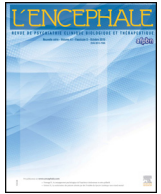




Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge

Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs

A.-S. Seigneurie^a, F. Sauvanaud^a, F. Limosin^{a,*,b,c}

^a Service de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpital Corentin-Celton, groupe hospitalier hôpitaux universitaires Paris Ouest, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 4, parvis Corentin-Celton, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

^b Université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, 75006 Paris, France

^c Inserm, U894, centre de psychiatrie et neurosciences, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 septembre 2013

Accepté le 24 novembre 2014

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Dyskinésies tardives
Dystonies tardives
Antipsychotiques
Neuroleptiques
Iatrogénie

Keywords:

Tardive dyskinesia
Tardive dystonia
Antipsychotic drugs
Neuroleptics
Iatrogenic disease

RÉSUMÉ

Les dyskinésies tardives (DT) sont des mouvements anormaux et involontaires de la langue, de la mâchoire, du tronc et/ou des membres qui peuvent survenir au cours d'un traitement prolongé par antipsychotique ou après son arrêt, et qui sont présents sur une période d'au moins quatre semaines. La prévalence des DT se situe entre 24 et 32 % sous neuroleptiques, et autour de 13 % sous antipsychotiques atypiques. Le risque de survenue est majoré par des caractéristiques propres au patient (âge, sexe, diagnostic psychiatrique, facteurs de vulnérabilité hérités) ou par les caractéristiques du traitement reçu (type de molécule, durée et dose d'exposition au traitement). Les deux principales hypothèses étiopathogéniques proposées pour expliquer la survenue de ces DT iatrogènes sont : une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2, ou un mécanisme de neurotoxicité par stress oxydatif pouvant conduire à une dégénérescence neuronale par apoptose. Une fois les principaux diagnostics différentiels éliminés et le diagnostic de DT retenu, trois grands types d'intervention thérapeutique peuvent être proposés : adaptation des modalités de prescription des antipsychotiques (diminution de posologie, substitution ou arrêt), adjonction d'un traitement antikinétique, ou intervention neurochirurgicale pour les dyskinésies sévères et pharmaco-résistantes. En pratique, devant les contraintes liées à ces mesures curatives et leur efficacité incertaine, l'accent doit être mis sur les mesures préventives en privilégiant la réévaluation régulière des prescriptions et le dépistage précoce des complications iatrogènes.

© L'Encéphale, Paris, 2015.

ABSTRACT

Introduction. – Tardive dyskinesia (TD) is a movement disorder of tongue, jawbone, trunk and/or limbs that may appear after a prolonged use of dopamine receptor blocking agents (after 3 months of treatment or after 1 month for patients over 60), and that are present during at least four consecutive weeks. TD is a frequent side effect of both classical neuroleptics and new generation antipsychotic drugs. The prevalence of iatrogenic TD is between 24 and 32 % after treatment with classical neuroleptics and about 13 % after treatment with a new generation antipsychotic.

Objective. – This paper presents an updated literature review of data on diagnosis, prevention and treatment of TD.

Methods. – We conducted a review of literature using the Medline Browser tool, screening studies from 1950 to 2013 in English or French with keywords « tardive dyskinesia », « tardive dystonia », and « abnormal movements caused by antipsychotic drugs ».

Results. – We first describe and define semeiological features of TD: dystonia, tremor, myoclonus, acathisia, chorea, ballism and athetosis. Secondly, we resume the main differential diagnoses to exclude when confronted with this kind of movement disorders. Differential diagnoses for dyskinesia can be

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.limosin@aphp.fr (F. Limosin).

classified between primary (Parkinson and Huntington diseases) and secondary (Wilson disease, intoxication, metabolic abnormality, cerebrovascular accident) abnormal movements. Psychogenic TD can be evoked if previous pathologies are excluded in case of atypical clinical presentation. We detail the risk factors for TD. Endogenous risk factors are related to the patient's age, underlying psychiatric disease (bipolar disorder or Alzheimer dementia), addiction to alcohol or cocaine, female gender, or neurodevelopmental vulnerability. Iatrogenic risk factors are high doses of antipsychotics, long or intermittent administration, and particular pharmaceutical classes or associations of antipsychotics. As a comprehensive tool, we review the main physiopathological hypotheses to explain the occurrence of TD in some patients: hypersensitivity of D2 neuronal receptor or neurotoxicity associated with oxidative stress mechanisms. We also summarize the current guidelines for prevention and treatment of TD. Three successive curative strategies are suggested in the literature. First, the clinician can adapt the current antipsychotic treatment (switch to a new generation antipsychotic, diminution or cessation of antipsychotic drugs). If this first intervention is not pertinent or ineffective, the clinician can prescribe an antikinetic therapeutic agent, such as tetrabenazine, or an antioxidant. Review of the published studies does not show proof of efficacy of cholinergic or anticholinergic drugs, benzodiazepine or other GABAergic drugs, nor for amantadine. Non-medication therapeutics such as ECT and TMS are discussed, but the level of proof is insufficient to promote them as a curative treatment for TD. In case of high resistance and discomfort for the patient, a neurosurgical intervention should be discussed. These curative interventions are limited, emphasizing the importance of TD prevention, by limiting the prescription and doses of antipsychotics, regularly evaluating their side effects and informing the patient of TD's risk.

