

# MOUVEMENTS ANORMAUX IATROGÈNES :

## ASPECTS NOSOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

MARTEN L (1), DEPIERREUX F (1)

**RÉSUMÉ :** Les mouvements anormaux sont fréquemment rencontrés en médecine générale et aux urgences et sont, dans de nombreux cas, d'origine iatrogène. Les molécules les plus souvent incriminées sont les agents bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D2 (DRBA) et principalement les neuroleptiques. Ces mouvements anormaux iatrogènes (MAI) peuvent être classés selon la cinétique des manifestations (MAI aigus et syndromes tardifs), la sémiologie des mouvements observés, ou encore, selon l'agent pharmacologique en cause. Le diagnostic repose sur le déroulement temporel des manifestations, l'examen clinique et une anamnèse fouillée des traitements antérieurs et actuels du patient. La prise en charge repose toujours sur l'arrêt du traitement causal quand cela est possible. Il existe des situations urgentes grevées d'un pronostic sévère et redressables d'un traitement rapide.

**MOTS-CLÉS :** *Mouvements anormaux aigus - Syndromes tardifs - Agents bloqueurs des récepteurs dopaminergiques - Neuroleptiques*

**DRUG-INDUCED MOVEMENT DISORDERS : NOSOLOGY AND TREATMENT**

**SUMMARY :** Movements disorders are frequently encountered in general practice and emergency departments and are in many cases of iatrogenic origin. Dopamine D2 receptor blocking agents (DRBA), mainly neuroleptics, are most often incriminated. These drug-induced movement disorders (DIMD) can be classified according to the kinetics of the manifestations (acute DIMD and tardive syndromes), the phenomenology of the abnormal movements observed or depending on the pharmacological agent involved. The diagnosis is based on the time course of the events, clinical examination and meticulous anamnesis of the patient's previous and current treatments. Management is always based on the interruption of the suspected causal treatment when possible. Some cases have a severe prognosis and require immediate treatment.

**KEYWORDS :** *Acute movement disorders - Tardive syndromes - Dopamine-receptor blocking agents - Neuroleptics*

### INTRODUCTION

Au-delà des affections génétiques et dégénératives auxquelles ils sont classiquement associés, les mouvements anormaux peuvent être observés dans des situations plus courantes en médecine générale et aux urgences. Dans de nombreux cas, il s'agit de mouvements anormaux d'origine iatrogène (MAI).

Les traitements les plus souvent incriminés sont des agents bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D2 (DRBA), principalement des neuroleptiques et certains antiémétiques, mais d'autres molécules peuvent également être impliquées (1).

Diverses classifications des mouvements anormaux iatrogènes ont été proposées (2), selon :

- la cinétique des manifestations : MAI aigus (survenant en quelques heures à quelques jours), subaigus (survenant en quelques jours à quelques semaines) et chroniques également dénommés «tardifs» (survenant quelques mois, voire des années après exposition à l'agent coupable);
- la sémiologie des mouvements observés;
- l'agent pharmacologique en cause.

Nous distinguerons ici les mouvements anormaux aigus (MAI survenant peu de temps après l'exposition à la molécule incriminée) et les syn-

dromes tardifs (MAI survenant quelques mois à années après l'exposition) compte tenu de l'attitude thérapeutique subséquente qui dépend moins des aspects phénoménologiques.

À titre de préambule, il convient de clarifier la terminologie employée pour désigner ces entités nosologiques. En effet, les mouvements anormaux iatrogènes étaient traditionnellement rassemblés sous le vocable de «dyskinésies tardives» mais leur nomenclature a été révisée et l'on parle actuellement de «syndrome tardif» (ST) tout en précisant ensuite la sémiologie associée. Le terme de ST fait ainsi référence à un spectre de mouvements anormaux persistants et d'apparition tardive, en relation avec l'exposition à des DRBA. Le terme «dyskinésies tardives» est quant à lui désormais réservé aux dyskinésies oro-bucco-linguales (3).

