

# Dyskinésies tardives et neuroleptiques atypiques : revue de quatre cas cliniques et discussion

## *Tardive dyskinesia and second generation antipsychotics : a review of four cases*

**R. Van Wijnendaele<sup>1</sup>, H. Dagrada<sup>2</sup> et P. Leblanc<sup>1</sup>**

Service de Psychiatrie, <sup>1</sup>Clinique Sainte-Anne/Saint-Rémi, CHIREC, <sup>2</sup>C.H.U. Saint-Pierre, ULB

### RESUME

*Nous présentons quatre cas de dyskinésies tardives chez des patientes traitées par neuroleptiques atypiques. Ces cas sont exceptionnels quant à leur présentation (une dyskinésie respiratoire, une forme choréo-athétosique, une dystonie tardive et une forme très précoce chez une patiente âgée). Ils montrent l'importance qu'il faut accorder à la survenue de ce type d'effet secondaire qui risque de survenir sous antipsychotiques de seconde génération.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 405-9*

### ABSTRACT

*We report four cases of tardive dyskinesia (TD) with second generation antipsychotics (SGA). All of those cases where women, three of them had affective psychosis. The presentation of TD where choreo athetosis in one case, respiratory dyskinesia in another and a tardive dystonia in a third. The fourth one had a very precocious form after just a few weeks of treatment.*

*All of them, except one, had a major form of the disorder, with a major impact on their quality of live.*

*We discuss the necessity to remain aware of this dangerous side effect and to keep it in mind while prescribing SGA for bipolar disorders.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 405-9*

**Key words :** *tardive dyskinesia, antipsychotic, side effect, toxicity, schizophrenia, depression, tardive dystonia, respiratory dyskinesia*

### INTRODUCTION

Les dyskinésies tardives sont un effet secondaire redoutable des neuroleptiques<sup>1</sup>. Il s'agit de mouvements involontaires touchant principalement la sphère bucco-faciale, qui surviennent après un usage prolongé de neuroleptiques<sup>2</sup>. Des formes plus ou moins atypiques sont également décrites<sup>3</sup>, telles que des dystonies tardives<sup>4</sup>, des akathisies tardives<sup>5</sup>, ou des formes touchant d'autres régions du corps (formes choréo-athétosiques, atteintes respiratoires<sup>6</sup>). Avec les neuroleptiques de première génération, le risque d'apparition était évalué à environ 5 % par an, mais pouvait atteindre 30 % chez les personnes âgées<sup>2</sup>.

L'apparition des antipsychotiques de seconde génération a éveillé l'espoir d'une plus grande innocuité, espoir confirmé partiellement par de nombreuses études, montrant des taux de dyskinésies tardives d'environ 1 à 2 % par an chez les adultes<sup>7</sup>, et 5 % chez les personnes âgées<sup>8</sup>. Ces taux restent cependant conséquents. Des revues de littérature récentes montrent cependant que la différence entre les neuroleptiques de première génération et de seconde génération n'est peut-être pas aussi tranchée qu'il n'a d'abord été supposé<sup>9-11</sup>.

Le but du présent article est de décrire quatre cas cliniques de dyskinésies tardives survenues dans

les suites de traitements par neuroleptiques atypiques. Il s'agit de plus de formes inhabituelles, l'une par sa précocité d'apparition, les autres par leur présentation (une dystonie tardive, une forme respiratoire et une forme choréo-athétosique).

## CAS CLINIQUES

### Patiente n° 1

Il s'agit d'une jeune patiente d'origine marocaine née en 1989, hospitalisée à plusieurs reprises depuis 2011 pour des troubles du comportement dans le cadre d'une probable schizophrénie greffée (schizophrénie compliquant un retard mental). On retrouve dans ses différents dossiers des prises de neuroleptiques atypiques (olanzapine, rispéridone et quetiapine) de manière irrégulière. Elle a présenté une rigidité extrapyramidale sous olanzapine en 2011. Elle a, en février 2012, été relativement stabilisée sous rispéridone dépôt 25 mg. En avril 2012, elle a commencé à présenter des mouvements anormaux du cou et du bras, sous forme d'un torticolis spasmodique et de mouvements dyskinétiques de la main. Un bref essai de traitement anticholinergique sera tenté, sans effet. De la vitamine E sera alors débutée, et la rispéridone dépôt sera réduite à 12,5 mg en septembre, puis arrêtée complètement en décembre 2012, suite à la majoration dramatique des symptômes. Elle présentait à ce moment des mouvements choréo-athétosiques de la tête, du cou et des bras.