Conclusion. – We propose to practitioners a synthesised update of literature concerning a frequent iatrogenic effect of antipsychotics. Nevertheless, no solid guidelines have as yet been established, and further clinical studies are expected in order to better understand this frequent and discomforting side effect.

© L'Encéphale, Paris, 2015.

1. Introduction

Les dyskinésies tardives (DT) font partie des effets secondaires les plus graves liés à la prise d'antipsychotiques (AP) de première et deuxième générations. Même si leur incidence est bien moins élevée que les effets secondaires métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie, élévation du risque cardiovasculaire), leur caractère irréversible et invalidant nécessite une sensibilisation des médecins prescripteurs en vue d'un dépistage précoce. En effet, les DT ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients et leurs interactions sociales, et contribuent à la morbi-mortalité associée au trouble [1].

Les DT sont des mouvements anormaux et involontaires de la langue, de la mâchoire, du tronc et/ou des membres qui peuvent survenir au cours d'un traitement prolongé par AP (durée de traitement \geq à 3 mois, ou à 1 mois pour les sujets de plus de 60 ans) ou après son arrêt, et qui sont présents sur une période d'au moins quatre semaines. Sous le terme « dyskinésie » est regroupé un ensemble hétérogène de perturbations du mouvement, dont les mécanismes supposés communs sont des dysfonctionnements au niveau des circuits moteurs impliquant les ganglions de la base. Ces mouvements peuvent être de type choréiforme (rapides, saccadés, non répétitifs), athétosique (sinueux, lents, continus) ou rythmique (stéréotypés) [2].

Initialement décrites lors des premières utilisations de neuroleptiques (NL) dans les années 1950, les DT peuvent également être induites par les AP atypiques (APA) ou de deuxième génération. Ainsi la revue de la littérature publiée en 2008 par Correl et Schenk retrouvait une incidence annuelle de DT de 5,5 % pour les NL et de 3,9 % pour les APA, confirmant que ce risque iatrogène demeure un problème d'actualité [3].

2. Définitions et descriptions

Une *dystonie* est une contraction musculaire involontaire, prolongée, fixant un membre ou un segment de membre dans une position extrême à l'origine de mouvements de torsion ou de postures anormales. Elle peut être aiguë ou tardive, localisée (torticollis spasmodique, dysphonie spasmodique), segmentaire (craniocervicale, cervico-brachiale) ou généralisée.

Le terme de *dyskinésie* s'applique à l'ensemble des mouvements anormaux, involontaires, complexes et anarchiques [4]. La description clinique de ces mouvements anormaux est rappelée dans le **Tableau 1**. Une dyskinésie iatrogène peut être précoce, apparaissant le plus souvent dans les 24 ou 48 heures après le début du traitement par AP ou dans les suites d'une augmentation de posologie, ou tardive (à partir de trois mois de traitement). Or dans le cadre des mouvements anormaux induits par les AP, les dystonies tardives et les DT sont souvent regroupées sous ce dernier terme. Ces mouvements sont majorés par l'anxiété ou lors de mouvements volontaires d'autres régions, et disparaissent lors d'une activation volontaire du groupe musculaire concerné ou bien durant le sommeil. Dans cet article, le terme de DT sera utilisé au sens large, c'est-à-dire incluant dyskinésie et dystonie tardives [5].

Tableau 1
Descriptions cliniques des dyskinésies [4].

Mouvements anormaux	Descriptions cliniques
Dyskinésie	Difficulté de mouvement quelle qu'en soit la cause
Dystonie	Contractions involontaires et durables provoquant des attitudes anormales
Tremblement	Agitation involontaire du corps, en totalité ou en partie, par petites oscillations rapides, généralement compatibles avec l'exécution de mouvements volontaires
Myoclonie	Contractions musculaires cloniques, brusques, involontaires, non systématisées, se répétant à des intervalles variables
Akathisie (ou acathésie ou athétosique)	Impossibilité de s'asseoir ou de rester assis, besoin irrépressible d'agitation, de se balancer en position debout ou assise, de piétiner ou de croiser et décroiser les jambes
Chorée	Contraction clonique des muscles lente (chorée gesticulatoire) ou brusque (chorée myoclonique)
Ballisme	Mouvements involontaires, violents et désordonnés uni- (hémiballisme) ou bilatéralisés (biballisme)
Athétose	Mouvements involontaires principalement du visage, des membres et du tronc, à type de reptation lente et dénués de coordination
Tics	Mouvements brefs et soudains, stéréotypés, simples ou complexes, qui peuvent être contrôlés par la volonté pendant quelques minutes mais avec un phénomène de rebond

