

Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge : étude de cas cliniques et de la littérature

Thibault Imbert

▶ **To cite this version:**

Thibault Imbert. Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge : étude de cas cliniques et de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03292002

HAL Id: dumas-03292002

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03292002

Submitted on 20 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020-2021 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 février 2021

Par

IMBERT Thibault

Né le 3 avril 1994 au Havre

Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge : étude de cas cliniques et de la littérature

Président du jury : SKIBA Malika, Enseignante-Chercheur en Pharmacie Galénique

Membres du jury : MARTIN Anne-Sophie, Docteur en Psychiatrie

GARGALA Gilles, Enseignant-Chercheur en Parasitologie

TEYNIE Anne, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020-2021 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 février 2021

Par

IMBERT Thibault

Né le 3 avril 1994 au Havre

Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge : étude de cas cliniques et de la littérature

Président du jury : SKIBA Malika, Enseignante-Chercheur en Pharmacie Galénique

Membres du jury : MARTIN Anne-Sophie, Docteur en Psychiatrie

GARGALA Gilles, Enseignant-Chercheur en Parasitologie

TEYNIE Anne, Docteur en Pharmacie

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

1. Introduction 17

2. Matériel et méthodes 22

2.1. Généralités sur les tremblements 22

2.2. Cas clinique n°1 : Sels de Lithium 25

2.3. Cas clinique n°2 : Rispéridone 27

2.4. Cas clinique n°3 : Halopéridol 29

3. Résultats et exploitation de la littérature 33

3.1. Physiopathologie 33

3.2. Facteurs de risque 35

3.3. Les sels de Lithium 37

3.4. La rispéridone 42

3.5. Les antidépresseurs 46

3.6. Les traitements correcteurs 50

3.6.1. Généralités sur les traitements correcteurs 50

3.6.2. Les ß-bloquants 51

3.6.3. Les anticholinergiques 52

3.6.4. Les barbituriques 53

3.6.5. Les autres antiépileptiques 54

3.6.6. Les bloqueurs des canaux calciques 56

3.6.7. Les autres molécules étudiées ou prometteuses 57

3.6.8. Conclusion sur les traitements correcteurs 58

4. Discussion 59

4.1. La prise en charge des tremblements 59

4.2. Sondage et place du pharmacien d'officine 64

5. Conclusion 75

Liste des figures

Figure 1: Tableau regroupant les molécules principales connues pour causer des tremblements (Morgan et Sethi, 2005) 24

Figure 2: Changements dans la boucle motrice ganglions de la base-thalamocorticale induite par le blocage des récepteurs D2 (Ward et Citrome, 2018) 34

Figure 3: Carbonate de lithium, commercialisé sous le nom TERALITHE® en France.. 38

Figure 4: La rispéridone et ses trois métabolites, dont la palipéridone active 43

1. Introduction

Les tremblements sont un phénomène très courant, pouvant prendre différents aspects selon le sujet et la cause. Certains sont le résultat direct d'une pathologie, d'autres sont dus à un surdosage ou une incompatibilité du patient avec une molécule précise à cause d'une éventuelle prédisposition génétique, d'une lésion ou d'une comorbidité. Ils touchent principalement des sujets fragilisés, par l'âge (bien que l'on puisse les retrouver à une fréquence plus faible chez les tranches d'âge plus basses) ou leur pathologie, et ont un impact non négligeable sur la qualité de vie et le suivi du traitement par le patient. Les hommes comme les femmes sont touchés et les tremblements peuvent se manifester à différents endroits du corps (membres supérieurs, tête, cordes vocales…), ce qui leur donne une multitude de formes possibles.

Si l'on s'intéresse à la classification des tremblements, on peut les diviser en deux types distincts (Jeffrey et Shah, 2014) :

- ceux dits 'de repos', ayant lieu en l'absence d'action volontaire de la part du patient
- ceux dits 'd'action', qui touchent un ou plusieurs membres lorsque ce ou ces derniers sont sollicités pour effectuer une action, telle que saisir un objet. Parmi les tremblements d'action, on retrouve une multitude de sous-classes, telles que les tremblements posturaux, cinétiques, d'intention, isométriques et tâche-spécifique.

En ce qui concerne les tremblements iatrogéniques dans leur globalité, ils sont majoritairement classifiés comme posturaux ou d'intention, mais certaines molécules (le

lithium notamment) peuvent provoquer des tremblements de repos (Morgan *et al.*, 2017). Cependant, en pratique, il est plus simple de classer les tremblements selon leur étiologie, ce qui permet de séparer un tremblement essentiel d'un tremblement psychogénique ou iatrogénique. Il sera important d'en évaluer l'intensité et la fréquence afin de les différencier, car deux tremblements d'étiologies différentes peuvent se manifester de la même façon (un tremblement d'intention, par exemple), mais à deux fréquences distinctes.

Les tremblements iatrogènes sont la seconde plus fréquente cause de tremblements (la première cause étant la maladie de Parkinson). Ce sont principalement les antipsychotiques (les classiques comme ceux de seconde génération), les antidépresseurs ainsi que les inhibiteurs des canaux calciques qui engendrent cet effet indésirable (Munhoz *et al.*, 2017) qui touche plus souvent les hommes et les patients de plus de 75 ans (de Germay *et al.*, 2020). Bien que ces classes soient les plus pourvoyeuses de tremblements, d'autres ressortent régulièrement dans la littérature, avec par exemple le metoclopramide, des antivertigineux, certains immunosuppresseurs et quelques chimiothérapies, qui, bien que moins présentes dans les publications que les psychotropes, sont aussi associées à cet effet indésirable (Morgan et Sethi, 2005). Il est à noter un taux plus élevé de déclarations de pharmacovigilance associées à des tremblements iatrogènes en Europe que sur les autres continents (de Germay *et al.*, 2020). La prévalence est nettement plus faible en Asie et en Amérique, ce qui pourrait être directement lié à la forte consommation de psychotropes en Europe, bien qu'elle soit en baisse depuis quelques années en France (Caisse nationale de l'Assurance Maladie, 2017).

Cet effet indésirable n'est pas à prendre à la légère, de par ses conséquences sur la vie privée et professionnelle des patients, son caractère révélateur d'une possible condition sous-jacente ou encore son impact négatif sur l'adhésion thérapeutique des patients. Chez certains patients, la perturbation sera minime et ne posera pas de soucis au quotidien, voire passera quasi-inaperçue, alors que chez d'autres le tremblement sera handicapant au point qu'il modifiera sensiblement ses activités, tant professionnelles que dans sa vie privée. Il semble donc important de le dépister et de suivre de près les patients concernés, afin de s'assurer que le traitement sera correctement suivi, ou en vue d'une éventuelle modification de la posologie ou de la molécule utilisée. Cet effet indésirable est curable, mais il est important d'être réactif afin de limiter tout mésusage des traitements par le patient (pouvant tenter de diagnostiquer lui-même la cause de l'effet indésirable sans repasser par le médecin), ce qui pourrait avoir pour résultat d'engendrer d'autres effets indésirables plus ou moins graves.

C'est suite à l'observation de plusieurs cas de tremblements au sein du service de psychiatrie du CHU de Rouen au cours de mon stage hospitalier de 5ème année de Pharmacie à la faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de Rouen que nous avons décidé d'approfondir ce sujet, en se focalisant sur une des nombreuses familles incriminées : celle des psychotropes, comprenant la plus grosse proportion de molécules pouvant causer ou aggraver des tremblements. C'est la famille la plus couramment rencontrée dans la littérature relativement à cet effet indésirable, les psychotropes représentant sept déclarations de pharmacovigilance à propos d'un tremblement induit par médicament sur dix (de Germay *et al.*, 2020).

Chaque classe pharmacologique a ses particularités que nous présenterons par l'intermédiaire de cas cliniques, récupérés au sein du service Colonna du Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle de Rouen, service spécialisé en Psychiatrie. Ces cas cliniques permettront d'illustrer les contextes dans lesquels les professionnels de santé en milieu hospitalier peuvent être amenés à rencontrer des tremblements, de suivre la démarche entreprise par les médecins afin d'évaluer la gravité de l'effet indésirable et les réactions qui en ont découlé, afin d'y remédier aussi rapidement et efficacement que possible. Nous joindrons à ces cas des extraits de la littérature pour, dans un premier temps, expliquer brièvement la physiopathologie des tremblements induits par les psychotropes, puis nous commenterons ensuite nos observations et détaillerons le fonctionnement des différentes molécules et leurs mécanismes propres qui sont (ou « seraient » dans le cas des molécules dont le fonctionnement est encore flou) responsables de la survenue de l'effet indésirable. Nous passerons en revue les multiples facteurs de risques ainsi que les différents traitements correcteurs classiquement utilisés en milieu hospitalier ainsi qu'en ambulatoire.

Nous nous intéresserons par la suite à la pratique, en commençant par le diagnostic et la prise en charge des tremblements par le médecin. Enfin, nous nous pencherons sur le rôle du pharmacien d'officine, en construisant notre discussion autour d'un sondage mené au cours du mois d'octobre 2020 auprès de pharmaciennes et pharmaciens de France. En effet, les nouvelles missions des pharmaciens d'officine, en cours de mise en place ou déjà établies, comme les entretiens pharmaceutiques par exemple, ont un intérêt certain et un potentiel peu exploité dans la prise en charge des effets indésirables, tout particulièrement de ceux qui sont observables sans examen approfondi. Bien que les

pharmaciens ne disposent pas des outils pour déceler l'origine du tremblement, leur rôle en tant que professionnel de santé et la relation de confiance qu'ils partagent avec le patient font de l'officine un lieu propice pour ouvrir le dialogue et lancer la prise en charge du patient, avec l'aide du médecin traitant et des autres soignants. Nous discuterons des possibilités de prise en charge à la pharmacie, du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de cet effet indésirable et dans l'accompagnement du patient sujet aux tremblements iatrogéniques.

2. Matériel et méthodes

2.1. Généralités sur les tremblements

Les tremblements sont des mouvements involontaires, oscillatoires et rythmiques, d'amplitude et de fréquence variable. Ils peuvent être unilatéraux ou bilatéraux selon qu'ils touchent l'un ou les deux côtés du corps et ont de multiples étiologies possibles, telles que des lésions du tronc cérébral ou du système extrapyramidal. Certains types de tremblements sont héréditaires, comme le tremblement essentiel.

On classifie les tremblements selon le moment et les circonstances de leur apparition (Elias et Shah, 2014) :

- Les tremblements de repos sont observables lorsqu'une partie du corps est complètement soutenue contre la gravité, et se réduisent voire disparaissent pendant l'activité. Leur fréquence est basse, de 3 à 6 cycles par seconde (soit 3 à 6 Hertz).
- Les tremblements d'action sont visibles quand une partie du corps est bougée volontairement et peuvent changer ou non lorsqu'un objectif est atteint (par exemple attraper un objet). La fréquence est variable, mais toujours inférieure à 13 Hz. Parmi les tremblements d'action on retrouve les sous-types suivants :
  - les tremblements cinétiques, de faible amplitude, apparaissant dans la dernière partie d'un mouvement vers une cible,
  - les tremblements intentionnels, qui se produisent lors d'un mouvement volontaire dirigé vers une cible et qui s'aggravent lorsque l'objectif est proche. L'amplitude est élevée et la fréquence augmente, entre 3 et 10 Hz au maximum,

- les tremblements posturaux, qui se révèlent lorsqu'un membre est tenu dans une position fixe contre pesanteur (tenir un bras en extension droit devant soi par exemple) à une fréquence variant entre 5 et 8 Hz.

Certains tremblements complexes peuvent associer plusieurs composantes, rendant difficile la classification du trouble. Les tremblements peuvent également être classés selon qu'ils sont :

- physiologiques (dans une certaine limite),
- liés à un trouble primaire (maladie de Parkinson par exemple)
- secondaires à un trouble (suite à un AVC)

Il est toutefois possible de classifier les tremblements selon leur origine, une fois celle-ci déterminée après l'observation des tremblements et les tests complémentaires. Il en résulte une classification plus simple à exploiter, divisée en tremblements :

- physiologiques, pouvant être posturaux ou cinétiques, de basse amplitude et haute fréquence.
- essentiels, également posturaux ou cinétiques mais de fréquence plus faible.
- causés par la maladie de Parkinson, typiquement un tremblement de repos mais pouvant également avoir une composante posturale. Le diagnostic passera par la recherche de certains signes spécifiques.
- causés par les médicaments, aux caractéristiques cliniques variables. S'ils exacerbent un tremblement essentiel préexistant, ils seront principalement d'action ou posturaux, mais un tremblement par surdosage seul s'exprimera différemment selon le traitement médicamenteux responsable. Les molécules incriminées sont nombreuses (**Fig.1**): acide

valproïque, ISRS, agonistes ß-adrénergiques, methylphénidate, benzodiazépines en cas de phénomène de rebond, et tout particulièrement les neuroleptiques de première génération.

- lésionnels, suite à un AVC, une sclérose multiple…
- psychogènes, dus à des facteurs psychosomatiques.
- ou causés par des syndromes neurodégénératifs, comme par exemple le syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile (FXTAS), une maladie rare.

	Action or postural tremor	Intention tremor	Resting tremor
Antiarrhythmics	Amiodarone, mexiletine, procainamide	..	..
Antibiotics, antivirals, and antimycotics	..	Vidarabine	Co-trimoxazole, amphotericin B
Antidepressants and mood stabilisers	Amitriptyline, lithium, SSRIs	Lithium	SSRIs, lithium
Antiepileptics	Valproic acid	..	Valproic acid
Bronchodilators	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	..
Chemotherapeutics	Tamoxifen, cytarabine, ifosfamide	Cytarabine, ifosfamide	Thalidomide
Drugs of misuse	Cocaine, ethanol, MDMA, nicotine	Ethanol	Cocaine, ethanol, MDMA, MPTP
Gastrointestinal drugs	Metoclopramide, cimetidine	..	Metoclopramide
Hormones	Thyroxine, calcitonin, medroxyprogesterone	Epinephrine	Medroxyprogesterone
Immunosuppressants	Tacrolimus, ciclosporin, interferon-alfa	Tacrolimus, ciclosporin	..
Methylxanthines	Theophylline, caffeine	..	..
Neuroleptics and dopamine depleters	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine	..	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine

Additional data from Deuschl et al.[3] MDMA=3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy); MPTP=1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine; SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors.

