

Dyskinésies induites par neuroleptiques

- Rappel de notions pharmacologiques
- Sémiologie des dyskinésies aiguës et tardives
- Moyens thérapeutiques

Définition

Neuroleptique = antidopaminergique central

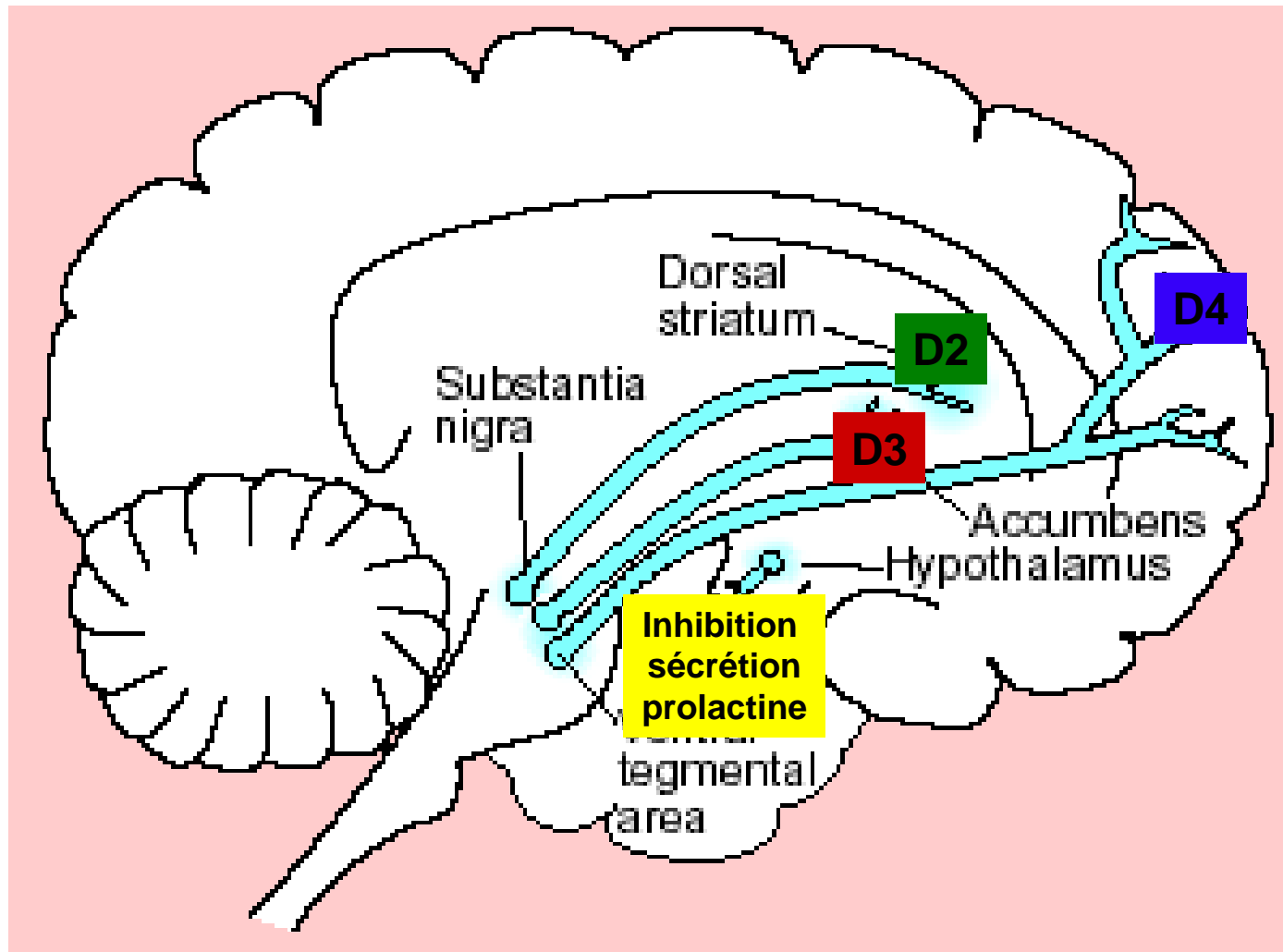
1) Antidopaminergique

- anti-D2 (postsynaptique) ou
- dépléteur vésiculaire (présynaptique)

2) Central → passe BHE

ex AD “périphérique”: domperidone (Motilium®)