Les DT sont fréquemment localisées au niveau de la face et plus spécifiquement de la région buccale (mouvements rythmiques et répétés des lèvres, mouvements de mâchonnement, protrusion de la langue, gonflement des joues). La partie supérieure du visage est moins souvent touchée (blépharospasme, augmentation du clignement, sourcils arqués, mouvement oculogyre). Au niveau des membres ou du tronc, les mouvements sont habituellement stéréotypés mais peuvent être choréiques. Pour le tronc, il peut s'agir de mouvements de bascule, et pour le pelvis de mouvements de poussée. Enfin, les dyskinésies des mains évoquent un jeu de guitare ou de piano, et celles des membres inférieurs prennent l'apparence de croisement-décroisement, de tapotage des pieds ou d'abduction-adduction des chevilles. D'autres groupes musculaires peuvent être touchés, comme les muscles pharyngés, abdominaux ou diaphragmatiques [6,7].

Dans plus de 75 % des cas, les DT se situent au niveau de la sphère oro-faciale. Chez 10 % des patients, toutes les régions sont concernées. Les dyskinésies oro-faciales sont plus fréquentes chez le sujet âgé, et celles du tronc et des extrémités le sont chez le sujet jeune. Les dystonies tardives localisées (torticolis) ou généralisées surviennent plus souvent chez les sujets jeunes et après un temps d'exposition au traitement plus bref [2,5].

3. Taux de prévalence et d'incidence

Les taux de survenue de DT sous AP varient sensiblement d'une étude à l'autre en fonction des critères d'inclusion des sujets retenus, du type de molécule et des échelles d'évaluation des DT.

La base Thériaque, qui collige les données issues des essais thérapeutiques et après commercialisation des molécules, classe l'incidence d'un effet secondaire en fonction de sa fréquence : très fréquent : $\geq 1/10$, fréquent : $< 1/10$ mais $\geq 1/100$, peu fréquent : $< 1/100$ mais $\geq 1/1\ 000$, rare : $< 1/1\ 000$ mais $\geq 1/10\ 000$, très rare : $< 1/10\ 000$. Pour la majorité des APA et NL, les DT sont de survenue « fréquente ».

Parmi les APA, les DT sont « très rares » avec la clozapine ($< 1/10\ 000$) du fait de son absence d'affinité pour les récepteurs D2 (affinité préférentielle pour les récepteurs D4), et chez les patients sous clozapine qui présentaient des DT, tous avaient antérieurement reçu d'autres AP. Avec la quétiapine, qui a une très faible affinité pour les récepteurs D2 et une dissociation particulièrement rapide avec les récepteurs dopaminergiques, les DT sont considérées comme « peu fréquentes ». L'incidence des DT est peu différente entre la rispéridone et l'olanzapine [8]. Une étude prospective récente a évalué l'incidence des DT sur une population de 207 sujets âgés de plus de 55 ans (âge moyen 79,8 ans, 70 % de femmes, 86,5 % de Caucasiens), naïve d'antipsychotiques et traitée par rispéridone ou olanzapine avec comme diagnostic principal une démence (58,9 %) ou un trouble thymique majeur (30,9 %), avec caractéristiques psychotiques (78,7 % des cas), et avec (59,4 %) ou sans (19,3 %) agitation. Les taux de DT à 1 et 2 ans étaient respectivement de 5,3 % et 7,2 % sous rispéridone, et de 6,7 % et 11,1 % sous olanzapine. Ces taux sont inférieurs à ceux rapportés pour les NL [9].

Pour les NL, la méta-analyse de Yassa et Nair a retrouvé une prévalence des DT de 24 % [10]. Une étude prospective sur 20 ans a révélé une incidence des DT de 5 % à 1 an, 43 % à 10 ans et 52 % à 15 ans d'exposition aux NL [11]. Une étude prospective sur trois ans chez des sujets d'âge moyen de 65 ans a montré une incidence de 26 % à 1 an et de 59 % à 3 ans sous NL [12].

La méta-analyse de Correll et Schenk, sur 12 essais cliniques, a retrouvé une prévalence des DT de 32,4 % sous NL et de 13,1 % sous APA, et des taux d'incidence de respectivement 5,5 % et 3,9 % [3]. De même, cette incidence, pour des sujets âgés de plus de 65 ans, à 1,

3, et 6 mois était de 2,9 %, 19,3 %, 44,9 % sous NL, contre 1 %, 3,4 % et 24,1 % sous APA [2,13].

