, enzyme qui intervient dans la transformation de la dopamine en norépinéphrine, a été observée dans le plasma des patients atteints de dystonie et aussi chez les membres indemnes de ces mêmes familles. Une

telle anomalie traduirait pour certains une hyperactivité du système sympathique qui pourrait être due à une insensibilité du récepteur au neurotransmetteur ou à une anomalie du contrôle central sur le système nerveux sympathique. Toutes ces données ne sont pas encore concluantes et devront être précisées [9].

### **Athétose**

En l'absence de corrélations anatomo-cliniques précises, il est difficile d'établir une conception unique de l'athétose. La neurophysiologie permet cependant de comprendre le trouble du mouvement qui caractérise cette affection.

Au cours du mouvement athétosique, les muscles agonistes et les antagonistes se contractent simultanément ; cela explique la lenteur du mouvement, l'antagoniste venant freiner l'action de l'agoniste qui doit se contracter plus fortement. Cette absence d'innervation réciproque constitue la caractéristique essentielle de l'athétose.

Il peut s'y associer une exagération de la réaction de raccourcissement pouvant faciliter la survenue du spasme athétosique. Les muscles agonistes et les antagonistes sont alors le siège d'une contraction intense qui explique le blocage du membre.

L'absence de contraction du muscle lors de son allongement passif doit être mise en parallèle avec l'hypotonie qui s'observe dans cette affection.

La suppression de certains mécanismes inhibiteurs supra-médullaires explique enfin l'exagération des réflexes cutanés [9].

### **Ballisme**

Le syndrome ballique se caractérise par la survenue de mouvements involontaires, brusques et rapides, irréguliers, de grande amplitude, consécutifs à une lésion du noyau subthalamique de Luys.

De forme ellipsoïdale, le corps de Luys se présente comme une lentille biconvexe aplatie dans le sens antéro-postérieur et dont le grand axe, transversal, de 10 à 12 mm, est légèrement oblique en arrière et en haut.

Il est situé dans la région sous-optique, en dehors et en arrière de l'hypothalamus, en dedans de la région sous-lenticulaire. Sa face supéro-interne est en rapport avec le thalamus dont il est séparé par le faisceau lenticulaire de Forel (H2) et par la zona incerta ; sa face

inféro-externe repose sur le bras postérieur de la capsule interne en avant et sur le locus niger en arrière.

Entouré d'une importante capsule de substance blanche, le corps de Luys est formé d'un fin réseau myélinique, à l'intérieur duquel se trouvent, irrégulièrement disséminées, des cellules multipolaires de taille moyenne.

Ses connexions sont particulièrement étroites avec le pallidum, à travers la capsule interne et par l'intermédiaire des fibres radiées du pallidum, du faisceau lenticulaire de Forel (H2) et du faisceau pallidal de la pointe. Le corps de Luys est également en connexion, ou échange de fibres, avec son homologue du côté opposé, le thalamus, l'hypothalamus, la zona incerta, le noyau rouge, le locus niger et les noyaux de la calotte mésencéphalique.

Sa vascularisation dépend de trois artères : la choroïdienne antérieure, la cérébrale postérieure par le pédicule rétromamillaire, la communicante postérieure par le pédicule prémamillaire.

Le corps de Luys est un relais extrapyramidal et agit comme un élément stabilisateur de l'activité spontanée d'autres structures du système nerveux central. Ainsi par les voies subthalamo-nigriques, il contrôlerait l'activité dopaminergique du locus niger ; leur destruction serait à l'origine d'une libération du système dopaminergique, ce qui expliquerait le rôle bénéfique des neuroleptiques sur les mouvements balliques [9].

## **Myoclonies**

Les contractions musculaires, qui sont à l'origine des myoclonies positives, sont la conséquence d'une décharge synchrone d'un groupe de motoneurons de la corne antérieure de la moelle.

Normalement, le motoneurone  $\alpha$  de la corne antérieure de la moelle, qui constitue la voie finale commune pour toute activité musculaire, est sous la dépendance du système suprasegmentaire de contrôle qui règle les différents types de motricité : système pyramidal pour la motilité volontaire, système extrapyramidal pour la motilité automatique, centres de la moelle et du tronc cérébral pour l'activité réflexe.

Lorsqu'il existe un dérèglement de ces systèmes suprasegmentaires de contrôle, au cours de différents processus pathologiques, on peut voir survenir une décharge synchrone des centres affectés qui retentit sur un certain nombre de motoneurons  $\alpha$  de la corne antérieure de la moelle dont la stimulation sera à l'origine de la myoclonie. Les différents systèmes suprasegmentaires de contrôle peuvent être ainsi intéressés qu'il s'agisse du cortex moteur,

des structures qui constituent le système extrapyramidal, du tronc cérébral et des centres réflexes médullaires.

Il est donc possible, grâce aux données de la clinique et des examens complémentaires, combinant l'électromyographie, l'électro-encéphalographie et l'étude des potentiels évoqués somesthésiques, de classer les différents types de myoclonies en fonction des structures anatomiques impliquées dans leur survenue.

- Les *myoclonies corticales* prennent naissance dans le cortex sensori-moteur et il s'agit, selon les cas, de myoclonies positives ou négatives. Les myoclonies positives sont liées à une hyperexcitabilité du cortex sensori-moteur primaire et la polygraphie, qui associe l'électro-encéphalographie et l'électromyographie, permettant l'enregistrement simultané des activités corticales et musculaires, le confirme pleinement. Ainsi, lorsque l'électro-encéphalogramme met en évidence la présence des points ou des polypointes et qu'elles précèdent la survenue des myoclonies, leur origine corticale et leur nature épileptique peuvent être affirmées. Les bases physiopathologiques des myoclonies négatives sont moins connues et, si certains envisagent la stimulation d'aires corticales qualifiées de négatives qui inhiberaient l'activité motrice en cours de réalisation, d'autres évoquent une hypo-excitabilité du cortex somesthésique entraînant une inhibition transitoire du cortex moteur.

Les myoclonies plus précisément sous-corticales, concernant surtout les noyaux gris centraux, s'observent en particulier dans les affections extrapyramidales mais leurs bases physiopathologiques ne sont pas bien connues et elles ne relèvent certainement pas d'un mécanisme univoque.

- Les *myoclonies du tronc cérébral*, fréquemment généralisées, sont facilement provoquées par des stimulations sensitivo-sensorielles, qu'elles soient somesthésiques, visuelles ou auditives. Il s'agit donc essentiellement des myoclonies réflexes et ce fait, ainsi que les études expérimentales pratiquées chez l'animal, oriente leur origine vers la substance réticulée. Les efférences gagnent les noyaux moteurs des nerfs crâniens et la moelle épinière par la voie réticulo-spinale, ce qui explique les territoires affectés.
- Les *myoclonies spinales* sont spontanées ou réflexes, rythmiques ou arythmiques, mais surtout segmentaires, localisées au tronc et aux membres ; elles pourraient être consécutives à une hyperexcitabilité du motoneurone  $\alpha$  ou au dysfonctionnement des interneurons médullaires inhibiteurs [9].

Aucune lésion spécifique ne paraît expliquer la survenue des myoclonies mises à part celles qui sont consécutives à la dégénérescence hypertrophique de l'olive bulbaire. Quant aux données pharmacologiques, si elles n'ont pas permis de résoudre le problème de l'origine des myoclonies, elles ont cependant montré que certaines surviennent dans les déficits en sérotonine et d'autres lorsqu'on observe une augmentation de l'acide gamma-aminobutyrique cérébral [9].

## II.2-Les médicaments responsables des dyskinésies

### II.2.1- Les dopaminergiques

Cette classe regroupe les antiparkinsoniens d'action dopaminergique et les inhibiteurs de la prolactine.

#### Les molécules :

Antiparkinsoniens dopaminergiques :

- L-dopa + benzerazide : Modopar®
- L-dopa + carbidopa : Sinemet®
- sélégiline : Déprényl®
- entacapone : Comtan®
- apomorphine : Apokinon®
- pergolide : Celance®
- lisuride : Dopergine®, Arolac®
- bromocriptine : Parlodel®, Bromokin®
- ropinirole : Requip®
- amantadine : Mantadix®
- piribédil : Trivastal®

Inhibiteurs de la prolactine :

- cabergoline : Dostinex®
- quinagolide : Norprolac®

La dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Administrée dans la circulation périphérique, elle n'exerce pas d'effet thérapeutique dans la maladie de Parkinson. Cependant, la lévodopa, précurseur métabolique immédiat de la dopamine, pénètre dans le cerveau où elle est décarboxylée en dopamine. Plusieurs agonistes de la dopamine pouvant procurer un certain bénéfice clinique ont également été mis au point [11].

La lévodopa, transformée par le neurone dopaminergique en dopamine, compense au niveau du striatum le déficit caractérisant la maladie de Parkinson : elle agit surtout sur la rigidité et l'akinésie, et d'une façon moindre sur le tremblement [12].

Le benzérazide et la carbidopa, inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique, empêchent la lévodopa périphérique d'être métabolisée en dopamine et permettent une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur [13].

Les enzymes responsables de la synthèse de la dopamine sont épuisées dans le cerveau des malades parkinsoniens, et les médicaments agissant directement sur les récepteurs de la dopamine peuvent de ce fait avoir un effet bénéfique, s'ajoutant à celui de la lévodopa.

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot de seigle freinant la sécrétion de prolactine et de façon inconstante la sécrétion de STH (somatotrophine) ; elle a une action antiparkinsonienne par stimulation des récepteurs D2 dopaminergiques et antagonisme des récepteurs D1 (elle agit surtout sur l'akinésie et l'hypertonie, mais l'efficacité et la régularité d'action sont inférieures à celles de la lévodopa, cependant l'absence de fluctuations motrices et de mouvements anormaux à long terme peuvent justifier son utilisation en première intention) [12].

L'apomorphine est le plus puissant des agonistes dopaminergiques (stimulation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2) ; elle a une durée d'action brève (45 à 90 min seulement) et est inactive par voie orale. Elle est utilisable dans les fluctuations d'activité sous lévodopa ou agonistes dopaminergiques, par voie sous-cutanée.

La sélégiline est un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) (enzyme qui assure le catabolisme de la dopamine au niveau cérébral), renforçant l'action de la lévodopa et augmentant surtout en prolongeant les taux utiles de dopamine (la liaison du produit avec la MAO-B est irréversible, ce qui explique l'action prolongée qui disparaît seulement quand des quantités suffisantes de MAO-B ont été synthétisées à nouveau).

Le ropinirole est un agoniste puissant de la dopamine.

L'entacapone est un inhibiteur spécifique et réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), enzyme impliquée dans le catabolisme de la dopamine et de la lévodopa. Elle augmente les quantités de lévodopa disponibles au niveau du cerveau en inhibant sa O-méthylation au niveau périphérique (prolongation d'environ 30-60 min de la demi-vie d'élimination de la lévodopa avec augmentation significative des périodes « on »).

Le pergolide est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3. Il inhibe également la sécrétion de prolactine.

Le priribédil est un agoniste dopaminergique.

La cabergoline et le quinagolide sont des agonistes dopaminergiques D2 inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine et n'ont pas d'indication dans la maladie de Parkinson.

Les dyskinésies rapportées par le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) pour cette classe sont les tremblements, les dystonies et les hyper et hypokinésies (ainsi que les ataxies). Les mouvements choréoathétosiques peuvent apparaître dès le début du traitement.

Les crampes musculaires douloureuses, avec rigidité locale (dystonie de fin de dose) et les dyskinésies survenant au long cours témoignent d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques.

La résurgence des symptômes parkinsoniens dont l'akinésie de fin de dose témoigne de la progression de la maladie.

L'administration de bromocriptine ou de pergolide peut provoquer des mouvements anormaux involontaires tels que des dyskinésies, en règle générale chez les patients traités pour une maladie de Parkinson. D'autres mouvements anormaux tels que chorée et dystonie, sont observés avec le pergolide [5].

Avec la lévodopa, les mouvements anormaux peuvent être fréquents. Les mouvements involontaires de la face, des lèvres, de la mâchoire apparaissent, en général, en premier. Puis, sont touchés le tronc et les extrémités des membres. Les dyskinésies sont d'autant plus fréquentes lorsque la lévodopa est associée aux agonistes dopaminergiques ou administrée à des doses élevées. Les mouvements anormaux peuvent apparaître 20 à 90 minutes après l'administration d'une dose orale de lévodopa.

