

# La dyskinesie tardive

Michel Floris, Damien Lecompte, André-Roch De Naeyer, Dirk Liessens,  
Laurent Mallet, Claudine Mertens, Frans Vanden Driesche, Chris Bervoets  
Johan Detraux



## Introduction

Le terme "syndromes extrapyramidaux" (SEP) fait référence à des troubles de la fonction des ganglions de la base ou de la substance noire. Ces syndromes sont caractérisés par l'apparition de mouvements involontaires. La terminologie utilisée pour décrire les différentes formes de mouvements involontaires est complexe. Nous proposerons dès lors un court commentaire descriptif des différentes formes de mouvements involontaires ainsi que des termes utilisés pour les décrire avant d'introduire le concept de dyskinésie tardive (DT).

La DT reste un problème majeur lors de l'utilisation prolongée d'antipsychotiques. Ce qui était initialement considéré comme un phénomène clinique rare est devenu la principale complication de l'usage prolongé de neuroleptiques.

Il y a très certainement une prise de conscience croissante des différentes manières dont cette maladie peut se manifester ainsi que du degré auquel elle peut être invalidante, tant directement qu'indirectement. En outre, il est très probable que le "stress subjectif" associé à la DT ait une influence négative sur la "qualité de vie" subjective des patients (2). Outre le fait que la DT soit peu esthétique (3), diminue l'acceptabilité sociale (4) et puisse déboucher sur des problèmes psychosociaux (personnels et professionnels), elle est également associée à une certaine morbidité et mortalité (5, 6). Enfin, il existe des considérations médico-légales bien que l'ampleur exacte du problème légal soit mal connue puisque les cas ne sont habituellement pas publiés (3). Le psychiatre doit tenir compte de tous ces aspects.

Après avoir passé en revue la littérature portant sur la DT, nous tenterons d'apporter une réponse à quelques questions fondamentales ayant trait à ce syndrome (bien qu'il reste controversé) et nous ferons quelques propositions concernant le traitement neuroleptique des patients psychiatriques adultes.

## Découverte et reconnaissance de la DT

La DT a été décrite pour la première fois en 1957, dans la littérature allemande; cette description est habituellement attribuée à Schonecker (6-11). Peu de temps après, d'autres cas ont été décrits dans la littérature française. En 1960, un groupe danois a publié une première description en anglais. Dans les années qui ont suivi, ces observations initiales ont été confirmées par d'autres descriptions (12).

### Bref aperçu des différentes formes de mouvements involontaires (1).

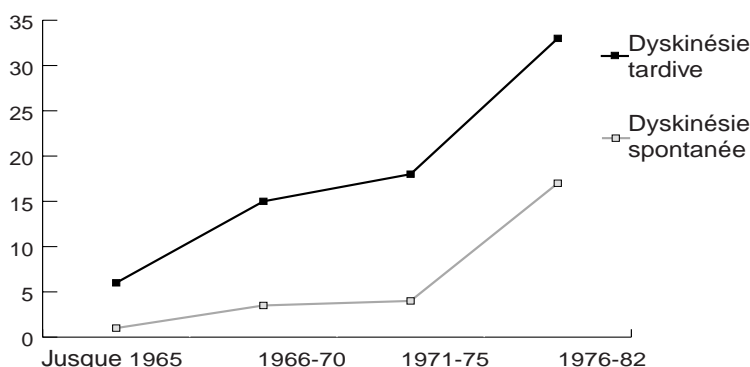
<b>Dyskinésie</b>	Ce terme peut être utilisé pour n'importe quel type de mouvements involontaires mais il est la plupart du temps utilisé pour les mouvements choréiques et dystoniques relativement complexes qui apparaissent après un traitement prolongé par neuroleptiques (dyskinésie tardive) et les mouvements similaires provoqués par la L-dopa chez les patients présentant un parkinsonisme idiopathique. Le terme dyskinésie pourrait cependant être utilisé pour toute forme de tremblement, chorée, ballisme, dystonie, tic ou myoclonie (ou combinaison de ces éléments).
<b>Tremblement</b>	Mouvement répétitif, rythmique, constant dans le temps et dans l'espace.
<b>Chorée</b>	Mouvements non rythmiques, quasi-orientés, rapides et saccadés, essentiellement dans les parties proximales du corps.
<b>Athétose</b>	Mouvements lents, ondulants ou sinueux des parties distales du corps ou des extrémités.
<b>Ballisme</b>	Mouvement proximal de grande amplitude, apparenté à la chorée.
<b>Dystonie</b>	Caractérisée par des spasmes de plus longue durée que d'autres mouvements involontaires.
<b>Myoclonie</b>	Terme utilisé pour des mouvements soudains et rapides, habituellement répétés dans la même région du corps.
<b>Tic</b>	Mouvement rapide, la plupart du temps répété dans l'espace (même groupe musculaire) mais irrégulier dans le temps. La caractéristique typique des tics est que le mouvement est habituellement précédé d'un besoin de bouger et que le mouvement peut être inhibé pendant un court instant (30-60 sec) par un effort volontaire.