4. Diagnostics différentiels des DT induites par les AP

En dehors de l'exposition aux AP, les mouvements anormaux peuvent être soit la conséquence d'une affection neurodégénérative primitive, soit secondaires à l'intervention d'un facteur exogène (traumatique, infectieux, vasculaire ou toxique) [5]. Après élimination des étiologies organiques, le diagnostic de mouvements anormaux psychogènes peut être également évoqué, même s'il demeure très controversé. Les différents diagnostics différentiels des DT ainsi que leurs spécificités cliniques et paracliniques sont résumés dans le Tableau 2.

Mais dans le cas précis des DT induites par les AP, quels mécanismes étiopathogéniques peuvent être incriminés ?

5. Étiopathogénie des DT induites par les AP

Deux hypothèses prédominent concernant la physiopathologie des DT : l'hypothèse d'hypersensibilité dopaminergique et l'hypothèse de dégénérescence neuronale par stress oxydatif.

Une première hypothèse explicative repose sur une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau des noyaux gris centraux. Selon cette hypothèse, le blocage prolongé des récepteurs par les AP entraînerait une hypersensibilité secondaire par *up-regulation* physiologique (qui correspond à une augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques). Le délai d'apparition des DT et l'action « masquante » de l'augmentation des doses sont en faveur de cette hypothèse.

Le mouvement volontaire est contrôlé par deux circuits localisés au sein des ganglions de la base (striatum, putamen, globus pallidus, substantia nigra), qui transmettent l'information du cortex cérébral vers le thalamus. L'un, facilitateur du mouvement dit *select-on*, est médié par les récepteurs D1, et l'autre, frénateur dit *select-off*, est médié par les récepteurs D2. Mink a proposé un modèle où, lors du blocage aigu des récepteurs D2, la voie *select-on* reste inchangée, mais l'activité de la voie *select-off* est renforcée expliquant les symptômes hypokinétiques (parkinsonisme) constatés au début du traitement par AP [14]. En revanche, lors du blocage chronique des récepteurs D2, une augmentation de la transmission *select-on* médiée par les récepteurs D1 (en lien avec une plus grande concentration de dopamine libre) et une diminution de l'activité de la voie *select-off* (par *up-regulation* des récepteurs D2) sont à l'origine des symptômes hyperkinétiques [14,15].

Cependant, la persistance des DT après l'arrêt des AP alors que l'hypersensibilité des récepteurs disparaît en quelques semaines, et leur survenue parfois après l'interruption des traitements vont à l'encontre de cette première hypothèse. Seul un mécanisme de neurotoxicité est susceptible de rendre compte du début retardé et de la persistance à l'arrêt du traitement.

Ainsi, l'hypothèse « neurotoxique » repose sur un processus de peroxydation des membranes lipidiques, susceptible d'aboutir à une toxicité cellulaire pérenne : le stress oxydatif s'accompagne de la formation de radicaux libres et conduit à une mort cellulaire par apoptose. Les taux diminués de BDNF retrouvés chez les patients dyskinétiques étayent cette hypothèse de dégénérescence neuronale [16]. De même, la réduction des taux plasmatiques de vitamine E (« piègeur » de radicaux libres) chez les sujets dyskinétiques contribuerait à une sensibilité accrue aux processus de peroxydation lipidique. Ce modèle de neurotoxicité permet de rendre compte de l'irréversibilité de certaines DT. En outre, une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux en lien avec l'hyperproduction de radicaux libres

Tableau 2
Diagnostiques différentiels des mouvements anormaux.

Pathologies cérébrales	Clinique	Examens paracliniques
<i>Primitives</i>		
Maladie de Parkinson	Triade akinésie-rigidité-tremblement évoluant sur plusieurs années : tremblement de repos diminuant à l'action et distribution héli-corporelle ou asymétrique	DAT SCAN : déplétion dopaminergique des noyaux gris centraux
Dyskinésies idiopathiques	Sujet âgé Dyskinésies bucco-faciales Édantation	
Affections héréditaires dégénératives (ex. : maladie de Huntington)	Sujet âgé de 30-50 ans Chorée Troubles psychocomportementaux (irritabilité, désinhibition) Démence	Diagnostic génétique
Dystonie	Atteinte des membres inférieurs	
Dopa sensitive (métabolisme de la tyrosine hydroxylase)	Fluctuation diurne	
Dystonie primaire	Réponse à la Dopa-thérapie à faible dose Formes étendues : familiales, début dans l'enfance, atteinte des membres → traitement par anticholinergiques ou stimulation cérébrale profonde Formes focales (craniocervicales, début vers 40 ans) → traitement par toxine botulinique	
<i>Secondaires</i>		
Globales	Encéphalopathies anoxo-ischémiques périnatales Traumatismes crâniens graves Chorée de Sydenham Encéphalite diffuse	Imagerie cérébrale, sérologies virales (HIV, VHC, TPHA-VDRL), ponction lombaire
Focales/multifocales	AVC, tumeurs cérébrales, hématomes, encéphalites focales, sclérose en plaque, myélynolyse centropontine, microthrombose secondaire à une polyglobulie	IRM
Auto-immunes	Lupus érythémateux disséminé, syndrome primaire des antiphospholipides, thyroïdite d'Hashimoto, syndrome paranéoplasique, vascularite	Bilan auto-immun, EPP, ponction lombaire, marqueurs tumoraux
Maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire, (anomalie du métabolisme du cuivre)	Antécédents familiaux, anneau de Kayser-Fleischer, syndrome démentiel	Cuprémie, cuprurie, biopsie hépatique, IRM : hypersignaux T2 au niveau de la base lenticulaire
Métaboliques ou endocriniennes	Hyperglycémie sans cétose, hypoglycémie, dysthyroïdie, chorée de la toxicose	Bilan métabolique
Toxiques	Monoxyde de carbone, cyanure, méthanol, manganèse, cuivre, mercure, bismuth ou aluminium	Recherches de toxiques
Médicamenteuses	Dopaminergique : L-DOPA, bromocriptine, amantadine Autres : anticalciques, contraceptifs oraux, antihistaminiques, benzodiazépines, antidépresseurs, lithium	
Mouvements anormaux psychogènes	Après exclusion d'un trouble organique Arguments cliniques : début brutal, rémissions spontanées, variabilité au cours du temps ou à l'examen clinique, survenue dans un contexte d'événements de vie stressants, préexistence d'un trouble psychiatrique comorbide	