4 voies dopaminergiques



Récepteurs dopaminergiques

	«D1-like»		«D2-like»		
	D1	D5	D2	D3	D4
(Ki, nM)					
Agonistes					
dopamine	2300	230	2000	30	450
apomorphine	680	360	70	70	4
bromocriptine	700	500	5	7	340
pergolide	1400	900	20	2	---
Antagonistes					
clozapine	140	250	70	500	9
haloperidol	30	40	0.6	3	5
sulpiride	40000	80000	10	20	50
Localisation principale	Striatum	Striatum	Striatum	N. accumbens	Cortex frontal

Affinités des neuroleptiques pour récepteurs dopaminergiques (D), sérotoninergiques (5-HT), adrénergiques (α), cholinergiques muscariniques (M) et histaminergique (H)

Tableau 1 Affinités (K_i, nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux, d'après^{20,37}.

Composés	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α 1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	> 5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
Risperidone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1 600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2,8	3,2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	> 10 000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du K_i est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques.

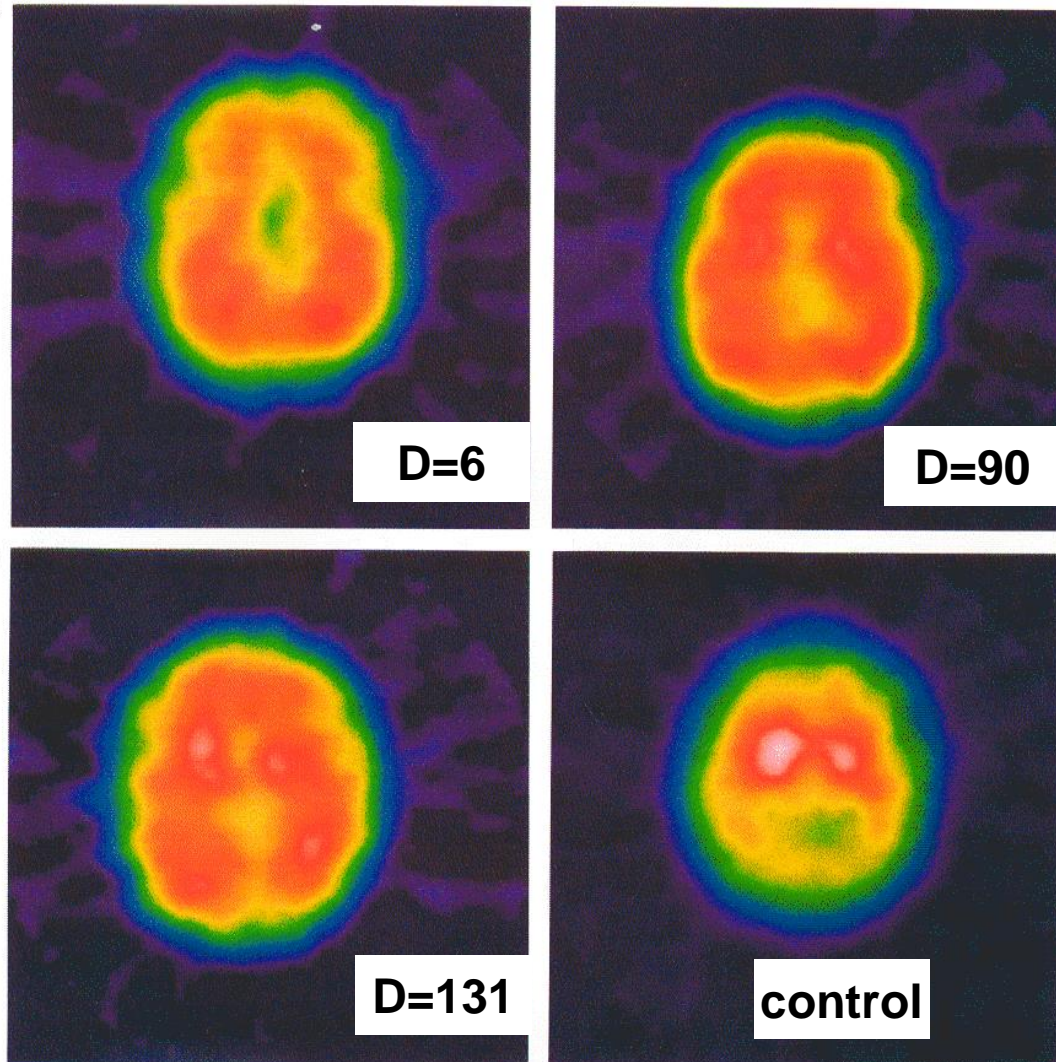
Neuroleptiques atypiques

- clozapine, rispéridone, olanzapine, quetiapine
affinité récepteurs 5HT₂ > récepteurs D₂
- clozapine affinité voie DA mésocorticale D₄ (effet antipsychotique) > nigrostriatale D₂ et mesolimbique D₃
- Aripiprazole : agoniste dopaminergique partiel

