

Hémiballisme sous cinnarizine

Noëmi Roos*, pharmacienne diplômée fédérale; PD Dr méd. Stefan Weiler*

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

* Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Suites de l'EMI:	Hospitalisation
Evolution:	Rétablissement
Relation de causalité:	Probable

Le cas clinique

Le patient âgé de 90 ans atteint de vertiges depuis des années et d'un syndrome douloureux lombo-spondylogène prenait, en plus de Arlevert® (cinnarizine/diménhydrinate), une capsule de Cinnageron® (75 mg de cinnarizine) par jour, ainsi que 50 mg de Palexia® (tapentadol) en cas de douleurs. Arlevert® et Cinnageron®, deux préparations contenant de la cinnarizine, étaient employés pour le traitement des vertiges. Après le doublement de la dose journalière de Cinnageron®, le patient a soudainement été en proie à une perte de contrôle des membres du côté gauche, avec mouvements non coordonnés et brusques et difficultés d'élocution. Les mouvements étaient si violents que le patient s'est cogné le bras et la jambe gauches à plusieurs reprises, causant des écorchures et hématomes. Le patient a été hospitalisé en raison de l'hémiballisme du côté gauche, associé à un risque de se blesser. Les médicaments pris par le patient à son admission à l'hôpital sont répertoriés dans le tableau 1.

Une hémorragie cérébrale et une ischémie cérébrale ont pu être exclues sur la base de l'examen radiologique. Cinnageron®, Arlevert® et Palexia® ont été arrêtés. Une tentative de traitement par 5 mg de Akineton®

(bipéridène) a été initiée, ce qui n'a que très légèrement amélioré les symptômes. Le lendemain, les mouvements choréiques avaient disparu.

Parmi les autres comorbidités du patient figuraient une artériosclérose généralisée et une hypertension artérielle. Le taux de créatinine à l'admission était élevé (120 µmol/l, DFGe 40 ml/min/1,73 m² selon BIS1).

Evaluation de pharmacologie clinique

Le principe actif cinnarizine est un antagoniste sélectif du calcium employé en cas de troubles cochléaires et vestibulaires, tels que les acouphènes, les vertiges, le nystagmus et la maladie de Menière [1, 2]. La cinnarizine a des propriétés antihistaminiques et inhibe la vasoconstriction périphérique par blocage sélectif de l'afflux de calcium dans les cellules musculaires dépolarisées. En outre, la cinnarizine réduit l'effet vasoconstricteur de la dopamine et d'autres hormones vasoactives, telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la sérotonine et l'angiotensine. L'effet antivertigineux résulte de l'inhibition de la stimulation de l'appareil vestibulaire. La dose journalière maximale de Cinnageron® est de 150 mg (1 capsule à 75 mg 2x par jour). Chez le patient décrit, la dose recommandée a été dépassée en raison de la prise concomitante de Arlevert®, qui contient également de la cinnarizine.

Selon l'information suisse sur le médicament de Cinnageron® et Arlevert®, la cinnarizine est contre-indiquée chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux ou une maladie de Parkinson, et elle devrait être employée avec précaution particulièrement chez les patients âgés [1]. La cinnarizine est fortement métabolisée par le foie, faisant avant tout intervenir l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Environ un tiers de la cinnarizine est éliminé par voie rénale sous forme de métabolites. Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 4-6 heures et plus de 90% de la substance est éliminée du corps après environ 1 jour. Chez le patient décrit, les symptômes n'étaient plus présents 1 jour après l'arrêt des préparations, ce qui concorde bien avec la cinétique d'élimination du principe actif.

En cas de surdosage de cinnarizine, on observe le plus souvent des symptômes extrapyramidaux, des altérations de la conscience, des vomissements et une hypotension. Aux doses thérapeutiques de Cinnageron®,



Noëmi Roos



Stefan Weiler

Tableau 1: Médication à l'admission.

Cinnageron® (cinnarizine) 75 mg	1-0-1
Arlevert® (cinnarizine/diménhydrinate) 20/40 mg	1-1-1
Betaserc® (bétahistine) 24 mg	1-0-0
Symfona® (extrait sec de feuilles de ginkgo biloba) 120 mg	1-0-0
Relaxane® (extrait sec de racines de pétalesite, racines de valériane, passiflore et feuilles de mélisse)	1-1-1
Aspirine Cardio® (acide acétylsalicylique) 100 mg	1-0-0
Amlodipin Sandoz® (amlodipine) 5 mg	1-0-0
Coversum N combi® (périndopril/indapamide) 5/1,25 mg	1-0-0
Palexia® (tapentadol) 50 mg	En cas de besoin
Mephadolor® (acide méfénamique) 500 mg	En cas de besoin

Tableau 2: Substances pouvant déclencher des mouvements choréiques (adapté selon [3]).

