



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique

Flash info médicament

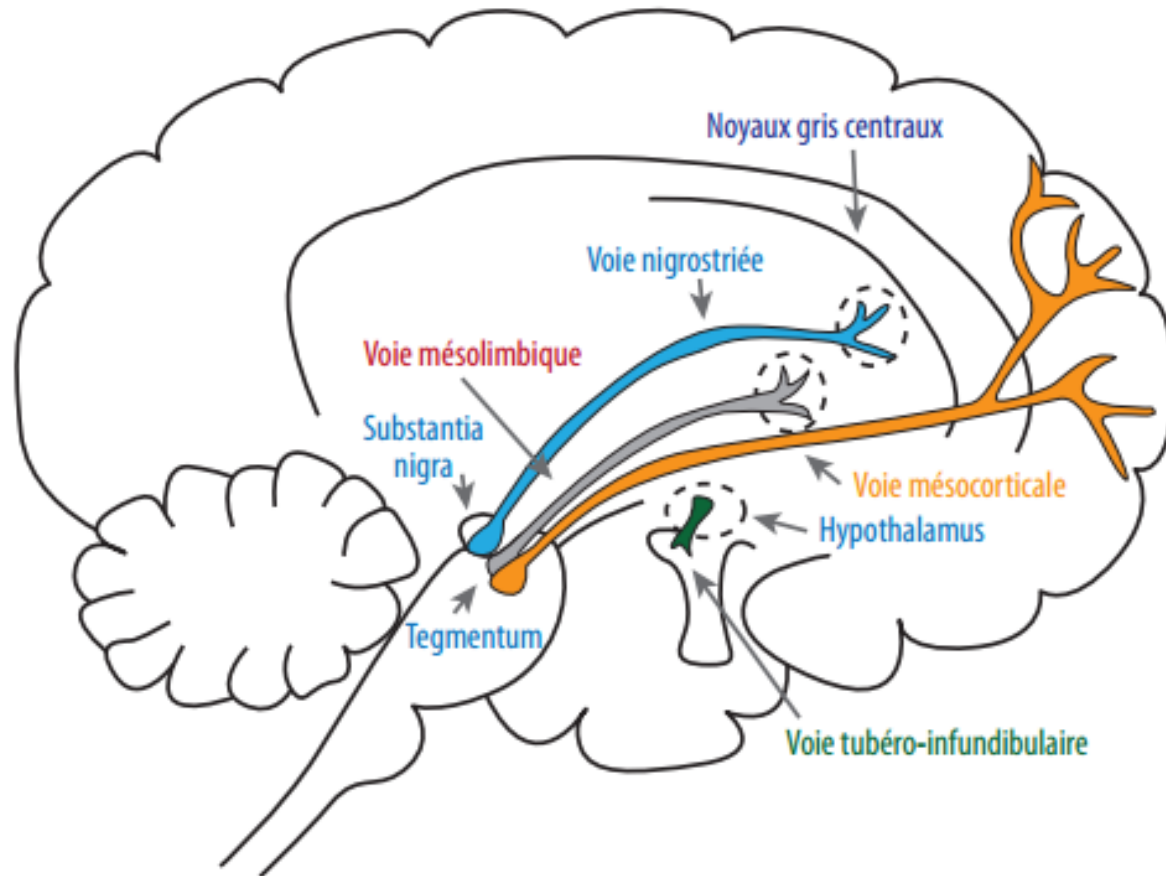
TROUBLES EXTRAPYRAMIDAUX INDUITS PAR LES NEUROLEPTIQUES:

Prise en charge

MAJ 2024

Marie Humbert-Claude

Physiopathologie SNC - 4 voies dopaminergiques



Voie nigro-striée:



Pathologie:
Ex: Parkinson

EI:
Neuroleptiques



Trbles extrapyramidaux

Troubles extrapyramidaux

- Dysfonctionnement du système moteur **extrapyramidal** (motricité **involontaire**).

