

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

La dyskinésie tardive induite par les antipsychotiques

Quels sont les traitements actuels et les
perspectives d'avenir ?

Auteur : Hallemans Stéphane
Promoteur : Hermans Emmanuel
Année académique 2019 - 2020
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement mon promoteur, le Professeur Emmanuel Hermans, qui m'a aidé tout au long de la réalisation de mon mémoire en m'apportant de nombreux conseils pertinents.

Je remercie ma maître de stage, Madame Frédérique Laime, pour son enseignement et son accompagnement lors de cette dernière année d'étude. Merci également à sa pharmacienne adjointe, Madame Stéphanie Kemp.

Je remercie le Professeur Christoph Correll qui m'a transmis de précieux articles.

Je remercie l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité qui m'a fourni les statistiques sur la consommation des antipsychotiques en Belgique.

Enfin, je remercie ma famille et surtout mes parents, qui m'ont soutenu pendant tout mon parcours universitaire.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Table des matières

Liste des abréviations	1
1) Introduction	2
1.1) La dyskinésie tardive : généralités	2
1.2) Intérêt actuel pour la dyskinésie tardive	3
2) Étiologie de la dyskinésie tardive	4
2.1) Morphologie cérébrale et neurotransmetteurs	4
2.1.1) Les voies dopaminergiques	4
2.1.2) La dopamine et les transporteurs vésiculaires des monoamines	5
2.1.3) Implication des récepteurs dopaminergiques	6
2.2) Mécanisme(s) d'action(s) intervenant(s) dans la dyskinésie tardive	7
2.3) Les antipsychotiques, principaux responsables de ces manifestations	9
2.3.1) Les indications des antipsychotiques	9
2.3.2) Présentation des antipsychotiques de première et de deuxième génération, et actions différentes sur les récepteurs	10
2.3.3) Épidémiologie et influence sur les dyskinésies tardives	12
2.4) Facteurs de risques du développement d'une dyskinésie tardive	14
3) Perspectives thérapeutiques	15
3.1) Stratégies et prévention de la dyskinésie tardive	15
3.2) Médications	20
3.2.1) L'arrivée des nouveaux inhibiteurs des transporteurs vésiculaires des monoamines (spécifiquement VMAT2)	20
3.2.1.1) Premier traitement intervenant sur ces transporteurs : la tétrabénazine	21
3.2.1.2) Nouveaux traitements intervenants avec ces transporteurs : la valbénazine et la deutétrabénazine	23
A) Présentation des deux molécules	23
B) Études parmi lesquelles les études « KINECT »	24
C) Recommandations actuelles pour ces médicaments	27
3.2.2) Autres médications potentiellement intéressantes	30
3.2.3) Pistes récentes : thérapies d'avenir ?	34
4) Conclusion	38
Méthodologie	40
Bibliographie	41

Liste des abréviations

5-HT = sérotonine (= 5-hydroxytryptamine), sérotoninergique

ACh = acétylcholine

AIMS = score ‘Abnormal Involuntary Movement Scale’

AP = antipsychotique(s)

APA = American Psychiatric Association

APG = antipsychotique(s) de première génération (= classiques)

ASG = antipsychotique(s) de seconde génération (= atypiques)

BDNF = facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BDZ = benzodiazépine(s)

CYP = cytochrome P450

DA = dopamine, dopaminergique

DT = dyskinésie(s) tardive(s)

DTBZ = deutétabénazine

EGb = extraits de ginkgo biloba

FDA = Food and Drug Administration

GABA = acide gamma-aminobutyrique

GCI-TD = score ‘Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia’

LT = L-théanine

MAO = monoamine oxydase

MMV = mouvement(s) de mastication vide

NA = noradrénaline, noradrénergique

NNH = ‘number needed to harm’

NNT = ‘number needed to treat’

NO = monoxyde d’azote

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

SCP = stimulation cérébrale profonde

SEP = symptômes extrapyramidaux

SNC = système nerveux central

TBZ = tétabénazine

USA = États-Unis d’Amérique

VBZ = valbénazine

VMAT 1 et 2 = transporteur(s) vésiculaire(s) des monoamines 1 et 2

1) Introduction

1.1) La dyskinésie tardive : généralités

Une **dyskinésie** peut être définie comme « *une anomalie de l'activité musculaire se traduisant par la survenue de mouvements anormaux ou par une gêne dans les mouvements volontaires, leur conférant un aspect anormal* » (Larousse).

Les dyskinésies qui concernent ce mémoire sont les dyskinésies d'origine médicamenteuse. Elles se répartissent en deux types dépendants de leur délai de survenue : les dyskinésies aigües et les dyskinésies tardives. Les dyskinésies aigües apparaissent dans les 24 à 48 heures qui suivent la prise d'un médicament tel qu'un antipsychotique (AP) alors que les dyskinésies tardives apparaissent après un minimum de 3 mois d'utilisation d'AP et se traduisent par des mouvements anormaux durant au moins 4 semaines. Chez les personnes de plus de 60 ans, la dyskinésie tardive peut survenir après 1 mois de traitement (Seigneurie et coll. 2016).

La **dyskinésie tardive** (DT) est une pathologie motrice de type extrapyramidal¹ qui peut se manifester lors d'un **traitement prolongé** par antagonistes de la dopamine (dont les AP) ou après l'arrêt de ceux-ci. Elle s'exprime surtout par des torsions et protrusions de la langue, ainsi que par des mâchonnements et des contractions des lèvres (elle s'exerce donc particulièrement au niveau de la musculature oro-faciale). Des mouvements involontaires au niveau du corps et des extrémités (tronc, bassin, chevilles, orteils et doigts) sont également possibles. En plus des mouvements involontaires répétitifs, les patients peuvent éprouver des difficultés respiratoires, des troubles de la déglutition et une difficulté de parler (Rana et coll. 2013, Waln et Jankovic 2013, Anusa et coll. 2018). Puisque les taux de rémission sont inférieurs à 20 % après le retrait du traitement, la DT est majoritairement irréversible (Elkurd et Bahroo 2019).

La DT n'est pas liée à une seule classe de médicaments. Ce mémoire va s'intéresser à la **dyskinésie tardive induite par les antipsychotiques** car la majorité des cas notifiés de DT « *drogue-induites* » sont rattachés à l'utilisation de ces médicaments. D'autres médicaments tels que le métoclopramide (neuroleptique indiqué dans les nausées), l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique), la fluoxétine (antidépresseur inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine) et la phénytoïne (anticonvulsivant) sont aussi impliqués dans la survenue de DT (Waln et Jankovic 2013, Cornett et coll. 2017).

¹ Extrapyramidal = Fait référence au système extrapyramidal, faisant partie du système moteur, qui joue un rôle prépondérant dans la régulation et la coordination de certains mouvements du corps. Anusa, A. M., Thavarajah, R., Nayak, D., Joshua, E., Rao, U. K., et coll. (2018). "A Study on Drug-Induced Tardive Dyskinesia: Orofacial Musculature Involvement and Patient's Awareness." *J Orofac Sci* 10(2): 86-95.

1.2) Intérêt actuel pour la dyskinésie tardive

L'**augmentation** continue de l'espérance de vie et du nombre de patients sous **antipsychotiques** fait de la DT une question importante de santé publique (Anusa et coll. 2018). En dix ans, les prescriptions d'AP ont plus que triplé (Caroff et coll. 2018). Par ailleurs, les AP sont fréquemment prescrits pour des indications « off-label », c'est-à-dire pour des indications pour lesquelles le médicament n'a pas reçu d'autorisation officielle de mise sur le marché. Certains patients sont traités par AP dans le traitement de leur dépression majeure, de leur anxiété, des insomnies, d'autisme ainsi que de troubles de l'attention avec hyperactivité (Correll et coll. 2017, Quik et coll. 2019, Ricciardi et coll. 2019).

Si l'usage des AP s'élargit, ces substances sont également prescrites sur une longue durée. La DT réduit la **qualité de vie** des patients et entraîne une élévation de la mortalité. Le plus souvent, la vie sociale et affective des patients est impactée. En effet, ces patients sont victimes de symptômes physiques qui les isolent fortement. Cette affection peut être associée à des troubles de la cognition et du comportement (Seigneurie et coll. 2016, Correll et coll. 2017, Caroff et coll. 2018, Patterson-Lomba et coll. 2019). La DT est donc souvent corrélée à des tableaux cliniques compliqués et peut handicaper davantage le patient déjà affecté par sa pathologie et sa lourde médication.

L'hypothèse de l'apparition de la DT repose surtout sur un mécanisme lié à la dopamine. Pendant de nombreuses années, peu de solutions efficaces étaient disponibles pour le traitement de la DT. La tétrabénazine a été testée de façon expérimentale dans la DT mais n'a pas apporté le bénéfice attendu (Caroff et coll. 2018, Solmi et coll. 2018). Récemment, l'arrivée de deux **nouvelles molécules** sur le marché a engendré un regain d'intérêt pour l'étude de la DT. La valbénazine (Ingrezza®, *Neurocrine Biosciences*) ainsi que la deutétrabénazine (Austedo®, *Teva Pharmaceuticals*) ont été approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis d'Amérique (USA) pour le traitement de la DT chez les adultes (FDA 2017, Russak et Bednarczyk 2019). La valbénazine a été analysée lors des études principales dénommées « KINECT », notamment à l'aide de l'échelle AIMS (voir annexe 1), une échelle qui va permettre d'aider au dépistage de la DT et à l'évaluation des médications (Hauser et coll. 2017). Ces deux molécules pourraient redonner espoir aux patients et aux cliniciens qui tentent de traiter cette pathologie.

Méritent-elles pour autant leur place dans l'arsenal thérapeutique ? Que pouvons-nous dire de leurs balances bénéfiques/risques ? Y a-t-il d'autres molécules potentiellement intéressantes ? Quelles sont les stratégies à adopter ?

Ce mémoire a un double objectif :

- Premièrement, il s'agit **d'expliquer** ce qu'est **la dyskinésie tardive** et de **remettre à jour les connaissances** à propos de cette pathologie. Nous allons nous intéresser à l'étiologie de la DT, c'est-à-dire les causes et facteurs à l'origine de celle-ci. Nous aurons l'occasion de faire un bref rappel concernant la dopamine, les voies dopaminergiques et ses récepteurs. Les hypothèses du mécanisme d'action, l'implication des AP et les facteurs de risques seront abordés.
- Deuxièmement, il s'agit de récolter les informations d'une multitude de publications scientifiques afin de définir quelles sont actuellement les **approches optimales** au niveau **préventif et curatif** ainsi que de faire le point sur les **perspectives d'avenir** : Y a-t-il des médicaments réellement efficaces ? Existe-il des outils/mesures pour prévenir et mieux gérer la DT ? Quelles sont les études en cours ? Quelles sont les pistes à explorer ?

2) Étiologie de la dyskinésie tardive

2.1) Morphologie cérébrale et neurotransmetteurs

2.1.1) Les voies dopaminergiques

Le cerveau contient un réseau complexe de **neurones** transportant des neurotransmetteurs dont la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA). Si on inspecte de plus près les neurones spécialisés dans la transmission DA, on voit qu'ils se situent principalement au niveau du mésencéphale ventral (surtout dans la *substance noire* et l'*aire tegmentaire ventrale*) ainsi que dans l'hypothalamus (Beaulier et coll. 2015, Franck et coll. 2015).

Il existe 4 grandes voies dopaminergiques (voir *figure 1*) :

- La voie **mésocorticale** agit sur les fonctions exécutives. Une *hypoactivité* de cette voie cause certains troubles chez les patients notamment un manque d'intérêt, un déficit de l'attention et un sentiment de solitude. Les AP peuvent aggraver ces symptômes négatifs.
- La voie **mésolimbique** renforce les sensations de plaisir. Une *suractivation* de cette voie entraîne des troubles tels que des délires et des hallucinations. Les patients développent des symptômes dits positifs. C'est au niveau de cette voie que l'effet thérapeutique des AP intervient chez les patients délirants, puisqu'ils réduisent cette suractivité.

- La voie **tubéro-infundibulaire** régule la production de prolactine, hormone inhibée par la DA. Les AP augmentent la prolactine puisqu'ils sont antagonistes DA.
- Enfin, la voie **nigrostriée** est celle qui nous intéresse principalement car elle est directement impliquée dans la régulation des mouvements (Stahl 2013/2015, Franck et coll. 2015).

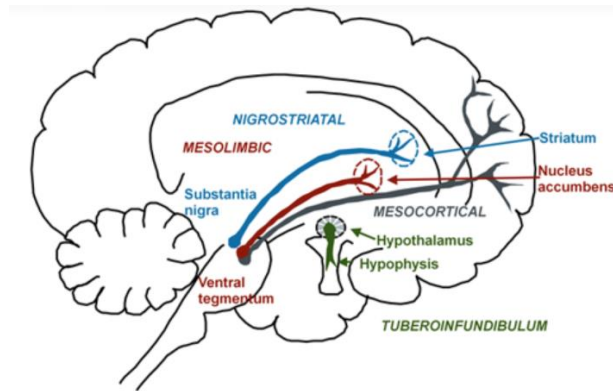


Figure 1 : Les quatre voies dopaminergiques dans le cerveau (Leucht et coll. 2011-2012).

- La voie nigrostriée est constituée par des neurones DA qui proviennent de la **substance noire** (ou substantia nigra) et se projettent vers le **striatum** au niveau des noyaux gris centraux. Les AP favorisent un *déficit de l'activité* DA entraînant des effets moteurs dits « extrapyramidaux » (SEP) de type akinésie alors qu'une *hyperactivité* de la DA engendre des manifestations dyskinétiques. Il est interpellant de constater que la prise prolongée d'AP peut entraîner de la dyskinésie tardive (Stahl 2013/2015, Franck et coll. 2015).
- Les **noyaux gris centraux** (ou ganglions de la base) se regroupent en quatre structures cérébrales : le *globus pallidus*, le *noyau sous-thalamique*, le *striatum* et la *substance noire*. Ces structures régulent l'initiation, l'amplitude et la direction des mouvements volontaires. On distingue deux trajets de neurones : une voie directe activatrice avec un signal « go » et une voie indirecte inhibitrice avec un signal « stop » (voir après) (Seigneurie et coll. 2016, Anusa et coll. 2018).

2.1.2) La dopamine et les transporteurs vésiculaires des monoamines

La **dopamine** est la molécule clé impliquée dans l'apparition de la DT. Il s'agit d'un neurotransmetteur synthétisé au niveau des neurones DA du système nerveux central (SNC) à partir de la lévodopa. La lévodopa est issue de la tyrosine, acide aminé synthétisé par notre organisme (Stahl 2013/2015). En plus de son action sur les mouvements, la DA est impliquée dans les phénomènes de plaisir, de récompense et joue un rôle dans la motivation. Elle participe également aux fonctions cognitives et hormonales (Klein et coll. 2019).

Après avoir été synthétisée, la DA est stockée dans des vésicules au niveau présynaptique grâce à un transporteur vésiculaire des monoamines 2 appelé **VMAT2**. Notons l'existence d'un transporteur VMAT1. Ce transporteur VMAT2 est la forme majoritaire au niveau du SNC et se situe uniquement à cet endroit de l'organisme (alors que le VMAT1 est retrouvé au niveau périphérique). Lors d'un signal de neurotransmission, les vésicules libèrent la DA dans la fente synaptique. La DA se lie aux récepteurs postsynaptiques en réponse à ce signal (voir *figure 2a*). Les inhibiteurs du VMAT2 empêchent la recapture des monoamines par les vésicules synaptiques. La DA qui ne passe pas par la protéine VMAT2 est éliminée par la monoamine oxydase (MAO) dans le cytoplasme (voir *figure 2b*) (Stahl 2013/2015, Caroff et coll. 2018, Stahl 2018). Ces mécanismes de transport sont à l'origine des nouveaux traitements de la DT (voir après).