Table: **Main drugs known to cause postural, intention, and resting tremors**

Figure 1: Tableau regroupant les molécules principales connues pour causer des tremblements (Morgan et Sethi, 2005)

Cette classification par étiologie est la plus adaptée pour l'officine, permettant au pharmacien d'adapter son discours en connaissant l'origine du tremblement plutôt que ses caractéristiques. Cela permet également de pouvoir inclure le patient, ce dernier étant en mesure de comprendre les causes de ce symptôme.

2.2. Cas clinique n°1 : Sels de Lithium

Mme C, 67 ans, d'origine marocaine, est hospitalisée en psychiatrie au service Colonna du CHU Charles Nicolle de Rouen en janvier 2020 pour une recrudescence anxio-dépressive avec idées suicidaires. Cette patiente est connue du service, elle y bénéficie d'un suivi régulier par un des psychiatres suite à de précédentes hospitalisations, six entre 2008 et 2015 pour des épisodes dépressifs majeurs, en 2016 pour une tentative de suicide médicamenteuse suite à une rupture amoureuse, puis de nouveau en 2017 pour le même motif qu'en 2020.

Lors de sa récente hospitalisation, Mme C. va présenter un tremblement iatrogène, à l'occasion du rééquilibrage de son traitement suite à l'observation d'une majoration de son anxiété. Cela a été relié à son projet de déménagement à l'étranger, qui semblait ne pas progresser malgré le fait qu'il avait été déjà évoqué en 2017.

A part une mauvaise tolérance à la clomipramine à 75mg par jour, aucun antécédent d'effet indésirable n'est rapporté dans son historique, qui fait état :

- d'une hypertension artérielle équilibrée, traitée à ce jour par enalapril/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg,
- d'un antécédent d'ulcère gastro-duodénal résolu (on note la présence d'esomeprazole à hauteur de 40 mg, 2 fois par jour sur ses ordonnances),
- d'une hypothyroïdie traitée par 50 µg de levothyroxine par jour.

A ces médicaments s'ajoutent :

- la mirtazapine, à 3 comprimés de 15 mg au coucher,
- le diazépam, à 10 mg 3 fois par jour,
- la venlafaxine (75 mg LP 4 fois par jour).

Le 9 janvier 2020, pour remplacer le traitement psychiatrique de Mme C., sont introduits trois médicaments, à savoir

- 2 comprimés de Teralithe® 400 mg le soir,
- 300 mg de Quetiapine,
- 2 mg de lormetazepam au coucher.

Quelques jours après ces modifications, Mme C. commence à trembler des mains alors qu'elles sont au repos. Le lien est rapidement établi et l'effet indésirable est imputé au Teralithe®, suite à une analyse sanguine révélant que la concentration de Lithium au 14 janvier est de 1,51 mmol/L. Le traitement est arrêté le jour même, mais la concentration en Lithium deux jours plus tard reste toujours au-dessus de la norme, avec 1,30 mmol/L.

Suite à ce surdosage révélé par le tremblement seront réintroduits :

- la venlafaxine à hauteur de 3 fois 75 mg le matin,
- le diazépam, jusqu'à 40 mg par jour si besoin, le temps que les tremblements se passent.

On observe sur les analyses du 16 janvier que la créatinine de Mme C se révèle élevée, à 116 mmol/L, la limite supérieure se situant à 90 mmol/L.

2.3.Cas clinique n°2 : Rispéridone

Mr L. est un homme caucasien de 75 ans, vivant avec son épouse, sa fille et plusieurs petits enfants, en Normandie. Il est suivi par son médecin traitant pour une hypertension artérielle et un adénome prostatique, tous deux bien contrôlés. Il n'a aucune allergie déclarée, ne fume pas et ne boit pas.

C'est suite à une opération du genou en avril 2018 (pose d'une prothèse totale gauche) que Mr L. est diagnostiqué dépressif par son médecin traitant, qui lui prescrit un antidépresseur de la classe des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), la fluoxétine, à raison de 20 mg par jour. A cela viendra plus tard s'ajouter une prescription d'oxazepam 10 mg à hauteur de deux fois par jour, afin de calmer l'anxiété qui s'ajoute à sa tristesse après quelques semaines de traitement.

Suite à l'apparition d'une symptomatologie mélancolique, Mr L. est hospitalisé en psychiatrie et la fluoxétine est retirée du traitement, pour être remplacée le 18 septembre par de la venlafaxine 75 mg, dans un premier temps à deux comprimés par jour, dose rapidement augmentée à quatre comprimés par jour, associée à de la mirtazapine 15 mg deux fois par jour et de l'aripiprazole à 10 mg par jour.

Ce traitement, ne montrant pas d'efficacité après deux semaines, sera modifié le 2 octobre, la clomipramine remplaçant la venlafaxine, à une dose qui sera progressivement augmentée jusqu'à 100 mg par jour.

Le 14 octobre, l'aripiprazole sera arrêté au profit de la rispéridone à 1 mg par jour le soir, à visée antiproductive sur les symptômes psychotiques de l'épisode dépressif sévère.

Deux jours plus tard, le 16 octobre, une amélioration de l'humeur de Mr L. est constatée mais associée à des tremblements des membres supérieur. Lors de l'examen, le médecin observe des tremblements de repos et une roue dentée (phénomène lors duquel un patient parkinsonien, à l'extension d'un segment de membre, va résister au mouvement et ne céder que par à-coups) ainsi qu'un syndrome akinéto rigide. La rispéridone est abandonnée le 17 octobre et un DAT Scan est programmé. La scintigraphie cérébrale à l'ioflupane, plus couramment nommée par le nom commercial du radiotraceur utilisé (DAT Scan), est une imagerie cérébrale fonctionnelle qui étudie le système dopaminergique et qui est proposée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

Le lendemain, la lamotrigine est introduite à hauteur de 25 mg le matin, à visée régulatrice de l'humeur et potentialisatrice des antidépresseurs. Mr L. continue la lamotrigine, tremblant de moins en moins jusqu'aux résultats du DAT Scan, mais reste très anxieux et peu expressif. Le scanner montre une hypodopaminergie présynaptique bilatérale, éliminant une étiologie iatrogène pure et permettant le diagnostic de maladie de Parkinson. La levodopa/carbidopa (SINEMET®), traitement de choix de la maladie de Parkinson en première intention, sera prescrite à dose croissante jusqu'à atteindre la dose maximale de 300 mg par jour en janvier. Devant la persistance de la symptomatologie dépressive, Mr L. subira neuf séances d'électroconvulsivothérapie.

A partir de début janvier, l'état de Mr L. ne cesse de s'améliorer, l'anxiété disparait peu à peu et les tremblements diminuent. Le patient ne montre plus de signes de tristesse, le contact est bon et les idées noires ont disparu.

2.4.Cas clinique n°3 : Halopéridol

Mr M. est un homme d'origine algérienne de 47 ans vivant seul en appartement dans la région. Il ne travaille pas et consomme régulièrement du tabac ainsi que du cannabis en quantités élevées (il admet fumer en moyenne trois joints par jour). Son seul antécédent médical avant son hospitalisation en 2020 remonte à 1999, année lors de laquelle il a été opéré pour un ulcère gastrique perforé. C'est le 7 février 2020 qu'il est admis dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Rouen, adressé au service par son médecin traitant après que Mr M. ait consulté pour une dyspnée compliquée d'une altération de l'état général avec désaturation aiguë en O2 et une toux chronique, ce qui éveille des soupçons de tuberculose, qui seront rapidement confirmés. Un traitement par quadrithérapie sera mis en place, rapidement passé en trithérapie avec les molécules suivantes, l'éthambutol étant arrêté :

- rifampicine à 600 mg,
- isoniazide à 150 mg,
- pyrazinamide à 1 g.

Le cas de Mr M. est particulier, ses tremblements, qui nous intéressent chez lui, sont survenus assez tard dans son hospitalisation. A son entrée dans le service, il n'a que peu de médicaments, qui seront rapidement arrêtés :

- esoméprazole à 20 mg le matin, un reliquat de son traitement pour son ulcère d'il y a 20 ans,
- Spiriva® (tiotropium), un bronchodilatateur pour pallier ses récentes difficultés respiratoires,
- Fortimel®, des compléments alimentaires destinés à compenser sa dénutrition sévère.

Face au comportement du patient dans le service, plusieurs avis de psychiatres sont demandés, à intervalles réguliers. C'est au cours d'un second entretien que le patient se plaint d'être irritable et agressif depuis plusieurs mois, ce qui mène à la prescription d'un traitement à base d'acide valproïque 500 mg matin et soir, un antiépileptique également utilisé pour ses propriétés thymorégulatrices et anxiolytiques, ainsi que d'olanzapine 15 mg le matin, prescrit pour son action sur certaines formes de schizophrénie ainsi que sur les troubles bipolaires.

Devant l'absence d'amélioration de la situation, le suivi quotidien par un psychiatre s'impose, mais le patient ne peut pas quitter le service de maladies infectieuses, à cause du haut risque de contamination par le bacille de Koch. Pour compenser, deux molécules viennent s'ajouter à son traitement : des doses quotidiennes de loxapine et de diazepam sont mises en place pour apaiser Mr M. le temps de trouver une solution.

Le 26 février, au troisième passage d'un psychiatre dans le service, devant un délire paranoïde et une désorganisation comportementale et idéïque, le médecin suspecte une schizophrénie sous-jacente et prescrit de l'haloperidol 5 mg matin et soir, un antipsychotique typique. Le patient accepte un traitement par bromazépam, à hauteur de 3 mg le matin et le soir, reconnaissant que son anxiété le handicape et détériore son état général.

Le 2 mars, devant la persistance des troubles, l'halopéridol est légèrement augmenté à 12 mg par jour en deux prises. Quelques jours plus tard, il est observé que Mr M. est sujet à des tremblements du chef ainsi que des membres supérieurs, qui sont qualifiés de tremblements de repos par le médecin. Ce dernier remarque également une rigidité extrapyramidale ainsi qu'une roue dentée bilatérale. Un dosage des quantités sanguines d'halopéridol est demandé et la posologie est diminuée à 10mg par jour.

Les résultats de la prise de sang révèlent une concentration de 14,3 ng/mL d'halopéridol, proche de la limite haute des quantités normales (de 5 à 15 ng/mL). Revu une semaine plus tard, Mr M. ne présentait plus de tremblements ni de rigidité, et ce sans avoir eu recours à un traitement correcteur.

Son hospitalisation pour la tuberculose se poursuivra jusque début mai, date à laquelle ses cultures se révèleront négatives, lui permettant de rentrer à son domicile. Il sortira avec :

- une bithérapie sur 5 mois pour sa tuberculose avec isoniazide 150 mg par jour et rifampicine 600 mg par jour,

- 60 mg de penfluridol tous les sept jours pour sa schizophrénie (ayant pris la place de l'halopéridol pour des raisons d'observance),
- une inhalation d'Ultibro® par jour (indécatérol 85 µg/glycopyrronium 43 µg) pour ses difficultés respiratoires,
- 30 mg de mirtazapine le soir à visée anxiolytique et hypnotique,
- du paracétamol en cas de besoin.

3. Résultats et exploitation de la littérature

3.1. Physiopathologie

Il est connu que la physiopathologie des tremblements induits pas les médicaments est directement liée aux changements provoqués par le blocage des récepteurs dopaminergiques dans le circuit moteur des ganglions de la base (Shin et Chung, 2012). Lorsque les récepteurs D2 du striatum sont bloqués, les neurones striataux contenant les neurotransmetteurs que sont le GABA (acide gamma-aminobutyrique) et l'encéphaline (ou enképhaline) sont désinhibés, menant à une baisse d'activité dans les boucles thalamocorticales (**Fig.2**).

Ces effets secondaires peuvent être contrebalancés par l'action anticholinergique de certaines molécules, comme la clozapine par exemple, ayant une forte affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques M4, menant à une incidence quasi-nulle en ce qui concerne la génération de tremblements (Weiden, 2007). Cela s'explique par la régulation des transmissions dopaminergiques par les récepteurs muscariniques cholinergiques M4. Lorsque ces derniers sont absents ou bloqués, des troubles locomoteurs sont observables, imputés à une stimulation accrue par, entre autres, la dopamine (Gomeza *et al.*, 1999).

Le rôle de la dopamine a, en partie, été démontré grâce à la réserpine, une molécule inhibitrice des transporteurs de monoamine vésiculaire qui, via son action irréversible, réduit la libération de dopamine dans les synapses, causant ainsi des tremblements (Susatia et Fernandez, 2009). Cependant, il est à noter que des molécules dont les

mécanismes d'action principaux n'ont pas d'impact direct sur la dopamine ou ses récepteurs (l'acide valproique, certains bloqueurs de canaux calciques…) peuvent causer de tremblements via des mécanismes encore peu connus, qui pourraient impliquer une modulation de l'activité GABAergique ou encore des dysfonctionnements mitochondriaux (Jamora *et al.*, 2007).