Peuvent se traduire par:

- Syndrome **pseudo-parkinsonien**
- Mais aussi : **Dystonies // Akathisie // Dyskinésies.**

- **Dose-dépendants**

- Taux d'occupation des récepteurs D₂ striataux > 80%

- Plus fréquents avec les NL de **1ère génération (= NL Typiques)**

- Moins avec 2^{ème} génération, mais le risque existe tout de même

Manifestations: 4 types

Types	Signes et symptômes	Prévalence
DYSTONIE	<u>Contractions musculaires incontrôlées:</u> spasmes muscles de la mâchoire, dysphagie, discours inarticulé, crise oculogyre, torsion de la tête et du cou, Peut être douloureux, impressionnants et être une urgence (homme, jeune >). Attention metoclopramide (0.2%).	~10% si typique
PSEUDO-PARKINSONISME		~20% si typique
AKATHISIE		~25%
DYSKINESIES TARDIVES		5% si atypique 20% si typique

Manifestations: 4 types

Types	Signes et symptômes	Prévalence
DYSTONIE	<u>Contractions musculaires incontrôlées</u> : spasmes muscles de la mâchoire, dysphagie, discours inarticulé, crise oculogyre, torsion de la tête et du cou, Peut être douloureux, impressionnants et être une urgence. (homme, jeune >). Attention metoclopramide (0.2%).	~10% si typique
PSEUDO-PARKINSONISME	<u>Tremblements</u> : repos > , bilateral, «pill rolling» <u>Rigidité</u> : hypertonie. roue dentée <u>Akinésie/Bradykinésie</u> : expression faciale pauvre, mouvement de bras diminué ou absent, démarche traînante, posture voûtée, lenteur de mouvement	~20% si typique
AKATHISIE		~25%
DYSKINESIES TARDIVES		5% si atypique 20% si typique