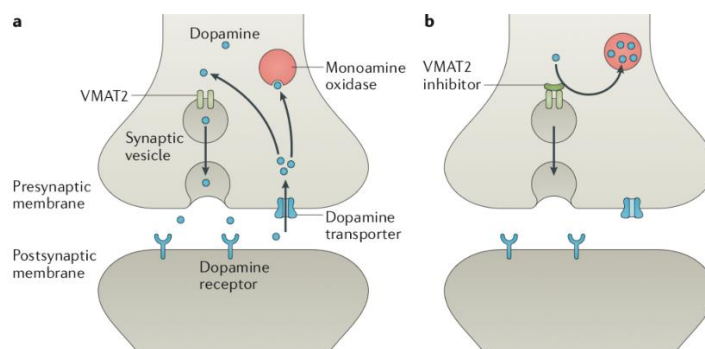


Figure 2 : a) représentation du mécanisme d'action des transporteurs vésiculaires des monoamines 2 et b) influence d'une inhibition du VMAT2 (Niemann et Jankovic 2018).

2.1.3) Implication des récepteurs dopaminergiques

Il existe 2 familles de récepteurs DA : les récepteurs D1 et D2.

D1 regroupe les sous-types D1 et D5 alors que D2 comprend les sous-types D2, D3 et D4.

Les récepteurs D1 agissent sur la motricité mais semblent être moins impliqués dans les phénomènes de DT. Une étude réalisée chez des singes (Gerlach et Hansen 1993) montre que les antagonistes D1 sont susceptibles d'induire des dyskinésies (aussi bien aiguës que tardives) mais dans une moindre mesure en comparaison aux antagonistes D2 purs.

Ce sont les **récepteurs dopaminergiques de type D2**, également impliqués dans les phénomènes moteurs, qui vont particulièrement susciter notre intérêt. Ces récepteurs existent à la fois au niveau présynaptique (en tant qu'autorécepteurs)² et au niveau postsynaptique.

² Autorécepteurs = Récepteurs stimulant la libération de la dopamine lorsqu'ils ne sont pas sollicités. Quand la dopamine vient se fixer, ils empêchent la libération supplémentaire de dopamine. Stahl, S. M. *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*, 4e éd. (trad. Lemoine, P.). Lavoisier Médecine Sciences. Paris, FR: Lavoisier (2013/2015), p. 86-95 et 133-145.

Ils sont couplés à une protéine G inhibitrice, empêchant la formation de messagers secondaires utiles à la transduction du signal (Dierick et coll. 2003, Beaulier et coll. 2015).

2.2) Mécanisme(s) d'action(s) intervenant(s) dans la dyskinésie tardive

La DT est une pathologie neurologique complexe. Différents mécanismes d'actions sont proposés. Le mécanisme exact n'est pas encore certain.

Lorsqu'un patient avec un trouble psychiatrique (comme une schizophrénie) est traité par des AP classiques qui possèdent une action purement anti-dopaminergique D2, il y a un **blocage initial des récepteurs D2** postsynaptiques au niveau de la **voie DA nigrostriée** (voir figure 3). Cela empêche l'action de la dopamine et a pour conséquence l'apparition de **symptômes de type extrapyramidal** chez le patient, symptômes qui peuvent être stoppés à l'arrêt de la médication.

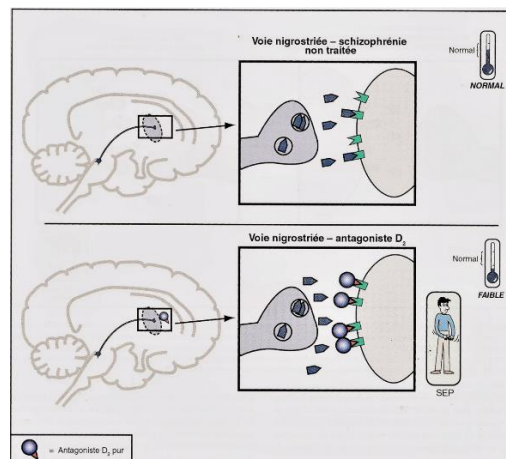


Figure 3 : La voie nigrostriée et les antagonistes D2 (Stahl 2013/2015).

L'hypothèse la plus répandue de mécanisme d'action de la DT est la suivante :

Lorsque la prise d'**antipsychotiques** se fait à **long terme**, on observe un **blocage chronique** des récepteurs D2 postsynaptiques au niveau de la voie DA nigrostriée. La densité des récepteurs D2 augmente au niveau du striatum suite à l'administration des AP de manière prolongée. Cette élévation du nombre des récepteurs améliore le signal dopaminergique. Ces récepteurs D2 deviennent hypersensibles. On parle dès lors d'**up-régulation (régulation positive) des récepteurs D2** (voir figure 4).

À cause de cette hypersensibilité, la dopamine accroît son activité au niveau de la voie nigrostriée, ce qui peut entraîner les **symptômes moteurs** caractéristiques de la **DT**.

En résumé, lors de l'utilisation chronique des AP, on observe une sensibilité intensifiée pour les récepteurs D2. Elle induit une motricité excessive se traduisant par des mouvements

anormaux qui impactent le patient parfois de manière **irréversible**. Cette surexcitation des récepteurs D2 au niveau du striatum peut apparaître relativement **tard** (Stahl 2013/2015, Beaulier et coll. 2015, Chouinard et coll. 2017).

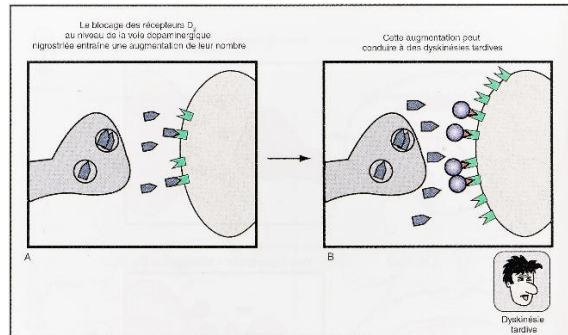


Figure 4 : Mécanisme de la dyskinésie tardive au niveau synaptique (Stahl 2013/2015).

Cette hypersensibilité cause également une inhibition excessive des structures du globus pallidus (interne) et du noyau sous-thalamique. L'activité exagérée des récepteurs D2 entraîne une inhibition élevée des signaux « stop » qui est à l'origine des mouvements anormaux caractéristiques de la DT alors que les signaux « go » (faisant référence aux récepteurs D1) ne sont pas influencés et maintiennent leur rôle d'activateur (Rana et coll. 2013, Waln et Jankovic 2013, Stahl 2018).

Les **animaux de laboratoire** semblent être de bons modèles pour étudier la DT humaine. La majorité des études se basent sur les mouvements de mastication vide (MMV), mimant les symptômes moteurs de la DT chez l'homme (Blanchet et coll. 2012). L'hypothèse de l'hypersensibilité à la DA a été décrite notamment grâce à des données animales. Les chercheurs ont remarqué que les animaux ayant reçu des AP en chronique étaient hypersensibles à certaines molécules à activité agoniste DA telles que la cocaïne ou les amphétamines par rapport à des animaux n'ayant pas reçu ce traitement. Aussi, une hypersensibilité à la DA serait liée à la survenue d'une tolérance pour l'effet du traitement AP suite à des adaptations neuronales. La dyskinésie tardive et l'hypersensibilité à la DA semblent donc intimement liées (Chouinard et coll. 2017, Servonnet et Samaha 2019).

Néanmoins, le mécanisme d'hypersensibilité DA est un sujet qui reste à discuter quant à son implication dans la *persistance* de la DT après l'arrêt du traitement AP. En effet, le nombre de

récepteurs D2 devrait naturellement régresser au fil du temps (on parle de down-régulation) (Waln et Jankovic 2013, Seigneurie et coll. 2016).

Une autre hypothèse de mécanisme des dyskinésies tardives reposerait sur une **toxicité et dégénération neuronale**. Elle résulterait d'une augmentation du stress oxydatif provoqué par la formation de radicaux libres neurotoxiques. Les AP engendreraient une peroxydation lipidique (d'où la production de ces radicaux) et un déséquilibre des systèmes antioxydants. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)³ a fait l'objet de nombreuses études, notamment pour ses propriétés protectrices sur les neurones. Plusieurs études ont montré que chez les patients atteints de DT, le BDNF est moins concentré que chez des patients sans DT. Ce facteur pourrait donc avoir un rôle considérable dans la pathologie puisqu'un patient avec des taux faibles en BDNF aurait un risque plus élevé de DT. Par contre, l'étude de Lee J.G. et coll. n'a pas mis en relation les taux de BDNF et le fait d'avoir une DT (Waln et Jankovic 2013, Miura et coll. 2014, Seigneurie et coll. 2016).

Enfin, la dernière hypothèse envisagée est celle d'une **déplétion en acide gamma-amino butyrique (GABA) ou une diminution de son activité au niveau du striatum**, par exemple suite à des dommages à ses neurones. Une diminution du GABA dans le globus pallidus et la substance noire est corrélée à l'apparition de dyskinésies. Le GABA serait capable d'inhiber les neurones DA. Une altération de l'équilibre DA/GABA pourrait être à l'origine de DT, puisqu'une diminution de GABA entraîne une élévation DA (Rana et coll. 2013, Cornett et coll. 2017).

Il ne semble pas y avoir de cause exclusive à la DT. Celle-ci semble **multifactorielle** (plusieurs mécanismes imbriqués ensemble seraient à l'origine de la DT).

2.3) Les antipsychotiques, principaux responsables de ces manifestations

2.3.1) Les indications des antipsychotiques

Dans les années 1950, l'arrivée des premiers neuroleptiques a été à l'origine des premières observations de DT (Soares-Weiser et coll. 2018). Les AP atypiques, plus répandus aujourd'hui, sont arrivés quelques années plus tard. Les AP sont indiqués dans divers troubles

³ BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) est un peptide (neurotrophine) ayant un rôle dans la croissance, la survie et la différenciation neuronale. Le BDNF joue également un rôle dans la plasticité neuronale dopaminergique.

Miura, I., Zhang, J. P., Nitta, M., Lencz, T., Kane, J. M., et coll. (2014). "BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis." *Schizophr Res* 152(2-3): 365-372.

psychiatriques tels les **psychoses** (par exemple, dans la schizophrénie) et les troubles **bipolaires** (surtout dans les épisodes maniaques). Les AP ne sont pas indiqués dans les psychoses associées à la maladie de Parkinson car ils peuvent engendrer des troubles similaires à cette pathologie neurodégénérative, on parle alors de parkinsonisme (CBIP).

2.3.2) Présentation des antipsychotiques de première et de deuxième génération, et actions différentes sur les récepteurs

On classe habituellement les AP (ou neuroleptiques) en deux groupes :

D'abord, les AP dits « **classiques** » (ou APG) qui comprennent les benzamides (tiapride), les butyrophénones (halopéridol), les diphénylpipéridines (pimozide), les phénothiazines (lévomépromazine) et les thioxanthènes (flupentixol).

Ensuite, les AP dits « **atypiques** » (ou ASG) qui se distinguent du premier groupe par leur action combinée sur la DA et la 5-HT. Dès lors, leurs propriétés pharmacologiques diffèrent. Parmi les ASG, on peut citer l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, etc. (CBIP).

Aucun antipsychotique n'échappe au risque d'induire une DT.

On considère habituellement que les ASG entraînent moins d'effets secondaires (dont la DT) que les APG (CBIP).

Les **APG** entraîneraient plus de DT à cause de leur blocage très puissant des récepteurs dopaminergiques et de l'absence d'activité sur les récepteurs sérotoninergiques.

Par contre, les **ASG** possèdent une affinité moindre pour les récepteurs DA (exception faite pour l'aripiprazole) et exercent une action antagoniste (degré d'intensité différent d'une molécule à l'autre) sur les récepteurs sérotoninergiques, principalement les récepteurs 5-HT_{2A}. La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} module l'activité des neurones DA, en augmentant le nombre de ces neurones dans le striatum. La 5-HT va stimuler la libération de glutamate (au niveau de ses récepteurs 5-HT_{2A}), stimulant à son tour le GABA qui peut inhiber ces neurones DA. Si, comme les ASG, on empêche l'action des récepteurs 5-HT_{2A} alors on favorise la libération de dopamine et on favorise la réduction des SEP. Le risque de DT semble donc moindre mais reste tout de même variable d'un ASG à l'autre. En fonction de leur affinité pour les récepteurs DA, le risque sera différent. Par exemple, la clozapine et la quétiapine possèdent moins d'affinité pour ces récepteurs que l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone (Stahl 2013/2015, Divac et coll. 2014).

L'occupation des récepteurs par les antipsychotiques

Richtand et ses collaborateurs (Richtand et coll. 2007) montrent que les **APG** ont une affinité pour les **récepteurs D2** directement corrélée à leur dose efficace. Plus l'affinité est grande, plus l'action est importante. En observant les valeurs récoltées, on voit que la p-valeur est équivalente à 0,046. Cela signifie que l'on peut rejeter l'hypothèse nulle et confirmer la concordance entre l'affinité et la dose efficace. Par contre, les **ASG** voient leur affinité pour ces récepteurs plus réduite. La p-valeur est de 0,311 donc l'affinité des ASG avec les récepteurs D2 est non corrélée à leur dose efficace (voir *figure 5a et 5b*).

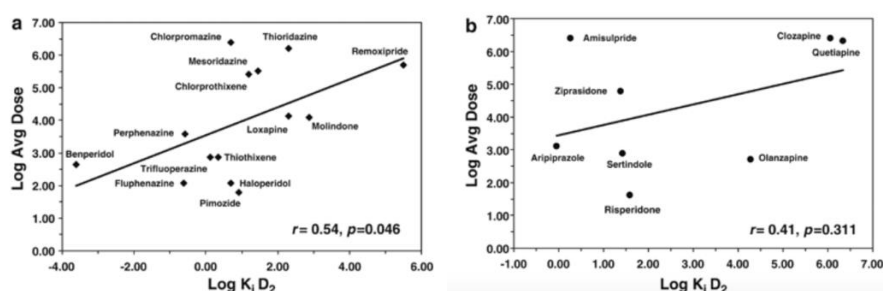


Figure 5 : Efficacité de la dose des AP en fonction de l'affinité pour les récepteurs D2 : a) APG et b) ASG (Richtand et coll. 2007).

En suivant les p-valeurs, les résultats sont non significatifs pour les **récepteurs 5-HT_{2A}**. Ceci dit, les résultats suggèrent que les **ASG** ont une affinité plus grande pour ces récepteurs que pour les récepteurs D2. Cette relation est négative pour les **APG** (voir *figure 6a et 6b*).