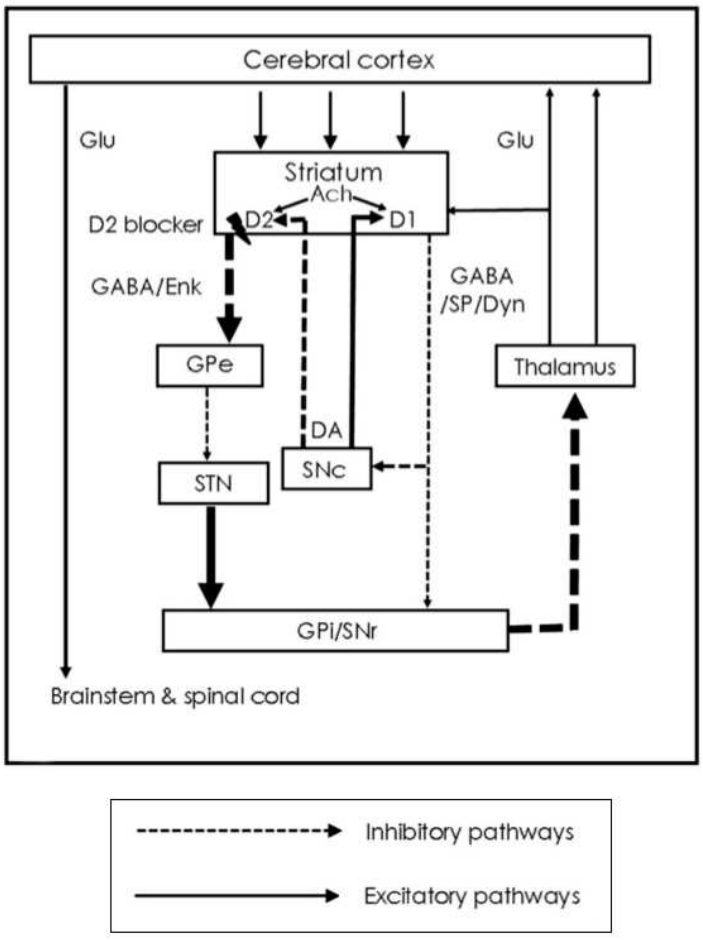


Figure 2: Changements dans la boucle motrice ganglions de la base-thalamocorticale induite par le blocage des récepteurs D2 (Ward et Citrome, 2018)

Outre les systèmes dopaminergiques et GABAergiques, le rôle d'autres neurotransmetteurs a été mis en avant, bien que les connaissances sur leur implication

soient à ce jour encore limitées. Le système adrénergique serait impliqué au niveau périphérique, via les récepteurs ß-2-adrenergiques, mais les données ne sont pas assez complètes pour déterminer son rôle au niveau central s'il en a un (Jiménez-Jiménez *et al.*, 2020). Le système glutamatergique a récemment été mis en avant, dans une étude sur des rongeurs, au cours de laquelle la modulation (à la baisse) de la libération de glutamate a mené à une amélioration de la symptomatologie des tremblements (Vaziri *et al.*, 2015). Ces données, bien qu'insuffisantes pour comprendre précisément les effets de ces neurotransmetteurs, permettent de mettre en lumière la complexité de la physiopathologie des tremblements. De nombreuses voies et molécules sont impliquées, auxquelles s'ajoutent les différents facteurs de risques ainsi que les sensibilités propres à chaque patient.

Les psychotropes impliqués dans les cas cliniques vus précédemment ont tous en commun leur action inhibitrice sur les récepteurs dopaminergiques D2, avec quelques subtilités variant selon les familles ou les molécules, que nous allons détailler dans les parties suivantes, après avoir abordé les différents facteurs de risques favorisant la survenue des tremblements.

3.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont peu nombreux mais également peu précis. Il est connu et admis que les populations âgées sont les plus à risque de développer des tremblements, mais sans aucun seuil établi. Les cas sont courants au-delà de 50 ans, une étude ayant évalué

la prévalence des tremblements induits par les médicaments à 3,3% des personnes de plus de 64 ans sous traitement, totalisant 37% de tous les cas de parkinsonisme, toutes étiologies confondues (Barbosa *et al.*, 2006). Une partie de ces cas pourrait toutefois être imputable à la polymédication des personnes âgées, qui joue certainement un rôle dans l'exacerbation des tremblements. Cela n'exclut bien évidemment pas que les autres classes d'âges puissent être sujettes à cet effet indésirable, mais nous manquons à ce jour de données suffisantes pour en évaluer la prévalence.

Les antécédents familiaux jouent également un rôle très important, notamment lorsqu'il s'agit de pathologies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson, pour laquelle il existe un faible pourcentage de formes héréditaires (Barbosa *et al.*, 2006). Il est donc indispensable d'écarter tout doute sur l'existence d'une pathologie sous-jacente qui pourrait induire des tremblements avant de mettre un traitement en place. De plus, les patients souffrant de troubles hépatiques, rénaux et ayant des antécédents d'accidents impliquant le système nerveux central sont prédisposés à la survenue de tremblements. L'anxiété et les variations d'humeur semblent également favoriser l'apparition de cet effet indésirable (Morgan et Sethi, 2005).

Certaines études ont montré que l'ethnie du patient constitue également un facteur de risque, avec notamment une plus forte prévalence parmi les populations européennes et africaines (de Germay *et al.*, 2019). De plus, les hommes sont plus sujets aux tremblements induits par les médicaments que les femmes.

Ces facteurs de risques sont pour la plupart relativement faciles à cataloguer et permettent de prévoir, dans une certaine mesure, si le profil du patient est à haut risque ou non de développer des tremblements à l'instauration d'un traitement potentiellement pourvoyeur. Ils ne permettent cependant pas de prévoir avec certitude si l'effet indésirable aura lieu pour toutes les molécules concernées, leur impact réel n'étant pas tout à fait connu. Il en découle qu'il n'existe à ce jour aucun modèle prédictif efficace en ce qui concerne la survenue des tremblements iatrogéniques, ce qui impose d'être vigilant et réactif dès l'apparition des premiers symptômes de mauvaise tolérance.

3.3. Les sels de Lithium

C'est le traitement de choix pour la bipolarité, il est utilisé en traitement curatif lors des épisodes de manies et de dépression, ainsi qu'en traitement préventif pour éviter les récidives. Le lithium s'avère être plus efficace dans les phases maniaques qu'au cours des phases dépressives (Geddes *et al.*, 2004) et permet une diminution à la fois du risque de passage à l'acte chez les patients suicidaires et du risque d'automutilation. Chez les patients bipolaires traités par monothérapie, les sels de lithium présentent une efficacité supérieure aux autres molécules classiquement utilisées, telles que le valproate de sodium, la quetiapine ou l'olanzapine (Hayes *et al.*, 2016). Il n'existe pas encore de modèle qui permettrait de prédire la compatibilité des patients avec la molécule, mais un lien a été établi entre certaines caractéristiques génétiques et une forte diminution du risque de rechutes (Hou *et al.*, 2016).

Le lithium est administré par voie orale sous forme de sel de lithium (**Fig. 3**). La biodisponibilité est de 95%, la vitesse d'absorption dépend du type de sel administré et de la forme galénique (le pic de concentration sanguine est obtenu après 1 à 5 heures). Non lié aux protéines plasmatiques, il est entièrement filtré au niveau glomérulaire, 70-90% du lithium filtré sont réabsorbés en parallèle avec le sodium principalement au niveau du tube contourné proximal et, dans une moindre mesure, au niveau de l'anse ascendante de Henle et du tube collecteur. Environ 95% du lithium sont éliminés par voie rénale. La clairance rénale du lithium est de 10-40 ml/minute dans des conditions physiologiques, soit environ 25% de la clairance de la créatinine. La demi-vie est de 12-24 heures après ingestion d'une dose unique si la fonction rénale est normale, elle augmente jusqu'à plus de 50 heures en cas de traitement de longue durée. Le volume de distribution est de 0,7-0,9 l/kg. L'affinité du lithium diffère selon les tissus.

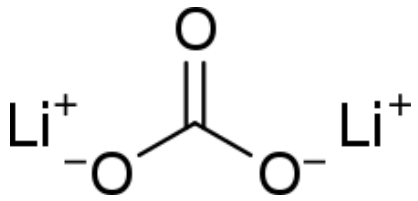


Figure 3: Carbonate de lithium, commercialisé sous le nom TERALITHE® en France

Le lithium provoque des tremblements principalement des mains, avec une fréquence variant entre 8 à 12 Hz, qui sont parmi les plus courants de effets indésirables de la molécule, touchant environ un quart des patients (Baek *et al.*, 2013). Ils sont généralement symétriques, impossibles à distinguer des tremblements essentiels et sont plus apparents lorsque l'on demande au patient de tenir un objet, ce qui en fait un tremblement d'intention.

L'origine de ce tremblement est à différencier de celle des autres classes de psychotropes, du fait d'un mécanisme d'action différent, ce qui peut donner lieu à l'addition de tremblements légers d'étiologies différentes. En effet, coupler le lithium et un antagoniste D2 surdosé provoque un tremblement complexe aux sources multiples. Les tremblements dus au lithium sont également additifs à d'autres tremblements préexistants d'étiologie non-iatrogénique (anxiété, syndrome de manque, caféine…) et sont donc plus susceptibles d'avoir lieu chez les patients âgés, à cause de l'addition de tremblements essentiels dus à l'âge. On notera également que les hommes sont plus susceptibles d'être sujets aux tremblements causés par cette molécule (Goodwin et Jamison, 1990).

A l'instauration d'un traitement, cet effet indésirable est attendu typiquement tôt mais peut apparaitre à n'importe quel moment. Toute apparition tardive pourrait suggérer une addition des effets indésirables d'un autre médicament récemment introduit, ou une évolution de la condition du patient (dégradation du débit de filtration glomérulaire par exemple). La forme du lithium administrée n'influe pas sur la prévalence, mais plus la dose est élevée et plus le risque d'apparition de l'effet indésirable croît. L'intervalle thérapeutique est compris entre 0,5 et 1,2 mmol/L, ces concentrations suffisent à prévenir les risques de rechutes chez les patients bipolaires tout en limitant considérablement le risque de toxicité (Schou, 1997). On évitera de dépasser les 1,2 mmol/L, concentration à partir de laquelle apparaissent les premiers signes d'intoxication. La concentration sera également dépendante de la filtration glomérulaire du patient, plus sa clairance diminue, plus le débit de filtration glomérulaire est faible. Le débit de filtration glomérulaire diminue physiologiquement avec l'âge, mais cela n'en fait pas une contre-indication au lithium (l'insuffisance rénale liée à l'âge étant prise en compte lors de l'instauration du

traitement), contrairement à l'insuffisance rénale chronique qui, lorsqu'elle est sévère, constitue une contre-indication formelle. Il faudra également être vigilant sur la prise de certains traitements, comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (notamment l'ibuprofène, en automédication), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les diurétiques thiazidiques, qui auront comme conséquence de diminuer la clairance rénale (Finley *et al*., 1995).

En cas de seule toxicité au lithium (sans interaction avec un autre psychotrope), les tremblements se manifesteront différemment : plus irréguliers, plus intenses et étendus à d'autres membres. La plupart des cas de tremblements induits par le lithium sont traités en limitant les facteurs de risques et potentielles sources de tremblements additifs (tels que proscrire la consommation de caféine, la prise d'antagonistes dopaminergiques), ainsi qu'en diminuant les doses de lithium administrées. Si ces mesures sont insuffisantes et que le tremblement persiste et est vécu comme handicapant, on s'intéresse aux antidotes.

Pour ce qui est du mécanisme exact du lithium, il est encore à ce jour méconnu. La corrélation entre les concentrations cérébrales et le risque de tremblements est cependant claire et il est aujourd'hui théorisé que les tremblements induits par le lithium proviennent du système nerveux central. Il existe une hypothèse selon laquelle la survenue de l'effet indésirable pourrait être lié à l'action du lithium sur les neurones sérotoninergiques des cellules corticales, ou sur de potentiels oscillateurs centraux (Baek *et al.*, 2014). Cependant, certains auteurs ont publié des recherches montrant que les tremblements induits par le lithium n'étaient pas influencés par l'activité sérotoninergique des

antidépresseurs rajoutés au traitement des sujets, ce qui remet en question l'hypothèse de l'action du lithium sur les neurones sérotoninergiques.

En ce qui concerne le cas de Mme C., il semble évident que les fortes concentrations de lithium ayant engendré les tremblements étaient dues à une insuffisance rénale, précédemment inconnue et révélée par la survenue de cet effet indésirable. En effet, une créatinine à 116 mmol/L s'avère élevée, le seuil haut étant de 90 mmol/L (mais augmentant avec l'âge au-delà de 50 ans).

La baisse d'élimination rénale a possiblement été aggravée par la présence d'enalapril/hydrochlorothiazide, dont l'utilisation concomitante avec le lithium est déconseillée par l'ANSM, car cette association à visée anti-hypertensive influe directement sur les reins.

Ce cas nous permet de juger de l'importance du tremblement et de son observation en service clinique, avec dans le cas présent la mise en évidence d'une insuffisance rénale certaine, non détectée jusqu'alors. Ce nouvel élément devrait également permettre de réévaluer le traitement anti-hypertensif de Mme C., afin de remplacer son médicament actuel par une molécule ou une association ayant une activité pharmacologique différente, de manière à limiter l'impact sur la capacité de filtration des reins.

3.4. La rispéridone

La rispéridone est un antipsychotique de seconde génération ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1995. Elle est utilisée principalement dans le traitement de la schizophrénie de l'adulte, mais aussi dans les accès maniaques des troubles bipolaires de l'adulte, dans les troubles comportementaux avec agressivité chez les enfants, et chez les patients atteints de démence d'Alzheimer. Cette molécule existe sous forme de comprimés oraux ainsi que sous forme à libération prolongée à injecter par voie intramusculaire. La forme orale nécessite une prise quotidienne, alors que la forme injectable (pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients stables) ne requiert qu'une injection toutes les deux semaines.

Pour la rispéridone prise par voie orale, la biodisponibilité après effet de premier passage hépatique est de 70%, la concentration maximale est atteinte en 1 à 2 heures. La prise peut être effectuée lors des repas, l'absorption n'étant pas perturbée par la présence d'aliments. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90%, la demi-vie est faible, environ 3 heures, mais la fraction active métabolisée a une demi-vie de 24 heures ce qui permet de maintenir l'action dans le temps, ainsi qu'un taux de liaison aux protéines plasmatiques de 77% (Germann *et al.*, 2012).

