



**Julie Grenier,**  
B. Pharm., M. Sc.,  
pharmacienne au  
Groupe Lavoie Pharmacie.

Révision scientifique :  
Josée Ricard, B. Pharm., M.Sc., M.B.A.,  
pharmacienne au CHUL

### Objectifs pédagogiques

- ✓ Connaître les questions pertinentes afin de cerner un tremblement induit par les médicaments.
- ✓ Définir les différents types de tremblements en fonction de la classification par caractéristique clinique.
- ✓ Déterminer les médicaments susceptibles d'engendrer des tremblements.
- ✓ Identifier les options de traitement pharmacologiques et non pharmacologiques pour chacun des médicaments inducteurs de tremblements.

# Tremblements induits par les médicaments

## Dossier clinique

A.C., 30 ans, est un nouveau client de votre pharmacie. Au début de ses études collégiales, un trouble d'anxiété généralisée a été objectivé par son médecin. Depuis plusieurs années, il traverse occasionnellement des épisodes d'insomnie. Ces derniers surviennent lors de périodes de stress plus prononcé. Il souffre de dépression majeure pour laquelle la paroxétine, la venlafaxine, puis la mirtazapine ont engendré une réponse partielle. La lamotrigine a été tentée pour stabiliser l'humeur, mais cessée en raison d'un rash. Son médecin lui a prescrit du méthylphénidate à courte durée d'action pour stimuler son état d'éveil. Il bénéficie du régime d'assurance médicaments.

### Antécédents

- Trouble d'anxiété généralisée
- Dépression majeure

**Intolérance :** Lamotrigine

**Ø Allergie**

**Arrêt tabagique il y a quatre ans**

### Médication actuelle

- Paroxétine 30 mg die
- Bupropion 300 mg die
- Lorazépam 1 mg hs prn
- Zopiclone 7,5 mg hs prn
- Méthylphénidate 20 mg TID prn

Les tremblements peuvent être causés par une multitude de facteurs. Ils sont parfois aussi associés à la prise de médicaments. La reconnaissance d'une cause médicamenteuse à ce problème très prévalent est un défi d'autant plus grand qu'il n'existe aucune norme diagnostique. Les tremblements peuvent être embarrassants pour la personne atteinte. Ils peuvent même la gêner dans ses activités quotidiennes, d'où l'importance de les identifier rapidement et adéquatement<sup>1-3</sup>.

### Définition d'un tremblement et étiologie

Les tremblements sont des mouvements musculaires involontaires, communs et anormaux qui peuvent être mis en évidence par un examen physique de routine. Ils s'observent par une oscillation d'un membre<sup>2,4-8</sup>. Ils peuvent s'amorcer dans une partie du corps et progresser vers les autres parties, ou encore se manifester dans plusieurs extrémités simultanément<sup>2</sup>.

Des tremblements dits « physiologiques » peuvent se produire lors d'une période de stress, d'émotions fortes et de fatigue physique. Chez un individu calme et reposé, la plupart de ces manifestations diminuent, voire disparaissent pendant le sommeil. Les tremblements peuvent être transitoires et se résorber au fil du temps, ou, au contraire, se chroniciser et progresser<sup>2</sup>.

Les tremblements dits « pathologiques » peuvent avoir plusieurs étiologies<sup>2,9</sup>. La plupart sont associés à des affections neurologiques et à des perturbations métaboliques (abus d'alcool, hyperthyroïdie et hypoglycémie)<sup>2,10</sup>. Les substances qui modulent l'activité de la membrane neuronale, comme le GABA, l'acétylcholine, la norépinéphrine, le glutamate et la sérotonine, peuvent être également impliquées lors de tremblements<sup>9</sup>. Un déficit en vitamines et minéraux (thiamine, magnésium) et plusieurs médicaments sont susceptibles d'engendrer cet effet indésirable<sup>2</sup>.

### Prévalence, dépistage et diagnostic

Les femmes seraient plus à risque de présenter des tremblements que les hommes, sans raison apparente à l'heure actuelle<sup>3</sup>. Par ailleurs, ils peuvent survenir à tout âge, mais ils semblent davantage présents avec le vieillissement<sup>2,10,12</sup>. L'âge d'apparition, soit avant ou après 40 ans, peut donner certains indices sur l'étiologie<sup>2</sup>. Les tremblements en pédiatrie sont peu compris et ont un potentiel sérieux. Les enfants atteints doivent être adressés rapidement à des spécialistes afin d'écartier toutes causes neurologiques graves<sup>2</sup>.

La vérification des antécédents de maladies endocrines, neurologiques ou métaboliques, au même titre qu'une hypothèse de démence et une infection au VIH, sont incluses dans la démarche diagnostique<sup>1,10</sup>. Le tremblement induit par les médicaments (TIM) est diagnostiqué par exclusion du tremblement essentiel et de la maladie de Parkinson. Le parkinsonisme engendré par les médicaments est un symptôme et s'avère différent de la maladie de Parkinson, pathologie dégénérative. Afin de différencier les TIM des autres étiologies possibles, un historique pharmacologique complet est primordial<sup>2,5,7,8,10,11,12</sup>. Cinq éléments permettent de distinguer les différents types de tremblement : les parties du corps impliquées, les conditions dans lesquelles les tremblements s'amplifient ou diminuent, la fréquence des mouvements (lents, soit moins de six mouvements par seconde [Hz] ou rapides, soit de plus de 6 Hz), la régularité des mouvements (régulière ou saccadée) et leur amplitude (fine ou grossière)<sup>12</sup>.

### Classification des tremblements

On peut classer les tremblements en deux types : tremblements de repos et d'action<sup>4,6,7</sup>.