Par ailleurs, nous n'envisagerons pas, au sein de cet article, les dyskinésies induites par les agents dopaminergiques chez le patient parkinsonien.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence des MAI aigus est très variable selon les études considérées, *a fortiori* si l'on tient compte du sous-type de manifestation observée. Par exemple, chez les patients exposés à des neuroleptiques, l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est estimée de 0,01 à 3,23 % (2, 4, 5), celle de l'akathisie aiguë de 20 à 40 % (5) et celle des

(1) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

dystonies aiguës de 60 % (5). L'incidence des dystonies aiguës est nettement plus faible si l'on considère spécifiquement l'administration de neuroleptiques atypiques 2 à 3 % (6).

La prévalence des ST est estimée en moyenne à 30 % chez les patients sous neuroleptiques (3); elle est moindre lors de l'administration de neuroleptiques atypiques (13,1 %, contre 32,4 % pour les neuroleptiques typiques (7, 8)).

Certains facteurs de risque de développer un ST ont été identifiés tels qu'un trouble de l'humeur, une exposition prolongée aux DRBA, le sexe féminin, l'âge avancé, la présence de lésions cérébrales, une démence, l'ethnie (afro-américain), la prise d'anticholinergiques et l'apparition d'une symptomatologie extrapyramidale aiguë (3, 7).

## PHYSIOPATHOLOGIE

La programmation et l'exécution des mouvements volontaires dépendent notamment de circuits complexes impliquant les noyaux gris de la base. Cet ensemble de noyaux profonds du système nerveux central comprend le striatum (noyau caudé et putamen), le globe pâle (globe pâle interne (GPi) et globe pâle externe (GPe)), le noyau sous-thalamique et le locus niger (substantia nigra pars compacta). Ces noyaux sont intégrés au sein de boucles cortico-sous-corticales, les voies directe et indirecte (3, 9). De façon schématique, l'activation de la voie directe facilite les mouvements alors que l'activation de la voie indirecte entraîne une réduction de l'amplitude et de la vitesse des mouvements.

Une des hypothèses concernant l'origine de l'apparition de mouvements anormaux hyperkinétiques réside dans l'inhibition chronique par le médicament en cause des récepteurs post-synaptiques dopaminergiques de type D2, qui entraînerait secondairement une hypersensibilité de ces récepteurs. La stimulation de ces récepteurs, principalement exprimés au niveau du striatum, entraîne une inhibition de la voie indirecte et est donc susceptible de provoquer ou faciliter l'apparition de mouvements anormaux du spectre hyperkinétique (3).

Cette hypothèse, basée sur l'hypersensibilité des récepteurs, n'est pas la seule; il existe également une hypothèse de stress oxydatif et une autre suggérant une dysfonction de plasticité neuronale (10).

## CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE

### LES MANIFESTATIONS IATROGÈNES AIGUËS

Nous insistons particulièrement sur cette catégorie car les MAI aigus sont généralement redevables d'un traitement rapide et leur pronostic est parfois sévère.

*L'akathisie aiguë*, dont la clinique est identique à celle retrouvée dans l'akathisie tardive (voir infra), survient généralement précocement après l'exposition au traitement et disparaît très rapidement lorsque celui-ci est interrompu. Les molécules incriminées sont les DRBA, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et plus rarement des antiépileptiques (carbamazépine et oxcarbazépine (11)).

*Le parkinsonisme aigu* se présente essentiellement sous forme d'un syndrome akinéto-rigide symétrique, alors que le tremblement et le trouble postural sont moins fréquemment observés qu'en cas de maladie de Parkinson idiopathique. Dans 90 % des cas, il se développe dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. Il répond peu, voire pas, à la lévodopa (2, 4). Les symptômes disparaissent généralement dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement en cause (2). Celui-ci comprend notamment les DRBA, les SSRI, le lithium et certains antiépileptiques, principalement la phénytoïne, l'acide valproïque et le lévétiracétam (2).

