

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2007

N° 24

THÈSE

Pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Nabil BANAOUES

Né le 7 septembre 1968

A Sfax en Tunisie

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2007

**DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE
ET
TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE
AU LONG COURS :**

**Approche clinique, épidémiologique, étiologique et thérapeutique.
Revue de la littérature**

Président : Monsieur le Professeur BOURIN

Directeur de thèse : Docteur GORONFLOT

SOMMAIRE

INTRODUCTION		3
 PREMIÈRE PARTIE		
I	RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE	7
	A - Mécanisme ventilatoire	7
	B - Contrôle de la ventilation	10
II	NEUROLEPTIQUES OU ANTIPSYCHOTIQUES	15
	A - Historique	15
	B - Définitions	15
	C - Classifications des neuroleptiques	16
	D - Pharmacocinétique	28
	E - Propriétés pharmacologiques des neuroleptiques	29
 DEUXIÈME PARTIE		
I	APPROCHE CLINIQUE DE LA DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE: Revue de la littérature	
	A - Notion de dyskinésies tardives des neuroleptiques	38
	B - Place de la dyskinésie respiratoire parmi les dyskinésies tardives	42
	C - Description clinique de la dyskinésie respiratoire	42
	D - Examens paracliniques et Méthodes d'évaluation	43
	E - Evolution pronostic et critères de gravité	47
	F - Diagnostic différentiel	51
II	APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE : Revue de la littérature	
	A - Circonstances d'apparition en rapport avec le traitement neuroleptique	54
	B - Facteurs favorisants	55
	C - Responsabilité des neuroleptiques	63
	D - Fréquences des dyskinésies respiratoires	64

III	APPROCHE ÉTIOLOGIQUE DE LA DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE : Revue de la littérature	
	A - Rappel des voies dopaminergiques centrales	71
	B - Données neuro-physio-biochimiques : concept d'hypersensibilité dopaminergique striatale et de balance dopamine DA/Acétylcholine Ach	73
IV	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE : Revue de la littérature	
	A - Tentative de correction de l'hyperactivité dopaminergique et de l'hypoactivité cholinergique	81
	B - Place des anti-cholinergiques dans le traitement de la dyskinésie respiratoire	83
	C - Autres traitements	83
IV	PRÉVENTION DE LA DYSKINÉSIE RESPIRATOIRE	
	A - Prévention primaire	86
	B - Prévention secondaire	87
	C - Prévention tertiaire	87
	TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION	
	A - Discussion à propos de l'approche clinique de la dyskinésie respiratoire due aux neuroleptiques.	89
	B - Discussion à propos de l'approche épidémiologique de la dyskinésie respiratoire.	90
	C - Discussion à propos de l'approche étiopathogénique de la dyskinésie respiratoire	91
	D - Discussion à propos du traitement de la dyskinésie respiratoire	93
	CONCLUSION	95
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	99
	ANNEXES	105
	1 Echelle A.I.M.S.	II
	2 Echelle A.D.S.	IV
	3 Echelle de SMITH	V
	4 Classification de McGAVIN	VI
	5 Résépine	VI
	6 Physostigmine	IX

INTRODUCTION

Pour tout médicament de la pharmacopée, d'autant plus qu'il est efficace, la connaissance de ses effets secondaires oblige tout prescripteur d'être vigilant sur l'indication thérapeutique de ce médicament.

Les neuroleptiques (NL) sont une classe thérapeutique découverte dans les années 1950 dont l'efficacité et l'utilité n'est plus à démontrer.

On considère que la majorité des patients hospitalisés en milieu psychiatrique (hôpital ou clinique), prennent des NL : 70 à 100 % (1).

D'autres populations sont concernées par la prescription des NL alors qu'elles n'en relèvent pas forcément, voir pas du tout : prisonniers (beaucoup de détenus souffrent de pathologies psychiatriques) ; personnes âgées, c'est la principale dérive observée et elle ne s'applique pas pour les seuls NL mais la plupart des autres psychotropes (51).

Par ailleurs, il est très difficile d'assurer que les malades n'ont jamais reçu de NL au cours de leur vie, d'autant qu'il suffit de la prise, pendant quelques semaines, d'un médicament dont la nature neuroleptique peut rester ignorée. En effet, certains neuroleptiques sont prescrits à titre sédatif, tranquilisant (nombre de NL « de gauche » selon la classification de LAMBERT et REVOL sont à petites doses, de bons tranquilisants), hypotonique, antivertigineux, antinauséux (mal de transport), antiémétique, antispasmodique, etc., Ce sont effectivement des propriétés que possèdent divers médicaments qui sont, en réalité, des neuroleptiques, mais non présentés ou commercialisés comme tels (5).

Ainsi les effets secondaires des NL sont nombreux : neurologiques, psychiques, végétatifs, cardio-vasculaires, hématologiques, cutanés... car leur **pharmacologie** est très intriquée avec celle de l'effet primaire recherché par leur prescription.

Au travers de notre travail, nous avons essayé d'étudier les effets des NL à long terme sur l'appareil pulmonaire par le biais des dyskinésies considérées comme les effets secondaires les plus fréquents des NL au long cours et dont l'étiopathogénie est encore mal élucidée.

Nous avons en ce sens étudié la littérature pour essayer de dégager une approche clinique, épidémiologique, étiopathogénique, thérapeutique et préventive de la Dyskinésie Respiratoire (DR).

La plupart des articles récoltés dans notre travail ont été obtenus par recherche électronique en allant sur les sites, tels que : PUBMED[®], MEDLINE[®], Sudoc, le site de la BU de Nantes¹.

A. _____

¹ cf. références bibliographiques

Nous avons sélectionné une vingtaine d'articles (dont 5 études) en anglais, traitant de la dyskinésie respiratoire à proprement parler, due aux neuroleptiques.

Il nous a paru important, dans une première partie, d'étayer notre travail par quelques rappels, et de la physiologie respiratoire, et des traitements neuroleptiques avec leurs différentes classes, mécanismes d'action, générations, effets secondaires,...

En effet, certains auteurs dans la littérature (24) préconisent que les dyskinésies existaient avant l'apparition des neuroleptiques (1 à 5 % des schizophrènes) et par conséquent, elles seraient intriquées avec la physiopathologie de la schizophrénie.

D'autres comme, **YOUSSEF HA. et al. (45)** préconisent qu'en plus du dysfonctionnement de la voie nigro-striée due aux neuroleptiques, il y aurait un dysfonctionnement lié au premier, celui des centres respiratoires situés dans la région bulbo-protubérantielle proche de la substance noire.

Dans une seconde partie, à partir d'articles tirés de la littérature, nous nous attacherons à identifier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques de la dyskinésie respiratoire.

Nous exposerons, enfin, dans une troisième partie, quelques propositions de précautions d'utilisation des neuroleptiques, toujours en s'inspirant de la littérature.

Première Partie

I – Rappel de la Physiologie Respiratoire

L'objet de la fonction respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre l'air atmosphérique et la cellule. Pour se faire, le poumon, telle une pompe, va puiser l'air, donc son oxygène (O_2), dans le milieu ambiant, et l'amener par convection vers les alvéoles et l'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement par le dioxyde de carbone (CO_2).

La mécanique ventilatoire étudie le fonctionnement de cette pompe.

L'appareil respiratoire comprend les structures impliquées dans la ventilation pulmonaire et les appareils circulatoires (pompes cardiaques, artères, veines, capillaires, vaisseaux lymphatiques).

La ventilation pulmonaire met en jeux des voies aériennes (fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles) et deux poumons alvéolaires (deux sacs non musculieux mais élastiques et solidaires de la cage thoracique dont le volume est modifié de façon réflexe, en cas de respiration spontanée, par contractions musculaires).

A. Mécanique ventilatoire

Muscles de la respiration

Rappelons qu'en respiration spontanée, l'inspiration est un phénomène actif et qu'à l'inverse, l'expiration est passive. La pression de rétraction élastique du tissu pulmonaire contre laquelle doivent lutter les muscles inspiratoires devient la force motrice de l'expiration **(1)**.

Les muscles expiratoires n'interviennent qu'à l'expiration forcée.

1. Muscles inspiratoires essentiels

a. Diaphragme

Mince lame musculo-tendineuse qui sépare la cage thoracique de la cavité abdominale.

Il s'agit du principal muscle inspiratoire inséré dans la 7^{ème} à la 12^{ème} paire de côtes sur tout le pourtour de la cage thoracique.

Cette lame est disposée en deux coupoles droite et gauche innervées respectivement sur le plan moteur par les nerfs phréniques droit et gauche, nés des III^{ème}, IV^{ème} et V^{ème} paires de racines rachidiennes cervicales **(22)**.

La contraction diaphragmatique induit un abaissement de ce muscle, ce qui produit une augmentation des diamètres vertical et horizontal de la cage thoracique **(1)**.

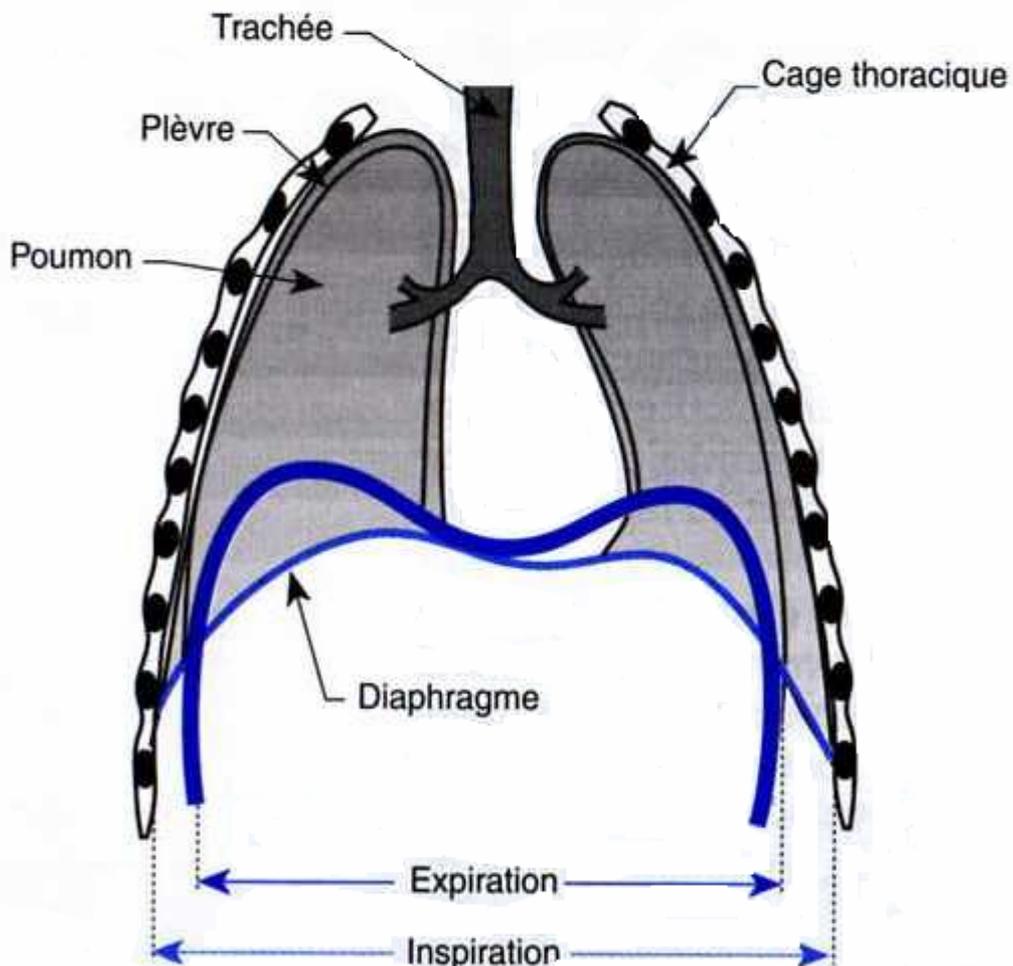


Schéma 1

Le diaphragme s'abaisse au cours de l'inspiration et parallèlement refoule les côtes vers l'extérieur

b. Muscles intercostaux

Il en existe deux groupes **(1)** :

- Muscles intercostaux externes : soulèvent la côte sous-jacente et leur rôle est inspiratoire. Ils augmentent aussi le diamètre horizontal de la cage thoracique.
- Muscles intercostaux internes : sont constitués de deux parties :
 - Muscles para sternaux : fixés sur le sternum, ils attirent vers celui-ci les côtes et ils sont inspiratoires.
 - Muscles latéraux : jouent un rôle dans l'expiration.

c. Muscles scalènes

Ils s'insèrent sur les dernières vertèbres cervicales et sur les deux premières côtes.

Leur rôle est de fixer la partie supérieure de la cage thoracique afin d'éviter « une aspiration » de celle-ci lors de la contraction diaphragmatique, voire de la soulever, donc d'avoir un rôle inspiratoire.

2. Muscles inspiratoires accessoires

Ces muscles ne sont pas actifs lors de la respiration spontanée.

Ils le deviennent en cas d'hyperventilation lors d'un exercice musculaire par exemple.

Signalons les muscles sterno-cléido-mastoïdiens qui soulèvent la partie supérieure de la cage thoracique et qui peuvent en cas de parésie ou d'hémi-parésie diaphragmatique assurer une ventilation de repos satisfaisante (1).

3. Muscles expiratoires

Rappelons que l'expiration spontanée est un phénomène passif.

Les muscles expiratoires sont mis à contribution lors d'une expiration forcée.

Nous avons évoqué le rôle des muscles intercostaux internes (muscles latéraux).

Les muscles abdominaux : les muscles grands droits, obliques et les transverses. En se contractant, ils vont exercer une traction sur les côtes inférieures et ainsi diminuer les diamètres horizontaux de la cage thoracique (1).

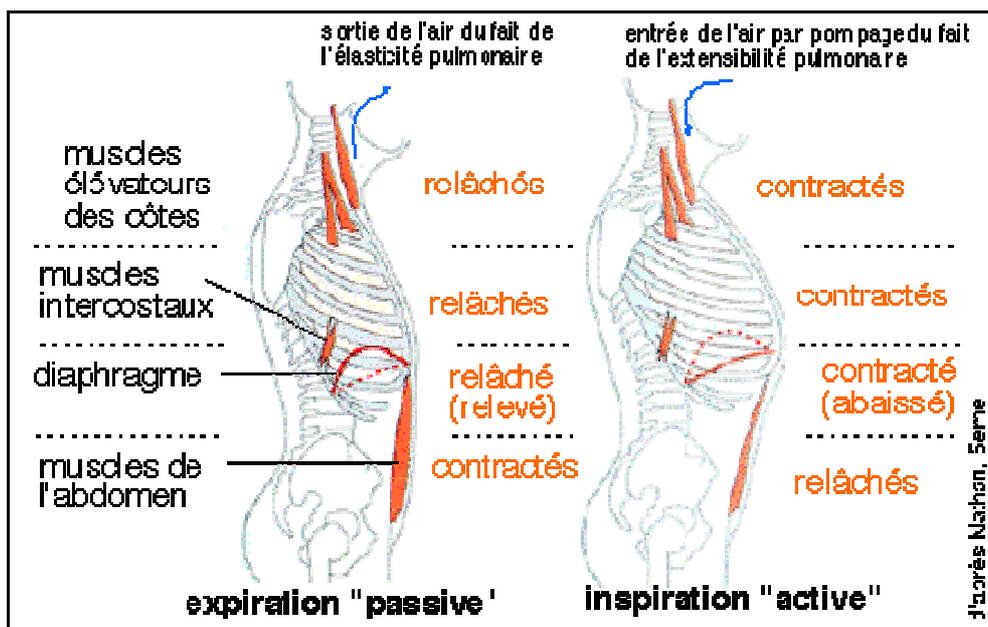


Schéma 2

Les deux phases du cycle respiratoire réflexe

B. Contrôle de la Ventilation

Le contrôle de la ventilation s'intéresse à deux éléments fondamentaux : l'origine de l'autorhythmicité des centres respiratoires et les boucles de régulation qui vont la contrôler. Le contrôle de la ventilation permet de maintenir l'homéostasie des gaz du sang.

Les Centres respiratoires

Les centres respiratoires sont situés dans le tronc cérébral : **ils sont bulbo-protubérentiels.**

Actuellement, on décrit deux centres bulbaires et un centre plus haut situé (partie supérieure du pont) le centre pneumotaxique.

Il apparaît que les centres respiratoires ne constituent pas un agrégat neuronique nettement délimité et anatomiquement défini mais s'intègrent dans la portion moyenne de la substance réticulée. Cependant, au sein de ce système diffus, existe une différenciation dans la polarité fonctionnelle des neurones. A l'activité des uns répond l'inspiration, à celle des autres, l'expiration.

Certains enfin, (centre pneumotaxique) sont des éléments coordinateurs et régulateurs. Leur synergie réalisée par des associations intercentrales, est indispensable à l'enchaînement de tous les actes successifs de la mécanique ventilatoire (22).

1. Centres respiratoires bulbaires

a. Groupe Respiratoire Dorsal (GRD)

Il est situé dans le noyau du faisceau solitaire, il reçoit des afférences des IX^{èmes} (glosso-pharyngien) et X^{ème} paires (vague ou pneumogastrique) envoie des efférences vers les motoneurones phréniques, donc, le diaphragme, et vers le groupe respiratoire ventral.

Il est formé de deux types de neurones inspiratoires :

- Les neurones inspiratoires α_1 dits générateurs de rampe inspiratoire et dont la décharge croît progressivement tout au long de l'inspiration. Ils permettent le recrutement progressif des fibres du diaphragme.
- Les neurones inspiratoires β reçoivent des informations vagales.

b. Groupe Respiratoire Ventral (GRV)

Il est localisé au niveau des noyaux para ambigu et rétro ambigu.

Le GRV contient des neurones inspiratoires qui envoient des efférences vers les intercostaux, les scalènes et des neurones expiratoires qui commandent les muscles abdominaux.

Il reçoit par ailleurs les informations du GRD.

2. Centre pneumotaxique

Ce centre est localisé au niveau du noyau parabrachialis médian (1/3 supérieure de la protubérance) modulerait l'arrêt de l'inspiration en fonction de différents stimuli afférents qu'ils soient chimiques ou mécaniques.

Par ailleurs, il pourrait transmettre les signaux de l'hypothalamus aux centres bulbaires, ce qui expliquerait les réponses ventilatoires aux émotions, aux variations de température... (1).

3. Hypothèses de fonctionnement des centres

Ces hypothèses sont nombreuses, et il s'agit d'un sujet difficile pour lequel se heurtent encore diverses hypothèses interprétatives. On peut les classer en deux groupes (22) :

- Les unes lient la rythmicité respiratoire à un mécanisme réflexe. Les centres bulbaires automatiques ont une activité tonique permanente. Celle-ci est rythmiquement interrompue par des afférences réflexes, sollicitées par la mécanique respiratoire elle-même.

- Les autres font de la rythmicité une propriété intrinsèque des centres respiratoires bulbaires. Ceux-ci sont automatiques, mais les décharges d'influx nerveux qui résultent de cet automatisme sont spontanément entrecoupées sur un rythme plus ou moins régulier.

Quelles que soient les conceptions, il est certain que le rythme respiratoire physiologique est avant tout lié à des afférences réflexes transmises aux centres bulbo-protubérentiels par les nerfs pneumogastriques (vague – X^e paire) et glosso-pharyngien (IX^e paire).

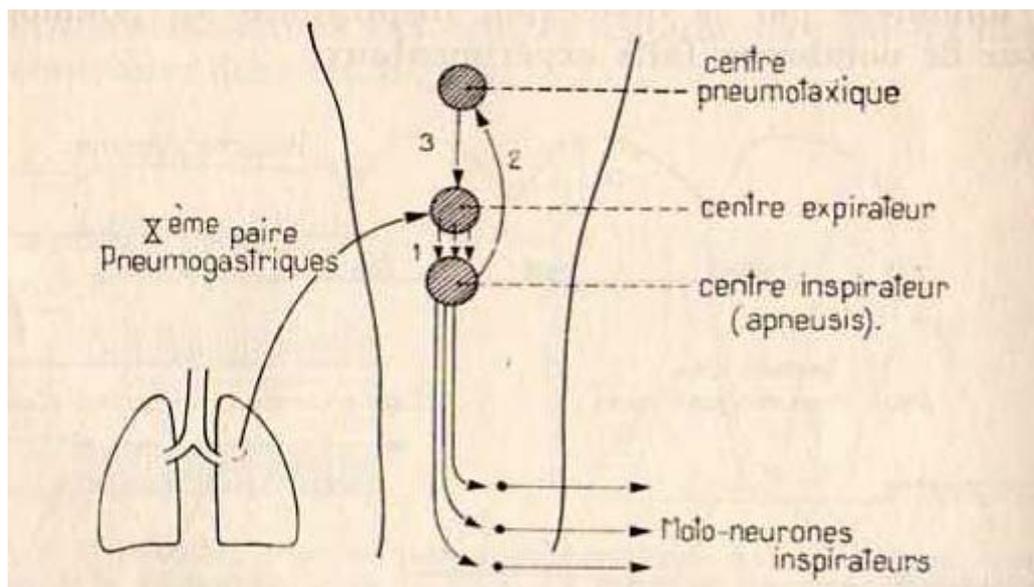


Schéma 3

Représentation schématique des mécanismes qui assurent la rythmicité respiratoire d'après PITTS (4)

Le Contrôle central de l'Activité des Centres respiratoires

1. Contrôle cortical

La respiration est un acte involontaire mais qui peut être volontairement contrôlé sous la dépendance du cortex. Ces influences corticales interviennent directement au niveau des motoneurones phréniques, intercostaux et abdominaux (1).

2. Substance réticulée activatrice ascendante

Cette substance réticulée joue un rôle important chez le sujet éveillé.

Celle-ci est moins dépendante des afférences périphériques.

Pendant le sommeil lent, on observe une diminution d'environ 15 % de la ventilation par inhibition des activités de la substance réticulée (1).

3. Chémorécepteurs centraux

Localisation

Les chémorécepteurs centraux seraient situés sur la face antérolatérale du bulbe.

Ces chémorécepteurs sont baignés par le liquide céphalorachidien (LCR).

Ils sont très sensibles au CO₂ qui diffuse très facilement vers le LCR.

Le Contrôle périphérique de l'Activité des Centres respiratoires

1. Chémorécepteurs périphériques

a. Carotidiens

Se trouvent à la division de l'artère carotide commune en carotide externe et interne.

b. Aortiques

Situés au niveau de la crosse de l'aorte.

Les fibres nerveuses originaires de ces corpuscules rejoignent le vague (X^e paire de nerfs crâniens).

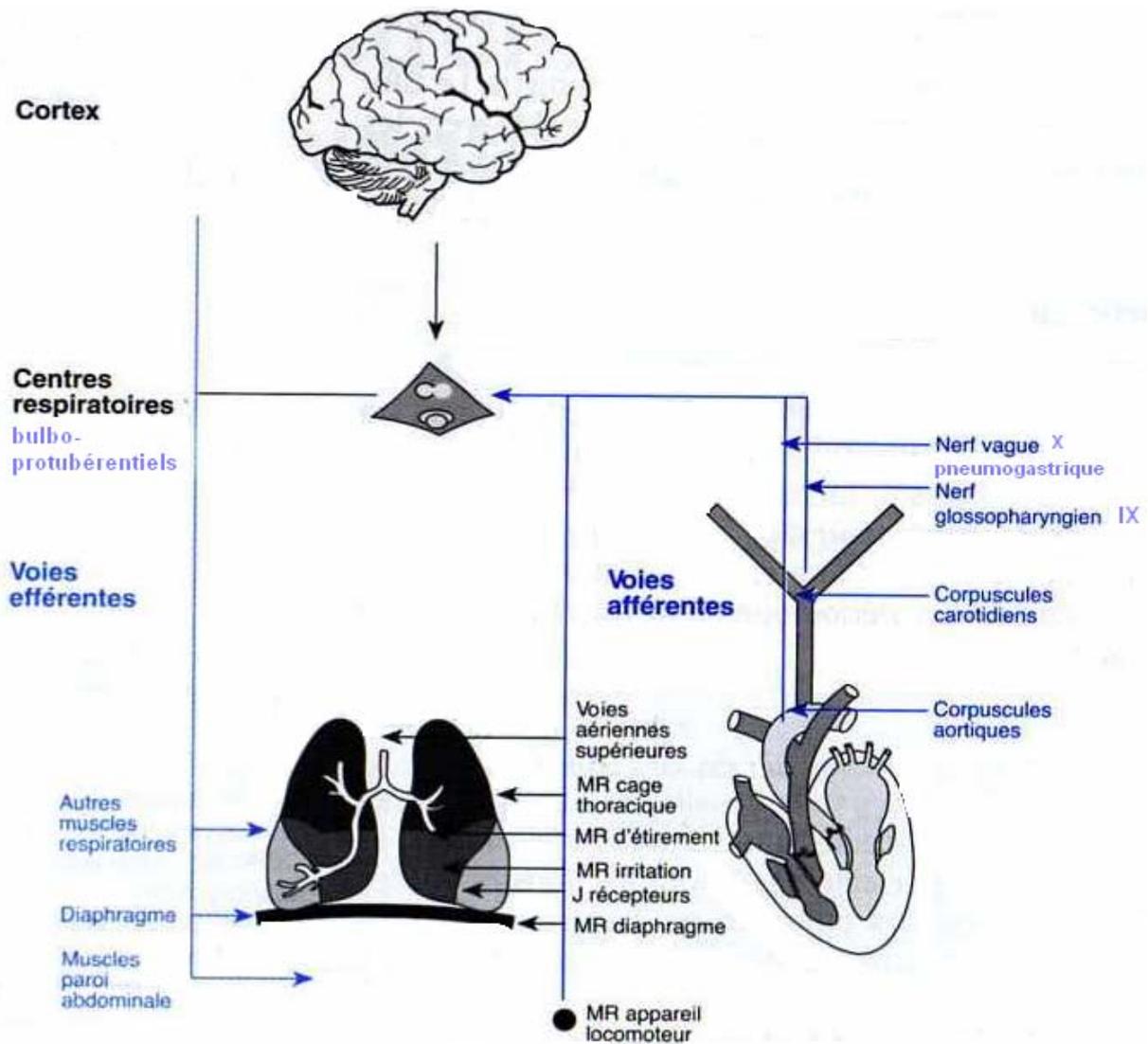


Schéma 4
La régulation de la ventilation (1)

Les chémorécepteurs sont sensibles aux PO_2 normales et supranormales.

Le CO_2 stimule également les chémorécepteurs périphériques.

Les ions H^+ stimulent les chémorécepteurs périphériques. Une acidose induit une hyperventilation, une alcalose l'inverse.

2. Afférences vagales broncho parenchymateuses

Le rôle de ces afférences est prépondérant dans la régulation du rythme respiratoire puisqu'une vagotomie (section du vague) entraîne une diminution de 50% de la fréquence ventilatoire.

a. Mécanorécepteurs (MR)

Ils sont situés tout au long de l'arbre bronchique mais surtout dans les voies aériennes centrales et connectés aux grosses fibres vagales myélinisées. Ils sont sensibles à l'étirement donc à l'inflation pulmonaire (**cf. schéma 4**).

b. Récepteurs d'irritations

De nombreuses fibres myélinisées proviennent de l'épithélium nasal, de l'arbre bronchique dans toute son étendue.

Sont stimulés par la variation importante de la pression intra pulmonaire par le CO₂ de l'air alvéolaire, par l'inhalation de gaz irritants.