La fréquence et l'intensité des mouvements augmentent avec la durée du traitement.

Des dyskinésies, une aggravation du syndrome parkinsonien, dystonie, hyperkinésies ont été rapportées avec l'entacapone [12].

Le R.C.P. (Résumé des Caractéristiques du Produit) du Modopar® stipule : « au cours de l'évolution de la maladie peuvent apparaître des crampes musculaires douloureuses, avec rigidité locale (dystonie de fin de dose), des dyskinésies, témoins d'une variation de

sensibilité des récepteurs dopaminergiques. ». La formulation pour le Sinemet® est légèrement différente : « peuvent survenir des dyskinésies essentiellement de type choréo-athétosique dès le début du traitement. Les dyskinésies et dystonies survenant au long cours témoignent d'une variation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. ».

Pour l'entacapone, la description des effets indésirables du R.C.P. est identique au Martindale.

Pour le ropinirole, les dyskinésies sont signalées uniquement lors d'utilisations en association avec la lévodopa.

Avec le pergolide on a : mouvements anormaux involontaires : dyskinésie, chorée, dystonie.

Il n'y a pas de dyskinésies rapportées avec le piribédil.

Des dyskinésies sont signalées avec la bromocriptine.

Pour la cabergoline et le quinagolide, les effets indésirables mentionnés sont ceux « communs à tous les agonistes dopaminergiques », mais les dyskinésies ne sont pas spécifiquement citées.

## II.2.2- Les neuroleptiques

### Les Différentes molécules :

#### *Phénothiazines :*

- chlorpromazine : Largactil®
- lévomépromazine : Nozinan®
- cyamémazine : Tercian®
- thioridazine : Melleril®
- propériciazine : Neuleptil®
- fluphénazine : Moditen®
- pipotiazine : Piportil®

*Butyrophénones :*

- halopéridol : Haldol®
- pipampérone : Dipipéron®
- penfluridol : Sémap®
- flupentixol : Fluanxol®
- zuclopenthixol : Clopixol®
- pimozide : Orap®

*Benzamides substituées :*

- sulpiride : Dogmatil®
- amisulpride : Solian®
- tiapride : Tiapridal®
- sultopride : Barnétil®

*Benzisoxazole :*

- rispéridone : Risperdal®

*Dibenzo-oxazépine :*

- loxapine : Loxapac®

*Dibenzodiazépines :*

- olanzapine : Zyprexa®
- clozapine : Leponex®

Les neuroleptiques sont indiqués dans les états psychotiques aigus ou chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) [13]. Cependant il existe des indications spécifiques à chacune des molécules.

Mécanisme d'action

Bien que tous les neuroleptiques actifs bloquent les récepteurs D2, le degré de ce blocage par rapport à d'autres actions sur des récepteurs varie considérablement d'un

médicament à l'autre. Un grand nombre d'études de fixations ont été réalisées pour découvrir le type d'action sur un récepteur qui pourrait prédire le mieux l'efficacité anti-psychotique. Par exemple, des études de fixation in vitro indiquent que la chlorpromazine et la thioridazine bloquent les adrénorécepteurs  $\alpha_1$  de façon plus puissante que les récepteurs D2. Ces médicaments bloquent également les récepteurs de la sérotonine (récepteurs 5-HT2) de façon relativement forte. Cependant, leur affinité pour les récepteurs D1 est relativement faible. Des médicaments tels que la perphénazine et l'halopéridol agissent de façon préférentielle sur les récepteurs D2 ; ils ont quelques effets sur les récepteurs 5-HT2 et les adrénorécepteurs  $\alpha_1$  mais des effets négligeables sur les récepteurs D1. Le pimozide et le sulpiride agissent uniquement sur les récepteurs D2. La clozapine, neuroleptique atypique qui présente des différences cliniques nettes avec les autres, se lie plus aux récepteurs D4, 5HT-2,  $\alpha_1$  et histaminiques H1 qu'aux récepteurs D2 ou D1. La rispéridone est un bloqueur sensiblement aussi puissant des récepteurs D2 que des récepteurs 5-HT2. L'olanzapine, récemment introduite sur le marché, est un antagoniste plus puissant des récepteurs 5-HT2, et de puissance moindre et du même ordre pour les récepteurs D1 et D2 et l'adrénorécepteur  $\alpha_1$ . Le sertindole est un antagoniste 5-HT2 plus puissant et possède une puissance antagoniste D2 et  $\alpha_1$ -adrénergique du même ordre. La quétiapine est un produit moins puissant qui possède des activités antagonistes 5-HT2, D2,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques similaires. L'olanzapine et la quétiapine, comme la clozapine, sont de puissants antagonistes des récepteurs H1, ce qui peut expliquer leurs propriétés sédatives. Un résumé des puissances relatives de trois substances de référence illustre la difficulté de déduire des conclusions simples de telles études. :

Chlorpromazine :  $\alpha_1 = 5\text{-HT2} \geq D2 \geq D1$

Halopéridol :  $D2 > D1 = D4 > \alpha_1 > 5\text{-HT2}$

Clozapine :  $D4 = \alpha_1 > 5\text{-HT2} > D2 = D1$

Il apparaît que la liaison aux récepteurs D1 prédit le moins bien l'efficacité clinique, mais les affinités pour les autres types de récepteurs sont encore plus difficiles à interpréter. Les effets extrapyramidaux en particulier apparaissent liés à une forte affinité pour les récepteurs D2.

La technique de Tomographie par Emission de Positrons (PET Scan) a permis de mettre en évidence la relation entre la réponse clinique, la survenue de troubles extrapyramidaux et le taux d'occupation des récepteurs D2. L'action antipsychotique est effective à partir de 60% d'occupation des récepteurs D2, quel que soit le type de neuroleptique ; l'apparition des dyskinésies s'observe à partir de 80% d'occupation de ces récepteurs. Par ailleurs les neuroleptiques classiques occupent 70 à 90% des récepteurs D2, alors que ce taux

est inférieur pour les antipsychotiques de seconde génération (par exemple 20 à 67% pour la clozapine) [14].

#### *Effets neurophysiologiques*

Les neuroleptiques produisent une modification du profil des fréquences électroencéphalographiques (EEG), les ralentissant habituellement et augmentant leur synchronisation. Le ralentissement (en hypersynchronisme) est quelquefois focalisé ou unilatéral, ce qui peut entraîner des interprétations diagnostiques erronées. Les changements tant de fréquence que d'amplitude, induits par les neuroleptiques, surviennent rapidement et peuvent être quantifiés grâce à des techniques électroniques sophistiquées.

Les changements électroencéphalographiques induits par les neuroleptiques apparaissent d'abord au niveau des électrodes sous-corticales, étayant l'idée qu'ils exercent prioritairement une action dans les régions sous-corticales. L'hypersynchronisme provoqué par ces médicaments pourrait rendre compte de leur effet activateur sur l'EEG des malades épileptiques, ainsi que du déclenchement occasionnel de crises chez des sujets sans antécédents de crises épileptiques [11].

Parmi les effets indésirables rapportés dans les R.C.P. des neuroleptiques, il est stipulé : syndrome parkinsonien avec tremblements, hypertonie, hypokinésie, dyskinésies aiguës et dystonies (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus), akathisie. Sont rapportées également les dyskinésies tardives.

Concernant l'olanzapine, le R.C.P. rapporte qu'au cours des essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies chez les patients traités par l'olanzapine n'était pas significativement différente de celle du groupe placebo. Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables.

### II.2.3- Les anti-dépresseurs

#### Molécules :

##### Imipraminiques :

- clomipramine : Anafranil®
- dosulépine : Prothiaden®
- imipramine : Tofranil®
- désipramine : Pertofran®
- amitriptyline : Laroxyl®, Elavil®
- doxépine : Quitaxon®
- amoxapine : Défanyl®
- trimipramine : Surmontil®
- maprotiline : Ludiomil®

##### Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine :

- fluoxétine : Prozac®
- paroxétine : Deroxat®
- sertraline : Zoloft®
- citalopram : Seropram®
- fluvoxamine : Floxyfral®

##### IMAO :

###### Sélectifs de type A :

- toloxatone : Humoryl®
- moclobémide : Moclamine®

###### Non sélectifs :

- iproniazide : Marsilid®

#### Action des antidépresseurs sur les amines biogènes neuromédiatrices.

Les imipraminiques bloquent les systèmes de recapture des amines (noradrénaline ou sérotonine), « interrupteurs » de la transmission par les amines. Une telle action permet probablement un séjour plus long du neuromédiateur près du site récepteur. Les inhibiteurs de

la MAO bloquent une voie de dégradation majeure pour les amines neuromédiatrices, ce qui permet probablement à une plus grande quantité d'amines de s'accumuler au niveau présynaptique et d'être libérées. Parmi les antidépresseurs de seconde génération, certains ont des effets sur les neurotransmetteurs aminergiques semblables alors que d'autres ont des effets modérés ou minimes sur la recapture ou le métabolisme [11].

Les antidépresseurs imipraminiques sont des psychotropes thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur susceptibles de corriger la tristesse pathologique qui caractérise la dépression), agissant par des mécanismes d'action multiples (effet noradrénergique, effet sérotoninergique, effet anticholinergique central et périphérique, effet alpha-adrénergique à forte dose, et sont réputés être, avec les IMAO, les antidépresseurs les plus efficaces notamment dans les dépressions endogènes [12].

#### Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Ces inhibiteurs sont présentés comme sélectifs : ils n'ont donc pas d'effets cardiaques et atropiniques et ont une efficacité comparable à celle des imipraminiques [12].

Leurs indications sont les états dépressifs majeurs, mineurs, et les cas d'anxiété grave et les troubles obsessionnels compulsifs.

#### IMAO :

Les IMAO classiques inhibent la monoamine-oxydase de type A (métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline) et de type B (métabolisant surtout la dopamine). Ils sont d'efficacité au moins égale à celle des imipraminiques (sans effets anticholinergiques) ; ils ont un effet psychotonique et une action anti-angoreuse. Ils ne sont pas utilisés en première intention car sont de maniement délicat, mais sont parfois plus actifs que les autres antidépresseurs classiques dans certaines dépressions (structure hystérique, dépressions avec inhibition notamment) [12].

Les IMAO sélectifs de type A inhibent sélectivement la monoamine-oxydase de type A. Ils sont bien tolérés et beaucoup plus maniables que les IMAO classiques, ayant un effet psychotonique, sans effet sédatif ni anxiolytique, d'efficacité comparable à celle des imipraminiques [12].

Parmi les effets indésirables rapportés par les RCP pour les imipraminiques, on relève les tremblements.

Pour les ISRS, on a : tremblements, dyskinésie, hyperkinésie, hypertonie et hypotonie ; Prozac®: « comme pour tous les ISRS », on a des mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonie...) [12].

Pour les IMAO, on a pour le Marsilid® des « troubles neurologiques ».

Ainsi, on remarque que seuls les ISRS présentent des effets indésirables marqués à type de dyskinésies.

#### II.2.4- Autres classes médicamenteuses

A partir de la base de données Thériaque, établie par le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur les Produits de Santé), nous avons recensé, outre les classes citées précédemment, d'autres classes plus inattendues signalées comme présentant des dyskinésies parmi leurs effets indésirables.

##### II.2.4.1. Les inhibiteurs calciques

La flunarizine (Sibélium®) est classée parmi les inhibiteurs calciques, mais est aussi un dérivé des phénothiazines. Cette molécule partage donc avec les neuroleptiques classiques leur action anti-dopaminergique au niveau striatal [14]. Elle est indiquée dans le traitement des vertiges d'origine vestibulaire et le traitement de fond des migraines [12].

Il existe aussi des inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie. Ils sont indiqués principalement dans les traitements de l'angor et de l'hypertension.

Les principales molécules sont :

*-dihydropyridines :*

-nifédipine : Adalate®, Chronadalate®

-amlodipine : Amlor®

-félodipine : Flodil®

-lercanidipine : Lercan®, Znidip®

-nitrendipine : Baypress®, Nidrel®

-manidipine : Iperten®

-nicardipine : Loxen®

-lacidipine : Caldine®

-isradipine : Icaz®

-vérapamil : Isoptine®

-diltiazem : Tildiem®, Mono-Tildiem®, Bi-Tildiem®

-bépridil : Unicordium®.

Leur mécanisme d'action principal est le blocage des canaux calciques des fibres musculaires lisses, cardiaques et vasculaires.