#### Les tremblements de repos

Ce type de tremblements survient dans une partie du corps immobile et ne faisant aucun effort contre la gravité, par exemple un sujet assis avec les bras posés sur lui, en l'absence de toutes activités volontaires<sup>2,4-7</sup>. La vitesse oscille entre 3-6 Hz<sup>4,11</sup>. Ce sont donc des tremblements de basse fréquence. L'amplitude diminue avec le mouvement, mais augmente lorsqu'une partie du corps autre que celle atteinte s'active<sup>4,11</sup>. Le tremblement de repos est accentué par un état de stress et atténué par un état de calme<sup>4,6,7</sup>. La

maladie de Parkinson est caractérisée par ce type de tremblements<sup>2</sup>.

#### Les tremblements liés à l'action

Quatre types de tremblements sont répertoriés dans cette catégorie : posturaux, isométriques, cinétiques et liés à une tâche<sup>2,4,6</sup>. Dans le tremblement postural, le membre est maintenu dans une position contre la gravité, par exemple dans une extension soutenue<sup>2,4,5</sup>. Le tremblement cinétique (simple ou d'intention) survient pendant le mouvement volontaire. D'une fréquence souvent plus faible que 5 Hz, il se produit dans la dernière partie d'un mouvement dirigé vers une cible<sup>11</sup>. Dans le type isométrique se produisent des contractions musculaires volontaires sans mouvements, par exemple lors d'une poignée de mains<sup>2,4,6</sup>. Plus rarement, le type lié à la tâche survient lors d'une activité spécifique, comme jouer de la musique ou écrire<sup>2,4</sup>.

Le **tableau 1** résume les différentes caractéristiques cliniques et étiologiques des tremblements.

#### Les tremblements secondaires aux médicaments

Bien qu'il passe parfois inaperçu, le tremblement représente un effet indésirable possible des médicaments. Il peut être aussi lié à une toxicité médicamenteuse ou à un sevrage trop rapide<sup>2</sup>. Il existe une panoplie de médicaments pour lesquels cet effet a été documenté. Pour cette raison, une cause médicamenteuse doit toujours être suspectée. Le TIM est observable tant au repos qu'en action, que ce soit le type postural ou d'intention. Il est habituellement rapide, soit de 6 à 10 Hz<sup>2,12</sup>. Le TIM s'observe de façon épisodique (survenant en rafale), inter-

Publié grâce à une subvention sans restrictions de



mittente (survient, puis cesse avec l'activité) ou sporadique (occasionnel). Il tend à disparaître pendant le sommeil. Il s'accroît cependant lors de mouvements volontaires ou de stress émotionnel. Il affecte spécifiquement les mains, les bras, la tête ou les paupières<sup>12</sup>. La plupart du temps, il est symétrique, exception faite du tremblement parkinsonien qui se manifeste unilatéralement dans une extrémité, progresse dans celle-ci, avant de s'étendre de façon bilatérale<sup>2</sup>. Le tremblement toxique est associé à d'autres signes cliniques d'intoxication au niveau du système nerveux central et il peut être détectable par des concentrations sériques.

Une relation temporelle entre le début de la prise d'un médicament et l'apparition du TIM est un indice en soi. Le délai d'apparition peut varier de quelques jours à plusieurs mois<sup>10</sup>. Une relation liée à la dose est un autre indice. Ainsi, le tremblement peut devenir apparent à la suite de l'augmentation rapide de la dose ou lors de doses élevées<sup>10</sup>. Le **tableau II** présente différents exemples de médicaments pouvant entraîner un TIM<sup>7</sup>. L'administration concomitante de médicaments pouvant potentiellement causer un tremblement doit aussi être considérée<sup>11</sup>.

#### ● **Bronchodilatateurs**

Le salbutamol est un agoniste  $\beta$ -adrénergique dont l'utilisation largement répandue en fait l'une des premières substances inductrices de tremblements<sup>6-8,11</sup>. De 7 % à 20 % des personnes ressentent cet effet indésirable. Le tremblement est proportionnel à la dose et semble plus fréquent avec la forme orale qu'avec la forme inhalée<sup>14</sup>. Bien que la voie orale soit moins utilisée de nos jours, le risque de TIM demeure réel dans le cas où le nombre d'inhalations est élevé, comme dans le traitement du bronchospasme aigu. La présentation caractéristique est un tremblement fin des muscles squelettiques, particulièrement au niveau des mains<sup>25</sup>. Le salmétérol, avec sa demi-vie plus longue, est associé à une incidence moindre de tremblement que le salbutamol, soit 1 % à 7 %<sup>11</sup>. Une tolérance peut se développer lors d'une utilisation chronique<sup>11</sup>.

#### ● **Neuroleptiques**

De 15 % à 60 % des personnes recevant un antipsychotique comme la prochlorpérazine ou l'halopéridol peuvent expérimenter un parkinsonisme secondaire<sup>3</sup>. Les réactions extrapyramidales (REP) sont des effets indésirables connus des neuroleptiques de première génération. Elles se manifestent entre autres par un tremblement de repos ou postural<sup>6,7,8,10,11,14</sup>. D'autres symptômes tels que la rigidité, les mouvements saccadés et le « pill rolling » surviennent assez rapidement, parfois en deçà de 30 jours, et sont liés à la dose<sup>14</sup>. Les REP surviennent lorsque la médication bloque environ 80 % des récepteurs dopaminergiques centraux. Les neuroleptiques typiques, particulièrement les incisifs, par blocage spécifique des récepteurs D2, créent une augmentation des récepteurs D1 dans la voie nigrostriatale. Les neuroleptiques atypiques ont une affinité moindre pour les récepteurs D2, mais supérieure pour les D1, en plus d'une affinité pour les 5-HT<sub>2A</sub>. Pour ces raisons, ils sont moins susceptibles d'induire un parkinsonisme secondaire<sup>15</sup>. En présence de REP, la cessation de l'agent ou le changement pour un neuroleptique atypique paraît la solution la plus accessible.