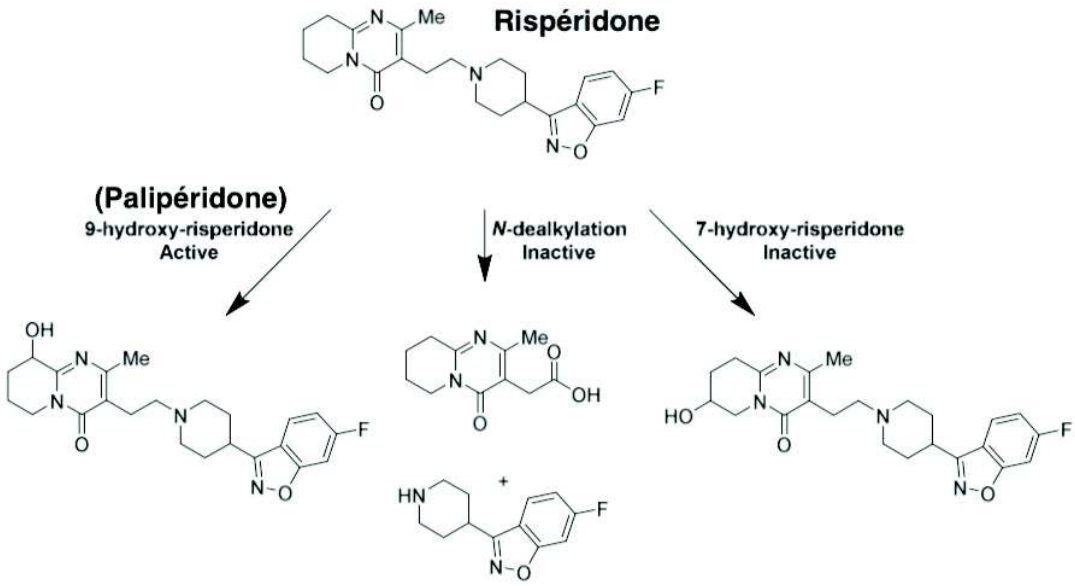


Figure 4: La rispéridone et ses trois métabolites, dont la palipéridone active

La métabolisation passe par le cytochrome CYP450 2D6, avec pour produit notamment la 9-hydroxy-rispéridone (ou palipéridone), qui, couplée à la rispéridone dans le sang, constitue la fraction active dont provient l'action antipsychotique (**Fig. 4**). Le polymorphisme génétique joue un rôle peu important dans la variabilité de la réponse, la pharmacocinétique de la fraction active étant similaire après un métabolisme lent ou rapide via le CYP450 2D6.

La rispéridone possède une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et une affinité élevée pour les récepteurs dopaminergiques D2, histaminiques H1 et adrénergiques α1 et α2 (Schatzberg et Nemeroff, 2009). Il a été évalué in vivo sur un modèle murin que l'affinité pour les récepteurs 5HT2A est 10 à 20 fois supérieure que l'affinité pour les récepteurs D2 (Meltzer *et al.*, 1989). L'affinité nulle pour les récepteurs muscariniques fait que la rispéridone est dénuée d'effets indésirables anticholinergiques

(Corena-McLeod, 2015), contrairement aux autres antipsychotiques, responsables de dysurie, troubles de la vision, constipation…

L'action antagoniste sur les récepteurs D2 va agir sur les symptômes positifs de la schizophrénie et l'action antagoniste sur les récepteurs 5HT2A va réduire l'incidence notamment des symptômes extrapyramidaux. Il en résulte une bonne tolérance et un risque amoindri pour les patients de trembler au cours du traitement. Plus la dose sera élevée et plus les tremblements seront fréquents (l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques restant plus faible que celle pour les récepteurs dopaminergiques), mais on aura tout de même une incidence moindre, là où l'effet indésirable sera quasiment systématique pour les autres neuroleptiques (Correia et Vicente, 2007). L'intervalle thérapeutique étant impacté par la variabilité individuelle entre les différents patients et la propension de ces derniers à être sujet aux multiples effets indésirables, la dose devra être adaptée à chaque cas. En l'absence de modèle prédictif, selon l'indication, on commencera à une posologie entre 0,5 et 2 mg par jour, avec une augmentation progressive par palier jusqu'à atteindre une dose efficace (pouvant atteindre 10 mg par jour dans le traitement de la schizophrénie de l'adulte).

De rares cas de tremblements sous rispéridone sont évoqués dans la littérature. Quelques études font état de tremblements chez des adolescents (Roberts, 1999), d'autres traitent de tremblements de manque à l'arrêt du traitement (Lore, 2000), dus à un effet rebond, mais il n'existe que très peu d'études exploitables, la plupart n'étant pas des plus récentes. Paradoxalement, la fréquence de l'effet indésirable est classée comme 'fréquente' dans le Vidal, soit touchant de 1 à 10 % des patients. Une étude conduite en 2017 sur 10 cas

différents (sélectionnés parmi plus de 1800 patients sous rispéridone de 2012 à 2014, en Inde) a conclu que les effets indésirables extrapyramidaux étaient systématiques une fois la dose toxique atteinte, et que celle-ci variait chez chaque patient, rendant indispensable un schéma thérapeutique minutieux, nécessitant un accroissement progressif des doses jusqu'à obtention d'une efficacité satisfaisante (Thomson *et al.*, 2017). On ne peut donc que théoriser sur la réelle fréquence des tremblements : sont-ils plus rares que pour les autres familles car la rispéridone est efficace à des doses suffisamment basses pour qu'ils n'aient pas lieu chez la majorité des patients ?

En ce qui concerne notre cas clinique, Mr L. prenait 1 mg de rispéridone par jour au moment où se sont révélés les tremblements, ce qui est une posologie faible pour donner lieu à un effet indésirable extrapyramidal, dans le cas de cette molécule. On souligne également la présence de clomipramine sur cette même période, un antidépresseur connu pour causer lui aussi cet effet indésirable.

Il ne fait toutefois aucun doute que les tremblements sont liés à la maladie de Parkinson, diagnostiquée suite à leur apparition. Nous sommes ici en face d'un phénomène d'addition des tremblements, de sources différentes, qui auraient pu passer inaperçus s'ils avaient eu lieu séparément (ce qui était le cas de la maladie de Parkinson présentement). Bien que ce cas apporte peu d'informations sur la simple fréquence d'apparition de l'effet indésirable lors de la prise de rispéridone, il est intéressant par le fait qu'il a permis de déceler une pathologie sous-jacente, dont la prise en charge bénéficie grandement d'un diagnostic précoce. Cela met en lumière l'importance d'être attentif aux tremblements,

qui, plus que d'être un simple symptôme de la mauvaise tolérance à un traitement, peuvent être utiles dans le diagnostic d'autres maladies pouvant jusque-là peu ou pas s'exprimer.

3.5. Les antidépresseurs

Ils sont utilisés dans le traitement de la dépression, une pathologie induite par un déficit sérotoninergique. C'est l'une des familles médicamenteuses les plus prescrites dans le monde, pour les épisodes dépressifs majeurs mais aussi pour traiter l'anxiété, les troubles dysphoriques prémenstruels ou encore les troubles de l'alimentation. Cette famille est scindée en plusieurs classes : les ISRS, les IRSNa, les tricycliques, les IMAO et les antagonistes alpha2. Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion de traiter un cas clinique incriminant une molécule de cette famille, il est important de la traiter.

Les ISRS et les IRSNa ont en commun l'inhibition sélective et puissante de la recapture de la sérotonine, via un antagonisme 5HT1a. Les IRSNa ont en plus un effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et sont moins à risque d'induire des tremblements que les ISRS.

La molécule la plus souvent retrouvée dans la littérature est la fluoxétine. Son action sur les récepteurs 5HT2c permet de coupler l'effet antidépresseur à un effet énergisant flash. Sa demi-vie est longue, de 2 à 3 jours, et ses métabolites restent actifs jusqu'à deux semaines. Cela a pour intérêt d'éviter un phénomène de sevrage brutal en cas d'oubli, mais prolonge tout effet indésirable survenant lors du traitement et diffère la mise en place

d'un nouveau traitement. Une étude sur la survenue de tremblements suite à la prise de fluoxétine a été menée chez 21 patients (Serran-Dueñas, 2002). L'âge moyen était de 42,4 ans, aucun patient ne tremblait avant l'étude et tous présentaient des tremblements après une prise de fluoxétine, à une dose moyenne de 25,7 mg par jour. Les tremblements sont apparus en moyenne 54,3 jours après début du traitement et étaient d'intensité moyenne. Tous les patients ont présenté des tremblements posturaux, 75% d'entre eux des tremblements d'intention et 20% des tremblements de repos, pour une fréquence en moyenne comprise entre 8 et 10 Hz. La latence de disparition était très variable : après arrêt du traitement les tremblements ont cessé au bout de 10 à 60 jours pour 35% des patients et jusqu'à une moyenne de 449 jours pour 45% des sujets. L'arrêt s'est également accompagné d'autres effets indésirables, comme des migraines avec hypertension ou encore des dépressions. Il a aussi été relevé que les tremblements empiraient en cas de prise concomitante de neuroleptiques. Aucune explication n'a été fournie concernant l'arrêt rapide des tremblements chez certains patients et pas chez d'autres, mais les auteurs soupçonnent que la fluoxétine ait révélé chez ces derniers un tremblement essentiel sous-jacent ou qu'ils soient génétiquement prédisposés à cet effet indésirable.

Les autres ISRS ont chacun des spécificités supplémentaires, utiles dans certains cas particuliers. La paroxétine aura par exemple une action muscarinique anticholinergique pour traiter les patients anxieux, ainsi qu'un effet possiblement sédatif, contrairement à la fluoxétine qui aura plutôt tendance à exciter. L'escitalopram, énantiomère S du citalopram, sera mieux supporté, car se rapprochant le plus d'une inhibition pure du transporteur de la sérotonine. On peut également citer la sertraline, couramment prescrite en France ainsi que la fluvoxamine, plus rare.

Les IRSNa, comme la venlafaxine ou la duloxétine, sont moins souvent incriminés dans la survenue d'effets indésirables, n'ayant que peu d'activité sur les récepteurs atropiniques, muscariniques ou histaminergiques, en comparaison avec les ISRS.

Il est estimé que 20% des patients débutant un traitement à la fluoxétine seront sujet à des tremblements (Wernicke, 1985). Le tractus sérotoninergique descendant module l'activité des neurones moteurs inférieurs et augmente les réflexes moteurs dans les mouvements de flexion/extension (Marshal, 1983), mais cela n'explique pas les tremblements de repos soulignés dans la littérature et dans l'étude sus-citée. Il a été suggéré que les ISRS pourraient causer des syndromes extrapyramidaux en inhibant la libération de dopamine, en altérant certains cytochromes et en activant les récepteurs sigma du circuit rubrospinal (Mathen *et al*, 1999). De plus, il a été avancé que les molécules sérotoninergiques pouvaient causer un tremblement d'action similaire au tremblement essentiel en impliquant l'olive inférieure (Elble, 2000). Le mécanisme d'action n'est pas aussi évident que celui des neuroleptiques, mais il est clair que les antidépresseurs sont responsables de la génération de tremblements par leur action, avec ou sans facteurs de risques ou prédispositions particulières, à des doses normales.

Les autres classes d'antidépresseurs, moins couramment rencontrées à l'officine que les ISRS et IRSNa, sont également susceptibles d'engendrer des tremblements. Les antidépresseurs tricycliques (aussi appelés imipraminiques), tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, peuvent être à l'origine de tremblements. Dans une étude, l'imipramine a été testée sur des rats, sujets à des tremblements du fait d'injections d'harmaline. Il a été observé que les tremblements gagnaient en fréquence, en amplitude et étaient prolongés

lorsque l'imipramine était adjointe à l'harmaline (Arshaduddin *et al,* 2005). Ces travaux font le lien avec la concentration en 5HT dans le tronc cérébral et soulignent l'intérêt d'une surveillance rapprochée à mettre en place lors du traitement imipraminique de tout patient sujet à des tremblements préexistants. La littérature au sujet de cet effet indésirable est bien moins riche concernant les tricycliques qu'elle ne l'est pour les ISRS.

Les IMAO, inhibiteurs de la monoamine oxydase, comprennent le moclobémide (inhibiteur de la monoamine oxydase A) et l'iproniazide (inhibiteur non sélectif et irréversible des monoamine oxydase A et B). Ils agissent en diminuant la catabolisation des monoamines cérébrales, augmentant ainsi les concentrations notamment en dopamine, noradrénaline et adrénaline. Les études au sujet de ces deux molécules relativement aux tremblements sont rares, traitant davantage des effets du syndrome sérotoninergique qu'elles peuvent entraîner plutôt que de leur potentiel iatrogène concernant les tremblements.

Enfin, les antagonistes alpha2-adrénergiques comprennent la miansérine et la mirtazapine. Leur activité passe par le blocage des autorécepteurs alpha2, augmentant ainsi la neurotransmission de noradrénaline, stimulant à son tour les récepteurs alpha1 menant à une libération de sérotonine. Il a été documenté que les effets indésirables anticholinergiques sont plus rares avec la mirtazapine qu'avec les tricycliques, notamment les tremblements (Holm et Markham, 1999). Comparativement à la fluoxétine, la mirtazapine était à l'origine de moins d'effets indésirables dans cette même étude. Il semblerait qu'en ce qui concerne les tremblements, les antagonistes alpha2-

adrénergiques soient les plus sûrs, car bien que de rares occurrences soient documentées, ce n'est pas un effet indésirable couramment attendu à l'instauration de ces traitements.

3.6. Les traitements correcteurs

3.6.1. Généralités sur les traitements correcteurs

Comme vu précédemment aux cours de nos cas cliniques, les tremblements causés par les neuroleptiques ont tendance à s'estomper dès que les concentrations sanguines reviennent à un taux normal ou que le traitement mal toléré est modifié. Cependant, les tremblements peuvent se prolonger sur quelques semaines voire quelques mois après l'arrêt du traitement, selon la molécule et le schéma de prise. C'est dans ces cas que l'on a recours à un traitement correcteur, pour tenter d'alléger la symptomatologie de l'effet indésirable et de permettre un retour à la normale dans les plus brefs délais pour le patient. Il existe différentes molécules capables de réduire l'expression des tremblements, que ce soit dans le cadre de tremblements iatrogènes ou bien essentiels.