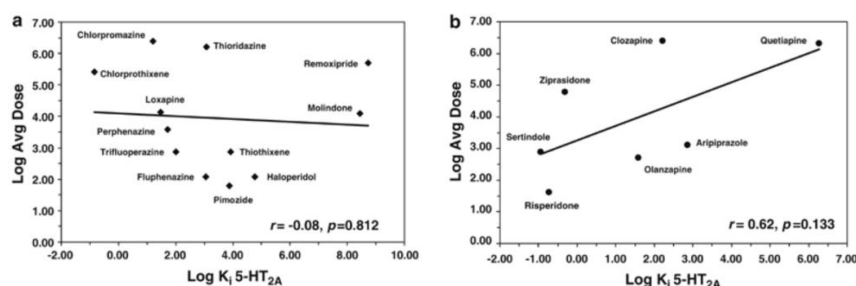


Figure 6 : Efficacité de la dose des AP en fonction de l'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} : a) APG et b) ASG (Richtand et coll. 2007).

Les SEP induits par les AP sont liés au pourcentage des récepteurs D2 occupés par ces médicaments. Via la tomographie par émission de positrons, on constate que les APG ont une occupation des récepteurs D2 entre 70 et 89% alors que les ASG (telle que la clozapine) ont une occupation plus faible, entre 38 et 63%, de ces récepteurs dans les noyaux gris centraux (Farde et coll. 1992). Dans un autre article, les SEP (manifestations aiguës comprises) apparaissent lorsque 75-80% des récepteurs D2 sont occupés. Puisque pour être efficaces, les APG doivent occuper 60-80% de leurs récepteurs D2, cela explique la très forte sensibilité

des APG à induire des SEP. Dans le cas des ASG, la diminution de l'occupation des récepteurs D2, entre autres à cause de leur dissociation rapide, permet à ceux-ci de présenter moins de DT (Divac et coll. 2014). Un taux élevé d'occupation des récepteurs 5-HT2A (et muscariniques M1) par des antagonistes apparentés aurait pour conséquence un risque moindre de développer des troubles du mouvement (Nguyen et coll. 2017).

Ces résultats soutiennent que théoriquement les APG entraînent plus souvent des DT que les ASG. Cependant, le degré d'affinité pour les récepteurs D2 comme explication principale de l'induction de DT est remise en question par certaines études où l'on constate une faible différence de prévalence entre les deux types d'AP (Carbon et coll. 2017).

Qu'en est-il des autres effets secondaires des antipsychotiques de seconde génération ?

Théoriquement plus intéressants pour la DT, les ASG ont également des faiblesses. Ils sont à l'origine d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière. La clozapine entraîne un risque non négligeable d'**agranulocytose** nécessitant des contrôles biologiques réguliers dont le suivi du taux sanguin de globules blancs. Les ASG (tout particulièrement la clozapine et l'olanzapine) peuvent engendrer des **troubles métaboliques** (comme une hyperglycémie et de la dyslipidémie) et induire une prise de poids importante. Par conséquent, il est conseillé de réaliser une biologie fréquente. Une hyperprolactinémie peut être consécutive à la prise de ces médicaments. Certains ASG sont responsables d'une augmentation de l'intervalle QTc pouvant conduire à des arythmies dites « torsades de pointes » (CBIP , Divac et coll. 2014).

2.3.3) Épidémiologie et influence sur les dyskinésies tardives

En Belgique, le nombre de patients sous AP en 2018 était de 368 283 selon les données communiquées par l'*Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité*, soit environ 3,25% de la population belge totale (INAMI 2019). Dans une publication belge, 33% des patients résidant en maison de repos consomment des AP (Oswald et coll. 2014).

Le risque de DT semble également important dans notre pays.

Si certaines études ont donné des informations sur l'**incidence** des DT, la plupart des études donnent des chiffres de **prévalence**.

Qu'en est-il de la différence entre les antipsychotiques de première et deuxième génération ?

Dans une méta-analyse récente (Carbon et coll. 2017), une **prévalence** moyenne de DT de **25,3%** a été calculée. Ce chiffre concerne tant les **APG** que les **ASG**. Avec l'ensemble des

études rassemblées, ils ont démontré qu'il existe une différence significative entre la prévalence de DT induite par les **ASG** de l'ordre de **20,7%** (soit un patient sur cinq) et celle des **APG**, correspondant à **30,0%** (soit un patient sur trois). Néanmoins, ces valeurs sont quantitatives et n'informent pas de la gravité de la DT. Les ASG entraînent habituellement des DT plus légères. En co-administrant un ASG et un APG, on obtient une prévalence intermédiaire de 22,7%. Cela dit, il faut rester prudent face à cette valeur car elle se base sur moins de sources.

L'autre publication importante de Carbon M. et coll. montre une **incidence** de **2,6%** avec les **ASG** (dont 1,7% avec l'aripiprazole) contre **6,5%** avec les **APG** (Elkurd et Bahroo 2019). Malgré la diminution du risque de DT avec les ASG, cette affection a tendance à augmenter puisque les ASG sont de plus en plus prescrits (Aggarwal et coll. 2019).

Des chercheurs ont rassemblé les données de l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) entre 1972 et 2015 et se sont limités à 53 antipsychotiques différents (de première ou deuxième génération). Ils ont recensé 3955 cas de DT sur 291112 comptes rendus de patients sous prise d'AP soit **1,4%** des patients de l'étude (Nguyen et coll. 2017). Dans une autre étude, l'**incidence** de la DT vaut **0,25%** au cours de l'année pour environ 150 000 patients sous AP (dont plus de 3/4 d'entre eux prennent des ASG) (Patterson-Lomba et coll. 2019). Une association de centres français spécialisés dans la recherche pour la schizophrénie donne une **prévalence** moyenne de DT induite par les AP de **8,3%** (Misdrahi et coll. 2019).

Étonnement, on remarque que l'**incidence** de DT varie fortement d'une étude à l'autre (0,25% à 6,5%). Les chiffres de **prévalence** varient également d'une source à l'autre (8,3% à 30,0%).

Comment expliquer de telles différences dans ces valeurs ?

Il est compliqué d'obtenir des taux de prévalence ou d'incidence comparables. Les études diffèrent quant à leur approche (exemples : critères d'inclusion et d'exclusion, durée de l'étude, profil des patients, antipsychotiques choisis). Les paramètres doivent être robustes et respectés afin d'assurer la validité des données (Divac et coll. 2014). Il est intéressant de souligner que les taux de DT **peuvent être biaisés**. À titre d'exemple, les AP qui sont administrés au moment de l'évaluation de la DT peuvent être différents de ceux présents lors du développement de cette affection (Carbon et coll. 2017). Actuellement, il n'existe pas de consensus qui concerne l'épidémiologie de la DT (Patterson-Lomba et coll. 2019).

2.4) Facteurs de risques du développement d'une dyskinésie tardive

Les valeurs d'incidence et de prévalence dépendent également de différents facteurs de risque. Divers paramètres tendent à augmenter le risque de développer une DT :

- Chez les **personnes âgées** (au-delà de 55-60 ans), le risque de développer une DT est 3 à 10 fois plus grand. La DT semble ainsi être plus sévère et la possibilité de rémission plus faible. Être de **sexe féminin** entraîne également un risque plus important d'exposition à la DT (il y a 1,7x plus de femmes que d'hommes atteints). Les femmes ménopausées (relation entre l'âge et le sexe) sont d'autant plus à risque (Dierick et coll. 2003, Seigneurie et coll. 2016) puisque les œstrogènes, en carence après la ménopause, seraient des facteurs de protection (Waln et Jankovic 2013).
- Selon la région géographique, les taux de DT peuvent varier en fonction de l'**origine ethnique**. Par exemple, la *prévalence* est de 31,3% aux USA et de 17,3% en Asie. Être asiatique semble constituer un facteur protecteur. Les **afro-américains** seraient plus à risque de DT que les patients caucasiens et asiatiques (Carbon et coll. 2017, Cornett et coll. 2017, Solmi et coll. 2018).
- Certains patients présentent des **maladies/troubles** qui prédisposent aux DT. Par exemple, les patients **diabétiques**, ceux atteints de troubles mentaux (sous-jacents), ceux ayant un historique de SEP, les déficients intellectuels et les cérébrolésés sont plus à risque de DT. Curieusement, un patient bipolaire ou dépressif sous AP serait moins à risque de développer une DT qu'un schizophrène. La **schizophrénie** apparaîtrait à elle seule comme un facteur de risque de DT (Dierick et coll. 2003, Solmi et coll. 2018, Patterson-Lomba et coll. 2019).
- L'**abus de certaines substances** constitue également un risque pour le patient. Une consommation excessive d'**alcool** et/ou de cocaïne favoriserait le développement d'une DT. Être fumeur de cigarettes a également été décrit comme un facteur de risque (Seigneurie et coll. 2016, Cornett et coll. 2017, Solmi et coll. 2018).
- En regardant les données de **pharmacogénomique**, on voit que certains polymorphismes génétiques peuvent augmenter le risque de DT. Le gène Val66Met est le polymorphisme du BDNF le plus étudié. Les caucasiens portant l'allèle Met sur le BDNF auraient un score AIMS plus élevé et une aggravation plus importante de leur DT (Miura et coll. 2014).

3) Perspectives thérapeutiques

3.1) Stratégies et prévention de la dyskinésie tardive

La **prévention** est une approche **indispensable** pour prendre en charge la DT (Cornett et coll. 2017). Une façon de procéder serait d'examiner le taux d'occupation des récepteurs D2 afin de déterminer le risque de DT. Selon Kapur et coll., des **troubles du mouvement** sont détectés lorsqu'au moins 78% des récepteurs D2 sont occupés par les AP. Si l'on se réfère à ces données, il serait logique que notre choix se porte vers un AP ayant un taux d'occupation inférieur à 78% afin d'éviter toute initiation d'une DT (voir après). Le dosage de la prolactine peut être également utilisé pour estimer les taux d'occupation des récepteurs D2. Une occupation des récepteurs D2 à plus de 72% au niveau du striatum engendre une **hyperprolactinémie**. On peut dès lors suivre le taux de prolactine plasmatique afin de déterminer le taux d'occupation de ces récepteurs par les AP (Chouinard et coll. 2017).

Comment prévenir les dyskinésies tardives si on est sous traitement antipsychotique ?

Les stratégies thérapeutiques proposées sont basées sur les sources suivantes : (Seigneurie et coll. 2016, Correll et coll. 2017, Ricciardi et coll. 2019).

Afin de diminuer le risque de DT, plusieurs stratégies prophylactiques peuvent être mise en place comme :

1) Passer d'un APG vers un ASG

Éviter l'apparition d'une DT peut être une des raisons qui amène les cliniciens à favoriser l'utilisation d'ASG chez les patients psychiatriques (Divac et coll. 2014). En référence aux observations de Kapur (voir ci-dessus), on peut conclure qu'il est préférable de porter son choix sur un médicament de faible affinité pour les récepteurs D2. La clozapine s'avère être un bon choix chez le patient dyskinétique (Tenback et coll. 2015).

Les données issues des études sont insuffisantes pour confirmer l'intérêt de cette stratégie de remplacement. Il n'y aurait pas de réel avantage en terme de sécurité et d'efficacité pour les ASG en comparaison aux APG (Divac et coll. 2014, Elkurd et Bahroo 2019). Cependant, la neurotoxicité semble plus faible avec les ASG, ce qui constituerait un avantage si on se base sur l'hypothèse d'une toxicité induite par stress oxydatif (Carbon et coll. 2017).

2) Utiliser les AP à la plus faible dose efficace pendant la plus petite période possible

On conseille de limiter la dose et la durée maximale du traitement AP, c'est-à-dire de prescrire la posologie minimale efficace, en particulier chez les personnes âgées.

Les résultats de la diminution des doses d'AP sont variables. Les données présentées dans l'étude de Soares-Weiser K. et coll. ne témoignent pas d'une moindre influence de la DT lorsque les doses AP sont réduites. Par contre, dans l'étude de Jeste D.V. et coll., après deux années de retrait des AP, le risque de DT est réduit pour 30-50% des patients (Seigneurie et coll. 2016). Dans une autre étude, les auteurs sont arrivés à la conclusion qu'arrêter une médication AP multiplie par quatre les chances de rémission après 8,5 années (Waln et Jankovic 2013). Par ailleurs, plusieurs études sont en concordance sur le fait que la diminution ou la suppression du traitement AP augmente le risque de faire une rechute et renforcerait même le risque de DT. On constate que les symptômes de la pathologie psychiatrique initiale et/ou de la DT sont exacerbés après un sevrage AP (Carroll et Irwin 2019, Patterson-Lomba et coll. 2019, Ricciardi et coll. 2019). Ces symptômes sont décuplés puisqu'il n'y plus aucun blocage par un antagoniste D2. Les patients qui ne sont pas marqués par des troubles psychotiques, notamment lors de l'utilisation « off-label » des AP, pourraient mieux supporter l'interruption de leur médication. Aussi, plus l'AP est retiré tôt, plus le taux de réussite thérapeutique est élevé (Stahl 2018, Ricciardi et coll. 2019). Néanmoins, n'oublions pas que la DT est souvent irréversible et donc que les symptômes de celle-ci persistent. L'arrêt du traitement AP ne confère dès lors pas beaucoup d'avantages (Elkurd et Bahroo 2019, Patterson-Lomba et coll. 2019). L'utilisation prolongée des AP est à éviter mais parfois, sans alternative médicamenteuse, il n'est pas envisageable de retirer la médication du patient (Waln et Jankovic 2013).

De façon paradoxale, on peut également imaginer augmenter les doses en AP afin d'entraver les récepteurs up-régulés et ainsi permettre une réduction de l'hypersensibilité des récepteurs D2. Ceci permettrait la réduction des symptômes. Cette stratégie n'est que temporaire puisque les symptômes réapparaissent très vite et sont ultérieurement aggravés (Chouinard et coll. 2017, Soares-Weiser et coll. 2018, Stahl 2018).

3) **Privilégier un traitement alternatif quand c'est possible, surtout lorsqu'une dyskinésie précoce est identifiée**

a. Autre type d'antipsychotique

Comme nous venons de le voir, l'arrêt du traitement AP n'est pas réalisable chez tous les patients sous médication puisque le risque de rechute est considérable (Ricciardi et coll. 2019). La thérapie AP reste le premier choix pour traiter une schizophrénie bien qu'elle soit souvent utilisée au long cours (Uhlyar et Rey 2018). La stratégie de substitution vers un ASG

chez un patient dyskinétique sous médication APG est habituellement présentée comme cliniquement pertinente (Seigneurie et coll. 2016).

La clozapine, quasiment dénuée d'effets extrapyramidaux, et la quétiapine seraient de bonnes options en raison de leur plus faible liaison pour les récepteurs D2 (Ricciardi et coll. 2019).

La **clozapine** semble être l'AP à conseiller chez un patient souffrant de DT ou à risque de DT et qui doit recevoir un traitement AP (Cornett et coll. 2017). Le risque de DT est très rare puisque la clozapine a très peu d'affinité pour le récepteur D2. On estime qu'il y a moins d'1 cas de DT pour 10 000 patients (Seigneurie et coll. 2016).

L'aripiprazole et l'olanzapine auraient un avantage léger mais réel sur les DT par rapport aux autres ASG (hors clozapine) (Solmi et coll. 2018).

Quelle place pour les agonistes partiels dopaminergiques ?

L'**aripiprazole** présente une activité pharmacologique particulière vu son action d'agoniste partiel pour la dopamine. Son influence sur la DT n'est pas claire puisque récemment, certains troubles du mouvement ont été rapportés suite à la prise d'aripiprazole (Doval et coll. 2017).