Avant que le terme "dyskinésie tardive" ne soit proposé par Faurbye et al en 1964, la littérature utilisait des termes descriptifs tels que "syndrome bucco-linguo-masticatoire" (BLM) et "syndrome d'insuffisance extrapyramidale terminale" (12).

Comme il n'était pas possible de démontrer un lien causal entre les neuroleptiques et la DT, une controverse est apparue autour de l'existence de ce syndrome. Dans les années '70, de nombreux articles ont été publiés dans lesquels l'existence de la DT était mise en doute. Ainsi Turek (13) suggérait dans un article intitulé "Drug Induced Dyskinesia: Reality or Myth?" que la dyskinésie pourrait être liée à l'affection psychiatrique primaire plutôt qu'aux médicaments utilisés. Un des éléments de la critique du concept de DT est précisément que les dyskinésies apparaissent souvent spontanément chez les patients psychiatriques chroniques, surtout chez les sujets âgés [l'âge est le facteur de risque le plus manifeste (voir facteurs de risque)]. On a également fait valoir que ces troubles moteurs avaient déjà été décrits par Kraepelin, Clouston, Griesinger, Farran-Ridge et Bleuler chez des patients internés, bien avant l'époque des neuroleptiques (14-6). Pour répondre à cette question concernant l'existence ou non de la DT, nous devons nous tourner vers les études conduites avant l'introduction des neuroleptiques et après, ainsi que vers les études qui contrôlent d'éventuelles variables perturbantes.

En raison de la rareté des rapports disponibles, les données concernant les troubles moteurs au 19<sup>ème</sup> siècle sont limitées. Turner (15) a étudié plus de 600 admissions à l'aide des dossiers médicaux très détaillés (couvrant la période de 1850 à 1889) du Ticehurst House Asylum. Des troubles moteurs, souvent semblables à une DT, ont été observés chez pratiquement 1/3 des patients schizophrènes. Le visage et les bras surtout semblaient atteints et les termes "grimaces", "mouvements nerveux" et "saccadés" étaient fréquemment utilisés pour les décrire. Selon Turner, il est probable que beaucoup de ces patients (plus d'un quart de l'ensemble de la population schizophrénique) aient présenté quelque chose qui ressemblait à une DT; il arrive à la conclusion que ces données semblent montrer que la dys-

**Figure 1: Prévalence moyenne, dans le temps, de la "dyskinésie tardive" chez les patients traités par antipsychotiques et des dyskinésies "spontanées" chez les patients n'ayant pas reçu d'antipsychotiques (18).**



kinésie était, sous l'une ou l'autre forme, un signe intrinsèque de schizophrénie chronique.

Dans son ouvrage intitulé "Dementia praecox and paraphrenia" (1919), Kraepelin décrit des signes de dyskinésie spontanée qui pourraient être utilisés aujourd'hui pour caractériser la DT induite par les médicaments: "Certains ressemblent à des expressions faciales: plissement du front, déformation des coins de la bouche, mouvements irréguliers de la langue et des lèvres, mouvements circulaires des yeux, ouverture ou fermeture exagérée des yeux, bref, des mouvements que nous réunissons sous le terme général de "grimaces". Ils font penser aux troubles que l'on rencontre dans la chorée... Il y a également d'autres phénomènes comme les bruits de mastication ou les clics linguaux, les soupirs soudains, les renflements, les rires et les raclements de gorge... Les doigts étendus présentent souvent un fin tremblement. Plusieurs patients exécutaient en continu des mouvements d'extension irréguliers, étranges, choréiformes qui, selon moi, pourraient idéalement être décrits par l'expression "ataxie athétoïde" (17).

Au fil des ans, divers auteurs, dont Reiter, Kleist, Jones et Leonhard, ont décrit des mouvements involontaires chez des psychotiques qui n'avaient jamais reçu d'antipsychotiques (18).

Les études de prévalence modernes portant sur les mouvements anormaux chez des individus qui n'ont jamais reçu de neuroleptiques, sont arrivées à la même

conclusion. Cunningham Owens & Johnstone (19), qui ont conduit une étude portant sur 47 schizophrènes chroniques qui n'avaient jamais reçu de neuroleptiques, ont également conclu que les mouvements involontaires spontanés pouvaient être une caractéristique de la schizophrénie chronique grave. Ces résultats ont été récemment confirmés par d'autres études (16, 20-2). Selon Fenton (23), les données de 14 études effectuées chez des patients schizophrènes qui n'avaient jamais reçu de neuroleptiques ont montré une prévalence de dyskinésies spontanées de l'ordre de 4% chez les patients ayant présenté un premier épisode schizophrénique, de 12% chez les patients de moins de 30 ans malades depuis plusieurs années, de 25% chez les patients de 30-50 ans et de 40% chez les patients de 60 ans ou plus. La prise de conscience de cette "dyskinésie spontanée" a débouché, au début des années '80, sur un taux de prévalence comparable à celui cité dans certaines études portant sur les pathologies liées aux médicaments. L'augmentation dans le temps était également comparable (Figure 1) (18).

