

Le point sur la tizanidine en médecine de premier recours

Dr SYLVAIN FRASCAROLO^a, Dre BÉRÉNICE MOUTINOT^b et Pr CLAUDIO SARTORI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1374-6

La tizanidine est un agoniste alpha-2-adrénergique d'action centrale dont l'effet myorelaxant est utilisé «hors indication» en pratique médicale pour les lombalgies primaires. Elle est principalement métabolisée au niveau hépatique. Lorsqu'elle est administrée de manière concomitante à un inhibiteur du CYP1A2, sa concentration plasmatique augmente, entraînant potentiellement plusieurs effets indésirables. L'hypotension sévère en est l'exemple le plus probant. Sa marge thérapeutique étroite et la sensibilité variable des sujets à la molécule justifient son utilisation judicieuse. Un cas clinique illustratif est rapporté.

Focus on tizanidine in primary care medicine

Tizanidine is an alpha2 agonist with central action whose myorelaxant effects are often used off-label against primary backpain in clinical practice. It is mainly metabolized by the liver. The concomitant use of CYP1A2 inhibitor drugs increases the plasmatic concentration and thus can cause serious adverse effects. Severe hypotension is the most memorable example. Its narrow therapeutic range and the interindividual different sensitivity to the molecule justify using it wisely. A clinical case is reported as illustration.

INTRODUCTION

La tizanidine (Sirdalud) a été développée en Europe dans les années 80 et son utilisation s'est depuis largement répandue en médecine de premier recours comme myorelaxant dans les lombalgies non déficitaires. Toutefois, il est important de rappeler qu'une telle utilisation n'a jamais été prouvée comme efficace. La tizanidine est avant tout un médicament utilisé en neurologie dans les états spastiques. Son utilisation fréquente n'est pas anodine au vu de ses nombreuses interactions médicamenteuses avec des conséquences potentiellement graves.¹ Cet article a pour objectif de faire le point sur l'utilisation de la tizanidine et ses interactions délétères avec d'autres médicaments fréquemment utilisés en médecine de premier recours.

CAS CLINIQUE

Un patient de 70 ans, connu pour un hémisindrome sensitivo-moteur post-AVC sous traitement de tizanidine MR 6 mg (2-1-0-0 cpr/j) au long cours, est hospitalisé à l'hôpital de Fribourg pour un urosepsis. Un traitement de ceftriaxone (2 g 1 x/j) est instauré pour 10 jours, avec relais par ciprofloxacine per os

(500 mg 2 x/j) pour 4 jours supplémentaires. À J8, on constate une hypertension artérielle (165/95 mmHg) motivant l'introduction de lisinopril 5 mg (1-0-0-0). Le patient rentre à domicile à J13, avec pour consigne de reprendre son traitement de tizanidine le lendemain de la dernière prise de ciprofloxacine. Après la reprise du traitement de tizanidine, le patient se présente à nouveau aux urgences en raison d'un état hypotherme avec hypotension (98/61 mmHg, Fc 123 bpm, T 34 °C). Une récurrence de sepsis est primordialement suspectée. Le traitement de tizanidine est à nouveau arrêté et le patient est transféré aux soins intensifs pour une réanimation liquidienne, une antibiothérapie et un bref soutien aminergique. L'évolution est rapidement favorable. Les examens complémentaires infirment la suspicion initiale de sepsis (hémocultures et cultures d'urines négatives, CRP maximum à 27 mg/l ainsi que l'absence d'autres foyers cliniques ou radiologiques). Les autres causes de choc sont également exclues. Le patient est transféré à l'étage de médecine. La tizanidine ainsi que le lisinopril sont repris à J12 de la nouvelle hospitalisation. Une nouvelle hypotension se produit (94/60 mmHg). Le traitement est alors à nouveau suspendu. Lors d'une nouvelle réintroduction de tizanidine à raison de 2 x 4 mg/j, le patient représente une hypotension à 65/40 mmHg sans tachycardie réflexe (62 bpm). Les deux traitements sont alors définitivement arrêtés et la tension se normalise.

MODE D'ACTION

Le mode d'action de la tizanidine (figure 1) n'est encore à ce jour que partiellement connu.² Il s'agit d'un imidazole ressemblant fortement à la clonidine, qui intervient dans le cerveau et la moelle épinière, au niveau des récepteurs alpha-2-adrénergiques présynaptiques, en diminuant la libération d'acides aminés qui agissent au niveau des récepteurs NMDA. Ainsi, les transmissions polysynaptiques des différents interneurons spinaux responsables de l'hypertonie spastique sont inhibées.^{3,4} Au niveau central, la tizanidine diminue les stimuli provenant du locus coeruleus qui, en temps normal, facilitent les réflexes spinaux.⁵

Sur le plan cardiovasculaire, c'est l'effet sur les récepteurs aux imidazoles largement répandus dans le système nerveux central (SNC), et notamment au niveau du bulbe rachidien, qui explique son action hypotensive.