oxygénés favoriserait l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum.

Il est donc probable que les DT soient le résultat de la combinaison d'un mécanisme de dégénérescence neuronale et d'une hypersensibilité dopaminergique.

6. Facteurs de risque

Les facteurs de risque des DT sont répartis en deux groupes : les facteurs de risque non médicamenteux et ceux liés aux traitements. Ces facteurs sont détaillés dans le [Tableau 3](#).

7. Prévention, évolution et prise en charge des DT

Plus de 500 essais contrôlés menés sur près de 90 actions préventives et/ou curatives des DT n'ont pu apporter, à ce jour, de niveau de preuve suffisant pour aboutir à des recommandations cliniques validées [32]. Van Harten et al. ont publié en 2011 une revue des différentes stratégies préventives et curatives des DT. Les stratégies préventives sont résumées dans la section 7.6 ci-dessous. Parmi les stratégies curatives, on peut distinguer trois grands types

d'intervention : adaptation des modalités de prescription de l'AP, adjonction d'un traitement antikinétique et intervention neurochirurgicale [33].

7.1. Adaptation des modalités de prescription du traitement AP

Avant d'envisager l'arrêt, la diminution ou la substitution d'un traitement AP, il convient de considérer le risque de décompensation de la pathologie psychiatrique sous-jacente qui doit être mis en balance avec la gêne ressentie par le patient du fait de ses mouvements anormaux.

L'arrêt des AP permet, à deux ans, une diminution des DT chez 30 à 50 % des patients, toutes pathologies psychiatriques confondues [34]. À noter qu'un effet rebond avec une aggravation initiale des mouvements anormaux à l'arrêt du traitement peut survenir chez certains patients. Selon d'autres auteurs, la sévérité des DT revient au stade antérieur en 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement [35]. Concernant l'efficacité de la diminution des doses d'AP, les résultats sont contradictoires. Ainsi, deux essais, sur un effectif total de seulement 17 sujets, n'ont pas retrouvé de réduction des DT après diminution des doses d'AP [36].

Tableau 3**Facteurs de risque** de DT secondaires aux AP.

Facteurs de risque	
<i>Non médicamenteux</i>	
Âge	Prévalence et sévérité augmentent avec l'âge entre 40 et 70 ans [12,17]
Sexe féminin	Risque 3 à 5 fois supérieur après 55 ans [18] Interaction entre âge et genre : sévérité plus importante chez les femmes ménopausées [19]
Pathologies	Troubles thymiques uni- et bipolaires [17,20] Démences vasculaires et maladie d'Alzheimer [21]
Toxiques	Abus d'alcool ou de cocaïne (voies dopaminergiques) [22]
Symptômes extrapyramidaux aigus	Marqueur de sensibilité individuelle aux AP [17,23,24]
Vulnérabilité neurodéveloppementale associée à la schizophrénie	Liée au striatum : mouvements anormaux présents chez certains patients schizophrènes naïfs de traitements et/ou chez leurs apparentés sains [25-28] Liée aux noyaux gris centraux : anomalies morphologiques des ganglions de la base chez certains patients [29]
<i>Médicamenteux</i>	
Fortes posologies	Risque significatif à partir d'un équivalent chlorpromazine de 300 mg/j [30]
Durée de traitement	Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque de DT augmente
Certaines classes d'AP	Phénothiazines et butyrophénones
Associations d'AP	2 AP ou plus
Exposition intermittente	Corrélation entre le nombre d'interruptions d'AP et l'incidence, la prévalence et la sévérité des DT Hypothèse : les interruptions rendent les systèmes de transmission hypersensibles aux stimulations itératives [31]