Le R.C.P. de la flunarizine mentionne le risque de survenue d'un syndrome extra-pyramidal. Concernant les autres molécules, le R.C.P. ne fait pas mention de mouvements anormaux parmi les effets indésirables, ni pour les dihydropyridines, ni pour le vérapamil, ni pour le bépridil. On retrouve le risque de syndrome extra-pyramidal dans celui du diltiazem ; le Martindale le cite également, avec une survenue de façon exceptionnelle [13].

Cependant, comme nous l'avons dit, ces molécules sont apparentées aux neuroleptiques par leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques, et sont par conséquent capables d'induire des mouvements anormaux [15].

## II.2.4.2- Les benzodiazépines

### Les molécules :

- clotiazépam : Vératran®
- oxazépam : Seresta®
- alprazolam : Xanax®
- lorazépam : Temesta®, Equitam®
- diazépam : Valium®
- clorazépate dipotassique : Tranxène®
- clobazam : Urbanyl®
- prazépam : Lysanxia®
- nordazépam : Nordaz®
- loflazépate d'éthyle : Victan®
- nitrazépam : Mogadon®
- estazolam : Nuctalon®
- flunitrazépam : Rohypnol®
- loprazolam : Havlane®
- lormétazepam : Noctamide®
- témazépam : Normison®
- triazolam : Halcion®

Les benzodiazépines se lient aux composants moléculaires du récepteur GABA-A présent sur les membranes neuronales du système nerveux central. Ce récepteur ionotropique est activé par l'effet inhibiteur du neurotransmetteur GABA, hétéroprotéine oligomérique transmembranaire qui se comporte comme un canal ionique chlore.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central. Des études électrophysiologiques ont montré que les benzodiazépines potentialisaient la neuromédiation GABA-ergique à tous les niveaux du système nerveux, dont la moelle épinière, l'hypothalamus, l'hippocampe, le *locus niger*, le cortex cérébelleux et le cortex cérébral. Les benzodiazépines semblent augmenter l'efficacité de l'inhibition synaptique GABA-ergique (par le biais d'une hyperpolarisation de la membrane), ce qui aboutit à une diminution des décharges de neurones critiques appartenant à de nombreuses régions du cerveau. Les benzodiazépines ne semblent pas se substituer au

GABA mais semblent augmenter les effets du GABA sans activation directe des récepteurs du GABA ou ouverture des canaux pour les ions chlore qui lui sont associés. Le changement de la conductance pour l'ion chlore, induit par l'interaction du GABA avec ses récepteurs est augmenté par les benzodiazépines qui entraînent une augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux. Cette action peut être due partiellement à une augmentation d'affinité du récepteur GABA [10].

Ainsi, le mécanisme d'action des benzodiazépines n'a aucune raison de provoquer des dyskinésies.

Les R.C.P. ne rapportent aucun effet indésirable à type de dyskinésie, pour aucune des molécules.

Le midazolam (Hypnovel®) est un dérivé des benzodiazépines ; parmi ses effets indésirables, rapportés à la fois par le Meyler's Side Effects Of Drugs et le R.C.P., on a des dyskinésies : mouvements toniques et cloniques, et tremblements.

La base de données thériaque inclue ainsi les dyskinésies parmi les effets indésirables de la classe des benzodiazépines par extrapolation à partir de cette molécule.

#### II.2.4.3-Les antibiotiques : bêtalactamines, quinolones

Les mouvements anormaux (myoclonies) recensés parmi les effets indésirables pour les bêtalactamines surviennent dans le cadre d'une encéphalopathie. Toutes les bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines) sont susceptibles de produire ce genre de réactions. Elles sont observées surtout par voie intraveineuse, mais aussi intramusculaire, elles sont possibles par voie orale [5].

La pathogénie de cette encéphalopathie n'est pas claire : il semble que ces effets soient dus à une altération de la transmission synaptique. Deux études de Hikida *et al.* et Sunagawa *et al.* ont montré que le mode d'action le plus probable de la neurotoxicité des carbapénèmes est par interaction avec le récepteur GABA-A, et que cette interaction dépend d'abord de la chaîne fixée sur le second carbone du noyau carbapénème. Plus la chaîne latérale est basique, plus l'affinité pour le récepteur est grande et plus le potentiel convulsivant est élevé chez les modèles animaux [16].

De nombreux articles rapportent des cas de survenue d'encéphalopathies et de myoclonies chez des patients traités par bêtalactamines. Les désordres neurologiques sont

réversibles à l'arrêt du traitement. Dans la majorité des cas, les patients présentaient par ailleurs une insuffisance rénale [17], [18].

Lors d'un traitement par quinolones, les convulsions sont plus fréquentes en cas d'antécédents d'épilepsie, de maladie de Parkinson ou d'insuffisance cérébrovasculaire. Pour les fluoroquinolones, les convulsions surviennent aussi bien chez les sujets sans antécédents convulsifs que chez les épileptiques [19]. Dans les R.C.P., sont inclus parmi les effets indésirables : convulsions, tremblements.

La littérature rapporte ainsi plusieurs cas de survenue de myoclonies et tremblements chez des patients traités par quinolones, même si on en retrouve moins que pour les bêta-lactames. On a ainsi un tel cas chez deux patients traités par lévofloxacine, ayant présenté des myoclonies, tremblements et même chorées. Ces effets indésirables ont complètement cessé après arrêt du traitement, et les deux patients, âgés de 67 et 85 ans, n'avaient aucun désordre neurologique apparent [20].

#### II.2.4.4-Les amphétaminiques

Les amphétaminiques sont des dérivés du phényl-1-amino-2-propane. La seule molécule disponible en France est la Ritaline® ou méthylphénidate. Sa prescription et sa délivrance sont très contrôlées: elle est classée parmi les stupéfiants, suit la règle des 28 jours et est soumise à la Prescription Initiale Hospitalière annuelle. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie ou des centres du sommeil.

C'est un stimulant du système nerveux central. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique. La relation entre ce mode d'action et l'effet clinique chez l'homme n'est pas encore complètement élucidée, mais on suppose que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex [13].

Le traitement est initié en milieu hospitalier pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et de définir la posologie efficace, en utilisant ce produit à dose progressive, adaptée à chaque patient et en donnant le médicament aux repas.

Les indications sont :

- le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans
- la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Parmi les nombreux effets indésirables, on a notamment les dyskinésies avec des mouvements choréo-athétosiques et les tics. Des tremblements peuvent être observés en cas de surdosage [12].

Les psychostimulants amphétaminiques à haute dose pourraient exacerber ou provoquer la survenue de tics ou de syndrome de Gilles de la Tourette, chez les patients prédisposés [13]. Cela est basé sur l'observation selon laquelle les stimulants facilitent la rétention de la dopamine dans la fente synaptique. Dans les essais cliniques réalisés avec le méthylphénidate à libération prolongée (n=469), les tics faisaient partie des effets indésirables fréquents (rencontrés chez 1 à 10% des patients) [19]. Cependant, il existe très peu d'articles relatant ce type d'effet chez les patients sous méthylphénidate. Un cas de survenue de dyskinésie oro-faciale chez une fillette de 6 ans a été rapporté [21]. On a également la survenue de symptômes obsessionnels compulsifs chez un patient traité par méthylphénidate depuis 10 mois, et exacerbés après 14 mois ; le délai d'apparition pouvant être expliqué par la sensibilisation croisée entre le stress et les psychostimulants [22]. Une étude a été conduite afin de déterminer l'incidence des tics ou dyskinésies chez les enfants traités par des stimulants pour troubles de l'attention et hyperactivité. Parmi les 122 enfants traités, 9% ont présenté des tics ou dyskinésies, majoritairement transitoires ; cette survenue n'était pas liée aux antécédents familiaux ou aux dosages ou type de stimulant [23]. Cette étude est assez ancienne (1994) et n'est pas versus placebo, il est donc difficile d'en tirer des conclusions absolues. Par ailleurs les cas rapportés sont très ponctuels et ne permettent pas d'extrapoler cet effet.

#### II.2.4.5- Antalgiques morphinomimétiques

Les antalgiques morphinomimétiques peuvent être classés en deux catégories : les analgésiques morphinomimétiques majeurs (morphine, hydromorphone, oxycodone, péthidine, buprénorphine, fentanyl) et les analgésiques morphinomimétiques mineurs (dextropropoxyphène, codéine, tramadol). Ce sont tous des dérivés opioïdes qui ont une action agoniste des récepteurs  $\mu$ .

Le Dorosz ne référence aucun effet indésirable de type dyskinésie pour ces molécules.

Elles n'appartiennent pas non plus aux molécules responsables de dyskinésies selon le *Meyler's Side Effects of Drugs*.

Des convulsions ont été décrites chez les enfants au cours de traitement par la morphine ou par ses dérivés [13].

#### II.2.4.6- Antiprotéases

Les mouvements anormaux recensés pour la classe des antiprotéases par le CNHIM sont les dyskinésies et les tremblements. On constate que ce sont surtout les tremblements qui sont observés pour les différentes molécules. La dyskinésie n'est citée que pour le Kaletra® (lopinavir + ritonavir) : « les effets indésirables suivants, d'intensité modérée à sévère, avec une imputabilité probable ou possible au Kaletra® ont été rapportés chez les adultes : insomnie, rêves anormaux, agitation, anxiété, confusion, dépression, dyskinésie, labilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité, pensée incohérente, céphalées, vertige, amnésie, ataxie, encéphalopathie, paralysie faciale, hypertonie, neuropathie, paresthésie, névrite périphérique, somnolence, tremblements et migraine. » [19].

Le R.C.P. rapporte également des cas de convulsions pour le ritonavir (Norvir®). Pour le Kaletra® on a « ataxie, tremblements, hypertonie [...] ».

# III- TRAVAIL DE RECHERCHE – BILAN DE LA BANQUE DE PHARMACOVIGILANCE

## III.1. Méthodologie

### III.1.1. Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une branche de la pharmacologie clinique consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments et des produits à usage humain, y compris les produits contraceptifs et les médicaments dérivés du sang. Elle permet le suivi d'un médicament après son autorisation de mise sur le marché afin d'assurer sa sécurité d'emploi et d'obtenir un bon usage du médicament. Le recueil des effets indésirables des médicaments constitue l'une de ses missions principales. Un effet indésirable est défini comme une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement, la modification d'une fonction physiologique ou résultant du mésusage d'un médicament. Le recueil et l'analyse des effets indésirables après commercialisation est indispensable. En effet, le médicament au cours des phases de développement clinique I, II, et III est administré à moins de 5000 patients. La pharmacovigilance, elle, dure toute la vie du médicament et concerne une grande population dans la « vraie vie ». Le médicament étudié est alors utilisé chez des patients parfois polymédiqués et/ou présentant des pathologies diverses.

### III.1.2. Système national de pharmacovigilance

En 1973, les conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) ont créé le premier Centre National de Pharmacovigilance Français, ainsi que six centres régionaux. La pharmacovigilance fonctionnait alors de façon expérimentale. Les notifications se faisaient via les conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens. Ces structures ont été officialisées par un arrêté en 1976. Par la suite, le décret du 24 mai 1984 institua une obligation de déclaration pour les prescripteurs et les titulaires de l'autorisation de mise sur le

marché du médicament concerné. Depuis, le système français de pharmacovigilance s'est développé et organisé. En 1995, différents décrets ont permis de préciser l'organisation de ce système, ainsi que le rôle de chaque acteur.

De plus, l'obligation de déclaration des effets indésirables a été étendue à tous les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien, professionnel de santé et les entreprises du médicament) qui ont constaté ou eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament [2]. Un effet indésirable grave est un effet léthal (il doit être déclaré en urgence), susceptible de mettre la vie du patient en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou prolongeant une hospitalisation. Un effet est considéré comme inattendu s'il est difficile à relier aux propriétés pharmacodynamiques du médicament, s'il touche des populations à risque mal définies ou s'il s'agit d'une réaction idiosyncrasique. Généralement, il est non dose-dépendant. Un effet inattendu n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit. Sa déclaration présente un intérêt d'alerte. Par opposition, un effet attendu provient de l'action du médicament sur des récepteurs de liaison spécifiques dans de nombreux tissus de l'organisme. Il en résulte des effets thérapeutiques mais aussi des effets indésirables, dits latéraux, souvent dose-dépendants, mais prévisibles.

Tous les professionnels de santé ont un rôle de vigilance. Les entreprises et les organismes exploitant des médicaments ont l'obligation de comporter un service de pharmacovigilance dirigé par un médecin ou un pharmacien et de déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance.