Après une exposition de quelques mois, voire quelques années, les neuroleptiques peuvent causer d'autres troubles du mouvement dont la présentation est différente. Cet ensemble est connu sous l'appellation « dyskinésie tar-

dive »<sup>11,14</sup>. Parmi les symptômes, les tremblements sont de type postural, avec une fréquence de 3 à 5 Hz, mais ils surviennent aussi au repos et lors d'un mouvement dirigé. L'amplitude des mouvements est plus grande et nuit à l'activité quotidienne<sup>11</sup>. Les réactions extrapyramidales d'installation tardive peuvent être irréversibles. La vigilance reste de mise également pour les dyskinésies tardives, surtout si on administre des doses plus élevées, ou chez une personne vulnérable comme la personne âgée<sup>3,14,15</sup>.

#### ● **Antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur**

L'amitriptyline peut engendrer un TIM postural au niveau des mains et exacerber le tremblement physiologique<sup>11</sup>. Ces effets peuvent aussi impliquer d'autres antidépresseurs tricycliques. Ils sont attribués à l'inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette famille d'antidépresseurs présente une forte affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques, muscariniques (M1) et histaminiques (H1)<sup>16</sup>. L'imipramine induit un tremblement qui semble bien répondre aux antagonistes  $\beta$ -adrénergiques. Avec les bêta-bloquants, le tremblement peut diminuer au fil du temps<sup>11</sup>.

Avec les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des tremblements sont observables chez près de 20 % des personnes. Ainsi, un tremblement postural ou d'action, d'une fréquence de 6-12 Hz, est décrit avec la fluoxétine<sup>11</sup>. Dans un rapport de cas, le TIM est apparu un à deux mois après son introduction et s'est résorbé un mois après l'arrêt de l'antidépresseur<sup>11</sup>. Plus récemment, un autre rapport de cas a été publié sur le citalopram<sup>17</sup>. Cette substance étant un puissant inhibiteur du recaptage de la sérotonine, les auteurs ont proposé que la hausse de sérotonine puisse inhiber l'activité dopaminergique centrale et expliquer cet effet indésirable<sup>17</sup>. Le tremblement est aussi une manifestation fréquente d'un sevrage à la suite d'une diminution précipitée de la dose ou de la cessation complète d'un ISRS. C'est aussi un symptôme possible du syndrome sérotoninergique. La vigilance dans ces circonstances permet de prendre les mesures appropriées pour améliorer la situation.

Le tremblement secondaire au lithium est bien documenté. Cliniquement, il est le désordre du mouvement le plus souvent observé, soit chez près de 30 % des personnes traitées<sup>4,10,11,12</sup>. Il peut être suffisamment inconfortable pour entraîner l'inobservance de la thérapie. Il se présente comme un mouvement irrégulier, saccadé et non rythmique des extrémités distales, qui varie en amplitude et en fréquence (8-12 Hz)<sup>11</sup>. Il s'observe souvent au niveau des mains, avec une fine amplitude. Les femmes y sont plus sujettes que les hommes<sup>11</sup>. Il débute habituellement tôt, lors de l'introduction de la molécule, mais il peut survenir à n'importe quel moment<sup>18</sup>. Il varie en intensité et en fréquence au cours de la journée, sans lien avec le moment de la prise<sup>18</sup>. Le mécanisme expliquant l'apparition de ce tremblement est inconnu et il survient à différentes concentrations sériques<sup>11</sup>. Un lien avec la dose est par contre établi chez certains sujets. Dans un autre contexte, une intoxication au lithium peut endommager le cervelet et causer des dommages permanents qui augmentent les risques du tremblement de type postural et d'intention<sup>7,26</sup>. L'association du lithium et d'un ISRS pourrait potentialiser le tremblement<sup>11</sup>. Pour traiter le TIM, il existe certaines options. Dans le cas où le tremblement inconfortable peu le patient, une période d'observation est privilégiée car, parfois, le tremblement s'estompe au fil du temps. Si le tremblement est trop gênant,

**Tableau I**

### Classification et caractéristiques des tremblements<sup>7,13</sup>

Type de tremblement	Fréquence	Amplitude
<b>Tremblement de repos</b> (p. ex., position assise ou couchée, les mains sur les cuisses)	Faible à moyenne (3-6 Hz)	Large, diminue lors d'un mouvement dirigé
<b>Tremblement d'action</b>		
<i>Postural</i> p. ex., bras tendus ou protrusion de la langue)	Moyenne à élevée (4-12 Hz)	Faible, augmente avec le mouvement
<i>Cinétique</i>		
Simple (p. ex., parler)	Variable (3-10 Hz)	Constante, indépendante du mouvement dirigé
D'intention (p. ex., épreuve du doigt vers le nez)	Faible (<5 Hz)	Augmente avec le mouvement dirigé
<i>Isométrique</i> (p. ex., pousser contre un mur)	Moyenne	Variable
<i>Lié à la tâche</i> (p. ex., jouer de la musique ou écrire)	Variable (4-10 Hz)	Variable

## Cas clinique

**Après un mois d'essai avec le méthylphénidate à courte durée d'action, A.C. revient à la pharmacie. Il se dit réellement satisfait des bienfaits associés à l'utilisation du méthylphénidate en ce qui concerne ses performances intellectuelles et professionnelles, mais il se sent beaucoup plus anxieux. Son humeur est plus dépressive et, à cet effet, son médecin envisage de lui prescrire du lithium pour stabiliser son humeur. Il craint que ce stabilisateur de l'humeur n'augmente le tremblement qu'il éprouve actuellement et qui semble s'être accentué depuis le début de la prise de méthylphénidate.**

une diminution de la dose est recommandée jusqu'à l'arrêt complet du lithium<sup>11</sup>. Le propranolol, antagoniste  $\beta$ -adrénergique non sélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque, peut être ajouté au lithium s'il est impossible de le retirer de la pharmacothérapie<sup>18</sup>. Il semble être le plus efficace des  $\beta$ -bloquants dans cette circonstance, bien qu'aucune étude récente ou comparative n'ait été publiée<sup>11</sup>.