*Les réactions dystoniques aiguës* correspondent à des contractions musculaires involontaires et soutenues, focales ou généralisées. La dystonie oro-mandibulaire est une des formes focales la plus fréquemment rencontrée dans ce contexte, mais la dystonie aiguë peut se présenter sous forme de crise oculogyre, d'un blépharospasme, d'une dystonie laryngée ou encore d'un opisthotonos (2). En particulier, l'occurrence d'une dystonie laryngée est particulièrement redoutable parce que cette forme peut entraîner une obstruction des voies aériennes. Il s'agit donc d'une urgence vitale qui se manifeste généralement par un stridor, voire une détresse respiratoire aiguë (2).

Les dystonies aiguës surviennent dans 90 % des cas durant les cinq premiers jours suivant l'exposition à un DRBA et dans les vingt-quatre premières heures pour la moitié des cas (2).

Les traitements en cause sont nombreux (DRBA, SSRI, opioïdes, méthylphénidate, rivotrigimine, gabapentine, cétirizine, propofol, fentanyl, morphine, etc.) (2, 12)

**Tableau I. Molécules impliquées dans les tremblements aigus**

<b>Antidépresseurs</b>
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Lithium
Tricycliques
<b>Antiépileptiques</b>
Acide valproïque
<b>Antiarythmiques</b>
Amiodarone
<b>Bronchodilatateurs</b>
<b>Immunosuppresseurs</b>
Corticoïdes
Cyclosporine
Tacrolimus
<b>Antibiotiques</b>
Co-trimoxazole
<b>Agents de chimiothérapie</b>
Tamoxifène
Cytarabine
Ifosfamide
<b>Caféine</b>
<b>Nicotine</b>

Le *tremblement aigu* se rencontre suite à l'exposition à de nombreux médicaments repris dans le **Tableau I** (2, 13).

### LES SITUATIONS SPÉCIFIQUES D'URGENCE

Parallèlement à ces MAI aigus, on distingue deux situations cliniques particulières requérant une attitude et une prise en charge urgentes.

*Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)* est rencontré dans les suites d'une exposition aiguë à des neuroleptiques, qu'il s'agisse d'une modification du traitement habituel, de l'instauration d'une forme dépôt ou encore d'une majoration récente de la dose. Il se développe dans les quelques jours suivant l'exposition et régresse en plusieurs semaines.

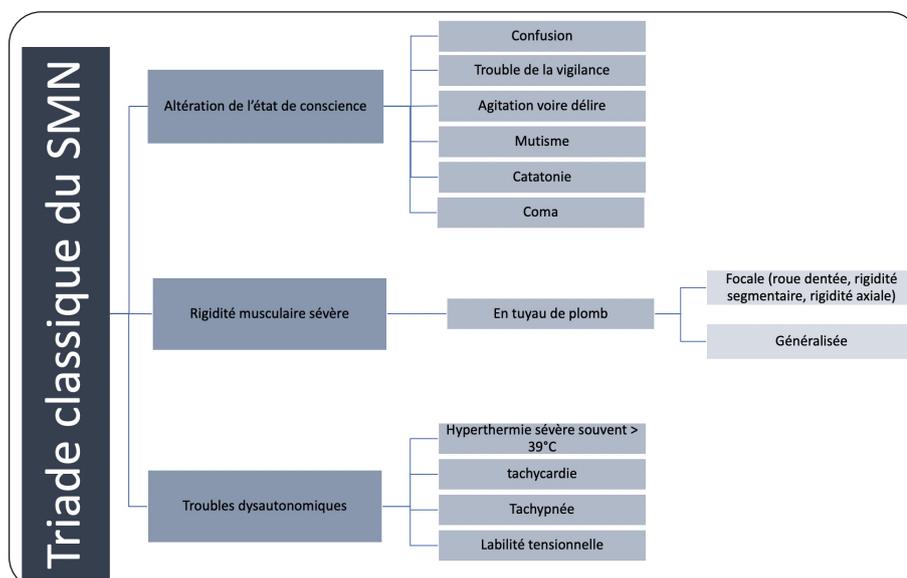
Cliniquement, le SMN est caractérisé par une triade typique associant des troubles dysautonomiques, une altération de l'état de conscience et une rigidité, comme illustré à la **Figure 1**. Cette triade peut être incomplète ce qui peut rendre difficile le diagnostic.