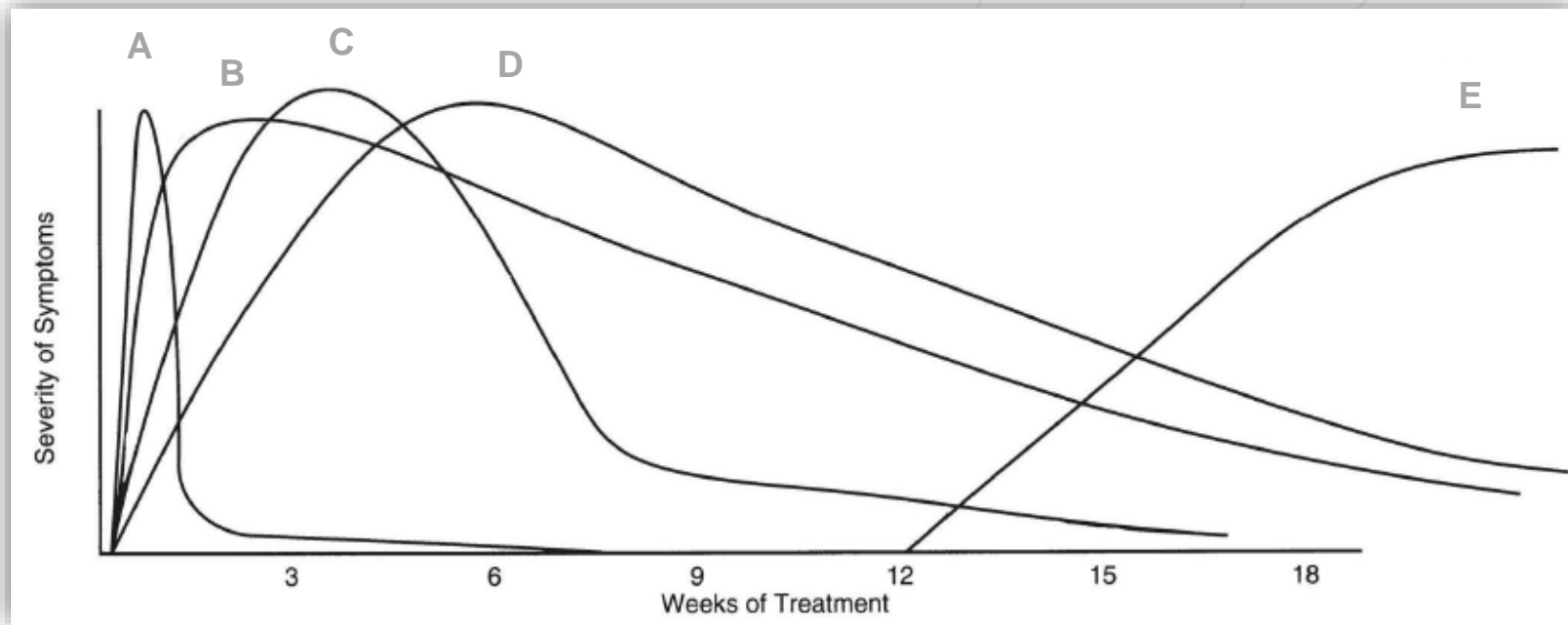
Manifestations: 4 types

Types	Signes et symptômes	Prévalence
DYSTONIE	<u>Contractions musculaires incontrôlées</u> : spasmes muscles de la mâchoire, dysphagie, discours inarticulé, crise oculogyre, torsion de la tête et du cou, Peut être douloureux, impressionnants et être une urgence. (homme, jeune >). Attention metoclopramide (0.2%).	~10% si typique
PSEUDO-PARKINSONISME	<u>Tremblements</u> : repos > , bilateral, «pill rolling» <u>Rigidité</u> : hypertonie. roue dentée <u>Akinésie/Bradykinésie</u> : expression faciale pauvre, mouvement de bras diminué ou absent, démarche traînante, posture voûtée, lenteur de mouvement	~20% si typique
AKATHISIE	<u>Incapacité à rester immobile</u> , agitation motrice, balançant le tronc d'avant en arrière, croisant/décroisant les jambes de façon répétée	~25%
DYSKINESIES TARDIVES		5% si atypique 20% si typique

Manifestations: 4 types

Types	Signes et symptômes	Prévalence
DYSTONIE	<u>Contractions musculaires incontrôlées</u> : spasmes muscles de la mâchoire, dysphagie, discours inarticulé, crise oculogyre, torsion de la tête et du cou, Peut être douloureux, impressionnants et être une urgence (homme, jeune >). Attention metoclopramide (0.2%).	~10% si typique
PSEUDO-PARKINSONISME	<u>Tremblements</u> : repos > , bilateral, «pill rolling» <u>Rigidité</u> : hypertonie. roue dentée <u>Akinésie/Bradykinésie</u> : expression faciale pauvre, mouvement de bras diminué ou absent, démarche traînante, posture voûtée, lenteur de mouvement	~20% si typique
AKATHISIE	<u>Incapacité à rester immobile</u> , agitation motrice, balançant le tronc d'avant en arrière, croisant/décroisant les jambes de façon répétée	~25%
DYSKINESIES TARDIVES	<u>Mouvements anormaux involontaires</u> : lèvres (pincement), mâchoire (mastication, serrement), langue (protrusion, roulement), paupières (clignement, blépharospasme) membre (tapotements), tronc (bascule, torsion), cou, respiratoire (dyspnée, soupir). Facteurs de risques : âge, femme, diabète. Peuvent aussi survenir avec métoclopramide.	5% si atypique 20% si typique

Cinétique d'apparition



- A: **Dystonie**. **Aiguë** en 24-48 h après la 1^{ère} dose (90% survient la première semaine de traitement)
- B: **Akathisie**. **Aiguë > progressif** = heures/ jours après début traitement (90% = durant les 6 premières semaines).
- C: **Bradykinésie et rigidité**: **Aiguë > progressif** = env. 30 jours) (90% = durant les 6 premières semaines).
- D: **Tremors**: **Aiguë à progressif** (env, 30 jours) (90% = les 6 premières semaines).
- E: **Dyskinésie tardive**: **Chronique** : 3 mois à +rs années après début timent (+ rapide si personne âgée), signe précoce: mouvement langue. Permanentes ou périodes de rémission. Temps et doses-dépendants. **Risque : + 5% / année d'exposition aux premières Gé (ex: halopéridol). Irréversibles ds env. 50 % des cas.**