31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont répartis en France dans les Centres Hospitaliers Universitaires. Ces centres régionaux forment un réseau. Leur répartition sur le territoire français permet une décentralisation du système de pharmacovigilance et favorise ainsi les échanges entre professionnels de santé et les acteurs de la pharmacovigilance. Un de leurs rôles est de collecter les déclarations d'effets indésirables et de les transmettre à l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé). Ils ont aussi un rôle important au près des professionnels de santé. Ils répondent aux questions posées par des professionnels sur le médicament, ses effets indésirables, ses propriétés pharmacologiques, les interactions à redouter et les bonnes pratiques de prescription. Ils peuvent aider à l'adaptation et au choix des traitements ou conseiller les professionnels sur la prise en charge des patients présentant un effet indésirable. Ils

participent aussi à l'encadrement des grossesses sous traitements médicamenteux ou appartenant à des populations à risques.

Tous les mois, les 31 centres se réunissent à l'AFSSaPS en Comité Technique pour détecter de façon collégiale d'éventuelles alertes. Ils peuvent décider de la mise sous enquête d'un produit, le laboratoire est alors averti. L'enquête est ensuite présentée en Commission Nationale qui suit ou non l'avis émis lors du Comité Technique : propositions de modifications du RCP (résumé des caractéristiques du produit) ou au maximum retrait d'un produit. Les propositions sont ensuite entérinées ou non par le ministre de la Santé.

Par la suite, l'AFSSaPS et les CRPV font redescendre les décisions prises pour le bon usage du médicament et les communiquent aux professionnels de santé. Ils rappellent ou expliquent les recommandations de bonne pratique de prescription et les mises à jour sur les modalités de traitement médicamenteux. Pour ce faire, deux moyens de communication sont utilisés : les DDL (Dear Doctor Letter) et internet. Les DDL sont des courriers écrits et envoyés à tous les médecins. Les informations sont aussi disponibles à tous via le site internet de l'AFSSaPS : <http://afssaps.sante.fr>.

Aujourd'hui, de nombreuses décisions sont prises au niveau européen par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP).

Ainsi, le rôle principal du CRPV est un rôle d'alerte ; les effets recensés ne peuvent pas être exhaustifs, malgré l'obligation de déclaration. L'utilisation des données de façon épidémiologique est donc très limitée.

### III.1.3. La Banque Nationale de Pharmacovigilance

Toutes les déclarations d'effets indésirables collectées au niveau régional sont analysées afin de déterminer une imputabilité pour chaque médicament impliqué vis-à-vis de l'effet indésirable notifié. Elles sont ensuite enregistrées de manière standardisée. Chaque observation est alors saisie dans le système national de pharmacovigilance de l'AFSSaPS. Cette base de données contient près de 245 000 déclarations. Elle est accessible à tous les centres de pharmacovigilance et constitue un outil de travail.

### III.1.4. Méthode d'imputabilité

Imputer, c'est essayer, par le biais d'une méthode codée, d'apprécier le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire.

La méthode utilisée en France pour imputer aux médicaments des effets inattendus a été publiée par Bernard BEGAUD [25]. Cette méthode obligatoire en France depuis 1984 est actuellement utilisée par tous les centres de pharmacovigilance français, avec des réactualisations quasi annuelles. Le principe fondamental toujours respecté est la méthode originelle qui distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. L'échelle d'imputabilité de l'OMS à quatre ou cinq degrés est différente de l'échelle de BEGAUD.

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un évènement clinique et/ou paraclinique déterminé, et l'imputabilité extrinsèque, basée uniquement sur les connaissances bibliographiques.

#### **Imputabilité intrinsèque**

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament, pris par le malade donné et la survenue d'un évènement clinique ou paraclinique donné. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques.

Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales pharmacologiques concernant l'évènement et le médicament.

#### Les critères chronologiques :

Ils concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

#### - Administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

-très suggestif : par exemple un effet survenant 15 à 20 minutes après une injection parentérale

-incompatible : par exemple un cancer détecté quelques jours après la prise d'un médicament.

-compatible : autres cas.

#### - Arrêt du médicament

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

-suggestive avec régression de l'évènement après simple arrêt du médicament

-non concluante avec régression spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ce trouble, ou évolution inconnue

-non suggestive : absence de régression des troubles de type réversible à l'arrêt du médicament ou régression complètes sans arrêt du médicament.

#### - Réadministration du médicament (R)

-R (+) : positive. L'évènement récidive quand le médicament est réadministré ou il existe une aggravation d'une lésion initialement partielle qui devient irréversible.

-R (-) : négative. L'évènement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré.

-R (0) : non faite ou absence de réadministration évaluable.

Les résultats de la combinaison de ces trois critères « chronologiques » constituent une imputation chronologique - ou score chronologique - intermédiaire avec quatre résultats possibles (Tableau I)

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

Administration du médicament	Apparition de l'évènement						Délai incompatible
	Délai très suggestif		Délai compatible				
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
<u>Evolution suggestive</u> : Régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
<u>Evolution non concluante</u> : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversibles (ou médicament non arrêté).	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
<u>Evolution non suggestive</u> : Absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

**Tableau I : Critères chronologiques de la méthode d'imputabilité**

Les critères sémiologiques :

Ils concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

La sémiologie peut être :

- Evocatrice, cliniquement ou grâce aux examens paracliniques, du rôle de ce médicament ou évoquer d'autres éventualités sémiologiques.

- Les facteurs favorisants peuvent être connus et bien validés

-Une autre explication, non médicamenteuse, peut être absente après un bilan bien approprié ou possible, car non recherchée ou présente.

-Les examens complémentaires spécifiques fiables en faveur d'un rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement ont trois possibilités :

L (+) : positif

L (-) : négatif

L (0) : non disponible.

En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Cette seconde table de décision regroupe les quatre critères sémiologiques constituant une imputation intermédiaire dite « sémiologique » avec trois résultats possibles (Tableau II) :

S3 : sémiologie vraisemblable

S2 : sémiologie plausible

S1 : sémiologie douteuse

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
Autre explication non médicamenteuse	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**Tableau II : Critères sémiologiques de la méthode d'imputabilité**

Le score d'imputabilité intrinsèque (i) sera alors obtenu grâce aux résultats des deux tables de décision précédentes (C et S) qui servent d'entrée à une troisième table finale. Cinq scores sont alors possibles (Tableau III) :

I4 : très vraisemblable

I3 : vraisemblable

I2 : plausible

I1 : douteuse

I0 : paraissant exclu

CHRONOLOGIE	SEMIOLOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

**Tableau III : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque**

### **Imputabilité extrinsèque**

Indépendante de l'imputabilité intrinsèque, elle ne concerne que les connaissances bibliographiques de l'effet éventuel d'un médicament et est cotée en quatre degrés :

-B3 : l'effet est notoire, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des cinq livres de référence en pharmacologie : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises type Vidal (O.V.P. Ed) ; Martindale : the extra pharmacopeia (Reynolds J.E.F., Pharmaceutical Press Ed.) ; Meyler's Side Effects of Drugs (Duke M.N.G., Elsevier Ed.) ; Side Effects of Drugs Annual (Duke M.N.G., Elsevier Ed.) ; Risques et maladies liées aux médicaments (H. Heusghem C., Lagier G., Lechat P., Masson Ed.).

-B2 : effet non notoire de ce médicament, publié une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente ou seulement rapportée à un médicament très voisin ou données purement expérimentales.

-B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2.

-B0 : effet paraissant tout à fait nouveau sans aucune publication après recherche exhaustive incluant les banques de données informatisées.

L'imputabilité extrinsèque permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de son observation.

### *Limites*

La banque nationale ne peut être interrogée que par effet indésirable ou par molécule, et non pas par classe, il est donc difficile d'interpréter ces données par classe : il aurait fallu faire l'interrogation molécule par molécule, et même spécialité par spécialité.

## **III.2. Résultats**

Le bilan a été effectué entre le 20 et le 27 janvier 2005. Les termes recherchés ont été : dyskinésies et mouvements involontaires, dystonies, tremblements, tics, chorée, athétose, et myoclonies, en termes inclus, sur les années 2000 à 2004. Les termes de ballisme ou de biballisme n'existent pas dans le thésaurus de la banque.

Le codage des données concernant les effets indésirables repose sur une terminologie internationale (OMS). Ce codage est hiérarchisé : un effet donné est relié tout d'abord à un numéro de 4 chiffres correspondant au terme préférentiel (tp). Ce terme est commun à un ensemble d'effets ; ce numéro est suivi de 3 chiffres (termes inclus, ti) et c'est cet ensemble de 7 chiffres qui code pour l'effet indésirable. Un effet indésirable inclus peut appartenir à une ou plusieurs classes-organes (SOC). La recherche a été effectuée au sein de la classe organe 0410 : Système nerveux central et périphérique.

tp	ti	nom effet
0102	001	Dyskinésie
0102	009	Dyskinésie aiguë
0102	004	Syndrome de dyskinésie
0102	010	Mouvements involontaires
0154	010	Tremblement
0154	006	Tremblement d'un membre
0154	011	Tremblement lent
0154	005	Tremblement menu
0154	004	Tremblement semi-rythmique
0154	001	Tremblements
0090	005	Chorée
0090	001	Choréo-athétose
0090	003	Mouvements choréo-athétosiques
0090	004	Athétose
0068	001	Dystonies
0155	007	Myoclonie
0155	009	Contractions myocloniques
0155	004	Tics

**Tableau IV : Termes retenus pour la recherche dans la Banque de Pharmacovigilance**

La recherche a été effectuée avec les termes inclus car les termes préférentiels regroupent plusieurs termes inclus qui n'étaient pas toujours souhaités.

-dyskinésie : dyskinésie, dyskinésie aiguë, syndrome de dyskinésie

-tremblements : tremblement, tremblement d'un membre, tremblement lent, tremblement menu, tremblement semi-rythmique, tremblements

-chorée : chorée, choréo-athétose, mouvements choréo-athétoïdes

-athétose : athétose, choréo-athétose ; mouvements choréo-athétoïdes

-dystonie : dystonie

-myoclonie : myoclonie, contraction myoclonique

-tics : tics

La recherche par terme et par année a donné les résultats suivants :

	Total	2000	2001	2002	2003	2004
Dyskinésies et mouvements involontaires	1298	69	79	79	69	58
Tremblements	1350	65	55	68	61	66
Chorées	106	4	4	3	2	2
Athétose	90	4	3	2	1	2
Dystonies	518	29	35	35	30	35
Myoclonies	363	35	39	35	42	24
Tics	19	2	1	1	1	2

**Tableau V : Résumé du nombre de dossiers par terme et par année**

Bilan :

Pour chaque effet indésirable, on a recensé les molécules suspectées et les classes auxquelles elles appartiennent. Pour un seul cas, plusieurs molécules pouvaient être impliquées. Lors de l'enregistrement d'une observation, le système national de pharmacovigilance répartit en effet automatiquement chaque spécialité impliquée en deux groupes :

- médicament « S » (suspect au sens OMS) où l'imputabilité du produit est égale ou supérieure à celle des autres médicaments ;
- médicament « A » (autre au sens OMS) parce que le produit n'est pas le médicament le plus suspect.

Or, seules la ou les spécialités pharmaceutiques imputées ainsi « suspecte(s) » peuvent être considérées comme significativement à l'origine de l'effet déclaré.

Les résultats sont les suivants :

	Dopaminergiques	Neuroleptiques	Anti-dépresseurs	Autres
Tremblements	1%	12%	15%	72%
Chorée	11%	11%	14%	64%
Athétose	0%	0%	20%	80%
Dystonie	1%	48%	13%	38%
Myoclonies	2%	7%	13%	78%
Tics	0%	0%	36%	64%

**Tableau VI : Résultats de la recherche toutes imputabilités confondues**

D'autre part, les molécules concernées ont une imputabilité intrinsèque allant de 1 à 4 pour l'effet indésirable notifié. Dans certains cas, il est moins facile de rapporter les faits, et d'établir la responsabilité des molécules. Ainsi, certaines ont une imputabilité I1. Ces dernières (I1, douteuse) peuvent difficilement être prises en compte car elles ont une responsabilité moins établie dans l'effet observé.