Une nouvelle majoration de ses symptômes psychotiques nous a conduits à la mettre sous clozapine, à raison de 300 mg par jour. Après six mois, elle s'est relativement améliorée, à la fois au niveau de ses troubles du comportement, mais également de ses dyskinésies tardives.

### Patiente n° 2

Une patiente, d'origine rwandaise et née en 1964, présente un syndrome schizophrénique depuis 2010. Au début, on a surtout noté des symptômes de repli et de dépression, mais rapidement un syndrome hallucinatoire floride s'est mis à l'avant-plan. Elle a reçu à cette époque un traitement à base de brompéridol pendant quelques semaines, à quelques milligrammes par jour.

Elle a été hospitalisée dans notre service en mai 2011 et y a reçu un traitement à base de rispéridone, à raison de 4 mg par jour, ce qui lui a permis d'aller beaucoup mieux. Elle restait cependant peu motivée, peu communicative, un peu figée et faisait peu de choses. C'est en mai 2012 que nous avons remarqué pour la première fois que son bras droit tremblait un peu. Elle ne s'en rendait pas fort compte. Nous avons alors diminué sa rispéridone à 2 mg, car nous suspicions une dyskinésie tardive. Elle s'est améliorée un peu en juin, mais en août, son bras s'est montré spastique, avec une légère roue dentée. Nous avons continué à diminuer un peu la rispéridone et

nous avons ajouté des vitamines E. Son bras s'est amélioré au prix d'une recrudescence de ses hallucinations. Nous avons alors travaillé avec elle ses hallucinations sur un mode cognitif et comportemental, ce qui lui a permis de mieux les gérer et lui a rendu confiance en elle. Elle a accroché assez bien avec cet outil et s'est progressivement confiée de plus en plus.

A 1 mg de rispéridone, elle était cependant fort délirante, et nous avons décidé de remplacer ce médicament par de l'aripiprazole, à raison de 10 mg par jour. Son tableau psychotique s'est stabilisé, mais elle a continué à présenter un spasme persistant du bras droit, et une légère contracture spastique du bras gauche, correspondant à une dystonie tardive.

### Patiente n° 3

Il s'agit d'une patiente née en 1959, et ayant une lourde histoire familiale avec placement dans l'enfance. Elle a été suivie en ambulatoire et en hôpital de jour depuis les années 1990, et hospitalisée à plusieurs reprises à partir de 2005. Son état a évolué, d'un tableau initialement dépressif vers un tableau plus psychotique, avec une forte inhibition de la pensée et un curieux tableau de sensations de déformation dentaire sans cause organique identifiée.

Durant ce parcours, elle a bénéficié de plusieurs traitements antidépresseurs, de benzodiazépines, dont elle a une petite tendance à abuser, et a reçu progressivement différents neuroleptiques. Nous retrouvons dans le dossier des traitements par rispéridone (2 mg), olanzapine (7,5 mg), aripiprazole (10 mg) et amisulpride (200 à 800 mg), neuroleptiques atypiques qu'elle a pris régulièrement depuis 2003. Elle a pris une fois de l'halopéridol à des doses modérées (moins de 10 mg) pendant quelques semaines. Elle a pris irrégulièrement du chlorhydrate de prothipendyl 80 mg à visée hypnotique. En 2012, elle prendra du lithium pendant quelques mois (dans le cadre d'une dépression résistante). A plusieurs reprises, on trouve dans les notes des mentions d'effets secondaires aigus des neuroleptiques (akathisie sous aripiprazole, bradypsychie sous les différents produits, raideur extrapyramidale).

Dès 2005, il est fait mention de tics palpébraux.