Si l'on regarde attentivement les résultats des tableaux 1 et 2 concernant la prévalence des dyskinésies chez les patients psychiatriques hospitalisés traités et non traités par neuroleptiques ainsi que les résultats des études publiées entre 1960 et 1980 à propos de la prévalence moyenne pondérée de la DT chez les patients psychiatriques chroniques hospitalisés traités par neuroleptiques

**Tableau 1: Prévalence de la dyskinésie chez les patients psychiatriques hospitalisés traités et non traités par neuroleptiques (12).**

Auteurs	Patients traités par neuroleptiques		Patients non traités par neuroleptiques	
	n	Pourcentage de dyskinésies	n	Pourcentage de dyskinésies
Demars (1966)	371	7	117	6,8
Degkwitz et Wenzel (1967)	766	17	525	1,3
Siede et Muller (1967)	404	11,4	160	1,3
Crane (1968)	40	7,5	97	0
Heinrich, Wagener et Bender (1968)	554	17	201	3
Greenblatt, Stotsky et DiMascio (1968)	52	38,5	101	2
Jones et Hunter (1969)	82	30,5	45	6,7
Hippius et Lange (1970)	531	34,3	137	13,9
Brandon, Mc-Clelland et Protheroe (1971)	625	25,4	285	19,6
Crane (1973)	926	17,1	46	2,2
Jeste, Potkin, Sinha, et al (1979)	88	23,9	198	4,5
Bourgeois, Bouilh, Tignol, et al (1980)	59	42,4	211	18

(Figure 2), on peut constater que la prévalence moyenne des troubles moteurs dans les échantillons de patients traités par antipsychotiques était significativement supérieure à celle des troubles moteurs spontanés dans les échantillons de patients non traités et que la prévalence rapportée de la DT au cours des décennies suivant l'introduction des neuroleptiques était en hausse.

On peut donc en conclure que la réponse à la question "les mouvements anormaux avaient-ils déjà été observés avant l'époque des traitements médicamenteux ?" doit être affirmative (14) mais que la DT résultant de l'administration de neuroleptiques est une réalité (12). Le problème est dès lors de savoir dans quelle mesure les troubles moteurs chez les patients traités par neuroleptiques sont un effet du

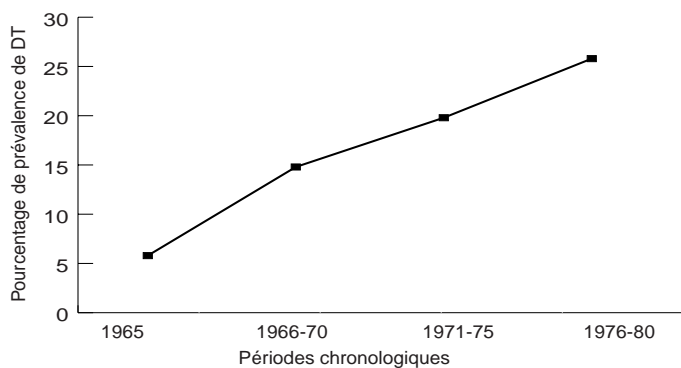
traitement, une manifestation de la maladie pour laquelle le traitement a été prescrit ou le reflet d'une interaction entre vulnérabilité et exposition aux médicaments (21).

Les données concernant l'ensemble des patients (Tableaux 2 et 3) étayaient la troisième hypothèse. Chez chaque patient, il faut cependant tenir compte des trois

**Tableau 2: Prévalence des mouvements involontaires chez les patients traités et non traités par neuroleptiques (données poolées) (24).**

	Fichiers de données	n (approx.)	Prévalence
Patients traités par neuroleptiques	56	35.000	20% (ET = 14%)
Patients non traités par neuroleptiques	19	1.000	5% (ET = 9%)

**Figure 2: Augmentation des DT pendant la période caractéristique des neuroleptiques (n=118) (12).**



possibilités. Cela signifie également que les estimations de la prévalence de la DT doivent être adaptées en tenant compte de la dyskinésie spontanée (Casey, 1985; Khot & Wyatt, 1991).