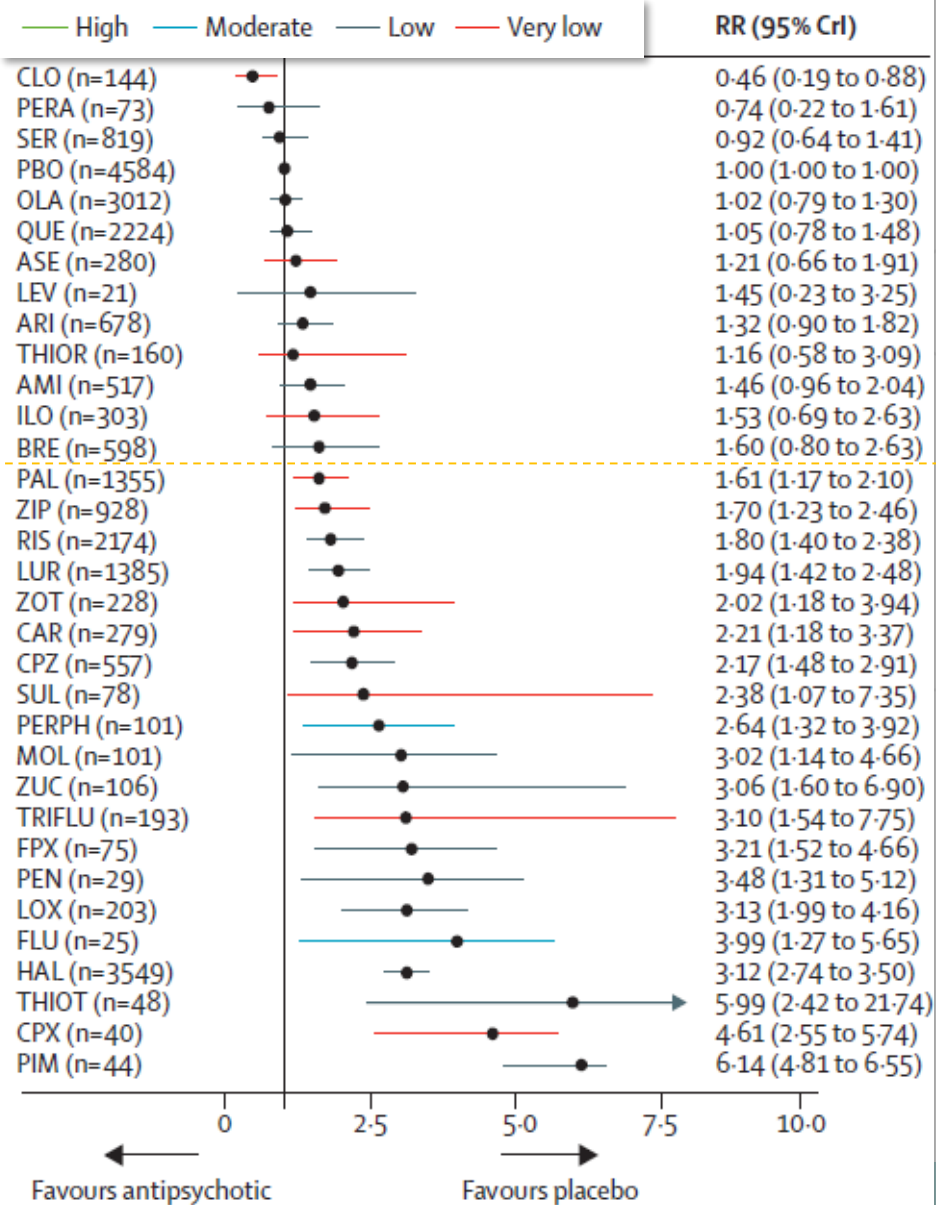
Molécules et TEP

Clozapine:
moins de risque



Haloperidol:
plus de risque

B Use of antiparkinson medication (N_T=136 [34%], n_T=24911 [47%])