Leur rôle est bronchomoteur.

c. récepteurs J

Sont situés dans l'interstitium pulmonaire au contact des capillaires (**cf. schéma 4, page 13**).

Ils sont activés par un œdème interstitiel.

Ils provoquent une tachypnée.

3. Récepteurs musculaires

Il s'agit des récepteurs des muscles striées respiratoires : c'est-à-dire les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de Golgi et les terminaisons libres. Ces récepteurs participent au contrôle ventilatoire.

Ils jouent un rôle important dans la sensation de dyspnée (essoufflement). La dyspnée est perçue lorsqu'il y a dysharmonie entre la commande nerveuse et la perception de la contraction musculaire résultante.

Ils jouent probablement aussi un rôle au cours de l'exercice musculaire en particulier dans sa phase de début.

Ces récepteurs musculaires semblent jouer un rôle dans les mouvements involontaires des muscles respiratoires au cours de la dyskinésie respiratoire (**cf. schéma 4, page 13**).

4. Autres afférences

Qu'elles viennent des voies aériennes supérieures des barorécepteurs artériels, des récepteurs digestifs ou des thermorécepteurs, elles jouent un rôle dans des circonstances particulières et n'ont qu'un effet ponctuel.

II – Neuroleptiques (NL) ou Antipsychotiques

A. Historique

Le développement de la chimiothérapie psychiatrique remonte aux années 1950 et la contribution française a été déterminante :

- Synthèse en 1950 du premier des NL, la chlorpromazine (LARGACTIL®) par Charpentier ;
- Utilisation en 1952 du LARGACTIL® en « cocktail anesthésique » par LABORIT, associé au DOLOSAL® et au PHENERGAN®.
Utilisation du LARGACTIL® seul par DELAY et DENIKER dans les états psychotiques (13).

B. Définitions

Les NL, encore appelés tranquillisants majeurs, voir antipsychotiques dans la littérature anglo-saxonne font partie de la classe des médicaments psychotropes (psycho = affectif, cognitif ; trope = tropisme, vers).

Nous retiendrons la définition du terme psychotrope proposé par DELAY en 1957 (13) : « les psychotropes sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger du type de cette modification ».

La définition anglo-américaine retient les « substances qui modifient les sensations, l'humeur, la conscience et d'autres fonctions psychologiques et comportementales ».

La définition classique des NL est celle donnée par DELAY et DENICKER (1957) et elle associe les 5 caractéristiques psychophysiologiques suivantes :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- Diminution de l'agressivité, de l'agitation ;
- Action réductrice des psychoses aiguës et chroniques ;
- Effets secondaires, neurologiques et neurovégétatifs ;
- Action sous corticale prédominante.

Si tous les NL présentent bien ces critères, il peut exister d'importantes différences quantitatives d'une substance à l'autre, ce qui leur confère des propriétés thérapeutiques différentes (6).

C. Classifications des NL

1. Classification des Psychotropes

On distingue cinq familles dans la classe des psychotropes :

- Les NL (ou antipsychotiques) ;
- Les antidépresseurs ;
- Les tranquillisants ou anxiolytiques ;
- Les hypnotiques ;
- Et les thermorégulateurs.

En 1957, Jean DELAY et Pierre DENIKER ont proposé une classification des médicaments psychotropes dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens. Fondée sur la notion de « tonus mental » (activité mentale) selon JANET **(13)** où interviennent comme éléments constituant et toujours en remaniements la vigilance et l'humeur **(voir tableau page suivante)**.

Tableau 1
Classification des Substances Psychotropes (6) (13)
proposée par DELAY et DENICKER en 1957

TYPE D'ACTION	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	GROUPEMENTS CHIMIQUES
1) Psycholeptiques : ou substances qui diminuent l'activité mentale	a) NL (tranquillisants majeurs) : ou antipsychotiques	<ul style="list-style-type: none"> - phénothiazines, butyrophénones, benzamides, thioxanthènes, - antipsychotiques atypiques.
	b) hypnotiques	<ul style="list-style-type: none"> - benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), - barbituriques, chloral, - antihistaminiques, - autres.
	c) anxiolytiques (ou tranquillisants)	<ul style="list-style-type: none"> - benzodiazépines et apparentés, - carbamates, - anticonvulsivants, - autres.
2) Psychoanaleptiques : ou substances qui augmentent l'activité mentale	a) antidépresseurs, ou thymoanaleptiques ou stimulants de l'humeur	<ul style="list-style-type: none"> - I.M.A.O., - Imipraminiques, - Non IMAO non imipraminiques : I.R.S.
	b) narcoleptique ou stimulants de la vigilance	<ul style="list-style-type: none"> - Amphétamines et apparentés, - Anti-asthéniques.
	c) psycho stimulants	
3) Psychodysleptiques : ou substances qui dévient l'activité mentale	a) hallucinogènes	<ul style="list-style-type: none"> - Mescaline, - Cocaïne, L.S.D., héroïne
4) Psychoisoleptique : ou normo thymiques exercent un effet préventif des épisodes maniaques ou dépressifs de la psychose maniaco-dépressive.	a) sels de lithium	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium
	b) anticonvulsivants	<ul style="list-style-type: none"> - Corbamazépine (TEGRETOL[®], TEGRETOL[®] L.P.), - Acide valproïque (DEPAKINE[®]).
	c) nouveaux antipsychotiques	<ul style="list-style-type: none"> - Olonzapine (ZYPREXA[®]).

2. Classifications des NL

Il existe de nombreuses classifications des NL : selon la structure chimique, selon leurs effets cliniques, cependant cette dernière donc, semble être la plus utilisée par les cliniciens.

a. Classifications cliniques

Plusieurs classifications cliniques sont disponibles, elles reposent toutes sur le même principe. Les NL peuvent être rangés selon leur action **sédative** ou **incisive** (antiproductif et désinhibiteur).

En voici quatre, celles qui sont les plus utilisées :

☒ Classification de LAMBERT et REVOL (1960) (12) (20) (48)

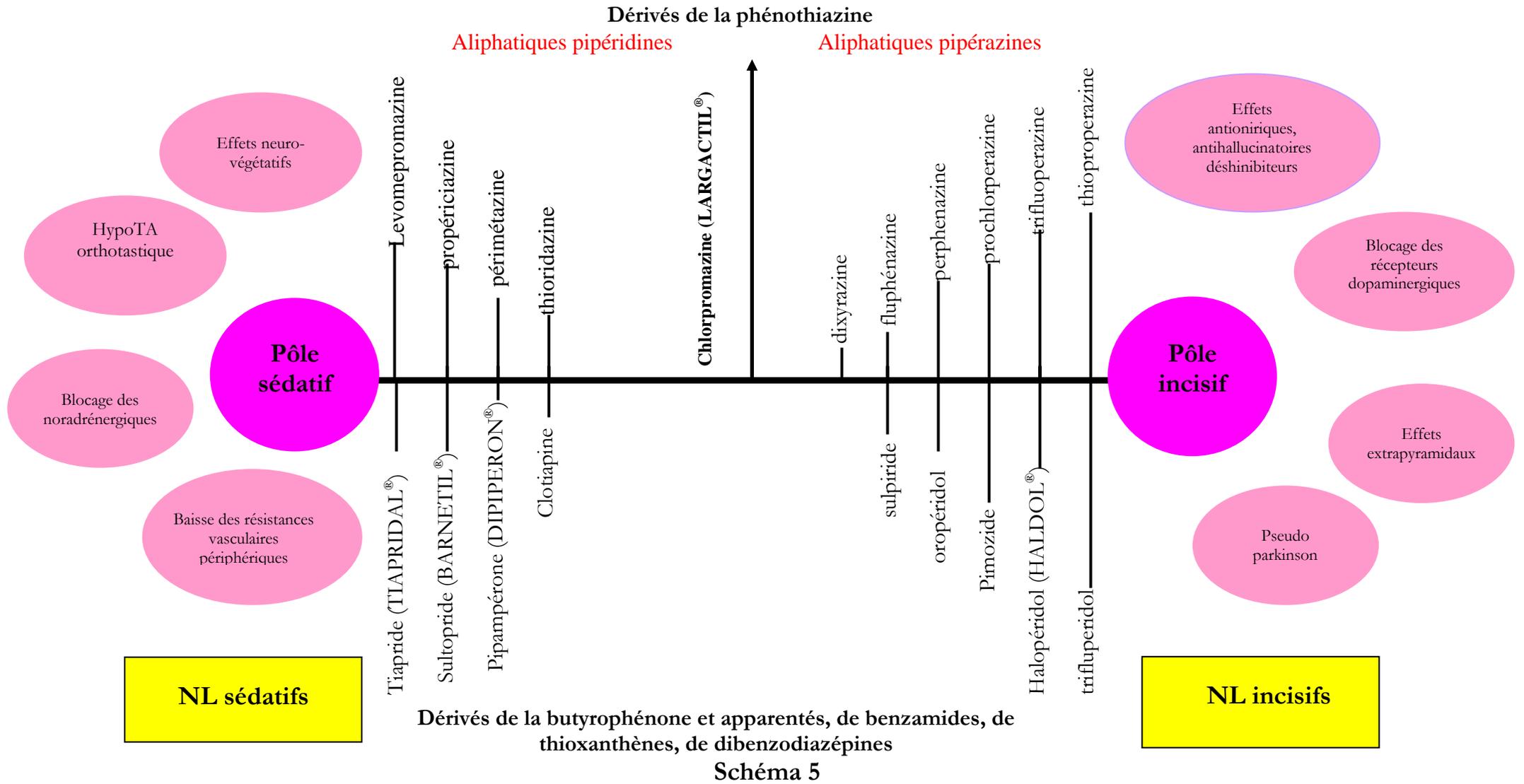
Ces auteurs proposent de placer les NL, sur un axe bipolaire selon leur action prévalente.

Un axe allant d'un pôle « sédatif », à *gauche*, à un pôle « incisif » (ou antipsychotique) à *droite* (cf. schéma 5, page 19).

Dans une telle classification, la chlorpromazine (LARGACTIL[®]) occupe une position médiane, les NL dits « de gauche » type lévopromazine (NOZINAN[®]) sont les plus actifs sur les manifestations d'anxiété et d'agitation, les NL dits « de droite » type halopéridol (HALDOL[®]) sont les plus incisifs (antiproductifs) sur les manifestations délirantes des psychoses.

La posologie étant susceptible de modifier l'effet thérapeutique observé, PETIT et COLONNA distinguent les NL « monopolaires » toujours sédatifs (sédation proportionnelle de la posologie) à effets neurovégétatifs prédominants (type lévopromazine), des NL « bipolaires » possédant un effet stimulant puis déshinhibiteur à faibles doses et un effet réducteur (48).

Répartition de quelques NL sur l'axe bipolaire de LAMBERT & REVOL



Effets neuro-végétatifs

HypoTA orthotastique

Blocage des noradrénergiques

Baisse des résistances vasculaires périphériques

Effets antioniriques, antihallucinatoires déshinibiteurs

Blocage des récepteurs dopaminergiques

Effets extrapyramidaux

Pseudo parkinson

Tiapride (TIAPRIDAL®)

Sultopride (BARNETIL®)

Pipampéron (DIPPERON®)

Clotiapine

Levomepromazine

propériciazine

périmétazine

thioridazine

Chlorpromazine (LARGACTIL®)

dixyrazine

fluphénazine

perphenazine

prochlorperazine

trifluoperazine

thiopropazine

sulpiride

oropéridol

Pimozide

Halopéridol (HALDOL®)

trifluoperidol

☒ **Classification de DELAY et DENIKER (1961) (18)**

Histogramme des trois types d'action

(Sur l'excitation, sur le délire et hallucinations et sur l'inertie)

☒ **Classification de BOBON et Collaborateurs (1972) (39)**
(L'étoile de liège)

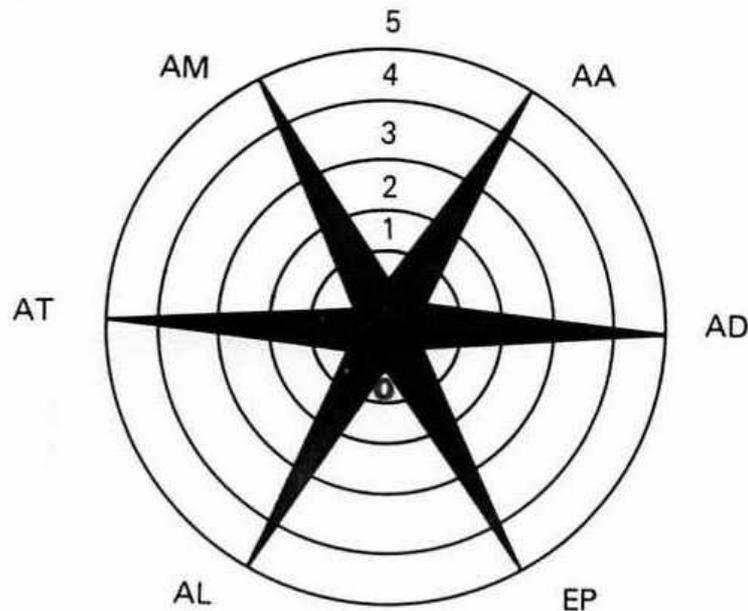


Schéma 6

Physiologie clinique des neuroleptiques : version à six paramètres (39)

Les NL développent six actions principales :

- 4 se réfèrent aux effets thérapeutiques :
 - Effet ataraxique² : AT = sédatif
 - Effet antimaniaque : AM
 - Effet antidélirant : AD
 - Effet antiaustitique : AA = désinhibiteur
- 2 se réfèrent aux effets secondaires :
 - Effet adrénolytique : AL
 - Effet extrapyramidal : EP

A. _____

² Effet ataraxique : remplaçant le terme sédatif, jugé trop général et ne distinguant pas la sédation de la vigilance, de la sédation de l'anxiété.

La disposition spatiale de ces actions (étoile à six branches) permet une graduation numérotée de l'intensité de l'effet :

- 0 : nul
- 1 : très faible
- 2 : faible
- 3 : modéré
- 4 : intense
- 5 : très intense

En fonction des produits et des doses, les effets cliniques peuvent être représentés sur l'étoile de liège.

☒ Classification de DENIKER et GINESTET (1976) (18)

Quatre catégories de NL :

- Sédatifs : avec effets végétatifs importants.
Exemple : lévomépromazine (NOZINAN[®])
Sont à la fois antianxieux et antiexcitateurs dans les effets délirants.
- Polyvalents : avec action sédatrice, réductrice sur les hallucinations et délires ou désinhibitrice selon la posologie.
Exemple : halopéridol (HALDOL[®])
D'une façon générale, l'action désinhibitrice apparaît pour de faibles posologies, l'action antipsychotique et sédatrice apparaît pour les fortes posologies.
- Désinhibiteurs : encore appelés antidéficitaires, sont actifs sur l'apragmatisme et l'indifférence ainsi que l'inertie émotionnelle.
Exemple : amisulpride (SOLIAN[®])
- Moyens : situés entre les NL sédatifs et les NL polyvalents caractérisés essentiellement pour une action anxiolytique ;
Exemple : propériciazine (NEULEPTIL[®])

Ces différentes classifications malgré l'avantage majeur de leur simplicité, ne font pas toujours ressortir la multiplicité des effets thérapeutiques utilisables. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'un NL situé dans l'une ou l'autre des groupes ou près de l'un ou de l'autre pôle n'est pas pour autant totalement dépourvue de l'autre action.

D'autres auteurs anglosaxons surtout, distinguent les NL moins par des différences d'effets cliniques, les jugeant semblables les uns des autres, mais en fonction de la dose nécessaire pour obtenir une action thérapeutique. Ce qui permet de repérer les NL puissants, c'est-à-dire actifs à faible dose, comme l'halopéridol, des NL de faible puissance comme la chlorpromazine (48).

b. Classification des NL selon leur structure chimique (18)

Dans la classe des neuroleptiques, la classification chimique a un intérêt car certains effets indésirables sont liés à une classe chimique.

On peut distinguer deux grands groupes : les neuroleptiques de première génération (ou antipsychotique typique) et neuroleptiques de seconde génération (ou antipsychotique atypique) et dans chaque groupe, on trouve différentes classes chimiques. Nous reviendrons plus loin sur les termes antipsychotiques typiques et atypiques.

☒ Neuroleptiques de première génération : NLGP

Associés à des effets indésirables neurologiques.

On distingue :

- Phénothiazines (ex : lévomépromazine)
- Thioxanthènes (ex : flupentixol)
- Butyrophénones (ex : halopéridol)
- Benzamides (ex : sulpiride)

☒ Neuroleptiques de seconde génération : NLSG

Mieux tolérés sur le plan neurologique.

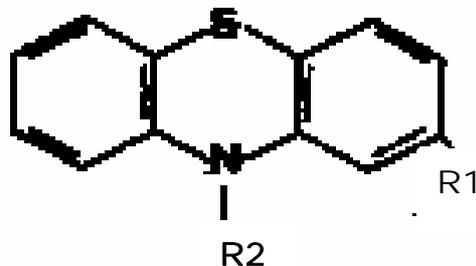
On distingue :

- Dibenzodiazépines (ex : clozapine, olanzapine et quétiapine)
- Benzisoxazoles (ex : risperidone et sertindole)
- Quinolinanes (ex : aripiprazole)

Ainsi, nous allons illustrer les principales classes pharmacologiques des neuroleptiques avec leurs spécificités :

Les phénothiazines

Structure : noyau tricyclique :



La nature de R2 détermine la sous-classe de la substance :

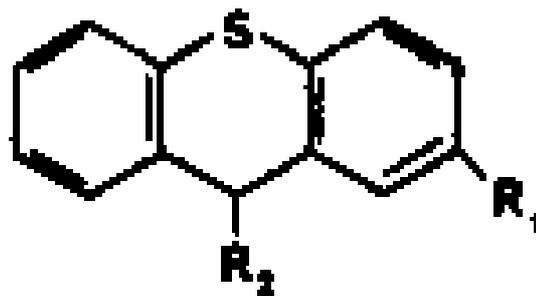
- aliphatique : (chloropromazine = Largactil®, lévomépromazine = Nozinan®, cyamémazine = Tercian®) ;
- pipéridinée (pipotiazine = Piportil® et thioridazine = Melleril®³ ; ce 2^{ème} composé présente un risque de troubles du rythme cardiaque par allongement du QT) ;
- pipérazinée (fluphénazines = Moditen® ou Modecate®).

Les effets thérapeutiques et les effets indésirables en dépendent :

- P. aliphatiques : propriétés sédatives et neurovégétatives (hypoTA due aux effets anti alpha-1) ;
- P. pipérazinés ; effets incisifs et neurologiques puissants.

Les thioxanthènes

Elles sont dérivées des phénothiazines ;
Structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de C ;
Composés à chaîne latérale pipéridinée : flupentixol (Fluanxol®) et zuclopenthixol (Clopizol®) ;

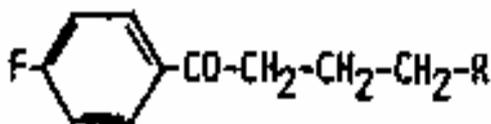


Les butyrophénones

Structure : cycle benzénique relié à un atome de F et à une chaîne pouvant comprendre des cycles ;

Deux types de chaîne :

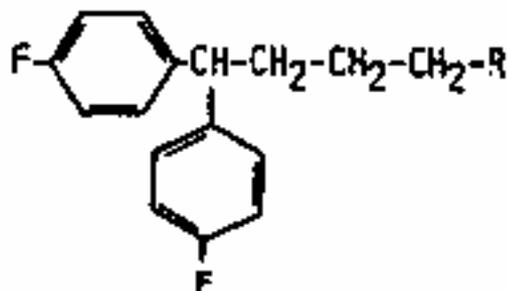
- **Pipéridinées** (halopéridol = Haldol® et dropéridol = Droleptan®)



A. _____

³ Melleril : retiré du marché depuis janvier 2005.

- **Diphénylbutypipéridines**
(pimozide = Orap® et penfluridol = Semap®) : affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.



Les benzamides

Les produits commercialisés sont les suivants :

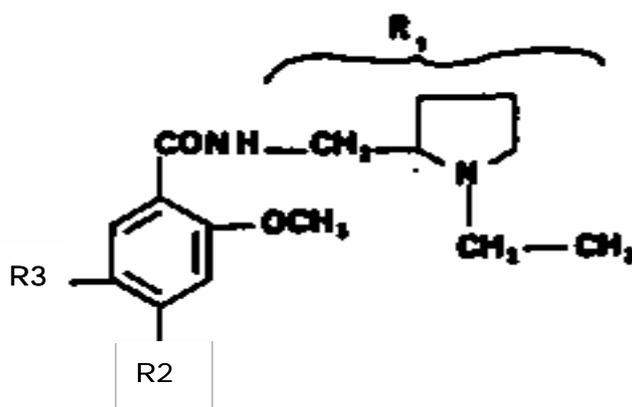
Sulpiride = Dogmatil®

Tiapride = Tiapridal®

Sultopride = Barnetil®

Amisulpride = Solian®

Leurs effets prévalent sur la voie mésolimbique ;



Propriétés :

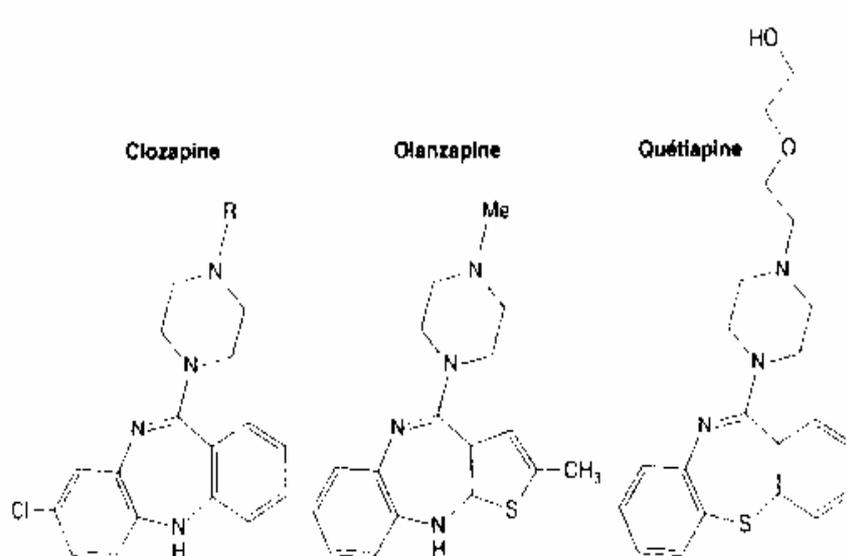
- Désinhibitrices et antidéficitaires à faible posologie ;
- Antidépresseives à doses faibles pour l'amisulpride.

Les dibenzodiazépines

Structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal

Trois substances commercialisées :

- Clozapine (Leponex®),
- Olanzapine (Zyprexa®),
- Quétiapine (Séroquel®).



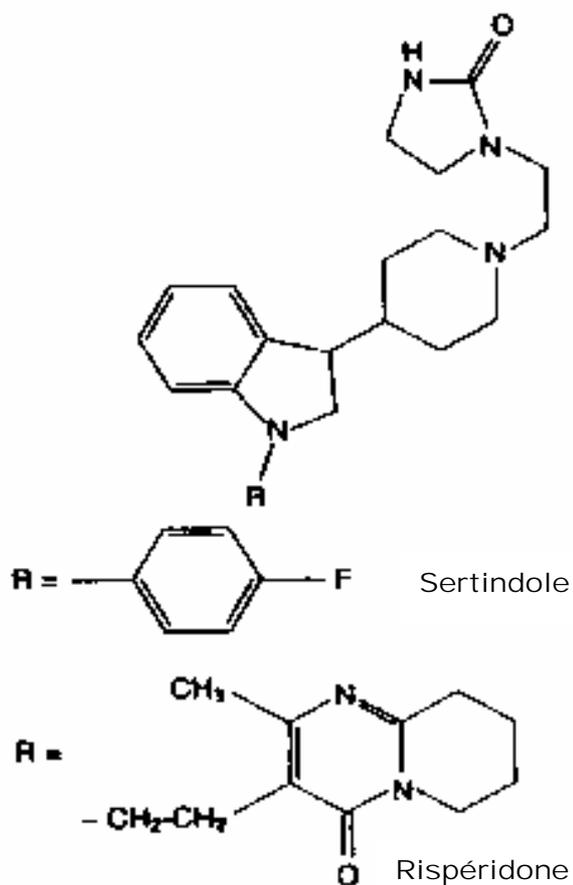
Les benzisoxazoles

Structure bicyclique ;

Apparentées aux butyphénones et en particulier au dropéridol ;

Deux substances commercialisées :

- Rispéridone (Risperdal®) ;
- Sertindole (Serdolect®).



Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) ou neuroleptiques retards

Certaines molécules sont disponibles sous forme de solutions huileuses d'esters d'acides gras : il s'agit des neuroleptiques d'action prolongée injectable par voie intra musculaire permettant de prendre le relais du traitement per os lorsque la posologie individuelle est établie, l'effet thérapeutique constaté, ce qui nécessite plusieurs semaines ou mois.

Le choix du neuroleptique peut donc se faire dans cette perspective de mise en place d'un traitement au long cours avec un neuroleptique retard dont les avantages sont réduction de la quantité totale de neuroleptiques administrés pour un bénéfice thérapeutique identique, meilleur confort et meilleure compliance.

Nous avons dressé un tableau récapitulatif des principales molécules d'action prolongée **(18)**.

Tableau 2
Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Penfluridol Semap®	Orale	4 – 8 h	4 – 10 jours	20-60	7 jours
Oenanthate de fluphénazine Moditen®	IM	48 h	87 h	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate®	IM	48 h	7 – 10 jours	25-150	3-4 semaines
Oenanthate de perphénazine Trilifan Retard®	IM	12 h – 5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP®	IM	11 – 17 jours		20-300 (<80 : antidéficit)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clopixol ASP®	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clopixol AP®	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piportil L4®	IM	5 – 11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol décanoas®	IM	1 – 2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Rispéridone Risperdal Consta®	IM	4 – 6 semaines		25-75	2 semaines

IM : intra musculaire

H : heure

D. Pharmacocinétique

Pratiquement tous les neuroleptiques sont administrables per os. Quelques uns le sont par voie parentérale (surtout IM).

Ses formes retard sont administrables par voie IM, comme on l'a déjà vu précédemment, à des intervalles de plusieurs jour ou plusieurs semaines.

1. Absorption

Après ingestion, 70 à 90% de la dose est résorbée au niveau de l'intestin grêle par un mécanisme passif **(12)**. Cette résorption digestive sera d'autant plus facile que le neuroleptique est plus liposoluble.

La résorption digestive est donc variable de 2 à 3 heures pour les phénothiazines à 4 à 6 heures pour l'halopéridol.

Après une IM en solution aqueuse, les doses de NL utilisés sont presque totalement résorbées en trois heures.

Après une intra musculaire en solution huileuse, après transformation préalable en esters d'acides gras, l'effet neuroleptique ne se développera qu'après hydrolyse. Les NAP possèdent ces caractéristiques cinétiques.

2. fixation sur les protéines plasmatiques : albumine et lipoprotéines

En général faible et variable selon la molécule (**HUGUES *et al.* en 1976**) **(12)**.

3. Métabolisme

Leur dégradation est hépatique et il existe donc un effet de premier passage important et aboutit à la formation de très nombreux métabolites **(6)** (dont certains difficiles à doser chez l'homme sont peut être importants pour l'activité thérapeutique) transformation au niveau hépatique **(12)** :

- sulfoxydation ;
- deméthylation ;
- hydroxylations ;
- oxydation ;
- désamination oxydative.