En 2011, elle mâchonne tout le temps (elle explique que c'est suite à ses sensations de déformation dentaire), elle a des tics palpébraux, et en 2012 elle développe des dyskinésies au niveau des doigts et des mains et des spasmes respiratoires. Il s'agit de contractions du diaphragme accompagnées de sortes de hoquets, qui s'accroissent fortement quand elle est anxieuse, et disparaissent heureusement dans son sommeil. Ce tableau s'accroît à toute tentative de diminution de l'amisulpride. Ce tableau correspond à celui de dyskinésies tardives accompagnées de dyskinésies respiratoires. Il est accompagné d'une sensation de vide intérieur et de troubles majeurs de concentration et de mémoire, qui évoquent d'éventuels

troubles cognitifs suite à des lésions cérébrales.

#### Patiente n° 4

Il s'agit d'une patiente née en 1939 et hospitalisée pour la première fois en psychiatrie. Elle présente un état dépressif majeur caractérisé. Elle a de plus une sensation de blocage digestif complet qui évoque une forme subsyndromique du syndrome de Cottard. Elle ne s'est pas améliorée sous escitalopram 20 mg, et nous avons rajouté de l'aripiprazole à raison de 5 mg, en considérant qu'il s'agissait peut-être d'une dépression psychotique justifiable d'un traitement par une combinaison d'antidépresseur et de neuroleptique.

Après quelques semaines de traitement, elle a présenté des mouvements incontrôlables des mâchoires, accompagnés de fortes douleurs des muscles maxillaires et des douleurs dentaires suite aux frottements répétés. Ces mouvements sont cependant plus complexes que ce que l'on voit habituellement dans les dystonies aiguës et, craignant des dyskinésies, nous avons stoppé immédiatement l'aripiprazole. Elle ne s'est améliorée nullement sous un traitement anticholinergique que nous n'avons pas poursuivi au-delà de quelques jours. Nous avons entamé de la vitamine E. Les benzodiazépines à petites doses la soulageront un peu mais ce syndrome dyskinétique ne disparaîtra qu'après cinq mois.

Elle ne prendra plus de neuroleptique, et s'améliorera sous duloxétine 60 mg.

#### DISCUSSION

Nous avons revu quatre cas de dyskinésies tardives survenues sous des traitements par neuroleptiques atypiques.

Plusieurs éléments nous semblent importants à souligner. Le premier est que trois des quatre patientes ont présenté des symptômes extrapyramidaux aigus préalablement à l'apparition des dyskinésies tardives, la quatrième étant d'emblée entrée dans des phénomènes plus chroniques. Ceci confirme que ces effets secondaires aigus doivent être pris très au sérieux et nous inciter à la vigilance<sup>12</sup>. Le deuxième est la relativement courte durée de traitement dans trois de ces cas, quelques semaines, un an et deux ans. Ceci va à l'encontre de l'idée habituellement reçue d'un effet secondaire qui ne survient qu'après des années de traitement. Le troisième est la disparité des âges, avec un des cas qui a moins de 25 ans, et une patiente âgée. Le quatrième est la présence d'éléments affectifs dans trois des quatre cas, avec deux des cas où les éléments psychotiques sont présents de manière incertaine (cas 2 et 4). Le plus grand risque de développer des troubles extrapyramidaux chez les patients qui présentent des troubles affectifs est classiquement décrit<sup>13</sup>.

Notons également qu'il s'agit de quatre femmes. Le risque de développer des dyskinésies tardives

semble plus grand chez les femmes<sup>2</sup>.

Nous voudrions également souligner les éléments psychiques illustrés par ces cas. Le cas 3 présente un état cognitif et de vide psychique compatible avec la coexistence décrite de troubles cognitifs avec des dyskinésies tardives<sup>14,15</sup>.

Deux de ces patientes n'ont jamais reçu de neuroleptiques de première génération. Les deux autres en ont reçu de manière très réduite (pendant des durées n'excédant pas quelques semaines et à des doses relativement faibles).

#### CONCLUSION

Les dyskinésies tardives sont décrites depuis très longtemps, bien avant l'apparition des traitements neuroleptiques. Ainsi Kraepelin parle d'un patient, atteint de ce qu'on appelait la démence précoce, de la façon suivante : " Toutefois, en le regardant avec soin, on constate néanmoins autour de la bouche et du nez une trémulation légère et très variable ainsi qu'une tendance à grimacer "<sup>16</sup>. Regis évoque également des tremblements que nous classerions vraisemblablement comme des dyskinésies<sup>17</sup>.

L'apparition des neuroleptiques a entraîné une augmentation dramatique du nombre de cas<sup>1</sup>.