#### ● **Agents cardiaques**

L'amiodarone peut induire un TIM par un mécanisme encore inconnu chez près d'un tiers des personnes traitées<sup>11</sup>. Il s'observe par un tremblement postural ou d'intention, avec une fréquence de 6 à 10 Hz. Les symptômes se développent parfois durant la première semaine de traitement, mais ils peuvent survenir n'importe quand<sup>11</sup>. Ils s'améliorent suivant la diminution de la dose ou la cessation de la médication, dans un délai d'environ deux semaines<sup>11</sup>. Le statut euthyroïdien doit être vérifié, puisqu'un désordre à ce niveau est une cause fréquente de tremblement chez les personnes sous amiodarone. La procainamide et la méxilétine ont aussi le potentiel de causer un TIM<sup>11</sup>.

Le pindolol, option pharmacologique pour le traitement du TIM, peut lui-même induire ou amplifier un tremblement existant. Il est de nature active ou de repos et survient dans les premières heures ou les premiers jours suivant l'introduction, pour se résorber 24 à 72 heures à la suite de l'arrêt de la thérapie<sup>11</sup>. Le mécanisme est en lien avec l'activité antagoniste  $\beta$ -adrénergique partielle de cette substance<sup>11</sup>.

#### ● **Anticonvulsivants**

L'acide valproïque induit un tremblement qui s'apparente au tremblement essentiel, mais peut aussi accentuer un tremblement sous-jacent<sup>11</sup>. Approximativement, le quart des personnes traitées présentent un tremblement postural dans les trois à six mois suivant l'instauration de la thérapie. Puisque cet effet semble lié à la dose, une diminution de celle-ci peut améliorer le tremblement<sup>7</sup>. L'amplitude du

tremblement tend à être plus grande avec les préparations standard, comparativement aux préparations à libération contrôlée. Les mécanismes proposés incluent la diminution de la décharge neuronale à hautes fréquences, des potentiels d'action dépendant du sodium et de la transmission gabaergique<sup>11</sup>. Le propranolol, l'amantadine ou l'acétazolamide ont déjà été essayés pour diminuer le tremblement dans le cas où l'acide valproïque ne peut être cessée<sup>11</sup>.

Des rapports de cas concernent aussi d'autres anticonvulsivants comme la phénytoïne, la gabapentine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine. La prégabaline a été associée à l'apparition d'un tremblement de type parkinsonien<sup>8,10,19</sup>. Bien que le mécanisme soit incertain, les propriétés antidopaminergiques ou un effet neurotoxique semblent être impliqués<sup>19</sup>. On ne peut prétendre que les agents plus récents soient plus sécuritaires à cet égard, puisque nous avons moins de recul quant à leur innocuité. Il est possible que des réactions croisées existent entre les nouveaux agents. Des interactions médicamenteuses impliquant les anticonvulsivants peuvent aussi causer un tremblement. La vigilance est appropriée afin de détecter les interactions possibles avec la gabapentine ou la prégabaline, lesquelles peuvent aussi être à l'origine d'un parkinsonisme induit par les médicaments<sup>19</sup>.

## Cas clinique

**A.C. a fait un essai avec le lithium. Son humeur s'est significativement améliorée. Le tremblement ne l'incommodé plus depuis que la dose a été augmentée à 300 mg au coucher. Vous communiquez avec le médecin pour proposer d'abaisser la dose afin de diminuer le tremblement, de le cesser complètement, ou de passer à la forme longue durée d'action du méthylphénidate. En effet, l'humeur générale de A.C. s'est améliorée, il dort mieux et a moins besoin de psychostimulant pour performer au travail. De plus, le lithium étant utilisé comme adjuvant de la dépression majeure, une dose plus faible pourrait convenir.**

#### ● **Agents gastro-intestinaux**

Le métoclopramide, inhibiteur des récepteurs dopaminergiques à action centrale, peut induire un tremblement de repos qui s'apparente au parkinsonisme. Il est l'une des causes les plus fréquentes de parkinsonisme induit par les médicaments<sup>3</sup>. Il survient plus souvent chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale et chez celles qui sont âgées, en raison de leur plus grande sensibilité aux effets centraux. Le mécanisme sous-jacent est attribué aux propriétés antidopaminergiques et cholinomimétiques<sup>11</sup>. La dompéridone est exempte de cet effet puisque son action est périphérique.

**Tableau II**

**Exemples de médicaments pouvant causer des tremblements<sup>12</sup>**

	Tremblement d'action ou postural	Tremblement d'intention	Tremblement de repos
Antiarythmiques	Amiodarone, méxilétiline, procainamide		
Antibiotiques, antiviraux, antifongiques		Vidarabine	Triméthoprime-sulfaméthoxazole, amphotéricine B
Antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur	Amitryptiline, imipramine, lithium, ISRS	Lithium	ISRS, lithium
Anticonvulsivants	Acide valproïque		Acide valproïque
Bronchodilatateurs	Salbutamol, salmétérol	Salbutamol, salmétérol	
Agents de chimiothérapie	Tamoxifène, cytarabine, ifosfamide	Cytarabine, ifosfamide	Thalidomide
Drogues	Cocaïne, éthanol, ecstasy, nicotine, amphétamines	Éthanol	Cocaïne, éthanol, ecstasy
Agents gastro-intestinaux	Métoclopramide, cimétidine		Métoclopramide
Hormones	Thyroxine, calcitonine, médroxy-progestérone	Épinéphrine	Médroxy-progestérone
Immunosuppresseurs	Tacrolimus, interféron alpha, cyclosporine	Tacrolimus, cyclosporine	
Méthylxanthines	Théophylline, caféine		
Neuroleptiques	Typiques et atypiques		Typiques et atypiques