On retrouvera, comme évoqué plus tôt, les ß-bloquants, classe la plus populaire dans la prise en charge des tremblements, mais également d'autres principes actifs moins conventionnels, qui s'avèrent efficaces dans une moindre mesure mais constituent des alternatives utiles selon les contre-indications liées au patient. Nous allons au cours de cette partie parcourir les différentes options actuellement disponibles pour le traitement médicamenteux des tremblements des membres supérieurs, en commençant par les plus

efficaces et répandues, puis nous évoquerons rapidement les molécules ayant montré une efficacité moindre ainsi que quelques thérapies prometteuses.

3.6.2. Les ß-bloquants

Ils ont une action antagoniste des récepteurs ß-adrénergiques, en bloquant l'action des catécholamines endogènes que sont l'adrénaline et la noradrénaline sur ces récepteurs, réduisant ainsi la symptomatologie des tremblements via une action sympatholytique.

Le propranolol est le plus couramment utilisé, car non-sélectif, lui permettant d'agir sur les récepteurs non cardiaques, là où d'autres ß-bloquants n'auront pas d'action périphérique. Il permet de réduire considérablement l'amplitude des tremblements (Calzetti *et al.*, 1990), ceci sans être dose-dépendant, une plus forte concentration en propranolol dans le sang n'étant pas corrélée à une meilleure efficacité. Le fonctionnement n'est à ce jour pas encore tout à fait connu, mais la réponse au traitement est positive chez plus de 50% des patients (Alonso-Navarro *et al.*, 2020).

Pour les autres ß-bloquants, ils sont largement inégaux, présentant pour la majorité une efficacité moindre que celle du propranolol. Le métoprolol se montre d'autant plus efficace que sa concentration sanguine est élevée (Gengo *et al.*, 1984), le nipradilol a une efficacité nulle et le pindolol aggrave les tremblements à cause de son activité d'agoniste ß-adrénergique partiel. L'aténolol, le nadolol, l'indénolol, le sotalol et le timolol se sont avérés relativement efficaces, mais sans intérêt thérapeutique au vu de l'alternative que représente le propranolol. L'aténolol et le sotalol sont considérés comme probablement

efficaces, de même pour le nadolol dans une moindre mesure (Alonso-Navarro *et al.*, 2020).

Il est suggéré que la supériorité de l'effet du propranolol soit imputable à sa haute solubilité en milieu lipidique, avec une efficacité moindre des ß-bloquants moins liposolubles. Ce caractère lipophile marqué permettrait au principe actif d'atteindre plus facilement le système nerveux central (Elble, 2010).

Pour une prise en charge avec le propranolol, les doses recommandées vont de 120 à 320 mg par jour, de préférence sous forme à libération prolongée (portant la demi-vie à 12h) en deux comprimés par jour. Les effets indésirables courants incluent un risque d'hypotension, de confusion, d'asthénie ainsi que des diarrhées et des nausées. L'utilisation de propranolol est toutefois contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme bronchique, de sinusites chroniques ou aiguës, de bloc cardiaque de premier degré ou plus, d'insuffisance cardiaque congestive, de diabète ou de pathologies pulmonaires obstructives des voies respiratoires, ce qui en restreint l'utilisation.

3.6.3. Les anticholinergiques

Rattachés aux antiparkinsoniens, on en compte aujourd'hui trois : le trihexyphénydile, le bipéridène et la tropatépine, cette dernière molécule étant commercialisée en France sous le nom de Lepticur®. La tropatépine est prescrite en France dans la prise en charge entre autres des tremblements secondaires à la prise de neuroleptiques (Pringsheim *et al.*, 2012). L'effet sera obtenu par blocage des récepteurs cholinergiques périphériques et

centraux, ce qui s'accompagne d'effets indésirables tels que la dysurie, la sècheresse buccale, des troubles de l'accommodation, des troubles mnésiques… On retiendra comme contre-indications l'adénome prostatique, le glaucome à angle fermé et la détérioration intellectuelle du patient. Largement utilisée en France, cette molécule semble ne pas être aussi répandue à l'étranger, ce qui expliquerait le peu d'études parues à son sujet. L'une d'entre elles cite les anticholinergiques comme étant largement utilisés, mais indique qu'ils peuvent induire des dyskinésies tardives ainsi que potentialiser les dyskinésies déjà présentes (Ward et Citrome, 2018). Elle ajoute que les effets indésirables sur la mémoire et la cognition font que ces traitements sont à réserver aux patients jeunes, particulièrement s'ils sont déjà traités par des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

3.6.4. Les barbituriques

La primidone constitue une molécule de choix dans le traitement des tremblements des membres supérieurs (Arbaizar *et al.*, 2008). Elle appartient à la classe des pyrimidinediones et est un antiépileptique de synthèse. Ses deux métabolites, le phénobarbital et le PEMA, sont des anticonvulsivants. Le mécanisme n'est pas encore connu non plus, mais il est probablement lié à des interactions avec les canaux sodiques voltage-dépendants (Alonso-Navarro *et al.*, 2020).

L'efficacité de la primidone est comparable à celle du propranolol (Koller et Vetere-Overfield, 1980) dans le traitement des tremblements essentiels ou encore dans les

tremblements iatrogéniques dus au lithium (Goumentouk et Hurwitz, 1989), avec une action pouvant se prolonger sur plusieurs mois après arrêt du traitement.

Le phénobarbital est également disponible sur le marché, mais ne constitue pas une bonne alternative à la primidone, car bien qu'il ait été montré une efficacité supérieure au placebo, le potentiel reste inférieur à celui de la primidone (suggérant que l'effet de la primidone sur les tremblements puisse ne pas être imputable qu'à ses métabolites). De plus, les preuves de son efficacité lors d'une utilisation à grande échelle sont insuffisantes pour que le phénobarbital soit considéré comme une option de traitement viable.

La posologie de la primidone sera classiquement instaurée à faible dose, puis graduellement augmentée jusqu'à 750 mg par jour, afin de prévenir la survenue de signes précoces d'intolérance, pouvant malgré tout apparaître à très faible dose avec notamment des nausées et vomissements, des étourdissements, une somnolence et une anorexie. On retrouvera les mêmes contre-indications que pour les ß-bloquants, ce qui n'en fait pas une alternative au propranolol si ce dernier est contre-indiqué.

3.6.5. Les autres antiépileptiques

La gabapentine est un antiépileptique synthétisé avec pour but d'imiter la structure chimique de l'acide gamme-aminobutyrique. Bien qu'il plane encore un doute sur le fait que la gabapentine soit active via les mêmes récepteurs que le GABA dans le cerveau, il est supposé qu'elle ait une action sur les canaux calciques voltage-dépendants de type N, ce qui permettrait de réduire la transmission de ces canaux lors d'une utilisation

chronique. Comme énoncé précédemment, il est théorisé que ces canaux soient responsables de la propagation des tremblements. Bien que plusieurs études aillent dans ce sens en montrant une efficacité similaire au propranolol dans le traitement des tremblements des membres supérieurs (López del Val et Santos, 2003), ces résultats sont contestés par d'autres rapports, ne montrant pas d'efficacité contre placebo. La gabapentine est utilisée en deuxième intention, à des doses croissantes de 300 à 2400 mg afin d'éviter la survenue d'effets indésirables à l'instauration du traitement (diplopie, gain de poids, somnolence, inconfort gastrique…).

Le topiramate, un monosaccharide comprenant un groupement sulfamate, fonctionne de façon similaire à la gabapentine, avec quelques composantes supplémentaires, notamment une augmentation de l'activité GABA sur les récepteurs GABA-A (résultant en une augmentation du seuil d'activation des canaux sodiques, rendant le passage du potentiel d'action plus difficile), un antagonisme de certains récepteurs glutamatergiques (dont on soupçonne l'implication dans les tremblements). Il en ressort que de nombreuses études ont conclu à une efficacité certaine, dont une ayant observé une efficacité similaire à celle du propranolol (Alonso-Navarro *et al.*, 2020). Le topiramate est un traitement de seconde intention, mais son utilisation est limitée par ses effets indésirables, menant à un taux d'abandon élevé, environ 30 à 40% des usagers (Connor *et al.*, 2008). Ces derniers sont principalement nerveux, avec des altérations psychiques et cognitives, des troubles visuels, une nervosité accrue, mais aussi une perte de poids, un risque de glaucome… Il conviendra donc de commencer à des doses faibles avant d'atteindre une posologie efficace et bien tolérée (de 50 à 200 mg par jour).

Le lévétiracétam, le zonisamide, le lacosamide et la prégabaline, couramment rencontrés à l'officine, sont prescrits et efficaces dans le cadre du traitement des épilepsies mais ne sont pas utilisés dans le traitement des tremblements, essentiels ou iatrogéniques, par manque de résultats au cours des études conduites ainsi que du fait de leurs effets indésirables trop importants.

3.6.6. Les bloqueurs des canaux calciques

Cette famille englobe plusieurs molécules, fonctionnant majoritairement par blocage des canaux calciques de type L. Aucune des molécules la composant n'est actuellement utilisée dans la correction des tremblements, mais quelques-unes montrent un certain potentiel. La nicardipine, par exemple, se révèle aussi efficace que le propranolol (Jimenez-Jimenez *et al.*, 1994), mais uniquement sur le court terme, et cela n'a été démontré qu'au cours de deux études. La nimodipine a également retenu l'attention des chercheurs et est classée comme 'possiblement efficace' par l'Académie Américaine de Neurologie. Ces deux molécules sont des dérivés de la dihydropyridine, ce qui vaut aussi pour la nifédipine, qui contrairement aux deux autres, n'a montré aucun intérêt dans la prise en charge des tremblements.

En ce qui concerne les bloqueurs de canaux calciques de type T, on ne retiendra à ce jour que l'ethosuximide et la 4-dihydroquinazoline, qui ont montré de bons résultats dans plusieurs études (Alonso-Navarro *et al.*, 2020). Une étude visant à en démontrer les bénéfices est actuellement en cours, utilisant un modulateur sélectif des canaux calciques de type T (le CX-8998) afin de mettre en lumière le rôle exact joué par ces canaux.

3.6.7. Les autres molécules étudiées ou prometteuses

Parmi les molécules possiblement efficaces et utilisées dans certains pays, on retrouve notamment deux benzodiazépines, l'alprazolam, utilisé en Italie comme traitement de seconde ligne, ayant fait ses preuves lors d'essais cliniques, et le clonazépam, possiblement efficace mais le manque de recherches et de résultats ne permet pas de l'affirmer. Ces deux molécules ne sont toutefois pas utilisées dans la prise en charge des tremblements en France, ayant l'AMM pour le traitement de l'anxiété uniquement.

La toxine botulique de type A n'a, à ce jour, été testée que dans le traitement des tremblements essentiels des membres supérieurs. Le mécanisme proposé consiste en la restauration de l'inhibition présynaptique des fibres afférentes de type Ia, qui sont les fibres sensitives des 'fuseaux musculaires' (responsables de la mesure de la vitesse à laquelle le muscle s'étend). Rien ne permet d'affirmer que l'efficacité dans le cadre du tremblement essentiel serait la même dans le cadre de tremblements induits par un médicament au vu du manque d'études à ce sujet. La toxine botulique A a donné de nombreux résultats positifs sur les tremblements essentiels du chef, de la voix et des membres supérieurs, avec des effets indésirables peu fréquents (faiblesse des mains à haute dose, réactions au point d'injection). A ce jour, aucune AMM n'est délivrée en lien avec les tremblements essentiels, mais c'est une molécule qui semble prometteuse.

3.6.8. Conclusion sur les traitements correcteurs

Malgré les efforts de la communauté scientifique pour apporter de nouvelles alternatives dans la prise en charge des tremblements, le propranolol et la primidone restent indétrônables, étant les deux molécules les plus utilisées à ces fins sur les quarante dernières années. Le recul et les données collectées sur ces années d'utilisation en font des traitements de choix, à la fois sûrs et efficaces. La tropatépine est également une option particulièrement efficace dans le cas particulier des tremblements induits par les neuroleptiques. Les autres molécules peinent à convaincre pour de multiples raisons : trop peu de résultats, des études considérées pas assez qualitatives ou trop anciennes, des effets indésirables rédhibitoires de par leur fréquence ou leur gravité… Mais les connaissances sur la physiopathologie des tremblements évoluant, ces recherches pavent la voie pour de futurs essais qui pourraient se révéler plus fructueux.

Les systèmes glutamatergiques et GABAergiques sont depuis peu mis en avant dans la physiopathologie des tremblements et y jouent un rôle important (Jimenez-Jimenez *et al.*, 1994), ce qui fait sortir du lot plusieurs molécules, tel le gaboxadol, agoniste des récepteurs GABA-A extrasynaptiques, ou le baclofène, agoniste des récepteurs GABA-B. Il en va de même pour les inhibiteurs des canaux calciques de type T, au sujet desquels a récemment été lancée une étude importante et dont les résultats pourraient mettre en lumière la réelle efficacité et le bénéfice attendu de ces molécules, et en faire des traitements de seconde voire de première ligne.

4. Discussion

4.1. La prise en charge des tremblements

Lorsque des tremblements sont observés, il convient avant tout d'établir un historique avant de s'intéresser au traitement incriminé. Les questions ci-dessous sont inspirées des guidelines américaines concernant le dépistage et le diagnostic des tremblements.

- *Depuis quand les tremblements sont observés ?*

  L'une des plus fréquentes étiologies étant les tremblements physiologiques aggravés par un traitement, il est important de déterminer si le patient ou sa famille ont par le passé déjà observé des tremblements. Ces derniers peuvent passer inaperçus, considérés comme banals ou sans importance et, de ce fait, ne pas être diagnostiqués avant de n'être révélés qu'une fois couplés à une autre source de tremblements.