Certaines études ont démontré les bénéfices de l'aripiprazole dans le traitement de la DT alors que d'autres études mettent en relation l'aripiprazole avec une accentuation de la DT.

L'aripiprazole pourrait s'avérer utile en fonction de la situation. À titre d'exemple, on remarque que l'aripiprazole améliore plus la DT qu'il ne l'induit chez les patients schizophrènes (Chen et Tseng 2016).

Par ses propriétés agonistes D2, cette molécule peut minimiser l'up-régulation D2, impliquée dans le processus d'apparition de la DT. On peut également expliquer cette diminution du risque de DT à cause de sa dissociation rapide pour les récepteurs D2. L'aripiprazole montre une amélioration de la DT chez certains patients (Doval et coll. 2017).

Le traitement continu par aripiprazole chez des animaux de laboratoire montre des résultats satisfaisants étant donné que la sensibilité des récepteurs D2, surexprimée pour la DA, a chuté à l'issue de la réduction hypothétique des récepteurs up-régulés (Chouinard et coll. 2017).

Malgré cela, dans une publication rassemblant plusieurs rapports de l'OMS, l'aripiprazole est l'un des ASG pour lequel le plus de troubles du mouvement (dont la DT) ont été déclarés (Nguyen et coll. 2017).

b. Alternative non médicamenteuse

La **stimulation cérébrale** profonde (SCP), au niveau du globus pallidus interne, est une stratégie médicale qui peut être considérée comme une option non médicamenteuse pour la DT selon les guidelines. À l'aide d'électrodes, on cible la fraction interne du globus pallidus (appartenant au système des ganglions de la base) et on envoie des petites impulsions électriques. Dans une étude de Pouclet-Courtemanche H. et coll. comprenant 19 patients, la SCP a montré une amélioration des symptômes de la DT résistante chez 14 de ces patients. Cette technique est réservée pour les cas les plus sévères de DT, pour les patients que l'on n'arrive pas à traiter correctement avec les autres méthodes (Waln et Jankovic 2013, Seigneurie et coll. 2016, Bhidayasiri et coll. 2018).

4) Éviter l'utilisation des AP si le traitement ne rentre pas dans une de ses indications : voir répertoire commenté des médicaments (CBIP)

Utiliser un médicament hors indication n'est pas conseillé, surtout si celui-ci engendre certains effets indésirables importants. Pour rappel, certains médicaments sont employés pour des indications (par exemple, dans l'insomnie ou dans la dépression majeure) qui n'ont pas retenu l'autorisation de mise sur le marché (Correll et coll. 2017).

5) Continuer à évaluer régulièrement le risque de DT

On peut utiliser certains outils (exemple : les scores) afin d'évaluer le risque de DT et d'éventuellement modifier le traitement si le patient a un risque élevé (Correll et coll. 2017). La DT est difficile à diagnostiquer. Souvent, sa prise en charge est retardée à cause d'erreurs diagnostiques, notamment, une mauvaise classification des symptômes moteurs. Le diagnostic de DT est d'autant plus complexe que ces symptômes peuvent être masqués par les AP et se présenter sous forme de manifestations difficilement interprétables. Il est également important de tenir compte de la variabilité inter-individus dans le délai d'apparition de la DT (Patterson-Lomba et coll. 2019). La détection précoce des troubles du mouvement est utile pour prévenir et prendre en charge le plus tôt possible une DT. Ajoutons que si un patient présente des mouvements légers similaires aux symptômes de la maladie de Parkinson, il peut s'agir d'un signe d'alerte annonciateur de la survenue d'une DT (Chouinard et coll. 2017).

Certains outils permettent d'aider les professionnels de la santé à reconnaître les signes qui indiquent une potentielle DT. Les cliniciens peuvent utiliser une échelle permettant d'évaluer si le patient présente certains critères de DT. Un diagnostic différentiel est nécessaire pour

évaluer si les gestes anormaux du patient sont la conséquence de son traitement AP ou signent une DT (Correll et coll. 2017).

- Les critères de Schooler-Kane peuvent contribuer à identifier une DT.

On distingue 3 critères : « avoir été exposé à 3 mois de traitement AP minimum ; présenter des mouvements anormaux et involontaires importants ; ne pas manifester d'autres causes qui pourraient expliquer ces mouvements ».

Si un patient a ces 3 critères, il souffre probablement de DT (Correll et coll. 2017).

- AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) est une échelle utilisée pour évaluer la gravité de la DT induite par les AP et donc les effets d'un traitement sur cette DT (Uhlyar et Rey 2018). L'AIMS va rechercher différents mouvements inhabituels chez le patient qui vont correspondre à un score qui est graduel (0 = aucun à 4 = critique). Cette échelle est constituée de 12 points (voir annexe 1). On va questionner le patient sur la fréquence d'apparition de mouvements oro-faciaux, du tronc et des extrémités (questions 1-7). En fonction du score total de dyskinésie de l'échelle AIMS, on pourra évaluer la sévérité de la DT (Correll et coll. 2017, Solmi et coll. 2018).

L'*American Psychiatric Association* (APA) recommande à tous les patients qui vont recevoir des AP d'être évalués par l'échelle AIMS et de refaire régulièrement une évaluation. L'APA conseille aux patients sous APG d'être dépistés tous les 6 mois et chez les patients sous ASG, de réaliser un examen tous les 12 mois. La surveillance doit être d'autant plus importante lorsque le patient a de nombreux facteurs de risques (voir ci-dessus) (Correll et coll. 2017, Elkurd et Bahroo 2019). Rappelons également l'intérêt du dosage de la prolactine pour déceler un blocage excessif des récepteurs D2 au niveau du striatum par les AP. Ce dosage semble judicieux lors du suivi prolongé d'un traitement AP (Chouinard et coll. 2017).

6) **Surveiller l'apparition d'effets secondaires et informer le patient afin qu'il soit attentif à la survenue de tels effets indésirables**

Le pharmacien a un rôle dans la prévention. Il est de son devoir d'informer des effets secondaires des médicaments, notamment le risque de DT. En ce qui concerne les AP, l'information doit être continue, elle intervient tant avant la prise des AP que durant la prise de ceux-ci (Correll et coll. 2017). Aux USA, des pharmaciens cliniques psychiatriques du *College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists* proposent des formations pour reconnaître les DT chez des patients recevant des AP et pour être capable de fournir des

informations cohérentes sur les stratégies qui peuvent être mises en œuvre pour la prévention et le traitement de la DT (Stoner 2019).

Le pharmacien est en première ligne des soins de santé puisqu'il peut apporter des conseils pertinents aux patients ayant de la DT. Comme exemple de recommandation, le pharmacien peut discuter avec le patient de son entretien bucco-dentaire. À cause de ses mouvements involontaires au niveau de la bouche, la DT peut favoriser les blessures buccales. Un soin dentaire doit donc être conseillé chez tout patient avec DT oro-buccale (Anusa et coll. 2018).

7) **Favoriser la prise de substances possédant une activité anti-oxydante**

En se basant sur l'hypothèse de neurotoxicité, une alimentation riche en antioxydants ou l'administration de compléments à propriétés anti-oxydantes pourrait être bénéfique dans la prévention de la DT (Cornett et coll. 2017).

En guise de résumé

La meilleure stratégie de prévention à adopter pour le management clinique de la DT serait : de mettre en place des mesures prophylactiques en fonction des risques de chaque individu (la connaissance des facteurs de risque est nécessaire), de connaître la dose minimale efficace pour les patients ayant une raison valable de prendre cette médication et de réaliser une surveillance étroite du patient (Dierick et coll. 2003, Patterson-Lomba et coll. 2019).

3.2) Médications

3.2.1) L'arrivée des nouveaux inhibiteurs des transporteurs vésiculaires des monoamines (spécifiquement VMAT2)

Quand la prévention n'a pas suffi et que la DT devient handicapante pour le patient, il est alors nécessaire de se tourner vers une **thérapie médicamenteuse**.

Pourquoi inhiber le VMAT2 est intéressant dans le cadre de la dyskinésie tardive ?

Si on diminue les concentrations en dopamine à l'intérieur des vésicules, alors la quantité de dopamine libérée par ces vésicules dans la fente synaptique sera réduite. L'activité dopaminergique amplifiée suite au blocage prolongé des récepteurs D2 par les AP (en utilisation chronique) est dès lors réprimée par l'inhibition du transporteur vésiculaire (Caroff et coll. 2018). En ciblant le VMAT2, on ne va pas agir de façon directe sur les récepteurs D2.

Grâce à cela, on va éviter de nombreuses complications. En réduisant la libération de DA via l'inhibition de VMAT2, on va entraîner une diminution de l'inhibition des voies neuronales indirectes. On remarque des signaux inhibiteurs « stop » plus importants et des signaux activateurs « go » plus faibles (ceux-ci sont liés aux récepteurs D2 et D1 respectivement). Ceci va permettre de réduire les mouvements involontaires de la DT étant donné que l'activité des signaux « stop » est dominante (voir *figure 7*) (Stahl 2018).

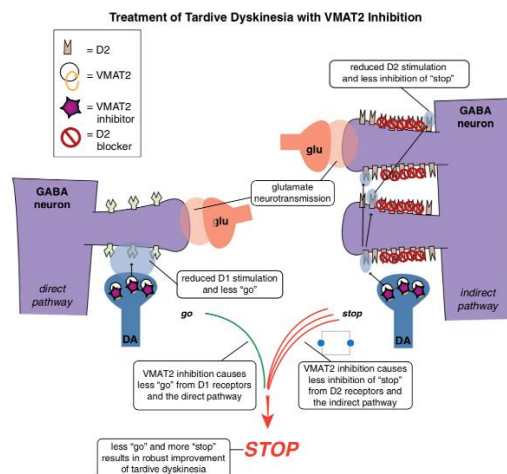


Figure 7 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du VMAT2 dans la DT : influence des signaux « go » (récepteurs D1) et des signaux « stop » (récepteurs D2) (Stahl 2018).

3.2.1.1) Premier traitement intervenant sur ces transporteurs : la tétrabénazine

La tétrabénazine (TBZ) a été approuvée par la FDA, sous le nom de Xenazine®, pour les troubles moteurs dans la maladie de Huntington. Même si elle n'était pas initialement indiquée pour la DT, la TBZ a été utilisée (en « off-label ») dans le traitement de cette affection. Actuellement, la TBZ est disponible en Belgique sous forme de générique : Tetmodis® pour les manifestations de la chorée de Huntington (CBIP , Caroff et coll. 2018). Dans certains pays, comme l'Italie, la DT est une indication de la TBZ (Solmi et coll. 2018).

La **tétrabénazine** (voir *figure 8*) est un inhibiteur réversible du VMAT2 avec lequel elle a beaucoup d'affinité. Elle possède une demi-vie plutôt courte (5 à 10 heures) et requiert donc d'être administrée plusieurs fois par jour. La TBZ est métabolisée par le CYP 2D6. Il faut donc rester vigilant à toute administration concomitante d'inhibiteur de ce cytochrome. La TBZ est transformée en plusieurs métabolites (pourvus d'orientations alphas ou bêtas). Les métabolites de la (dihydro)tétrabénazine lui confèrent son action majeure tandis que d'autres métabolites peuvent être à l'origine d'effets secondaires, en se liant à des récepteurs distincts

de la cible VMAT2. Près de 9 patients sur 10 présentent des effets secondaires avec la TBZ, dont les plus fréquemment rencontrés sont la somnolence/la sédation, le parkinsonisme, l'allongement de l'intervalle QTc, l'hyperprolactinémie, l'insomnie et la dépression avec risque suicidaire. En toute logique, la TBZ devrait être évitée chez les patients ayant des idées suicidaires et/ou qui ne sont pas suffisamment soignés pour leur état dépressif. Un traitement antidépresseur pourrait éventuellement être instauré pour traiter la dépression (CBIP , Caroff et coll. 2018, Solmi et coll. 2018). Un article de Miguel R. et coll. recense que 77,1% des patients atteints de DT (soit 27/35 patients) ont répondu à la TBZ. Cela dit, ce taux ne rejoint pas celui du groupe de patients souffrant de la chorée de Huntington, patients qui ont tous répondu au traitement. Les patients atteints de DT sont ceux qui ont rencontré le plus grand pourcentage d'effets secondaires. Le parkinsonisme et la dépression sont les principaux effets indésirables rencontrés lors de l'étude (Miguel et coll. 2017).

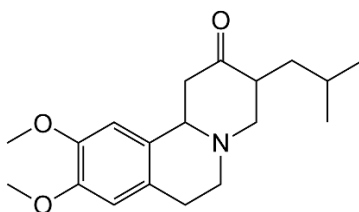


Figure 8 : Structure de la tétrabénazine

La TBZ est potentiellement à risque de provoquer elle-même une dyskinésie tardive. Cependant, à doses usuelles, ce risque est faible (Miguel et coll. 2017, Patel et coll. 2019).

Est-ce un bon choix pour la dyskinésie tardive ?

La tétrabénazine ne dispose d'aucune preuve évidente en terme d'efficacité et de sécurité dans le traitement de la DT (Solmi et coll. 2018).

Ce manque de preuve est notamment lié au fait :

- qu'il n'existe pas d'études randomisées et contrôlées
- qu'il n'y a pas de posologie usuelle de la TBZ
- qu'il existe des différences dans les critères de sélection des patients dans les études
- que les données sur la sécurité du médicament proviennent surtout d'études réalisées pour des pathologies autres que la DT.

Finalement, si l'on suit ces 4 points, la TBZ doit être considérée comme un traitement alternatif peu efficace pour la DT (Caroff et coll. 2018, Solmi et coll. 2018).

La TBZ ne donne pas de résultats significatifs dans l'amélioration de la DT causée par un traitement de 18 semaines d'halopéridol (El-Sayeh et coll. 2018). Elle présente donc un niveau de recommandation faible (Bhidayasiri et coll. 2018).

3.2.1.2) Nouveaux traitements intervenants avec ces transporteurs : la valbénazine et la deutétrabénazine

La valbénazine (VBZ) et la deutétrabénazine (DTBZ) ont été pharmaco-modulées sur base de la structure de la TBZ. Elles possèdent des temps de demi-vie plus élevés. Leurs actions et leurs sécurités respectives semblent meilleures. Nous allons décrire ce que montrent les études afin de déterminer leurs vraies valeurs thérapeutiques dans le cadre d'une DT induite par des AP. Nous caractériserons principalement la VBZ et ses études cliniques « KINECT ».

A) Présentation des deux molécules

Tout comme la TBZ, la **valbénazine** est un inhibiteur sélectif réversible du VMAT2, un antagoniste du VMAT2 qui empêche à la dopamine d'être envoyée dans la fente synaptique et d'interagir avec les récepteurs hypersensibles. Ingrezza® est commercialisée sous forme de sel (valbénazine tosylate), ce qui augmente sa solubilité aqueuse. En ce qui concerne la posologie, on donne habituellement une dose quotidienne de 40mg puis après une semaine, on double cette dose pour aboutir à 80 mg (Solmi et coll. 2018, Uhlyar et Rey 2018, Neurocrine Biosciences 2019). Pourquoi parle-t-on de valbénazine ? Si l'on regarde sa structure, on aperçoit de la valine (voir *figure 9*). L'ajout de valine à la structure initiale permet de modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Après clivage de la valine par hydrolyse de l'ester, la VBZ est métabolisée en isomère (+)-alpha-dihydro de la TBZ. (Solmi et coll. 2018, Stahl 2018, Uhlyar et Rey 2018).