red=very low. N_T=total number of trials reporting the outcome (percentage of sample). n_T=total number of participants available for the respective outcome (percentage of sample). MD=Mean difference. CrI=credible interval. RR=risk ratio. AMI=amisulpride. ARI=aripiprazole. ASE=asenapine. BRE=brexipiprazole. CAR=cariprazine. CLO=clozapine. CPX=clophenthixol. CPZ=chlorpromazine. FLU=fluphenazine. FPX=flupentixol. HAL=haloperidol. ILO=iloperidone. LEV=levomepromazine. LOX=loxapine. LUR=lurasidone. MOL=molindone. OLA=olanzapine. PAL=paliperidone. PBO=placebo. PEN=penfluridol. PERA=perazine. PERPH=perphenazine. PIM=pimozide. QUE=quetiapine. RIS=risperidone. SER=sertindole. SUL=sulpiride. THIOR=thioridazine. THIOT=thiotixene. TRIFLU=trifluoperazine. ZIP=ziprasidone. ZOT=zotepine. ZUC=zuclophenthixol. *Results for clozapine and zotepine



Prise en charge globale

✓ Penser autre ttt déjà à bord:

- ✓ métopropramide (Primperan®) NL caché ! : dystonie)
- ✓ acide valproïque et lithium (tremblements)
- ✓ ISRS (akathisie)

✓ Conduite à tenir: (CAT)

1. Réduire la dose (dose-dépendants)
2. Switch vers un autre NL (présentant moins de risques de TEP)
3. Si switch impossible : Ajout d'un «correcteur» selon le type de TEP

Prise en charge selon le type de TEP

Types	Prise en Charge	Prévalence
DYSTONIE	Anticholinergique. Si action rapide nécessaire : => <u>formes injectables</u> 2,5–5 mg d' Akineton ® (½–1 amp.) i.m. ou i.v. lente. Titrer + : Au besoin, répéter cette dose à 30 min. D MAX : 10–20 mg.	10%
PSEUDO-PARKINSONISME		20%
AKATHISIE		25%
DYSKINESIE TARDIVE		5%

Prise en charge selon le type de TEP

Types	Prise en Charge	Prévalence
DYSTONIE	Anticholinergique. Si action rapide nécessaire : => <u>formes injectables</u> 2,5–5 mg d' Akineton ® (½–1 amp.) i.m. ou i.v. lente. Titrer + : Au besoin, répéter cette dose à 30 min. D MAX : 10–20 mg.	10%
PSEUDO-PARKINSONISME	Anticholinergique. de préférence le matin. Réévaluer à 3 mois ++ Parfois +rs mois pour disparition parkinsonisme après arrêt NL.	20%
AKATHISIE		25%
DYSKINESIE TARDIVE		5%

Prise en charge selon le type de TEP

Types	Prise en Charge	Prévalence
DYSTONIE	Anticholinergique: Akineton®. Si action rapide nécessaire : => formes injectables 2,5–5 mg d'Akineton (½–1 amp.) i.m. ou i.v. lente. Titrer + : Au besoin, répéter cette dose à 30 min. D. MAX : 10–20 mg.	10%
PSEUDO-PARKINSONISME	Anticholinergique. de préférence le matin. Réévaluer à 3 mois ++ Parfois +rs mois pour disparition parkinsonisme après arrêt NL.	20%
AKATHISIE (tous off-label)	Propranolol 30-80 mg/j (en 2-3x/j, commencer à 10-30 mg, cave C.I.); 1 ^{er} choix* mais peuvent être considérés aussi** : Vitamine B6 (=pyridoxine=Benadon®) 600 mg/j ≥ 5 j ; Mirtazapine 15 mg/j, ≥ 5 j ; Biperidène (Akineton®) 12 mg/j ≥ 14 j = controversé... = Une option si autres TEP associés ? puis** : trazodone (100 mg/j ≥ 5 j), mianserin (15 mg/j ≥ 5 j). Autre : BZD (Lorazépam 0.5 mg 2x /j)...	25%
DYSKINESIE TARDIVE		5%