- *Les autres sources de tremblements liées aux pathologies du patient ont-elles été écartées ?*

  Il est essentiel, afin de ne pas être induit en erreur, d'éliminer toutes les sources préexistantes chez le patient qui pourraient venir troubler le diagnostic. De multiples pathologies peuvent être responsables de tremblements, comme par exemple l'hyperthyroïdie, une hypoglycémie, une maladie de Parkinson ou encore un tremblement essentiel.

- *Les tremblements sont-ils apparus dans les jours suivant l'instauration d'un nouveau traitement ? S'ils étaient présents depuis déjà quelques temps, se sont-ils aggravés lorsque les posologies d'un traitement ont été augmentées ?*

  Cet effet indésirable a souvent lieu rapidement après l'instauration du traitement, ce qui facilite le diagnostic lorsqu'une nouvelle molécule est introduite. Selon les thérapies, les tremblements peuvent ne se manifester qu'une fois qu'un seuil de tolérance est dépassé, c'est par exemple le cas pour le lithium, qui provoque des tremblements lorsque le patient est en surdosage. Il est important de savoir quand l'effet indésirable est apparu ainsi que d'avoir un historique exhaustif des traitements du patient, de manière à pouvoir aisément remonter jusqu'à la molécule suspectée d'avoir provoqué les tremblements.

- *Si le traitement a été arrêté sur quelques jours par le médecin ou à cause d'un manque d'observance, les tremblements ont-ils cessé ou diminué ?*

  C'est généralement la façon la plus simple de déterminer si ledit traitement est bien responsable ou non de l'effet indésirable. En théorie, de par le mécanisme d'action de la majorité des molécules provoquant des tremblements, ces derniers devraient diminuer dans les jours suivant l'arrêt du traitement, les concentrations sanguines en principe actif diminuant. Ce n'est toutefois pas toujours le cas, certains patients pouvant continuer de trembler plusieurs mois après l'interruption du traitement.

- *Les tremblements empirent-ils avec le temps ?*

  Ceux induits par des médicaments ne sont typiquement pas évolutifs avec le temps.

Cela permet de guider vers une éventuelle maladie de Parkinson, cette dernière entraînant une dégradation progressive de la symptomatologie au fil des mois.

Viennent ensuite les questions relatives au traitement lui-même, afin de pouvoir comparer les données de la littérature avec l'expression des tremblements chez le patient.

- *Les tremblements sont-ils handicapants ou gênants pour le patient ?*

  En théorie, un tremblement est forcément gênant, mais en pratique cela peut ne pas être le cas. Certains patients peuvent vivre avec sans que cela ne les perturbe, voire peuvent ne même pas le remarquer. Dans le cadre d'un traitement ponctuel (ce qui concernera plus les antidépresseurs, entre autres, que les neuroleptiques), l'effet indésirable peut être suffisamment bien toléré pour que le traitement soit poursuivi, si ce dernier est efficace chez le patient. En ce qui concerne les traitements de fond ou au long cours, il sera plutôt envisagé d'utiliser un traitement de seconde ligne ou d'explorer les options de traitement possibles ne présentant pas de risques de tremblements.

- *Quelle forme prennent les tremblements ?*

  Les tremblements provoqués par les neuroleptiques sont principalement de repos ou d'intention, et concernent les membres supérieurs. Cela permet d'écarter cette famille si les observations relèvent des tremblements des membres inférieurs par exemple. La fréquence, l'intensité et les symptômes associés (rigidité, certains signes caractéristiques…) sont également des paramètres qui permettent d'orienter vers différentes étiologies, de poser un diagnostic rapide et de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée.

- *La dose peut-elle être diminuée ?*

  Dans le cas de certaines molécules, on pourra diminuer la posologie afin de réduire la symptomatologie des effets indésirables tout en conservant une efficacité satisfaisante. Pour reprendre l'exemple des sels de lithium, la marge thérapeutique est étroite, mais plus les concentrations sont proches de la limite supérieure et plus les chances d'induire un effet indésirable sont élevées. Il est toutefois possible de réduire la dose, sans pour autant sortir de l'intervalle thérapeutique, afin de garder la majeure partie du bénéfice apporté par la molécule tout en minimisant les risques. Ce n'est malheureusement pas toujours possible de diminuer la posologie, ce qui mènera le prescripteur à se tourner vers d'autres traitements, potentiellement moins inducteurs de tremblements.

- *Peut-on masquer les tremblements par un traitement correcteur ?*

  Comme vu précédemment, il existe de nombreux traitements correcteurs, mais qui ne sont pas sans risques et nécessitent donc certaines précautions d'emploi. Ils ne sont évidemment pas utilisables chez tous les patients, ni toujours pertinents. Un traitement de courte durée ne nécessite pas forcément de mettre en place une thérapie correctrice, pouvant elle-même amener d'autres problématiques selon la sensibilité du patient et ses pathologies. L'intérêt d'un traitement correcteur est discutable, son introduction dépendra de la sévérité des tremblements et leur impact sur le quotidien du patient, mais également de la réponse de ce dernier à la molécule incriminée. Selon le cas, il sera plus judicieux de changer de molécule que de rajouter un traitement à une liste pouvant être déjà très longue.

La prise en charge des tremblements est complexe, nécessitant de prendre de nombreuses décisions sans être assuré que l'effet indésirable s'estompera à l'instauration d'un nouveau traitement. La démarche de recherche de la source des tremblements est primordiale et dépend de la capacité du patient à retracer l'historique de sa symptomatologie.

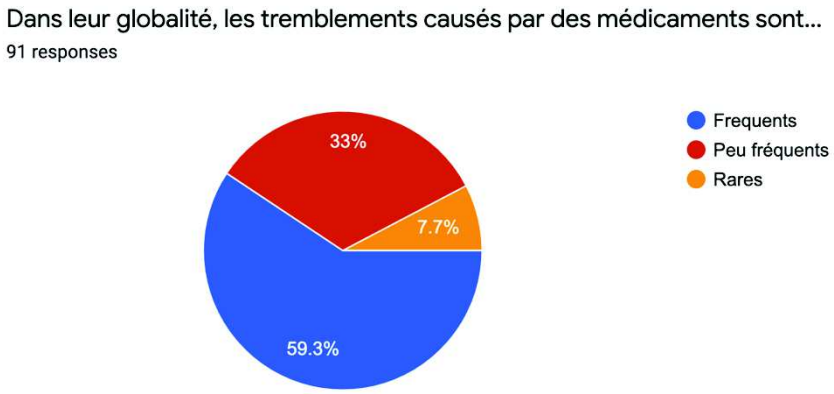
Une fois le traitement responsable isolé, il sera modifié dans les plus brefs délais, en respectant les protocoles d'arrêt de traitement s'il y en a. On préfèrera bien sûr les neuroleptiques de seconde et troisième génération, moins inducteurs de tremblements (car se dissociant plus rapidement des récepteurs dopaminergiques D2), mais la sensibilité de chaque patient fait qu'il est impossible de prédire s'il sera sujet à cet effet indésirable. De ce fait, la pénibilité ressentie par le patient rajoute une difficulté supplémentaire et peut venir perturber les tentatives de modification du traitement. A cause de la gêne occasionnée par les tremblements, le patient peut finir par se lasser des différentes tentatives de trouver une molécule efficace, arrêter ses traitements sans l'avis du médecin, voire se tourner vers des méthodes alternatives. Une bonne observance est primordiale tout au long de la prise en charge, il est important qu'aucune initiative du patient vis-à-vis de son traitement ne vienne perturber la démarche diagnostique menée par le médecin.

En ce qui concerne la place du pharmacien lors de l'étape du diagnostic, son rôle se limite à fournir le dossier complet du patient aux médecins n'y ayant pas accès, afin de leur faciliter le travail. Mais le pharmacien peut cependant jouer un rôle important dans l'accompagnement du patient. C'est au cours de la partie suivante que nous allons

explorer les possibilités de suivi à l'officine ainsi que détailler le rôle du pharmacien d'officine dans le traitement de cet effet indésirable.

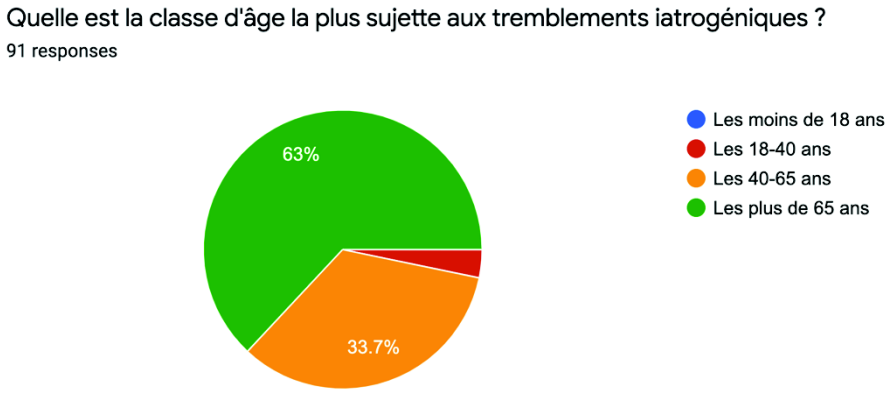
4.2.Sondage et place du pharmacien d'officine

Ce sondage a été réalisé en octobre 2020 auprès de pharmaciens d'officine de la région Normandie, via Google Forms. Nous avons pu obtenir 91 réponses sur différentes thématiques, telles que le ressenti des professionnels vis-à-vis de l'épidémiologie, leur expérience avec les tremblements causés par les médicaments ainsi que leur opinion sur la prise en charge.

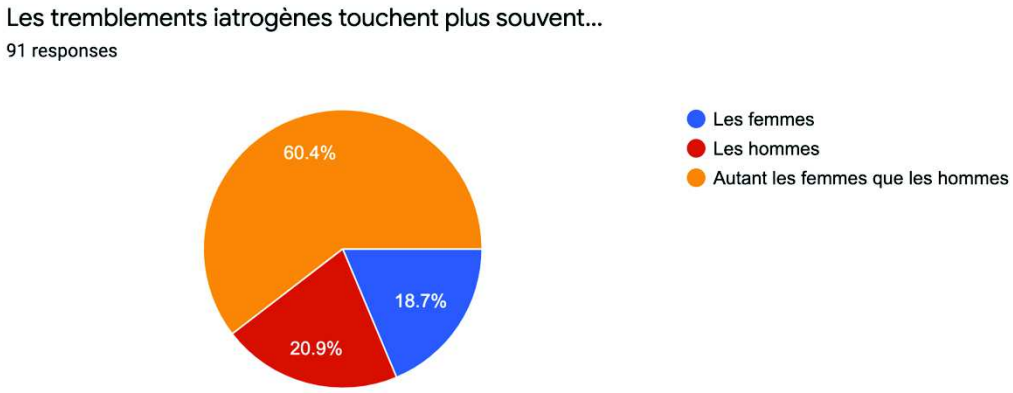


En ce qui concerne la fréquence des tremblements causés par les médicaments, 7,7% des pharmaciens ont répondu 'rares' et 33% 'peu fréquents'. Une grande majorité a opté pour l'option 'fréquents', ce qui correspond à la réelle incidence de cet effet indésirable. Il

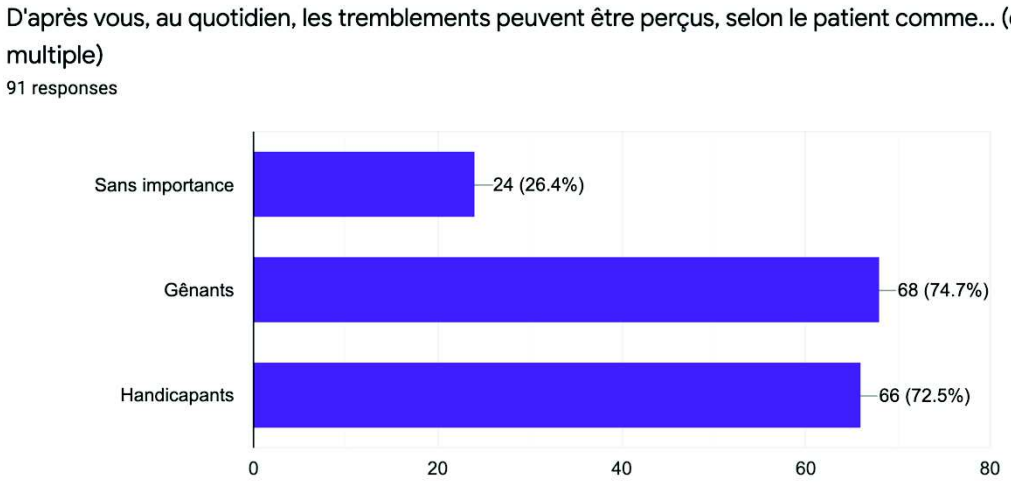
semblerait donc que le ressenti soit assez proche des chiffres avancés par la littérature, sauf pour certains pharmaciens qui semblent y être moins confrontés que d'autres.



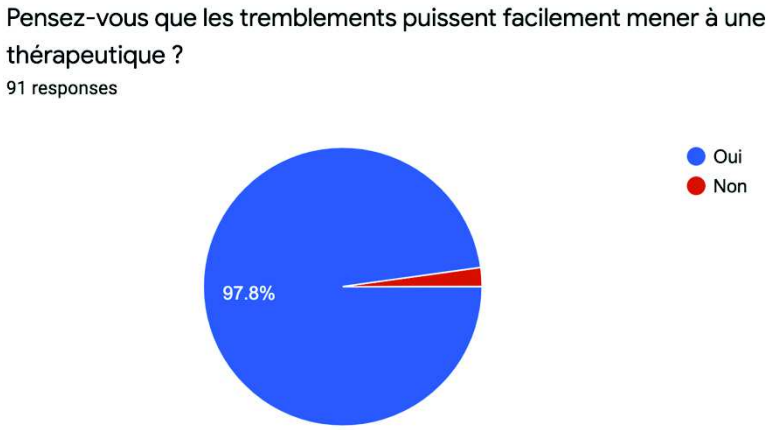
Cette seconde question a récolté une majorité de réponses en accord avec l'épidémiologie des tremblements iatrogéniques, avec 63% de réponses pour 'les plus de 65 ans'. Cependant, 33,7% des participants ont répondu 'les 40-65 ans', ce qui pourrait s'expliquer en considérant qu'il est difficile chez les personnes âgées de déterminer si le tremblement est dû à un traitement particulier, ou à une pathologie sous-jacente (maladie de Parkinson, tremblement essentiel…). En partant du principe qu'une personne âgée tremble davantage à cause d'une condition liée à son âge, il semble logique de répondre que la classe d'âge des 40-65 ans, plus rarement concernée par ces pathologies, soit plus à même de trembler à cause d'un traitement médicamenteux. Si la question avait concerné les tremblements dans leur globalité, il ne fait aucun doute que la réponse 'les plus de 65 ans' aurait récolté un plus grand pourcentage de réponses.