Certains peuvent exister très longtemps dans l'organisme jusqu'à un an après l'arrêt du traitement.

La durée de l'effet thérapeutique après une prise unique peut varier de quelques heures à quelques jours selon les substances.

La plupart des produits ont des demi-vies relativement longues.

Exemple : phénothiazine : 10 à 75 heures

Halopéridol : 16 à 35 heures

Penflunidol (SEMAP[®]) : 10 à 20 heures

Benzamides : 3 à 10 heures

4. Distribution tissulaire

Suit la loi de Brodie ;

Les neuroleptiques se répartissent dans les tissus sans affinité particulière pour l'un d'entre eux. Donc sur le plan quantitatif, ce seront les tissus les plus vascularisés qui recevront la plus grande partie de la dose administrée : cœur, poumon, foie, rein, cerveau **(12)**.

Les neuroleptiques les plus liposolubles (phénothiazines) se fixent également sur le tissu adipeux.

Ils passent la barrière foeto-placentaire.

5. Elimination

L'élimination des nombreux métabolites est urinaire, avec une fraction retrouvée dans les selles qui correspond à la fraction secrétée dans les voies biliaires après transformations.

E. Propriétés pharmacologiques des neuroleptiques

Nous ne reviendrons pas sur la définition classique des neuroleptiques donnée par **DELAY** et **DENIKER** donnée dans les années 1950 (citée ci-dessus) basée sur cinq critères psychophysiologiques.

1. Propriété commune des neuroleptiques : action antidopaminergique

Le mécanisme d'action commune est le **blocage de récepteurs dopaminergiques D₂ postsynaptiques**.

Cet effet est responsable, non seulement, de leur **efficacité thérapeutique**, mais aussi de leurs **effets indésirables**.

Les effets thérapeutiques (antipsychotiques sur les symptômes positifs) sont dus au blocage des récepteurs D₂, spécifiquement au niveau de la voie mésolimbique **(35)**.

Ce blocage induit une réaction qui tend à s'y opposer : la synthèse et la libération de dopamine sont augmentées.

Ces effets sont quantitativement les mêmes pour toutes les substances mais peuvent survenir dans un ordre différent à des doses variables, **(6)** ils reflètent le blocage des récepteurs dopaminergiques D₂.

- De la voie dopaminergique nigro-striée : syndromes extrapyramidaux (tremblement, akinésie, dyskinésie) ;
- De la voie dopaminergique tubéro-infundébulaine : augmentation de la prolactine ; galactorrhée, gynécomastie.

- De la voie dopaminergique méso-corticale :
Aggravant un hypofonctionnement du lobe préfrontal, chez les schizophrènes, impliqué dans la planification des actions, le déclenchement des actions volontaires, dans certaines activités mnésiques et dans les processus attentionnels, ce qui est responsable des symptômes négatifs dans la schizophrénie (déficiente) ;
- Du centre du vomissement : effet antiémétique.

2. Autres propriétés des NL

A côté de l'antagoniste des récepteurs D₂ post synaptiques, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque NL possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs **(6)**.

Blocage des récepteurs muscaniniques au niveau central (auto limitation éventuelle du syndrome extrapyramidal induit par les NL, induction éventuelle du syndrome confusionnel, et au niveau périphérique : effet atropinique.

Blocage des récepteurs alpha adrénergiques : effet sédatif (central) : hypotension orthostatique (effet périphérique).

3. Indications des neuroleptiques

a. Indications psychiatriques

Exemples = **(18) (39)**

État psychotiques aigus (délirants ou confusionnels, neuroleptiques antiproductifs) ;

Psychoses chroniques (schizophrénie : neuroleptique antidéficiente dans la forme déficiente)

État d'excitation psychomotrice (état maniaque)

Prévention des récurrences maniaques (dans les psychoses-maniaco-dépressive, ex : olanzapine, ZYPREXA[®])

État d'agitation et d'agressivité

Formes graves de névroses obsessionnelles

États anxieux majeurs (hypocondrie)

Épisodes dépressifs majeurs (mélancolie) en association avec un antidépresseur

Syndromes déficients liés au sevrage chez les toxicomanes.

b. Indications non psychiatriques

Tics incoercibles ou syndrome Gilles de la Tourette ;

Mouvements anormaux de type choréique : hémiballisme ;

Nausées et vomissements rebelles lors des traitements antimétaboliques ;

Algies intenses et rebelles : névralgies faciales ;

En anesthésiologie : « neuroplégie » préparation à l'anesthésie, neuroleptanalgesie, analgesie obstétricale (chlorpromazine).

4. Neuroleptiques atypiques : antagonisme sérotoninergique-dopaminergique (ASD)

Dits aussi « nouveaux » neuroleptiques ou neuroleptiques de seconde génération (NLSG). On a vu précédemment que le terme antipsychotique est un terme plus récent que celui neuroleptique et que l'on trouve surtout dans la littérature anglo-saxonne. Ces neuroleptiques sont prescrits surtout dans la psychose chronique et particulièrement dans la schizophrénie.

a. **Rappel des cinq dimensions symptomatiques de la schizophrénie**

Bien que la schizophrénie soit la maladie psychotique la plus répandue et la mieux connue, elle ne doit pas être entendue comme synonyme de psychose mais simplement comme une cause de psychose (35).

Définitions

La schizophrénie est un trouble qui doit durer au moins 6 mois, dont un mois de délire, d'hallucinations, de désorganisations du discours, de comportement désorganisé ou catatonique, ou de symptômes négatifs.

Bien que cela ne soit pas formellement reconnu comme faisant partie des critères diagnostiques de la schizophrénie, de nombreuses études établissent des sous catégories à partir des symptômes de cette maladie.

Cinq catégories ont été retenues.

▪ **Symptômes positifs**

Délire, hallucinations, agitation, distorsion et exagération du langage et de la communication, comportement catatonique,...

▪ **Symptômes négatifs**

Emoussement des affects, retrait affectif, passivité, pauvreté des relations interpersonnelles, retrait social, alogie, aboulie, anhédonie, détérioration de l'attention,...

▪ **Symptômes cognitifs**

Trouble de la pensée, langage bizarre avec incohérence, relâchement des associations et l'utilisation des néologismes, troubles de l'attention et du traitement de l'information.

▪ **Symptômes agressifs et hostiles**

Impulsivité, attitude ouvertement hostile, comportement auto agressif.

▪ **Symptômes dépressifs et anxieux**

Dépression et anxiété, culpabilité, tension, irritabilité.

Critères d'atypicité des neuroleptiques

Critère pharmacologique :

- **L'effet antagoniste à la sérotonine 5HT_{2A}** est particulièrement important avec les neuroleptiques atypiques dont il représente une caractéristique centrale. Cet effet antagoniste sur les récepteurs 5HT_{2A} augmente la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigro-striale. (cf. tableau page suivante).

Tableau 3

Affinité pour les récepteurs monoaminergiques
d'après BRET et al (Le Pharmacien Hospitalier 2003 – n°152) (18)

molécule récepteurs	clozapine	olanzapine	amisulpride	rispéridone	halopéridol
D1	**	**/**	0	*/**	**/**
D2	*/**	**/**	***	***	***
D3	*	**	**/**	**	**
D4	***	*/**	0	*/***	**
5HT _{1A}	*/***	0 /**	0	*/**	0 /**
5HT _{2A} à 5HT ₇	*** (2A, 2C, 6 & 7)	*** (2A, 2C, 6 & 7)	0	*** (2A & 7)	* (2A)
M1 à M5	***	***	0	0	0
α ₁	***	**	0	***	**
α ₂	**/**	*/**	0	**/**	**
H1	***	***	0	*	0

▪ **2 critères strictement cliniques :**

- Moins de signes extrapyramidaux (SEP), surtout les dyskinésies aiguës (4) ;
- Efficacité plus grande sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et une efficacité comparable sur les symptômes positifs à celle des neuroleptiques classiques.

Un autre critère est également cité dans certaines littératures à savoir l'efficacité dans les schizophrénie chroniques sévères évoluant depuis au moins 2 ans, résistante. Ce critère caractérise la clozapine (LEPONEX[®]) (4).

Les antipsychotiques atypiques les plus connues : la clozapine, l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole et la quetiapine.

Certains considèrent que l'amisulpiride (SOLIAN[®]) et le sulpiride (DOGMATIL[®]) comme antipsychotiques atypiques.

5. Effets secondaires des neuroleptiques

a. Définition

Un effet indésirable dû à un médicament se définit comme « *toute réaction nuisible se produisant fortuitement aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques* » (définition OMS).

Cette définition exclut donc les effets dus à un surdosage ou à utilisation inhabituelle (3).

Plus simplement, un effet indésirable correspond à « la survenue de toute réaction nocive non recherchée qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'homme ».

Le terme « effet indésirable » à la même signification que les termes : « effets secondaires », « effets adverses », « effets latéraux » (3).

b. Effets neurologiques (39)

α Syndrome extrapyramidal précoce

Au cours des 48 premières heures ;

Caractérisé par les Dyskinésies aiguës (crises dystoniques) :

- Au niveau des globes oculaires : crises oculogyres, révulsion des yeux, plafonnement du regard.
- Au niveau de la zone bucco-linguale : crise bucco-linguo-masticatoire : trismus, protrusion de la langue, difficultés de la déglutition (laryngospasme).
- Au niveau de la musculature axiale : torticolis spasmodique, rotation du tronc, opisthotonos.

Parfois simples mouvements anormaux de succion ou de mastication, ou simples contractures musculaires plus gênantes que douloureuses.

Cèdent aux traitements antiparkinsonniens (anticholinergiques) voir à l'arrêt du traitement neuroleptique.

β Syndrome parkinsonien : parkinsonisme

Apparaît au bout de quelques semaines à quelques mois de traitements NL ;

Caractérisé par :

- Akinésie : lenteur et rareté des mouvements, mimique peu expressive.
- Hypertonie plastique : signe de la roue dentée.
- Tremblement : associe un tremblement d'action de fréquence élevée : 8 à 12 cycles/seconde et tremblement de repos : 4 à 8 cycles/secondes.

Ne cède pas au traitement anticholinergique, pire il peut être aggravé. ;

Le syndrome parkinsonien peut être intriqué avec les dyskinésies tardives **(16)**. Le diagnostic et plus encore le traitement sont alors difficile : les deux pathologies évolueraient « en balance », toute amélioration de l'une se fait au détriment de l'autre.

γ Syndrome hyperkinétique

- Akathisie : (impatience musculaire) difficulté de rester dans une même position (immobile) : assise, allongée ou debout. C'est une sensation d'impatience qui provoque une hyperactivité « volontaire ». Tandis que les dyskinésies, les mouvements sont involontaires nous y reviendrons plus loin.

- Tasikinésie :

Sensation de déambulation impérieuse. Se traduit souvent par un piétinement sur place.

Une des variantes de l'akathisie.

Le syndrome peut s'exprimer au début du traitement NL (il pourra dans ce cas, être réduit par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible) mais il peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives **(18) (39)**.

δ Syndrome extrapyramidal tardif ou Dyskinésies tardives (DT)

Apparaissent insidieusement après quelques mois (minimum 3 mois), à quelques années (1 à 3 ans) après le début du traitement NL.

Il s'agit de mouvements musculaires anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs, touchant :

Le plus souvent : les muscles facio-bucco-linguo-masticatoires : (protrusion de langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres : succion) ;

Moins fréquemment : les muscles du tronc et les muscles des membres (déhanchements, balancements, mouvements choréoathétosiques) ;

A l'inverse, des dyskinésies aiguës (dystonies) pas de réel traitement curatif des dyskinésies tardives, elles peuvent parfois être aggravées par les traitements anticholinergiques. Nous y reviendrons plus loin.

ε sédation, somnolence

ζ abaissement du seuil épileptique

c. Effets psychiatriques

↳ Indifférence psychomotrice

Désintéressement, diminution de l'initiative, retrait social, syndrome dépressif.

↳ Agitation

↳ Réactivation anxieuse

↳ Réactivation délirante

↳ **Confusion** : due à l'antagonisme cholinergique muscarinique (M_1) au niveau central.

d. Effets nerveux végétatifs

↳ **Hypotension orthostatique** : effet α adrénolytique

↳ Effets atropiniques

- Sécheresse de la bouche,
- Mydriase, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intra-oculaire (glaucome) ;
- Rétention urinaire, dysurie ;
- Constipation.

↳ Hyperthermie

- Syndrome malin des NL : complication rare de 1 à 2 % mais avec un risque vital important.

e. Effets métaboliques et neuro-endocriniens

↳ Troubles du cycle menstruel

- Aménorrhée ;
- Dysménorrhée ;
- galactorrhée.

↳ Gynécomastie

↳ Troubles sexuels

- Diminution de la libido ;
- Impuissance chez l'homme ;
- Anorgasmie chez la femme ;
- Ejaculation tardive ou précoce ;
- Rarement priapisme.

- ↳ **Prise de poids**
- ↳ **Diabète**
- ↳ **Dylipidémies**

f. Effets cutanés

- ↳ **Photosensibilisation ;**
- ↳ **Dépôts cutanés** : coloration pourpre ardoisée du visage

g. Effets cardiaques

- ↳ **Modification de l'ECG**
 - Allongement de l'intervalle QT : responsable, de torsade de pointe (à l'origine de sensation vertigineuses ou de syncopes), de fibrillation ventriculaire et de mort subite.

h. Effets rares

- ↳ **Agranulocytose et leucopénie**
 - Avec la clozapine (LEPONEX[®]) dans 1 à 2 % des cas.
- ↳ **Dépôts oculaires ;**
- ↳ **Ictère cholestatique**
 - Par hépatotoxicité

Deuxième Partie

Chapitre I – Approche Clinique de la Dyskinésie Respiratoire : Revue de la Littérature

A. Notion de Dyskinésie Tardive des Neuroleptiques (DTN)

Historique

Les effets secondaires neurologiques des neuroleptiques ont été remarqués dès leur découverte au milieu des années cinquante.

Dès 1955, **HENRI E.Y. *et al.*** auraient décrit la persistance de mouvements involontaires de la partie inférieure de la face après arrêt de la chlorpromazine (colloque international sur la chlorpromazine, Paris, 1955) **(29)**.

Cependant, il semble admis de faire remonter l'histoire des DTN à 1959 avec la description princeps par **SIGWALD, BOUTTIER, RAYMON, DEAUD et PIOT** : « Quatre cas de dyskinésie facio-buco-linguo-masticatoire à évolution prolongée secondaire à un traitement par les NL » **(29)**.

Le terme lui-même de « Dyskinésie Tardive » devait être introduit par **FAURBYE** en 1964 **(29)** et est généralement repris dans la littérature. Encore que certains lui préfèrent celui de « Dyskinésie persistante » soulignant ainsi leur caractère difficilement réversible.

Définitions

Le concept de Dyskinésie Tardive des Neuroleptiques (DTN) désigne actuellement un syndrome bien déterminé que l'on peut d'emblée, avant de le définir cliniquement, caractérisés par six critères.

1. Dyskinésie

Il s'agit de dyskinésie, c'est-à-dire de mouvements anormaux, involontaires, répétitifs, stéréotypés et rythmiques, de nature extrapyramidale, touchant la face : syndrome orofacial associé ou non à un syndrome choréiforme (tronc et membres).

2. Tardif

Caractère différé par rapport à l'instauration du traitement neuroleptique ; Minimum 3 mois (1 mois chez une personne âgée) jusqu'à 3 ans (voir plus dans certains cas) ;

Le risque augmente progressivement au cours des cinq premières années de traitement, après quoi il se stabilise **(18)**.

Un patient n'ayant pas développé de DT durant les cinq premières années présente un risque plus faible durant la période de cinq ans qui suit **(18)**.

3. Latent

Ce syndrome peut apparaître après une période variable habituellement assez longue après la diminution ou l'arrêt du traitement.

4. Irréversible

Ce syndrome étant le plus souvent irréversible ne cède pas forcément incomplètement à l'arrêt du traitement NL lorsqu'il est envisageable.

5. Difficulté de traitement

Ce syndrome est non amélioré, selon certains auteurs, plutôt aggravé ou même favorisé par les correcteurs anti-parkinsoniens.

6. Physiopathologie mal élucidée

Ce syndrome semble avoir une physiopathologie différente des autres troubles extrapyramidaux dus aux neuroleptiques (7).

7. Objectif

Malgré le potentiel de gravité des DT, leur caractère disgracieux et pénible, les patients psychiatriques s'en plaignent peu, d'où les difficultés de dépistage, de diagnostic et de prévention.

Systématisation Clinique

La triade bucco-linguo-masticatoire constitue l'essentiel du tableau clinique qui peut en outre, présenter des manifestations choréo-athétosiques ou même ballistique.

1. Dyskinésies bucco-linguo-masticatoires

Elle est l'élément le plus constant des DTN, de loin, la plus fréquente.

Il s'agit de mouvements complexes, répétitifs, irréguliers de langue (protrusion), des lèvres (succion, pincement, clappement) de la mâchoire (mâchonnement, diduction). Ces mouvements s'effectuent bouche ouverte ou fermée.

Les mouvements de la face sont également concernés (grimaces, plissement du front, haussement des sourcils, blépharospasme,...)

2. Manifestations choréo-athétosiques

Comme ceux de la face, l'ensemble des mouvements du corps peut présenter des mouvements anormaux en règle générale associés aux dyskinésies bucco-linguales.

Ils peuvent être périphériques ou axiaux.

a. les membres et surtout les extrémités

Ils peuvent être le siège de mouvements dits **choréiforme** rapides involontairement sans bruit, ils sont souvent associés à des mouvements athétoïdes lents, amples de reptation (enroulement des mains caractéristiques et évocateur).

b. Troubles axiaux

Hyperkinésie axiale ;

Avec des mouvements de « va et vient » de la colonne vertébrale, balancement d'un côté à l'autre, latéralement ou d'avant en arrière ;

Mouvements de torsion axiale, de projection en avant du bassin ;

Hochement de la tête, haussements d'épaules ou constitution d'un torticolis ;

On peut trouver des anomalies posturales à type de lordose exagérée.

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications syndromiques des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. **PETIT (29)**, après avoir effectué une synthèse de différents travaux, a proposé un modèle d'étude chronologique, de la symptomatologie extrapyramidale.

Tableau 4
Classifications des effets extrapyramidaux des neuroleptiques
d'après PETIT *et coll.* 1979, (29)

CLASSIFICATIONS CHRONOLOGIQUES		CLASSIFICATIONS EVOLUTIVES			
DELAY et DENIKER (1961)	LAMBERT (1971)	SIGWALD (1969)		DAVID et COLE (1975)	
Syndrome akinétique sans hypertonie.....	Sub-aigues	aigues	Formes latentes et akinétiques
Syndrome excito-moteur paroxystique précoce	Crises excito-motrices précoces		aigues	Syndrome excito-moteur	Crises dystoniques aiguës
Syndrome parkinsonien	Syndrome parkinsonien	chroniques		Syndrome parkinsonien	parkinsonisme
Syndrome hyperkinéto-hypertonique	Syndrome hyperkinéto-hypertonique			Hyperkinésies durables	Akathisie
.....	Dyskinésies tardives		Dyskinésies tardives	Dyskinésies tardives	

Tableau 5
Modèle d'étude clinique proposé par PETIT, 1979 (29)

1° Symptomatologie précoce (au cours des 48 premières heures) ⇒	- Syndrome akinétique. - Syndrome excito-moteur (dystonies et hyperkinésies précoces)
2° Symptomatologie secondaire ⇒	- Syndrome parkinsonien
3° Symptomatologie tardive ⇒	- Dyskinésies tardives
A part : les pathologies « intriquées » ⇒	- Crises dyskinétiques, aiguës, rappelant les syndromes précoces, mais de survenue différée (lors de la réduction de la dose de neuroleptique) ; - Manifestations hyperkinéto-hypertoniques (avec tremblements, akathisie, tasikinésie).

B. Place de la Dyskinésie Respiratoire parmi la Dyskinésie Tardive

Ainsi, le terme de Dyskinésie Respiratoire (D.R.) a été introduit dans la littérature beaucoup plus tard, à la fin des années soixante dix, par rapport à la découverte des NL au milieu des années cinquante.

C'est en 1978 par **WEINER et coll. (8) (30) (41)** qu'on trouve dans la littérature la première description clinique. La dyskinésie respiratoire comme manifestations de dysfonctionnement extrapyramidal. Les auteurs à l'époque auraient décrit quatre patients souffrant de troubles respiratoires et des mouvements choréo-athétosiques. Trois des patients prenaient des NL, le quatrième était traité par la LEVODOPA®.

Une des raisons qui peut expliquer la description chronologiquement tardive de la dyskinésie respiratoire est sans doute la difficulté de son **diagnostic clinique**. Nous y reviendrons plus loin.

C. Description Clinique de la DR

Préambule

En étudiant la littérature, la DR a été surtout traitée dans les articles anglo-saxons et asiatiques (Japon - Hong-Kong).

Plusieurs études ont été réalisées pour définir cliniquement le syndrome de dyskinésie respiratoire **(41)**.

L'un d'elles est faite par **YOUSSEF HA., WADDINGTON JL, (1989) (45)** dont l'un des buts était **l'étude clinique de la dyskinésie respiratoire**.

But

Définir les caractéristiques cliniques de la DR, la prédominance de la dyskinésie respiratoire chez les porteurs ayant une dyskinésie tardive typique, les facteurs de risque de dyskinésie respiratoire.

Méthode

Il s'agit d'une population de 76 patients psychiatriques (37 femmes et 39 hommes) avec une tranche d'âge allant de 29 à 93 ans sélectionnés pour avoir une dyskinésie orofaciale typique ; 76 patients dont 45 schizophréniques, 17 porteurs de trouble bipolaire et 14 handicapés mentaux.

Ces patients recevant un traitement NL depuis quelques années (5 ans sans autre précision sur la classe et la dose cumulative des NL et la durée du traitement) ;

Bien entendu, ont été exclus les patients ayant une pathologie somatique, cardiaque, respiratoire (BPCO, syndrome d'apnée du sommeil), insuffisance cardiaque,...

Un cliché thoracique ou un ECG, ou un BGA, un ionogramme ou une fonction rénale anormale entraîne l'exclusion du patient de l'étude.

La dyskinésie respiratoire a été caractérisée dans cette étude par :

- Une irrégularité de la fréquence respiratoire (28 cas) ;
- Bruit anormal de la respiration (12 cas) ;
- Respiration puissante (ample) « forcefulness » (7 cas) ;
- Apnée suivie de respiration rapide (4 cas) ;
- Brièveté du souffle (2 cas).

Le syndrome de DR peut être défini par des mouvements involontaires anormaux des muscles respiratoires entraînant **(9) (37)** :

- Une respiration avec une fréquence irrégulière, d'ailleurs certains parlent de dysrhythmies respiratoires **(40)** ;
- Une brièveté du souffle ;
- Une tachypnée ;
- Une respiration haletante, puissante ;
- Un grognement, un sifflement respiratoire (inspiratoire et/ou expiratoire) ;
- Rarement une dyspnée car les patients psychotiques ont une relation particulière à la douleur (exagération minimisation) selon l'état clinique.

D. Examens Paracliniques et Méthodes d'Évaluation

Préambule

Lors des premières études faites sur les DR dans les années 80, les auteurs utilisaient l'observation clinique, des patients préalablement sélectionnés pour le diagnostic de DR.

Observations cliniques faites généralement par des praticiens expérimentés.

Exemple dans l'étude faite par **YOUSSEF, WADDINGTON (45)** : il y a deux examinateurs distincts qui examinaient les patients à part pour une meilleure objectivité et reproductibilité de l'examen clinique.

Mais souvent, en présence d'un œil moins exercé, la dyskinésie respiratoire n'est pas détectée ou alors confondue avec des mouvements pseudo parkinsoniens ou de stéréotypies chez les schizophréniques, ou avec le syndrome d'hyperventilation psychogène, voire avec une pathologie somatique cardio-respiratoire.

La première étude en laboratoire par spirométrie de DR a été réalisée en 1986 par **JANKOVIL et NOVR F.**, chez un patient porteur de la maladie de Parkinson et qui se plaignait de troubles respiratoires après introduction de SINEMET **(37)**.

La spirométrie a montré dans ce cas, une augmentation de la fréquence respiratoire au repos.

La première étude de laboratoire consacrée à la dyskinésie respiratoire induite par les NL est celle de **NISHIKAWA T. et al.** (JAPON) en 1992 **(37)**

Cette étude a été entreprise pour définir de façon objective la DR en surveillant le spiropgraphe chez des patients psychiatriques traités par des NL au long cours.

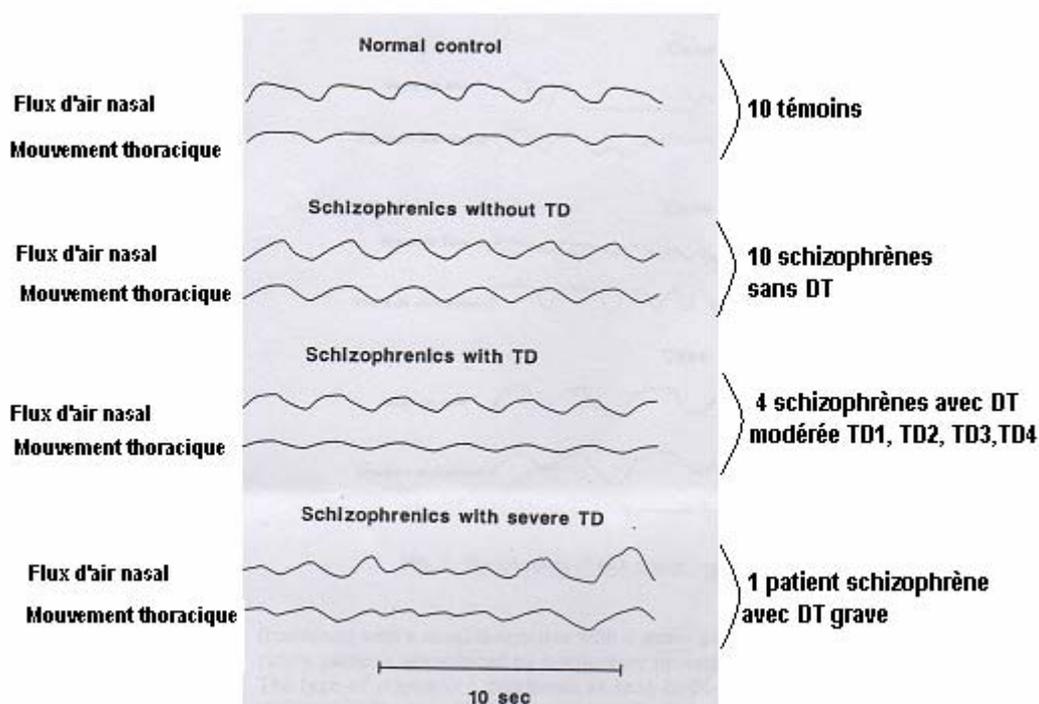
Résumé

Cette étude a comparé le profil spiropgraphique de dix personnes témoins, avec dix patients schizophréniques sans dyskinésie tardive et 4 patients schizophréniques ayant une DT modérée (DT1, DT2, DT3, DT4) et un patient schizophrénique avec DT sévère, selon échelle **d'évaluation de dyskinésie tardive A.I.M.S. (N.I.M.H. 1975) (ANNEXE I) (28)**.