Prise en charge selon le type

Types	Prise en Charge	Prévalence
DYSTONIE	Anticholinergique: Akineton®. Si action rapide nécessaire : => formes injectables 2,5–5 mg d'Akineton (½–1 amp.) i.m. ou i.v. lente. Titrer + : Au besoin, répéter cette dose à 30 min. D MAX : 10–20 mg.	10%
PSEUDO-PARKINSONISME	Anticholinergique. de préférence le matin. Réévaluer à 3 mois ++ Parfois +rs mois pour disparition parkinsonisme après arrêt NL.	20%
AKATHISIE	Propranolol 30-80 mg/j (en 2-3x/j, commencer à 10-30 mg, cave C.I.); 1 ^{er} choix* mais peuvent être considérés aussi** : Vitamine B6 (=pyridoxine=Benadon®) 600 mg/j ≥ 5 j ; Mirtazapine 15 mg/ j, ≥ 5 j ; Biperidène (Akineton®) 12 mg/j ≥ 14 j = controversé... = Une option si autres TEP associés ? puis** : trazodone (100 mg/j ≥ 5 j), mianserin (15 mg/j ≥ 5 j). Autre : BZD (Lorazépam 0.5 mg 2x /j)...	25%
DYSKINESIE TARDIVE	Pas de traitement curatif! Meilleur pronostic si arrêt rapide de l'antipsychotique. Stopper anticholinergique si prescrits (arrêt progressif) Stopper l'antipsychotique responsable (arrêt progressif) Changer NL: plus faible risque (quétiapine, clozapine) et parfois amélioration de la symptomatologie	5%

Traitement anticholinergique



- ✓ CAVE Effets indésirables **anticholinergiques** (tachycardie...) => **Titrer !**
- ✓ Si ajout d'un antichol. : **Réévaluer** au bout de 3 mois
- ✓ Attention: **Pas d'arrêt brutal**: risque rebond => Diminution progressive

Personnes âgées :

- Prédisposées à : **Confusion, déficit cognitif et mnésique, désorientation, hallucination (réversibles à l'arrêt).**
 - Glaucome à angle fermé, HBP, rétention urinaire, constipation...
- ⇒ **EVITER**
- ⇒ Diminuer, voire arrêter/changer le traitement NL (choisir NL atypique avec moins d'EI moteurs).



Les 2 anticholinergiques en liste Phel

	BIPERIDENE Akineton® cpr 2 mg ; 4 mg LP Amp. 5 mg/1 ml	PROCYCLIDINE Kemadrin® cpr 5 mg
POSOLOGIE USUELLE	<p><u>Formes injectables:</u> 2,5–5 mg i.m. ou en i.v. lente. Dose Max. : 10–20 mg.</p> <p><u>Formes orales:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Cpr 2 mg (non LP) : 1 à 4 mg 1 à 4X /jour. Dose max: 16 mg/j- Cpr Retard 4 mg (LP): en 1 prise, le matin. Dose max : 3 cprés /j	<ul style="list-style-type: none">- 2.5 mg 3x /jour, augmenté ensuite de 2.5 mg/j si requis- Dose d'entretien efficace : 10 à 20 mg/j
FORME GALENIQUE	Cpr: sécable, écraser ok, dissous dans l'eau Cpr retard: sécable en 2, ne pas écraser	Peut être coupé et écrasé

- ✓ Efficacité similaire
- ✓ Bipéridène: Quels avantages potentiels?
 - Plusieurs formes galéniques (PO immédiate ou retard, inj.)
 - Haute affinité pour les récepteurs muscariniques centraux, ↓ d'effets anticholinergiques périphériques.