Les études récentes confirment la présence de dyskinésies chez des patients schizophrènes n'ayant jamais reçu de neuroleptique<sup>18,19</sup>, voire chez des personnes présentant des symptômes psychotiques sub-syndromiques<sup>20</sup>.

Dans la population générale, les dyskinésies tardives sont principalement associées à la schizophrénie, à la prise de neuroleptique et de métoclopramide, mais également au diabète<sup>21</sup>.

L'origine des dyskinésies tardives reste peu claire. Un rôle de traumatisme oxydatif lié au métabolisme de la dopamine est une des théories avancées, qui explique l'utilisation d'antioxydants dans la prévention ou le traitement des dyskinésies tardives<sup>22</sup>. Le lien entre la liaison aux récepteurs D2 et le risque de survenue de dyskinésie semble relativement établi<sup>23</sup>. Ceci peut expliquer le plus grand risque de dyskinésie tardive sous neuroleptiques classiques sous forme dépôt, moindre sous rispéridone et amisulpride, et encore moindre sous olanzapine<sup>24</sup>.

La littérature montre ainsi une diminution de la survenue de dyskinésies tardives avec les anti-psychotiques de seconde génération<sup>25</sup>. Des études comme l'étude CATIE ont cependant introduit un doute dans ce consensus, et montré en tout cas que le risque n'avait pas disparu<sup>26</sup>.

Ces cas illustrent le risque de dyskinésie tardive associée aux traitements par neuroleptiques atypiques (*second generation antipsychotic*). Au fil du temps, il

apparaît de fait que ceux-ci sont moins anodins que nous ne l'imaginions initialement en ce qui concerne le risque d'induire des syndromes extrapyramidaux. En fait, la différence entre neuroleptiques de première et de seconde génération est remise en question dans plusieurs revues de littérature<sup>9-11</sup>.

La gravité de cet effet secondaire est extrême, comme l'illustrent ces quatre cas. Les trois premières patientes en sont sévèrement handicapées et stigmatisées, la troisième n'en a réchappé que grâce à l'arrêt rapide du traitement neuroleptique. L'impact sur leur qualité de vie est considérable.

Ceci doit nous rappeler à une extrême vigilance. Il semblerait de plus que le personnel soignant ait tendance à sous-évaluer la présence de dyskinésies tardives<sup>27</sup>.

Les anticholinergiques sont de plus à éviter. Ils ont un effet délétère au niveau cognitif et pourraient être un facteur aggravant des dyskinésies tardives<sup>28</sup>.

Les options thérapeutiques sont malheureusement réduites en cas de dyskinésies tardives. L'arrêt ou la diminution du neuroleptique, quand c'est possible et en étant vigilant aux probables rechutes, nous semble devoir être tenté. Les antioxydants méritent un essai<sup>29</sup>, et la clozapine est une option face aux tableaux sévères et invalidants<sup>30</sup>.