## Epidémiologie

### • Prévalence

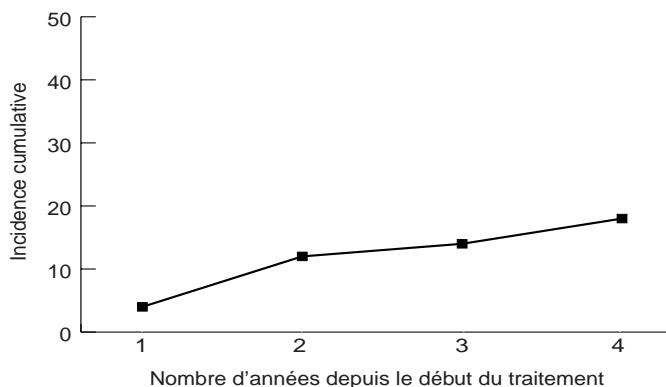
La prévalence de la DT est très variable: de 0,5 à >70% (14, 24-27). C'est dû à toute une série de caractéristiques propres à chaque étude telles que les différences au niveau de la population étudiée, les critères diagnostiques utilisés et l'année où l'étude a été effectuée. La plupart des études font état d'une prévalence de 15-20% [30% après 10 ans de traitement par neuroleptiques, selon Kane (Winter Workshop, Davos, Suisse, 5-11 février 2000, communication personnelle). Dans les groupes à haut risque, comme les sujets âgés, elle peut atteindre 49% chez les patients sous traitement neuroleptique chronique (28). Par rapport aux patients plus jeunes traités par antipsychotiques classiques, la prévalence de la DT est 5 à 6 fois plus élevée chez les sujets âgés (29) (voir également facteurs de risque).

### • Incidence

En dépit de la variabilité des populations étudiées et des méthodes d'évaluation des cas rencontrés dans les études d'incidence de la DT sous antipsychotiques typiques, les résultats dans les populations adultes non-gériatriques sont comparables. Le risque annuel estimé de DT varie de 4% à 8%. Le risque de DT chez les patients gériatriques est plus élevé (30). Kane et al (26, 31) ont constaté, lors d'une étude à

long terme chez plus de 850 patients provenant de différentes populations psychiatriques dans laquelle il n'a pas été tenu compte des antécédents de traitement au moyen d'antipsychotiques, une incidence cumulative de 5% après 1 an, 10% après 2 ans, 15% après 3 ans et 19% après 4 ans de traitement par antipsychotiques. Pour la 5<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> année, les chiffres continuaient à augmenter (respectivement 23% et 26%). Ces résultats étayaient très certainement l'hypothèse que plus l'exposition aux antipsychotiques est longue, plus l'incidence cumulative de la DT est élevée (du moins pendant les premières années d'exposition). Reste à savoir si le risque ne diminue pas après un certain temps. Les données présentées à la figure 3 concernant l'incidence de la DT chez des patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie (118 patients, pour la plupart traités par neuroleptiques classiques, à l'exception de 13 patients qui, à un certain moment de l'étude, ont reçu de la clozapine) montrent qu'après une augmentation initiale, l'incidence cumulative atteint un plateau 2 à 4 ans après le début du traitement (6,3% après 1 an de suivi, 11,5% après 2 ans, 13,7% après 3 ans et 17,5% après 4 ans); elles indiquent également que l'incidence de la DT chez les patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie et suivis depuis le début du traitement, est comparable à l'incidence de la DT dans des études de plus grande envergure portant sur des échantillons plus hétérogènes (32).

**Figure 3: Incidence de la dyskinésie tardive chez les patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie (32).**



## Symptomatologie clinique

### • La DT: description

Les formes les plus fréquentes de DT typique consistent en mouvements hyperkinétiques, involontaires et répétitifs: mouvements de mastication, protraction de la langue, mouvements sinueux de la langue, bruits de succion avec les lèvres, moue ou clignements d'yeux paroxystiques. Il peut en outre y avoir des mouvements choréo-athétosiques au niveau des membres et du tronc ainsi que des mouvements stéréotypés anormaux des doigts, comme si le patient jouait d'un piano ou d'une guitare invisible. Plus rarement, la DT peut également atteindre le système respiratoire et provoquer une respiration irrégulière ou des mouvements de déglutition anormaux débouchant sur une aérophagie, une fréquence respiratoire irrégulière, des éructations et des grognements (33). L'espérance de vie semble également réduite (6).

Récemment, on s'est intéressé aux formes atypiques de DT bien qu'elles aient déjà été décrites depuis longtemps chez des cas isolés.

### • La dystonie tardive

La dystonie tardive est un syndrome caractérisé par des attitudes ou des positions anormales persistantes. Les symptômes comprennent le torticolis, le rétrocolis, l'antécolis, le blépharospasme, les grimaces et les torsions du tronc ou des membres (34, 35). Si le patient a été traité par neuroleptiques, il est particulièrement difficile de déterminer si les symptômes dystoniques sont une conséquence des neuroleptiques ou s'il s'agit d'une dystonie idiopathique. L'évolution naturelle des symptômes est utile pour établir cette distinction. La dystonie tardive devrait rester stable ou s'améliorer progressivement à l'arrêt (du moins temporaire) des neuroleptiques. La dystonie idiopathique, par contre, s'aggrave lentement et on verra apparaître de nouveaux symptômes au fil des mois ou des ans.