Comme mentionné précédemment, l'incidence des DT secondaires aux APA est inférieure à celle des DT secondaires aux NL. Les NL ne sont d'ailleurs plus recommandés en première intention dans le traitement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire [3]. Chez un patient présentant des DT sous NL, la stratégie de substitution par un APA apparaît dès lors évidente. En ce sens, une étude prospective sur 24 semaines en simple insu chez 60 sujets schizophrènes a montré une diminution des DT après substitution d'un NL par l'olanzapine ou la rispéridone [37]. La substitution de l'AP en cours par la clozapine est une des stratégies les plus usuelles [31]. Une revue de la littérature parue en 2013, sur 15 études et 28 *case reports*, conclut à l'utilité de la clozapine dans cette indication, l'amélioration survenant 4 à 12 semaines après l'instauration [38].

7.2. Adjonction d'un traitement antikinétique

La tétrabénazine a fait l'objet d'essais cliniques, dans l'hypothèse d'une hypersensibilité dopaminergique à l'origine des DT. La tétrabénazine, ainsi que la réserpine, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, sont des inhibiteurs de la Vesicular Monoamine Transporter 2 (VMAT2), protéine membranaire des vésicules servant au transport intracellulaire des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine. La tétrabénazine est un dépléteur monoaminergique, antérieurement utilisé dans le traitement des psychoses dans les années 1950, et qui a aujourd'hui l'AMM dans le traitement symptomatique de différents troubles moteurs incluant la chorée de Huntington. Une étude sur 20 patients, sans groupe témoin mais avec une évaluation par un tiers en insu via un protocole vidéo, a montré une amélioration significative des DT sous tétrabénazine [39]. Les *case reports* et séries de cas vont dans le même sens [31]. Cependant, 10 à 15% des patients ont développé une

symptomatologie dépressive, et des dyskinésies sous tétrabénazine ont été décrites, ce qui limite le recours à cette stratégie. Il est à noter que le risque de réaction dépressive sous tétrabénazine est majoré pour les personnes ayant des antécédents d'épisode dépressif majeur [39].

7.3. Adjonction d'antioxydants

Dans l'hypothèse d'une neurotoxicité des AP sur les noyaux gris centraux via la production de radicaux libres, les antioxydants ont fait l'objet d'études cliniques à la fois pour la prévention et le traitement des DT. La vitamine E est l'antioxydant le plus étudié dans cette indication. Onze études publiées entre 1990 et 1999 ont évalué des doses comprises entre 600 et 1600 UI/j, sans retrouver d'efficacité supérieure au placebo [40]. La vitamine B6 et la mélatonine ont montré une efficacité, mais dans des essais de très faible puissance [31].

7.4. Autres stratégies médicamenteuses

Les molécules cholinergiques ont également été étudiées, dans l'hypothèse d'une dégénérescence des interneurons cholinergiques induite par les AP. Aucune de ces molécules n'a montré d'efficacité. Cependant les études portaient sur de faibles échantillons (5 à 20 sujets) et aucune des molécules cholinergiques ayant l'AMM dans la maladie d'Alzheimer n'a été testée à ce jour dans cette indication [41].

Dans les DT, les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action, voire peuvent provoquer une aggravation. Or de nombreux patients reçoivent des traitements anticholinergiques au long cours pour diminuer les effets secondaires aigus des AP tels que parkinsonisme et akathisie. Sans pouvoir conclure formellement, il semble que l'arrêt des traitements anticholinergiques puisse diminuer la sévérité des DT [36].

Du fait de leurs propriétés GABAergiques, sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes, les benzodiazépines ont été utilisées en association avec les AP pour le traitement des DT. Les résultats des différentes études sont contradictoires et globalement en défaveur de l'utilisation des benzodiazépines comme traitement curatif des DT [42]. Les autres molécules GABAergiques (baclofène, gamma-vinyl-GABA, gamma-acétylénique-GABA, progabide, muscimol, valproate de sodium et tetrahydroisoxazopyridine [THIP]) n'ont aucune efficacité thérapeutique démontrée sur les DT [43].

L'amantadine, agoniste faible des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, a également fait l'objet d'études contrôlées et randomisées sur de faibles effectifs, où elle a montré un bénéfice modeste mais significatif. Cependant, son usage reste controversé pour les mouvements anormaux, du fait du faible niveau de preuve et de nombreux effets indésirables [44].