Neuroleptiques « atypiques »

	Clozapine Leponex ®	Olanzapine Zyprexa ®	Rispéridone Risperdal ®	Aripiprazole Abilify ®
↑ Parkinson	(+)	++	+++	++
↓ Psychose	+++	++	++	++
Dysk tardives	0	+	++	++
Agranulocytose	+	0	0	0
Crises épilept.	++	++	+	+
S. Malin	(+)	++	+++	++
Prise poids	++	+++	+	+
↑↑ QT	+	+	+	+
Sialorrhée	+++	+	+	+

IBZM-SPECT: suivi syndrome neuroleptique malin



Haloperidol-decanoate 150 mg

D=6 BG/FC = 1

D=90 BG/FC = 1.17

D=131 BG/FC = 1.41

D=147 → Clozapine 400 mg

D=201 BG/FC = 1.25

D=271 no parkinsonism,
no psychosis
on clozapine 100 mg

**Bonne corrélation effet anti-
psychotique avec concentration
plasmatique
MAIS durée occupation récepteur
≠ demi-vie plasmatique!!**

Sémiologie des effets extrapyramidaux

- (Syndrome parkinsonien (dose dépendant et réversible))
- (Syndrome malin des neuroleptiques)
- Dystonie (aiguë ou tardive)
- Akathisie (aiguë ou tardive)
- Dyskinésie tardive classique
- Tremblement tardif (parkinsonien)

La dystonie aiguë

- Spasmes musculaires intermittents ou soutenus entraînant postures et mouvements anormaux (poussées de qqes min avec accalmies)
- Spasmes axiaux (extrémité céphalique +/- tronc) >> membres
- Dououreux et éprouvant (signes thymiques!!!)
- Dysphagie, dysphonie, protraction de la langue, trismus

Dystonie aiguë

- **Crises oculogyres**: fixité du regard, yeux au plafond, retrocollis, douleur, angoisse
- +/- blépharospasme, protusion linguale



**Delay,
Deniker 1968**

Dystonie aiguë

- Autres atteintes: rétrocollis, tronc (opisthotonos), larynx (cyanose), diaphragme (dyspnée), membres (abduction pronation du mb sup)
- Généralisée chez enfants
- Très précoce (dès première prise, premiers jours),
- Réversible, même à doses constantes
- **Efficacité+++ anticholinergiques** (« correcteurs »)
- Facteurs de risque: jeunes, NL incisifs, forte dose

Akathisie aiguë

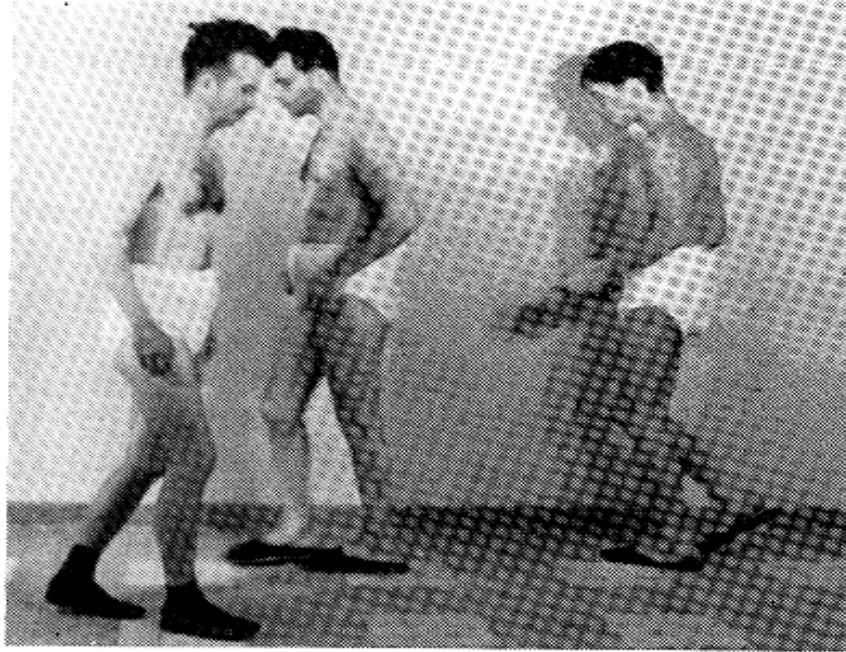


Fig. 7. 'Epidemic' tasikinesia due to thioproperazine.