### • L'acathisie tardive

L'acathisie tardive est un syndrome caractérisé par des signes persistants, subjectifs et objectifs, d'agitation (36). Ce trouble est, au plan symptomatique, comparable à l'acathisie aiguë; il en

diffère cependant par sa persistance pendant plusieurs mois ou années après l'arrêt des neuroleptiques. Le fait que tous ces troubles puissent également apparaître dans le cadre d'un SEP aigu induit par les neuroleptiques constitue une complication supplémentaire. On ne sait pas encore si ces différents syndromes tardifs résultent de mécanismes physiopathologiques spécifiques et différents ou s'ils peuvent être expliqués par une même physiopathologie sous-jacente s'exprimant phénoménologiquement par des agrégats de symptômes différents chez différents patients.

Nous proposons ci-dessous quelques directives utiles pour mieux distinguer la dyskinésie aiguë et tardive, l'acathisie aiguë et tardive et la dystonie aiguë et tardive induites par les médicaments (voir Tableau 3)

### Critères diagnostiques de la DT

Comme le propose le rapport de l'APA Task Force sur la DT, le diagnostic de DT ne peut pas être uniquement un diagnostic d'exclusion; il doit également être basé sur un certain nombre de critères "positifs". Les critères proposés par la Task Force (27) et le DSM-IV de l'American Psychiatric Association (53) sont les suivants:

### • Phénoménologie

#### Nature des mouvements anormaux

Les mouvements involontaires anormaux, choréiformes, athétosiques ou rythmiques sont diminués par les mouvements volontaires des parties du corps concernées et augmentés par les mouvements volontaires des parties du corps non concernées.

#### Autres caractéristiques

Les mouvements anormaux augmentent en cas d'excitation émotionnelle et diminuent à la détente ou à l'effort volontaire. Ils sont absents pendant le sommeil.

#### Localisation spécifique de la DT induite par les neuroleptiques

Dans la plupart des cas, elle concerne la langue, la mâchoire ou les extrémités.

#### Sévérité

Il y a des mouvements involontaires anormaux au moins "modérés" dans une ou plusieurs parties du corps ou "légers" dans au moins deux parties du corps (visage, lèvres, mâchoire, langue, extrémités

supérieures, extrémités inférieures et tronc). Si l'examen montre que les mouvements ne sont que "minimes" ou "légers" et qu'ils ne sont présents que dans une seule région du corps, il convient de répéter l'examen dans un délai d'une semaine afin de confirmer l'existence des mouvements, en raison de la variabilité des manifestations motrices associées à la DT. La mise en évidence de ces mouvements doit se faire à l'aide d'une procédure d'examen standardisée et d'une échelle d'évaluation (AIMS par exemple).

### • Antécédents

#### Durée de la dyskinésie

Les mouvements anormaux doivent être présents depuis au moins 4 semaines en continu.

#### Traitement neuroleptique

Il doit y avoir eu au moins 3 mois d'exposition cumulative aux neuroleptiques (1 mois si  $\geq 60$  ans, selon le DSM-IV de 1994). L'exposition peut avoir été continue ou discontinuée. Chez les patients qui ne répondent pas à ce critère, le diagnostic sera adapté avec la spécification "moins de 3 mois d'exposition aux neuroleptiques".

#### Début de la dyskinésie

La dyskinésie doit être apparue pendant le traitement par neuroleptiques ou dans les semaines qui ont suivi son arrêt.

### • Réponse au traitement

#### Antiparkinsoniens

Les antiparkinsoniens n'ont habituellement aucun effet; ils peuvent même aggraver la DT (bien qu'ils puissent avoir un effet positif sur la dystonie tardive).

#### Modification des doses de neuroleptiques

L'augmentation de la dose de neuroleptiques entraîne la plupart du temps la disparition de la dyskinésie. L'arrêt ou la diminution des doses de neuroleptiques entraîne une aggravation provisoire des symptômes (mais débouchera probablement à long terme sur une amélioration).

En complément, nous présentons au tableau 4, à titre d'illustration, les critères de Schooler et Kane pour la DT. Ce tableau montre clairement combien la phénoménologie de la DT est complexe et qu'il existe peut-être davantage de cas de DT qu'on ne le suppose (compte tenu du diagnostic de DT probable masquée et de DT persistante masquée).