Antagonistes calciques	Cinnarizine, flunarizine, vérapamil
Substances dopaminergiques	Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase, agonistes de la dopamine, lévodopa
Substances induisant un blocage de la dopamine	Anticholinergiques, neuroleptiques
Substances induisant une déplétion de la dopamine	Réserpine
Anticonvulsivants	Carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, phénytoïne, valproate
Stimulants du système nerveux central	Cocaïne, amphétamine, méthylphénidate
Autres	Opiacés, antihistaminiques

des dyskinésies, des troubles extrapyramidaux, un parkinsonisme et des tremblements ont été décrits avec une fréquence de <0,01%. Toutefois, les symptômes extrapyramidaux sous cinnarizine, tels que tremblements, rigidité musculaire et hypokinésie, sont plus probables chez les patients âgés et à une dose supérieure à 150 mg. En Suisse, les préparations autorisées contenant de la cinnarizine sont Cinnageron®, Arlevert® et Stugeron®.

Une sélection de substances classiques pouvant déclencher des mouvements choréiques est présentée dans le tableau 2 [3].

Dans les pays où cette substance était massivement prescrite, en Espagne par exemple, la cinnarizine était l'une des causes les plus fréquentes de parkinsonisme iatrogène [4, 5]. Déjà en 1988, des troubles extrapyramidaux ont été décrits par un centre de pharmacovigilance espagnol [6]. Le parkinsonisme était déjà survenu à des doses journalières inférieures à 150 mg. L'effet extrapyramidal de la cinnarizine est en partie attribuable à sa similitude structurelle avec certains neuroleptiques antidopaminergiques. Dans la plupart des cas, les symptômes ont régressé en quelques jours après l'arrêt de la substance [7].

Le tapentadol (Palexia®), un agoniste des récepteurs opioïdes et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, peut lui aussi occasionnellement conduire à des contractions musculaires involontaires ainsi qu'à une ataxie. Les antihistaminiques, tels que le diménhydrinate contenu dans la préparation combinée Arlevert®, peuvent également provoquer des dyskinésies. Un effet additif des différentes substances, résultant en un déséquilibre dopaminergique, est également concevable. En raison de la physiopathologie avec blocage ou déplétion dopaminergique (tab. 2), les troubles moteurs en tant qu'effet médicamenteux indésirable (EMI) de certaines substances précises sont très vrai-

semblablement dose- ou concentration-dépendants. Compte tenu de la variabilité interindividuelle du seuil critique dépendant de facteurs de risque non médicamenteux et des réserves, la survenue de cet EMI est toutefois plausible même à dose thérapeutique.

Outre la prise de Arlevert® et Palexia®, il existe une relation temporelle étroite entre l'augmentation de la dose de Cinnageron® et la survenue des symptômes décrits avec hémiballisme du côté gauche. Au vu de l'amélioration constatée suite à l'arrêt des substances citées, la régression des symptômes peut être interprétée comme un déchallenge positif. Dans le cadre du diagnostic différentiel, des lésions hémorragiques ou ischémiques ont pu être exclues chez ce patient.

En cas d'utilisation de différentes préparations contenant le même principe actif, la cinnarizine contenue dans Cinnageron® et Arlevert® dans le cas présent, la prudence est de mise quant au dépassement de la dose journalière maximale et donc aux effets dose-dépendants. De façon générale, avant l'ajout de nouveaux médicaments, il convient de passer en revue la médication actuelle et de vérifier s'il y a des redondances au niveau des principes actifs et des classes de substances. Chez les personnes âgées, l'utilisation prolongée de médicaments devrait régulièrement faire l'objet d'une évaluation bénéfices-risques.

Au regard de la relation temporelle, de la documentation disponible dans les différentes informations sur le médicament et de la littérature spécialisée ainsi que des facteurs de risque (dépassement de la dose journalière recommandée, âge, thérapie au long terme, prise de plusieurs substances pouvant déclencher des mouvements choréiques) et des causes alternatives pouvant être exclues, la causalité entre la survenue de l'EMI et la prise de Cinnageron® (cinnarizine), Arlevert® (cinnarizine/diménhydrinate) et Palexia® (tapentadol) a globalement été jugée probable selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Remerciements

Nous remercions Mme Nicole Rothen, médecin en médecine interne générale à La Chaux-de-Fonds, pour sa révision de la traduction française.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
PD Dr méd. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[stefan.weiler\[at\]usz.ch](mailto:stefan.weiler[at]usz.ch)