



ELSEVIER

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À LA RÉDACTION

Syndrome des jambes sans repos induit par Théralène® (alimémazine) : à propos de deux cas*

Alimemazine-induced restless legs syndrome: About two cases

Mots clés Alimémazine ; Syndrome des jambes sans repos ; Syndromes extrapyramidaux ; Pharmacovigilance

Keywords Alimemazine; Restless legs syndrome; Extrapiramidal disorders; Pharmacovigilance

Abréviations

CIM classification internationale des maladies

RCP résumé des caractéristiques du produit

SJSR syndrome des jambes sans repos

Introduction

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensitivomoteur fréquent, caractérisé par des impatiences des membres, plus fréquemment des membres inférieurs, associées ou non à des sensations désagréables, survenant au repos, prédominant le soir ou la nuit et calmées transitoirement par les mouvements. Il altère le sommeil, l'humeur, la qualité de vie [1]. Selon la classification internationale des maladies (CIM-10), il est classé comme « autre syndrome extrapyramidal et trouble de la motricité ». Il est surtout primaire mais peut être secondaire à une prise médicamenteuse, notamment les neuroleptiques. Le mécanisme impliqué serait alors un déficit en dopamine, induit par l'antagonisme occasionné par ces médicaments sur les récepteurs de la dopamine et qui déclencherait ou aggraverait un SJSR [2]. Certains neuroleptiques possédant un noyau phénothiazine et exerçant principalement une activité anti-dopaminergique sont ainsi connus pour entraîner des effets extrapyramidaux. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la cyamémazine (Tercian®), par exemple, mentionne la survenue de syndromes extrapyramidaux, de dyskinésies et une récente étude souligne le fait que de nombreux effets extrapyramidaux sont déclarés chaque année après un traitement par cyamémazine [3].

L'alimémazine (Théralène®), un antihistaminique prescrit dans le traitement de l'insomnie et des manifestations allergiques, possède une structure chimique de type phénothiazine, mais à ce jour, il n'est pas connu pour être responsable de la survenue de SJSR. Aucun cas n'a été publié dans la littérature.

Nous rapportons ici deux cas de SJSR survenus chez deux femmes traitées par ce médicament depuis plusieurs années.

Observations

La première patiente est âgée de 54 ans, aux antécédents d'algodystrophie et de syndrome anxioléptique, sans pathologie vasculaire associée, traitée par alimémazine depuis trois ans et demi. Elle est également traitée au long cours par oxazépam, prégabaline, oxycodone, paracétamol et zopiclone.

Depuis février 2015, elle présente un tableau typique de SJSR très sévère selon l'échelle internationale de sévérité [4] avec la survenue lors du coucher d'impatiences l'obligeant à se lever. La prescription d'alimémazine est alors arrêtée et au bout de huit jours, les symptômes disparaissent totalement. L'examen neurologique de juillet 2015 est parfaitement normal, notamment, il n'y a pas de signe de neuropathie périphérique. Le bilan biologique est aussi normal, il n'y a pas d'insuffisance rénale.

La seconde patiente est âgée de 64 ans, sans antécédent particulier, notamment pas de pathologie vasculaire sous-jacente, traitée par alimémazine depuis une trentaine d'années pour insomnies, ainsi que par zopiclone. Après 26 ans de traitement, elle développe un SJSR typique et très sévère [4] avec impatiences et sensations de brûlures dans les jambes. La posologie de l'alimémazine initialement à 30 gouttes/j, est diminuée progressivement en vue d'un arrêt total.

En mai 2016, elle est encore sous alimémazine 10 gouttes/j. L'examen neurologique ne retrouve pas de signe de neuropathie ni de syndrome parkinsonien, mais quelques petits mouvements dyskinétiques au niveau buccal. L'amélioration des troubles au niveau des membres inférieurs est très nette. Le bilan biologique est normal et notamment la fonction rénale. Fin mai 2016, l'alimémazine est totalement arrêté.

Revue en consultation neurologique en décembre 2016, l'examen est normal. Il n'y a pas eu de récidive du SJSR et les mouvements dyskinétiques de la face ont disparu.

* Cas notifiés au CRPV d'Amiens le 13 juillet 2015 et le 13 juin 2016.