**Tableau 3: Directives pour distinguer l'acathisie, la dystonie et la dyskinesie aiguës de l'acathisie, la dystonie et la dyskinesie tardives (12, 36-50).**

	Acathisie aiguë	Acathisie tardive	Dystonie aiguë	Dystonie tardive	Dyskinésie aiguë	Dyskinésie tardive
Apparition après le début du traitement neuroleptique (DSM-IV)	Dans les heures ou les jours suivants l'instauration du traitement, l'augmentation des doses ou le changement de type de médicament (pour les neuroleptiques, apparition pratiquement toujours dans les 6 premières semaines)	Après 3 mois d'utilisation continue du médicament sans modification de la dose ou du type de médicament	Apparaît pratiquement toujours dans les 5 jours suivant le début du traitement par antipsychotiques ou après augmentation significative de la dose	Les patients présentent une dystonie tardive après des périodes variables d'exposition aux antipsychotiques (de quelques jours à quelques années) mais contrairement à la DT, elle apparaît souvent après une période de traitement relativement courte (20% au cours de la première année, 50% au cours des 5 premières années)	Apparition immédiatement après l'administration d'antipsychotiques. Parfois, dans des circonstances particulières, elle apparaît plus tard dans le traitement, par ex. lors du passage à un antipsychotique plus puissant, après augmentation de la dose, ou après chaque administration d'un neuroleptique dépot à longue durée d'action; elle peut parfois être confondue avec une DT	Après 3 mois d'utilisation continue du médicament (1 mois si ≥ 60 ans)
Mouvements	La forme la plus fréquente est caractérisée par la marche et l'incapacité de ne pas bouger*		La plupart du temps localisés au niveau du visage, du cou et de la partie supérieure du corps, rarement dans les membres inférieurs	Peut atteindre toutes les zones du corps mais affecte essentiellement la tête, le cou, souvent aussi les bras	La crise oculogyre est probablement la mieux connue. Les réactions dyskinétiques peuvent également atteindre le tronc ou les membres, entraînant des attitudes inhabituelles ou des mouvements de reptation	Atteint plus souvent la musculature oro-faciale
Réponse pharmacologique aux anticholinergiques	Amélioration	On suggère de les diminuer parce qu'ils peuvent aggraver l'acathisie tardive	Disparition rapide après administration d'anticholinergiques	Réactions diverses aux anticholinergiques (résultats contradictoires) qui peuvent soulager la dystonie tardive	La réaction attendue est une diminution des symptômes	Aggravée ou inchangée



Dose neuroleptique - réaction immédiate - réaction à long terme	S'améliore à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses, s'aggrave à l'augmentation des doses. Le propanolol et autres β-bloquants lipophiles semblent être le traitement le plus efficace de l'acathisie aiguë	Les données dont on dispose concernant le traitement de l'acathisie tardive sont insuffisantes. La stratégie thérapeutique est identique à celle de la DT	Les anticholinergiques et les antihistaminiques peuvent prévenir ou supprimer efficacement les réactions dystoniques aiguës. Une réponse thérapeutique rapide à l'administration IM ou IV de 25-50mg de diphenhydramine ou de 2mg de benztropine ou de 2mg de bipéridine est relativement diagnostique des réactions dystoniques aiguës	Disparaît habituellement à la diminution des doses ou à l'arrêt du médicament responsable	Sous neuroleptiques, les dyskinésies aiguës sont moins fréquentes que d'autres effets secondaires extrapyramidaux. Elles disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses de neuroleptiques. Parfois, l'administration continue de neuroleptiques induit une accoutumance aux dyskinésies aiguës	S'aggrave souvent à la diminution des doses et s'améliore à l'augmentation (au cours des premières semaines). La DT s'améliore cependant à long terme.
Utilisation d'antipsychotiques de la nouvelle génération	Les données préliminaires sont encourageantes mais des études systématiques sont nécessaires	Non documentée mais d'autres études à ce sujet sont nécessaires. ** Il semblerait cependant que l'olanzapine puisse diminuer les symptômes	Risque minime ou inexistant avec la clozapine. La fréquence des symptômes dystoniques aigus induits par la rispéridone semble moindre que sous antipsychotiques typiques	La clozapine constitue probablement la meilleure alternative thérapeutique; l'efficacité clinique de la rispéridone est encore incertaine. Les effets de l'olanzapine, du sertindole et de la quétiapine ne sont pas connus (des études prospectives sont nécessaires)	Les résultats des études cliniques portant sur les nouveaux antipsychotiques comme la clozapine, la rispéridone et l'olanzapine indiquent un risque moindre.	Probablement une tendance moindre à la DT. Des études plus systématiques sont cependant souhaitables

\* Les caractéristiques objectives de l'acathisie aiguë et tardive semblent ne pas être différentes (36, 51, 52). Pour l'instant, on ne sait si les types de mouvements observés dans l'acathisie aiguë et dans l'acathisie tardive sont différents, bien que dans l'acathisie tardive, les mouvements puissent être davantage stéréotypés (répétés de manière absolument identique) (42).

\*\* Utilisation de critères diagnostiques stricts dans les études publiées était limitée (44)

## Diagnostic différentiel (voir également facteurs de risque)

Les mouvements anormaux peuvent présenter de nombreuses formes et avoir de nombreuses causes (Tableau 5).

### • Syndromes idiopathiques

Kraepelin, Bleuler et autres (voir découverte et reconnaissance de la DT) ont décrit des dyskinésies spontanées chez des patients psychotiques (grimaces et mouvements irréguliers de la langue et des lèvres).