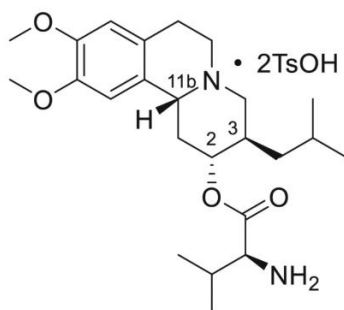


Figure 9 : Structure de la valbénazine : il s'agit d'une prodrogue qui libère une molécule très sélective du VMAT2, l'isomère (+) alpha de la TBZ (Uhlyar et Rey 2018).

L'alpha-dihydrotétrabénazine est donc le métabolite actif de la VBZ.

Contrairement à la TBZ, la VBZ et son métabolite ont un temps de demi-vie qui correspond à environ 20 heures (15 à 22 heures). On ne la donne qu'une seule fois par jour.

Un des avantages avec la VBZ est qu'elle n'a pas d'interaction avec les récepteurs des catécholamines (sérotonine, dopamine, adrénaline), ni les récepteurs histaminergiques et muscariniques. Les effets indésirables sont donc minimes, par opposition à la TBZ, puisque son métabolite ne se lie qu'à sa cible, le VMAT2.

Au niveau de sa métabolisation, la VBZ est substrat du CYP 2D6 et du CYP 3A4/3A5.

L'administration d'un inducteur du CYP 3A4 n'est pas recommandée. Il est aussi recommandé de stopper la prise d'inhibiteurs de MAO puisque la dopamine ne pourra plus être aussi bien éliminée dans le cytoplasme. Lors de problèmes hépatiques ou rénaux sévères, soit il faut éviter la prise de VBZ, soit les doses de cette médication doivent être réévaluées (Solmi et coll. 2018, Uhlyar et Rey 2018, Neurocrine Biosciences 2019).

Ses données au niveau Européen sont limitées. Aucune information n'est disponible auprès de l'Agence Européenne du Médicament car aucun rapport ne fait mention de la valbénazine.

Du côté de la **deutétrabénazine**, on retrouve également la structure initiale de la TBZ à laquelle on a ajouté des groupements deutérium qui sont des isotopes de l'hydrogène stables (cela correspond à de la deutérium tétrabénazine). La DTBZ agit via ses 4 isomères actifs qui ciblent le VMAT2 et certains récepteurs tels que 5-HT7 et D2. Néanmoins, l'ajout de composés deutérés permet d'offrir des avantages à la molécule via : une modification de la clairance (réduite par rapport à de la TBZ), une concentration plasmatique maximale plus faible et une modification dans les voies métaboliques (ce qui réduit la toxicité). De même, on observe que la demi-vie est augmentée tandis que le risque d'effets secondaires est atténué (Solmi et coll. 2018, Stahl 2018, Russak et Bednarczyk 2019).

B) Études parmi lesquelles les études « KINECT »

Les études cliniques « KINECT » (voir *figure 10*) sont les études pionnières qui ont été menées pour démontrer la place de la valbénazine dans le traitement de la DT chez l'adulte. KINECT est la première étude qui a analysé la VBZ à une dose journalière 50 mg (mais aussi à une dose de 100mg/jour). Elle a été suivie par l'essai clinique de phase 2 (KINECT 2) où la VBZ est étudiée avec d'autres dosages (25 ou 75mg/jour) permettant d'observer quel est l'impact d'une variation des doses (Stacy et coll. 2019). C'est la dernière étude (KINECT 3)

qui est principalement abordée dans ce mémoire. Celle-ci a été prolongée par l'étude KINECT 4, après l'autorisation de mise sur le marché de la VBZ.

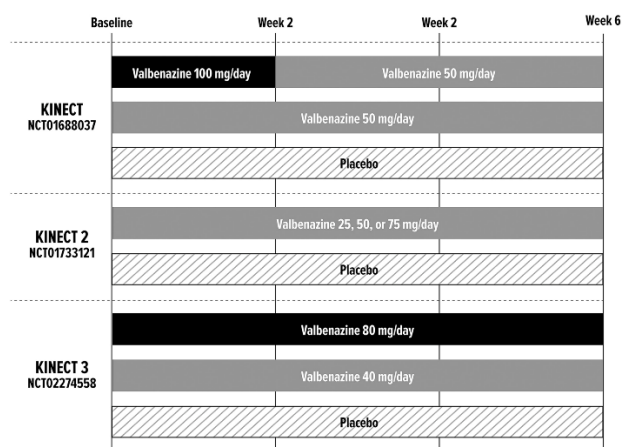


Figure 10 : Présentation des 3 premières phases cliniques « KINECT » (Stacy et coll. 2019).

KINECT 3 : une étude de phase 3 randomisée, en double-aveugle et contrôlée à l'aide d'un placebo pour évaluer le potentiel thérapeutique de la valbénazine dans la DT (Mai 2017)

L'étude KINECT 3 (Hauser et coll. 2017) questionne la place de la VBZ comme traitement de la DT en évaluant les paramètres d'efficacité, de sécurité et de tolérance chez des adultes.

Cette étude de phase 3 a comparé trois groupes :

- le premier où l'on administre de la VBZ à des doses de 40mg,
- le second où les doses de VBZ sont de 80mg,
- le groupe placebo.

Les patients sont assignés aléatoirement à un des trois groupes. Les patients inclus sont caractérisés par une « *dyskinésie tardive modérée ou sévère* » **et** souffrent de « *schizophrénie, de troubles schizo-affectifs et/ou de troubles de l'humeur* ». Un traitement AP a été administré chez 85,5% des patients durant l'essai clinique. Ces médications ont été autorisées pendant l'investigation de l'étude à condition que le traitement AP maintienne le patient stable. Cette étude multicentrique intervient pendant une période de suivi des patients sur six semaines.

Au niveau de l'efficacité, dans l'étude KINECT 3 (Hauser et coll. 2017), les patients ayant reçu de la VBZ à 80 mg/jour (ou à 40 mg/jour) présentent une baisse du score AIMS de base aux semaines 2, 4 et 6 par rapport aux patients qui ont reçu des placebos (voir *figure 11*).

A la 6^{ème} semaine, 40% des patients ayant pris 80mg/jour de VBZ obtiennent une amélioration du score AIMS égale ou supérieure à 50% (voir *figure 12*). Ces résultats sont significatifs, surtout avec la prise journalière de 80mg.

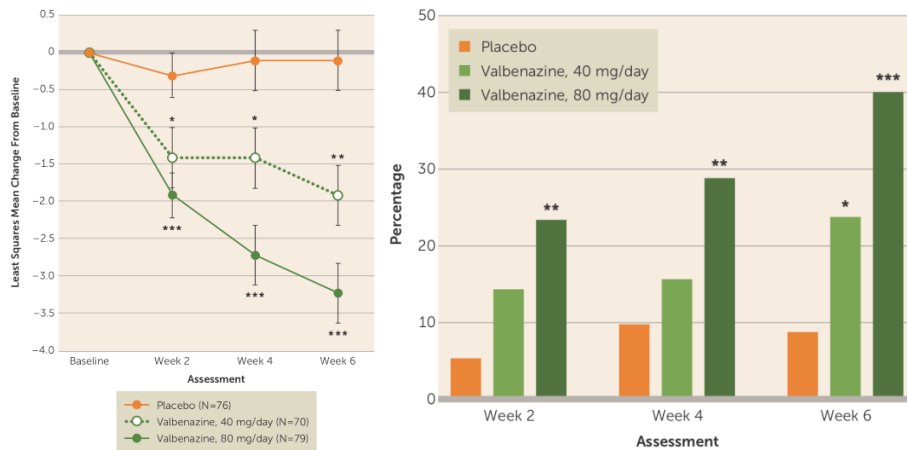


Figure 11 (à gauche): Évolution du score AIMS initial avec : un placebo, de la valbénazine à 40mg/jour et de la valbénazine à 80mg/jour et figure 12 (à droite) : Pourcentage des patients qui ont eu un score AIMS réduit de minimum 50% en fonction du nombre de semaines de traitement (Hauser et coll. 2017)

Les analyses n'incluant que les patients ayant des taux de VBZ détectables, ont également montré un changement du score AIMS ainsi que du score GCI-TD (*Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia*), même si ce dernier semble peu sensible. Avec une dose quotidienne de VBZ à 80mg, les scores indiquent une amélioration de la DT par rapport à des placebos à la semaine 6. L'étude KINECT 3 a pu conforter les résultats précédents issus de la phase 2 (KINECT 2). Dès lors, la VBZ peut être considérée comme traitement potentiel de la DT compte tenu de son efficacité et de sa bonne tolérance.

En comparant la sécurité du groupe placebo par rapport à la moyenne des deux groupes qui reçoivent de la VBZ, on observe que le taux d'apparition d'effets secondaires est assez similaire lors de la prise d'un placebo ou lors de l'administration de VBZ (43,4% vs 45,7%). De façon générale, la valbénazine semble avoir été bien tolérée. Les effets secondaires les plus communément rencontrés avec la VBZ sont la somnolence, les troubles moteurs comme l'akathisie, la sécheresse buccale et de l'arthralgie. Les cas d'idées suicidaires se sont manifestés surtout dans le groupe placebo (5,3% vs 2,6%), ce qui laisse penser que la VBZ

n'augmente pas ce risque. Ils ont défini un NNT (*number needed to treat*) égal à 4 lors d'une prise de 80mg/jour de VBZ à la sixième semaine de traitement. Il faut donc administrer 80mg/jour de VBZ chez 4 patients pour constater un effet thérapeutique chez un autre patient. Le NNT pour 40mg/j de VBZ est de 7. Par contre, le NNH (*number needed to harm*) est égal à 13, si bien qu'il faut donner 80mg/jour de VBZ à 13 patients pour voir l'apparition d'un effet indésirable chez un des patients traités. Le NNH pour 40mg/jour de VBZ est négatif (-32), suggérant un risque plus faible d'effets indésirables par rapport au placebo. Une analyse aux différentes doses de VBZ serait intéressante à envisager...

Ceci dit, l'étude KINECT 3 a des **limites** et ne permet pas d'évaluer les paramètres à long terme puisqu'elle se déroule uniquement pendant 6 semaines. Les chercheurs ont donc réalisé une **prolongation** de l'étude, appelée KINECT 4, afin d'analyser les données pendant une année complète.

Résultats d'études sur des animaux de laboratoire

Lors de tests sur des animaux, aucune génotoxicité n'a été relevée. Néanmoins, on observe une augmentation de la mortalité des nouveau-nés chez les rats et un retard du développement chez les fœtus de lapins lorsqu'on administre la dose journalière recommandée de 80mg. Enfin, de la VBZ a été retrouvée dans le lait de rats à des doses situées entre 8mg et 96mg. En raison du manque de données, on déconseille d'utiliser la valbénazine lors de la grossesse et au cours de l'allaitement (Neurocrine Biosciences 2019).

C) Recommandations actuelles pour ces médications

- a. Face aux résultats, il est nécessaire de rester prudent.

Les preuves en faveur de l'utilisation de VBZ ou de DTBZ semblent limitées car il n'existe pas un large nombre d'études contrôlées actuellement (Patel et coll. 2019). Il faut noter que la majorité des études qui évaluent la VBZ et la DTBZ sont sponsorisées par les industries pharmaceutiques. Des biais peuvent être présents (Solmi et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019).

- b. Cependant, plusieurs publications sont favorables à l'instauration des nouveaux traitements qui ciblent le transporteur VMAT2, surtout pour la valbénazine.

Rappelons que l'étude KINECT 3 a démontré que la VBZ peut être considérée comme traitement potentiel de la DT compte tenu de son efficacité et de sa bonne tolérance.

Cette molécule montre une amélioration continue de la DT lors d'une période plus longue (Lindenmayer et coll. 2019). De même, la VBZ ne montre pas de signes inquiétants en terme de sécurité sur un intervalle de temps plus étendu. Peu d'idées suicidaires ont été identifiées malgré des antécédents suicidaires assez fréquents (35 à 40% des patients) (Marder et coll. 2019). Caroff S.N. et coll. ont confronté trois des études « KINECT » qui se coordonnent pour dire que la VBZ est efficace et bien tolérée tant sur le court que sur le long terme. Ces propos soutiennent la décision de la FDA de définir la VBZ comme traitement de la DT (Caroff et coll. 2018).

Dans la revue de Patel R. et coll., les auteurs illustrent que les essais cliniques sur la **VBZ** semblent être **mieux élaborés et mieux encadrés** que les essais sur la DTBZ. Dans les faits, la VBZ montre des résultats plus convaincants parce que les études se sont **déroulées sur plus d'une année** (KINECT 4). Les données concernant la **DTBZ** sur une longue période restent **limitées** (Patel et coll. 2019). Justement, une **étude ouverte récente** donne des informations supplémentaires sur une plus longue période de suivi des patients. Elle a analysé la sécurité et l'efficacité de la DTBZ pendant 106 semaines pour des doses entre 12 et 48mg/jour. La **prise de longue durée** de DTBZ ne semble pas être problématique puisque les résultats favorables obtenus lors de ses études de phase 3 sont conservés (efficacité et innocuité). De plus, les chercheurs ont constaté une amélioration croissante de la DT au fur et à mesure de l'avancement de l'étude (Fernandez et coll. 2019).

Si l'on se réfère à la présente méta-analyse, les auteurs arrivent à la conclusion que la VBZ et la DTBZ sont **tous deux efficaces** dans le traitement de la DT. Il reste des zones d'ombres en ce qui concerne les effets secondaires pouvant se manifester à long terme avec ces nouveaux traitements, bien que certaines données récentes rassurent les professionnels de la santé quant à la sécurité de ces médicaments (Solmi et coll. 2018). De la même manière, une autre étude explique que les résultats recueillis pour ces deux substances prouvent l'avantage thérapeutique et l'innocuité de celles-ci (Elkurd et Bahroo 2019). Ces résultats sont tirés entre autres d'une revue de la littérature (Bhidayasiri et coll. 2018) où la VBZ et la DTBZ sont classifiées par un **niveau de recommandation A** (équivalent au stade de recommandation le plus élevé). Au vu des résultats, leurs balances bénéfices/risques sont donc plutôt favorables.

Pour le moment, ces médicaments sont présents uniquement sur le marché américain. La disponibilité pour les patients hors USA reste un sujet complexe (Ricciardi et coll. 2019).

c. Et donc, faut-il se diriger plutôt vers la valbénazine ou la deutétabénazine ?

Le choix de la molécule va finalement dépendre du profil du patient.

Une comparaison **directe** de l'efficacité de la VBZ et de la DTBZ n'est pas réalisable puisqu'il manque des essais cliniques de comparaison.

Cependant, par comparaison **indirecte**, on peut définir quelle est la molécule la plus adéquate. Dans l'article, 2 études KINECT (2 et 3) sont comparées à 2 études sur la DTBZ, nommées ARM-TD et AIM-D. Les auteurs ont comparé, pour les deux molécules, les variations du score AIMS de base en fonction de la dose administrée.