Les patients étaient au repos allongé, couplés à la spiropgraphie, l'enregistrement des ampliations thoraciques et de l'EEG amplifié.

Spiropgraphies des cas typiques dans chaque type de groupe d'après NISHIKAWA T. *et al.*

Figure I (37)



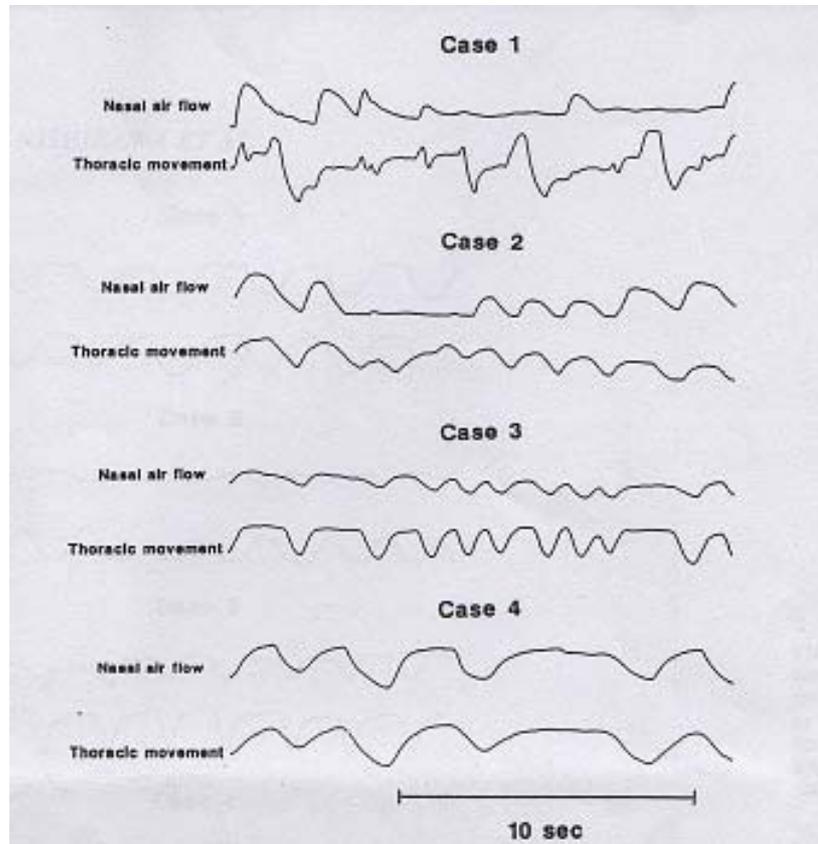
Résultats

Les auteurs ont ensuite comparé les spiropgraphies de quatre patients ayant des DR cliniquement différentes (de grave, modérée, légère) **Figure II (37)**.

**Spirographies de chaque cas avec Dyskinésie Respiratoire
d'après NISHIKAWA T. *et al.***

Figure II (37)

Cas 1, cas 2, cas 3 et cas 4



Nasal air flow : flux d'air nasal

Thoracic movement : mouvement thoracique

Cas 1 :

Désynchronisation complète entre l'air ventilé et les mouvements thoraciques (ampliations thoraciques) ;

Les mouvements thoraciques sont préservés ;

Disparition de la circulation de l'air nasal.

Cas n°2 :

- Mouvements respiratoires rythmiques mais rapides ;

- Circulation d'air nasal arrêtée ;

A noter que **le cas 1** était le cas clinique le plus grave de DR, en effet, ce patient s'est plaint auparavant de troubles respiratoires importants surtout inspiratoires, avec dyspnée, cyanose de telle sorte qu'on a posé au début le diagnostic d'attaque asthmatique.

Cas n° 3 :

Respiration rapide et irrégulière ;

Cas n° 4 :

Respiration lente mais irrégulière.

La clinique des 4 cas :

Cas 1 : Dyskinésie respiratoire grave avec légère dyskinésie linguale ;

Cas 2 : Dyskinésie modérée sans autres mouvements dyskinétiques (au moment de l'étude) ;

Cas 3 : DR modérée avec dyskinésie orale ;

Cas 4 : DR légère sans autres mouvements dyskinétiques (au moment de l'étude).

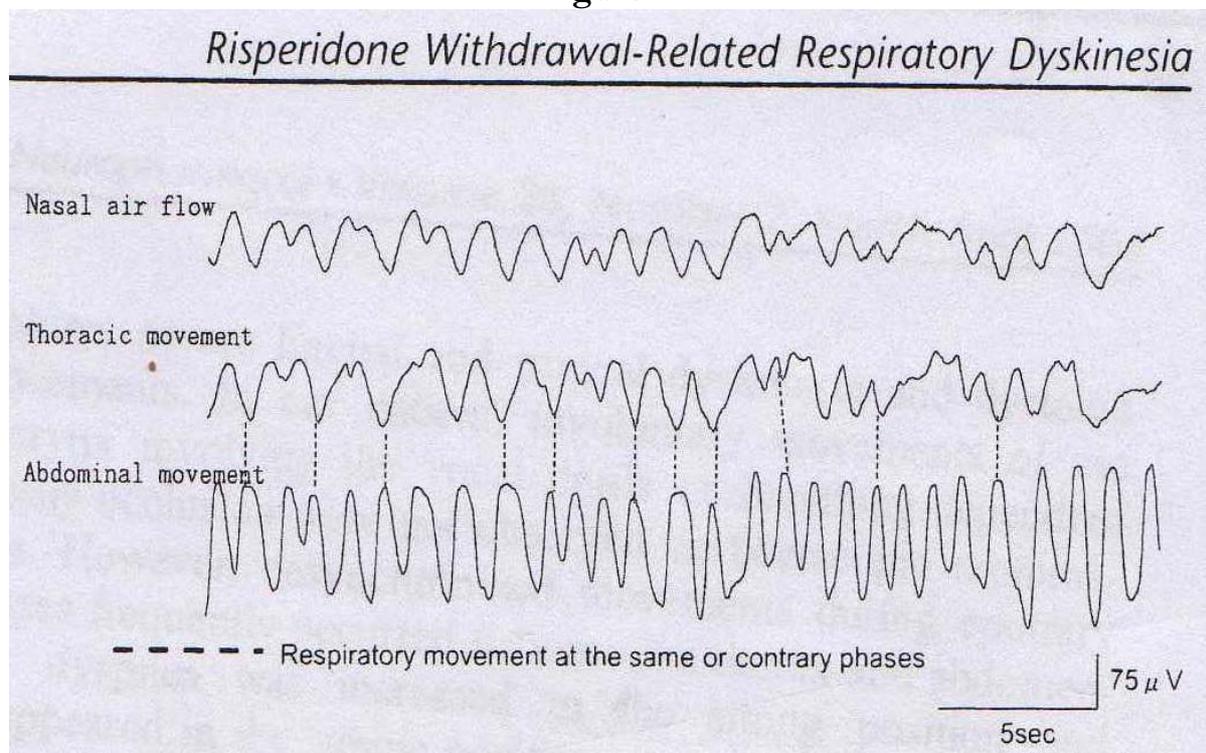
Discussion :

La présente étude a prouvé que les DR peuvent être définies objectivement en employant un spiromètre ;

On pourrait corrélater la gravité clinique de la DR (cas 1) et les données spirométriques, désynchronisation totale entre l'air ventilé et **les mouvements thoraciques**.

D'autres auteurs (25) ont rajouté l'enregistrement graphique des mouvements abdominaux couplés aux mouvements thoraciques et aux flux d'air nasal. Le résultat montre une désynchronisation thoraco-abdominale. Cet examen a été utilisé dans le cas de DR déclenchée par le retrait de rispéridone (cf. figure ci-dessous).

Figure III



Nasal air flow : flux d'air nasal

Thoracic movement : mouvement thoracique

Abdominal movement : mouvement abdominal

D'après l'étude de prévalence et des facteurs de risque de la dyskinésie respiratoire faite par **HAYASHI *et al.*** (1996) **(21)** deux critères spirométriques sont indispensables pour faire le diagnostic de DR, la désynchronisation entre la circulation d'air nasal et les mouvements thoraciques et/ou l'irrégularité respiratoire **(cf. figure II - 23)**.

Contrairement à la dyskinésie tardive typique pour laquelle plusieurs auteurs ont défini des échelles d'évaluations cliniques telles que : A.I.M.S. (NIMH en 1975), l'échelle de SIMPON **(ANNEXE 2)** et le modèle abrégé de cette dernière A.D.S. (Abbreviated Dyskinesia Scale en 1978) **(34)**. Pour la dyskinésie respiratoire, on trouve dans la littérature une seule échelle d'évaluation clinique : c'est l'échelle de SMITH (par le T.R.I.M.S. e 1983). D'ailleurs, faite initialement pour la DT et pour évaluer la rigidité des mouvements dans les syndromes parkinsoniens (PK) mais cette échelle contient une partie qui évalue la DR (partie N) **(32)**, échelle qu'on a traduit de l'anglais en français **(ANNEXE 3)**.

WEINER *et al.* **(41)** lorsqu'il a publié pour la première fois des cas de DR (en 1978). Parmi les examens complémentaires réalisés (ECG, CT, bilan sang,...) seul le B.G.A. était anormal, il montrait **une alcalose respiratoire** avec pH de (7,61 ; 7,46 dans deux cas et 7,66) (pour une normale = 7,40)

E. Évolution pronostic et critères de gravité

1. Evolution de la dyskinésie respiratoire

Dans la grande majorité de la littérature étudiée, les auteurs lient l'évolution de la DR à celle de la DT typique orobuccolinguale. A savoir une apparition différée de quelques mois à quelques années par rapport à l'instauration du traitement NL. Ainsi, ces auteurs considèrent que la DR comme une variante de la DT typique et donc son apparition y dépend.

Exemple : l'étude de **YOUSSEF et WADDINGTON (45)** confirme cette hypothèse (nous y reviendrons plus loin dans les facteurs favorisants).

Néanmoins d'ores et déjà, il faut un peu nuancer cette hypothèse du fait que la DR reste un défi diagnostique clinique même pour un œil exercé cela d'une part et d'autre part, il y a quelques cas rapportés dans la littérature où la DR est apparue sans DT typique **(2) (15) (37)**.

L'évolution de la dyskinésie respiratoire au cours du nycthémère peut varier selon l'état de vigilance du patient. Ce point sera développé en étudiant les facteurs de risque.

2. Pronostics et critères de gravité

Au début des études des DR dans les années 80, les auteurs comme dans **l'étude de YASSA R. *et al.* (42)** définissaient des critères de gravité clinique. Plus l'irrégularité de fréquence respiratoire, est importante plus la respiration est haletante avec souffle bref, plus la dyskinésie respiratoire est considérée comme grave.

Quelques années auparavant a été définie l'échelle d'évaluation de SMITH **(32)** : qui évalue dans sa partie N les mouvements involontaires du diaphragme allant de 0 à 9.

Plus tard dans les années 90, on a commencé à enregistrer graphiquement les mouvements dyskinétiques respiratoires (**figure II, page 45**).

On a remarqué que dans les cas les plus graves cliniquement, une désynchronisation complète sur l'enregistrement entre l'air ventilé et les mouvements thoraciques (ampliation thoracique).

Ainsi, on pourrait déduire qu'il y aurait concordance d'évaluation entre l'observation clinique et l'enregistrement graphique de la dyskinésie respiratoire.

On parle donc de **dyskinésie respiratoire légère (MILD), modérée et grave (SEVERE)**.

Certains auteurs, comme **JACKSON *et al.* (42)**, ont détecté par des enregistrements graphiques des dyskinésies respiratoires infra cliniques : d'où ils classent les DR de sub-cliniques à graves (sévères).

Dans les cas graves de dyskinésie respiratoire, le pronostic peut être sévère :

- L'étude de KRUK J. *et al.* (26) : les auteurs décrivent les cas de cinq patients traités par neuroleptique et qui ont eu une urgence respiratoire allant de l'irrégularité respiratoire avec dyspnée et douleur thoracique, jusqu'à la suspicion de crise d'asthme.
- L'étude de YASSA R. *et al.* (42) : faite sur 351 patients psychiatriques hospitalisés chroniquement dont l'objectif principal est d'étudier la prévalence de l'irrégularité respiratoire **objectivée cliniquement**.

Dans ces deux études, les auteurs trouvent comme complications chez les patients porteurs de dyskinésie respiratoire :

- Une alcalose respiratoire ;
- Des troubles gastro-oesophagiens, type reflux, imputables à des mouvements respiratoires paradoxaux (respiration paradoxale) ;
- Des pneumopathies d'inhalation ; par défaut de drainage bronchique du à la désynchronisation des muscles respiratoires (réflexe de la toux inefficace). Néanmoins, la dyskinésie laryngée pour d'autres auteurs a un rôle déterminant dans la pneumopathie d'inhalation **(17)**.

Dans la littérature, on cite le cas rare de DR très sévère avec dyspnée et cyanose nécessitant une respiration artificielle **(30)**.

Dans l'étude Pearce G. WILCOX et al. (40)

On a comparé le modèle respiratoire des trois groupes : composé chacun de dix personnes : un groupe témoin, un groupe de patients schizophrènes traités par des neuroleptiques, sans dyskinésie tardive cliniquement et un groupe de patients schizophrènes traités par NL avec dyskinésie tardive décelée cliniquement. Toutes ces personnes étaient d'âge comparable entre quarante et cinquante ans.

Les volumes respiratoires ont été mesurés par spirométrie et par pléthysmographie d'inductance, au repos, pendant les mouvements de prosupination de l'avant-bras (manœuvre connue pour déclencher les mouvements anormaux de DT).

On a évalué également dans cette étude l'effet de l'exercice physique et le sommeil sur la DR.

La DT a été déterminé avant l'évaluation de la DR par un médecin expérimenté en utilisant deux échelles d'évaluation : l'A.I.M.S. et l'E.S.R.S. (Echelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux).

Bien entendu, les patients exclus ayant une pathologie cardio-respiratoire ou des antécédents familiaux de dyskinésie autres que dyskinésie tardive typique.

Pour les patients schizophrènes sans TD traités par NL, on a requis un score A.I.M.S. $<$ ou $=$ 2.

Pendant le sommeil, on a utilisé une polysomnographie (EEG, électrooculographie, électromyographie, oxymétrie d'impulsion SaO_2).

Pour l'exercice physique, on a étudié l'exercice sur vélo ergométrique avec mesure de la fonction respiratoire, V_T (volume courant), la consommation d' O_2 (VO_2), la production du CO_2 (VCO_2), la FC (fréquence cardiaque), la SaO_2 (saturation en oxygène du sang artériel) et l'enregistrement de l'ECG.

Résultats :

(cf. tableau 6, page suivante)

Les patients avec et sans DT ont la respiration plus **rapide** (T_i inspiratorhytime) (T_{TOT} : time of total respiratory cycle) et peu **profonde** (V_T) : volume courant (tidal volume) en comparaison avec les sujets témoins.

Pendant la respiration « de marée » (respiration profonde), on a une tendance progressive à un V_T moyen inférieur, ainsi que le T_{TOT} inférieur par rapport au groupe de témoin.

Mais, il ne faut pas perdre de vue que les mouvements involontaires de la DT sont connus pour être labiles pendant la journée et peuvent être minimisés au cours de l'évaluation clinique.

Tableau 6
Données respiratoires (volumes et temps) pendant la respiration profonde (tidal breathing),
Pro-supination et élévation avant-bras, et sur un ensemble de fréquence respiratoire
d'après Pearce G. WILCOX (40)

Modèles respiratoires	Manoeuvre	Sujets témoins (groupe 1)	Patients sans DT (groupe 2)	Patients avec DT (groupe 3)
V_T, ml	Respiration profonde calme	453 ± 85	390 ± 90	362 ± 103
	Pro-supination	510 ± 120	363 ± 147*	302 ± 46*
	Fréquence respiratoire d'ensemble	785 ± 336	831 ± 213	899 ± 417
T_{TOT}, s	Respiration profonde calme	5.2 ± 1.0	4.3 ± 1.9	4.1 ± 1.7
	Pro-supination	5.0 ± 1.4	3.0 ± 0.8*	3.4 ± 1.1*
	Fréquence respiratoire d'ensemble	4.9 ± 0.09	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.8
T_I, s	Respiration profonde calme	1.8 ± 0.3	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.4**
	Pro-supination	1.6 ± 0.6	1.1 ± 0.2*	1.0 ± 0.3*
	Fréquence respiratoire d'ensemble	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.5

Toutes les valeurs sont des moyennes avec ± SD = écart type

* : p < 0.05, donnée comparée au groupe 1

** : p < 0.05, donnée comparée au groupe 1 et au groupe 2

T_I : temps inspiratoire ; **T_{TOT}** : temps total du cycle respiratoire ; **V_T** : Volume courant ;

p : probabilité que le hasard puisse expliquer, une différence au moins égale à la différence observée, P doit être < 5% pour conclure à une différence significative.

Chez deux patients seulement la dyskinésie respiratoire a précédé les autres manifestations de la dyskinésie tardive.

Pendant le sommeil

On a démontré une diminution nette de la DR chez les patients au repos, au calme et allongé, voire la disparition de la DR pendant le sommeil avec des mouvements respiratoires réguliers.

Pendant l'exercice physique

Tous les patients ont eu une augmentation curviligne typique du V_T et de la fréquence respiratoire pendant l'exercice. Seulement quatre patients ont eu une légère tachypnée ayant déjà un V_T inférieur à la norme. Cependant, la réponse respiratoire est devenue normale avec un exercice progressif.

Aucun patient n'a eu une désaturation artérielle en oxygène supérieure à 5% pendant l'exercice.

Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que la DR ne soit pas la cause de l'arrêt prématuré de l'exercice physique chez les patients avec une DR.

En revanche, dans l'étude faite par **CHIU *et al.* (11)** dans un hôpital psychiatrique à Hong Kong, les auteurs notaient une exacerbation de la dyspnée respiratoire au cours de l'exercice physique avec différents grades de dyspnée sans désaturation sanguine (allant de I à V selon **McGAVIN *et al.*** en 1978) (**ANNEXE 4**) mais l'âge moyen des patients dans cette étude étant plus élevé (65 ans). Ce qui pourrait expliquer la limitation de l'exercice physique.

F. Diagnostic différentiel

Rappelons que le syndrome de DR se définit par des mouvements involontaires anormaux voir paradoxaux des mouvements respiratoires, entraînant une fréquence irrégulière, une tachypnée, une brièveté du souffle, ou encore un grognement ou un sifflement respiratoire.

Ainsi, le diagnostic clinique de la DR est difficile, même parfois pour un œil exercé. En effet, ces symptômes sont communs avec d'autres pathologies cardio-respiratoires (insuffisance cardiaque, décompensation de broncho-pneumopathie obstructive (B.P.C.O),...). D'autre part, les symptômes de la DR sont labiles pendant la journée.

L'autre difficulté diagnostique réside dans le fait que la plainte somatique chez les patients psychiatriques, notamment les psychotiques, est souvent absente, ou minimisée et parfois, exagérée dépendant de l'état psychique du patient.

En effet, la brièveté du souffle, la tachypnée, les palpitations, peuvent être accompagnées d'anxiété et/ou de délires. Ce qui peut aboutir à un diagnostic erroné, voir une sous-estimation de la DR, car ces symptômes peuvent être considérés par le clinicien comme une **somatisation** chez un patient psychiatrique, en période de décompensation anxio-dépressive ou délirante (**9**).

On a vu précédemment dans **l'étude de Pearce G. WILCOX (40)** que la DR n'est pas aggravée par l'exercice physique et qu'elle n'entrave pas ce dernier. La DR disparaît également chez un patient en position de repos allongé. Aussi, on peut trouver au bilan gazeux artériel (B.G.A.) une alcalose respiratoire ou des gaz du sang normaux.

Alors que dans une B.P.C.O, la dyspnée peut être aggravée par un exercice physique et qu'elle peut persister en position allongée prolongée avec au B.G.A. (à l'état stable) une hypoxémie, une hypercapnie de base et un pH maintenu normal par adaptation rénale **(9)**.

L'explication de l'alcalose respiratoire vient du fait que la DR est tellement labile au cours de la journée que le rein n'a pas eu besoin de s'adapter au déséquilibre acido-basique.

Dans les décompensations cardiaques, l'examen clinique, le cliché thoracique, l'EKG, le B.G.A. sont souvent perturbés. Ce qui n'est pas le cas, rappelons-le, dans la DR.

La DR peut être également confondue avec le syndrome chronique d'hyperventilation (ou hyperventilation psychogénique) dont l'étiologie principale est l'angoisse. Quelques caractéristiques pourtant les différencient **(14)**.

Tableau 7 d'après DONNA B. et al., 1981

	Syndrome chronique d'hyperventilation (hyperventilation psychogénique)	Dyskinésie respiratoire (pseudo hyperventilation psychogénique)
pH.....	Alcalose respiratoire intermittente	Alcalose respiratoire intermittente
sous l'effort.....	Ventilation par minute accrue.....	Ventilation par minute accrue
pendant le sommeil....	Modèle respiratoire normal.....	Modèle respiratoire normal
Visibilité.....	Souvent non apparente.....	Souvent évidente
mouvement du coffre..	La plupart du temps mouvements thoraciques amples	Mouvements thoraciques irréguliers, maladroits
mouvements associés..	Aucun.....	D'autres mouvements choreiformes
bruits associés.....	Soupirs, bâillements.....	Grognements, halètements
la parole.....	Aucune interférence.....	Grognements, paroles, peuvent arrêter la respiration
étiologie.....	Anxiété, respiration habituelle anormale Habitudes de respiration	Perturbation fondamentale due à un fonctionnement anormal dopaminergique ; augmentation de la fréquence respiratoire avec l'inquiétude

thérapie.....	Explication, thérapie physique agents anti anxiété, relaxation	Réserpine, halopéridol
---------------	---	------------------------

Un autre syndrome a été cité dans la littérature qui peut être confondu avec la DR, est l'akathisie respiratoire ou « agitation respiratoire » **(23)**.

Rappelons que l'akathisie désigne cette impatience motrice. C'est la difficulté qu'a un patient traité par des NL à rester dans une même position.

L'akathisie respiratoire est la sensation subjective du patient qu'il n'arrive plus à maîtriser sa respiration et à respirer de façon spontanée et calme, d'où une respiration haletante « volontaire » avec dyspnée. Cette agitation respiratoire peut être améliorée par une respiration profonde (relaxation) voir avec une exercice physique, telle que la marche.

Chapitre II – Approche Épidémiologique de la Dyskinésie Respiratoire : Revue de la Littérature

A. Circonstances d'apparition en rapport avec le traitement neuroleptique

1. Durée des traitements

Rappelons que c'est **WEINER (41)** en 1978 qui a décrit pour la première fois dans la littérature le syndrome de DR.

En effet, il avait exposé le cas de quatre patients, dont trois étaient traités par des neuroleptiques depuis quelques années et une patient de trente-neuf ans souffrant de la maladie de Parkinson et chez qui, on a introduit le **SINEMET®** à la place du **LEVODOPA®** devenu inefficace.

Tous ces patients se plaignaient régulièrement de dyspnée et/ou de douleurs thoraciques et on a pensé au début qu'il s'agissait de pathologies cardio-vasculaires.

Chez les trois patients traités par des neuroleptiques, ils ont noté cliniquement le syndrome de Dyskinésie tardive typique, touchant la région faciale, le tronc et les membres.

Ainsi, dans la littérature, le **caractère d'apparition tardif de la DR** de quelques mois à quelques années par rapport à l'instauration du traitement neuroleptique est largement noté.

2. Sevrage, diminution de la posologie du traitement neuroleptique

Certains auteurs ont décrit des cas de DR développés à l'arrêt du traitement neuroleptique, voir à la diminution de la posologie.

WEINER (41) a mis en évidence, chez un de ses patients, l'apparition de DR et de dyskinésie tardive après arrêt du traitement neuroleptique. Il s'agit d'un patient de soixante et un ans, suivi depuis vingt cinq ans en psychiatrie. Ce patient a eu multiples traitements psychotropes, dont le plus fréquent est l'halopéridol.

Un autre cas cité dans la littérature **(25)**, est celui d'une patiente japonaise de quatre-vingt quatre ans, traitée pour troubles hallucinatoires et délirants par la rispéridone à posologie progressive (2mg/24h). La rispéridone a été arrêtée brutalement au bout de cinq mois en raison de l'apparition de DT. Ce qui d'une part, a aggravé la DT, et d'autre part, a fait apparaître une DR.

Les dyskinésies qui apparaissent à la suite d'un sevrage ou d'une diminution de la posologie de neuroleptique sont dites « dyskinésies cachées ».

Leur manifestation peut s'expliquer par le fait qu'au cours du traitement neuroleptique au long cours, les récepteurs (R) post synaptiques dopaminergiques striaux deviennent hypersensibles et développent une plus grande affinité à la dopamine (nous y reviendrons plus loin dans la physiopathologie de la DR).

B. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs de risque de la dyskinésie respiratoire ont été étudiés dans la littérature, à savoir : l'âge, le sexe, le diagnostic psychiatrique, la dose cumulative d'antipsychotique, l'exercice physique, le tabagisme, la présence ou non de pathologie cérébrale organique, la présence ou non de DT et du score d'évaluation de celle-ci.

Nous avons sélectionné cinq études dans lesquelles les auteurs ont essayé de mettre en évidence les facteurs de risque de dyskinésie respiratoire les plus significatifs.

L'étude de **CHIU *et al.*, en 1993 (11) :**

Faite avec 917 patients psychiatriques de l'hôpital de Hong Kong et chez lesquels on a sélectionné par des méthodes cliniques (échelle de A.I.M.S.) et polygraphiques, les patients qui ont une dyskinésie tardive (85 patients) et parmi ceux-ci 11 ont aussi une dyskinésie respiratoire.

A l'issue de cette étude, les variables, telles que l'âge ($P^4 = 0,14$, Munn-whitneylest), le sexe ($P = 0,15$, fisher's exact test), diagnostic médical ($P = 0,63$, χ^2 test), tabagisme chronique ($P = 0,48$ fisher's exact test) et dose cumulative d'antipsychotique ($P = 0,78$, Munn-whitneylest) sont toutes non-significatives.

En revanche, les patients avec une dyskinésie respiratoire ont un score d'A.I.M.S. élevé ($P < 0,05$, Munn-whitneylest). Au cours de cette étude, comme on l'a noté précédemment, on a constaté une exacerbation nette de la dyskinésie respiratoire au cours de l'exercice physique. Ce qui n'était pas le cas dans **l'étude de Pearce G. WILCOX (40)** en 1994 où il parle de tachypnée sans aggravation nette de la dyskinésie respiratoire. Ce qui pourrait s'expliquer par le fait que dans **l'étude de CHIU et coll.**, l'âge moyen était de soixante sept ans, alors que dans celle de Pearce G. WILCOX, il était de cinquante ans.

En effet, dans **l'étude de CHIU *et al.***, on ne trouve pas également des désaturations sanguines aux bilans gazeux.

Cependant, chez les patients qui ont une dyspnée respiratoire, on a observé une dyspnée allant du grade I (normal) au grade V (essoufflée au repos ou à l'effort minimum) selon **McGAVIN *et al.*, 1978 (ANNEXE 4)**. Aussi, aucune corrélation n'a été trouvée entre la gravité de la dyspnée et la $Pa O_2$ qui était normale, rappelons-le. Ce qui correspond à ce qu'on appelle la « dyspnée *sine materia* » c'est-à-dire sans gêne « consciente » de la respiration et qui se caractérise par un transport normal de l'oxygène **(26)**.

