



Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 99 JANV - FEV 2002

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

ISSN N° 1169 - 8772



Dyskinésies Tardives induites par les Neuroleptiques Description clinique et prise en charge thérapeutique

Complications motrices des neuroleptiques (1, 2, 3)

Leurs complications motrices, dont certaines sont irréversibles voire engagent le pronostic vital, justifient à elles seules de réserver la prescription des neuroleptiques (NL) aux seuls symptômes psychotiques. Elles peuvent se présenter à trois stades successifs de leur prescription :

- **à court terme : les dystonies aiguës** sous forme de dyskinésies buccofaciales, de protrusion de la langue, de dysphagie, de dystonie cervicale (rétrocolis ou torticolis), de crise oculogyre ou de spasme tonique d'un membre. Elles peuvent survenir dès la première prise. Elles cèdent à l'arrêt de la prescription et après injection d'anticholinergique.
- **à moyen terme : les syndromes parkinsoniens secondaires** bilatéraux et symétriques avec tremblement, rigidité et akinésie, et l'akathisie décrite par les patients comme une impossibilité à demeurer en place. Ces symptômes cèdent à l'arrêt des NL.
- **à long terme : les dyskinésies tardives**, souvent irréversibles, dont la fréquence est estimée à 40 % chez les patients recevant des NL à long terme, et le **syndrome malin des neuroleptiques** avec rigidité catatonique, rhabdomyolyse, hyperthermie et dysautonomie responsable de décès dans 20 % des cas.

Dyskinésies Tardives (DT)

CLINIQUE

➤ **Etiologie** (3)

Deux circonstances peuvent susciter l'apparition de DT :

- Lors d'une prise de neuroleptique à forte posologie et au long cours

Un patient traité par NL peut développer chronologiquement les effets secondaires extrapyramidaux déjà cités :

- des réactions dystoniques dans les premiers jours,
- un syndrome parkinsonien après une à deux semaines,
- une akathisie puis des dyskinésies tardives.

Encadré 1

Caractéristiques cliniques des DT apparaissant au bout de plusieurs mois de traitement neuroleptique

- Mouvements involontaires de la figure, de la bouche (dyskinésie bucco-linguo-masticatoire), de la langue, provoquant des grimaces bizarres, des claquements des lèvres, des mâchonnements.
- Clignements des paupières et tics faciaux.
- Mouvements de torsion du cou, du tronc, haussements d'épaule.
- Torticolis spasmodiques.
- Bercements des hanches.
- Mouvements choréiformes des membres supérieurs.

Outre le caractère invalidant de toutes ces manifestations motrices involontaires, la gravité des DT est liée à leur potentielle irréversibilité.

Les DT consistent finalement en des mouvements anormaux de trois types :

Choréiques : mouvements brusques, brefs, non rythmiques, touchant l'axe et les membres à prédominance distale ;

Athétosiques : mouvements lents, imposant des positions caractéristiques, en particulier des mains ou des mouvements reptatoires du tronc ;

Dystoniques : spasmes musculaires répétitifs induisant des attitudes particulières.

- Lors d'un sevrage aux neuroleptiques

On peut alors observer deux types de mouvements anormaux selon leur degré d'irréversibilité :

- des dyskinésies marquées montrant tous les signes cliniques des DT décrites ci-dessus, s'améliorant le plus souvent de façon graduelle.
- des dyskinésies dites de retrait, limitées, avec une rémission totale, se traduisant par une instabilité motrice, des mouvements choréiques et athétosiques de la face, du tronc, des extrémités.

➤ Temporalité

Les vraies DT induites par les NL apparaissent donc, soit dès le début du traitement soit, plus fréquemment, après plusieurs semaines à plusieurs mois.

➤ Facteurs de risque

L'âge du patient (personnes âgées, notamment de sexe féminin) et la durée de prise des NL sont les principaux facteurs identifiés. Lorsqu'un traitement est instauré, l'apparition rapide de signes extrapyramidaux n'est pas de bon pronostic vis-à-vis de la manifestation de DT ultérieures (3).

PHYSIOPATHOLOGIE

- Elle n'est pas totalement élucidée.
- Aucune lésion anatomique n'est retrouvée chez les patients présentant des DT.
- Des perturbations neuronales fonctionnelles seraient à l'origine de ces manifestations.
- Chez le sujet sain, il existe un équilibre entre les systèmes dopaminergique et cholinergique.
- Les NL sont tous, à un degré divers, inhibiteurs du système dopaminergique. Ils rompent l'équilibre en entraînant un déficit dopaminergique et un excès cholinergique.
- Le blocage des récepteurs dopaminergiques par les NL entraîne des manifestations aiguës ou chroniques à plus ou moins brève échéance.
- Un excès de radicaux libres et un déficit en GABA ont été également incriminés.