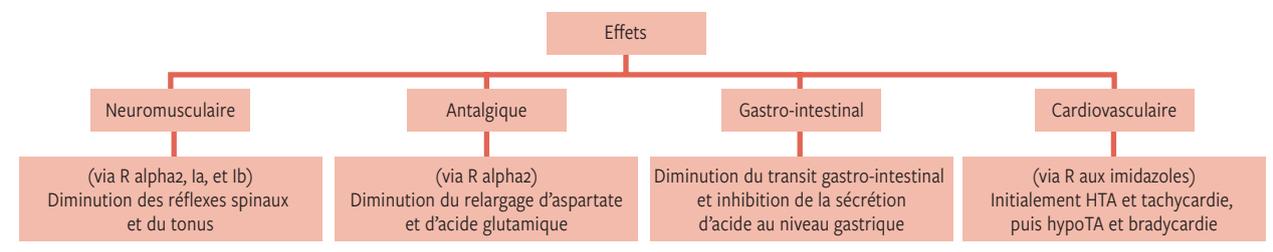
PHARMACODYNAMIQUE/PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'ingestion orale de tizanidine, le pic de concentration est rapidement atteint en une heure environ.

^aService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de chirurgie de la main, HUG, 1211 Genève 14
sylvain.frascarolo@chuv.ch | berenice.moutinot@gmail.com
claudio.sartori@chuv.ch

FIG 1 Résumé des sites d'action de la tizanidine

R: récepteurs.



La tizanidine est majoritairement métabolisée (environ 95%) dans le foie par le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2). Ces métabolites inactifs sont éliminés pour environ 70% dans l'urine et 23% dans les fèces. Le reste est éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance < 25 ml/min), le taux de tizanidine peut être majoré d'un facteur 6 et sa demi-vie fortement augmentée.⁶

La tizanidine peut également augmenter le taux des transaminases hépatiques qu'il faut contrôler une fois par mois lors des 4 premiers mois si l'on emploie des doses supérieures ou égales à 12 mg/j. Il n'est ainsi pas recommandé de débiter ce traitement en cas d'insuffisance hépatique sévère.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (tableau 1)
Interactions tizanidine/ciprofloxacine

La ciprofloxacine, une fluoroquinolone largement utilisée en pratique médicale, est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP1A2. En cas de comédication, on assiste à une augmentation des concentrations plasmatiques de la tizanidine sans changement de la demi-vie⁶ et, ainsi, à une majoration du nombre d'effets indésirables, notamment l'hypotension, l'allongement de l'intervalle QT et le ralentissement psychomoteur.⁷

Interactions avec d'autres modulateurs du CYP1A2

Il existe de nombreuses autres substances inductrices ou inhibitrices du CYP1A2 qui sont enclines à perturber la pharmacocinétique de la tizanidine.

Une étude comparative, randomisée et en double aveugle, a montré par exemple que la fluvoxamine (un ISRS) augmentait

la concentration plasmatique de 12 fois par rapport au groupe placebo.⁸ En 2005, Granfors a montré que des pilules contraceptives contenant de l'éthinylestradiol et du gestodène augmentaient l'effet de la tizanidine en triplant sa concentration maximale (Cmax) via l'inhibition partielle du CYP1A2.⁹ Par ailleurs, il a été rapporté que l'amiodarone et l'aciclovir, par le même mécanisme, peuvent allonger l'intervalle QT.

Enfin, de façon plus anecdotique, un cas de bradycardie permanente lors d'une association avec le loxoprofène a été décrit.¹⁰

Interactions tizanidine/antihypertenseurs

L'administration concomitante de traitements antihypertenseurs peut provoquer, par effet synergique, des hypotensions graves avec bradycardie. La prudence est donc de rigueur, car la prescription d'antihypertenseurs chez des patients ayant présenté un AVC, parfois avec des séquelles, notamment une spasticité pouvant nécessiter un traitement de tizanidine, est extrêmement fréquente.

DISCUSSION ET PRATIQUE CLINIQUE

Dans le cas clinique précédemment décrit, il existe deux causes ayant probablement contribué à l'hypotension; d'une part, l'interaction entre la ciprofloxacine inhibant la voie principale de métabolisation de la tizanidine et, d'autre part, l'association entre la tizanidine et un antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

La tizanidine a une marge thérapeutique étroite et son dosage idéal est difficile à trouver. La plupart des études recommandent une dose initiale de 2 mg.^{4,11} Si l'effet est insuffisant, une augmentation progressive de la dose est possible à raison de 2 à 4 mg, une à deux fois par semaine selon les recommandations officielles en Suisse (swissmedinfo.ch). Une dose totale de 12 mg semble suffisante chez la plupart des sujets. À noter que, comparée au baclofène et au diazépam, la tizanidine semble aussi efficace sur la spasticité mais présente moins d'effets indésirables.⁵ En revanche, si une médication inhibitrice du CYP1A2 est inévitable mais qu'un traitement myorelaxant est nécessaire, un remplacement prudent par tolpérisone (Mydocalm) est possible. Cette molécule ne partage pas le même métabolisme.¹²

TABLEAU 1 Médicaments qui interagissent avec la tizanidine

Tableau non exhaustif.