Le comportement stéréotypé et les maniérismes sont fréquents dans les psychoses et doivent faire partie du diagnostic différentiel de la DT (10). Chez les patients psychotiques, les mouvements stéréotypés sont habituellement moins rythmiques, plus complexes et rarement choréo-athétosiques ou dystoniques (38).

Différentes dyskinésies hyperkinétiques spontanées ont été identifiées dans la littérature par des noms tels que "dyskinésie orofaciale spontanée"; "dyskinésie sénile" ou "blépharospasme-dystonie oromandibulaire" (54). Elles sont aujourd'hui généralement classées parmi les dystonies focales idiopathiques. Ces dyskinésies et ces dystonies sont liées à l'âge; elles sont également plus fréquentes chez les patients présentant d'autres maladies neurologiques (55).

Le syndrome de Gilles de la Tourette, caractérisé par des tics et des vocalisations involontaires apparus avant l'âge de 18 ans (DSM-IV, 1994), doit également être envisagé. Ces tics involontaires se distinguent par le fait qu'ils sont apparus tôt dans la vie du patient et que leur évolution est variable.

Les tics simples, les tics moteurs complexes ainsi que les problèmes dentaires doivent également être soigneusement distingués de la DT (33).

### • SEP aigus induits par les neuroleptiques

Chez environ 1/3 des patients présentant une DT qui continuent à être traités par neuroleptiques, des SEP induits par les neuroleptiques sont associés à la DT

**Tableau 4: Critères de Schooler et Kane pour la DT (18).**

<b>Conditions</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Au moins 3 mois d'exposition cumulative (continue ou discontinue) aux antipsychotiques</li> <li>2. Mouvements anormaux de gravité au moins "modérée" dans une ou plusieurs parties du corps ou de gravité "légère" dans au moins deux parties du corps, mesurés à l'aide d'un instrument standardisé</li> <li>3. Absence d'un autre trouble potentiellement responsable</li> </ol>
<b>Diagnostics</b>	
a) Probable	Satisfait aux critères 1-3 ci-dessus lors d'un seul examen
b) Probable masquée	Satisfait aux critères 1-3 ci-dessus lors du premier examen mais ne satisfait pas au critère 2 lors d'un second examen réalisé dans les deux semaines suivant l'augmentation de la dose ou la réadministration du médicament.
c) Temporaire	Satisfait aux critères 1-3 ci-dessus lors du premier examen mais ne satisfait pas au critère 2 lors d'un second examen réalisé dans les trois mois sans augmentation de la dose ou réadministration du médicament (diminution de la dose admise)
d) Sevrage	Ne satisfait pas au critère 2 ci-dessus pendant l'administration du médicament mais satisfait aux critères 1-3 dans les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments ayant une demi-vie moyenne ou dans les 5 semaines pour les préparations ayant une demi-vie longue (dépôt, diphénylbutylpipéridines)
e) Persistante	Satisfait aux critères 1-3 ci-dessus lors du premier examen et pendant une période d'au moins 3 mois
f) Persistante masquée	Comme sous (e) Ne satisfait pas au critère 2 ci-dessus dans les trois semaines suivant une augmentation de la dose ou la réadministration du médicament

**Tableau 5: Formes de mouvements involontaires anormaux (27).**

Nature	Rythmicité	Vitesse	Localisation	Causes
Acathisie	Absente	Variable	Membres, muscles axiaux	La plupart du temps, neuroleptiques
Athétose	Présente	Lents	Parties distales des membres	Lésions du putamen
Chorée	Absente	Rapides, contracture au niveau des membres	Parties proximales des membres, région oro-faciale	Maladie de Huntington, rhumatisme aigu, médicaments
Compulsion	Habituellement absente	Habituellement lents	Membres, occasionnellement autres régions	Psychologique, encéphalite, médicaments, tétanos
Dystonie	Absente	Lents	Muscles axiaux	Troubles génétiques, encéphalopathie, médicaments, tétanos
Maniérismes	Absente	Lents	Membres, région oro-faciale, muscles axiaux	Psychologique
Myoclonie	Absence	Rapides, saccadés	Membres	Certaines maladies génétiques et acquises, épilepsie
Stéréotypies	Présente	Lents	Membres, occasionnellement autres régions	Retard mental, schizophrénie
Tics	Absente ou présente	Variable	Membres, région oro-faciale, peuvent être diffus	Psychologique, syndrome de Gilles de la Tourette, encéphalite
Tremblements	Présente	Habituellement 3-12 secondes	Doigts, orteils, tête, langue	Psychologique, médicaments, parkinsonisme, alcool, encéphalopathie, hyperthyroïdie

(Casey, 1981; Richardson & Craig, 1982). Les SEP aigus répondent aux traitements anti-SEP tandis que la DT reste inchangée ou s'aggrave lors de l'administration de ces médicaments. Chez certains patients présentant une dystonie tardive, les anticholinergiques permettent toutefois d'obtenir une amélioration (Burke et al, 1982).