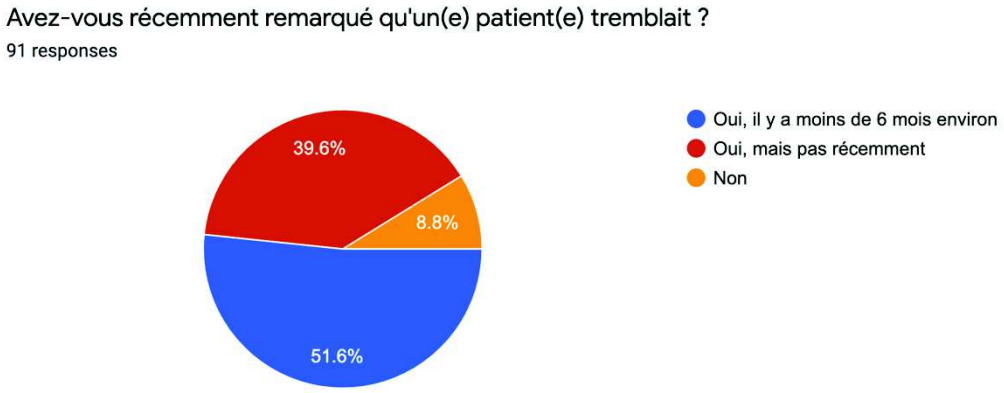
Cette troisième question a pour simple but d'opposer le ressenti des pharmaciens au fait que les hommes sont plus susceptibles de trembler à cause d'un traitement que les femmes (de Germay S. *et al*., 2020). On note peu de différence entre les réponses 'les hommes' et 'les femmes', ayant respectivement récolté 20,9% et 18,7% des réponses, et une majorité de 'autant les femmes que les hommes' avec 60,4%. Cela laisse à penser que la différence d'incidence entre les deux sexes est minime, ou bien imperceptible à l'officine. Si les participants avaient eu à noter leurs observations sur plusieurs mois, peut-être aurions-nous pu observer une nette différence en faveur des hommes. Toujours est-il que la différence ne semble pas assez importante pour être remarquée sans y prêter d'attention particulière.



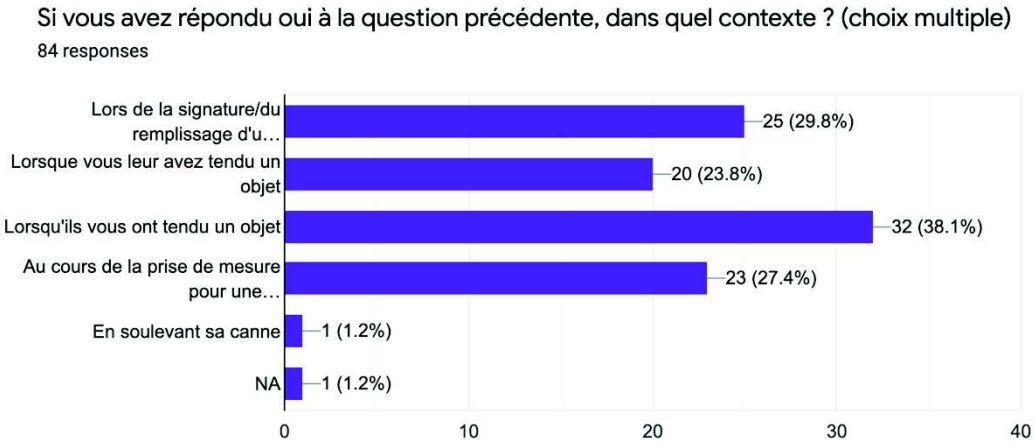
Pour cette quatrième question, les participants pouvaient choisir plus d'une réponse, afin de s'exprimer sur l'impact des tremblements sur la qualité de vie des patients. Sur les 91 participants, 24 ont répondu 'sans importance', 68 'gênants' et 66 'handicapants'. Il n'y avait pas ici de bonne ni de mauvaise réponse, il est vrai que les tremblements peuvent n'avoir aucune conséquence sur la qualité de vie d'un patient, de même qu'ils peuvent s'avérer handicapants au quotidien. On remarque toutefois que les réponses 'gênants' et 'handicapants' ont récolté presque trois fois plus de réponses que 'sans importance', ce qui témoigne du fait que les pharmaciens ont bien conscience de l'impact que peuvent potentiellement avoir les tremblements sur le quotidien des personnes concernées et que leur importance n'est pas sous-estimée, ce qui nous amène à la question suivante.



Nous avons ici la confirmation que les professionnels de santé en officine considèrent, à juste titre, que les tremblements ne sont pas un effet indésirable anodin. A la question ‘pensez-vous que les tremblements puissent facilement mener à une parte d’adhésion thérapeutique’, la quasi-totalité des participants, à quelques exceptions près, a répondu ‘oui’. Cela témoigne du fait que cet effet indésirable n’est pas négligé et que l’enjeu principal, étant l’adhésion thérapeutique, est bien connu de tous. Il est en effet primordial de conserver l’observance du patient, sans quoi ce dernier risque de se tourner vers de l’automédication inadaptée ou d’arrêter arbitrairement l’un de ses traitements, les conséquences pouvant être importantes.

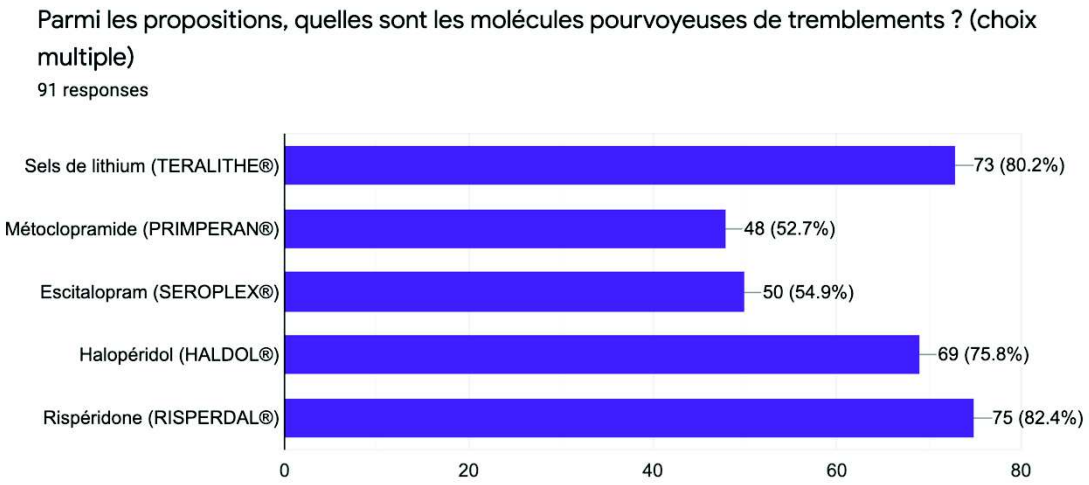


La sixième question concerne de nouveau l'épidémiologie, en interrogeant les pharmaciens sur leur dernière rencontre avec un patient sujet aux tremblements. On retrouve des chiffres assez proches de ceux de la première question, qui concernait la fréquence des tremblements iatrogènes. Pour rappel, 7,7% avaient répondu 'rares', 33% 'peu fréquents' et 59,3% 'fréquents'. Ici, 8,8% des participants n'ont pas remarqué de tremblements chez un patient récemment, 39,6% oui, mais pas récemment, et 51,6% oui au cours des six derniers mois. C'est assez cohérent, avec une fois de plus une majorité de réponses indiquant avoir été récemment en contact avec cet effet indésirable. Il manque cependant le contexte de cette observation, détaillé dans la question suivante.



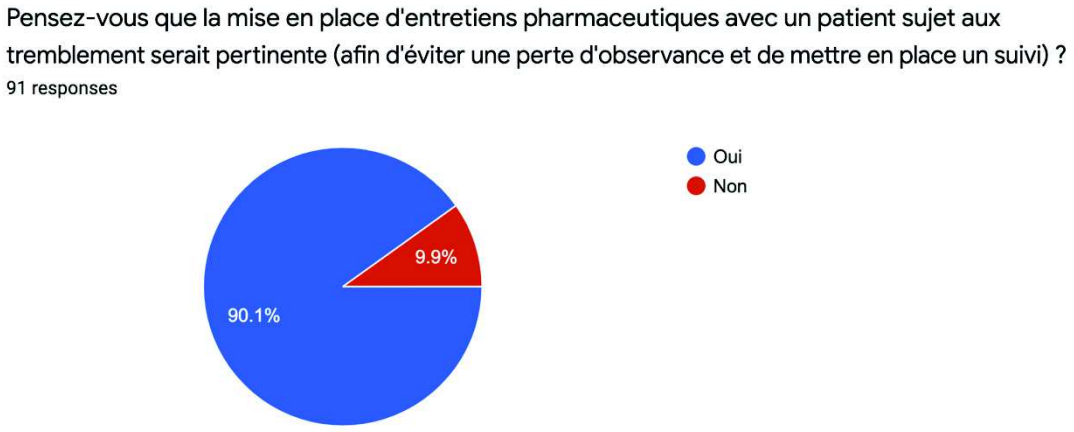
Ici le nombre de réponses est réduit à 84, la question ne concernant que les participants ayant répondu favorablement à la précédente. Les 4 premières options étaient prédéfinies, avec en plus la possibilité d'ajouter une réponse, d'où les réponses isolées 'en soulevant sa canne' et 'NA' signifiant que le participant n'a pas saisi de texte. Plusieurs réponses étaient possibles selon si les participants avaient remarqué les tremblements de plusieurs façons ou chez différents patients. 25 ont répondu 'lors de la signature/du remplissage d'un chèque', 20 'lorsque vous leur avez tendu un objet', 32 'lorsqu'ils vous ont tendu un objet' et enfin 23 'au cours de la prise de mesure pour une orthèse'. Ce ne sont que des tremblements d'action ou posturaux, afin de correspondre aux tremblements iatrogènes. Cette question permet de mettre en avant les différents contextes dans lesquels les tremblements peuvent être observés à l'officine, on remarque également qu'aucune situation ne se démarque vraiment des autres. Les occasions de les relever sont nombreuses et peu de tremblements peuvent passer inaperçus, que ce soit au comptoir ou durant la prise de mesures. Il restera à évaluer si oui ou non il serait pertinent d'aborder le sujet. Ayant accès à l'historique des patients réguliers, le pharmacien pourrait rechercher notamment tout type de traitement pour la maladie de Parkinson afin d'écarter

cette pathologie, pour ensuite se pencher vers les possibles molécules récemment introduites qui pourraient être responsables de tremblements iatrogènes, ce qui nous amène à la prochaine question.



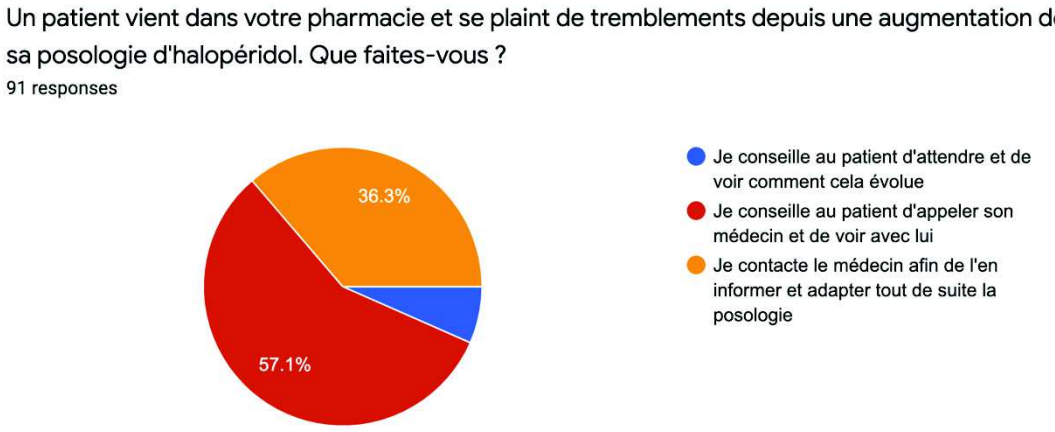
Nous retrouvons ici les 91 participants avec plusieurs réponses possibles parmi les cinq proposées, chacune citant une molécule, de cinq classes différentes. L'objectif était ici d'évaluer les connaissances sur les traitements pouvant causer des tremblements, toutes les réponses étant correctes. Sans surprise, le lithium, l'halopéridol et la rispéridone ont recueilli respectivement 80,2%, 75,8% et 82,4% de réponses, mais ces pourcentages chutent à 52,7% et 54,9% pour le métoclopramide et l'escitalopram. Un peu moins de la moitié des participants ne sont pas suspicieux de ces molécules, l'effet indésirable étant pourtant répertorié comme 'fréquent' dans le Vidal®. Le métoclopramide est une molécule isolée, mais l'escitalopram représente ici la famille des antidépresseurs, comprenant de nombreuses molécules pouvant provoquer des tremblements comme nous avons pu le voir précédemment. Il est important pour une prise en charge optimale de

connaître tous les traitements iatrogènes, afin de les répertorier rapidement et de faciliter le suivi du patient.