Biologiquement, on retrouve une majoration des enzymes musculaires (CK), une altération des tests hépatiques, une leucocytose, des troubles ioniques, une insuffisance rénale aiguë et des troubles de la coagulation (jusqu'à la CIVD) (2).

Il s'agit d'une urgence vitale qui requiert une hospitalisation aux soins intensifs et nécessite une collaboration étroite entre réanimateurs, psychiatres et neurologues.

*Le syndrome sérotoninergique (SS)*, souvent confondu avec le précédent, est rencontré suite à l'exposition aiguë à des agents sérotoninergiques comme les SSRI, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI), le lithium, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les tricycliques et les opiacés.

Il se développe dans les vingt-quatre premières heures après l'initiation du traitement

**Figure 1. La triade classique du syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

(voire dans les six premières heures pour 60 % des cas (2)), de façon donc généralement plus rapide qu'un SMN.

Cliniquement, le tableau est marqué par des manifestations comportementales (confusion, agitation, anxiété, euphorie), des troubles dysautonomiques (hypertension artérielle, tachycardie, fièvre, tachypnée, diarrhées) et des mouvements anormaux divers (rigidité souvent associée à des tremblements, une akathisie ou encore des myoclonies) (2).

Ce syndrome est rare et régulièrement sur-diagnostiqué.

### LES SYNDROMES TARDIFS

Phénoménologiquement, les ST couvrent un vaste spectre de mouvements anormaux (5, 14).

Pour retenir le diagnostic de ST, il faut réunir les deux conditions suivantes (15) :

- 1) les mouvements anormaux doivent apparaître dans les suites tardives d'une exposition aux DRBA;
- 2) les mouvements anormaux doivent persister après l'arrêt du traitement causal. Ils peuvent même parfois s'aggraver à l'interruption du traitement.

Parmi ces ST, on distingue diverses entités cliniques sur base du type de mouvement anormal impliqué.

*L'akathisie tardive* correspond à une impossibilité de demeurer au repos avec besoin impérieux de bouger. Il existe une composante subjective de tension interne et d'agitation, associée à une composante objective caractérisée par des manifestations motrices (marcher, croiser et décroiser les jambes, ...) (15).

*Le parkinsonisme tardif* est le terme généralement utilisé pour les patients qui développent un syndrome parkinsonien suite à l'exposition aux DRBA et chez qui les symptômes persistent malgré l'arrêt du traitement (15). Cette catégorie est controversée.

Certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe en réalité chez ces patients une véritable maladie de Parkinson (MP) sous-jacente à l'état subclinique, simplement précipitée par l'exposition aux DRBA (15). D'autres auteurs évoquent le développement d'une véritable MP en lien avec la prise de neuroleptiques. Si l'on considère qu'il s'agit bien d'entités distinctes, il n'est cependant pas possible cliniquement de différencier une MP d'un syndrome parkinsonien tardif. Dans ce contexte précis, la réalisation d'un DATscan peut être utile. Cet examen scintigraphique étudie l'intégrité des voies nigrostriées

présynaptiques : s'il est normal, l'hypothèse d'un syndrome tardif apparaît plus probable.

*Les dyskinesies tardives* ou dyskinesies oro-bucco-linguales (15) correspondent à des mouvements rythmiques, répétés, stéréotypés de la face, de la bouche et de la langue, parfois associés à des mouvements du tronc et des extrémités. Cliniquement, l'on observe des mouvements de mâchonnement, de moue et de protrusion linguale.

Ces dyskinesies sont plus fréquentes chez la femme et les sujets âgés (16).