Ainsi, en écartant les dossiers I1, le tableau précédent devient le suivant :

	Dopaminergiques	Neuroleptiques	Anti-dépresseurs	Autres classes médicamenteuses
Tremblements	0.5%	10%	12%	77.5%
Chorée	27%	7%	20%	46%
Athétose	0%	0%	14%	86%
Dystonies	0%	57%	9%	34%
Myoclonies	0%	6%	16%	78%
Tics	0%	0%	50%	50%

**Tableau VII : Résultats de la recherche en écartant les dossiers imputés I1**

### Interactions :

Parmi tous ces cas, un certain nombre de dossiers présentent des cas d'interactions : plusieurs médicaments coprescrits sont susceptibles d'être responsables de l'effet indésirable observé, ces médicaments étant connus pour être responsables de dyskinésies ou non.

-myoclonies : 9

-dystonies : 3

-tics : 1

-tremblements : 6

-chorée et athétose : 0

#### Myoclonies :

On observe un cas de surdosage au lithium dû à l'utilisation d'un diurétique : les diurétiques provoquent une augmentation de la lithémie ; en cas d'association des ces deux types de molécules, une surveillance stricte de la lithémie doit être effectuée et la posologie du lithium doit être adaptée en conséquence. Parmi les signes d'intoxication au lithium, on note entre autres des signes neurologiques avec possibilité de syndrome cérébelleux, et donc des myoclonies [12].

Nous rapportons également un cas d'interaction entre carbamazépine (Tégrétol®) et l'association dextropropoxyphène/paracétamol (Di-Antalvic®) : l'association de dextropropoxyphène et carbamazépine est déconseillée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Parmi les signes de surdosage de la carbamazépine, on retrouve « secousses musculaires, tremblements, mouvements athétoïdes » [12].

Un cas de myoclonies est également survenu chez un patient traité depuis deux ans par imipramine (Tofranil®), prenant depuis 15 jours de le donépézil (Aricept®, indiqué dans la maladie d'Alzheimer). Une potentialisation du Tofranil® et de l'Aricept® est suspectée.

Dans un des dossiers, on observe la survenue de myoclonies chez un patient sous fluoxétine (Prozac®), ayant pris 6 à 8 comprimés de tramadol (Contramal®) : le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le seuil épileptogène des ISRS.

Par ailleurs un cas de survenue de myoclonies chez une patiente insuffisante rénale traitée par olanzapine (Zyprexa®) est apparu : suite à une infection urinaire sont introduits l'amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) et le tramadol (Topalgic®) ; les myoclonies surviennent à J4 de l'introduction de ces molécules. L'évolution est spontanément favorable 6 jours après l'arrêt de ces molécules. Il est suspecté une interaction pharmacodynamique

entre Augmentin® et/ou Zyprexa® et/ou Topalgic®, la patiente étant insuffisante rénale. En effet, pour l'Augmentin® il existe un risque de convulsion chez ce patient ayant des antécédents convulsifs ; de plus l'association de Zyprexa® avec les dépresseurs du système nerveux central est à envisager avec prudence.

Un cas d'interaction entre amiodarone (Cordarone®) et flutamide (Eulexine®, antiandrogène pur non stéroïdien indiqué dans le cancer de la prostate avec métastases) est suspecté du fait de la chronologie de survenue des événements par rapport à l'introduction des médicaments. Cependant, les myoclonies disparaissent complètement suite à l'administration d'une dose de charge d'amiodarone. Le patient sera donc maintenu sous Cordarone® 7 jours sur 7.

#### Dystonies :

Il s'agit de syndromes extra-pyramidaux. Dans un cas, on a une association de paroxétine (Deroxat®) et de rispéridone (Risperdal®) : la dystonie survient après introduction du Risperdal®. Dans le 2<sup>ème</sup> dossier un cas de surdosage d'amitryptiline (Laroxyl®) favorisé par une insuffisance rénale est suspecté. Le 3<sup>ème</sup> cas présente la survenue d'un syndrome extra-pyramidal 24 heures après une administration unique en intra-musculaire de loxapine (Loxapac®) et de métoprolol (Priméran®).

#### Tics :

Il s'agit d'une association entre buprénorphine (Subutex®), mirtazapine (Norset®) et fluoxétine. Le dossier est assez succinct.

#### Tremblements :

Les dossiers concernent notamment une interaction entre zolmitriptan (Zomig®) et paroxétine, un surdosage de lithium dû à l'introduction d'un diurétique, une interaction entre acide valproïque (Dépakine®) et bromazépan (Lexomil®), un syndrome de sevrage dû à l'association de buprénorphine (Subutex®) et naltrexone (Revia®), et un surdosage dû à une automédication et un mésusage. Dans le cas d'automédication, la patiente a pris le soir 5 mg de sulfate de morphine (Actiskénan®) un tramadol LP 100mg (Topalgic®) pour des dorsalgies lombaires ; le lendemain à midi elle reprend les mêmes comprimés. Les tremblements surviennent deux heures après et se résolvent en fin de journée.

### Sevrage

Le syndrome de sevrage est un des cas où les dyskinésies peuvent appartenir au tableau clinique. Le syndrome de sevrage est l'ensemble des troubles somatiques sévères dont souffre le toxicomane en état de manque physique lorsqu'il n'est plus sous l'influence de sa drogue habituelle [2]. Les médicaments sont alors impliqués mais dans un contexte plus global et la dyskinésie n'est pas à proprement parler un effet indésirable.

La recherche a donc été affinée pour faire ressortir ces cas. 14 ont été recensés sur la même période. Les dossiers qui ressortent ne sont pas inclus dans la recherche précédente, car leur codage est différent : ils sont codés non pas en tant qu'« effet indésirable » comme dans notre recherche (effet de type 1), mais comme « sevrage » (effet de type 3).

### Surdosage : exemple du Primpéran®

Certains mouvements involontaires surviennent également en cas de surdosage d'un médicament. Pour le métoprolol (Primpéran®) par exemple, les surdosages notamment chez l'enfant conduisent à des dyskinésies ; elles sont prévisibles et ne sont pas à considérer comme celles qui surviennent dans le cadre de l'utilisation respectant le R.C.P. du médicament. Dans la banque les effets sont classés en tant qu'« effet indésirable » ou « surdosage ». La recherche a été effectuée pour les effets indésirables, on ne devrait donc pas trouver de cas de surdosages dans les dossiers recensés. Cependant, la distinction n'est pas toujours aussi aisée. Pour la catégorie « surdosage », on relève en tout 9 dossiers (sur la même période), qu'on ne retrouve pas dans la liste des « effets indésirables ». Par ailleurs, si on regarde en détail les dossiers avec comme critères l'utilisation du Primpéran® et les mouvements anormaux étudiés, chez les patients de moins de 16 ans, on retrouve malgré tout des cas de surdosage, cette population jeune étant plus sensible à la survenue de dyskinésies.

### **III.3- Interprétation – Discussion des résultats**

Le nombre de molécules imputées dans la catégorie « autres médicaments » est relativement élevé. Cela souligne la diversité des déclarations, et montre que les praticiens n'hésitent pas s'interroger sur la responsabilité d'un médicament même si, a priori, celui-ci n'a pas une responsabilité évidente dans l'effet indésirable observé.

On note cependant un pourcentage plus faible pour les dystonies, pour lesquelles la classe des neuroleptiques recueille plus de la moitié des molécules imputées (57%). Cette proportion est fidèle aux données de la littérature, les dystonies étant un effet indésirable relativement spécifiques des neuroleptiques.

Ce pourcentage est également légèrement inférieur pour les chorées, pour lesquelles on retrouve une proportion importante de dopaminergiques. Ce mouvement est caractéristique de la maladie de Parkinson, et bien connu pour faire également partie des effets indésirables des dopaminergiques ; on retrouve bien ici les caractéristiques recensées dans la littérature pour cette classe médicamenteuse.

Les tremblements sont des effets indésirables recensés pour de très nombreuses molécules, et cela correspond aux données théoriques.

Pour les tics, parmi les médicaments inclus dans la catégorie « autres classes médicamenteuses », le méthylphénidate (Ritaline®) est présent deux fois. Dans un cas l'observation est assez succincte : les tics sont apparus à la suite de l'administration de méthylphénidate chez un enfant traité pour dyslexie. Le traitement a été maintenu car la dyslexie s'est nettement améliorée. Dans l'autre cas, on a observé une amélioration après arrêt du traitement. Les données de la littérature sont assez succinctes concernant les tics et le méthylphénidate, mais quelques cas ont été rapportés, ainsi que nous l'avons expliqué dans la première partie.

Les déclarations concernant le Subutex® et la méthadone rapportent les dyskinésies suivantes : tics, tremblements, myoclonies. Il s'agit soit d'un syndrome de sevrage, soit d'un surdosage. Dans le cas du syndrome de sevrage, les dyskinésies ne sont donc pas directement liées au médicament dans son utilisation normale. De même, ces effets sont connus en cas de surdosage.

L'athétose concerne un faible nombre de déclarations (dix). Parmi celles-ci, on relève : deux anti-dépresseurs, une apparentée aux benzodiazépines, trois antalgiques morphinomimétiques, deux anti-histaminiques, un vaccin contre la méningite et l'Unicordium® ou bépridil, antagoniste calcique. Il s'agit d'un mouvement peu connu et souvent associé à la chorée dans le cadre de la maladie de Parkinson. On retrouve très peu d'articles ou d'études concernant ce mouvement et les médicaments pouvant l'induire. Il est donc difficile de comparer ces résultats à d'éventuelles études ou essais comme pour les autres mouvements anormaux.

Les myoclonies font partie des symptômes des convulsions ; cela explique aussi la proportion importante de molécules « autres ». Parmi celles-ci, on relève 52 antibiotiques, qui représentent donc 30% de ces molécules. Il est donc intéressant d'étudier quels antibiotiques sont recensés ici.

La répartition selon les classes d'antibiotiques, en ne retenant pas pour le premier chiffre les molécules imputées II, le deuxième chiffre correspondant à toutes les imputabilités confondues, est la suivante :

- quinolones : 5 (total : 16)
- pénicillines : 7 (total : 13)
- céphalosporines : 5 (total : 9)
- carbapénèmes : 0 (total : 5)
- aminosides : 1 (total : 4)
- autres : 0 (total : 4)

Nous constatons que les pénicillines, céphalosporines et les quinolones sont les plus impliquées, conformément aux données de la littérature développées précédemment. (II-2-4-3 p.51).

Les inhibiteurs calciques sont impliqués dans un faible nombre de dossiers (sept), mais leur présence confirme les données de la littérature selon lesquelles des mouvements anormaux peuvent survenir avec ces médicaments [14], [15].

On retrouve plusieurs dossiers impliquant des molécules utilisées dans la prise en charge du SIDA : deux pour les myoclonies, et quatre pour les tremblements. Parmi ces molécules, il est retrouvé quatre fois des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (efavirenz et névirapine), quatre fois des inhibiteurs nucléosidiques de la

transcriptase inverse (INTI) (stavudine, didanosine, lamivudine, zidovudine), et trois fois des antiprotéases (nelfinavir et ritonavir). Les antiprotéases sont en minorité et n'ont pas une imputabilité plus forte que les autres puisqu'on retrouve des I2 et des I1 pour chacune des classes ; or, ce sont les seules pour lesquelles des dyskinésies sont recensées dans le R.C.P. Il serait donc intéressant de continuer à étudier dans le temps l'incidence des mouvements anormaux parmi les effets indésirables de ce type de traitement, afin de voir si l'implication des INTI et INNTI est confirmée ou non. Il est vrai aussi que les patients concernés ont parfois plusieurs pathologies et sont alors polymédiqués ; il est alors difficile de déterminer le degré de responsabilité d'une molécule par rapport à une autre, ou par rapport à tel ou tel dysfonctionnement de l'organisme.

Dans les déclarations concernant un phénomène de sevrage, les molécules impliquées sont : tramadol (Topalgic®) (3 fois), paroxétine (Deroxat®) (4 fois), clozapine (Leponex®) (2 fois), citalopram (Seropram®) (2 fois), fentanyl, paracétamol+codéine (Efferalgan codéiné®), venlafaine (Effexor®), et fluoxétine (Prozac®)/ zopiclone/ clorazébate dipotassique (Tranxène®) associés à la paroxétine dans un des cas.

Ces molécules peuvent être classées en quatre catégories : les dérivés morphinomimétiques, les antidépresseurs, les benzodiazépines et les antipsychotiques.

La dépendance et donc le risque de syndrome de sevrage sont connus et relativement courants pour les morphinomimétiques.