La cimétidine est reconnue pour des effets sur le système nerveux central. Elle a d'ailleurs déjà fait l'objet de notifications concernant des tremblements secondaires. La ranitidine, pouvant aussi causer des effets centraux chez la personne âgée ou chez celle ayant des problèmes d'ordre neurologique, peut être suspectée lors de l'apparition du tremblement. Le mécanisme expliquant le tremblement est obscur, mais les hypothèses actuelles mentionnent le patron histaminergique. Des tremblements d'action et posturaux ou une augmentation du tremblement physiologique sont aussi décrits dans des rapports de cas<sup>11,20</sup>.

● **Antibiotiques, antiviraux et antifongiques**

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole peut induire un tremblement de repos ou postural sans qu'on en connaisse le mécanisme. La résolution du symptôme survient habituellement dans les jours suivant l'arrêt de l'antibiotique<sup>11</sup>. Des tremblements d'intention ont été décrits à la suite de l'administration de la vidarabine. Ils seraient survenus dans les cinq à sept jours après le début de la thérapie chez des sujets recevant de fortes doses. Les tremblements sont disparus à l'arrêt du produit<sup>11</sup>. L'acyclovir et le valacyclovir ont été associés à un tremblement lié à la dose, particulièrement chez les personnes âgées, possiblement par un effet sur le système nerveux central. Le tremblement s'améliore ou disparaît en retirant l'agent ou en diminuant la dose<sup>11</sup>. Un tremblement de repos a été imputé à l'administration d'amphotéricine B<sup>11</sup>. L'itraconazole a aussi fait l'objet de rapports de cas. Les tremblements présents au cours de la première année d'une thérapie chronique sont disparus à l'arrêt du traitement. Aucune caractéristique particulière des tremblements n'a pu être observée chez les différents cas sous itraconazole<sup>21</sup>.

● **Amines et hormones**

L'éphédrine, la pseudoéphédrine et la norépinéphrine ont fait l'objet d'études quant à l'augmentation du tremblement physiologique au niveau musculaire<sup>11</sup>. L'éphédrine est présente dans certains produits en vente libre destinés à la perte de poids. La pseudoéphédrine se retrouve dans les décongestionnants présents dans les produits contre les symptômes du rhume et de la congestion nasale.

Le tremblement faisant suite à une surdose de lévothyroxine est fréquent. L'ajustement de la dose prévient cet effet ou le règle en quelques jours. Le traitement de choix, si le tremblement persiste, est l'utilisation temporaire d'un anta-

goniste  $\beta$ -adrénergique<sup>11</sup>. L'insuline, une hormone qui permet de réduire la glycémie, peut aussi occasionner un tremblement. Cependant, ce symptôme peut être l'un des symptômes de la triade classique signalant une hypoglycémie. Sa résolution est alors instantanée lorsque le sujet ingère des sucres.

● **Immunosuppresseurs et immunomodulateurs**

Pour la cyclosporine et le tacrolimus, des cas de tremblements posturaux et d'intention sont décrits chez environ 40 % des personnes traitées. Le tremblement est léger à modéré et peut corrélérer avec une concentration sérique élevée du médicament<sup>11</sup>.

● **Méthylxanthines**

Les psychostimulants comme la caféine, le thé et les boissons énergétiques à base de caféine exacerbent le tremblement, indépendamment de son étiologie<sup>11,22</sup>. La caféine contenue à des doses élevées dans les produits amaigrissants vendus sans ordonnance pourrait aussi causer un tremblement. À l'inverse, la théophylline, par son mécanisme antagoniste des récepteurs de l'adénosine, semble atténuer le tremblement essentiel<sup>11</sup>.

● **Agents de chimiothérapie**

La thalidomide est associée à des tremblements chez plus de 30 % des sujets. D'intensité légère à modérée, cet effet est réversible dans la plupart des cas<sup>11</sup>. Plusieurs agents de chimiothérapie sont neurotoxiques. La cytarabine entraîne un tremblement d'intention. Une altération des habiletés de la motricité fine et de l'écriture peut perdurer jusqu'à deux ans après la fin d'un traitement par la cytarabine<sup>11</sup>. La vincristine, la vinblastine et l'ifosfamide peuvent aussi causer un TIM en raison de leur neurotoxicité.

● **Autres substances**

L'alcool consommé de façon modérée améliore certains tremblements. Le mécanisme de son action demeure toutefois incertain. L'alcool peut aussi entraîner un tremblement postural quand il s'agit d'éthylisme chronique. À la suite des perturbations métaboliques et de l'atteinte cérébelleuse, un tremblement d'une fréquence d'environ 3 Hz peut s'observer aux jambes et au tronc<sup>7,11</sup>. Le traitement de première intention est le propranolol. Enfin, le tremblement est aussi un symptôme du sevrage alcoolique<sup>7,12</sup>.

Le tabagisme double l'amplitude du tremblement physiologique, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'anxiété du fumeur. Cet effet est attribué à la nicotine<sup>11</sup>. Les gommes à mâcher de

nicotine augmentent le tremblement avec une corrélation similaire à ceux induits par le nombre de cigarettes correspondant<sup>11</sup>. La précaution paraît de mise avec l'ensemble des aides antitabagiques si elles contiennent de la nicotine.

Les drogues comme l'ecstasy causent un TIM par un mécanisme d'intoxication. Un sevrage ou une cessation abrupte de la consommation de drogues peut aussi engendrer ce type de réaction physique.