Rappelons que la dyspnée proprement dite, est la perception anormale d'une gêne à la respiration.

A. _____

⁴ P = probabilité que le hasard puisse expliquer, une différence au moins égale à la différence observée, P doit être $< 5\%$ pour conclure à une différence significative.

L'étude de HAYASHI *et al.* en 1996 (21) :

Faite sur 258 patients hospitalisés à l'hôpital psychiatrique de HIROSHIMA au Japon.

Evalue la prévalence et les facteurs de risque pour la dyskinésie respiratoire.

Sur les 258 patients : on observe 207 patients schizophrènes, 8 patients délirants, 18 patients ayant des troubles de l'humeur (psychose maniaco-dépressive (P.M.D.), dépression), 15 patients ayant des troubles cérébraux organiques (Organic. Brain dysfunction (O.B.D.)), tels que : accident vasculaire cérébral (A.V.C.), traumatisme crânien, retard mental, encéphalite de croissance, 8 patients éthyliques et 2 patients avec troubles anxieux.

La dyskinésie tardive a été évaluée en utilisant la balance des mouvements involontaires anormaux (échelle de A.I.M.S.). Les patients inclus sont ceux qui répondent aux critères établis par **SCHOOLER et KANE (21)** requérant un score d'A.I.M.S. ≥ 3 pour un seul groupe musculaire ou un score d'A.I.M.S. = 2, mais touchant au moins 2 groupes musculaires. 7 groupes musculaires ont été évalués :

- les muscles de la mimique,
- les muscles des lèvres et péribuccaux,
- les muscles masticateurs (mâchoire),
- les muscles de la langue,
- les muscles des membres supérieurs,
- les muscles des membres inférieurs,
- les muscles du tronc.

La dyskinésie respiratoire a été détectée cliniquement et confirmée par enregistrement polygraphique ; spirométrie couplée à un enregistrement d'EEG amplifié.

Une exposition minimale de six mois à un an à un ou plusieurs neuroleptiques a été retenue.

Les patients ont été examinés au repos et détendus.

Bien entendu, tout patient ayant une pathologie cardio-respiratoire a été exclu.

Tableau 8
Comparaison entre patients ayant une dyskinésie tardive avec et sans dyskinésie respiratoire
d'après l'étude de HAYASHI T. *et al.* (21)

	Avec DR	Sans DR	Analyse ^a
Population : <i>n</i>	10	47	-----
Moyenne d'âge	57.1 ± 11.6	58.6 ± 12.2	<i>p</i> = 0.975
Sexe (Homme/femme)	8/2	23/24	<i>df</i> = 1, χ^2 = 3.21, <i>p</i> = 0.073
Pathologie organique cérébrale (OBD)	3	4	<i>df</i> = 1, χ^2 = 3.54, <i>p</i> = 0.0601
Exposition aux NL (année)	20.9 ± 9.2	23.8 ± 10.7	<i>p</i> = 0.463
AIMS			
- Total	12.2 ± 4.3	7.3 ± 2.8	<i>p</i> < 0.001
- Score orofacial^b	7.7 ± 3.7	4.2 ± 2.7	<i>p</i> = 0.007
- Score du tronc et des membres^c	4.5 ± 2.1	3.1 ± 1.9	<i>p</i> = 0.036
- Ratio (%)^d	73.8 ± 58.5	93.5 ± 83.1	<i>p</i> = 0.672

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale ; RD : dyskinésie respiratoire ; NL : neuroleptiques ;

a : pour comparer les moyennes, les auteurs ont utilisé ici le Mann-Whitney *U* test ;

b : score oro-facial = a évalué les muscles de la faces, des lèvres, des joues et de la langue ;

c : score des muscles du tronc et des membres supérieurs et inférieurs ;

d : (score tronc-membres)/(score orofacial) X 100 ;

p : probabilité que le hasard puisse expliquer une différence au moins égale à la différence observée ;

est définie avant de faire le test, doit être < à 5 % pour conclure à une différence significative ;

χ^2 : chi 2 = test pour comparer les pourcentages.

On en déduit de cette étude que :

- ↳ plus le score total d'A.I.M.S. est élevé, plus le risque d'avoir une dyskinésie respiratoire est important (différence significative : $P < 0,001$), particulièrement quand le sub-score de dyskinésie oro-faciale est élevé (différence significative $P = 0,007$) ;
- ↳ en revanche, pas de différence significative dans les âges, les sexes et la durée d'exposition aux neuroleptiques chez les patients avec et sans dyskinésies respiratoires parmi les patients souffrant des dyskinésies tardives ;
- ↳ une présence relativement plus élevée de dyskinésies respiratoires chez les patients avec une pathologie organique cérébrale plus nette sur le tableau suivant (**cf. tableau 9, page suivante**).

La prévalence de la dyskinésie respiratoire était sensiblement plus importante chez les patients de plus de soixante ans (9%) avec une différence significative ($P=0,009$).

On remarque la fréquence plus élevée de patients avec une pathologie organique cérébrale souffrant de dyskinésie respiratoire.

On note, par ailleurs, qu'un des signes caractéristiques de la dyskinésie respiratoire est l'irrégularité respiratoire.

En conclusion, il en ressort de cette étude au moins **trois facteurs de risque de dyskinésie respiratoire** :

- ↳ le score total élevé de dyskinésies tardives (A.I.M.S.) $P < 0,001$ (notamment le score de la dyskinésie orofaciale ($P < 0,007$)) ;
- ↳ la présence d'atteinte cérébrale parenchymateuse ($P < 0,001$) ;
- ↳ l'âge $>$ ou $=$ à 60 ans ($P < 0,009$).

Tableau 9
Les facteurs et les symptômes associés à la dyskinésie respiratoire
d'après l'étude de HAYASHI T. *et al.* (21)

Analyse	No	Pourcentage	
Total	10/258	(3.9)	
Age			
< 60 ans	4/191	(2.1)	
≥ 60 ans	6/67	(9.0)	$df = 1, \chi^2 = 6.9, p = 0.009$
Sexe			
Homme	8/153	(5.2)	
Femme	2/105	(1.9)	$df = 1, \chi^2 = 1.94, p = 0.163$
OBD	3/15	(20.0)	$df = 1, \chi^2 = 26,6, p < 0.001$
Signes et symptômes de DR			
Irrégularité respiratoire	10/10	(100)	
Dyspnée	3/10	(30)	
Grognement	4/10	(40)	
Mouvement diaphragmatique anormal	2/10	(20)	

OBD : pathologie organique cérébrale

df : degré de liberté

Étude WILCOX P.G. en 1994 (40) :

Rappelons qu'il s'agit de l'étude de modèles respiratoires chez les sujets témoins et des patients avec et sans dyskinésie tardive.

Tableau 10
Données anthropométriques, spirométriques, thérapeutiques
(posologies) avec le score de DT et de DR dans les 3 échantillons
d'après Pearce G. WILCOX (40)

	Groupe témoin Groupe 1 n = 10	Patients sans TD Groupe 2 n = 10	Patients avec TD Groupe 3 n = 10
Age (en année)	38.2 ± 14.7	35.3 ± 13.8	38.1 ± 12.8
Sexe			
Masculin	8	8	8
Féminin	2	2	2
Volume expiratoire de force (FEV) en litre	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.7
Capacité vitale maximale en litre	4.2 ± 0.7	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6
Dose NL (chloropromazine équivalent)			
Dose quotidienne moy. (mg)	0	358 ± 377	516 ± 573
Dose cumulative (g)	0	719 ± 994	1.680 ± 2.219
Durée d'administration des NL en année	0	4.65 ± 5.3	11.7 ± 10.6*
Score DT			
AIMS	0	1.3 ± 1.6	10.3 ± 4.2*
ESRS	0	1.9 ± 2.0	15.0 ± 5.1*
Score DR (d'après ESRS)	0	0	4.1 ± 1.1*

Toutes les valeurs sont des moyennes avec ± écart type.

* P < 0.05

Il en ressort de cette étude que plus le score de dyskinésie tardive est élevé (A.I.M.S et E.S.R.S.), plus la présence de dyskinésie respiratoire est importante. Ces patients, par ailleurs, ont une durée totale de traitement par neuroleptique plus élevée (avec une différence significative P<0,05).

Étude de YOUSSEF et WADDINGTON en 1989 (45) :

Au cours de laquelle on a cherché à définir les caractéristiques des mouvements respiratoires anormaux chez 76 patients traités par neuroleptique et qui ont été présélectionnés du fait qu'ils souffraient de dyskinésie tardive typique oro-faciale.

Tableau 11
Caractéristiques des patients avec des mouvements respiratoires normaux et anormaux
d'après l'étude de YOUSSEF et WADDINGTON (45)

	Mouvements respiratoires	
	Normal	anormal
Nombre (masculin/féminin)	42 (20 M, 22 F)	34 (17 M, 17 F)
Age	61.2 ± 2.2	65.9 ± 2.3
Durée de prise en charge (en année)	32.3 ± 1.8	30.3 ± 2.2
Fumeurs	23/42	12/34
Nombre de cigarettes/jour	12.0 ± 1.0	10.8 ± 1.7
Fréquence cardiaque (battement/minute)	78.0 ± 1.9	78.8 ± 1.8
Tension artérielle (mmHg) systolique	123.5 ± 2.8	136.6 ± 3.1**
diastolique	77.5 ± 1.5	86.2 ± 1.8**
AIMS total	4.8 ± 0.3	6.0 ± 0.5*
Subscore orofacial	4.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3*
Subscore des membres et du tronc	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2

Les valeurs sont des moyennes ± écart type.

* : $p < 0.01$

** : $p < 0.05$

Les conclusions de cette étude :

- ↳ Le score d'A.I.M.S. total et, notamment le sub-score oro-facial, est un facteur de risque de dyskinésie respiratoire.
- ↳ Une tension artérielle moyenne plus élevée chez les patients ayant une dyskinésie respiratoire.

Étude de YASSA et LAL en 1986 (42) :

Il s'agit d'une étude de prévalence de dyskinésie respiratoire et de dyskinésie tardive sur 351 patients adultes hospitalisés chroniquement en psychiatrie, y compris les patients de la géro-psycho-geriatrie.

La dyskinésie respiratoire, dans cette étude, a été diagnostiquée objectivement par l'examen clinique de deux investigateurs différents (examen des mouvements de la poitrine, du diaphragme, la présence de respiration bruyante).

L'évaluation de la dyskinésie tardive a été faite par l'échelle de SIMPSON.

Résultat :

Tableau 12
Facteurs associés à l'irrégularité respiratoire
d'après l'étude de YASSA et LAL (42)

Groupe	<i>n</i>	Irrégularité respiratoire en %	χ^2_a	<i>p</i>
Homme	161	3 (1.9)	0.02	NS
Femme	190	5 (2.6)		
< 60 ans	154	1 (0.6)	2.1	NS
> 60 ans	197	7 (3.6)		
DT	108	8 (7.4)	15.2	< 0.001
sans DT	243	0 (0.0)		
Sans OMD	315	4 (1.3)	10.1	< 0.005
OMD	36	4 (11.1)		

OMD : pathologie organique mentale (organic mental disorder) ;

DT : présente si le score atteint est au moins 3 selon l'échelle d'évaluation (SIMPSON) ;

NS : non significatif ;

a : **Yate's correction** : correction en statistique du χ^2 (pour effectifs réduits).

La dyskinésie respiratoire est plus fréquente (avec une différence significative) chez les patients ayant un score de dyskinésie tardive élevé et chez les patients avec une pathologie organique cérébrale (Organic mental disorder (O.M.D.)).

La différence d'âge < 60 ou ≥ 60 ans n'est pas significative selon cette étude, et par conséquent, n'est pas considérée comme facteur de risque pour la dyskinésie respiratoire.

En conclusion, il en résulte de ces cinq études développées dans la littérature, **deux facteurs de risque**, prédominant pour la dyskinésie respiratoire :

1°) score élevé de TD selon l'échelle d'évaluation prédéfinie (A.I.M.S.), échelle de SIMPSON, et pour certains, comme **YOUSSEF *et al.***, et ainsi que **HAYASHI T. *et al.***, c'est également **le sub-score élevé qui peut être significatif pour la présence de dyskinésie respiratoire ;**

2°) la présence d'atteinte cérébrale parenchymateuse (A.V.C., séquelles de traumatismes crâniens, démence, maladie d'Alzheimer, Korsakoff,...).

Ce dernier facteur de risque est souvent lié à l'**âge**, d'où certains auteurs le citent comme facteur de risque de la dyskinésie respiratoire comme pour la dyskinésie tardive, sans pathologie cérébrale associée.

D'autres facteurs de risque de dyskinésie respiratoire sont cités dans la littérature, tels que : durée d'exposition aux neuroleptiques, le sexe (masculin en dessous de quarante ans, féminin entre soixante cinq et soixante quinze ans), trouble de l'humeur, la durée de sevrage aux neuroleptiques, la pathologie organique associée. Mais, ces facteurs de risque sont souvent liés à la dyskinésie tardive (de modérée à sévère) (44). Cependant, ils n'ont pas été confirmés en ce qui concerne la dyskinésie respiratoire.

C. Responsabilité des Neuroleptiques

Dans la littérature référencée, lorsque les neuroleptiques responsables de la dyskinésie respiratoire sont cités, il s'agit le plus souvent de neuroleptiques de première génération, qu'ils soient plus incisifs (effets extrapyramidaux) ou plus sédatifs (effets neurovégétatifs) (cf. schéma 5 sur la classification de LAMBERT et REVOL, page 19).

WEINER D. *et al.* en 1978 (41) : ont décrit pour la première fois la dyskinésie respiratoire à propos de quatre cas, pouvant être secondaire, soit au traitement neuroleptique, soit au sevrage de ce traitement (l'halopéridol est cité à deux reprises et dans un autre cas, l'auteur parle de phénothiazine, sans apporter plus de précision).

En revanche, à propos des neuroleptiques de deuxième génération (ou antipsychotiques atypiques), peu de cas relatés de dyskinésie respiratoire les concernent. Ce qui correspond à leur action pharmacologique.

(cf. ci-dessus : action antagoniste dopaminergique couplée à une action antagoniste sérotoninergique 5HT_{2A}). Ce qui leur confère moins de signes extrapyramidaux comparés aux neuroleptiques de première génération.

Par ailleurs, il faut peut être rajouté à cet argumentation pharmacologique, deux autres hypothèses : d'une part, leur relative récente apparition (une dizaine d'année). En effet, le terme ou le concept «de dyskinésie tardive des neuroleptiques » a été introduit et défini dans la littérature en 1964 par **FAURBYE (42)** alors que les neuroleptiques ont été découverts au milieu des années cinquante, dix ans auparavant.

L'autre argument est celui de la difficulté, voir d'erreur diagnostique de la dyskinésie respiratoire. On parle dans la littérature, de « défi diagnostique ». En effet, la dyskinésie respiratoire est souvent confondue avec des pathologies cardio-respiratoires.

Néanmoins, dans les écrits, on rapporte deux cas de dyskinésie respiratoire liée au retrait ou sevrage de rispéridone (withdrawal-emergent dyskinesia : W-E D) **(25)**.

Les deux cas sont assez similaires : il s'agit de deux patientes âgées chacune de quatre-vingt quatre ans, les deux souffrants d'une démence. Pour l'une, il s'agit d'une démence à corps de Lévy et pour l'autre, d'une démence mixte.

Cependant, chez une des patientes, on a entamé un sevrage progressif de rispéridone et chez l'autre, on a arrêté brutalement le psychotrope.

Les neuroleptiques à action prolongée (N.A.P.) ou neuroleptiques retards ne sont pas cités dans la littérature étudiée, mais comme ils ont la même action pharmacologique que les neuroleptiques per-os. Ils sont, à ce titre, responsables de syndromes dyskinétiques, d'autant plus qu'ils sont considérés comme des produits « incisifs » administrés pendant des mois, voir des années.

D. Fréquences des dyskinésies respiratoires

Nous l'avons signalé, la dyskinésie respiratoire est un syndrome commun à d'autres pathologies extrapyramidales, maladie de Parkinson, le syndrome de SHY-DRAGER, la chorée de HUNTINGTON, le syndrome de Gilles de la Tourette,...

On trouve dans la littérature plus souvent des cas rapportés que des études faites sur la dyskinésie respiratoire.

KRUK J. et al. en 1995 (26) les a synthétisés dans un tableau que nous avons essayé de traduire et de reproduire (cf. tableau 13 page suivante).

Tableau 13
Cas rapportés de dyskinésie respiratoire dans la littérature
d'après l'étude de KRUK J. *et al.* en 1995 (26)

source	âge	sexe	diagnostic	médication	Symtôme DR	Symptôme DT	Complication respiratoire	traitement	résultat
A – dyskinésie respiratoire induite par des médicaments									
Cas rapportés individuellement									
Casey & rabins 1878	68	F	Dépression/anxiété	Chlorpromazine 20 ans	1, 3	OBL/LT	hypoxie	Halopéridol (Haldol®)	Amélioration
Weiner et al. 1978	56	F	Etat nerveux	Halopéridol 2 ans	1, 3, 4	OBL	Alcalose respiratoire	nul	Non applicable
	61	F	Trouble de la pensée	Phénothiazine Plusieurs années	2, 3	OBL/LT	Alcalose respiratoire	Réserpine	Amélioration
	39	F	Maladie de Parkinson	Lévodopa amantadine	2, 3	OBL/LT	Alcalose respiratoire	Retirer médication	Résolu
	61	M	Dépression aiguë	Halopéridol 2 ans	2, 4	LT /OBL	Alcalose respiratoire	Réserpine	Amélioration
Greenberg & Murray 1981	70	F	Adénocarcinome de l'ovaire	Prochlorperazine, hexamethyl-melanine	4	OBL	P_{CO_2} 19 mm Hg	Nul	NA
Jann & Bitar 1982	47	F	Schizophrénie	Neuroleptiques 8 ans	4, 5	OBL/LT	P_{CO_2} 22 mm Hg	Halopéridol	Amélioration

Faheem et al. 1982	30	M	Etat nerveux Diagnostic erroné	Thioridazine 8 ans	1, 4	Nul	Non évalué	Nul	NA
Bick 1983	70	F	Anxiété	Thioridazine 5 ans	1, 4	OBL/LT	Non évalué	Diazepam (VALIUM®)	Amélioration
Chiang et al. 1985	51	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 25 ans	1, 5	OBL/LT	Non évalué	Nul	NA
	44	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 25 ans	1, 4	OBL/LT	Non évalué	Nul	NA
Godlee et al. 1989	90	F	Anxiété	Métoclopramide 1 mois (PRIMPERAN®)	1, 4	OBL/LT	Alcalose respiratoire	Arrêt du traitement	Amélioration
	83	F	Non apporté	Chlorpromazine 7 ans	1, 4	OBL/LT	Non évalué	Arrêt du traitement	Amélioration
Chiu et al. 1992	78	F	Désordre bipolaire	Neuroleptiques 27 ans	1, 2	OBL/LT	Nul	Réduction dosage	Amélioration
Nakamura et al. 1991	68	F	Trouble délirant	Halopéridol 9 mois	1, 5	OBL	Douleur abdominale	Réduction dosage	Résolu
	74	M	psychose	Halopéridol 4 mois	1	Nul	Hyperventilation	Brompéridol	Résolu
Nishikawa et al. 1992	49	M	Trouble délirant	Halopéridol 3 ans	1, 5	OBL	Nul	Dosage diminué	Pas de changement
	48	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 18 ans	1, 4	OBL	Nul	Biperidin diazepam	Amélioration
	43	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 16 ans	1, 3	Nul	Nul	Réduction dosage	Amélioration
	43	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 6 ans	1, 3	OBL	Nul	Nul	NA
	25	M	Schizophrénie	Neuroleptiques 8 ans	1, 3	Nul	Nul	Diazepam	Amélioration

Ivanovich et al. (présent study)	35	M	Asthme Diagnostic erroné	Métoclopramide 2 ans	1, 5	LT	P_{CO_2} 21 mm Hg	Halopéridol lorazepam	Amélioration
	68	F	Schizophrénie	Halopéridol 3 ans	1, 2, 3, 4, 5	OBL/LT	Alcalose respiratoire	TBZ clozapam	Résolu
	86	F	Trouble anxieux	Neuroleptiques Plusieurs années	1, 3, 4, 5	OBL/LT	Alcalose respiratoire	Halopéridol clonazepam	Amélioration
	70	M	Psychose	Trifluoperazine Plusieurs années	1, 4, 5	OBL/LT	Alcalose respiratoire	TBZ clozapam	Amélioration
	63	F	Dépression psychotique	Phénothiazines 20 ans	1, 2, 5	LT /OBL	Nul	TBZ	Amélioration
	26	M	Syndrome de Gilles de la Tourette	Neuroleptiques 13 ans	1, 5	OBL	Nul	TBZ clozapam	Amélioration
Cas rapportés de groupe									
Chiu et al. 1993 (37) N = 11	?	3 M	5w /Schizophrénie	Non déterminé (équivalent de chlorpromazine)	11w/1	OBL/LT	4w/hyperventilation chronique		NA
		8 F	3w/dépression majeure		9w/2				
			1w/trouble bipolaire		8w/3				
			2w/ démence						
B – Infarctus des ganglions de la base entraînant une dyskinésie respiratoire									
Serby 1986	61	M	Non apporté		4	OBL/LT	Non évalué	Doxepin* haloperidol	Pas de changement
Chiu et al. 1992	71	F	Anxiété Diagnostic erroné		2	LT /OBL	hyperventilation chronique	indapamide**	Non connue

Note : symptômes présents par ordre de sévérité : 1 = irrégularité respiratoire ; 2 = dyspnée ; 3 = brèveté du souffle ; 4 = grognement/haleter/suffocation ; 5 = mouvements irréguliers de la poitrine et de l'œsophage ; **LT** = dyskinésie du tronc et des membres ; **OBL** = dyskinésie oro-bucco-linguale.

* : antidépresseur sédatif et anxiolytique (QUITAXON®) ;

** : anti HTA, diurétique, hypokaliémiant (FLUDEX®).

Néanmoins, ce tableau est non exhaustif concernant les études de prévalence de la dyskinésie respiratoire induite par les neuroleptiques.

Nous avons essayé de les regrouper dans un tableau en les classant par ordre chronologique de publication.

Tableau 14
Dyskinésie Respiratoire liée aux traitements neuroleptiques au long cours
Études de Prévalence publiées dans la littérature

Auteurs	Année	Méthode diagnostique	Nombre de Patients	Taux de DR	Taux de DR chez les patients Avec DT	Taux de DR chez les patients avec pathologie cérébrale organique
YASSA R. & LAL S. (42)	1986	Observation clinique	351	2,3 %	7,4 %	11,1 %
YOUSSEF H.A. & WADDINGTON J.L. (45)	1989	Observation clinique	76 patients présélectionnés avec DT	45 %	45 %	?
CHIU H.F. <i>et al.</i> (10)	1992	Méthode polygraphique	937	1,2 %	?	?
CHIU H.F. <i>et al.</i> (11)	1993	Méthode polygraphique	917	1,2 %	11,8 %	?
HAYASHI T. <i>et al.</i> (21)	1996	Méthode polygraphique	258	3,9 %	17,5 %	20 %

Quelques remarques concernant ces études :

La fréquence de la dyskinésie respiratoire en valeur absolue varie selon l'étude entre 1,2 % et 3,9 %.

Chez les patients porteurs de la dyskinésie tardive, la fréquence de la dyskinésie respiratoire est plus élevée et peut atteindre jusqu'à 45 %.

A noter que dans l'étude de **YOUSSEF H.A. et WADDINGTON J.L.**, les patients ont été préalablement sélectionnés (76) avec une dyskinésie tardive selon l'échelle d'A.I.M.S.. L'âge moyen des patients est également plus élevé que dans les autres études (allant de 29 à 93 ans) (**cf. tableau 11 page 61**) d'où on a un taux de 45 % de dyskinésie respiratoire.

Ces chiffres ou des chiffres très proches sont notées dans la littérature. A savoir, la prévalence de la dyskinésie respiratoire chez les patients psychiatriques chroniques recevant un traitement neuroleptique au long cours varie de 0,67 % à 2,3% et à 3,9 % (selon l'étude) et cette prévalence est plus élevée chez les patients porteurs de dyskinésie tardive et varie de 7,4 % à 17,5 % et à 45 % **(25)**. Mais, les auteurs s'accordent à dire que la dyskinésie respiratoire due aux neuroleptiques reste sous-évaluée. D'une part par la rareté des études faites et d'autre part, par la difficulté diagnostique avec des diagnostics erronés.

Chapitre III – Approche Étiologique de la Dyskinésie Respiratoire : Revue de la Littérature

La pathogénie exacte de la dyskinésie respiratoire, et plus généralement, des dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques reste mal élucidée.

Néanmoins, il y a des points fondamentaux de départ au sujet desquels il semble y avoir un large consensus et ce depuis plusieurs années déjà, à savoir :

- ↳ ces dyskinésies sont dues au blocage chronique des récepteurs (R) dopaminergiques D_2 postsynaptiques de la voie nigro-striée (voie qui appartient au système nerveux extrapyramidal) ;
- ↳ ces dyskinésies semblent moins fréquentes avec les antipsychotiques atypiques qui sont, rappelons-le, des antagonistes dopaminergiques (D_2) et sérotoninergiques (2A) (ASD) ;
- ↳ ces dyskinésies semblent être irréversibles une fois installées, donc pas de traitement efficace, voir, même parfois aggravées par le traitement correcteur (anti-cholinergique). Nous y reviendrons plus loin.

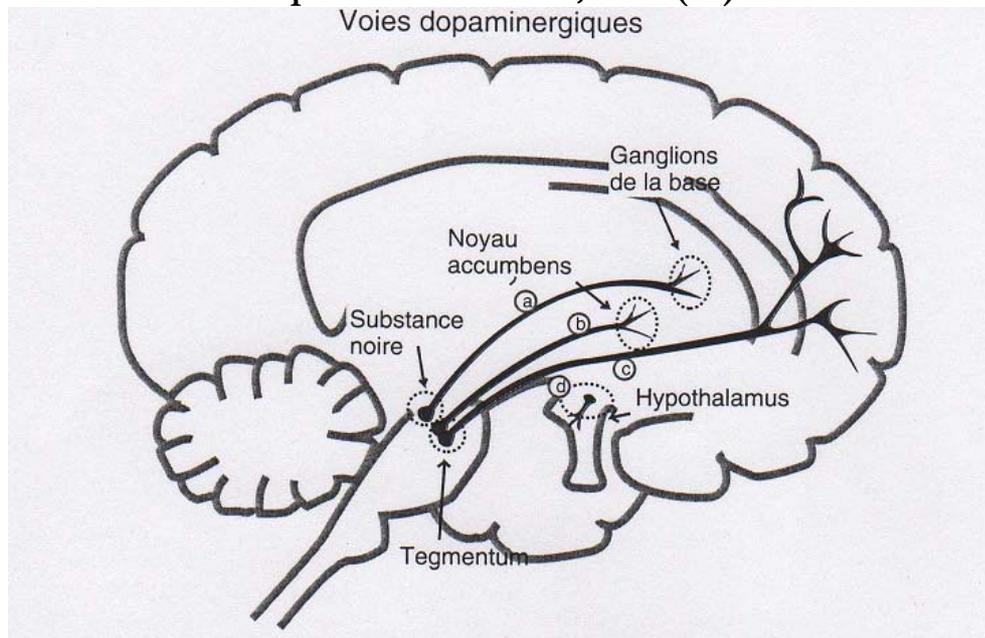
Nous avons souhaité, avant d'aborder, l'étiopathogénie de la dyskinésie respiratoire dans la littérature, de faire quelques rappels de neuroanatomie et de neurophysiologie, car cela nous semble important pour la compréhension des dyskinésies.