Pour la clozapine, dans l'un des cas, elle est donnée dans un contexte de maladie de Parkinson associée à des symptômes psychiatriques. L'apparition de mouvements involontaires serait, selon le neurologue suivant le patient, plutôt due à une diminution de l'efficacité du traitement et donc une réapparition des phases on-off, mais le rôle de la clozapine dans la maladie de Parkinson est alors à confirmer (hors symptômes psychiatriques).

Les benzodiazépines, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, sont proportionnellement peu impliquées dans ces syndromes de sevrage (deux cas). Il est possible que cela soit dû à une sous-notification du phénomène, celui-ci étant assez courant et connu.

Parmi les dossiers présentés comme syndrome de sevrage, on en relève deux sous antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine et citalopram). L'imputabilité intrinsèque est de I2 et l'imputabilité extrinsèque est de B3 dans les deux cas.

Pour les antidépresseurs, le syndrome de sevrage fait également partie des effets indésirables recensés dans le R.C.P. (d'où le B3).

Nous avons constaté que les patients parkinsoniens sont particulièrement touchés par les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse. Par ailleurs, les antipsychotiques constituent une classe importante parmi celles responsables de ce type d'effet indésirable. Le problème qui se pose donc également est le traitement des psychoses chez les patients parkinsoniens : il convient en effet d'utiliser une molécule qui donne le moins d'effets extra-pyramidaux possibles, pour le confort du patient mais aussi pour améliorer l'observance du traitement. Le potentiel réduit des molécules atypiques pour induire des mouvements anormaux neurologiques paraît bien établi [26]. Une étude comparant dans ce contexte la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et la ziprazidone a donné les résultats suivants : toutes les molécules antipsychotiques montrent un potentiel significativement réduit pour provoquer des EPS (Extra-Pyramidal Syndrome) aigus et autres mouvements anormaux. Le risque relatif d'EPS iatrogène peut être exprimé par ordre décroissant de la façon suivante : antipsychotiques typiques > antipsychotiques atypiques (rispéridone > ziprazidone > olanzapine > quétiapine > clozapine).

Dans le traitement des psychoses chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la clozapine à faible dose apparaît comme l'antipsychotique ayant le meilleur profil d'efficacité et de sécurité [27].

## **IV- PRISE EN CHARGE DES MOUVEMENTS ANORMAUX D' ORIGINE MEDICAMENTEUSE**

### IV.3.1-Modification des traitements ayant provoqué la dyskinésie

La conduite à tenir la plus logique sera l'arrêt du médicament suspect (sous contrôle médical) si cela est possible [28]. Si les dyskinésies sont très handicapantes pour le patient, le prescripteur pourra décider d'arrêter le traitement en envisageant un changement de classe de molécule.

Dans le cas de dyskinésies induites par les antidépresseurs, le patient ne doit pas arrêter le traitement seul. Selon le degré de gêne occasionnée, le médecin décidera ou non d'arrêter le traitement en évaluant le rapport bénéfice/risque. Les effets indésirables de ce type de molécule sont souvent transitoires et s'améliorent au bout de quelques semaines.

Le prescripteur pourra également essayer de diminuer la posologie, notamment pour les neuroleptiques et les anti-dépresseurs.

### IV.3.2-Traitement correcteur et préventif

#### ***Prévention des dyskinésies lévodopa induites chez les patients parkinsoniens***

Dans le cas de la maladie de Parkinson et des dyskinésies lévodopa-induites, le premier objectif est de retarder l'apparition de ces dyskinésies.

Quatre stratégies majeures ont été testées ou sont en cours d'essai pour essayer de prévenir, au moins partiellement, l'apparition de dyskinésies : 1/ retarder le besoin de lévodopa, 2/ diminuer la dose cumulative de lévodopa, 3/ « lisser » ou éviter la pulsativité de la stimulation de récepteurs D3, et 4/ ralentir la progression de la maladie (neuroprotection) [29].

Une stratégie initiale testée est l'utilisation au départ de l'inhibiteur de monoamine oxydase B (IMAO-B), la sélégiline. L'étude « DATATOP » a montré que la sélégiline peut significativement retarder l'utilisation de la lévodopa. Il s'agit d'une étude multicentrique ayant permis de suivre 800 personnes au stade précoce de la maladie de Parkinson, qui n'avaient donc pas besoin de traitement de lévodopa. Un groupe reçut de la sélégiline ; l'autre, un placebo. Les chercheurs voulaient ainsi établir combien il s'écoulerait de temps avant que chacun des sujets ne manifeste des symptômes nécessitant la prescription de lévodopa. On a également prêté à la sélégiline des propriétés neuroprotectrices. Malgré de telles propriétés attractives, le suivi à long terme de l'étude DATATOP a démontré que l'utilisation précoce de la sélégiline a échoué pour réduire ou retarder l'apparition des dyskinésies.

Une autre stratégie consiste à traiter les patients dès le départ avec des formulations de lévodopa à libération prolongée. Bien que de telles formes soient supposées réduire la « pulsatilité » du traitement par lévodopa, l'étude « FIRST » n'a pas non plus démontré que cette stratégie diminuait significativement le risque de dyskinésie.

La combinaison précoce d'inhibiteurs de la COMT à la lévodopa est une autre possibilité.

### ***Prévention des mouvements anormaux induits par les autres médicaments***

Bien que de nombreuses études sur la prévention des dyskinésies lévodopa induites aient été menées, on retrouve très peu de données quant à cette prévention pour les autres types de médicaments. Il apparaît que le traitement s'avère plus correcteur que préventif.

### ***Traitements correcteurs***

La plupart de études ont été réalisées dans le cadre du suivi des patients parkinsoniens, ou pour des dyskinésies induites par des agents dopaminergiques. On en trouve peu concernant les antidépresseurs ISRS par exemple.

## Anticholinergiques

Le traitement des patients présentant une réaction dyskinétique aiguë consiste en une administration parentérale intraveineuse de diphénhydramine ou benzotropine. Une thérapie de seconde ligne, mais habituellement efficace est le diazépam intra-veineux. Après une thérapie aiguë, il est plus prudent de continuer les anticholinergiques *per os* pendant 2 semaines, particulièrement si un inhibiteur dopaminergique de longue durée d'action a été utilisé, ou si la thérapie doit être poursuivie.

Anticholinergiques :

Trihexyphénidyle : Artane®, Parkinane®

Tropatépine : Lepticur®

Bipéridène : Akinéton®

Scopolamine : Genscopolamine®

Les anticholinergiques sont surtout efficaces sur les tremblements et l'hypertonie.

Ces anticholinergiques présentent cependant de nombreux effets indésirables, notamment les effets atropiniques : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, diminution de la sécrétion lacrymale, tachycardie, palpitations, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique et de glaucome aigu en cas de glaucome à angle fermé.

Les symptômes du parkinsonisme iatrogène (DIP, Drug Induced Parkinsonism) apparaissent souvent dans les 1ers mois après le début de l'administration de la molécule incriminée. Il peut survenir chez n'importe quel patient utilisant un agent bloquant des récepteurs dopaminergiques, mais a une incidence significativement supérieure chez les patients présentant un syndrome psychotique [30].

Le traitement le plus efficace des DIP est l'arrêt de la molécule incriminée. La plupart des patients montrent une résolution des symptômes dans les 1-2 mois, mais parfois certains patients ont besoin d'un an ou plus pour récupérer complètement. Un petit nombre de patients n'a jamais récupéré posant la question de savoir s'ils avaient une maladie de Parkinson sous-jacente qui aurait été masquée par l'administration d'inhibiteurs dopaminergiques [31].

Le traitement médical des DIP devrait commencer par un agent anticholinergique, mais cette thérapie doit être évitée chez les patients âgés ou déments, ou ceux avec une dyskinésie tardive concomitante.

L'amantadine (Mantadix®) est une autre molécule qui peut être utilisée avec succès s'il n'y a pas de contre-indication à son utilisation. Elle agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum [12].

Enfin, la lévodopa peut être utilisée s'il a été établi qu'il n'y a pas le risque d'exacerber un désordre psychiatrique sous-jacent [30].

### Morphinomimétiques

Selon un article du Centre Hospitalier Universitaire de Québec [32], il y a une controverse dans la littérature au sujet des effets de la co-administration d'agonistes et d'antagonistes aux récepteurs opioïdes avec la L-dopa. Ainsi, la question principale concerne le rôle de l'augmentation de la transmission opioïde. Il a été suggéré que l'augmentation de la transmission opioïde dans la voie striatale puisse jouer un rôle dans l'induction des dyskinésies ; d'autres proposent que cela puisse être impliqué dans un processus de régulation plutôt que de provocation dans l'apparition des symptômes parkinsoniens. Une étude a testé l'effet de différentes doses de la morphine, agoniste opioïde non sélectif, sur les réponses dyskinétiques à la L-dopa, à l'agoniste D2 quinpirole, et à l'agoniste D1 SKF 82958. Les résultats suggèrent que l'augmentation de la production d'opioïdes dans les voies directes et indirectes des projections neuronales striatales observées chez les patients parkinsoniens ou chez les singes MPTP (dont les neurones de la voie nigro-striée dopaminergique ont été détruits par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) développant une dyskinésie lévodopa induite, pourrait avoir un rôle protecteur pour compenser les changements dans la transmission synaptique qui sont responsables des dyskinésies, et non pas causer les dyskinésies [32].

L'administration d'agonistes morphiniques pour prévenir les dyskinésies L-dopa induites n'est donc encore qu'au stade de la recherche, mais c'est une voie prometteuse.

### Antipsychotiques atypiques

Une étude en double-aveugle, randomisée, multicentrique versus placebo démontre que la clozapine est efficace à faible dose (de 12.5 à 75mg par jour) dans le traitement des dyskinésies levodopa-induites dans les formes sévères de la maladie de Parkinson. Elle confirme les études ouvertes selon lesquelles une amélioration de 50% en moyenne a été observée chez des patients recevant la dose quotidienne de 50 à 100 mg de clozapine [33].

Il a été également montré que l'olanzapine améliore les dyskinésies à faible dose.

Par ailleurs, une étude à propos de l'utilisation de la quétiapine pour les dyskinésies iatrogènes dans la maladie de Parkinson n'a pas réussi à démontrer un effet anti-dyskinétique d'une faible dose de quétiapine (25mg) [34].

### Agonistes partiels dopaminergiques D3

Une équipe française a par ailleurs montré que l'expression du récepteur D3 est réduite chez les primates parkinsoniens non traités et est normalisée chez ceux qui ont reçu un traitement chronique à la lévodopa mais qui n'ont pas développé de dyskinésies. Au contraire, chez les primates ayant développé des dyskinésies, l'expression du récepteur D3 augmente en relation linéaire avec la sévérité des manifestations. Pour la première fois, un marqueur voit son expression directement liée à l'induction de dyskinésies. Cela a donc été vérifié à l'aide d'antagonistes sélectifs D3 : si les dyskinésies étaient quasi abolies par la présence des antagonistes, cet effet était obtenu au détriment de l'effet anti-parkinsonien de la lévodopa. L'utilisation d'un agoniste partiel a donc été envisagée, et le BP 897, un composé semblant présenter ces caractéristiques a été testé chez les animaux. Comme espéré, l'agoniste BP 897, en association avec la lévodopa, diminue très significativement la sévérité des dyskinésies sans altérer ses propriétés anti-parkinsoniennes. L'agoniste partiel BP 897 fait actuellement l'objet d'une étude clinique [35].

### Cas d'une dystonie induite par la fluoxétine : traitement par la toxine botulique de type A (BTX A)

Une équipe américaine a rapporté le cas suivant : des dyskinésies orofaciales sont survenues chez un homme de 77 ans, traité par la fluoxétine quotidiennement depuis six ans, suite à une augmentation de la dose de fluoxétine de 20 à 40mg par jour. La fluoxétine a été arrêtée, et les dyskinésies oro-faciales et le parkinsonnisme ont été résolus. Cependant, une dystonie au niveau de la joue et le bruxisme ont persisté. D'après la méthode « Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale », utilisée pour estimer la probabilité des réactions iatrogènes, la relation entre l'augmentation du dosage de la fluoxétine et la survenue des désordres du mouvement est très fortement probable. Le patient a reçu une série d'injections

de BTX-A, et au bout de trois semaines, la dystonie au niveau de la joue s'est améliorée, mais le bruxisme a persisté. Par la suite, le patient a continué à recevoir des injections de toxine botulique toutes les 12 semaines pour le contrôle de la dystonie de la joue. Ainsi, dans ce cas, pour le traitement d'une dystonie focale, les injections de toxine botulique ont été un outil thérapeutique performant [36].