PREVENTION DES DT

Elle découle du respect des recommandations officielles concernant les indications des NL, de la pertinence du choix du NL prescrit et de l'intérêt de correcteurs éventuels (Encadré 2)

Encadré 2 (4, 5)

<p><u>Recommandations officielles : prescription des NL et correcteurs éventuels</u></p> <p>- Les NL au long cours ont fait preuve de leur intérêt dans quatre affections : la schizophrénie, la paranoïa, les psychoses infantiles et la maladie des tics de Gilles de la Tourette. En dehors de ces indications, la prescription de NL doit être argumentée et le traitement instauré doit être mensuellement reconsidéré.</p> <p>- L'Agence du Médicament indique également que "les NL à faible posologie dans des troubles autres que les affections psychotiques (anxiété, troubles du comportement de l'enfant et de la personne âgée, état dépressif en association aux antidépresseurs) ne doivent être utilisés qu'en cas d'échec des médications appropriées et faire l'objet de fréquentes réévaluations cliniques. Le rapport bénéfice/risque attendu doit être soigneusement évalué avant une telle prescription qui risque d'entraîner des troubles neurologiques graves et définitifs."</p> <p>- Les RMO indiquent qu'il n'y a pas lieu d'associer deux neuroleptiques.</p> <p>- La co-prescription systématique d'un correcteur anticholinergique est très controversée. En tout état de cause, il est dangereux d'associer deux correcteurs anticholinergiques.</p> <p>- Les NL atypiques ont l'avantage d'induire moins de syndromes parkinsoniens aux posologies thérapeutiques. Ils peuvent être particulièrement indiqués en cas d'intolérance du fait d'effets extrapyramidaux induits par les NL classiques.</p>
--

Les principaux NL atypiques sont la clozapine (Leponex®), la rispéridone (Risperdal®), l'olanzapine (Zyprexa®), la loxapine (Loxapac®).

La clozapine induirait moins de DT mais ses effets secondaires hématologiques en limitent fortement l'usage.

De façon générale, (6)

- les patients âgés répondent plus favorablement à de faibles doses que les patients jeunes.
- les NL atypiques entraîneraient moins de DT que les NL classiques **à condition d'utiliser de faibles posologies.**

Tableau 1 : Posologies usuelles des NL atypiques

DCI	Dose d'initiation en mg/j	Dose moyenne en mg/j
Loxapine	25	300
Rispéridone	0,25-0,5	1-2,5
Clozapine	6,25-12,5	50-100
Olanzapine	1-3	5-15

Finalement, comme le risque d'apparition de DT augmente chez les patients âgés consommateurs de fortes doses de NL classiques, des prescriptions de faibles doses de NL atypiques pourraient concourir à faire diminuer le risque de DT, dans cette population (6). Le niveau de preuve reste cependant faible.

PRISE EN CHARGE DES DT

Se reporter à l'algorithme et aux renvois ci-dessous

Le caractère impératif du traitement neuroleptique doit être établi (Cf. Encadré 2)

① Dans la négative, le sevrage se fait très progressivement en étalant la diminution de posologie sur huit semaines, et en maintenant les correcteurs si nécessaire pendant deux semaines après l'arrêt du traitement NL.

② En cas de maintien nécessaire d'un traitement NL, la posologie minimale efficace doit être recherchée. L'addition d'un médicament à activité GABAergique (benzodiazépine) peut limiter les manifestations de DT.