La **VBZ est généralement préférée** à la DTBZ en terme d'efficacité clinique (surtout à 80mg/jour). Ceci peut être expliqué par le profil pharmacocinétique de la VBZ plus favorable, puisque sa demi-vie assez longue permet une prise unique journalière et un dosage moins fréquent. Comme la DTBZ possède une demi-vie un peu plus courte (9 à 20h), il est nécessaire d'administrer deux doses par jour. Néanmoins, la **DTBZ offre des possibilités** plus étendues de titration de l'occupation du VMAT2, utile pour doser précisément le traitement chez certains patients plus vulnérables... Il faut rester vigilant puisque les caractéristiques des patients, la durée du traitement et les doses varient d'une étude à l'autre. Les deux molécules sont bien tolérées et il n'y pas de différences significatives en terme de sécurité (Stahl 2018, Aggarwal et coll. 2019).

d. Qu'en est-il de la tétabénazine ?

Une comparaison **directe** entre TBZ et VBZ n'est pas faisable à cause des multiples différences entre les études (exemples : durée du traitement, posologie, caractéristiques des patients). Les recherches montrent une efficacité dans la DT pour ces deux molécules mais comme on a pu le voir précédemment l'efficacité de la **TBZ reste limitée**.

Aussi, la conception des études sur VBZ correspond davantage à un modèle réel (par exemple, en autorisant les patients à prendre leur traitement AP) alors que dans les études sur la TBZ, certaines dimensions des patients ne sont pas prises en compte. Les études sur la VBZ ont plus de poids que celles effectuées sur la TBZ vu la plus grande rigueur d'élaboration (Caroff et coll. 2018).

3.2.2) Autres médicaments potentiellement intéressantes

En plus des médicaments récemment introduits pour la DT chez adulte, il est utile de se pencher sur les autres classes de substances qui auraient un intérêt dans la thérapie de la DT :

- Chez des patients qui ne sont pas en mesure de prendre de la VBZ ou DTBZ, l'administration d'**extraits de ginkgo biloba** (EGb) constitue une alternative thérapeutique pour la DT. Les flavonoïdes et terpénoïdes contenus dans ces extraits provoquent un effet bénéfique potentiel sur les fonctions neuronales en jouant sur le système antioxydant (voir mécanisme de dégénérescence neuronale). Évidemment, les preuves sont plus limitées que pour les nouveaux inhibiteurs du VMAT2 mais certaines données encouragent son utilisation. Ceci dit, son usage est déconseillé chez tout patient présentant des troubles hémorragiques. Dans la revue de Zheng W. et coll., les EGb comparés à un placebo ont montré une diminution significative du score AIMS, consolidant ainsi l'hypothèse du rôle protecteur dans la DT (Bhidayasiri et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019).

Même si le rôle des récepteurs muscariniques striataux est peu étayé pour la DT, les substances cholinergiques (ou anticholinergiques) ont été évaluées puisqu'il existe une relation étroite entre les systèmes dopaminergiques et cholinergiques, formant un équilibre au niveau des ganglions de la base (Quik et coll. 2019).

- Les **anticholinergiques** (comme le trihexyphénidyl) sont liés aux mécanismes hypothétiques de la DT, principalement à l'hypersensibilité dopaminergique. Ces composés empêchent l'acétylcholine (ACh) de se lier à ses récepteurs et freinent l'activité des nerfs cholinergiques. Ils sont théoriquement intéressants puisque ce sont des correcteurs de la balance DA/ACh (voir *figure 13*). En effet, ils sont capables de corriger un déséquilibre entre DA et ACh au niveau du striatum afin de rétablir une stabilité neuronale (Cornett et coll. 2017). Certains chercheurs avancent donc l'utilité des anticholinergiques dans la prise en charge de la DT, bien qu'il existe peu de données. Inversement, pour d'autres chercheurs, ces médicaments exacerberaient le risque de développer une DT et aggraveraient ses symptômes. Ils ne sont dès lors pas conseillés comme traitement (Divac et coll. 2014, Cornett et coll. 2017, Elkurd et Bahroo 2019).

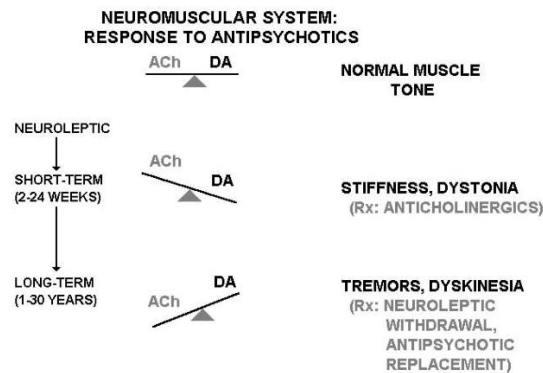


Figure 13 : Réponse du système neuromusculaire aux antipsychotiques.

À court terme, les anticholinergiques restaurent la balance ACh/DA et améliorent les mouvements extrapyramidaux. Cependant, lors d'une administration prolongée d'AP, cette balance est inversée à cause de l'activité amplifiée pour la DA (Levitas et Hurley 2006).

L'utilisation de **cholinergiques** est également théoriquement intéressante puisque l'ACh est stimulée au détriment de la DA, mais les résultats concrets restent insatisfaisants (Dierick et coll. 2003). Le donépézil en est un exemple et présente des avantages dans la DT (Cornett et coll. 2017). Aujourd'hui, les données sont trop limitées pour recommander l'usage des cholinergiques dans le cadre d'une TD. Les résultats semblent être défavorables pour cette indication. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour récolter davantage d'informations (Tammenmaa-Aho et coll. 2018, Quik et coll. 2019).

La **nicotine** et certains agonistes agissant sur les récepteurs nicotiniques à l'ACh comme la **varénicline**, réduiraient les mouvements involontaires induits par les AP. Dans l'article de Quik M. et coll., des expériences chez des rongeurs (souris ou rats traités chroniquement par de l'halopéridol) ont révélé que les MMV se sont estompés après la prise de ces agonistes à l'ACh. En effet, la nicotine a réduit les MMV d'environ 50% alors qu'avec la varénicline, ces mouvements ont reculé de plus de 90%. Cette baisse plus élevée des MMV peut être expliquée par l'influence supplémentaire de la varénicline sur les récepteurs 5-HT3. On peut donc concevoir un affaiblissement de la DT humaine occasionné par ces médicaments sur base des données récoltées chez ces rongeurs. Certains fumeurs de cigarettes ont rapporté une atténuation de leur symptômes de DT, sans doute à cause de la nicotine présente dans celles-ci. Les schizophrènes sont des grands fumeurs et la DT semble moins marquée chez ces patients, néanmoins, cette affection touche malgré tout certains d'entre eux. La corrélation entre le tabagisme et l'expression de la DT n'est donc pas évidente mais

si l'on suit les résultats des expériences précédentes, la nicotine ne réduirait au mieux les mouvements que de moitié (Cornett et coll. 2017, Quik et coll. 2019).

À hauteur du striatum, les neurones cholinergiques peuvent également libérer de l'ACh lors de la stimulation des récepteurs GABA-A sur ces neurones (Quik et coll. 2019).

- Les **benzodiazépines** (BDZ) agissent sur ces récepteurs. Si on suit l'hypothèse de la diminution de l'activité GABAergique, il est logique de penser à une possible influence de ces agonistes du GABA. Les BDZ sont parfois utilisées par les cliniciens comme dernier recours pour la DT (en effet, ces médications créent de la dépendance), néanmoins, les données actuelles ne permettent pas d'entrevoir un réel avantage pour cette pathologie. Le **clonazépam** a cependant éveillé l'attention des scientifiques. Xiang H. et coll. montrent une amélioration du score des mouvements (AMS) après 8 semaines de traitement par du clonazépam (4-6mg/jour), en comparaison à un placebo (Bergman et coll. 2018). Dans une étude de Thaker G.K. et coll. se déroulant sur 3 mois, une réduction de plus de 35% du score de dyskinésie est visualisée lors de la prise de clonazépam (2-4,5mg/jour) par rapport au placebo. Par contre, en prolongeant l'étude avec 5 patients, on constate une diminution de l'effet bénéfique du clonazépam sur la DT après 5 à 8 mois (Correll et coll. 2017). Le clonazépam peut être employé comme traitement au même niveau de recommandation que les EGb, si la VBZ et la DTBZ ne sont pas des thérapies applicables (Bhidayasiri et coll. 2018).

- Les **catécholamines** se composent de médicaments à activité noradrénergique comme la clonidine, la méthyldopa ou le propranolol et de médicaments à activité dopaminergique comme l'amantadine, l'apomorphine ou la lévodopa. Ces derniers agissent d'une façon ou l'autre sur le système DA et ont un intérêt potentiel dans le mécanisme de sensibilité excessive à la DA. Aucun de ces médicaments n'a démontré une réelle amélioration de la DT. Une de ces molécules plusieurs fois étudiée, l'**amantadine**, est un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) au glutamate et un bloqueur des récepteurs à l'ACh. Elle a la capacité de stimuler la libération de DA et empêche sa recapture. Lors de deux études de Angus et coll. et Pappa et coll., les chercheurs montrent une réduction des mouvements anormaux, respectivement de 15% et 21% avec l'amantadine (El-Sayeh et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019). Comme l'activité DA de l'amantadine est augmentée, l'hypersensibilité DA peut être en théorie réduite via la down-régulation des récepteurs D2 (Dierick et coll. 2003). L'amantadine peut être recommandée à un patient lorsque les symptômes de sa DT ne sont

pas équilibrés et/ou lorsque les autres traitements sont inefficaces, voir contre-indiqués chez celui-ci (Bhidayasiri et coll. 2018, Ricciardi et coll. 2019).

- Le système **sérotoninergique** mérite une attention particulière. En se basant sur le mécanisme des ASG qui possèdent une activité 5-HT modulant l'activité DA, des études insinuent le potentiel thérapeutique de certaines médications antagonistes pour les récepteurs 5-HT_{2A/2C} ou agonistes pour 5-HT_{1A} (Shireen 2016).

Des recherches pourraient être opérées dans le but de trouver un composé sérotoninergique capable d'apporter un bénéfice dans la prise en charge de la DT.

- La **toxine botulique** est également intéressante puisque son administration dans les muscles va permettre la paralysie de nerfs moteurs au site d'injection. En 1995, un cas de DT, dont les mouvements étaient invalidants, a été traité avec succès par des injections de toxine botulique dans le cou puis le tronc (Yasufuku-Takano et coll. 1995). L'injection de toxine botulique au niveau de la langue a été testée chez 8 patients atteints de DT sur 33 semaines. Elle entraîne une réduction non significative des mouvements oro-faciaux de la DT lorsque les doses d'AP sont modifiées au cours du temps tandis que lorsque ces doses sont inchangées, la diminution du score AIMS est significative. Les études restent très limitées (Rana et coll. 2013).

- Le **lévétiracétam**, un antiépileptique, ne démontre pas d'amélioration significative de la DT malgré un score AIMS préférable. En effet, dans l'étude de Woods et coll., le lévétiracétam montre une réduction du score AIMS de 43,5% contre 18,7% avec le placebo. Il maintient donc un niveau de recommandation faible. Son analogue, le **piracétam**, est un stimulant des capacités cognitives. Il a également été testé pour la DT mais semble être moins convaincant que son voisin, le lévétiracétam (Soares-Weiser et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019).

Leurs mécanismes sont peu connus mais ces substances semblent agir entre autres sur le contrôle du GABA (régulé par le glutamate) et/ou sur la transmission cholinergique notamment via l'augmentation des récepteurs à l'ACh dans le SNC. Ils exprimeraient chacun une activité anti-oxydante (Lerner et coll. 2015). Ces deux molécules présentent peu ou pas de preuves d'efficacité puisque leurs études sont souvent très limitées en terme de critères. Ils présentent de nombreux effets secondaires non négligeables (par exemple, de la somnolence qui est handicapante pour le patient psychotique) (Rana et coll. 2013, Ricciardi et coll. 2019).

- Enfin, les **acides aminés ramifiés** (**isoleucine**, **leucine**, **valine**) diminueraient les concentrations en phénylalanine via une augmentation de la fabrication des protéines et de la libération d'insuline. En fait, certaines données indiquent que les patients avec une DT ont des difficultés à éliminer cette phénylalanine (existence d'une relation entre dyskinésie et clairance insuffisante en phénylalanine). Les chercheurs suggèrent donc qu'en ingérant ces acides aminés, le taux de phénylalanine est diminué. De même, ils réduiraient directement les taux de tyrosine. Au final, les précurseurs de la DA sont réduits et la quantité de DA peut être diminuée. Ces acides aminés sont donc potentiellement intéressants dans l'amélioration des symptômes de la DT (en jouant sur le mécanisme d'hypersensibilité DA) et ont l'avantage d'être facilement disponibles en vente libre et à un prix abordable. La FDA a récemment approuvé la mise en place d'un complément à base de ces 3 acides aminés constituant une alternative prometteuse (Cornett et coll. 2017, Correll et coll. 2017).

- D'autres composés ont été étudiés pour la DT mais proposent des résultats modestes et peu concluants. À titre d'exemples, des recherches ont été menées sur le **baclofène**, l'**acétazolamide**, les **bloqueurs de canaux calcium** (la diltiazem et la nifédipine), la **buspirone**, l'**insuline**, le **lithium**, les **oestrogènes**, la **sélégiline** et enfin, les médicaments **antioxydants** comme l'acide eicosapentaénoïque (acide gras oméga-3), la mélatonine, le zonisamide et les vitamines B1 (la thiamine), B6 (la pyroxidine) et E (l'alpha-tocophérol). (Cornett et coll. 2017, Correll et coll. 2017, Soares-Weiser et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019).

Finalement, dans une méta-analyse de 2018, regroupant des traitements théoriques, seuls les EGb et la VBZ auraient une efficacité suffisante dans la DT (Soares-Weiser et coll. 2018).

3.2.3) Pistes récentes : thérapies d'avenir ?

Les idées pour la prise en charge de la DT ne s'arrêtent pas là, au contraire, la conception de nouvelles thérapies pour la DT a été l'objet d'une recherche poussée ces dernières années :

- Tout d'abord, il est utile de s'interroger sur le **terrain génétique**.

L'étude de Crowley J.J. et coll. a réalisé des tests sur les gènes de souris dans le but de savoir s'il y a une **prédisposition génétique** à développer une DT avec un traitement AP (le modèle murin constitue un modèle pertinent par rapport au modèle humain). Dans cette étude, des souris ont été traitées par de l'halopéridol (3mg/kg/jour avec des pastilles implantées) pendant 120 jours consécutifs. Les chercheurs ont détecté l'apparition potentielle de MMV et ont en

même temps réalisé un contrôle du dosage sanguin en AP (qui dépendrait de l'hérédité) aux jours 30, 60, 90 et 120 (pour rappel, les mouvements de mastication vide chez la souris sont équivalents aux mouvements inhabituels de la DT chez l'homme). Y a-t-il une relation entre la survenue de MMV et les propriétés génétiques de la souris ? Oui, la variation des réponses dans les mouvements des souris est influencée par la génétique. Les résultats montrent également qu'il est concevable de répertorier des loci à la base de la susceptibilité pour les MMV dans le génome murin. Cette étude promeut la réalisation future de tests pour visualiser chez l'homme l'influence de la génétique sur la DT. En réalisant une cartographie des loci chez la souris, on va optimiser la recherche et on ne devra cibler que les gènes essentiels impliqués dans la DT humaine (comme les échantillons humains sont plus délicats à obtenir). Ces loci sont-ils pour autant identifiables chez l'homme ? Si c'est le cas, un test semblable pourrait être appliqué chez les patients à risque de DT afin de connaître leur degré de sensibilité à la DT AP-induite. Dès lors, la thérapie pourrait être adaptée et individualisée en fonction de chaque patient. Cela permettrait d'éviter des cas de DT chez des patients plus sensibles (Crowley et coll. 2012).