Les dystonies tardives sont des contractions musculaires involontaires, lentes et soutenues qui peuvent affecter la face, la région cervico-céphalique (dystonie cervicale), le tronc ou les membres. Il existe des formes focales ou généralisées et, dans les deux cas, elles ne sont pas distinguables sur base clinique des dystonies idiopathiques (15). Les formes cervicales sont fréquentes, de même que les dystonies oro-mandibulaires; en revanche, les formes généralisées (qui peuvent évoluer jusqu'à l'opisthotonos) sont plus rares. Le syndrome de Meige (syndrome associant un blépharospasme et une dystonie oro-mandibulaire) peut être idiopathique sporadique mais peut également représenter l'une des formes d'expression des dystonies tardives (17).

Nous avons abordé ce tableau en détail dans un autre article (18).

Chez l'enfant, ces dystonies se résolvent souvent après l'arrêt du traitement causal (comme on l'observe notamment après exposition durant de nombreuses années aux DRBA pour le traitement de tics) mais cela est rarement le cas chez l'adulte chez qui les mouvements anormaux peuvent persister de nombreuses années (16, 19).

Les autres ST (stéréotypies, tremblements, tics, myoclonies,...) sont moins souvent rencontrés en médecine générale et en médecine d'urgence. Ils sont pris en charge en consultation spécialisée de Neurologie et représentent souvent un défi pour le clinicien.

### PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Qu'il s'agisse des réactions aiguës ou de syndromes tardifs, la première étape consiste en l'interruption de la molécule en cause. Ceci n'est guère aisé lorsque le patient souffre d'une affection psychiatrique requérant un traitement neuroleptique au long cours. Dans ce cas et si l'état du patient le nécessite, on privilégiera

**Tableau II. La prise en charge des mouvements anormaux iatrogènes aigus**

	Traitements médicamenteux	Prise en charge
Les réactions dystoniques aiguës	Anticholinergiques IM ou IV : - Biperidène 2,5 à 5 mg - Proxycyclidine 5 à 10 mg - Trihexyphénidyle 2,5 à 5 mg - Diphényldramine 25 à 50 mg	Injections répétées nécessaires en raison de la courte demi-vie
L'akathisie aiguë	- Anticholinergiques - Bêta-bloquants : propranolol 80 à 120 mg par jour - Benzodiazépines - Amantadine. - Mirtazapine 7,5 mg à 45 mg par jour - Clonidine	
Le syndrome malin des neuroleptiques	- Agents dopaminergiques - Diazépam - Dantrolène	Surveillance rapprochée aux soins intensifs : uniquement en cas de troubles dysautonomiques; risque de rechute si les traitements anti-dopaminergiques sont diminués trop rapidement
Le syndrome sérotoninergique	Arrêter le traitement en cause : permet une récupération dans les 24h	Surveillance aux soins intensifs uniquement en cas de troubles dysautonomiques

**Tableau III. La prise en charge des syndromes tardifs**

Traitements du syndrome tardif	Doses	Effets indésirables potentiels	Syndrome clinique
Tétrabénazine (dépléteur dopaminergique)	12,5 à 100 mg par jour	- Somnolence - Syndrome parkinsonien - Dépression - Akathisie	Syndromes tardifs
Amantadine (antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate : NMDA)	100 à 300 mg par jour	- Nausées - Somnolence - Hypotension artérielle - Hallucinations	Syndromes tardifs Particulièrement efficace dans les dyskinésies induites par lévodopa
Anticholinergiques	Dépend de la molécule	- Sécheresse buccale - Crise de glaucome - Constipation - Dysurie - Aggravation de troubles cognitifs - Psychose - Aggravation des dyskinésies tardives	Dystonies tardives
Baclofène (agoniste du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique : GABA <sub>B</sub> )	10 à 80 mg par jour	- Nausées - Somnolence - Hypotension artérielle - Hallucinations	Dystonies tardives
Toxine botulinique	Selon les muscles injectés et la tolérance du patient	Parésie du muscle injecté, possibles ptosis, troubles de déglutition, head drop, ...	Dystonies tardives, en particulier le blépharospasme et la dystonie cervicale
La stimulation cérébrale profonde (Deep Brain Stimulation : DBS) : stimulation du globus pallidus interne	/	- Troubles psychiatriques - Complications en relation avec le matériel chirurgical (infection, hématome intracérébral, ...)	Dyskinésies tardives réfractaires aux traitements médicamenteux