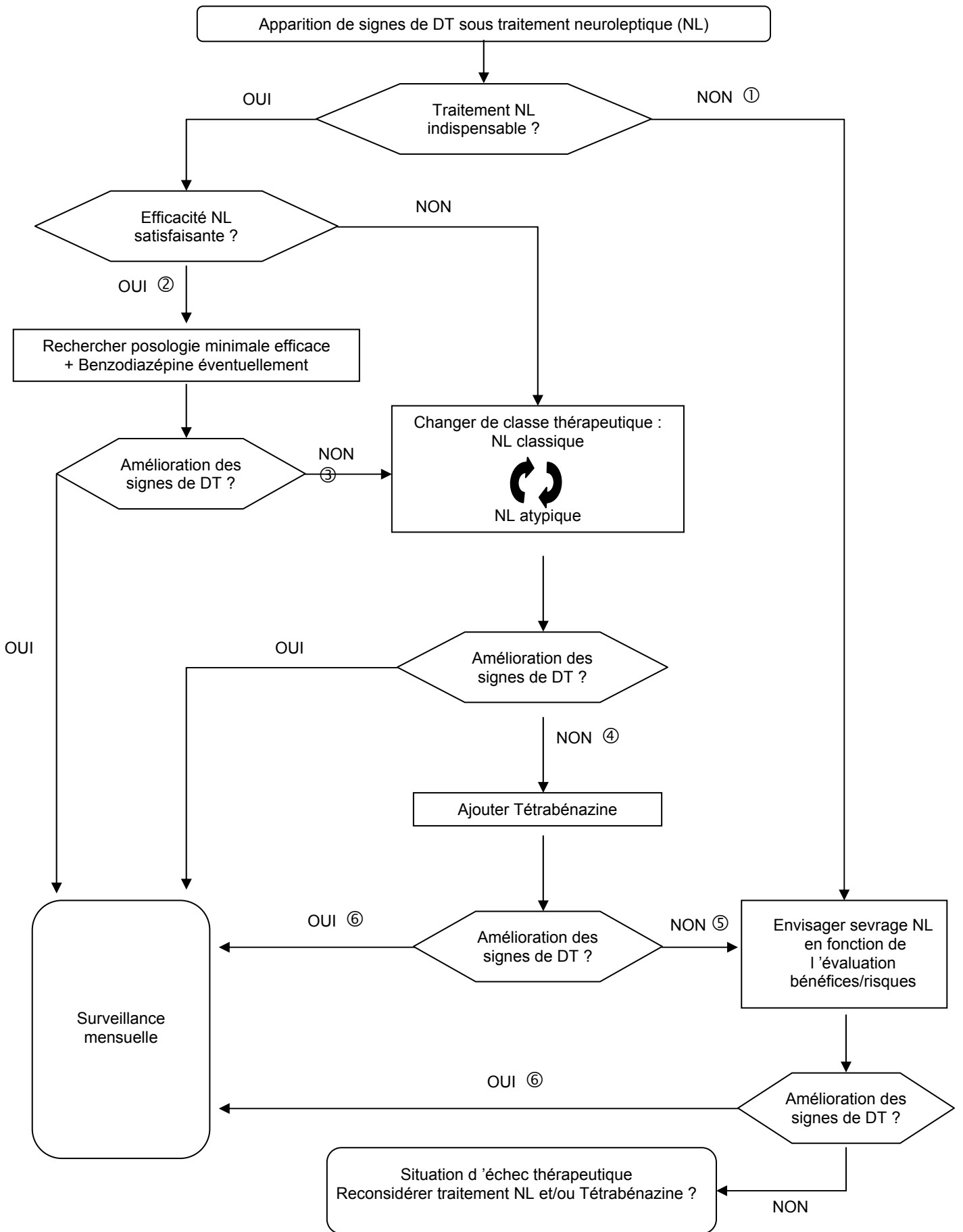
Il faut s'assurer de l'efficacité du traitement

③ Dans la négative, on propose un changement de thérapeutique. Il n'existe pas de consensus sur la manière, en pratique, de procéder à la substitution : on tente, en général, un changement de classe (NL classique/NL atypique). Il faut se garder de la tentation d'augmenter la posologie du NL, qui aurait pour conséquence une amélioration transitoire des DT suivie inmanquablement d'une aggravation.

Si un correcteur avait été au préalable instauré et qu'on veuille l'arrêter, le sevrage devra être progressif. Des incidents graves (délires aigus, catatonie brutale) sont signalés lors d'arrêts brutaux des anticholinergiques ou de l'amantadine, mais il n'existe pas de protocole de sevrage défini dans la littérature (7, 8).

④ Les anticholinergiques peuvent améliorer les dyskinésies aiguës et les syndromes parkinsoniens secondaires, ils sont en revanche inefficaces voire délétères sur les DT.

Le seul correcteur actuellement connu pour être efficace sur les DT est la tétrabénazine (Cf. Encadré 3).