Delay, Deniker 1968

« tasikinésie = déambulation impérieuse

Akathisie aiguë

- Besoin subjectif compulsif de bouger, incapacité de rester assis, déambulation
- Mal être, irritabilité, angoisses++++ (signes thymiques+++!!!!)
- Surtout membres inférieurs
- Délai bref, jours-semaines ou tardive
- Dose-dépendante (baisser dose si possible)
- Association fréquente au Sd parkinsonien (~50%)
- Apparenté au Sd des jambes sans repos

Syndromes tardifs des neuroleptiques

- Tout NL postsynaptique (pas les dépléteurs présynaptiques =tetrabénazine) à l'exception de la clozapine
- **Tardifs**: dès les premiers jours, (recouvrement avec aigu!!), sous tt chronique ou après arrêt (convention délai < 3 mois)
- **Persistants** : mais peuvent disparaître jusqu'à plusieurs années après arrêt des NL
- Moins bon pronostic si: arrêt tardif, âge élevé, pas de régression à 3 mois
- Aggravation transitoire possible à l'arrêt du NL

Prévalence DT liées aux (NLPG*):

- Chouinard 1988: Étude longitudinale sur 5 ans. Augmentation de 22% à 44%.
- Kane 1984: étude prospective 5 ans: 3% par année d'exposition
- Woerner 1991: population agée, Incidence cumulative à 1, 3, 12 mois 3.4%, 5.9%, 22.3%.

*NLPG = neuroleptiques de première génération

Prévalence des DT liées aux NLSG*

- risque de DT est 5 à 10 fois plus faible avec NLSG/NLPG (Kane et al 2004)
- incidence des DT sur un an de traitement 0 à 1% pour l'olanzapine, 0,3 à 5 % pour la rispéridone, 0,7% pour la quétiapine, contre 4,1 à 30 % pour l'halopéridol
- incidence sur 2 ans et demi pour l'olanzapine 0,52 % contre 7,45 % pour le groupe traité par halopéridol
- L'aripiprazole serait responsable d'un taux de DT comparable au placebo (0,2% sur un essai à court terme)

*NLSG = neuroleptiques de seconde génération

Syndromes neuroleptiques tardifs: sémiologie

- Les dyskinésies tardives classiques
- L'akathisie tardive
- La dystonie tardive
- Tremblement tardif
- (Rares: Tics, myoclonies)

Dyskinésies tardives classiques

**Video
illustrative**

Dyskinésies tardives classiques

- Mouvements **stéréotypés orofaciaux** «sd facio-bucco-linguo-masticateur»
- Souvent associés mouvements choréiques extrémités, dyskinésies respiratoires, dyskinésies répétitives du tronc « copulatoires »
- Peuvent coexister avec akathisie, syndrome parkinsonien, dystonie

Dyskinésies tardives classiques

- Disparaissent pendant sommeil, contrôle par volonté
- Augmentées par stress, et tâches intercurrentes
- **Facteurs prédictifs**: sd parkinsonien, femme, âge élevé.
- **Aggravés par anticholinergiques!!**
- → Neuroleptique atypique (clozapine+++), si invalidant tetrabenazine (risque dépression!!)