Plusieurs **polymorphismes génétiques** ont été associés à une augmentation ou une diminution du risque de la DT. Selon certaines études, le polymorphisme de *TaqA* (*allèle A2*) au niveau du récepteur D2 serait lié à l'émergence de DT. Aucune corrélation n'est établie dans d'autres études. On peut donc postuler un intérêt dans la recherche future pour cette cible (Chang et Fung 2014). Un article s'est penché sur l'implication de *Nur77* (*ou NGFIB*), un facteur de transcription dont l'expression neuronale est stimulée au niveau des noyaux gris centraux avec un AP (comme l'halopéridol). Étonnamment, chez des souris génétiquement modifiées (chez qui le facteur *Nur77* est invalide), on observe le développement de MMV alors qu'elles n'ont consommées aucun AP. L'activité des MMV chez ces souris est d'autant plus importante lors de la prise d'AP, en comparaison aux souris sauvages. Sur base de ces observations, un déficit en *Nur77* ou un polymorphisme spécifique chez un homme à risque ne semble pas négligeable car cela pourrait être favorable à la DT (Blanchet et coll. 2012).

Si l'on approfondit les **recherches en pharmacogénomique**, peut-être qu'un jour, les connaissances accumulées nous permettront de prédire notre degré de risque de développer une DT mais aussi de donner des conseils sur la manière de gérer cette pathologie ou de la prévenir. Aujourd'hui, ces données ne sont pas assez complètes pour pouvoir conseiller une analyse individuelle du génotype (ciblée pour des patients en relation avec cette affection).

Des études supplémentaires sont souhaitées afin d'évaluer l'utilité d'une identification des polymorphismes impliqués dans la genèse de la DT (Chang et Fung 2014, Solmi et coll. 2018).

- Ensuite, la recherche sur les **thérapies anti-oxydantes** doit être maintenue.

Le maintien du taux de **BDNF** peut être une piste intéressante à explorer. Sur base des observations précédentes en lien avec l'hypothèse de toxicité neuronale, on pourrait tenter de remonter les taux en facteur neurotrophique pour ne pas avoir une quantité trop faible de BDNF, compromettant la diminution du stress oxydatif. Les EGb (et la vitamine E), dont nous avons évoqué le pouvoir antioxydant, auraient justement la capacité d'augmenter ces taux de BDNF et pourraient dès lors réduire le risque ou les symptômes de la DT.

Pour illustrer ces propos, l'étude de Shi J. et coll. explique que des rats, sous halopéridol, sont exposés à une chute de leurs taux en BDNF dans le cerveau (analysés principalement au niveau des ganglions de la base). Ces valeurs remontent après l'administration d'EGb ou de vitamine E. C'est pourquoi, ces médications ont permis la réduction des MMV observés avec les AP. Pour rappel, les perturbations génétiques du BDNF peuvent également favoriser l'induction d'une DT. Dans une étude de Zhang et coll., quand on administre des EGb, on aperçoit une amélioration du score AIMS plus grande avec un génotype Val/Val et plus faible avec un génotype Met/Met (logiquement, le score AIMS est également amélioré avec un taux en BDNF élevé). Aussi, le risque de DT est amplifié si la schizophrénie ne parvient pas à être traitée par AP, or le génotype Met/Met montre une résistance aux traitements AP. Ces données sont donc en faveur d'une accentuation de la sévérité de la DT avec la forme Met du BDNF. Des études supplémentaires devraient être réalisées sur le génotype afin d'éclaircir avant tout le rôle du polymorphisme Val66Met dans la DT et réévaluer ainsi son caractère nuisible chez les Caucasiens (Miura et coll. 2014, Shi et coll. 2016).

Cette voie nous amène à envisager le possible effet bénéfique de tout antioxydant.

L'**huile de son de riz rouge** et la **curcumine**, s'ils sont administrés lors des phases précoces de la DT, pourraient jouer un rôle de protection contre les dommages oxydatifs. Les chercheurs avancent que les rats sous halopéridol présentent une réduction significative des MMV lorsqu'ils sont co-traités par l'huile de son de riz rouge. La curcumine, principe actif du *Curcuma longa*, a également été testée chez le rat (lors de la prise d'halopéridol) et semble être un choix thérapeutique réjouissant pour la DT. Des suppléments nutritionnels en huile de son et en curcumine pourraient dès lors être utile pour prévenir le risque de DT. Le chou

(*Brassica oleracea*), dont les extraits montrent des résultats satisfaisants chez le rat, est une alternative potentielle en raison de ses fonctions anti-oxydantes (Shireen 2016).

Beaucoup de preuves s'accordent également sur le fait que l'**amla** (*Emblica officinalis*) présente des propriétés neuroprotectrices pour certaines maladies neurologiques, dont la DT (Husain et coll. 2019).

Le **resvératrol**, un composé aux propriétés anti-oxydantes, montre des résultats intéressants. On le retrouve dans la canneberge, les cacahuètes et le raisin. Dans 2 études de Busanello et coll., lorsque l'on accompagne le traitement AP (d'un côté, de la réserpine et de l'autre, de la fluphénazine) avec du resvératrol chez les rats, on observe une diminution des phénomènes de MMV. Selon Rana A. et coll., le resvératrol pourrait être désigné comme traitement expérimental de la DT (Rana et coll. 2013).

Plus tôt, nous avons parlé des acides aminés ramifiés. L'étude récente de Tsai C-C. et coll. a mentionné que la **L-théanine** (LT), un acide aminé non protéinogène présent dans les feuilles de thé vert, offre des vertus anti-oxydantes efficaces via l'élimination de radicaux libres. Chez les rats, un traitement à la LT (100mg/kg pendant 35 jours) est capable de prévenir l'arrivée des MMV lorsqu'il est administré 14 jours avant la prise de l'halopéridol (à 1mg/kg pendant les 21 jours restants). Comme l'effet de la LT s'est amélioré lorsque l'on a co-administré un inhibiteur de l'enzyme qui synthétise le monoxyde d'azote (NO) donc induisant un taux de NO moindre, cela indique que le NO aurait son implication dans le fonctionnement de la DT puisque l'effet de protection de la LT est en partie due à son élimination. Au contraire, avec un précurseur de NO, les effets de la LT étaient restreints. En suivant ces résultats, on suppose que la LT serait capable de réduire les taux de NO dont l'activité excessive peut être toxique pour les neurones. Dès lors, la peroxydation des lipides (associée à la formation de radicaux libres) peut donc être diminuée au niveau du striatum et ainsi la formation de peroxy-nitrite, un oxydant très puissant, peut être minimisée. La LT est donc une option thérapeutique susceptible de prévenir ou de traiter la DT chez l'homme (Tsai et coll. 2019).

Plus d'études sur les antioxydants dans le cadre de la DT méritent d'être réalisées...

Des **traitements novateurs** doivent susciter l'intérêt des scientifiques afin d'intensifier les recherches actuelles et futures pour la thérapie de la DT.

4) Conclusion

La dyskinésie tardive et son traitement restent un **problème d'actualité** majeur. Malgré l'arrivée des molécules antipsychotiques de nouvelle génération, molécules induisant moins de dyskinésie tardive, cette affection ne recule pas puisque cette classe de médicaments est largement consommée dans le monde. Il est indispensable de sensibiliser les professionnels et les patients à la dyskinésie tardive, trop peu connue et mal diagnostiquée. Les cliniciens ont besoin d'acquérir davantage de **connaissances** à ce sujet pour prendre correctement en charge un patient (Anusa et coll. 2018, Elkurd et Bahroo 2019).

Les données sur la DT restent **limitées** à ce jour. Pour le moment, la prévention resterait la meilleure stratégie de défense contre la DT (Ricciardi et coll. 2019).

Cependant, deux **nouvelles thérapies** introduites sur le marché semblent avoir une efficacité supérieure aux anciens traitements. Cette nouvelle est encourageante et stimule la recherche dans le traitement de la dyskinésie tardive. Ces recherches doivent être poursuivies.

Il serait utile d'adopter des **protocoles communs**, d'analyser en profondeur toutes les hypothèses étiologiques envisagées, d'allonger le temps d'observation des patients étudiés et d'être particulièrement attentif aux effets secondaires.

La mise en place d'une thérapie adéquate chez des patients psychiatriques est complexe. Le choix thérapeutique n'est pas toujours le bon. Les cliniciens ont tendance à réduire ou supprimer trop rapidement le traitement AP aggravant de ce fait la symptomatologie du patient (Elkurd et Bahroo 2019).

La mise en place de **guidelines actualisées** pour le dépistage, le diagnostic et le traitement de la DT est nécessaire pour orienter les professionnels de soins (Aggarwal et coll. 2019).

Il est nécessaire de faire évoluer la pratique clinique.

La **valbénazine** est une solution concrète pour apaiser les patients sous antipsychotique et leur permettre un meilleur confort de vie tant au niveau social que dans leur vie professionnelle (Caroff et coll. 2018).

La **deutétrabénazine** constitue également une solution concrète pour le traitement de la dyskinésie tardive puisqu'elle se montre efficace et ne semble pas toxique lors d'une utilisation prolongée (Fernandez et coll. 2019).

La **dose nécessaire** pour obtenir une inhibition cliniquement efficace du VMAT2 **varie pour chaque patient** et dépend de la nature de l'antipsychotique, de sa dose et de la quantité de dopamine libérée.

Cette dose est liée au **taux de dopamine** au niveau présynaptique **et** à son **activité sur les récepteurs** postsynaptiques. Rappelons que le nombre et la sensibilité des récepteurs D2 varient entre les individus.

Concernant le premier point, la quantité de dopamine exprimée est dépendante de l'état psychiatrique du patient et éventuellement de la prise de certaines drogues (comme les amphétamines ou les inhibiteurs de monoamine oxydase).

Quant au deuxième point, la proportion de récepteurs D2 bloqués est conditionnée par l'augmentation ou la diminution de doses et par le remplacement du traitement antipsychotique.

Dans le futur, il serait intéressant que la dose d'inhibiteur du VMAT2 puisse être **équilibrée individuellement par le clinicien** tout en tenant compte de la concentration en dopamine et du statut des récepteurs D2 (Stahl 2018). L'évaluation des avantages et inconvénients de chacune des doses de valbénazine devra être poursuivie au long cours (Hauser et coll. 2017).

Néanmoins, beaucoup de patients n'ont **pas les moyens de se payer** un traitement par de la valbénazine ou deutétabénazine. En effet, le coût du traitement à la valbénazine reste essentiellement à la charge du patient. Le coût d'un mois de traitement équivaut à 5750 \$ pour 30 gélules de 40mg et à 6225 \$ pour 30 gélules à 80mg aux USA (Uhlyar et Rey 2018).

Il est **essentiel** qu'un patient ait **accès à un traitement** efficace et sûr pour sa DT.

De plus, un patient avec DT coûte plus cher qu'un patient sans DT (hospitalisations plus fréquentes). Cette pathologie a donc indirectement un impact significatif sur le budget des soins de santé (Carroll et Irwin 2019).

L'utilisation de la valbénazine doit être évaluée en fonction de son intérêt pour le patient et du coût du traitement (Uhlyar et Rey 2018).

Actuellement, la valbénazine et la deutétabénazine ne sont pas disponibles en Belgique (CBIP). Peut-être, verrons-nous un jour l'arrivée de ces molécules sur notre marché.

En attendant, avec les progrès technologiques et la recherche de plus en plus ciblée, la prise en charge de la dyskinésie tardive « antipsychotique-induite » pourrait être améliorée par **l'élaboration** de nouveaux traitements dont les **médicaments**, en se basant sur les **différents mécanismes** identifiés sur les différentes hypothèses étiopathogéniques de cette pathologie.

Méthodologie

Le sujet de ce mémoire m'est venu en consultant un article abordant la révolution thérapeutique que constitue l'arrivée de la valbénazine dans le traitement des dyskinésies tardives. Je me suis renseigné sur les différents concepts et informations à propos de cet effet secondaire induit par les antipsychotiques. J'ai pu trouver une bonne base de travail dans les ouvrages de référence en pharmacologie (comme dans le livre intitulé « Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques » de Stephen M. Stahl).

La majorité des données et des études de référence proviennent d'outils de recherche scientifiques dont [PubMed.gov (par le National Center for Biotechnology Information) ; Tripdatabase.com ; Cochrane.org ; EMA.europa.eu ; FDA.gov ; CBIP.be]. À l'aide de la base de données MeSH (*Medical Subject Headings*) de PubMed, j'ai pu cibler ma recherche en introduisant plusieurs mots clés tels que : 'antipsychotics' ; 'EBM' ; 'epidemiology' ; 'strategy' ; 'tardive dyskinesia' ; 'treatment' ; 'valbenazine' ; 'VMAT2 inhibitors'. Également dans PubMed, « *Free full text* » m'a permis d'accéder à des articles gratuits, « *Meta-Analysis* » à des publications de haute valeur scientifique et « *5 years* » à des articles récents. Le programme EndNoteX9 est utilisé pour référencer correctement les sources.

Un nombre important d'études est financé par les firmes pharmaceutiques. Je suis conscient que ceci constitue un biais possible dans les résultats de ces études. Même si la majorité des études sur les nouvelles molécules sont sponsorisées par les firmes, il m'était nécessaire de prendre en considération ces sources d'informations.

Bibliographie

Articles

Aggarwal, S., Serbin, M. et Yonan, C. (2019). "Indirect treatment comparison of valbenazine and deutetrabenazine efficacy and safety in tardive dyskinesia." **J Comp Eff Res** 8(13): 1077-1088.

Anusa, A. M., Thavarajah, R., Nayak, D., Joshua, E., Rao, U. K., et coll. (2018). "A Study on Drug-Induced Tardive Dyskinesia: Orofacial Musculature Involvement and Patient's Awareness." **J Orofac Sci** 10(2): 86-95.

Beaulier, P., Pichette, V., Desroches, J. et du Souich, P. Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique, 2e éd. Montréal, CA: Les Presses de l'Université de Montréal (2015), p. 133-138, 416-418 et 476.

Bergman, H., Bhoopathi, P. S. et Soares-Weiser, K. (2018). "Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia." **Cochrane Database Syst Rev** 1: Cd000205.

Bhidayasiri, R., Jitkrisadikul, O., Friedman, J. H. et Fahn, S. (2018). "Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm." **J Neurol Sci** 389: 67-75.

Blanchet, P. J., Parent, M. T., Rompre, P. H. et Levesque, D. (2012). "Relevance of animal models to human tardive dyskinesia." **Behav Brain Funct** 8: 12.

Carbon, M., Hsieh, C. H., Kane, J. M. et Correll, C. U. (2017). "Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis." **J Clin Psychiatry** 78(3): e264-e278.

Caroff, S. N., Aggarwal, S. et Yonan, C. (2018). "Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review." **J Comp Eff Res** 7(2): 135-148.

Carroll, B. et Irwin, D. E. (2019). "Health Care Resource Utilization and Costs for Patients with Tardive Dyskinesia." **J Manag Care Spec Pharm** 25(7): 810-816.