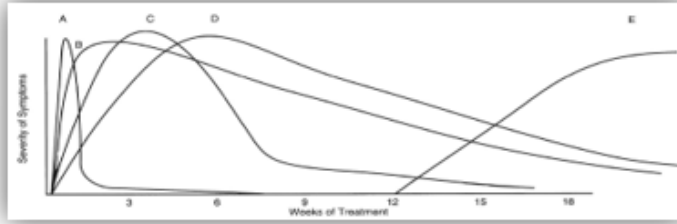
Conclusion

- Effets indésirables fréquents: 1^{ère} Gé > 2^{ème} Gé
- Troubles extrapyramidaux : 4 types
- Symptômes : Dose-dépendants et cinétiques variables selon le type
- Déterminer les causes = Optimiser la prise en charge
- Traitement mis en place : Réévaluer intervalle régulier, éviter anticholinergique chez sujet âgé



Pocket-message

LES TROUBLES EXTRAPYRAMIDAUX (TEP)

Types de TEP	<p>Dystonie (A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Contractions musculaires incontrôlées</u>: spasmes muscles de la mâchoire, dysphagie, discours inarticulé, crise oculogyre, torsion de la tête et du cou ✓ <u>Prévalence</u>: 10% si 1^{ère} Gé. <p>Pseudoparkinsonisme (C et D)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Tremblement</u>: «pill rolling» tremor (4-8 cycles/sec) ✓ <u>Rigidité</u>: roue dentée ✓ <u>Akinésie/Bradykinésie</u>: Lenteur de mouvement, expression faciale pauvre, mouvement de bras diminué/absent, démarche traînante, posture voûtée ✓ <u>Prévalence</u> : 20% si 1^{ère} Gé. 	<p>Akathisie (B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Incapacité à rester immobile</u>, agitation motrice, balançant le tronc avant/arrière, croisant/décroisant les jambes... ✓ <u>Prévalence</u> : 25% <p>Dyskinésie tardive (E)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Mouvements anormaux involontaires</u>: lèvres (pincement), mâchoire (mastication), langue (protrusion, roulement), paupières (clignement, blépharospasme), membre (tapotements), tronc (bascule, torsion), cou, respiratoire (dyspnée, soupir) ✓ <u>Prévalence</u> : 5% si 2^{nde} Gé mais 20 % si 1^{ère} Gé. Risque : + 5%/ année d'exposition
Cinétique d'apparition		<p>A : Aiguë en 24-48 h après la 1^{ère} dose</p> <p>B : Aiguë à progressif en heure ou en jours après le début du traitement</p> <p>C et D : Aiguë à progressif (en 30 jours)</p> <p>E : Chronique, apparaît après 3 mois ou plusieurs mois après le début du traitement (+ rapide si personne âgée)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Molécules les moins à risque</u> : clozapine, olanzapine, quétiapine ✓ <u>Molécules les plus à risque</u> : halopéridol, flupentixol, zuclopenthixol.
Prise en charge/traitement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Démarche : <ul style="list-style-type: none"> – Penser autre ttt déjà à <u>hord</u>: acide valproïque, lithium (tremblements), ISRS (akathisie) – Réduire la dose – Switch vers un autre NL (présentant moins de risques) – Si Switch pas possible : correcteur. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pseudoparkinsonisme : Prescription d'un anticholinergique (bipéridène, procyclidine) ✓ Akathisie : <ul style="list-style-type: none"> – Anticholinergiques débattus. – Off label : First choice: b-bloquant (propranolol), vit. B6 600 mg, <u>mitazapine 15 mg</u>, <u>BZD (Lorazepam)</u>
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ TEP sous antipsychotiques : Effets indésirables fréquents, dose et molécule-dépendants. Monitorer le patient. ✓ Les AP typiques sont plus à risques que les atypiques (à l'exception des agonistes partiels et akathisies) ✓ Prudence avec les anticholinergiques comme correcteurs : personnes âgées prédisposées à : confusion/déficit cognitif/mnésique/désorientation/hallucination ; réversibles à l'arrêt : Eviter le plus possible. De plus, la combinaison au long cours d'un NL typique ou atypique et d'un anticholinergique est à risque d'augmentation des dyskinésies tardives : Réévaluer le traitement au bout de ~3 mois. 	

MERCI



Assistance pharmaceutique de la Phel: 058 773 4214