Akathisie tardive

**Video
illustrative**

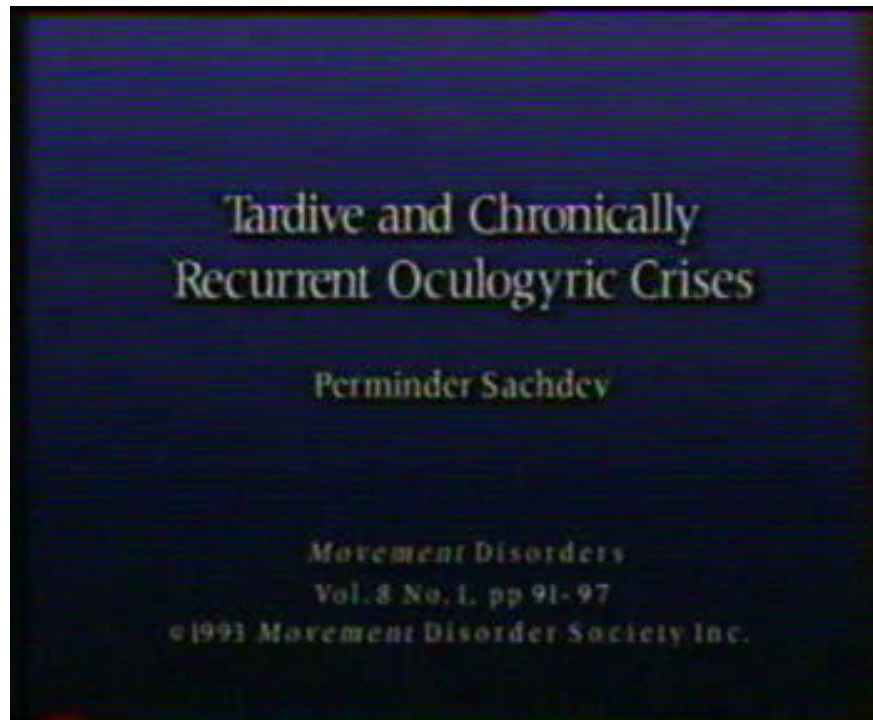
Akathisie tardive

**Video
illustrative**

**+ dyskinésies tardives classiques + respiratoires
+ agitation psychique**

Burke 1989

Crises oculogyres tardives récurrentes avec akathisie



Effet parralèle sur boucles motrice, cognitive et limbique

Sachdev 1993

Prévalence de l'akathisie

- globalement moins fréquente avec les NLSG
- importantes différences entre médicaments employés:
 - relativement peu fréquente sous clozapine (une étude comparant sa prévalence chez 103 patients la retrouve chez environ 7 % des patients traités par clozapine, 17 % des patients traités par rispéridone contre 24 % des patients traités par NLPG)
 - chez patients traités par olanzapine (2,5 à 17,5 mg/j), deux fois moins fréquente que chez patients traités par halopéridol (10 à 20 mg/j)
 - aussi fréquente chez les patients traités par aripiprazole que chez ceux qui le sont par NLPG (elle fait partie des principaux effets indésirables associés à ce NL, avec l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation)

Traitement de l'akathisie

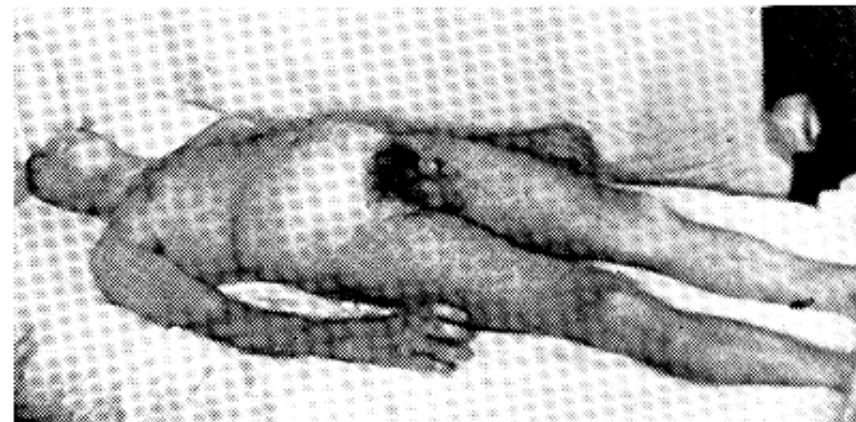
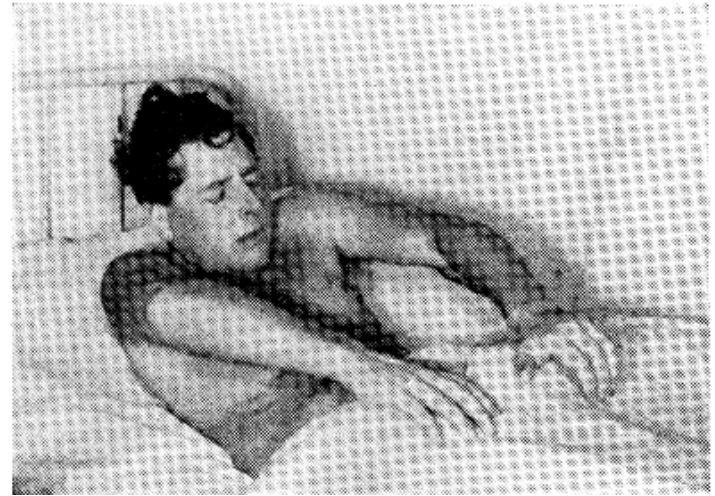
- changement de NL
- **bêta-bloquants** (propranolol ou Avlocardyl®), à la posologie de 40 à 120 mg/jour, en prenant garde aux CI)
- benzodiazépines
- antidépresseurs si forte composante anxieuse
- anticholinergiques inefficaces!!!