Chang, F. C. et Fung, V. S. (2014). "Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders." **Pharmgenomics Pers Med** 7: 317-328.

Chen, Y. W. et Tseng, P. T. (2016). "A Review of Differences in Clinical Characteristics between Tardive Syndrome Induced or Improved by Aripiprazole Treatment." **Acta Neurol Taiwan** 25(3): 88-94.

Chouinard, G., Samaha, A. N., Chouinard, V. A., Peretti, C. S., Kanahara, N., et coll. (2017). "Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy." **Psychother Psychosom** 86(4): 189-219.

Cornett, E. M., Novitch, M., Kaye, A. D., Kata, V. et Kaye, A. M. (2017). "Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update." **Ochsner J** 17(2): 162-174.

Correll, C. U., Kane, J. M. et Citrome, L. L. (2017). "Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment." **J Clin Psychiatry** 78(8): 1136-1147.

Crowley, J. J., Adkins, D. E., Pratt, A. L., Quackenbush, C. R., van den Oord, E. J., et coll. (2012). "Antipsychotic-induced vacuous chewing movements and extrapyramidal side effects are highly heritable in mice." **Pharmacogenomics J** 12(2): 147-155.

Dierick, M., Ansseau, M., D'Haenen, H., Peuskens, J. et Linkowski, P. Manuel de Psychopharmacothérapie. Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry (BCNBP). Gent, BE: Academia Press (2003), p. 25-26 et 140-144.

Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I. et Cerovac, N. (2014). "Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects." **Biomed Res Int** 2014: 656370.

Doval, N., Das, S. et Moun, V. (2017). "Aripiprazole in Tardive Dyskinesia: Is it a Safe Choice?" **J Neurosci Rural Pract** 8(2): 294-295.

El-Sayeh, H. G., Rathbone, J., Soares-Weiser, K. et Bergman, H. (2018). "Non-antipsychotic catecholaminergic drugs for antipsychotic-induced tardive dyskinesia." **Cochrane Database Syst Rev** 1: Cd000458.

Elkurd, M. T. et Bahroo, L. (2019). "Keeping up with the clinical advances: tardive dyskinesia." **CNS Spectr** 24(S1): 70-81.

Farde, L., Nordstrom, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C., et coll. (1992). "Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects." **Arch Gen Psychiatry** 49(7): 538-544.

Fernandez, H. H., Stamler, D., Davis, M. D., Factor, S. A., Hauser, R. A., et coll. (2019). "Long-term safety and efficacy of deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia." **J Neurol Neurosurg Psychiatry**.

Franck, N., Fromager, F. et Thibaut, F. Prescrire les antipsychotiques : propriétés et modalités d'utilisation. Abrégés de médecine. Issy-les-Moulineaux, FR: Elsevier Masson (2015), p. 25-29.

Gerlach, J. et Hansen, L. (1993). "Effect of chronic treatment with NNC 756, a new D-1 receptor antagonist, or raclopride, a D-2 receptor antagonist, in drug-naïve Cebus monkeys: dystonia, dyskinesia and D-1/D-2 supersensitivity." **J Psychopharmacol** 7(4): 355-364.

Hauser, R. A., Factor, S. A., Marder, S. R., Kneesevich, M. A., Ramirez, P. M., et coll. (2017). "KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia." **Am J Psychiatry** 174(5): 476-484.

Husain, I., Zameer, S., Madaan, T., Minhaj, A., Ahmad, W., et coll. (2019). "Exploring the multifaceted neuroprotective actions of *Emblica officinalis* (Amla): a review." **Metab Brain Dis** 34(4): 957-965.

Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., et coll. (2019). "Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases." **Cell Mol Neurobiol** 39(1): 31-59.

Lerner, P. P., Miodownik, C. et Lerner, V. (2015). "Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management." **Psychiatry Clin Neurosci** 69(6): 321-334.

Levitas, A. S. et Hurley, A. (2006). "The History Behind Use of Antipsychotic Medications in Persons With Intellectual Disability: Part 1." **Mental Health Aspects of Developmental Disabilities** 9: 1-7.

Lindenmayer, J. P., Marder, S. R., Singer, C., Comella, C., Farahmand, K., et coll. (2019). "77 Long-term Valbenazine Treatment in Patients with Schizophrenia/Schizoaffective Disorder or Mood Disorder and Tardive Dyskinesia." **CNS Spectr** 24(1): 214-215.

Marder, S. R., Sajatovic, M., Michel, D., Burke, J., Farahmand, K., et coll. (2019). "39 Long-term Safety and Tolerability of Once-Daily Valbenazine in Patients with Tardive Dyskinesia." **CNS Spectr** 24(1): 196.

Miguel, R., Mendonca, M. D., Barbosa, R., Ladeira, F., Lampreia, T., et coll. (2017). "Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study." **Ther Adv Neurol Disord** 10(2): 81-90.

Misdrachi, D., Tessier, A., Daubigney, A., Meissner, W. G., Schurhoff, F., et coll. (2019). "Prevalence of and Risk Factors for Extrapyramidal Side Effects of Antipsychotics: Results From the National FACE-SZ Cohort." **J Clin Psychiatry** 80(1).

Miura, I., Zhang, J. P., Nitta, M., Lencz, T., Kane, J. M., et coll. (2014). "BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis." **Schizophr Res** 152(2-3): 365-372.

Nguyen, T. T., Pariente, A., Montastruc, J. L., Lapeyre-Mestre, M., Rousseau, V., et coll. (2017). "An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders." **Br J Clin Pharmacol** 83(3): 612-622.

Niemann, N. et Jankovic, J. (2018). "Treatment of Tardive Dyskinesia: A General Overview with Focus on the Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors." **Drugs** 78(5): 525-541.

Patel, R. S., Mansuri, Z., Motiwala, F., Saeed, H., Jannareddy, N., et coll. (2019). "A systematic review on treatment of tardive dyskinesia with valbenazine and deutetrabenazine." **Ther Adv Psychopharmacol** 9: 2045125319847882.

Patterson-Lomba, O., Ayyagari, R. et Carroll, B. (2019). "Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis." **BMC Neurol** 19(1): 174.

Quik, M., Boyd, J. T., Bordia, T. et Perez, X. (2019). "Potential Therapeutic Application for Nicotinic Receptor Drugs in Movement Disorders." **Nicotine Tob Res** 21(3): 357-369.

Rana, A. Q., Chaudry, Z. M. et Blanchet, P. J. (2013). "New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia." **Drug Des Devel Ther** 7: 1329-1340.

Ricciardi, L., Pringsheim, T., Barnes, T. R. E., Martino, D., Gardner, D., et coll. (2019). "Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia." **Can J Psychiatry** 64(6): 388-399.

Richtand, N. M., Welge, J. A., Logue, A. D., Keck Jr, P. E., Strakowski, S. M., et coll. (2007). "Dopamine and Serotonin Receptor Binding and Antipsychotic Efficacy." **Neuropsychopharmacology** 32: 1715.

Russak, E. M. et Bednarczyk, E. M. (2019). "Impact of Deuterium Substitution on the Pharmacokinetics of Pharmaceuticals." **Ann Pharmacother** 53(2): 211-216.

Seigneurie, A. S., Sauvanaud, F. et Limosin, F. (2016). "[Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs]." **Encephale** 42(3): 248-254.

Servonnet, A. et Samaha, A. N. (2019). "Antipsychotic-evoked dopamine supersensitivity." **Neuropharmacology**.

Shi, J., Tan, Y. L., Wang, Z. R., An, H. M., Li, J., et coll. (2016). "Ginkgo biloba and vitamin E ameliorate haloperidol-induced vacuous chewing movement and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat tardive dyskinesia model." **Pharmacol Biochem Behav** 148: 53-58.

Shireen, E. (2016). "Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders." **J Exp Pharmacol** 8: 1-10.

Soares-Weiser, K., Rathbone, J., Ogawa, Y., Shinohara, K. et Bergman, H. (2018). "Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia." **Cochrane Database Syst Rev** 3: Cd000208.

Solmi, M., Pigato, G., Kane, J. M. et Correll, C. U. (2018). "Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia." **J Neurol Sci** 389: 21-27.

Solmi, M., Pigato, G., Kane, J. M. et Correll, C. U. (2018). "Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." **Drug Des Devel Ther** 12: 1215-1238.

Stacy, M., Sajatovic, M., Kane, J. M., Cutler, A. J., Liang, G. S., et coll. (2019). "Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference." **Mov Disord**.

Stahl, S. M. Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques, 4e éd. (trad. Lemoine, P.). Lavoisier Médecine Sciences. Paris, FR: Lavoisier (2013/2015), p. 86-95 et 133-145.

Stahl, S. M. (2018). "Comparing pharmacologic mechanism of action for the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors valbenazine and deutetrabenazine in treating tardive dyskinesia: does one have advantages over the other?" **CNS Spectr** 23(4): 239-247.

Stahl, S. M. (2018). "Mechanism of action of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors in tardive dyskinesia: reducing dopamine leads to less "go" and more "stop" from the motor striatum for robust therapeutic effects." **CNS Spectr** 23(1): 1-6.

Tammenmaa-Aho, I., Asher, R., Soares-Weiser, K. et Bergman, H. (2018). "Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia." **Cochrane Database Syst Rev** 3: Cd000207.

Tenback, D. E., Bakker, P. R. et van Harten, P. N. (2015). "[Risk factors for tardive movement disorders in schizophrenia]." **Tijdschr Psychiatr** 57(2): 120-124.

Tsai, C. C., Wang, M. H., Chang, K. C., Soung, H. S., Yang, C. C., et coll. (2019). "Possible nitric oxide mechanism involved in the protective effect of L-theanine on haloperidol-induced orofacial dyskinesia." **Chin J Physiol** 62(1): 17-26.

Uhlyar, S. et Rey, J. A. (2018). "Valbenazine (Ingrezza): The First FDA-Approved Treatment for Tardive Dyskinesia." **P t** 43(6): 328-331.

Waln, O. et Jankovic, J. (2013). "An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment." **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)** 3.

Yasufuku-Takano, J., Sakurai, M., Kanazawa, I. et Nagaoka, M. (1995). "Successful treatment of intractable tardive dyskinesia with botulinum toxin." **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 58(4): 511-512.

Sites internet

CBIP. "Répertoire commenté des médicaments." Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Consulté le 14 août, 2019. Disponible à l'adresse: <https://www.cbip.be/fr/chapters>.

FDA. "Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products : Ingrezza (Valbenazine) Capsules. (NDA) : 209241. Neurocrine Biosciences, Inc." U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2017). Consulté le 8 août, 2019. Disponible à l'adresse: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209241Orig1s000TOC.cfm.

INAMI. "Statistiques sur les médicaments délivrés en pharmacies publiques via « Demande de données Pharmanet »." Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) (2019). Consulté le 7 octobre, 2019. Disponible à l'adresse: <https://www.inami.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistiques-medicaments-pharmacies-pharmanet.aspx>.

Larousse. "Définitions : dyskinésie - Dictionnaire de français." Larousse. Consulté le 29 juillet, 2019. Disponible à l'adresse: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>.

Leucht, S., Correll, C. U. et Kahn, R. S. "Research Directions in Schizophrenia Treatment: Mechanisms of Action for Next-Generation Agents (CME)." Medscape Education Psychiatry & Mental Health (2011-2012). Consulté le 4 janvier, 2020. Disponible à l'adresse: https://www.medscape.org/viewarticle/750960_transcript.

Neurocrine Biosciences. "Ingrezza - Prescribing Information." Neurocrine Biosciences, Inc. (2019). Consulté le 5 août, 2019. Disponible à l'adresse: <https://www.ingrezza.com/PI>.

Oswald, P., Demyttenaere, K., Lamy, D., Petrovic, M. et Peppersack, T. "Belgian Psychotropics Experts Platform (BelPEP) - Note de vision globale et plan d'action des 3 groupes de travail." Health Belgium (2014). Consulté le 2 novembre, 2019. Disponible à l'adresse: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/visienot_a_fr_avril_2015.pdf.

Stoner, S. C. "Tardive Dyskinesia (TD): Identification and Management (BCPP)." The College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP) (2019). Consulté le 3 janvier, 2020. Disponible à l'adresse: <https://cpnp.org/ed/meeting/2019/session/clinical-application-series-tardive-dyskinesia-td-prevention-identification>.

Annexe 1 : Échelle de score AIMS (http://www.cqaimh.org/pdf/tool_aims.pdf)

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Patient Name _____ Date of Visit _____

Code: 0 = None 1 = Minimal 2 = Mild 3 = Moderate 4 = Severe

Movement Ratings:

- Rate highest severity observed in category I, II, III.
- Rate movements that occur upon activation one point less than those observed spontaneously.
- Circle movements as well as code number that applies.

		RATER	RATER	RATER	RATER
		DATE	DATE	DATE	DATE
I FACIAL & ORAL MOVEMENTS	1. Muscles of Facial Expression e.g. movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, including frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	2. Lips and Perioral Area e.g. puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	3. Jaw Biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	4. Tongue Rate only increases in movement both in and out of mouth. NOT inability to sustain movement. Darting in and out of mouth	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
II EXTREMITY MOVEMENTS	5. Upper (arms, wrists, hands, fingers) Include choreic movements (i.e. rapid objectively purposeless, irregular, spontaneous) athetoid movements. DO NOT INCLUDE TREMOR (i.e. repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	6. Lower (legs, knees, ankles, toes) Lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
III TRUNK MOVEMENTS	7. Neck, shoulders and hips Rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
IV GLOBAL JUDGEMENT	8. Severity of abnormal movements overall	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	9. Incapacitation due to abnormal movements	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	10. Patient's awareness of abnormal movements. Rate only patients report: No Awareness = 0 Aware, no distress = 1 Aware, mild distress = 2 Aware, moderate distress = 3 Aware, severe distress = 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
V DENTAL STATUS	11. Current problems with teeth and/or dentures	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	12. Are dentures usually worn	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	13. Endentia?	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	14. Do movements disappear with sleep?	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO

Available for use in the public domain.

La dyskinésie tardive est un effet secondaire rencontré chez des patients psychiatriques traités par antipsychotiques. Elle est particulièrement handicapante et réduit significativement la qualité de vie des patients.

Il y a peu de traitements efficaces pour cette pathologie. De nouvelles molécules pourraient changer la donne et apporter une réelle amélioration chez les patients souffrant de cet effet indésirable.

Dans ce mémoire, seront tout d'abord envisagées les hypothèses étiopathogéniques de la dyskinésie tardive. Cette analyse sera suivie par une étude des différents traitements utilisés jusqu'à présent et en cours d'études.

La valbénazine et la deutétrabénazine seront particulièrement explorées vu les résultats encourageants des études évaluant leur efficacité sur la dyskinésie tardive. Sont-ils les traitements de demain ? C'est ce qui sera analysé dans ce travail.

Tardive dyskinesia is a side effect found in psychiatric patients treated with antipsychotics. It is particularly disabling and it significantly reduces the patients' quality of life.

There are few effective treatments for this pathology. New molecules could change the game and bring real improvement in patients suffering from this adverse effect.

In this thesis, the etiopathogenic hypotheses of tardive dyskinesia will be considered first. This analysis will be followed by an examination of the various treatments which have been used until now and of those which are still being studied.

Valbenazine and deutetrabenazine will be particularly explored in the light of encouraging results of studies evaluating their efficacy on tardive dyskinesia. Are they the treatments of tomorrow? That is what will be analyzed in this work.