l'instauration d'un neuroleptique atypique. Ce groupe de molécules présente l'avantage d'une moindre affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 par comparaison aux neuroleptiques typiques et est donc moins susceptible d'entraîner des MAI (20, 21) bien que le risque ne soit pas nul pour autant (21). Il s'agit par exemple de l'aripiprazole, qui possède en outre un effet agoniste partiel, de la clozapine, de l'olanzapine ou encore de la quétiapine (22). Par ailleurs, l'exposition préalable à un agent typique majore le risque de développement d'un MAI sous neuroleptique atypique (22).

La prise en charge des MAI aigus présente certaines particularités, résumées dans le **Tableau II** (2). L'administration d'un traitement anticholinergique est généralement requise (prométhazine lorsqu'elle est disponible, trihexyphénidyle), d'abord par voie parentérale et ensuite par voie orale (phase de soutien).

La prise en charge des ST est exposée dans le **Tableau III** (3, 5, 21).

## CONCLUSIONS

Les mouvements anormaux sont classiquement associés à diverses maladies génétiques rares et à de multiples affections neurodégénératives mais peuvent aussi être fréquemment observés en médecine générale et d'urgence dans un contexte iatrogène, suite à l'exposition à divers agents bloqueurs dopaminergiques. Compte tenu de similitudes cliniques avec d'autres entités, généralement idiopathiques, c'est une anamnèse soigneuse qui conduit au diagnostic. L'interrogatoire médicamenteux doit donc être particulièrement minutieux, quasi obsessionnel.

Les MAI aigus peuvent mettre en jeu le pronostic vital et sont redevables d'une attitude thérapeutique urgente; en revanche, les ST sont responsables d'une invalidité fonctionnelle à long terme et demeurent difficile à traiter.

La prescription de neuroleptiques et autres DRBA doit donc être pondérée, justifiée et limitée à la plus courte période nécessaire. La survenue potentielle de MAI n'est pas prévisible, ni leur sévérité, et leur occurrence doit conduire à une révision du schéma de traitement dès que possible.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Friedman JH. Movement disorders induced by psychiatric drugs that do not block dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;**79**:60-4.
2. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;**20**(Suppl1):S108-12.
3. Aquino CC, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;**20**(Suppl1):S113-7.
4. Susatia F, Fernandez HH. Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol* 2009;**11**:162-9.
5. Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011;**87**:132-41.
6. Rajan S, Kaas B, Moukheiber E. Movement disorders emergencies. *Semin Neurol* 2019;**39**:125-36.
7. D'Abreu A, Akbar U, Friedman JH. Tardive dyskinesia: epidemiology. *J Neurol Sci* 2018;**389**:17-20.
8. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;**21**:151-6.
9. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS spectrums* 2013;**18**:5-20.
10. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord* 2012;**27**:1205-15.
11. Rissardo JP, Caprara AL. Carbamazepine-, Oxcarbazepine-, Eslicarbazepine- associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol* 2020;**43**:66-80.
12. Factor SA, Burkhard PR, Caroff S, et al. Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture. *Lancet Neurol* 2019;**18**:880-90.
13. Morgan JC, Sethi KD, Kapil D, et al. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;**4**:866-76.
14. Ortí-Pareja M, Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, et al. Drug-induced tardive syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 1999;**5**:59-65.
15. Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes. *J Neurol Sci* 2018;**15**:389-10-6.
16. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord* 1986;**1**:193-208.
17. Pandey S, Sharma S. Meige's syndrome: History, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci* 2017;**372**:162-70.
18. Marx B, Depierreux F. Comment j'explore...un blépharospasme. *Rev Med Liege* 2021;**76**:697-700.
19. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* 1998;**121**:2053-66.
20. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-Year studies. *Am J Psychiatry*. 2004;**161**:414-25.
21. Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother* 2009;**10**:2883-96.
22. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;**17**:330-40.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Marten L, Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : Laurie.marten@chuliege.be