Discussion

Dans le RCP de l'alimémazine, ce médicament est présenté comme étant un antihistaminique H1 de type phénothiazine, donc utilisé principalement pour ses effets sédatifs induits par l'antagonisme des récepteurs histaminergiques H1 et adrénnergiques alpha 2 centraux. Il est ainsi indiqué dans le traitement des insomnies transitoires et occasionnelles ainsi que dans le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques. Il est également connu pour ses effets atropiniques et adrénolytiques alpha 1 périphériques, responsables d'effets indésirables : sécheresse des muqueuses, constipation, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique... En revanche, le RCP ne mentionne pas d'effet de blocage par l'alimémazine des récepteurs de la dopamine et aucun effet extrapyramidal n'y est signalé. Bien que l'alimémazine possède une structure chimique similaire à celle de certains neuroleptiques comme la cyamémazine, ce qui la place parmi les « neuroleptiques cachés », il semblerait qu'elle soit moins susceptible d'entraîner les effets indésirables dus au blocage des récepteurs de la dopamine et en conséquence d'effets indésirables extrapyramidaux.

Ainsi, nous n'avons retrouvé que deux cas de syndrome malin des neuroleptiques décrits dans la littérature avec l'alimémazine [5,6], mais à ce jour, aucun cas de SJSR. Les neuroleptiques de type phénothiazine ont des propriétés antidopaminergiques D2 du fait de leur analogie avec la structure de la dopamine, qui leur permet de se lier de façon non compétitive aux récepteurs de la dopamine. Différentes études ont permis de montrer que la nature de la substitution sur l'atome de carbone C2 ainsi que la longueur de la chaîne aliphatique en position 10 seraient responsables des différences d'affinité pour ces récepteurs selon la molécule considérée et pourraient expliquer que l'alimémazine ait peu d'effets extrapyramidaux [7,8]. Le mécanisme d'action du SJSR induit par l'alimémazine reste donc à préciser, mais un blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie descendante est à évoquer [2].

Dans nos deux cas, les patientes étaient traitées par l'alimémazine depuis plusieurs années, l'hypothèse pouvant être émise serait donc un blocage chronique des récepteurs de la dopamine et un effet sur la plasticité synaptique des neurones dopaminergiques par cette molécule dû au traitement au long cours, en faveur d'un blocage fonctionnel et non lésionnel de la voie dopaminergique descendante comme en atteste la régression complète des symptômes à l'arrêt du médicament.

Conclusion

Bien que possédant une structure chimique proche de celle d'autres médicaments connus pour avoir des effets antidopaminergiques, l'alimémazine est considérée principalement comme étant un antihistaminique H1. Cependant, il semblerait qu'environ 13 % (estimation à partir de la base de données européenne Eudravigilance [9]), des effets indésirables rapportés à ce médicament soient de type extrapyramidal. Les deux cas de syndrome des jambes

sans repos présentés ici, dans lesquels Théralène® a une imputabilité intrinsèque I2 [10], apportent un élément supplémentaire concernant les effets antidopaminergiques de l'alimémazine et montrent l'importance de déclarer ce type d'effet neurologique au système français de pharmacovigilance.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Karroum E, Konofal E, Arnulf I. Le syndrome des jambes sans repos. Rev Neurol 2008;164:701–21.
- [2] Monaca C. Physiopathologie du syndrome des jambes sans repos. Presse Med 2010;39:587–91.
- [3] Khouri C, Lepelley M, Villier C, Bougerol T, Mallaret M. Cyamémazine (Tercian®) et syndromes extrapyramidaux : exploration des cas contenus dans la base nationale de pharmacovigilance.; 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.07.004>, pii: S0040-5957(16)31175-1.
- [4] Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003;4:121–32.
- [5] Auffret M, Béné J, Lachatre M, Lambert M, Gautier S. Syndrome malin des neuroleptiques chez un patient traité par alimémazine. Therapie 2013;68:173–4.
- [6] Van Maldegem BT, Smit LM, Touw DJ, Gemke RJ. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimémazine. Eur J Pediatr 2002;161:259.
- [7] Jaszczyzyn A, Gąsiorowski K, Świątek P, Malinka W, Cieślik-Boczula K, Petrus J, et al. Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. Pharmacol Rep 2012;64: 16–23.
- [8] Feinberg AP, Snyder SH. Phenothiazine drugs: structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. Proc Natl Acad Sci U S A 1975;72:1899–903.
- [9] Base de données Eudravigilance. 2012–2016. <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>. [consultée le 24 avril 2017].
- [10] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. Therapie 2016;71:179–86.

Céline Gonzalez, Valérie Gras-Champel*,
Kamel Masmoudi

Centre régional de pharmacovigilance de
Picardie, centre de biologie humaine, centre
hospitalier universitaire d'Amiens, 80054 Amiens
cedex 1, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [\(V. Gras-Champel\)](mailto:gras.valerie@chu-amiens.fr)

Reçu le 29 mars 2017;
accepté le 7 avril 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.04.001>

0040-5957/© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.