**Options de traitement**

Qu'importe l'étiologie, la prise en charge du tremblement dépend de la gravité de l'atteinte<sup>8,11</sup>. Une approche visant à diminuer l'anxiété est recommandée. Les boissons stimulantes et la caféine sont à éviter, alors qu'une faible quantité d'alcool pourrait améliorer le tremblement léger en réduisant l'amplitude du mouvement<sup>22</sup>.

**Pharmacothérapie**

Aucun médicament n'a le potentiel d'enrayer complètement le tremblement et la réponse peut sembler peu satisfaisante<sup>22</sup>. Ces médicaments peuvent être tentés en prise régulière ou au besoin, à court ou à long terme.

**Antagonistes  $\beta$ -adrénergiques**

Le propranolol est un antagoniste  $\beta$ -adrénergique non sélectif et lipophile qui, par blocage des canaux sodiques, aurait aussi des propriétés stabilisatrices dans les membranes cellulaires. La posologie recommandée est de 10 mg trois fois par jour, jusqu'à 120 mg par jour<sup>14</sup>. En raison de son absorption rapide, il est approprié pour maîtriser le tremblement lors d'une activité spécifique. Une dose de 20 à 40 mg prise dans les 30 à 60 minutes avant l'activité est proposée<sup>22</sup>. Le pindolol (jusqu'à 40 à 45 mg par jour) ou le nadolol (40 à 80 mg par jour), agents non sélectifs hydrophiles, peuvent être mieux tolérés en gériatrie, où le propranolol semble être responsable de cauchemars et de confusion<sup>23</sup>.

**Anticonvulsivants**

La primidone est très utile pour améliorer le tremblement, alors que l'un de ses métabolites, le phénobarbital, n'a aucune efficacité pour cette indication<sup>24</sup>. Les doses varient entre 250 et 750 mg par jour, afin d'atteindre une diminution d'environ 50 % du tremblement. La dose initiale est de 25 mg au coucher, puis elle est augmentée par paliers de 25 mg tous les quatre jours, jusqu'à 250 mg. À cette posologie, le produit peut être cessé s'il n'y a pas d'amélioration du tremblement ou pour éviter l'escalade des

doses en cas de réponse partielle. La somnolence, les nausées, l'ataxie et la confusion sont fréquentes et plus marquées en début de traitement<sup>8,22</sup>. Cette option n'est pas un premier choix chez la personne âgée, en raison de la prévalence des effets indésirables. La gabapentine, à raison de 1200 à 3600 mg par jour, a permis une amélioration chez environ un tiers des sujets. Il s'agit d'un choix possible si les  $\beta$ -bloquants sont contre-indiqués ou non tolérés et il est à considérer avant la primidone<sup>22</sup>. Le topiramate bloque l'activité des canaux sodiques et potentialise la transmission gabaergique. Il a déjà été tenté pour améliorer le tremblement, mais il est difficile à tolérer en raison d'une perte d'appétit et d'une diminution de la concentration<sup>22</sup>.

**Anticholinergiques, benzodiazépines et autres pharmacothérapies**

La benzotropine peut diminuer le tremblement en traversant la barrière hémato-encéphalique. Elle rétablit alors l'équilibre dopamine/acétylcholine. Une dose de 1 à 2 mg en deux prises, jusqu'à 4 mg par jour, est appropriée<sup>14</sup>. Elle n'est pas utile dans le traitement des dyskinésies tardives, puisque son action se situe au niveau des récepteurs dopaminergiques présynaptiques. Elle devrait être évitée chez les personnes âgées, qui y sont hypersensibles. La procyclidine, anticholinergique ayant des propriétés myorelaxantes, peut améliorer le tremblement. La posologie usuelle est de 2,5 mg deux à trois fois par jour. Une augmentation jusqu'à 30 mg par jour est possible, mais les effets anticholinergiques peuvent nuire au sujet<sup>14,23</sup>.

L'alprazolam diminue aussi le TIM à des doses variant entre 0,125 mg et 3 mg par jour. Il est déconseillé en monothérapie en raison du potentiel d'abus et de dépendance. Le clonazépam a réduit le tremblement cinétique chez un petit nombre de sujets qui recevaient des doses entre 0,5 et 6 mg par jour. Il semble plus efficace pour le tremblement orthostatique<sup>14,22</sup>.

**Autres**

L'amantadine, en raison des propriétés agonistes sur les récepteurs NDMA, est une option de dernier recours. Le mécanisme d'action est inconnu et son utilisation implique des précautions chez les insuffisants rénaux, de même qu'en gériatrie, en raison des effets sur le système nerveux central. Les doses initiales sont de 100 mg deux fois par jour et peuvent être augmentées jusqu'à 400 mg par jour, en doses divisées. Les effets indésirables les plus connus sont l'excitation, les troubles de la concentration et la sédation<sup>14</sup>.

L'association des deux agents est parfois souhaitée, car elle permet de limiter les effets secondaires de chacun, tout en combinant des mécanismes complémentaires<sup>8</sup>. Des exemples de stratégies de traitement les plus pertinentes en fonction du médicament impliqué dans le tremblement sont notés dans le **tableau III** (disponible dans la version web de cet article, dans FC en ligne).

**Conclusion**

Le tremblement est un symptôme d'apparence banale pouvant incommoder lourdement les personnes qui en souffrent. Plusieurs médicaments peuvent être en cause, incluant les produits en vente libre et les substances illicites. Ils doivent toujours être suspectés. Pour la plupart, les mécanismes expliquant l'apparition de cet effet secondaire sont méconnus. Certaines options pharmacologiques sont proposées. Cependant la maîtrise du tremblement est souvent insatisfaisante. Les patients doivent être encouragés à reconnaître les éléments de leur environnement ou de leur mode de vie qui les prédisposent davantage à cet effet. ■

### Gestion des effets secondaires

## Tremblements induits par les médicaments

### Question 1

Quel énoncé est inexact en ce qui concerne les tremblements ?