7.5. Stratégies non médicamenteuses

Les traitements par électroconvulsivothérapie (ECT) et par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ont été évalués dans cette indication. Pour l'ECT, quelques études de cas ont montré des améliorations transitoires des DT, et une étude rétrospective récente non contrôlée sur 15 patients retrouvait un taux de réponse de 39%. Cependant, l'absence d'études contrôlées ne permet pas de recommander l'ECT pour le traitement des DT [45,46]. D'un point de vue théorique, la TMS pourrait avoir un effet de prévention primaire via l'augmentation de la dopamine dans le striatum, en atténuant les symptômes psychotiques et, de fait, en diminuant l'utilisation des traitements AP. En tant que traitement curatif, un cas d'amélioration de DT chez un patient déprimé a été décrit, avec un bénéfice de courte durée, mais aucune étude contrôlée n'a

permis d'établir une efficacité de la TMS sur les DT. Cependant, certains neurologues soutiennent son efficacité sur les composantes fonctionnelle et psychogène des DT [47].

L'efficacité de la stimulation cérébrale profonde (SCP) par électrostimulation des noyaux gris centraux a été montrée pour de nombreux troubles moteurs, notamment la maladie de Parkinson. Plusieurs études de cas ont rapporté une efficacité de la SCP sur les DT. L'intervention consiste en la pose d'électrodes pour une stimulation continue et bilatérale du globus pallidus interne. Le groupe français Stimulation for TARDIVE DYSKINESIA study group (STARDYS) a mené une première étude multicentrique, contrôlée en double insu, sur 10 patients. Cette étude a montré une diminution moyenne de 61 % des symptômes de DT par la SCP. Les complications peuvent être chirurgicales (hémorragies, infections, lésions cérébrales), ou des troubles de l'humeur, le plus souvent de type épisode dépressif. Dans l'étude STARDYS, deux patients ont présenté des complications chirurgicales réversibles et trois patients ont eu un score de dépression augmenté [48]. Ces résultats encourageants ont été reproduits sur des cohortes de respectivement 6 et 9 patients, sans effet indésirable sévère, respectivement par les équipes de Wataru et al. et Gruber et al. [49,50]. Ce traitement pourrait devenir dans les prochaines décennies une alternative intéressante pour la prise en charge des DT résistantes et invalidantes.

7.6. Recommandations actuelles

Van Harten et al. ont proposé en 2011 des recommandations pour la prévention et le traitement des DT [33].

Pour la prévention :

- dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie, l'adjonction de NL sédatifs, à visée anxiolytique ou contre l'agitation, est encore largement répandue. Il conviendrait de modifier ces habitudes de prescription pour limiter le risque de survenue de DT, la monothérapie AP devant être privilégiée ;
- penser aux NL qui composent certains antiémétiques (métoprolamide, Primpéran®), certains somnifères (acépromazine, Noctran®), certains traitements non hormonaux des bouffées de chaleur (véralipride, Agreal®), certains antivertigineux (acétylleucine, Tanganil®) et certains antimigraux (flunarizine, Sibélium®) ;
- communiquer et prévenir le patient du risque de dyskinésies aiguës et tardives lors de l'introduction d'un traitement AP ;
- rechercher de manière régulière (au moins tous les 6 mois) les symptômes évocateurs de DT, au repos et après une tâche motrice qui peut aider à leur mise en évidence (marche, épreuve doigts-nez, flexions. . .) ;
- réévaluer régulièrement la nécessité et la posologie d'un AP, avec comme cibles la monothérapie et la posologie minimale efficace ;
- prendre en compte les facteurs de risque de DT pour chaque prescription, notamment l'âge ;
- préférer introduire un APA qu'un NL.

Pour le traitement :

- arrêt du traitement après évaluation du rapport bénéfice-risque (en définissant le handicap objectif et ressenti par le patient, et en le mettant en balance avec le risque de décompensation de la pathologie sous-jacente). Il existe un risque d'augmentation des mouvements anormaux au début de l'arrêt (effet rebond) qui diminue après 6 à 12 semaines. Cette stratégie est plus efficace si la durée d'évolution des DT est courte et si le patient a moins de 50 ans ;

- si un arrêt est impossible, la substitution par de la clozapine ou par un autre APA est recommandée ;
- en troisième intention, utiliser la toxine botulinique dans les dyskinésies oro-faciales ou la tétrabénazine pour les mouvements dystoniques ou dyskinétiques des autres parties du corps ;
- enfin, si les mesures précédentes s'avèrent non efficaces, et que le handicap secondaire aux dyskinésies est important, le patient peut être orienté en neurochirurgie dans l'optique d'une stimulation cérébrale profonde.