Tremblement tardif: clozapine

**Video
illustrative**

Dystonies tardives

- **Patients jeunes**, en moy après 4 ans de NL, persistantes dans 80% des cas dans séries publiées, mais pas tjs arrêt NL
- Mouvements lents avec postures anormales
- **Atteinte axiale+++** (blépharospasme, retrocollis, opisthotonos)
- Membres (pronation extension des bras)
- Association avec dyskinésies et akathisie tardives



Delay, Deniker 1968

Dystonies tardives

**Video
illustrative**

Dystonie linguale

Dystonie tardive : moyens thérapeutiques

- Sevrage progressif!
- Neuroleptiques atypiques : Clozapine (et non pas olanzapine, rispéridone)
- Neuroleptiques présynaptiques : tetrabenazine (Xenazine® AMM chorée Huntington et ballisme)
- Anticholinergiques
- Toxine botulique (retrocollis, blepharospasme, dystonie mâchoire)
- Chirurgie en dernier recours

Dystonie tardive



**Video
illustrative**

Avant traitement

Après traitement

Traitements : 1) toxine botulique pour retrocollis douloureux
2) clozapine → amélioration progressive sur 2 ans

Dystonie tardive: clozapine



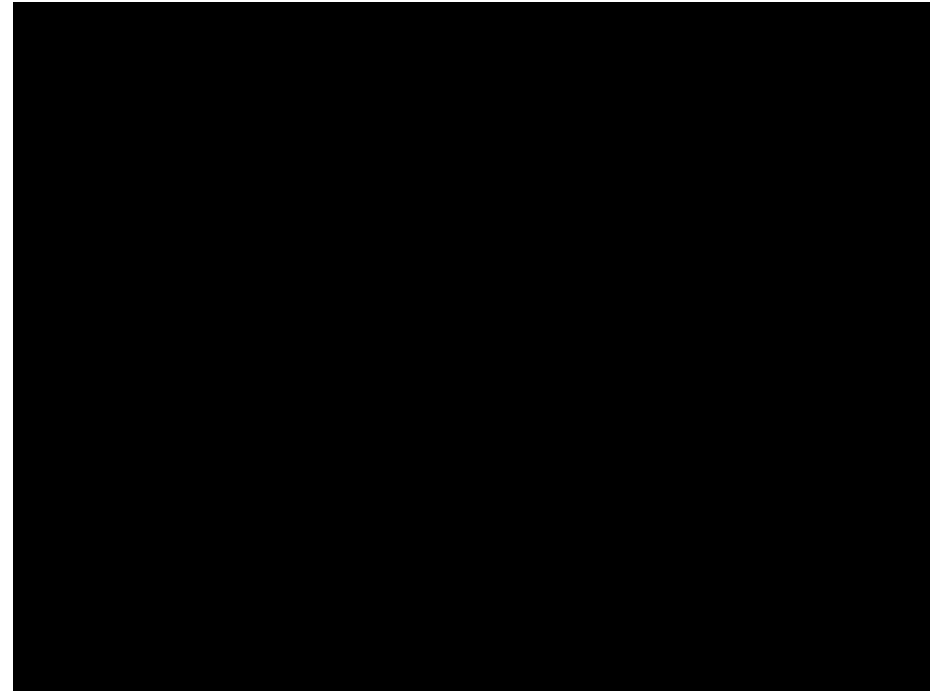
Sous thioridazine: Evolution
diminution du dosage



Évolution dans le temps
sous clozapine

Dystonie tardive : quelle place pour anticholinergiques?

**Video
illustrative**



Syndrome de Meige: apparition sous NL, disparition sous Parkinane®, recidives sous dipiperon, sous nozinan, tercián

Sous 40 mg de Parkinane

Dystonie tardive: stimulation bipallidale



Dystonie tardive
Avant chirurgie

**Video
illustrative**

Dystonie tardive
3 mois stimulation GPi