- A) La reconnaissance des médicaments pouvant induire un tremblement est un défi, puisqu'il n'existe aucune norme diagnostique.
- B) Le tremblement induit par les médicaments est un effet indésirable rare.
- C) Les tremblements peuvent être embarrassants, au point de gêner une personne dans ses activités quotidiennes.
- D) En dépistant les médicaments susceptibles de causer un tremblement, on peut améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles de ses patients.

### Question 2

Quelle affirmation est fautive parmi les suivantes ?

- A) Les tremblements sont des mouvements musculaires involontaires, communs et anormaux qui peuvent être mis en évidence par un examen physique de routine.
- B) Plusieurs étiologies sont possibles. Ainsi, les tremblements peuvent être secondaires à des problèmes neurologiques, à des perturbations métaboliques et à des médicaments.
- C) La présence de tremblements chez un enfant ne nécessite pas de suivi particulier.
- D) La polypharmacie augmente les probabilités d'expérimenter des tremblements.

### Question 3

Parmi les caractéristiques suivantes, lesquelles s'appliquent aux tremblements induits par les médicaments ?

- A) Le tremblement induit par les médicaments est observable tant au repos qu'en action, que ce soit le type postural ou d'intention, et il est habituellement rapide, soit de 6 à 10 mouvements par seconde.
- B) Le tremblement s'observe de façon épisodique (survenant en rafale), intermittente (survient et cesse avec l'activité) ou sporadique (occasionnel).
- C) Il tend à apparaître pendant le sommeil.
- D) Il s'accroît lors de mouvements volontaires ou de stress émotionnel.

### Question 4

Parmi ces groupes de médicaments, lequel est le moins susceptible de causer un tremblement ?

- A) Agonistes  $\beta$ -adrénergiques : salbutamol et salmétérol
- B) Antagonistes  $\beta$ -adrénergiques : propranolol, nadolol et pindolol
- C) Antidépresseurs tricycliques : imipramine, amitriptyline
- D) Anticonvulsifs : Acide valproïque, oxcarbazépine, lamotrigine

### Question 5

Parmi ces énoncés relatifs aux neuroleptiques, lequel est inexact ?

- A) De 15 % à 60 % des personnes recevant un antipsychotique comme la prochlorpérazine ou l'halopéridol peuvent expérimenter un parkinsonisme secondaire.

- B) Les réactions extrapyramidales sont des effets indésirables connus des neuroleptiques de première génération. Elles se manifestent entre autres par un tremblement de repos ou postural.
- C) Les neuroleptiques atypiques, particulièrement les incisés, par blocage spécifique des récepteurs D2, créent une augmentation des récepteurs D1 au niveau de la voie nigrostriatale.
- D) Les neuroleptiques atypiques ont une affinité moindre pour les récepteurs D2, mais supérieure pour les D1, en plus d'une affinité pour les 5-HT<sub>2A</sub>. Pour ces raisons, ils sont moins susceptibles d'induire un parkinsonisme secondaire.

### Question 6

Parmi les énoncés qui suivent et qui concernent le propranolol, antagoniste  $\beta$ -adrénergique, lequel est inexact ?

- A) Le propranolol est un antagoniste  $\beta$ -adrénergique non sélectif et lipophile qui a des propriétés stabilisatrices au niveau des membranes cellulaires.
- B) Les doses utilisées pour le soulagement des tremblements varient d'un individu à l'autre, souvent 10 mg trois fois par jour au début, et jusqu'à 80 mg par jour.
- C) Il est bien toléré, mais peut causer de la fatigue, un dysfonctionnement érectile et de la bradycardie.
- D) Il est approprié pour soulager l'inconfort pendant une activité spécifique au cours de laquelle survient le tremblement. Une dose de 20 mg à 40 mg peut être prise de 30 à 60 minutes avant l'activité.

### Question 7

Parmi les affirmations suivantes qui portent sur la primidone et son utilisation pour améliorer les tremblements, laquelle est inexacte ?

- A) La primidone est très utile car elle permet de réduire environ 50 % du tremblement.
- B) La primidone est associée aux effets indésirables tels : somnolence, nausée, ataxie et confusion.
- C) L'augmentation graduelle de la dose de primidone permet de diminuer ses effets indésirables, lesquels sont aussi plus prononcés en début de traitement.
- D) La primidone est un premier choix chez la personne âgée, en raison de la prévalence des effets indésirables auxquels elles sont hypersensibles.

### Question 8

Parmi les suggestions suivantes, laquelle est la moins optimale pour améliorer les tremblements ?

- A) Diminuer la fréquence d'inhalation du salbutamol ou considérer l'utilisation du salmétérol.
- B) Observer l'évolution du tremblement à la suite de la prise d'antidépresseurs tricycliques, et envisager la substitution par un ISRS.
- C) Vérifier les concentrations sériques de lithium et diminuer la dose; ou changer pour un autre stabilisateur de l'humeur.
- D) Changer un neuroleptique de première génération pour un neuroleptique atypique; ou ajouter un anticonvulsif pour maîtriser le tremblement.