8. Conclusion

Les DT induites par les traitements AP sont des effets secondaires graves, potentiellement irréversibles et susceptibles d'induire un handicap fonctionnel majeur et une forte stigmatisation. Avec l'avènement des AP de deuxième génération dits « atypiques », moins fortement bloqueurs dopaminergiques, on pouvait espérer que le problème des DT soit résolu ou il n'en est rien, puisque les taux de prévalence et d'incidence annuelle des DT sous APA sont non négligeables. Il est néanmoins recommandé d'utiliser en première intention les APA, moins à risque de favoriser l'émergence de DT. En pratique clinique, l'accent doit être mis sur les mesures de prévention : éviter la prescription d'AP si une autre classe pharmacologique peut être utilisée ; limiter au maximum la durée de traitement ; prescrire la posologie minimale efficace ; surveiller attentivement la survenue de tels effets secondaires et sensibiliser le patient ; en cas de survenue de DT, la première mesure à envisager est d'arrêter progressivement l'AP en cause (un arrêt brutal pouvant aggraver les symptômes neurologiques).

Déclaration de liens d'intérêts

Frédéric Limosin déclare avoir perçu, au cours de l'année 2015, des honoraires pour des conférences et des réunions d'experts de la part de différents laboratoires (Astra Zeneca, Euthérapie-Servier, Janssen et Lundbeck).

A.-S. Seigneurie et F. Sauvanaud déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Chowdhury NI, Remington G, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic-induced side effects and agranulocytosis. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13(2):156–65.
- [2] Alimi M. Traitement des dyskinésies tardives aux neuroleptiques : une revue systématique de la littérature. Tours: Université François Rabelais; 2011 [Thèse].
- [3] Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151–6.
- [4] Delamare. Dictionnaire des termes médicaux. 27^e éd. Paris: Garnier-Delamare; 2003.
- [5] Viallet F, Vercueil L, Gayraud D, et al. Mouvements anormaux secondaires (dystonies, myoclonies, tremblements, dyskinésies). *EMC Neurologie*; 2005. p. 430–52.
- [6] Bhimani MM. Respiratory dyskinesia—an under-recognized side-effect of neuroleptic medications. *J Pak Med Assoc* 2011;61(9):930.
- [7] Chaumartin N, Monville M, Lachaux B. Une ou des dysphagies lors d'un traitement par neuroleptiques ? *Encéphale* 2012;38(4):351–5.
- [8] <http://www.theriaque.org>.
- [9] Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1738–46.
- [10] Yassa R, Nair V. Incidence of tardive dyskinesia in an outpatient population. *Psychosomatics* 1984;25(6):479–81.
- [11] Kane JM, Woerner M, Liebermann J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4):57.
- [12] Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(9):756–65.
- [13] Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry* 2003;53(12):1142–5.
- [14] Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003;60(10):1365.

- [15] Marchand WR, Dilda V. New models of frontal-subcortical skeletomotor circuit pathology in tardive dyskinesia. *Neuroscientist* 2006;12(3):186–98.
- [16] Tan YL, Zhou DF, Zhang XY. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements. *Schizophr Res* 2005;74(2):263–70.
- [17] Woerner MG, Alvir J, Saltz BL, et al. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998;155:1521–8.
- [18] Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, et al. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1150–5.
- [19] Glazer WM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):15–20.
- [20] Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, et al. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):129–38.
- [21] Boks MP, Liddle PF, Burgerhof JG, et al. Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110(1):29–35.
- [22] Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279–88.
- [23] Tenback DE, Van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009;24(16):2309–15.
- [24] Saltz BL, Woerner MG, Kane JM, et al. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA* 1991;266(17):2402–6.
- [25] McCreddie RG, Thara R, Padmavati R, et al. Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):332–6.
- [26] Chatterjee A, Chakos M, Koreen A, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1724–9.
- [27] Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurodevelopmental origins of tardive dyskinesia in schizophrenia patients and their siblings. *Schizophr Bull* 2001;27(4):629–41.
- [28] Müller DJ, Shinkai T, De Luca V, et al. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2004;4(2):77–87.
- [29] Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65:25–8.
- [30] Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172(13):1703–11.
- [31] Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, et al. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):1920–7.
- [32] Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol* 2007;27(2):159–69.
- [33] Van Harten PN, Tenback DE. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:187–210.
- [34] Jeste DV, Lohr JB, Clark K, et al. Pharmacological treatments of tardive dyskinesia in the 1980s. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4):385–485.
- [35] Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist* 2003;9:16–27.
- [36] Soares-Weiser K, Rathbone J. Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1)[CD000459].
- [37] Chan HY, Chiang SC, Chang CJ, et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2010;71(9):1226–33.
- [38] Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatry* 2013;6:439–51.
- [39] Kenney C, Hunter C, Mejia N, et al. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):259–64.
- [40] Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(2)[CD000209].
- [41] Tammenmaa IA, Sailas E, McGrath JJ, et al. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(7):1099–107.
- [42] Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3)[CD000205].
- [43] Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, et al. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;13(4)[CD000203].
- [44] Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:271–5.
- [45] Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, et al. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1209.
- [46] Soares-Weiser V, Joy C. Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2[CD000208].
- [47] Edwards J, Talelli P, Rothwell C. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7(9):827–40.
- [48] Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:170–6.
- [49] Sako W, Goto S, Shimazu H, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* 2008;23:1929–31.
- [50] Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73:53–8.