A. Rappel des voies dopaminergiques centrales

Nous avons rappelé dans la première partie de notre travail la spécificité de chacune de ces voies dans la physiopathologie psychotique (schizophrénie).

Les quatre voies dopaminergiques majeures sont les voies méso-limbique, mésocorticale, nigro-striée et tubéroinfundibulaire.

Schéma 7
Les quatre voies dopaminergiques cérébrales
d'après STAHL S.M., 2002 (35)



- (a) voie nigro-striée : appartient au système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité ;
- (b) voie mésolimbique : impliquée dans de nombreux comportements, comme la perception du plaisir, la formidable euphorie induite par les drogues, tout autant que les délires et les hallucinations de la psychose ;
- (c) voie mésocorticale : liée à la voie mésolimbique, jouant un rôle dans la production des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie ;
- (d) voie tubéro-infundibulaire : contrôle la sécrétion de prolactine ; elle envoie des projections de l'hypothalamus sur l'hypophyse antérieure.

La voie qui va nous intéresser est la voie dopaminergique **nigro-striée**. Elle envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de la base et le striatum (35).

Elle fait partie du système nerveux **extrapyramidal** et contrôle, la motricité involontaire.

Un déficit dopaminergique à son niveau, provoque des troubles moteurs, comme la maladie de Parkinson, caractérisés par une rigidité, une akinésie ou une bradykinésie (absence de mouvements ou ralentissement moteur), ainsi qu'un tremblement.

Un déficit en dopamine dans les ganglions de la base induit une akathisie, une dystonie (distorsion de la face et du cou).

L'hyperactivité dopaminergique au niveau de la voie nigro-striée provoquerait des mouvements hyperkinétiques, comme la chorée, les tics et les dyskinésies. Le blocage chronique des récepteurs D₂ au niveau de cette voie serait responsable des mouvements hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques (35).

B. Données neuro-physio-biochimiques : concept d'hypersensibilité dopaminergique striatale et de balance dopamine (DA)/acétylcholine (A. cho.)

Le terme d'hypersensibilité dopaminergique post-synaptique a la même signification que celui utilisé au début dans la littérature d'« hypersensibilité de désuétude » ou « hypersensibilité de dénervation » découvert chez l'animal **(38)**.

Ce concept est de première importance, car il permet un modèle théorique séduisant sinon exhaustif pour rendre compte de la survenue des dyskinésies tardives des neuroleptiques.

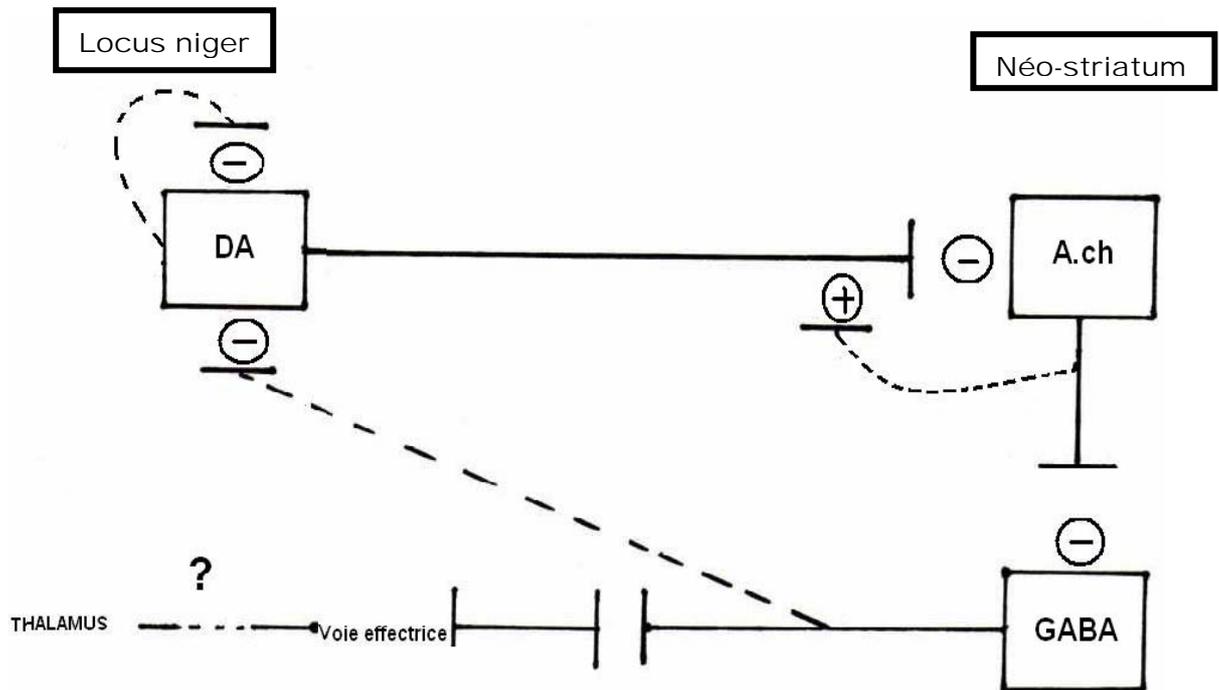
Cependant, il faut rappeler que ce concept ne fait pas l'unanimité car jugé « schématique » donc insuffisant. En effet, selon certains auteurs, d'autres neurotransmetteurs interviennent (comme le GABA,...) dans la voie nigro-striatale, elle-même, voire des contrôles supérieures limbiques et/ou corticaux.

La dopamine (DA) et l'Acétylcholine (A. ch.) ont des relations réciproques au niveau de la voie nigro-striée.

Les neurones dopaminergiques prennent naissance dans la « Pars compacta » de la substance noire et après un trajet ascendant au sein du faisceau médian du télencéphale, ils rejoignent la capsule interne d'où ils viennent innerver le néo-striatum ipsilatéral (noyau caudé et putamen) où ils établissent par leurs terminaisons de nombreux synapses, en particulier avec des inter-neurones cholinergiques sur lesquels il exercent une activité tonique **inhibitrice**. Autrement dit, une hyperdopaminergie entraîne une hypocholinergie **(29) (31)**.

Ci-après, les différents schémas proposés par **PETIT et coll. (31)** traduisent le fonctionnement du système nigro-striatal.

Système nigro-striatal d'après PETIT et coll. (31)



GABA : Acide gamma-amino-butyrique

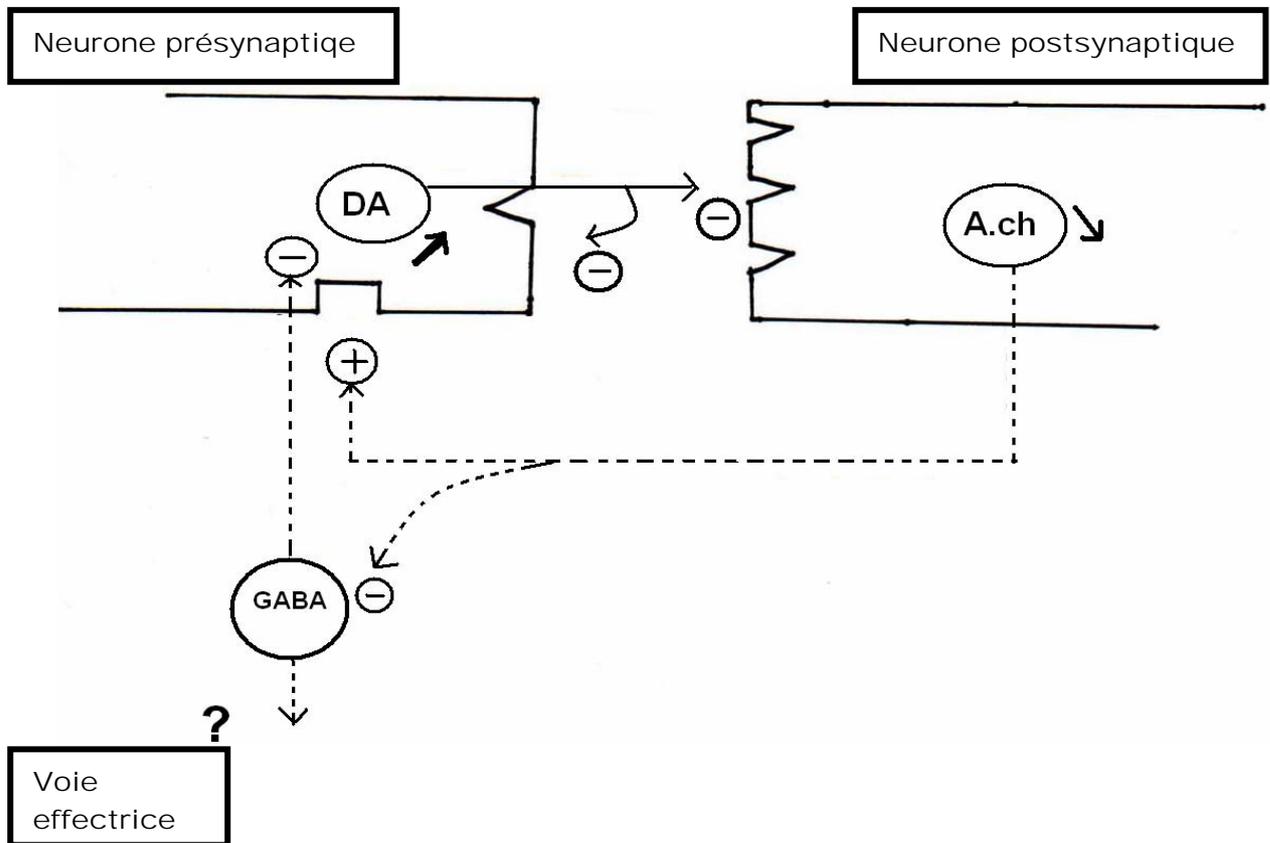
DA : dopamine

A.ch : acétylcholine

- La transmission dopaminergique nigro-striatale est contrôlée par l'activité du corps cellulaire nigrique du neurone dopaminergique et d'autre part, par une **boucle rétroactive négative** (boucle striato-nigrique) qui comprend **des neurones à GABA** (surtout) et des neurones à substance P.

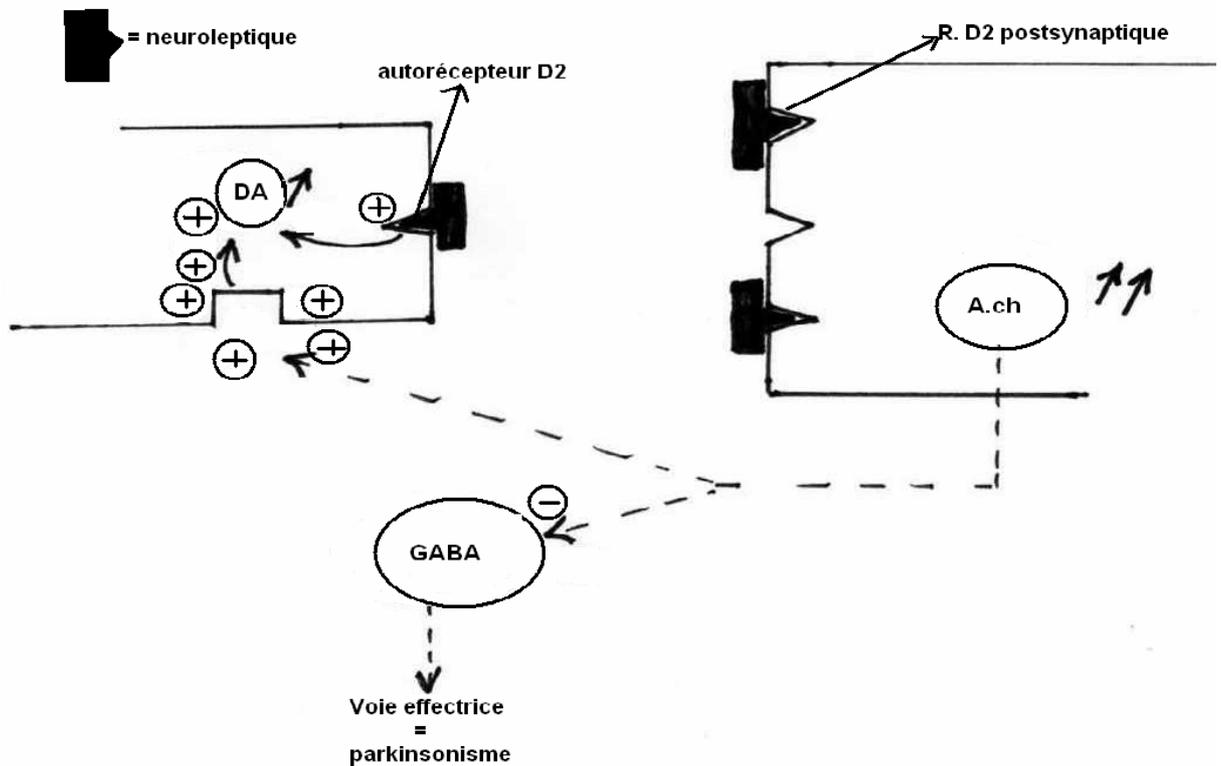
- Les inter-neurones cholinergiques intra-striataux auraient à la fois :
 - **un rôle effecteur** : par le biais d'un neurone striato-nigrique à GABA (la suite de cette voie effectrice vers le thalamus est encore mal élucidée) ;
 - **et un rôle régulateur** : par une action de feed-back **facilitatrice** sur le neurone dopaminergique.

Modèle fonctionnel synaptique



- ☑ Lire à partir de la dopamine : une légère augmentation de la stimulation, ici physiologique, par la dopamine des récepteurs présynaptiques provoquent une diminution de la synthèse et de la libération de dopamine.
- ☑ La stimulation des récepteurs postsynaptiques provoque l'activité des boucles régulatrices et effectrices.

Blocage synaptique neuroleptique



- ☑ Lire à partir d'acétylcholine ;
- Augmentation de l'activité cholinergique. Apparaissent alors les symptômes extra-pyramidaux (SEP) ;
- Déficit relatif en dopamine et un excès d'acétylcholine.

Il existe donc au niveau la voie nigro-striée, une régulation mutuelle des neurones dopaminergiques et cholinergiques et toute modification d'un des deux systèmes dopaminergique ou cholinergique retentit sur l'autre. Ce que l'on appelle « la balance DA/Ach ».

Ainsi, selon ce concept de blocage chronique des récepteurs D_2 postsynaptiques entraînerait une hyperdopaminergie et une hypocholinergie nigro-striatale.

Ceci sous-entend donc l'aggravation théorique des symptômes par les agonistes de la dopamine et les antagonistes de l'acétylcholine, et inversement, leur amélioration par les antagonistes de la dopamine et les agonistes de l'acétylcholine (aux doses usuelles).

Cas des neuroleptiques atypiques

Nous l'avons signalé plus haut que les neuroleptiques atypiques donnent moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Cette propriété est due surtout à leur antagonisme anti-sérotoninergique, en plus de l'antagonisme fondamental anti-dopaminergique (ASD) connu pour tout neuroleptique.

Physiologiquement, dans la voie **nigro-striée**, la sérotonine **inhibe la libération de la dopamine** tant au niveau des corps cellulaires que des terminaisons axonales.

Les neurones sérotoninergiques agissent dans deux aires, l'une dans la partie du raphé, et l'autre dans les ganglions de la base, et où, la sérotonine interagit avec les récepteurs $5HT_2A$ postsynaptiques des neurones à dopamine **(35)**.

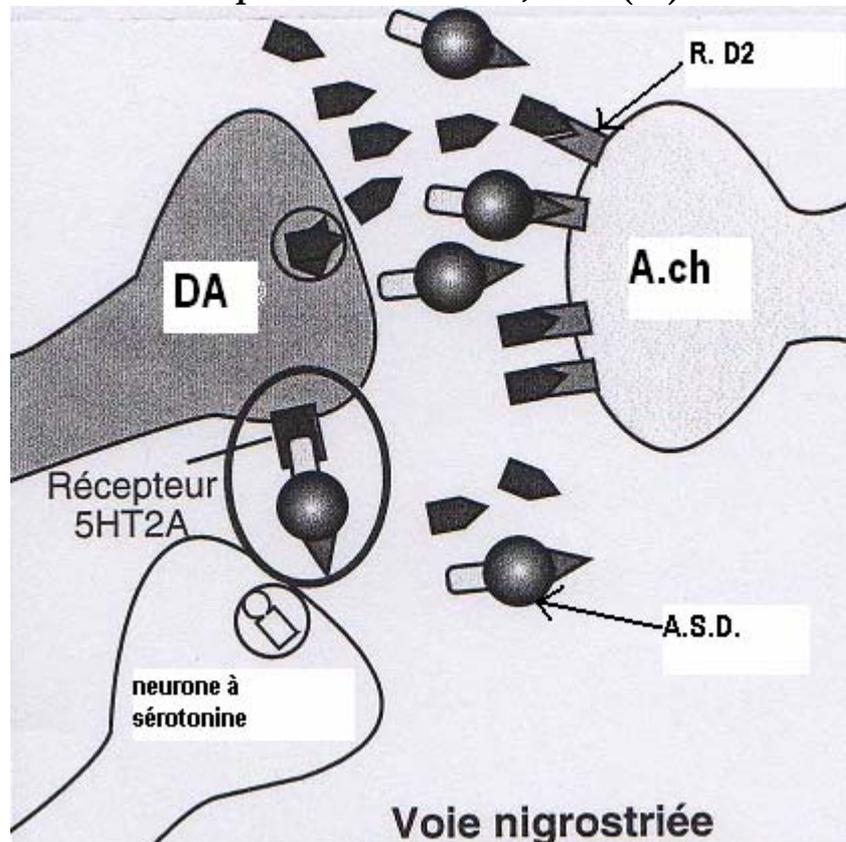
La sérotonine exerce donc un contrôle puissant car à deux niveaux / sur la libération de dopamine.

D'où, l'action antagoniste $5HT_2A$ inverse l'action antagoniste D_2 au niveau de la voie nigro-striée. Autrement dit, le blocage de $5HT_2A$ augmente la libération de la dopamine, cette dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs D_2 .

De cette manière, l'antagoniste $5HT_2A$ inverse l'antagonisme D_2 au niveau de la voie nigro-striée.

Ce mécanisme conduit à la réduction, voire à l'absence de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésie tardive grâce au faible blocage D_2 sur cette voie **(35)**.

Schéma 8
Blocage des récepteurs dopaminergiques (D_2) et des récepteurs
sérotoninergiques ($5HT_2A$)
d'après STAHL S.M., 2002 (35)



La dyskinésie respiratoire est-elle un symptôme du syndrome hyperkinétique tardif des neuroleptiques ou une manifestation différente, autonome, mais du même mécanisme physiopathologique qui sont à la base de la dyskinésie tardive ?

Dans la littérature recensée, la dyskinésie respiratoire est étroitement liée à la dyskinésie tardive notamment dans les études de prévalence avec recherche des facteurs de risque pour la dyskinésie respiratoire.

En effet, plus le score de dyskinésie tardive (A.I.M.S.) est élevé plus le risque de développer une dyskinésie respiratoire est important.

Ainsi, par exemple de l'étude faite par **HAYASHI *et al.* (21)** (cf. ci-dessus) le taux global des dyskinésies respiratoires est de 3,9% et il passe à 17,5% chez les patients avec dyskinésie tardive.

Dans toutes ces études, les patients qui ont développé une dyskinésie respiratoire ont, ou ont eu, par le passé un syndrome de dyskinésie tardive typique (syndrome bucco-linguo-masticateur) ou un syndrome axial et périphérique (mouvements choréo-athétosiques des membres).

Néanmoins dans la littérature, on rapporte **quelques cas de dyskinésie respiratoires sans dyskinésie tardive associée** :

Nous en avons déjà parlé déjà précédemment : les deux cas des patients âgées démentes de 84 ans (l'une au Japon, l'autre en Norvège) et qui ont développé des dyskinésies respiratoires respectivement l'une à cause d'un sevrage et l'autre à cause du retrait de la rispéridone **(15) (25)**.

Le cas d'un patient de 30 ans, traité depuis au moins 14 mois par du thioridazine (MELLERIL[®]) (300 mg/jour) substitué parfois par la chlorpromazine (LARGACTIL[®]) et qui a développé une dyskinésie respiratoire sans dyskinésie tardive associée **(2)**.

Dans l'étude des 4 cas spirométriques de **NISHIKAWA *et al.* (37)**, concernant le patient numéro 4 (cas 4), il s'agissait d'un homme de 25 ans schizophrène qui a développé une dyskinésie respiratoire légère sans dyskinésie tardive associée. En revanche, ce patient a un antécédent d'akathisie après injection en intra-musculaire d'HALDOL[®] décanoas quelques années auparavant. Son traitement au moment de l'étude associait du propéranazine (NEULEPTIL[®]) (10 mg), diazépam (VALIUM[®]) (5mg), sulpiride (DOGMATIL[®]) (200mg) et du trihexyphénydyl (ARTANE[®]) (2 mg).

D'après certains auteurs, le fait que les symptômes de la dyskinésie respiratoire disparaissent généralement pendant le sommeil suggère que les centres respiratoires automatiques situés dans la zone bulbo-protubérantielles ne soient pas dysfonctionnels **(26)**. C'est plutôt les noyaux de la formation réticulée⁵, situées également dans la zone protubérantielle avec ses voies ascendantes et descendantes qui serait aussi impliquée dans la physiologie de la dyskinésie respiratoire **(45)**.

Certains auteurs comme **KOVALEVIC et RADULOVACKI (40)**, ont démontré une diminution du contenu striatal de dopamine pendant le sommeil. Ce qui expliquerait la diminution de la dyskinésie respiratoire pendant le sommeil et orienterait vers la même hypothèse physiopathologique de la dyskinésie tardive hyperdopaminergie/hypochoolinergie nigro-striatole.

L'étiopathogénie de la dyskinésie respiratoire reste mal élucidée : certains, comme **CHIAN *et al.* en 1985 et YASSA *et al.* la même année** préconisent qu'une dyskinésie respiratoire est un symptôme de la dyskinésie tardive, donc une variante. D'autres auteurs, notamment **WEINER *et al.* en 1978**, ont suggéré que la dyskinésie respiratoire est une manifestation autonome, différente de la dyskinésie tardive, mais de même mécanisme physiopathologique que la dyskinésie tardive.

A. _____

⁵ **Formation réticulée** : Ensemble de cellules nerveuses disposées en réseau dense le long du tronc cérébral de la région bulbaire basse à l'hypothalamus latéral et postérieur. Joue un rôle de coordination et de synthèse très important, contrôlant les activités cérébrales et spinales (respectivement par le système ascendant activateur, et le système descendant inhibiteur et facilitateur) réglant le tonus de posture, et l'état vigile, recevant et intégrant toutes les sensations qui parviennent à l'encéphale et influant sur les fonctions végétatives.

Chapitre IV – Approche Thérapeutique de la Dyskinésie Respiratoire : Revue de la Littérature

A. Tentative de correction de l'hyperactivité dopaminergique et de l'hypoactivité cholinergique

Si on retient comme hypothèse étiopathogénique de la dyskinésie respiratoire, la même que celle proposée pour les dyskinésies tardives, à savoir : une hyperdopaminergie qui s'accompagne d'une hypochocholiner-gie de la voie nigro-striée. Dans ce cas, les approches thérapeutiques vont tenter, soit :

- d'une part, de corriger l'hyperdopaminergie par l'utilisation des neuroleptiques eux-mêmes, ou par des substances réserpine-like (**ANNEXE 5**),
- d'autre part, de corriger l'hypochocholiner-gie (**physostigmine,...**).

Réserpine :

- ↳ Cette molécule a été déjà utilisée par **WEINER *et al.*** en 1978 (**41**), celui qui a décrit pour la première fois dans la littérature, la dyskinésie respiratoire induite par les neuroleptiques au long cours.
- ↳ La réserpine a permis une amélioration significative de la dyskinésie respiratoire. Cette molécule a été également utilisée pour le traitement de la dyskinésie respiratoire dans d'autres études et notamment celle de **HAYASHI T. *et al.*** en 1996 (**21**).

HALDOL®:

- ↳ Considéré comme un neuroleptique incisif, cité déjà par **BOURGEOIS (7)** comme alternative thérapeutique dans les dyskinésies tardives.
- ↳ A faibles posologies ne dépassant pas les 5 mg/24 heures pourrait améliorer les dyskinésies respiratoires (**cf. tableau 13, page 65**).
- ↳ Souvent associé aux benzodiazépines, au clonozepam (**RIVOTRIL®**), ou au diazépam (**VALIUM®**) ;
- ↳ Associé parfois à la réserpine dans l'étude de prévalence de **YASSA R. (42)** ;
- ↳ Le mécanisme d'action dans cette indication est mal élucidé. Il semblerait qu'à faible posologie d'**HALDOL®**, on aurait un antagonisme D₂ postsynaptique modéré d'où la baisse relative de la dopamine synaptique et l'augmentation de l'acétylcholine.
- ↳ D'ailleurs, l'halopéridol a un faible antagonisme muscanimique M₁ et M₅. (**cf. tableau 3, page 32**).
- ↳ En même temps que l'introduction de l'**HALDOL®**, il faudrait effectuer un sevrage progressif du neuroleptique présumé responsable de la dyskinésie respiratoire.

- ↳ Si l'HALDOL[®] est le neuroleptique responsable de la dyskinésie respiratoire, il faudrait, dans ce cas, diminuer la posologie.
- ↳ A été utilisé en association avec le biperiden (AKINETON[®]) et le diazépam dans le cas de dyskinésie respiratoire déclenchée suite au retrait de la rispéridone (25).

Physostigmine :

- ↳ Acétylcholinomimétique indirect fait partie des inhibiteurs réversibles de la destruction des anti-cholinestérasés (**ANNEXE 6**) biographie physostigmine ;
- ↳ Utilisée notamment chez un patient de 30 ans psychotique et qui a développé une dyskinésie respiratoire aux neuroleptiques (thiozidazine (MELLERIL[®]) ± chlorpromazine (LARGACTIL[®])) sans dyskinésie tardive préalable, ce qui a permis d'améliorer nettement la dyskinésie respiratoire.
- ↳ A noter que dans ce cas, on a utilisé également plus tard, le carbonate de lithium pour une récurrence de la dyskinésie respiratoire. Ce qui a permis aussi d'améliorer cette dernière. A la troisième récurrence de dyskinésie respiratoire, on a rajouté la réserpine pendant un mois à dose progressive. Ainsi, la dyskinésie respiratoire a été maîtrisée.

Tétrabenazine TBZ :

- ↳ XENAZINE[®] 25 mg cp. ;
- ↳ Assimilée à la classe des neuroleptiques ;
- ↳ Inhibe les transporteurs monoaminergiques de type 2 (VMAT2) et induit ainsi une diminution pré-synaptique en monoamines particulièrement en dopamine (déplétion) et sélectivement au niveau du système nerveux central ;
- ↳ Utilisé surtout dans les mouvements anormaux de la chorée de HUNTINGTON et dans l'hémiballisme ;
- ↳ A permis aussi l'amélioration de la dyskinésie respiratoire (26) ;
- ↳ Toujours dans la tentative de correction de l'hyperactivité dopaminergique, certains auteurs préconisent, comme **WEINER (41)** la diminution progressive du neuroleptique présumé responsable de la dyskinésie respiratoire (si l'état clinique du patient le permet).