### Antagonistes sélectifs des récepteurs du glutamate

Les altérations des récepteurs striataux au glutamate sont connus pour être en partie responsables de la pathogénésie des dyskinésies L-dopa induites. Une étude a évalué si la co-administration d'un antagoniste au récepteur NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), le CI-1041 (sélectif au sous-type NR1A/NR2B), avec la L-dopa, pouvait prévenir l'induction de cet effet indésirable. Il a résulté de cette étude qu'après 4 semaines de traitement avec la L-dopa seule, tous les animaux (quatre singes) avaient développé des dyskinésies modérées de type dystonie ou chorée. Le co-traitement a totalement prévenu l'apparition des dyskinésies chez 3 des singes, seul un avait développé des dyskinésies moyennes. Le mécanisme exact par lequel cet antagoniste préviendrait ces dyskinésies n'est pas complètement clair. Jusqu'à présent les études cliniques avec des antagonistes NMDA ont été limitées du fait de l'absence de molécule puissante et sélective sûre pour l'administration humaine, mais cette situation pourrait changer au vu de l'importance potentielle de cette classe de médicaments. Les nouveaux antagonistes comme le CI-1041 sont prometteurs pour cibler les sous-types de récepteurs NR1A/2B NMDA comme approche de la prévention des dyskinésies dopa-induites chez les patients parkinsoniens [37].

### Stimulation intracérébrale chronique

Les premières opérations visant à améliorer les mouvements anormaux furent la thalamotomie et la pallidotomie. La thalamotomie consiste à réaliser des lésions dans el thalamus par thermocoagulation. Elle est souvent plus efficace que la pallidotomie sur le tremblement, en particulier le tremblement essentiel, et elle est associée à une morbidité post-opératoire modérée. La pallidotomie, comme la thalamotomie, comporte une destruction limitée du noyau sélectionné (thalamus latéral ou pallidum interne). Cependant, les lésions

bilatérales de ces structures entraînent fréquemment des troubles cognitifs et arthritiques durables. Les neurologues français ont souvent boudé la chirurgie lésionnelle (pallido et thalamotomie), mais il y eut d'emblée un engouement pour la stimulation thalamique. Cette technique a séduit, en raison de son caractère non lésionnel et de la réversibilité de ses effets. Elle fut initialement proposée chez les patients ayant eu une thalamotomie contro-latérale antérieure, afin de réduire le risque de survenue de troubles cognitifs ou du langage fréquents après thalamotomie bilatérale. Le développement actuel de la stimulation chronique demeure limité en raison de son coût et du haut niveau de technicité nécessaire à son développement dans des conditions optimales, expliquant l'insuffisance de centres spécialisés.

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, la stimulation thalamique n'améliore que le tremblement et la persistance de la bradykinésie et de la rigidité ne permettent pas d'interrompre la dopathérapie. Elle est de moins en moins utilisée, au profit de la stimulation sous-thalamique dont l'inhibition permet de faire disparaître la majorité de symptômes parkinsoniens, y compris les dyskinésies iatrogènes, probablement en raison de la suppression des fluctuations de la stimulation des récepteurs dopaminergique liée aux concentrations en pic et en creux de L-dopa. Cet effet favorable sur les dyskinésies n'est observé que si la dopathérapie peut être interrompue. La stimulation du pallidum interne apporte un bénéfice inférieur sur la rigidité et la bradykinésie mais elle est très efficace sur les dyskinésies induites par la L-dopa, quelle que soit leur sévérité.

La stimulation thalamique apporte à long terme une amélioration très significative (supérieure à 75%) ou une suppression du tremblement dans 80 à 90% des cas selon les centres. Ces résultats sont comparables à ceux de la thalamotomie. La stimulation sous-thalamique, qui a un effet bénéfique sur les signes cardinaux de la maladie, améliore le score de base (en l'absence de traitement médical) d'environ 60% après 6 mois de stimulation chronique. Son effet neuroprotecteur reste débattu. La fréquence des effets secondaires comme la qualité des résultats dépend de la qualité de l'équipe en particulier de la rigueur du repérage anatomique et neurophysiologique. Les complications infectieuses, a priori inévitables en raison de l'implantation de corps étrangers, sont rares. Les complications neurologiques : paresthésie, troubles de l'équilibre, dysarthrie, aux conséquences fonctionnelles modestes, sont réversibles à l'arrêt de la stimulation et surviennent dans 10 à 15% des cas. La stimulation sous-thalamique induit assez fréquemment des troubles thymiques de type dépressif, plus ou moins durables, dont la physiopathologie est discutée puisque le noyau sous-thalamique semblait impliqué sur le circuit moteur et non-cognitif des ganglions de la base. Enfin, l'étude neuropathologique du tissu cérébral en regard de

l'électrode (chez un patient décédé d'un accident vasculaire cérébral) a montré que la stimulation chronique, en dépit de la diffusion d'un courant électrique au parenchyme est parfaitement tolérée.

Le tremblement essentiel était considéré quant à lui comme la meilleure indication de la thalidotomie. La stimulation thalamique le contrôle, mais les résultats sont un peu moins bons que pour le tremblement parkinsonien, avec un risque d'échappement à moyen ou long terme.

Dans le cas des dystonies, quelques observations isolées ont mis en évidence une amélioration (parfois spectaculaire) de dystonies secondaires, hémicorporelles ou généralisées. Dans tous les cas, l'évaluation quantitative des résultats est plus difficile à chiffrer car les échelles de mesure des spasmes dystoniques sont moins précises et moins standardisées que celles de symptômes parkinsoniens.

Ainsi, la stimulation intracérébrale profonde représente une avancée thérapeutique majeure, dont toutes les applications potentielles n'ont probablement pas été évaluées. Sa bonne tolérance a permis d'élargir rapidement les indications de traitement des mouvements anormaux. De plus, elle contribue à la compréhension de la physiologie des troubles du mouvement [38].

Par ailleurs, un rapport de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) publié en juin 2002 évalue la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson idiopathique. Ce rapport confirme ces données, mais reconnaît que les études cliniques menées ne permettent pas de conclure à l'efficacité de cette technique. La technique chirurgicale n'est pas standardisée et dépend de chaque centre, et le suivi et la fréquence des effets indésirables restent à évaluer. Il conclue qu'une étude de cohorte permettant un suivi prospectif devra être menée auprès de tous les centres. Elle permettrait de faire l'observation la plus rigoureuse possible de la réalité des résultats obtenus en pratique actuelle. Elle pourrait être complétée par une étude clinique randomisée comparant la stimulation cérébrale profonde à un traitement médical optimal.

Toutefois cette technique, si elle représente un progrès pour les patients, ne leur est pas proposée à tous. Certes, elle n'est pas encore standardisée ni très développée, mais la maladie de Parkinson étant très invalidante, le bénéfice potentiel est considérable et représente tout un changement de vie pour le patient, et il est gênant que seuls certains patients puissent en profiter.

### ***Particularités pédiatriques des mouvements anormaux***

Si tous les mouvements anormaux peuvent être observés chez l'enfant, tics et dystonies sont les plus fréquents. Les mouvements anormaux transitoires sont fréquents chez le nourrisson, leur évolution est bénigne : trémulations, myoclonus bénin du nourrisson, torticolis paroxystique bénin du nourrisson... Par ailleurs, ceux de l'enfant peuvent s'intégrer dans des syndromes spécifiquement pédiatriques : chorée de Sydenham, PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with groupe A streptococcal infection*). De plus, ils peuvent être une manifestation initiale ou le symptôme principal de très nombreuses maladies métaboliques de l'enfant : maladie lysosomale, syndrome de Leigh...

Dans de nombreux cas, aucun traitement n'est nécessaire et l'essentiel est de savoir informer et rassurer les familles (dystonies transitoires, tics simples). La rééducation est un élément clé de la prise en charge des mouvements anormaux de l'enfant, à adapter aux types de mouvements et à leur sévérité. Hormis les rares cas de maladies métaboliques, les traitements des mouvements anormaux de l'enfant sont symptomatiques. Peu d'études ont été consacrées aux traitements pharmacologiques de ces mouvements anormaux, et l'évaluation de l'efficacité des médicaments est difficile. La stratégie thérapeutique sera plus empirique. L'utilisation des médicaments est souvent limitée par leurs effets secondaires. Certaines particularités pharmacocinétiques et certaines sensibilités pharmacologiques guideront également le choix du traitement. Il est classique de dire qu'il est souhaitable d'éviter l'utilisation des neuroleptiques chez l'enfant. Devant tout syndrome dystonique, un essai de traitement par L-dopa doit être réalisé, dans l'éventualité d'une dystonie dopa-sensible. L'injection de toxine botulique peut être utile dans les dystonies focales, mais les injections sont douloureuses et nécessitent une anesthésie générale, et cela en limite l'utilisation. Par ailleurs, les progrès de la neurochirurgie fonctionnelle ont ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement des mouvements anormaux chez l'enfant.

Ainsi, les mouvements anormaux chez l'enfant constituent un domaine complexe et aux multiples facettes [39].

### III.3.3-Encadrement à l'officine et conseil

A l'officine, le pharmacien est en contact soit avec le patient lui-même, soit avec sa famille, voire une aide extérieure qui vient chercher le traitement. S'il s'agit du patient lui-même, le pharmacien peut remarquer une éventuelle dyskinésie. L'entourage du patient peut également évoquer ce problème avec le pharmacien. Dans tous les cas, s'il s'agit de myoclonies, impressionnantes, le patient consultera rapidement, voire en urgence, souvent de lui-même. Suivant le type de médicaments que prend le patient, l'attitude du pharmacien sera modulée. S'il s'agit d'un médicament appartenant à l'une des quatre principales classes (dopaminergiques, anxiolytiques, anti-dépresseurs, neuroleptiques), la cause iatrogène pourra lui apparaître plausible. A lui alors de pousser son interrogatoire. Il doit être attentif à l'automédication et à la prise éventuelle de neuroleptiques « cachés ». Il orientera le patient vers son médecin généraliste, qui pourra éventuellement le diriger vers un spécialiste. Si le patient prend une autre classe de médicament, la cause iatrogène sera moins évidente, mais ne sera pas à écarter. Le pharmacien pourra alors prendre contact avec le Centre de Pharmacovigilance dont il dépend et l'interroger sur la responsabilité éventuelle du traitement. Le Centre fera par ailleurs une déclaration de pharmacovigilance s'il le juge nécessaire, après avoir déterminé le degré de responsabilité du ou des médicaments. Dans tous les cas, le patient sera orienté vers son médecin traitant. Le rôle d'alerte du pharmacien en tant qu'interlocuteur de proximité est ici essentiel.

Dans le cas d'un traitement antibiotique, le patient devra revoir son généraliste rapidement, afin éventuellement de changer de classe et de favoriser l'observance du traitement.

Pour un traitement anti-dépresseur, le pharmacien insistera sur la nécessité de ne pas arrêter le traitement sans avis médical, et sur le fait que les dyskinésies de début de traitement peuvent être transitoires, comme leurs autres effets indésirables.

Le pharmacien tiendra aussi compte du délai de survenue de la dyskinésie par rapport à la prise du médicament. Ainsi, pour les tremblements, les myoclonies, et les dystonies, le délai de survenue est assez bref (quelques heures à quelques jours). Les mouvements choréo-athétosiques correspondront plus à des fluctuations de concentration de la molécule incriminée [28].

En France, la consommation d'anti-dépresseurs est particulièrement importante. Selon un rapport de l'Agence du Médicament de juillet 1998, parmi les quatre grandes classes de psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques), les anti-

dépresseurs sont ceux qui ont connu la plus grande croissance de leurs ventes (leur part parmi les médicaments psychotropes a augmenté de 97% entre 1992 et 1997). Par ailleurs, en France, le traitement par anti-dépresseur est le plus souvent associé à un anxiolytique alors que selon les RMO (Références Médicales Opposables), il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement un anxiolytique.

La maladie de Parkinson touche en France 100 000 patients, et il y a 8000 nouveaux cas par an. Le pharmacien d'officine est donc fréquemment confronté à cette population. Ces patients sont suivis par un spécialiste mais le pharmacien doit bien inciter le patient à signaler au spécialiste, et au généraliste qu'il voit plus souvent, tous les médicaments qu'il prend, et toute évolution dans ses dyskinésies, et l'inciter à être attentif aux fluctuations de celles-ci en fonction notamment des prises de médicaments.