Il nous semblerait de surcroît important de disposer de données plus précises concernant les risques de développer des DT avec les neuroleptiques atypiques, afin de pouvoir informer nos patients de la manière la plus objective possible. L'extension des indications d'antipsychotiques atypiques dans les troubles affectifs nous semble devoir être considérée à la lumière de cet effet secondaire grave, d'autant plus que cette population semble plus sensible aux effets secondaires extrapyramidaux<sup>13</sup>. Rappelons également les importants effets secondaires métaboliques de ces produits, qui à long terme peuvent avoir des répercussions importantes sur la morbidité et la mortalité<sup>31</sup>.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Crane GE : Clinical Psychopharmacology in its 20<sup>th</sup> year. *Science* 1973 ; 181 : 124-8
2. Jeste DV, Caligiuri MP : Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1993 ; 19 : 303-15
3. Villeneuve A, Lajeunesse C : Clinical aspects of tardive dyskinesia induced by neuroleptics. *Encephale* 1988 ; 14 (Num Spec) : 209-14
4. Van Harten PN, Khan RS : Tardive Dystonia. *Schizophr Bull* 1999 ; 25 : 741-8
5. Sachdev P : The epidemiology of drug-induced akathisia : part II. Chronic, tardive and withdrawal akathisias. *Schizophr Bull* 1995 ; 21 : 451-61
6. Kruk J, Sachdev P, Singh S : Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995 ; 7 : 223-9
7. Correll CU, Leucht S, Kane JM : Lower risk for tardive dyskinesia associated with SGA : a systematic review of one-year studies. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 414-25
8. Woerner MG, Correll CU, Alvir JA *et al.* : Incidence of tardive dyskinesia with risperidone and olanzapine in the elderly : Results from a 2 year prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacol* 2011 ; 3 : 1738-46
9. Eisenberg John M : AHRQ Comparative effectiveness reviews. 2013, April 10
10. Leucht S, Cipriani A, Spinel L *et al.* : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 951-62
11. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S *et al.* : Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of FGA versus SGA medications : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 498-511
12. Tenback DE, Van Harten PN, Slooff CJ, Van Os J : Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia : a prospective analysis of 10000 patients in the SOHO study. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 1438-40
13. Goa K, Kemp DE, Ganocy SJ *et al.* : Antipsychotics induced extra pyramidal side effects in bipolar disorders and schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008 ; 28 : 203-9
14. Ueyama K, Fukuzako H, Takeuchi K *et al.* : Brain atrophy and intellectual impairment in tardive dyskinesia. *J Psychiatry Neurol* 1993 ; 47 : 99-104
15. Wu JQ, Chen DC, Xiu MH *et al.* : Tardive dyskinesia is associated with greater cognitive impairment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013 : 46C : 71-7
16. Krapelin E : Leçons cliniques sur la démence précoce et la psychose maniaco-dépressive. Paris, L'Harmattan, 1997 : 27
17. Regis E : Précis de psychiatrie. Paris, Doin, Collection Testut, 1909
18. Fenton WS : Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (Suppl 4) : 10-4
19. Puri BK, Barnes TR, Chapman MJ, Hutton SB, Joyce EM : Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 76-8
20. Mittal VA, Orr JM, Turner JA *et al.* : Striatal abnormalities and spontaneous dyskinesias in non-clinical psychosis. *Schizophr Res* 2013 ; 151 : 141-7
21. Merril RM, Lyon JL, Maticco PM : Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC Psychiatry* 2013 ; 13 : 52
22. Lister J, Nobrega JN, Fletcher PJ, Remington G : Oxidative stress and the antipsychotic induced chewing movement model of tardive dyskinesia : evidence for antioxidant based prevention strategies. *Psychopharmacol* 2014 ; 231 : 2237-49
23. Yoshida K, Bies RR, Suzuki T *et al.* : Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia : analysis of the CATIE data. *Schizophr Res* 2014 ; 153 : 184-8
24. Novick D, Haro JM, Bertsch J, Haddad PM : Incidence of EPS and TD in schizophrenia : 36 month results from the SOHO study. *J Clin Psychopharmacol* 2010 ; 30 : 531-40

25. Kane JM : Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults : prevalence and incidence.  
J Clin Psychiatry 2004 ; 65 (Suppl 9) : 16-20
26. Kane JM : TD circa 2006. Am J Psychiatry 2006 ; 163 : 1316-8
27. Weiden PJ, Mann JJ, Haas G *et al.* : Clinical non recognition of neuroleptic-induced movement disorders : a cautionary study.  
Am J Psychiatry 1987 ; 144 : 1148-53
28. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC : Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics : short-term or long-term treatment ? J Psychopharmacol 2012 ; 26 : 1167-74
29. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J : Vitamine E for neuroleptic-induced dyskinesia.  
Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 2 : CD004026
30. Spivak B, Mester R, Abesqan SJ *et al.* : Clozapine treatment of neuroleptic induced tardive dyskinesia, parkinsonism and chronic akathisia in schizophrenic patients.  
J Clin Psychiatry 1997 ; 58 : 318-22
31. Scheepers-Hoeks AM, Wessels-Basten SJW, Scherders MJWT *et al.* : Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. An overview.  
Tijdschr Psychiatr 2008 ; 50 : 645-54

**Correspondance et tirés à part :**

R. VAN WIJNENDAELE  
CHIREC  
Clinique Sainte-Anne/Saint-Rémi  
Service de Psychiatrie  
Boulevard J. Graindor 66  
1070 Bruxelles  
E-mail : rorovanwin@yahoo.fr

Travail reçu le 13 mars 2014 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2014.