On pourrait préconiser comme cela a été proposé pour la dyskinésie tardive (49, page 219) de substituer un antipsychotique typique par un antipsychotique atypique, car ce dernier induit moins d'effets **secondaires neurologiques** et donc extrapyramidaux.

B. Place des anticholinergiques dans le traitement de la dyskinésie respiratoire

Théoriquement et selon le concept de « balance Dopamine/Acétylcholine », le mécanisme d'action des neuroleptiques au niveau de la voie nigro-striée où on a une hypochoolinergie striatale d'où l'utilisation d'anticholinergiques pourrait non seulement ne pas améliorer les dyskinésies, voire les aggraver **(2) (18) (49)**.

Néanmoins, on trouve dans la littérature, l'usage d'un anticholinergique (biperiden (**AKINETON®**)) cité à trois reprises pour le traitement de la dyskinésie respiratoire avec amélioration de celle-ci.

Biperiden en intra-musculaire et/ou diazepam en intra-musculaire **(37) (26)** (cf. tableau 3, page 32).

Bipériden associé au diazepam et à l'halopéridol dans le cas de dyskinésie respiratoire déclenchée après sevrage de rispéridone **(25)**.

C. Autres traitements

- Comme nous l'avons vu précédemment, le diazépam (**VALIUM®**) **(30)**, le clonazepam (**RIVOTRIL®**) **(26)**, peuvent être utilisés seuls en intra-musculaire ou en intra-veineuse ou chacun en association avec un autre traitement (halopéridol, réserpine,...) avec des résultats assez satisfaisants.
- **Les champs magnétiques de gamme picotelsa (33)** (stimulation magnétique transcrânienne) MF = magnetic fields.

Il s'agit du cas rapporté dans la littérature en 1994 d'une patiente grecque de 66 ans diagnostiquée schizophrène 40 ans plutôt. Son traitement associait la chlorpromazine (25 mg/24 heures), l'halopéridol (5 mg/24 heures) et le trihexyphénydyl (**ARTANE®**) (75 mg/24 heures).

Le traitement antipsychotique a été arrêté brutalement deux mois auparavant suite à une requête de la famille de la patiente la trouvant mieux cliniquement. Le trihexphénydyl a été arrêté lui progressivement.

On a constaté d'abord une exacerbation nette de la dyskinésie tardive (mouvements anormaux du visage, des membres supérieures et du tronc) et quelques semaines plus tard, elle a eu une dyskinésie respiratoire (bruits respiratoires, grognelements, tachypnée).

Le champ magnétique est appliqué au dessus du cuir chevelu par l'intermédiaire d'une sonde magnétique externe contenant seize enroulements. La surface de chaque enroulement est de 3,14 cm². Les enroulements sont disposés tel que le champ magnétique soit uniforme.

Le champ magnétique utilisé peut développer une fréquence allant de 0 à 10 kilohertz et une force allant de 0 à 60 micro-Telsa.

Dans ce cas, les valeurs utilisées sont : 7,5 picoTelsa de force et une fréquence de 5 Hz.

La durée de chaque stimulation est de 10 à 20 minutes.

Le champ magnétique a été appliqué en tout entre 2 000 et 2 200 heures en soirée dans une chambre artificiellement lumineuse.

La réponse du patient à la stimulation magnétique a été enregistrée sur une bande vidéo et indépendamment analysée par deux neurologues.

La patiente a gardé son traitement antipsychotique pendant la séance.

Résultat :

- ↳ Réduction de 70 à 80 % des symptômes de dyskinésie tardive et de 50 % de la sévérité de la dyskinésie respiratoire.
- ↳ L'amélioration des dyskinésies est constatée dès la deuxième séance d'électromagnétisme (bandes vidéo et photographies à l'appui).
- ↳ Ainsi, les auteurs concluent entre autres, que puisque on note une amélioration concomitante de la dyskinésie respiratoire et de la dyskinésie tardive, que la dyskinésie respiratoire partage le même mécanisme physiopathologie de la dyskinésie tardive typique.
- ↳ En revanche, sur le mécanisme d'actions du champ magnétique, les auteurs pensent que ce dernier agirait sur la glande hypophyse d'où la modification de sécrétion de mélatonine (selon modèle animal et humain). Et c'est par le biais de la mélatonine qu'on obtiendrait une amélioration des dyskinésies.

Dans cet article (traitement par champ magnétique), on cite également le traitement réussi des dyskinésies levodopa induites chez deux patients parkinsoniens.

D'autres traitements médicamenteux pourraient constituer une alternative thérapeutique intéressante dans la dyskinésie respiratoire tel que l'**apomorphine** (agoniste dopaminergique puissant qui se fixerait sur un autre récepteur dopaminergique D₃ responsable de l'effet thérapeutique) utilisée surtout comme antiparkinsonien, (traitement d'appoint de la Levodopa) et dans les impuissances sexuelles.

L'apomorphine qui a fait l'objet d'un essai thérapeutique concluant sur le dyskinésie tardive en 1982, par **PETIT et LESIEUR (28)**. L'un des inconvénients de ce traitement est son délai d'action rapide (par voie sous cutanée ou par voie sublinguale) quelques minutes, avec une demi-vie et une durée d'action courte.

En se référant à la physiopathologie de la schizophrénie (voir ci-dessus) qui reste mal élucidée, certains auteurs **(24)** préconisent qu'avant l'introduction des antipsychotiques au début des années 50, 1 à 5 % des patients schizophrènes présentaient des mouvements anormaux similaires aux dyskinésies. Ce qui laisse penser que ces effets secondaires seraient liés à la physiopathologie sous-jacente de la schizophrénie elle-même.

Pour conclure ce chapitre de l'approche thérapeutique de la dyskinésie respiratoire, on peut dire qu'il n'y a pas de traitement univoque, préconisé. Mais,

certaines molécules sont souvent employées seules ou en association (halopéridol, diazepam, clonazepam et réserpine).

En revanche, les anticholinergiques (bipériden) sont rarement employés.

L'efficacité de ces traitements reste assez satisfaisante sur les symptômes de la dyskinésie respiratoire au regard de la physiopathologie encore mal précisée et l'irréversibilité plus ou moins prononcée par certains auteurs.

Mais la durée de l'efficacité de ces traitements n'est pas clairement énoncée dans la littérature.

Nous verrons plus loin que « le meilleur » traitement de la dyskinésie respiratoire reste la prévention.

Chapitre V – Prévention de la Dyskinésie Respiratoire : Revue de la Littérature

Pour éviter les complications de la DR, rarement citées dans la littérature mais potentiellement graves, (pneumopathies d'inhalation, alcalose respiratoire, R.G.O., décompensations aiguës chez les patients bronchitiques chroniques) et les erreurs de diagnostics beaucoup plus fréquents, nous avons essayé d'élaborer un plan de prévention de la dyskinésie respiratoire.

En effet, la dyskinésie respiratoire est souvent confondue avec des pathologies cardio-respiratoires (décompensation cardiaque gauche, crise d'asthme), entraînant une pléthore d'examen complémentaires et une thérapeutique inappropriée (26). La dyskinésie respiratoire peut être confondue également avec le syndrome d'hyperventilation chronique bénin présent chez les patients psychotiques en cas notamment de décompensation anxieuse (9) (15).

Cela est en rapport surtout avec la difficulté diagnostique de la dyskinésie respiratoire mise en avant par les auteurs et d'ailleurs, ils y font le lien avec le taux relativement bas de la dyskinésie respiratoire 2,3 % à 3,9 % en valeur absolue (cf. **tableau 14, page 69**). Donc selon certains auteurs, la dyskinésie respiratoire est largement sous estimée par les cliniciens.

A. Prévention Primaire

La première étape concerne la prescription d'antipsychotique.

En effet, selon le rapport parlementaire sur le bon usage des médicaments psychotropes (46) faisant référence aux deux conférences de consensus concernant les traitements antipsychotiques et les traitements correcteurs.

Certaines des recommandations dans ce rapport insistent sur la rigueur de prescription des neuroleptiques : (pour un rapport bénéfice/risque élevé), tels que :

- ↳ les associations des neuroleptiques devraient être évitées, ainsi que la co-prescription systématique de correcteurs anti-cholinergiques ;
- ↳ le choix en première intention d'antipsychotiques de seconde génération ;
- ↳ la recherche de la dose minimale efficace et si possible en monothérapie et par voie orale.

« Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée » (46) **Tableau 100. RMO « Prescription des neuroleptiques »**.

Dans les recommandations de bonnes pratiques élaborées par l'AFSSAPS, l'ANAES, la Haute Autorité de Santé (actuellement), et des conférences de consensus organisés par des associations professionnelles, pour optimiser les prescriptions de psychotropes, l'accent est mis sur la réévaluation régulière de la durée du traitement (46).

B. Prévention Secondaire

La prévention secondaire consiste surtout à dépister la présence de dyskinésie respiratoire chez les patients traités depuis plusieurs mois ou plusieurs années par des neuroleptiques. Chez qui, on note des facteurs de risque de dyskinésie respiratoire tels que la présence de dyskinésie tardive typique (oro-facio-linguo-masticatoire), antipsychotiques conventionnels,...

Certains auteurs, notamment **CHIU H.F. *et al.* (11)** ont proposé une procédure d'examen clinique pour dépister la dyskinésie respiratoire énumérée comme suit :

- (a) demander au patient de marcher lentement pendant une minute, censé déclencher la dyskinésie respiratoire ;
- (b) observer la respiration du patient torse nu en position assise et couchée pendant trois minutes ;
- (c) noter la présence de bruits respiratoires (grognement, haletés), sensation de dyspnée ;
- (d) évaluer l'irrégularité de la respiration, la fréquence, la profondeur (critères de la dyskinésie respiratoire) ;
- (e) éliminer d'autres pathologies qui peuvent engendrer des anomalies de la respiration.

D'autres auteurs, comme **SAKURA K. *et al.* (25)** proposent, si on suspecte une dyskinésie respiratoire, de réaliser une spirométrie (enregistrement du flux d'air nasal combiné à l'enregistrement des mouvements thoraciques et abdominaux couplé à un enregistrement amplifié de l'EEG), associée à une fibroscopie O.R.L. (haute) pour éliminer une anomalie laryngée qui serait responsable de la dyspnée.

Aussi, certains auteurs, et plus spécialement **KRUK J. *et al.* (26)** proposent de réaliser un cliché thoracique, un bilan gazeux artériel et un examen radioscopique des mouvements diaphragmatiques.

C. Prévention Tertiaire

On l'a vu précédemment dans la littérature, il y a des traitements de la dyskinésie respiratoire (clonazépan, diazépam, HALDOL[®],...) assez satisfaisant. Néanmoins, on ne parle pas de traitements définitifs. En effet, le risque de récurrence de dyskinésie respiratoire existe.

D'où, après un épisode de dyskinésie respiratoire handicapant, ou gênant pour le patient et/ou l'entourage, voir après un épisode de décompensation infectieuse pulmonaire, il serait judicieux de revoir l'optimisation de la prescription du traitement antipsychotique **(46)**.

En effet, si c'est le cas de revenir à une posologie plus faible (si l'état clinique du patient le permet) même si au début on risque d'avoir une aggravation des dyskinésies.

Essayer de substituer, si c'est le cas un antipsychotique conventionnel par un antipsychotique atypique **(46)**.

Troisième Partie



DISCUSSION

A. Discussion à propos de l'approche clinique de la dyskinésie respiratoire due aux neuroleptiques.

Dans la littérature, la définition clinique de la dyskinésie respiratoire est assez univoque chez la majorité des auteurs.

Il s'agit d'un syndrome pouvant être d'origine iatrogène et en l'occurrence les traitements antipsychotiques à long terme (durée du traitement de quelques mois, minimum trois mois, à quelques années).

Mais également, ce syndrome peut exister dans certaines pathologies neurologiques dégénératives touchant les voies dopaminergiques centrales (locus niger, striatum, ganglions de la base), telles que : chorée d' HUNTINGTON, syndrome de SHY-DRAGER, syndrome de Gilles de la Tourette, maladie de Parkinson notamment avec le traitement Lévodopa **WEINER *et al.* (41)**.

Ce syndrome associe donc à des degrés variables les signes suivants, définis par **YOUSSEF H.A. *et al.* dans son étude (45)** :

- Une irrégularité de la respiration (fréquence, profondeur) ;
- Un bruit anormal de la respiration (sifflement), respiration bruyante ;
- Une respiration haletante ;
- Une « respiration puissante, ample » (force fulness, hyperpnée) ;
- Une apnée suivie de respiration rapide ;
- Une brièveté du souffle ;
- Une dyspnée.

Les auteurs, par ailleurs, insistent sur la difficulté diagnostique de la dyskinésie respiratoire. Certains auteurs parlent même de défi diagnostique. D'où, il est conseillé d'effectuer un examen clinique dans de bonnes conditions (patient au repos, torse nu, chambre bien éclairée).

CHIU *et al.* (11) ont proposé une procédure d'examen clinique (cf. chapitre sur la prévention secondaire) qui nous paraît satisfaisante.

Dans le cas où le diagnostic clinique est très difficile, ou dans les études approfondies sur la dyskinésie respiratoire, les auteurs ont utilisés la spirométrie, qui permet d'enregistrer le flux d'air nasal, couplée à l'enregistrement simultané des mouvements thoraciques et de l'EEG amplifié.

On constate que plus la dyskinésie respiratoire est sévère, plus la désynchronisation des ampliations thoraciques est importante **(37)**.

B. Discussion à propos de l'approche épidémiologique de la dyskinésie respiratoire.

Soulignons d'abord la relative rareté des études faites sur la dyskinésie respiratoire comme conséquence du traitement neuroleptique au long cours.

En revanche, on trouve plus fréquemment des cas rapportés de dyskinésie respiratoire (cf. tableau 13, page 65).

On y recense cinq études entre 1986 et 1996 (cf. tableau 14, page 69).

Quelques critiques peuvent être émises à l'égard de ces études :

- L'hétérogénéité des moyens diagnostics de DR, certains ont fait un diagnostic clinique, alors que d'autres ont utilisé la spirométrie couplée à des enregistrements polygraphiques ;
- Le traitement neuroleptique est rarement cité ;
- Certaines études ont sélectionné d'emblée les patients avec une dyskinésie tardive typiques. **YOUSSEF H.A., WADDINGTON J.L. (45)** et d'autres, ont choisi des échantillons de patients psychiatriques institutionnalisés (en ayant exclus les patients souffrants de pathologies cardio-respiratoires) ;
- La disparité des tranches d'âge (écart type important) exemple dans l'étude de **YOUSSEF H.A., WADDINGTON J.L. (45)** allant de 29 à 93 ans d'où un taux élevé (45%) de dyskinésie respiratoire par rapport aux autres études.

On peut cependant estimer, selon ses études, que la fréquence de la dyskinésie respiratoire due au traitement neuroleptique au long cours (cf. tableau 14, page 69) a des valeurs allant de 1,2 à 3,9 % et qu'elle peut augmenter jusqu'à 20 % chez les patients porteurs d'une pathologie organique cérébrale (accident vasculaire cérébral, démence,...) et à 45 % chez les patients ayant une dyskinésie tardive typique (oro-facio-linguo-masticatoire).

↳ Il en ressort donc de ces études **deux** facteurs de risque authentifiés pour la dyskinésie respiratoire, à savoir :

- **La présence de dyskinésie tardive.** En effet, plus le score d'A.I.M.S. est élevé, plus il y a un risque de développer une dyskinésie respiratoire et pour certaines études, plus le sub-score de dyskinésie tardive typique (oro-faciale) est élevé, plus le patient développera une dyskinésie respiratoire (cf. tableau 8, page 57), (cf. tableau 11, page 61).

Par ailleurs, il est démontré que la durée du traitement et la dose cumulée de neuroleptiques, l'âge inférieur à 40 ans chez l'homme et supérieure à 70 ans chez la femme sont des facteurs de risque avérés pour la dyskinésie tardive (43).

- **La présence de pathologie organique cérébrale** (AVC, démence) (cf. tableau 9, page 59), (cf. tableau 12, page 62). Ce facteur de risque est souvent lié à l'âge et aux facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, diabète,...)

Néanmoins, ces facteurs de risque n'ont pas encore étudiés spécifiquement pour la dyskinésie respiratoire.

Dans l'étude de CHIU *et al.* (37), des critères comme l'âge, le sexe, le diagnostic psychiatrique, le tabagisme n'ont pas été significatifs dans le déterminisme de la dyskinésie respiratoire.

Dans la même étude et concernant **l'exercice physique**, la dyskinésie respiratoire est exacerbée par l'activité (marche lente, marche rapide).

Quatre patients sur dix se sont plaints de dyspnée catégorie II (selon la classification de **McGAVIN** 1978 (**ANNEXE 4**) avec des troubles de mouvements respiratoires.

Dans l'étude Pearce G. WILCOX (40), où on a fait pratiquer un exercice physique progressif (vélo ergométrique), quatre patients sur sept (parmi ceux qui ont une dyskinésie tardive) ont eu une tachypnée mais aucun patient n'a arrêté l'exercice.

En revanche, dans les deux études, les bilans gazeux artériels sont restés normaux, ou très proches de la normale, c'est-à-dire, pas d'hypoxémie marquante.

Les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre la dyspnée et les résultats des B.G.A..

Donc, la raison exacte de cette dyspnée **(11)** n'est pas très claire, elle serait due à la désynchronisation plus ou moins totale entre les mouvements thoraciques et abdominaux.

Concernant l'H.T.A., le diabète, cités dans la littérature, comme facteurs de risque de la dyskinésie respiratoire, cependant, ils n'ont pas été confirmés jusqu'à présent, par des études plus approfondies.

C. Discussion à propos de l'approche étiopathogénique de la dyskinésie respiratoire

On a trouvé en étudiant la littérature que la dyskinésie respiratoire est très souvent associée à la dyskinésie tardive typique, c'est-à-dire la dyskinésie oro-bucco-linguo-masticatoire.

D'ailleurs, la plupart des études de prévalence le démontrent **(11), (21), (42) et (45)**.

Dans ces études, tous les patients, ou presque, qui ont développé une dyskinésie respiratoire, ont très souvent également une dyskinésie tardive.

En revanche, l'inverse s'avère inexacte.

D'où la plupart des auteurs considèrent que la physiopathologie de la dyskinésie respiratoire est similaire à celle de la dyskinésie tardive.

Elle peut être considérée ainsi comme symptôme de la dyskinésie tardive ou comme une variante de cette dernière **(41)**, tout en gardant le même mécanisme physiopathologique : « le concept d'hyperdopaminergie/hypochoolinergie » striatale, concept d'ailleurs, qui ne fait pas l'unanimité. Nous y reviendrons.

En effet, on a rapporté dans la littérature quelques cas de dyskinésie respiratoire consécutive au traitement neuroleptique au long cours sans dyskinésie tardive associée (2) :

- Le cas où la dyskinésie respiratoire a été déclenchée par le retrait progressif du rispéridone (15) (patiente souffrant de la démence à corps de Lewy) ;
- Les cas où la dyskinésie respiratoire a précédé (40), ou succédé (37) à des manifestations de dyskinésie tardive.

Tous ces cas de dyskinésie respiratoire « isolée » ne dépassent pas le chiffre dix. Néanmoins, il faudrait en tenir compte.

Des critiques sont émises concernant le modèle du blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D₂ avec une hyperdopaminergie et une hypocholinergie.

Citons en quelques unes (29), (31) :

- Modèle « trop simplifié » pour certains ne tenant pas compte des contrôles supérieurs (limbiques et/ou corticaux) ;
- Le système GABA (acide-gamma-aminobutyrique) jouerait un rôle important dans la modulation des autres systèmes, en particulier dopaminergique (cf. schémas ci-dessus proposé par PETIT et coll. page 74).
- Il existerait deux groupes de neurones (de récepteurs ?) dopaminergiques au niveau nigro-striatal, l'un excitateur et l'autre inhibiteur de l'inter-neurone cholinergique.

D'autres émettant l'hypothèse de perte cellulaire dans la région ventro-latérale du striatum chez les rats après prise à long terme (36 semaines) de neuroleptiques (flupenthixol : FLUANXOL[®]) (16). Ce qui irait dans le sens du concept hyperdopaminergie/hypocholinergie au sujet duquel on emploie aussi le terme de « dénervation de désuétude ».

D'autres, comme YOUSSEF H. et WADDINGTON J.L. (45), émettent l'hypothèse de l'intervention de la formation réticulée qui par les voies descendantes est en relation avec les centres respiratoires, qui sont situés dans la région bulbo-protubérentielle, proches de la substance noire (voie nigro-striée). Ainsi, le dysfonctionnement de cette voie entraînerait un dysfonctionnement des centres respiratoires.

D'autres pensent que les mouvements dyskinétiques existent déjà chez les schizophrènes (entre 1 et 5 %), avant l'introduction des neuroleptiques dans les années 50, d'où la physiopathologie de la dyskinésie respiratoire serait liée à celle de la schizophrénie (24).

D. Discussion à propos du traitement de la dyskinésie respiratoire

Dans un souci de clarté, nous avons classé précédemment les traitements de la dyskinésie respiratoire cités dans la littérature en s'inspirant du concept hyperdopaminergie/hypochoolinergie ; les dopaminergiques, les cholinomimétiques, les anticholinergiques et les autres moyens de traitement.

On a noté que les traitements de la dyskinésie respiratoire utilisés sont assez efficaces, mais cette efficacité ne semble pas être définitive.

Les plus utilisés sont les **benzodiazépines** ayant un effet anti-convulsivant, anxiolytique, sédatif et myorelaxant (diazepam, clonazepam) en intraveineuse ou en intramusculaire, chacun seul ou en association avec d'autres traitements, tels que l'**HALDOL**[®] à faible posologie (entre 3 et 5 mg/24 heures).

La **réserpine (ANNEXE 5)** est également utilisée seule ou en association avec le clonazepam ou le diazepam. L'inconvénient de cette molécule est la multiplication des effets secondaires.

La **physostigmine** (acétylcholinomimétique) a été également utilisée, mais avec une efficacité éphémère.

La **tétrabénazine** a permis aussi l'amélioration de la dyskinésie respiratoire.

En revanche, les anti-cholinergiques sont rarement utilisés pour le traitement de la dyskinésie respiratoire. Cependant, celui qui est le plus souvent utilisé dans ce cas, est le bipériden (**AKINETON**[®]) en intramusculaire et fréquemment en association avec clonazepam ou diazepam.

L'autre alternative thérapeutique est de **substituer** le traitement neuroleptique conventionnel avec un antipsychotique atypique qui théoriquement provoquerait moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Certains proposent la baisse progressive de la posologie des neuroleptiques, si l'état clinique le permet. Mais malheureusement, ces manœuvres peuvent entraîner une exacerbation de la dyskinésie respiratoire.

Ils existent par ailleurs d'autres moyens thérapeutiques qui restent visiblement expérimentaux tels que l'apomorphine, agoniste puissant dopaminergique D₃ et la stimulation magnétique trans-crânienne.

CONCLUSION

Par notre travail bibliographique, nous avons essayé une approche de la dyskinésie respiratoire due aux neuroleptiques au long cours sous quatre angles : clinique, épidémiologique, étiopathogénique et thérapeutique.

La dyskinésie respiratoire DR est définie comme étant des mouvements involontaires anormaux des muscles respiratoires entraînant à des degrés variables : une irrégularité respiratoire (fréquence, rythme), une tachypnée, une brièveté du souffle, des bruits respiratoires (sifflements inspiratoires et/ou expiratoires, grognements), une respiration haletante.

Nous avons constaté que la dyskinésie respiratoire due aux neuroleptiques est un phénomène peu étudié dans la littérature, une vingtaine d'articles anglo-saxons, dont cinq études de prévalence chez les patients institutionnalisés en psychiatrie. La majorité des articles ont été publiés entre 1986 et 1996, le dernier article date de 2005 **(25)**.

Pourtant, les neuroleptiques (antipsychotiques) ont été découverts au milieu des années 50, et la première fois qu'on a décrit la dyskinésie respiratoire dans la littérature remonte à 1978 par **WEINER *et al.* (41)**.

La fréquence de la dyskinésie respiratoire chez les patients institutionnalisés, en psychiatrie est faible (1,2 – 2,3 % à 3,9 %) selon l'étude, mais qui peut augmenter à 20 % **(21)** chez les patients avec des lésions cérébrales organiques (AVC, démence,...) voir à 45 % chez les patients porteurs de dyskinésie tardive **(45)**.

Une des raisons probables à cette fréquence faible des dyskinésies respiratoires est peut être la difficulté diagnostique de la celle-ci. Certains auteurs parlent de « défi diagnostique ».

En effet, la plupart des auteurs évoquent une sous évaluation de la dyskinésie respiratoire.

Celle-ci est souvent confondue avec des symptômes psychiatriques (angoisse, crise d'hystérie), comme le syndrome bénin d'hyperventilation chronique, ou avec

des maladies cardio-respiratoires (crise d'asthme) entraînant des traitements inadaptés.

Donc, un examen clinique dans de bonnes conditions est conseillé avec un patient au repos, torse nu et un bon éclairage à la recherche d'une désynchronisation thoraco-abdominale.

Une spirographie couplée à un enregistrement polygraphique (mouvements thoraciques, mouvements abdominaux, EEG amplifié) peut être indiquée chez les patients dont le diagnostic clinique est difficile et qui ont fait plusieurs épisodes de pneumopathies d'inhalation, sans autres facteurs de risque, ou qui se plaignent de dyspnée (rare) alors que les autres examens somatiques sont normaux (ECG, C.T., biologie...).

Ces enregistrements montreraient une désynchronisation, plus ou moins sévère des ampliations thoraciques, (**figure II, page 45**) ou des mouvements thoraco-abdominaux (**figure III, page 46**).

La dyskinésie respiratoire est fréquemment associée à la dyskinésie tardive et particulièrement au syndrome typique (facio-bucco-lunguo-masticatoire), rarement au syndrome choréo-athétosique (du tronc et des membres).

Malgré l'existence de rares cas rapportés dans la littérature des dyskinésie respiratoire sans dyskinésie tardive associée (**2**), seul cas rapporté, on pourrait donc penser que la **physiopathologie de la dyskinésie respiratoire** est similaire à celle de la dyskinésie tardive, même si la dyskinésie respiratoire peut être, par moment, la seule manifestation dyskinétique. Le terme utilisé par **WEINER (41)** est « une variante de la dyskinésie tardive ».

Cette physiopathologie repose sur le concept hyperdopaminergie /hypocholinergie nigro-striatale. Le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D₂ post synaptiques par les antipsychotiques, dans la voie nigro-striée (voie appartenant au syndrome nerveux extrapyramidal) entraînerait une augmentation ou une hypersensibilisation de ces **récepteurs D₂** (up regulation) qui évoque une tentative (vaine) de surmonter leur blocage induit par les

neuroleptiques (35). D'où une hyperdopaminergie et une hypocholinergie synaptique (cf. schémas pages 74, 75, 76, 77, proposés par PETIT et coll.). Ces modifications des récepteurs D₂ seraient irréversibles.

Les neuroleptiques typiques d'une façon générale semblent être les plus incriminés dans la dyskinésie respiratoire. On parle souvent dans la littérature de « chlorpromazine équivalent dose », LARGACTIL[®].

Les antipsychotiques atypiques sont rarement cités comme responsables de dyskinésie respiratoire (rispéridone) ; dyskinésie respiratoire due au retrait de la rispéridone : **(Risperidone Withdrawal-Related Respiratory Dyskinesia) WR-D (29)**.