Le tremblement notamment peut paraître commun chez les personnes âgées, mais n'est surtout pas à banaliser. Le pharmacien peut facilement savoir si la personne a un traitement correcteur ou non. Il peut alors être amené à évoquer le sujet avec le patient, et si celui-ci le souhaite, à parler des difficultés engendrées dans sa vie quotidienne. En cas d'absence de traitement correcteur, il pourra lui demander si cela est récent, s'il a évoqué le sujet avec son médecin, et dans le cas d'une réponse négative, l'inciter à le faire.

## V- CONCLUSION

Les mouvements anormaux compromettent souvent la qualité de vie des patients qui en souffrent.

Reconnaître et établir le rôle d'un médicament dans la survenue d'un symptôme neurologique s'avère difficile, en raison des caractéristiques mêmes de ce type de pathologie. La reconnaissance des différents types de mouvements anormaux va reposer principalement sur l'observation clinique, réelle ou par vidéo.

En dépit de l'obligation de signalement au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables pour les professionnels de santé, beaucoup d'effets indésirables ne sont pas notifiés. Il devient alors impossible d'estimer l'incidence réelle d'un tel effet, et cela est d'autant plus vrai pour les mouvements anormaux. Seules les enquêtes pharmacoépidémiologiques type cohorte ou cas-témoin permettent d'évaluer cette dimension. Malheureusement elles restent rares car longues et coûteuses.

La nature des molécules imputées dans les déclarations de pharmacovigilance est assez conforme aux données de la littérature ; cependant, on retrouve des molécules très éclectiques, qui ont été classées dans la catégories « autres classes médicamenteuses », et pour lesquelles l'effet indésirable « mouvement anormal » n'est pas a priori attendu. Cependant, le manque de précision de certaines observations (début de traitement, dose, absence d'évolution) et l'association avec une sémiologie psychiatrique soulignent la difficulté d'imputabilité sémiologique et chronologique [40]. La diversité des médicaments signalés engage à mener une enquête approfondie devant toute suspicion de mouvement anormal d'origine médicamenteuse. Ces mouvements anormaux sont souvent insuffisamment décrits dans les R.C.P. ; le rôle des Centres de Pharmacovigilance prend toute son importance pour aider les praticiens dans leur diagnostic face à des mouvements inattendus.

Le pharmacien d'officine peut être confronté à des patients présentant des mouvements anormaux, et le tremblement est le mouvement le plus « commun » et celui qui passe peut être le plus inaperçu, notamment chez les personnes âgées. Ces mouvements ne doivent en aucun cas être banalisés, et bien que cela soit délicat, le pharmacien doit pouvoir aborder ce sujet avec le patient et sa famille, et lui faire comprendre qu'il est disponible pour

répondre à ses questions sur son traitement mais aussi sur toutes ses implications dans sa vie quotidienne. La confiance que le patient et son entourage peuvent avoir dans leur pharmacien est très importante pour qu'ils puissent exprimer leurs doutes et leurs difficultés face au traitement, voire leur envie d'interrompre un traitement dont les effets indésirables apparaissent supérieurs au bénéfice. En cas de difficultés, l'observance du traitement dépendra de la confiance que le patient peut accorder à son médecin mais aussi à son pharmacien, qui devra soit le rassurer quant aux effets indésirables constatés, soit l'orienter rapidement vers son médecin pour un diagnostic médical détaillé.

Un essai a été mené au Japon pour tenter de détecter les mouvements anormaux induits par les médicaments par un questionnaire présenté par le pharmacien, afin que celui-ci adapte sa réponse pharmaceutique aux les patients concernés [41]. Une fiche de 9 questions compréhensibles, en langage adapté aux patients, a été établie pour détecter les symptômes principaux du parkinsonisme. Chaque symptôme était à coter sur une échelle semi-quantitative de 1 (pas du tout) à 5 (beaucoup). Ce questionnaire a permis de détecter quatre patients (sur 108) porteurs de symptômes extra-pyramidaux suspects induits par des médicaments. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour perfectionner cette méthode et vérifier qu'elle soit utilisable par les pharmaciens d'officine comme outil de détection chez les patients à haut risque de mouvements anormaux provoqués par les médicaments.

Ces résultats offrent des perspectives quant au rôle du pharmacien d'officine dans ces situations et montrent qu'il peut jouer un rôle majeur dans des circonstances cliniques dont la gravité suggérerait l'intervention immédiate d'un neurologue. Or, ceci n'est pas toujours facile à obtenir pour le patient. Nous devons convaincre nos collègues officinaux de prendre les mesures nécessaires de disponibilité et de confidentialité pour que le patient et son entourage n'hésitent pas à lui faire part en première ligne de leurs difficultés.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Collège des Enseignants de Neurologie, Référentiel National - Orientation diagnostique devant des mouvements anormaux. 2002.
2. Garnier-Delamarre, *Dictionnaire des termes de médecine*. Maloine, 2002.
3. Rondot, P., Bathien, N., Ziegler, M., *Les Mouvements anormaux*, Masson, 1988: 11-14, 57-65, 76-89.
4. Quinn, M., Jenner, P., *Disorders of movement : Clinical, pharmacological and physiological aspects*. Academic Press, 1989: 455-468 ; 505-519.
5. Dukes, M.N.G., *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14<sup>ème</sup> Edition. Elsevier, 2000.
6. Vidailhet, M., Mouvements anormaux: Orientation diagnostique. *La Revue Du Praticien*, 2002; 52: 2167-2177.
7. Watts, R., Koller, W., *Movement Disorders*. M.G.H.P. Division Editions, 1997: 3-14.
8. Recondo, J.D., *Sémiologie du système nerveux*. Flammarion, 2004: 60-69, 100-113.
9. Cambier, J., Masson, M., Dehen, H., et al., *Neurologie*. Abrégés, Masson, 2004:34-40.
10. Katzung, B., *Pharmacologie Fondamentale et Clinique*. 7<sup>ème</sup> Edition, Piccin, 2000.
11. Dorosz, P., *Guide Pratique des Médicaments*. Maloine, 2004.
12. *Vidal® : le Dictionnaire*, 80<sup>ème</sup> Edition, Editions Vidal, 2004.
13. Sweetman, S.C., *Martindale: The Complete Drug Reference*, 33<sup>th</sup>. Edition. The Pharmaceutical Press, 2002.
14. Nguyen, N., Pradel, V., Micallef, J., et al, Les syndromes parkinsoniens médicamenteux. *Thérapie*, 2004 ; 59(1): 105-112.
15. Jankovic, J.J., Tolosa, E., *Parkinson's disease and movement disorders*. 4<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 365.
16. Norrby, S.R., Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *Journal of Antibacterial Chemotherapy*, 2000; 45(1): 5-7.
17. Jallon, P., Fankhauser, L., Du Pasquier, R., et al., Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiological Clinical*, 2000; 30(6): 383-386.
18. Herishanu, Y.O., Zlotnik, M., Mostoslavsky, M., et al, Cefuroxime-induced encephalopathy. *Neurology*, 1998; 50(6): 1873-1875.
19. Système d'Information sur les Produits de Santé (S.I.P.S), [www.thériaque.org](http://www.thériaque.org), 2005.

20. Yasuda, H., Yoshida, A., Masuda, Y., et al., Levofloxacin-induced neurological adverse effects such as convulsion, involuntary movement (tremor, myoclonus and chorea like), visual hallucination in two elderly patient. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1999; 36(3): 213-217.
21. Senecky, Y., Lobel, D., Diamond, G.W., et al., Isolated orofacial dyskinesia: a methylphenidate-induced movement disorder. *Pediatric Neurology*, 2002; 27(3): 224-226.
22. Guegant, G., Crochette, A., Methylphenidate, tics and compulsions. *Encephale*, 2000; 26(2): 45-47.
23. Lipkin, P., Goldstein, I., and Adesman A., Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 1994; 148(8): 859-861.
24. Imbs, J.L., Castot, A., Begaud, B., et al, Le système français de pharmacovigilance. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1998; 182(7): 1383-1393.
25. Bégaud, B., Evreux, J.C., Jouglard, J., et al., Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985; 40: 111-118.
26. Barnes, T., McPhilips, M., Critical analysis and comparison of the side effect and safety profiles of the new antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 1999; 174: 34-43.
27. Caroff, S.N., Mann, S.C., Cabrina Campbell, E., et al., Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 2002; 63 (suppl 4): 12-19.
28. Montastruc, J.-L., Durrieu, G., Tremblements et mouvements anormaux aigus d'origine médicamenteuse. *Thérapie*, 2004; 59(1): 97-103.
29. Rascol, O., Medical Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias. *Annals of Neurology*, 2000; 47: S179-S188.
30. Hriso, E., Khun, T., Masdeu, J.C., et al., Extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking agents. *American Journal of Psychiatry*, 1991; 148: 1558-1561.
31. Rodnisky R., Drug-induced Movement Disorders. *Clinical Neuropharmacology*, 2002; 25(3): 142-152.
32. Samadi, P., Grégoire, L., Bédard, P.J., The opioid agonist morphine decreases the dyskinesic response to dopaminergic agents in parkinsonian monkeys. *Neurobiology of Disease*, 2004; 16(1): 246-253.

33. Durif, F., Debilly, B., Galitzky, M., et al., Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease : a double blind placebo-controlled study. *Neurology*, 2004; 62: 381-388.
34. Katzenschlager, R., Manson, A.J., Evans, A., et al., Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease : a double blind cross over study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004; 75: 295-297.
35. Bezard, E., Ferry, S., Mach, U. et al, Traitement des dyskinésies dopa-induites en normalisant la fonction du récepteur D3. *La Lettre Du Neurologue*, 2004 ; VII(3): 70.
36. Chen, J.J., Swope, D.M., A Case of Complex Movement Disorder Induced by Fluoxetine With Management of Dystonia by Botulinum Toxin Type A. *J. Clin. Psychiatry*, 2005; 66(2): 267-268.
37. Tahar, A.H., Grégoire, L., Darré, A., et al., Effects of a selective glutamate antagonist on L-dopa-induced dyskinesias in drug-naive parkinsonian monkeys. *Neurobiology of disease*, 2004; 15: 171-176.
38. Caparros-Lefebvre, D., Stimulation intracérébrale chronique et mouvements anormaux: pourquoi et comment ? *La Presse Médicale*, 2000; 29(13): 731-736.
39. Roubertie, A., Echenne, B., Particularités pédiatriques des mouvements anormaux. *La Lettre Du Neurologue*, 2003; VII(7): 230-233.
40. Llau, M.-E., Senard, J.-M., Rascol, O., et al., Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse: l'expérience d'un centre de pharmacovigilance sur cinq ans. *Thérapie*, 1995; 50: 425-427.
41. Ohno, K., Miyazawa, S., Hashigushi, M., et al., Establishing a comprehensive questionnaire for detecting drug-induced extrapyramidal symptoms. *Yakugaku Zasshi*, 2003; 123(10): 881-886.

---

**Nom – Prénom :** MURAIL Bénédicte

**Titre de la Thèse :** Les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse : un encadrement à l'officine est-il possible ?

---

**RESUME :**

Les médicaments sont une cause fréquente de mouvements anormaux. Ces mouvements sont souvent invalidants pour le malade et contraignants pour son entourage. Ils peuvent être répartis en plusieurs catégories : chorées, tremblements, dystonies, myoclonies, ballisme, athétose, tics et dyskinésies. Les principales classes médicamenteuses responsables de ces troubles sont les dopaminergiques, les anti-dépresseurs, et les neuroleptiques, mais d'autres classes peuvent aussi être impliquées. Un bilan de la Banque Nationale de Pharmacovigilance nous a permis de comparer les données de la littérature à celles de la pratique. Nous avons ensuite étudié la prise en charge de ces mouvements anormaux, et réfléchi à la manière dont le pharmacien d'officine pouvait être impliqué vis-à-vis de ces patients et de leur famille. Il en résulte que son rôle est très important, en tant qu'interlocuteur privilégié et disponible.

---

**MOTS CLES :** MOUVEMENTS ANORMAUX, DYSKINESIES,  
IATROGENIE MEDICAMENTEUSE, OFFICINE

---

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie  
Chef de service de Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes  
Mme Annie BUGEAU, Pharmacien  
54 place Charles de Gaulle 44240 SUCE-SUR-ERDRE

---

**Adresse de l'auteur :** 16, rue Jean Jaurès 85000 LA ROCHE-SUR-YON