### Bibliographie

1. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician* 2011; 83 (6): 697-703.
2. Struble LM. Tremors: Learning to stop the shakes. *The Nurse Practitioner* 2010; 35(6): 18-26.
3. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008; 23 (3): 401-4.
4. Rehman HU. Diagnosis and management of tremor. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2438-45.
5. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 2005; 81: 756-62.
6. Sirisena D, Williams DR. My hands shake. Classification and treatment of tremor. *Aust Fam Physician* 2009; 38(9): 678-84.
7. Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician* 2003; 68(8): 1545-53.
8. Bain PG. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (suppl. 1): i 3-i9.
9. Elble RJ. Ovid : Central mechanisms of tremor. [En ligne. Page consultée le 18/12/2011.] [www.ovid.tx.ovid.com](http://www.ovid.tx.ovid.com).
10. Brandt NJ. Detecting drug induced parkinsonism. *Aging Well. Summer* 2010; 3(3): 24-5.
11. Morgan JC. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4: 866-76.
12. Anon. Drug-induced tremor. *MedlinePlus U.S. National Library of Medicine* 2010. [En ligne. Page consultée le 21 novembre 2011.] <http://nlm.gov/medlineplus/ency/article/000765.htm>
13. Jodoin N, Chouinard S. Mettre un terme au tremblement essentiel. *Le Clinicien* 2004; décembre : 55-9.
14. S. Virani, K. Z. Bezchlibnyk-Butler, J. J. Jeffries et coll. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 19th edition, 2012: 144-83.
15. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: Incidence, management and prevention. *Drugs Aging*. 2012 Feb 1;29(2): 105-18.
16. Nelson, JC. Tricyclic and tetra-cyclic drugs. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th ed, Schatzberg, AF, Nemeroff, CB (Ed), American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2009. p. 263.
17. Miletic V. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: Case report. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34 (2): 92-4.
18. Lapierre YD. Control of lithium tremor with propranolol. *CMAJ* 1976; 114: 619-25.
19. Lloret SP, Amaya M, Merello M. Pregabalin-induced parkinsonism: A case report. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32 (6): 353-5.
20. Bateman DN, Bevan P, Longley BP et coll. Cimetidine induced postural and action tremor. *BMJ* 1989; 298: 188-90.
21. Lestner JM, Denning DW. Tremor: A newly described adverse event with long-term itraconazole therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 327-29.
22. Gironell A, Kulisevsky J. Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. *Theor Adv Neurol Disord* 2009; 2(4): 215-22.
23. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP et coll. Propranolol. *American Pharmacists Association. Drug information handbook 18th edition* 2009-2010: 1259-60.
24. Koller WC et Roysse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986 Jan; 36 (1): 121-4.
25. Ventolin. Rx med. Monographie du produit. [En ligne. Page consultée le 30 janvier 2012.] [www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20V\)/VENTOLIN.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20V)/VENTOLIN.html)
26. Dennison U, Clarkson M, O'Mullane J. The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: A retrospective review. *Ir J Med Sci* 2011; 180: 661-5.

**Veillez noter que les articles de formation continue sont dorénavant valides PENDANT UN AN après leur publication ou mise en ligne.**

L'Ordre des pharmaciens du Québec accordera 1,5 UFC aux participants qui auront au moins 6 bonnes réponses sur 8.

**Date limite : 8 avril 2013**

# Adieu télécopieur ! Maintenant, c'est en ligne !



Veillez noter qu'il n'est désormais plus possible de nous faire parvenir vos formulaires de formation continue par télécopieur. Vous devez maintenant répondre aux questions de formation continue en ligne, dans le portail Profession Santé.

### Vous n'êtes pas encore inscrit ?

Vous devez d'abord le faire en vous rendant au [www.professionssante.ca](http://www.professionssante.ca). Une fois votre inscription confirmée et activée, vous pourrez faire votre formation continue en cliquant sur l'onglet «Formation continue», puis sur «FC en ligne».

Pour toute question, veuillez communiquer avec : Francine Beauchamp, coordonnatrice de formation continue, par téléphone : 514 843-2595, ou par courriel : [francine.beauchamp@rci.rogers.com](mailto:francine.beauchamp@rci.rogers.com)

Publié grâce à une subvention sans restrictions de

 **Mylan**  
Pour vous et vos patients

### Tableau III

#### Stratégies de traitement pour les agents causant le plus fréquemment un tremblement induit par un médicament

##### Salbutamol et agonistes $\beta$ -adrénergiques

Diminuer la fréquence ou cesser la thérapie; envisager l'utilisation d'un agoniste  $\beta$ -adrénergique à longue durée d'action

##### Amiodarone et antiarythmiques

Éliminer l'hyperthyroïdie, diminuer la dose, si possible; envisager l'ajout d'un antagoniste  $\beta$ -adrénergique

##### Amitryptiline ou antidépresseurs tricycliques

Observer l'évolution du tremblement ou cesser, et envisager l'utilisation d'un ISRS ou l'ajout d'un antagoniste  $\beta$ -adrénergique (risque d'augmentation des symptômes dépressifs)

##### Caféine

Diminuer la consommation

##### Cyclosporine et immunosuppresseurs

Vérifier les concentrations sériques pour éviter la toxicité et envisager une réduction de la dose; essayer un immunosuppresseur différent

##### Alcool

Diminuer la consommation ou l'éviter complètement; ajouter un antagoniste  $\beta$ -adrénergique; envisager l'ajout de carbamazépine pour le tremblement d'intention

##### Lithium et stabilisateurs de l'humeur

Vérifier les concentrations sériques et diminuer la dose; changer pour un autre stabilisateur

##### Métoclopramide et agents gastro-intestinaux

Cesser. Observer l'évolution du tremblement; envisager la dompéridone pour les désordres de la motilité

##### Neuroleptiques

Cesser ou changer pour un agent atypique; ajouter un anticholinergique pour maîtriser le tremblement

##### Nicotine

Cesser toute forme de tabac; réduire la dose de l'agent antitabagique à base de nicotine; encourager l'arrêt du tabagisme

##### ISRS

Observer si le tremblement diminue avec le temps; diminuer la dose si les symptômes dépressifs le permettent; ajouter un antagoniste  $\beta$ -adrénergique

##### Acide valproïque et anticonvulsivants

Diminuer la dose; changer d'anticonvulsivant; ajouter un antagoniste  $\beta$ -adrénergique