Médicaments contre-indiqués	Médicaments nécessitant des précautions
<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacine • Fluvoxamine • Clonidine 	<ul style="list-style-type: none"> • Autres quinolones • Antihypertenseurs, y compris diurétiques • Amiodarone • Contraceptifs oraux • Aciclovir

Interruption du traitement

L'arrêt du traitement devrait se faire de manière progressive, d'autant plus si celui-ci était de longue durée ou à des doses élevées. En effet, lors d'un arrêt brusque, il existe un risque de réponse réflexe menant à un syndrome de sevrage sous forme d'hypertension avec tachycardie par activation rebond du système nerveux sympathique. Le cas échéant, à l'instar de ce qui se fait pour le sevrage de la clonidine, le traitement comprend un contrôle hémodynamique par alpha et bêtabloquants et réintroduction transitoire de la molécule.¹³

CONCLUSION

La tizanidine est une molécule fréquemment utilisée en médecine de premier recours comme myorelaxant lors de lombalgies primaires. Il est toutefois important de rappeler qu'elle se prescrit avant tout en neurologie dans les états spastiques et que son utilisation dans les lombalgies communes n'est pas reconnue. De plus, sa marge thérapeutique étroite et son dosage optimal difficile à trouver en font une molécule à manier avec précaution. De nombreux effets

indésirables sont fréquemment rapportés, notamment lors de traitements concomitants avec des hypotenseurs ou de surdosages provoqués par l'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP1A2.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient Laurence Schumacher, pharmacologue clinicienne, des hôpitaux de l'Est lémanique, Rennaz.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Prescription prudente de tizanidine dans les lombalgies classiques car hors indication
- Pas d'arrêt brusque au vu du risque d'hypertension réflexe
- Il existe de nombreuses interactions possibles, notamment avec les inhibiteurs du cytochrome P450 majorant le risque d'effets indésirables (par exemple somnolence, hypotension, allongement du QT)

1 *Jödicke AM, Curkovic I, Zellweger U, et al. Analysis of Drug-Drug Interactions in Swiss Claims Data Using Tizanidine and Ciprofloxacin As a Prototypical Contraindicated Combination. *Ann Pharmacother* 2018;52:983-91.
 2 Lewis S Nelson, Neal AL. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9^e éd. Goldfrank's, 2010
 3 Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs Used in Anesthesia. Amsterdam : Elsevier, 2009, p. 263.
 4 **Rabchevsky AG, Kitzman PH. Latest Approaches for the Treatment of Spasticity and Autonomic Dysreflexia in Chronic Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics* 2011;8:274-82.
 5 *Wagstaff A, Bryson H. Tizanidine, a

Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Spasticity Associated with Cerebral and Spinal Disorders. *Drug* 1997;53:435-52.

6 Dale W. Stockley's Drug interactions. 8^e éd. Quest, 2008, p. 1286.

7 Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin Greatly Increases Concentrations and Hypotensive Effect of Tizanidine by Inhibiting its Cytochrome P450 1A2-Mediated Presystemic Metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:598-606.

8 Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ. Fluvoxamine Drastically Increases Concentrations and Effects of Tizanidine: a Potentially

Hazardous Interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:331-41.

9 Granfors MT, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Oral Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Gestodene Markedly Increase Plasma Concentrations and Effects of Tizanidine by Inhibiting Cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:400-11.

10 Li X, Jin Y. J Irreversible Profound Symptomatic Bradycardia Requiring Pacemaker after Tizanidine/Loxoprofen Combination Therapy: a Case Report. *Int Med Res* 2018;46.

11 Henney HR, Runyan JD. A Clinically Relevant Review of Tizanidine Hydrochloride Dose Relationships to Pharmacokinetics, Drug Safety and Effectiveness in

Healthy Subjects and Patients. *Int J Clin Pract* 2008;62:314-24.

12 **Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM, et al. Co-Prescription of Strong CYP1A2 Inhibitors and the Risk of Tizanidine Associated Hypotension: a Retrospective Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:703-9.

13 Suárez-Lledó A, Padullés A, Lozano T, et al. Management of Tizanidine Withdrawal Syndrome: A Case Report. *Clin Med Insights Case Rep* 2018;11. Doi: 10.1177/1179547618758022

* à lire

** à lire **absolument**