Ce suivi est, pour le moment, uniquement géré par le médecin traitant. Mais cela pourrait changer dans un futur proche, les pharmaciens étant amenés à endosser de nouvelles missions, dont une qui nous intéresse tout particulièrement dans la prise en charge des tremblements iatrogènes : les entretiens pharmaceutiques. Ceux-ci sont pour le moment restreints à certaines pathologies, avec un nombre précis de séances à l'année. Il serait toutefois envisageable d'étendre cette procédure aux patients souffrant d'effets indésirables ayant un fort impact sur l'adhésion thérapeutique. Cela se ferait, bien sûr, sans rémunération de l'état, contrairement aux entretiens pour les patients asthmatiques par exemple. C'est peut-être ce facteur qui fait que 9,9% des pharmaciens ont répondu 'non' à la pertinence de leur mise en place, ou encore le fait que cela nécessite du temps ou un espace aménagé dont ils ne disposent pas toujours pour certains. Une écrasante majorité voit toutefois un intérêt dans la mise en place d'un suivi rapproché des patients, qui pourrait permettre d'améliorer leur qualité de vie et donc de renforcer l'observance

des traitements en cours, en mettant à profit la relation de confiance existant entre le patient et son pharmacien. Il est nécessaire de prendre le temps d'écouter l'histoire de la maladie du patient tout en parcourant l'historique de ses délivrances de médicaments afin de remonter jusqu'au traitement causant l'effet indésirable. Il faut aussi insister sur la nécessité de continuer le traitement jusqu'à avoir abordé le sujet avec le médecin, il n'est pas question de changer la posologie du patient, mais bien de le rassurer et de le guider pour mettre un terme à ses tremblements le plus rapidement possible, ce qui nous mène à notre dernière question.



L'objectif ici est de jauger le degré d'urgence, l'importance qu'accorde les participants du sondage à l'arrêt ou à la modification rapide du traitement. 6,6% d'entre eux ne jugent pas nécessaire de réagir rapidement, et conseilleraient d'attendre et de suivre l'évolution des tremblements. 57,1% ont répondu 'je conseille au patient d'appeler son médecin et de voir avec lui', et 36,3% appelleraient eux-mêmes le médecin sans attendre. Quelques pharmaciens semblent ici sous-estimer l'importance des tremblements du patient. Ceci dit, certains voyant leur médecin tous les mois (surtout en ce qui concerne les traitements

psychotropes comme c'est ici le cas), la prise en charge se ferait dans les semaines à venir, ce qui pourrait s'avérer suffisant. La majorité conseillerait cependant au patient de contacter rapidement leur médecin afin de l'en informer. Ainsi, leur rendez-vous pourrait être avancé et la prise en charge n'en serait que plus efficace. Enfin, plus d'un tiers des participants ont répondu qu'ils appelleraient directement le médecin. Le fait d'échanger sur le sujet entre professionnels de santé et de faire appel aux compétences du pharmaciens, notamment pour aider à déterminer la (ou les) molécule(s) pouvant être incriminée(s), peut grandement améliorer la prise en charge pour le patient. En effet, il pourrait en résulter une adaptation posologique ou une prise de contact du médecin par le patient bien plus rapide, permettant ainsi d'éclaircir la situation au plus vite.

Comme nous avons pu le constater au travers des réponses à ce sondage, les possibilités d'implication du pharmacien sont importantes et la volonté d'aider dans la prise en charge des patients est bien présente. Certains obstacles peuvent être un frein à la mise en place d'entretiens, tels que l'absence d'un espace de confidentialité, un manque de temps, ou simplement un manque de prévention et de communication sur les tremblements iatrogènes. Toujours est-il que les pharmaciens ont bien conscience de la gêne occasionnée par cet effet indésirable ainsi que de ses conséquences sur la qualité de vie des patients. Leur rôle est tout indiqué dans le suivi de ces derniers et mettre en place de courts entretiens ne serait finalement rien de plus qu'une extension du travail qu'ils effectuent déjà au comptoir, avec une recherche approfondie qui pourrait déboucher sur une proposition de solution auprès du médecin.

5. Conclusion

Au-delà du caractère handicapant des tremblements qui semble évident, nous avons pu mettre en lumière leur caractère révélateur au travers des cas cliniques que nous avons traités. Bien qu'ils soient à l'origine d'une gêne plus ou moins importante risquant d'entraîner une perte d'adhérence thérapeutique, ils peuvent être mis à profit pour rechercher d'autres pathologies ou troubles sous-jacents, jusque-là non diagnostiqués. C'est un effet indésirable courant, mais qui peut passer inaperçu selon les circonstances dans lesquelles il s'exprime, il convient donc d'y prêter une attention particulière et de ne pas le catégoriser comme un banal effet indésirable. L'officine est l'endroit idéal pour entamer la discussion avec le patient, ce dernier étant dans un espace confidentiel, en relation avec un professionnel de santé avec lequel il est habitué à converser et en qui il a confiance. Il n'est bien évidemment pas question de poser un diagnostic, mais il est important de savoir aiguiller le patient ainsi que lui faire comprendre l'importance de la prise en charge de ses tremblements. Les classes pharmacologiques responsables de cet effet indésirable et les pathologies pouvant les potentialiser étant nombreuses, il ne fait aucun doute que tous les pharmaciens d'officine seront confrontés à des tremblements de leur patientèle au cours de leur carrière. Les opportunités de prise en charge à l'officine seront certainement amenées à évoluer dans les années à venir, possiblement avec un éventuel élargissement des cas pour lesquels les entretiens pharmaceutiques sont préconisés. Les recherches sur de nouveaux traitements correcteurs étant nombreuses, nous sommes en mesure d'espérer que leur commercialisation s'accompagnera de campagnes de sensibilisation envers les tremblements, afin d'améliorer le confort de nombreux patients.

Bibliographie

Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez JAG., Jiménez-Jiménez FJ. (2020) Current and Future Neuropharmacological Options for the Treatment of Essential Tremor. *Curr Neuropharmacol*, 18(6), 518-537.

Arbaizar B., Gómez-Acebo I., Llorca J. (2008) Postural induced-tremor in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci,* 62(6), 638-45.

Arshaduddin M., Kadasah S., Al Deeb S., Al Moutaery K., Tariq M. (2005) Exacerbation of harmaline-induced tremor by imipramine. *Pharmacol Biochem Behav*, 81(1), 9-14.

Baek JH., Kinrys G., Nierenberg AA. (2014) Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 129(1), 17-23.

Barbosa MT., Caramelli P., Maia DP., et al. (2006) Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord*, 21(6), 800-808.

Caisse nationale de l'Assurance Maladie, Medic'AM annuel 2017, tous régimes. Médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie au cours de l'année 2017. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medic_AM_annuel_2017_tous_regimes.zip, consulté le 20 juin 2020.

Calzetti, S., Sasso, E., Baratti, M., Fava, R. (1990) Clinical and computer- based assessment of long-term therapeutic efficacy of propranolol in essential tremor. *Acta Neurol Scand*, 1990, 392-396.

Connor GS, Edwards K, Tarsy D. (2008) Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmaco,* 31, 97-103.

Corena-McLeod, M. (2015) Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone. *Drugs R D*, 15(2), 163-74.

Correia C., Vicente A. (2007) Pharmacogenetics of risperidone response and induced side effects. *Person Med*, 4, 271–293.

De Germay S., Montastruc F., Carvajal A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J-L. (2020) Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*, 70, 55-59.

Elble R.J. (2010) *The encyclopedia of movement disorders*, Elsevier Ltd. 135-136.

Elble RJ. (2000) Origins of tremor. *Lancet Neurol*, 355(9210), 1113-1114.

Finley PR., Warner MD., Peabody CA. (1995) Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet*, 29, 172-191.

Geddes JR., Burgess S., Hawton K., Jamison K., Goodwin GM. (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161, 217-222.

Gengo F.M., Ulatowski J.A., McHugh W.B. (1984) Metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol concentrations and reduction in essential tremor. *Clin Pharmacol Ther*, 36(3), 320-325.

Germann, D., Kurylo, N., Han, F. (2012) Risperidone. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 37, 313-361.

Gitlin M. (2016) Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*, 2016 (4), article 27.

Gomeza J., Zhang L., Kostenis E., Felder C., Bymaster F., Brodkin J., et al. (1999). Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M_4 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(18), 10483-10488.

Goumentouk AD., Hurwitz TA., Zis AP. (1989) Primidone in drug-induced tremor. *J Clin Psychopharmacol*, 9(6), 451.

Hayes JF., Pitman A., Marston L., Joseph F., Walters K., R. Geddes J., et al. (2016) Self-harm, Unintentional Injury, and Suicide in Bipolar Disorder During Maintenance

Mood Stabilizer Treatment: A UK Population-Based Electronic Health Records Study. *JAMA Psychiatry*, 73(6), 630-637.

Hou L, Heilbronner U., Degenhardt F., Adli M., Akiyama K., Akula N., et al. (2016) Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *Lancet Neurol*, 387, 1085-1093.

Jamison KR., Gerner RH., Goodwin FK. (1979) Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. *Arch Gen Psychiatry*, 36, 866-869.

Jamora D., Lim S-H., Pan A., Tan L., Tan E-K. (2007) Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord*, 22(1), 130-3.

Jeffrey Elias W., Shah B. (2014). Tremor. *JAMA Psychiatry*, 311(9), 948-954.

Jimenez-Jimenez F.J., García-Ruiz P.J., Cabrera-Valdivia F. (1994) Nicardipine versus propranolol in essential tremor. *Acta Neurol*, 16(4), 184-188.

Jiménez-Jiménez FJ., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez JAG. (2020) An Update on the Neurochemistry of Essential Tremor. *Curr Med Chem*, 27(10), 1690-1710.

Holm KJ., Markham A. (1999) Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*, 57(4), 607-31.

Koller W.C., Vetere-Overfield B. (1989) Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*, 39(12), 1587-1588.

López del Val L.J., Santos S. (2003) Gabapentina en el tratamiento del temblor. *Rev Neurol*, 36(4), 322-326.

Lore C. (2000) Risperidone and withdrawal dyskinesia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(8), 941.

Marshal KC. *Handbook of the spinal cord*, éditions R.A. Davidoff, 1983.

Mathen D., Marsden CD., Bhatia KP. (1999) SSRI-induced reversal of levodopa benefit in two patients with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord,*14(5), 874-876.

Meltzer H., Matsubara S., Lee J. (1989) The ratios of serotonin-2 and dopamine-2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*, 25(3), 390-392.

Morgan JC., Kurek JA., Davis JL., Sethi KD. (2017) Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2017(7), 442.

Morgan JC., Sethi KD. (2005) Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*, 4(12), 866-876.

Munhoz RP., Bertucci Filho D., Teive HA. (2017) Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurol Sci*, 38, 319-324.

Pringsheim T., Doja A., Belanger S., Patten S. (2012) Les recommandations thérapeutiques relatives aux effets secondaires extrapyramidaux associés à l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*, 17(Suppl B),22-30.

Roberts MD. (1999) Risperdal and parkinsonian tremor. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(3), 230.

Schou M. (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 9-13.

Serrano-Dueñas M. (2002) Fluoxetine-induced tremor: clinical features in 21 patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 8(5), 325-327.

Shin H-W., Chung SJ. (2012) Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*, 8(1), 15-21.

Susatia F., Fernandez H. (2009) Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol*, 2009(11), 162-9.

Thomson SR., Chogtu B., Bhattacharjee D., Agarwal S. (2017) Extrapyramidal Symptoms Probably Related to Risperidone Treatment: A Case Series. *Ann Neurosci*, 24(3), 155-163.

Vaziri, Z., Abbassian, H., Sheibani, V., Haghani, M., Naz- eri, M., Aghaei, I., et al. (2015) The therapeutic potential of Berberine chloride hydrate against harmaline-induced motor impairments in a rat model of tremor. *Neurosci Lett*, 590, 84-90.

Ward K.M., Citrome L. (2018) Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia - Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurol Ther*, 2018(7), 233-248.

Weiden PJ. (2007) EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract*, 13(1), 13-24.

Wernicke JF. (1985) The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46**,** 59-67.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



IMBERT Thibault

Les tremblements associés aux psychotropes et la place du pharmacien dans leur prise en charge : étude de cas cliniques et de la littérature

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 81 p.

RESUME

Les tremblements constituent un effet indésirable couramment rencontré à l'officine, souvent complexifié par de multiples étiologies. Ils peuvent se révéler gênants, voire handicapants pour le patient y étant sujet. L'observance pouvant être fragilisée, il est important d'en déceler l'origine et d'agir rapidement. Les molécules pouvant engendrer des tremblements sont nombreuses et l'on retrouve les psychotropes (fortement consommés en France) parmi les familles les plus pourvoyeuses.

Nous nous intéressons au cours de ce mémoire à trois cas cliniques variés, ciblés chacun sur une molécule d'une classe différente afin de mettre en lumière l'intérêt de diagnostiquer les tremblements ainsi que leur caractère révélateur de certaines pathologies sous-jacentes. Sont également passés en revue les facteurs de risque, les différentes classes n'étant pas abordées au cours de cas cliniques, les traitements correcteurs ainsi que les possibilités de prise en charge, en se basant sur des articles validés et plébiscités par la communauté scientifique.

La discussion s'articule autour d'un sondage réalisé auprès de pharmaciens de la région Normandie et traite de l'épidémiologie, de leur perception de cet effet indésirable et de sa prise en charge à l'officine.

MOTS CLES : Tremblements – Psychotropes – Neuroleptiques – Antidépresseurs - Lithium

---

JURY

Président : SKIBA Malika, Enseignante-Chercheur en Pharmacie Galénique

Membres : MARTIN Anne-Sophie, Docteur en Psychiatrie

GARGALA Gilles, Enseignant-Chercheur en Parasitologie

TEYNIE Anne, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 12 février 2021