Encadré 3 : Tétrabénazine (9, 10)

- Comme la réserpine, avec laquelle elle a des points communs, la tétrabénazine (TBZ) a été utilisée en psychiatrie dans les années 1960. C'est de cette époque que date l'idée d'un profil intéressant de cette molécule vis-à-vis des mouvements anormaux involontaires.
- La TBZ est actuellement sous ATU nominative (Xénazine®, anciennement dénommée Nitoman®).
- Les publications sont, pour la plupart, anciennes et il existe peu d'études comparatives avec les NL classiques, et moins encore avec les NL atypiques.
- La TBZ perturbe le stockage vésiculaire de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline induisant, dans le cerveau, une déplétion en ces neuromédiateurs à l'origine de l'action bénéfique sur les mouvements moteurs involontaires. Elle a une activité moins sélective sur le système dopaminergique que les NL et en serait donc une alternative intéressante.
- La TBZ ne traite donc pas, en soi, les DT : substituée au NL, elle en diminuerait l'incidence. On trouve dans Micromedex® mention de publications datant de 20 ans qui rapportent globalement une efficacité supérieure de la TBZ par rapport au placebo, et une réapparition des DT lorsqu'elle est arrêtée (11).
- Elle est déconseillée chez les patients parkinsoniens. Chez ces derniers, la TBZ ne fera qu'accentuer les symptômes.
- Il existe une interaction entre la TBZ et les IMAO : une fenêtre thérapeutique de 14 jours doit être instaurée entre le sevrage en IMAO et la prescription de Xénazine®.
- La dose initiale faible (12,5 mg deux à trois fois par jour) peut être progressivement augmentée jusqu'à 25 mg trois fois par jour.
- Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires majeurs jusqu'à des doses de 100 mg par jour durant un an.

Une surveillance attentive des symptômes

⑤ En cas d'échec total de la prise en charge des DT, le sevrage neuroleptique semble la seule alternative, mais les signes de réactivation de l'affection psychiatrique devront faire reprendre un traitement rapidement. Les DT laissent donc le prescripteur, dans un certain nombre de cas, dans l'échec.

Quelques autres molécules sont citées dans la littérature comme potentiellement actives contre les DT mais les essais cliniques ne sont pas probants pour plusieurs motifs (Encadré 4).

Encadré 4

Biais	Thérapeutiques
◦ Nombre d'essais trop restreint	◦ Ondansétron ◦ Inhibiteurs calciques ◦ Alpha agonistes ◦ Sismothérapie
◦ Efficacité non probante, molécules tombées en désuétude	◦ Baclofène
◦ Nombreuses publications mais méthodologies non conformes, ou peu de consensus quant aux résultats effectifs.	◦ Vitamine E ◦ Choline, Lécithine, Deanol,... ◦ Autres dopaminergiques,... ◦ Lithium, Propranolol, Vit B6,...

Dans le cas particulier des DT sous forme de dystonie, par exemple les torticolis spasmodiques, on peut avoir recours aux injections de toxine botulique.

⑥ Si les DT ont pu être contrôlées, la surveillance mensuelle reste essentielle.

CONCLUSION

Les DT apparaissent comme une manifestation grave des NL utilisés au long cours. Les mesures de prévention sont la meilleure façon de contrôler cet effet secondaire :

- savoir poser l'indication d'un traitement NL obligatoire,
- utiliser les posologies minimales efficaces,
- favoriser la prescription de molécules induisant possiblement moins de DT chez les patients à risque,
- surveiller mensuellement le patient.

Lorsque les DT apparaissent néanmoins, il faut reconsidérer la prescription, juger de l'opportunité des thérapeutiques citées dans la littérature telle que la tétrabénazine, mais avant tout tendre au sevrage du neuroleptique.

Pr Marc VERIN
Service Neurologie C.H.U. Rennes

Line LEGRAND
Pharmacien Attaché CRIM

Références

1. Jeste D. V. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 4) : 27-32.
2. Pollak P. *Concours Médical* 1991 ; 113 (5) : 371-374.
3. Simpson G. M. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 4) : 39-44.
4. Agence du Médicament. Fiche de Transparence 1999.
5. RMO du 14 novembre 1998.
6. Keck P. E. *J. Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 4) : 33-38.
7. Glazer W. M. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 4) : 15-20.
8. Angus S. *J Clin Psychopharmacol.* 1997 ; 17 (2) : 88-91.
9. Factor S. A. *Neurology* 1998 ; 5 : 1456-1458.
10. Jankovic J. *Neurology.* 1988 ; 3 : 391-394.
11. Micromedex®, Vol 110 exp Déc 2001.