En effet, les neuroleptiques atypiques par leur mécanisme d'action antagoniste dopaminergique et sérotoninergique engendreraient moins d'effets secondaires extrapyramidaux, et donc moins de dyskinésies.

Les traitements les plus utilisés pour la dyskinésie respiratoire et qui sont d'une efficacité satisfaisant mais relativement transitoire, sont surtout les **benzodiazépines** apparentés (clonozépam, diazépam) en intraveineuse ou en intramusculaire, **P'HALDOL[®]** à faible posologie, seul ou associé à l'une des deux benzodiazépines.

La **réserpine (ANNEXE 5)** a été également utilisée mais elle induit beaucoup d'effets secondaires. La **tétrabénazine** aussi a permis d'améliorer la dyskinésie respiratoire.

Le **bipériden** (anti-cholinergique) a été utilisé rarement pour le traitement de la dyskinésie respiratoire en intramusculaire et souvent en association avec l'un ou l'autre des benzodiazépines.

Le « meilleur » traitement de la dyskinésie respiratoire est vraisemblablement **la prévention**. La meilleure prévention est de n'utiliser les neuroleptiques que quand ils sont réellement nécessaires, et aux posologies efficaces, les plus faibles possibles. Tout patient traité par des antipsychotiques doit être régulièrement examiné à la recherche de mouvements anormaux.

Dans le rapport parlementaire de juin 2006 sur «le bon usage des médicaments psychotropes», nous retrouvons des recommandations de bonnes pratiques concernant notamment les antipsychotiques **(46)**.

Ces **recommandations préconisent** par exemple :

- que la co-prescription **systematique** de correcteurs anticholinergiques avec les neuroleptiques devrait être évitée ;
- que dans les schizophrénies débutantes, le choix en première intention est celui d'antipsychotique atypique si possible en monothérapie et par voie orale.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REVUES ET OUVRAGES

- (1) ADER J.L. *et al.*, *Physiologie – Abrégé PCEM1*, Paris, MASSON, 2^{ème} édition
- (2) AHMED D. *et al.*, 1982, Respiratory dyskinesia and dysarthria from prolonged neuroleptic use: tardive dyskinesia?, *American Journal Psychiatry*, Vol. 139, n° 4, pp. 517-518
- (3) BOISSIER M.-C., LEFRÈRE J.-J., 1991, *Mini-Book – Pharmacologie – n° 12*, Paris, Éditions J.B. BAILLIÈRE, Le book de l'internat
- (4) BORDET R., 2004, Neuroleptiques ou antipsychotiques ? Typiques ou atypiques ? *La Lettre de pharmacologie*, Vol. 18, n° 3, pp. 81-86
- (5) BOURGEOIS M. *et al.*, 1976, Les dyskinésies tardives des neuroleptiques, *Bordeaux Médical*, Vol. 9, n° 28, p. 2275-2284
- (6) BOURIN M., LIÈVRE M., ALLAIN H., 1993, *Cours de PHARMACOLOGIE*, Paris, Ellipse, 3^{ème} édition
- (7) BRET M.C., BRET P., BONNET F., 2003, Le point sur les antipsychotiques atypiques, *Le Pharmacien Hospitalier*, Vol. 38, n°152, pp. 5-29
- (8) CHIANG E., PITTS WN. J., RODRIGUEZ-GARCIA M., 1985, Respiratory dyskinesia : review and case reports, *Journal Clinical Psychiatry*, Vol. 46, n°6, pp. 232-4
- (9) CHIU H.F., CHAN C.H., 1991, Misdiagnosis of respiratory dyskinesia, *Acta Psychiatry Scand*, Vol. 83 n°6, pp. 494-5
- (10) CHIU H. *et al.*, 1992, Prevalence of tardive dyskinesia, tardive dystonia, and respiratory dyskinesia among Chinese psychiatric patients in Hong Kong, *American Journal Psychiatry*, Vol. 149, n° 8, pp. 1081-1185
- (11) CHIU H.F. *et al.*, 1993, Clinical and polygraphic characteristics of patients with respiratory dyskinesia, *Br J Psychiatry*, Vol. 162, pp. 828-30
- (12) COGNET P., 1984, *Insuffisance respiratoire aigue et traitement neuroleptique au long cours : à propos de trois observations*, Thèse de Doctorat en Médecine
- (13) CORRUBLE E., DEMOLIS P., *Présentation des médicaments psychotropes, rappel historique, définitions et classifications*, via <http://www.kb.u-psud.fr/niveau2/cours-psyd3>
- (14) DONNA B. *et al.*, 1981, Hyperventilation as a variant of tardive dyskinesia, *Journal Clinical Psychiatry*, Vol. 42, n° 10, pp. 401-403

- (15) EHRT U., FRITZE F., AARSLAND D., 2005, Respiratory dyskinesia as discontinuation effect of risperidone, *Journal of Clinical psychopharmacology*, Vol. 25, n°6
- (16) ERIK B. *et al.*, 1978, Evidence for cell loss in corpus striatum after long-term treatment with a neuroleptic drug (flupenthixol) in rats, *Psychopharmacology*, Vol. 59, pp. 85-89
- (17) FEVE A. *et al.*, 1995, Laryngeal tardive dyskinesia, *Journal Neurology*, vol. 242, n° 7, pp. 455-459
- (18) FRANCK N., 2005, *Neuroleptiques – via* www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt
- (19) GARNIER M. et coll., 1989, *Dictionnaire des termes de médecine*, Paris, Maloine, 22^{ème} édition, 1031 p.
- (20) GRIMA M., 2005, « *les neuroleptiques* » Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique - via http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCE_M3-Pharmaco
- (21) HAYASHI T. *et al.*, 1996, Prevalence of and risk factors for respiratory dyskinesia, *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 19, n°5, pp. 390-398
- (22) HERMANN H., CIER J.F., 1984, *Précis de physiologie*, Paris, MASSON, 4^{ème} édition
- (23) HIROSE S., 2000, Restlessness of respiration as a manifestation of akathisia: five case reports of respiratory akathisia, *Journal Clinical Psychiatry*, Vol. 61, n° 10, pp. 737-741
- (24) KAPLAN H.I., SADOCK B.J., 1997, *Médicaments en Psychiatrie*, Guide de Poche, Paris, Editions Pradel, 2^{ème} édition, 120 p.
- (25) KOMATSU S. *et al.*, 2005, Risperidone withdrawal-related respiratory dyskinesia: a case diagnosed by spirometry and fibroscopy, *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 28, n° 2, pp. 90-93
- (26) KRUK J. *et al.*, 1995, Neuroleptic-Induced respiratory dyskinesia, *Journal of Neuropsychiatry*, Vol. 7, n° 2, pp. 223-229
- (27) LAMBERT P., 1980, *Psycho-pharmacologie clinique : les médicaments psychotropes*, Paris, Privat, Domaines de la psychiatrie, 296 p.
- (28) LANGLOIS C., 1983, *Essai thérapeutique des dyskinesies tardives des neuroleptiques par l'apomorphine*, Thèse de Doctorat en Médecine

- (29) LEMOINE J.-M., 1981, *Dyskinésie tardive des neuroleptiques : approche clinique*, Thèse de Doctorat en Médecine
- (30) NAKAMURA J. *et al.*, 1991, Three cases of respiratory dyskinesia, *Jpn Journal Psychiatry Neurology*, Vol. 45, n°4, pp. 833-41
- (31) PETIT M., LEPINE J.P., LESIEUR Ph., 1979, Chronologie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal, *L'encéphale*, Vol. 5, pp. 297-316
- (32) ROBERT C. *et al.*, 1983, A rating scale for tardive dyskinesia and Parkinsonian symptoms, *Psychopharmacology bulletin*, Vol. 19, n° 2, pp. 266-276
- (33) SANDYK R., DERPAPAS K., 1994, Successful treatment of respiratory dyskinesia with pico Tesla range magnetic fields, *Intern. Journal Neuroscience*, Vol. 75, pp. 91-102
- (34) SIMPSON G.M. *et al.*, 1979, A rating scale for tardive dyskinesia, *Psychopharmacology*, Vol. 64, pp. 171-179
- (35) STAHL S.M., 2002, *Psychopharmacologie essentielle*, Paris, Flammarion, Médecine Sciences, 601 p.
- (36) STOUFF P., *Cours de Physiologie respiratoire : « je respire et mon cœur bat »*, via <http://pst.chez-alice.fr/svtiufm/index.html>
- (37) TADASHI N. *et al.*, 1992, Respiratory Dyskinesia : a variety of clinical forms differentially diagnosed by using a spiograph, *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 15, n° 4, pp. 315-321
- (38) TARSY D., BALDESSERARINI R.J., 1977, The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia, *Biological Psychiatry*, Vol. 12, n° 3, pp. 431-449
- (39) TRIBOLET S., PARADAS C., *Guide pratique de Psychiatrie*, Thoiry, Editions Heures de France, 4^{ème} édition
- (40) WILCOX P.G. *et al.*, 1994, Respiratory dysrhythmias in patients with tardive dyskinesia, *Chest*, Vol. 105, n° 1, pp. 203-7
- (41) WILLIAM J. *et al.*, 1978, Respiratory Dyskinesias : Extrapyrimal Dysfunction and Dyspnea, *Annals of internal Medecine*, Vol. 88, pp. 327-331
- (42) YASSA R., LAL S., 1986, Respiratory irregularity and tardive dyskinesia. A prevalence study, *Acta Psychiatry Scand*, Vol. 73, n° 5, pp. 506-10

- (43) YASSA R. *et al.*, 1990, Factors in the development of severe forms of tardive dyskinesia, *American Journal Psychiatry*, Vol. 147, n° 9, pp. 1156-1163
- (44) YASSA R. *et al.*, 1992, Tardive dyskinesia in elderly psychiatric patients : a 5 year study, *American Journal Psychiatry*, Vol. 149, n° 9, pp. 1206-1211
- (45) YOUSSEF H.A., WADDINGTON J.L., 1989, Characterization of abnormal respiratory movements in schizophrenic, bipolar and mentally handicapped patients with typical tardive dyskinesia, *International Clinical Psychopharmacology*, Jan, Vol. 4, n°1, pp. 55-59

MANUELS ET RAPPORTS

- (46) RAPPORT sur *le bon usage des médicaments psychotropes*, Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, BRIOT M., Juin 2006, 347 p.

DOCUMENTS ELECTRONIQUES

- (47) BU de Nantes – <http://www.bu.univ-nantes.fr>
- (48) Classifications – *via*
<http://www.educ.necker.fr/cours/poly/CSCT/Neuropsy/Classifications.htm>
- (49) PHARMACORAMA. Les antagonistes des récepteurs de la dopamine, Janvier 2007,
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Adrenergiques5.php>
- (50) PUBMED – <http://www.pubmed.gov>
- (51) PSYMEDIC – Site d'information sur les médicaments psychotropes *via*
<http://web.net-time.net/psymedic/pages/MedicPsy.htm>
- (52) SUDOC - <http://cuivre.sudoc.abes.fr>
- (53) Vidal – <http://www.vidal.fr/Medicament>

ANNEXES

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Echelle A.I.M.S.	II
ANNEXE 2 : Echelle A.D.S.	IV
ANNEXE 3 : Echelle de SMITH	V
ANNEXE 4 : Classification de McGAVIN.....	VI
ANNEXE 5 : Réserpine.....	VII
ANNEXE 6 : Physostigmine	IX

ANNEXE 1
Echelle des Mouvements Anormaux Involontaires (A.I.M.S)
(1975) par le National Institute of Mental Health's (NIMH) (27)

PROCEDURE D'EXAMEN

A.I.M.S

Avant ou après l'examen, observer discrètement le malade au repos (par exemple, dans la salle d'attente).

La chaise utilisée pour cet examen doit être dure, solide et sans bras.

1. Demander au malade s'il a quelque chose dans la bouche (chewing-gum, bonbons, etc.) et, le cas échéant le lui faire étirer.
2. Poser des questions au malade sur l'état de ses dents. Demander au malade s'il porte une prothèse dentaire. Ses dents ou sa prothèse dentaire le gênent-ils?
3. Demander au malade s'il sent quelques mouvements de la bouche, du visage, des mains ou des pieds. Dans l'affirmative, lui demander de les décrire et d'indiquer dans quelle mesure ces mouvements le gênent dans ses activités.
4. Faire asseoir le malade sur une chaise avec les mains sur les genoux, les jambes légèrement écartées et les pieds à plat sur le sol. (Observer tous les mouvements du corps en cette position.)
5. Demander au malade de s'asseoir avec les mains pendantes. S'il s'agit d'un homme, lui demander de placer les mains entre les jambes. S'il s'agit d'une femme portant une jupe, lui demander de les placer sur les genoux. (Observer les mains et les autres parties du corps.)
6. Demander au malade d'ouvrir la bouche. (Observer sa langue au repos dans la bouche.) Répéter cette opération.
7. Demander au malade de tirer la langue. (Observer si le mouvement de la langue ne présente pas d'anomalie.) Répéter cette opération.
8. Demander au malade de frapper le pouce avec chaque doigt aussi rapidement que possible pendant 10 à 15 secondes, d'abord avec la main droite, puis avec la main gauche. (Observer les mouvements faciaux et des jambes.)
9. Plier et déplier les bras gauche et droit du malade (un bras à la fois). (Noter toute rigidité et évaluation sur les DOTES.)
10. Demander au malade de se lever. (L'observer de profil. Observer à nouveau toutes les parties du corps, y compris les hanches.)
11. Demander au malade d'étendre les deux bras vers l'avant avec les paumes des mains tournées vers le bas. (Observer le tronc, les bras et la bouche.)
12. Faire faire quelques pas au malade; lui demander de se retourner et de revenir à sa place. (Observer ses mains et sa démarche.) Recommencer.

Mouvements activés

DEPARTEMENT DE LA SANTE, DE L'EDUCATION ET DU BIEN-ETRE SERVICE DE L'HYGIENE PUBLIQUE ADMINISTRATION DE L'ABUS DES ALCOOLS, DES DROGUES ET DE L'HYGIENE PSYCHIATRIQUE INSTITUT NATIONAL DE L'HYGIENE PSYCHIATRIQUE	ETUDE	MALADE	FORMULAIRE	PERIODE	EXECUTANT	HOPITAL
			117			
	(1-6)	(7-9)	(10-12)	(13-15)	(16-17)	(18-20)

**ECHELLE DES MOUVEMENTS
ANORMAUX INVOLONTAIRES
(AIMS)**

NOM DU MALADE

EXECUTANT

DATE

Instructions: avant de procéder à l'évaluation, effectuer la procédure d'examen (voir au verso).
 EVALUATION DES MOUVEMENTS: évaluer la gravité maximum observée.
 Evaluer les mouvements provoqués par activation à un niveau inférieur à celui des mouvements spontanés.

Code: 0 = aucun
 1 = minimum, peut être extrême normal
 2 = bénin
 3 = modéré
 4 = grave

		(entourer d'un cercle le chiffre correspond.)	CARD 01 (18-19)
MOUVEMENTS FACIAUX ET ORAUX	1. Muscles d'expression faciale par exemple: mouvements du front, des sourcils de la région périorbitale, des joues; comprend le froncement des sourcils, le clignotement des yeux, le sourire et les grimaces.	0 1 2 3 4	(20)
	2. Lèvres et région périorale par exemple: plissement, avancement des lèvres, claquement de la langue	0 1 2 3 4	(21)
	3. Mâchoires par exemple: morsure, claquement, mâchonnement, ouverture de la bouche, mouvement latéral	0 1 2 3 4	(22)
	4. Langue N'évaluer que l'augmentation du mouvement à l'intérieur et à l'extérieur de la bouche et NON l'incapacité de soutenir le mouvement.	0 1 2 3 4	(23)
MOUVEMENTS DES EXTREMITES	5. Membres supérieurs (bras, poignets, mains, doigts) Comprendre les mouvements choréïques (c.à.d. rapides, sans but objectif, irréguliers, spontanés), les mouvements athétoïdes (c.à.d. lents, irréguliers, complexes, sinueux). NE PAS inclure les tremblements (c.à.d. mouvements répétitifs, réguliers, rythmiques)	0 1 2 3 4	(24)
	6. Membres inférieurs (jambes, genoux, chevilles, doigts de pied) par exemple: mouvement latéral des genoux, tapotement du pied, chute du talon, tortillement du pied, inversion et éversion du pied	0 1 2 3 4	(25)
MOUVEMENTS DU TRONC	7. Cou, épaules, hanches par exemple: dandinement, balancement, tortillement, rotations pelviennes	0 1 2 3 4	(26)
JUGEMENTS GLOBAUX	8. Gravité des mouvements anormaux aucune, normale minimum bénigne modérée grave	0 1 2 3 4	(27)
	9. Incapacité due à des mouvements anormaux aucune, normale minimum bénigne modérée grave	0 1 2 3 4	(28)
	10. Conscience du malade de mouvements anormaux. N'évaluer que le rapport du malade. aucune conscience conscience, pas de détresse conscience, petite détresse conscience, détresse modérée conscience, détresse grave	0 1 2 3 4	(29)
ETAT DE LA DENTITION	11. Problèmes courants avec les dents et/ou les prothèses dentaires non oui	0 1	(30)
	12. Le malade porte-t-il généralement des prothèses dentaires? non oui	0 1	(31)

ANNEXE 2
Echelle Abbreviated Dyskinesia Scale (A.D.S.) (33)
(1978) abrégée de l'échelle de SIMPSON

Appendix 3. Abbreviated dyskinesia rating scale (ADS)

Patient _____ /No. _____

Date _____ Time _____ pm/am

Setting _____ Study /No. _____

Rater /No. _____ Period _____

Facial and oral movements

1. Periocular area (blinking of eyes, tremor of eyelids)	1	2	3	4	5	6
2. Movements of the lips (pouting, puckering, smacking)	1	2	3	4	5	6
3. Chewing movements	1	2	3	4	5	6
4. Bonbon sign	1	2	3	4	5	6
5. Tongue protrusion	1	2	3	4	5	6
6. Tremor and/or choreathetoid movements of the tongue	1	2	3	4	5	7
7. Other (describe)	1	2	3	4	5	6

Neck and trunk

8. Axial hyperkinesia (patient standing)	1	2	3	4	5	6
9. Rocking movements	1	2	3	4	5	6
10. Torsion movements	1	2	3	4	5	6
11. Other (describe)	1	2	3	4	5	6

Experiments

12. Movements of fingers and wrists	1	2	3	4	5	6
13. Movements of ankles and toes	1	2	3	4	5	6
14. Stamping movements	1	2	3	4	5	6
15. Other (describe)	1	2	3	4	5	6

Entire body

16. Akathisia	1	2	3	4	5	6
17. Other (describe)	1	2	3	4	5	6

Rating:

1 = absent

2 = ?

3 = mild

4 = moderate

5 = moderately severe

6 = severe

ANNEXE 3

Echelle de SMITH en 1983
(Texas Research Institute of Mental Sciences – T.R.I.M.S.) (31)

SMITH - TRIMS TARDIVE DISKINESIA SCALE	
0 = absent 1 = léger 2 = doux 3 = modèrent 4 = modérément grave 5 = grave 9 = non évalué	
<p>A. général-remuant (TD) B. BOUCHE 1. langue a - tremblement régulier (PK) b - mouvement de balnce (TD) - d'un côté à l'autre; rotation ; autre c - ne peut pas sortir la langue (TD) 2. salivation - importante (PK) C. Région orale; claquer des lèvres ; boudier ; succion (TD) ; D. Yeux 1. tremblement régulier (PK) 2. les mouvements (tics)(TD) 3. aucun clignement des yeux (PK) E Visage.(face) 1. Expression faciale masquée ou rigide (PK) 2. grimaçant (TD) F. Doigts et poignet 1. roulement d'un grain(PK) 2. tremblement de repos régulier (PK)- pas de roulements de grains 3. mouvements saccadés avec mouvements de flexion/extension possible (TD) G - COUDES ET BRAS 1. tremblements régulier (PK) 2. contractions spastiques et mouvements saccadés (TD) H - TENSION DE BRAS ET MOUVEMENTS - oscillation diminuée de bras avec le bras rigide, non flasque (PK) I - COU, EPAULES, ET TETE - les mouvements semblables à ceux exécuté en ajustant les vêtements à quelqu'un. Spasmes toniques qui jettent la tête vers l'arrière =4+ ou 5+ (TD)</p>	<p>J - GENOUX - mouvements alternatifs des genoux. Dans des cas graves. Ne peut arrêter ce mouvement akathisie (TD) K - PIEDS, ORTEILS, JAMBES ET CHEVILLES 1. tremblement régulier - du tendon de la jambe et de la cheville (PK) 2. mouvements saccadés (TD) L - MARCHE/DEMARCHE 1. marche de talon (TD) 2. rigide, brouillant la démarche (PK)= démarche traînante (traîne les pieds) M - TAILLE - projection vers l'avant rapide du bassin (TD)</p> <p>N - RESPIRATION - mouvements involontaires du diaphragme et/ou des M respiratoires - grognement - (TD), (RD)</p> <p>O - DES MANIERES - maniérisme, tics ; P - ACTIVITES GENERALES DU PATIENT ET ETAT DE VIGILANCE : 0. = endormi 1. = assoupie 2. = légèrement hypoactif 3. = normal 4. = légèrement hyperactif 5. = modérément agité 6. = sévèrement agité Q - DENTS 1. = posséder des dents 2. = fausses dents 3. = aucune dent R - PEUT MARCHER 1. = oui 2. = non 3. = oui, avec aide</p>

ANNEXE 4

Classification de McGAVIN 1978

(Cf. Revue des Maladies respiratoires – Vol. 20, cahier 2 n°3 – 2003)

Grade 1 : dyspnée pour des efforts importants ou au-delà du 2^e étage.

Grade 2 : dyspnée au premier étage, à la marche rapide ou en légère pente.

Grade 3 : dyspnée à la marche sur terrain plat à allure normale

Grade 4 : dyspnée à la marche lente

Grade 5 : dyspnée au moindre effort (parole, habillage, rasage...)

ANNEXE 5

RESERPINE**Classes Chimiques**

- **ALCALOIDE**
- **YOHIMBANE**

Molécule(s) de base : **RESERPINE**

Regime : liste II

Propriétés Pharmacologiques

1. **ANTIHYPERTENSEUR** (*principale certaine*)
2. **PSYCHOLEPTIQUE** (*principale certaine*)
3. **NEUROLEPTIQUE** (*principale certaine*)
4. **SYMPATHOLYTIQUE** (*principale certaine*)
5. **CATECHOLAMINES DEpleteur** (*principale certaine*)
6. **SEROTONINE DEpleteur** (*principale certaine*)
7. **HYPOTHERMISANT** (*secondaire certaine*)

Mécanismes d'action

1. *principal*
Déplétion des catécholamines (sérotonine et dopamine) au niveau central et au niveau périphérique sur les fibres post-ganglionnaires.
Déplétion des neurones dopaminergiques au niveau du système extra-pyramidal.
Inhibition de la captation granulaire de noradrénaline et de dopamine.
Diminution de la biosynthèse de noradrénaline.
Action centrale: diminution de l'excitabilité corticale, sédation.

Effets Recherchés

1. **ANTIHYPERTENSEUR** (*principal*)
2. **ANTIPSYCHOTIQUE** (*accessoire*)

Très peu utilisé actuellement.

Indications Thérapeutiques

1. **HYPERTENSION ARTERIELLE** (*principale*)
2. **ACCES MANIAQUE** (*secondaire*)
En association avec le lithium dans les manies réfractaires:
- Am J Psych 1979;136:812.
3. **SCHIZOPHRENIE** (*secondaire*)
Dans les schizophrénies réfractaires, en association avec des antipsychotiques:
- Am J Psych 1978;135:488.
4. **THYREOTOXICOSE** (*secondaire*)
Indication controversée, éventuellement utile en cas de résistance ou de contre-indication aux bêta-bloquants:
- Arch Intern Med 1985;145:2248-2249.
5. **SYNDROME DE RAYNAUD** (*secondaire*)
0.5 mg à 1 mg par voie intra-artérielle :
- Arch Intern Med 1970;125:825-829.
- Arch Intern Med 1973;132:526-527.
6. **MIGRAINE** (*secondaire*)
- Lancet 1970; 2 : 832.
7. **DYSKINESIE TARDIVE** (*à confirmer*)
A la dose de 0,75 à 1,5 mg par jour par voie orale:
- Psychopharmacology 1981;73:359.

ANNEXE 6

**Acétylcholinomimétiques indirects –
Inhibition de la destruction :
anticholinestérasiques****Physostigmine ou Esérine**

La physostigmine ou ésérine est un alcaloïde isolé de la fève de calabar, qui donne essentiellement des effets muscariniques et traverse la barrière hémato-encéphalique.

Elle augmente le péristaltisme gastrique et intestinal et favorise la bronchoconstriction et la contraction des uretères.

Elle augmente les sécrétions bronchiques et digestives (gastrique, intestinale, salivaire), ainsi que la sécrétion lacrymale.

Son action cardiovasculaire est complexe mais, en général, elle a une action muscarinique : bradycardie et diminution de la force des contractions cardiaques.

L'ésérine provoque un myosis, un spasme de l'accommodation, une chute de la pression intra-oculaire, une hyperhémie de la conjonctive et une lacrymation.

D'une manière générale, l'ésérine favorise la transmission neuromusculaire, ce qui se traduit par l'apparition de fasciculations. Car, outre son action indirecte par inhibition des cholinestérasas, elle stimule directement les récepteurs nicotiniques neuromusculaires. Elle n'a pas d'action sur l'utérus.

L'ésérine est indiquée dans le traitement de l'iléus paralytique, l'atonie intestinale, le glaucome, la myasthénie, la décurarisation post-anesthésique. Elle a été essayée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer où des préparations transdermiques permettraient d'assurer une concentration plasmatique relativement stable.

La multiplicité des effets de l'ésérine est un inconvénient en thérapeutique où seul un effet est généralement souhaité.

Esérine	GÉNÉSÉRINE* Gouttes, Granules
---------	-------------------------------

NOM : BANAOUES**PRÉNOM : Nabil**

Titre de Thèse : Dyskinésie Respiratoire et Traitement neuroleptique au long cours : Approche clinique, épidémiologique, étiologique et thérapeutique.
Revue de la littérature

Les dyskinésies respiratoires (DR) sont des mouvements anormaux, involontaires des muscles respiratoires.

Elles peuvent être la conséquence d'un traitement neuroleptique (antipsychotique) d'apparition retardée, par rapport à l'introduction de ce dernier.

En étudiant la littérature, on relève que la dyskinésie respiratoire :

- Est un phénomène de diagnostic difficile ;
 - Que sa fréquence chez les patients institutionnalisés en psychiatrie est diversement appréciée (1,2 – 2,3 % à 3,9 % selon l'étude) ;
 - Cette fréquence est largement plus élevée chez les patients avec une dyskinésie tardive (jusqu'à 45 %) et chez les patients porteurs d'une pathologie cérébrale organique (jusqu'à 20 %) ;
 - Sa physiopathologie serait similaire à celle de la dyskinésie tardive, avec un blocage chronique des récepteurs D₂ dopaminergiques post synaptiques accompagné d'une hyperdopaminergie et d'une hypocholinergie nigro-striatale.
 - Une des approches fondamentales de la dyskinésie respiratoire est la prévention : une prescription d'antipsychotique adéquate, à posologie efficace la plus faible possible et régulièrement évaluée.
-

MOTS-CLÉS

Dyskinésie respiratoire – Dyskinésie tardive – Antipsychotiques – Bibliographie
- Spirographie – Prévention -