**• Autres dyskinésies induites par les médicaments**

Il existe un certain nombre de médicaments qui, comme les neuroleptiques, bloquent les récepteurs de la dopamine; ils ne sont pas aussi connus que les neuroleptiques bien qu'en cas d'utilisation prolongée, ils puissent induire une DT. Il s'agit des antiémétiques bloquant la dopamine, de la prochlorpérazine, du métoclopramide, un anti-dyspeptique, et de l'amoxapine, un antidépresseur.

Les agonistes de la dopamine comme la bromocriptine et le pergolide ainsi que le précurseur de la dopamine, la L-dopa/carbidopa (voir tableau 6) peuvent induire

des dyskinésies hyperkinétiques chez les patients souffrant de parkinsonisme idiopathique.

La chorée et le comportement stéréotypé peuvent être présents tant pendant les phases aiguës que pendant la phase de sevrage après abus d'amphétamines ou d'autres stimulants. L'utilisation chronique d'anticholinergiques et d'antihistaminiques n'a été que rarement mise en rapport avec des mouvements anormaux de type dyskinétique. A des concentrations thérapeutiques ou plus élevées, les anticonvulsivants peuvent induire des dyskinésies hyperkinétiques ressemblant à une DT. Les contraceptifs oraux et les antimalariques à base de chloroquine peuvent induire des dyskinésies de type choréique et hyperkinétiques.

Le carbonate de lithium et les antidépresseurs tricycliques peuvent aggraver une DT existante mais rien n'indique que ces médicaments pourraient à eux seuls induire une DT. Ils peuvent cependant provoquer l'apparition d'un tremblement irrégulier, fin et rapide qui peut s'ajouter à la DT (10).

**• Maladies héréditaires et systémiques**

La maladie de Huntington est caractérisée par une choréo-athétose et une démence qui sont précédées ou accompagnées par des symptômes psychotiques. Si les patients ont été traités au moyen de neuroleptiques avant l'apparition de la chorée, le diagnostic différentiel est plus difficile.

La maladie de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire), un trouble du métabolisme du cuivre, se distingue de la DT par la symptomatologie clinique, les tests de laboratoire et les antécédents familiaux. La maladie de Hallervorden-Spatz, un trouble du métabolisme du fer, apparaît habituellement pendant l'enfance et est dominée par des symptômes de dystonie et de bradykinésie.

Des endocrinopathies avec hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie ou hyperglycémie sévère ont, dans de rares cas, été mises en rapport avec une choréo-athétose. La chorée gravidique (*chorea gravidarum*)

**Tableau 6: Comparaison des DT induites par la L-dopa et par les neuroleptiques (27).**

Variable	L-dopa	Neuroleptiques classiques
<u>Prévalence</u>	40-80%	5-40%
<u>Manifestations</u>		
Orales	Très fréquentes	Plus fréquentes
Dyskinésies des membres	Très fréquentes	Moins fréquentes
Dyskinésie intermittente	Fréquente	Peu fréquente/rare
Dyskinésie unilatérale	Fréquente	Rare
Dyskinésies dues à l'arrêt du médicament	Rares	Fréquentes
<u>Facteurs étiologiques</u>		
Dose quotidienne élevée	Important	Moins important
Durée du traitement	Moins important	Plus important
Maladie primaire	Maladie de Parkinson	Pas important
Nécessité d'une lésion cérébrale prédisposante	Présent	Pas clair
Age en tant que facteur prédisposant	Moins important	Important
<u>Evolution</u>		
Lien entre la durée et la sévérité de la dyskinésie	Positif	Variable
Phénomène on-off	Parfois	Non mentionné
Persistance en cas de sevrage du médicament	Non mentionnée	Chez 67% des patients
<u>Traitement</u>		
Diminution de la dose	Efficace	Parfois efficace
Augmentation de la dose	Aggravation de la dyskinésie	La dyskinésie peut être masquée

peut, physiopathologiquement, être mise en rapport avec les mécanismes que l'on rencontre également dans la chorée induite par les contraceptifs oraux. Dans certains troubles inflammatoires ou immunologiques comme le lupus érythémateux, le purpura de Schönlein-Henoch et la chorée de Sydenham, les dyskinésies peuvent faire partie du syndrome. Enfin, les processus inflammatoires ou invasifs du système nerveux central et les maladies cérébrovasculaires peuvent entraîner des dyskinésies qui doivent être distinguées de la DT.

### Facteurs de risque (voir également diagnostic différentiel)

Identifier les facteurs susceptibles d'augmenter la vulnérabilité individuelle à la DT devrait contribuer au développement des stratégies de prévention. On dispose cependant de peu d'études prospectives à long terme portant sur la valeur prédictive des facteurs de risque potentiellement pertinents (27).

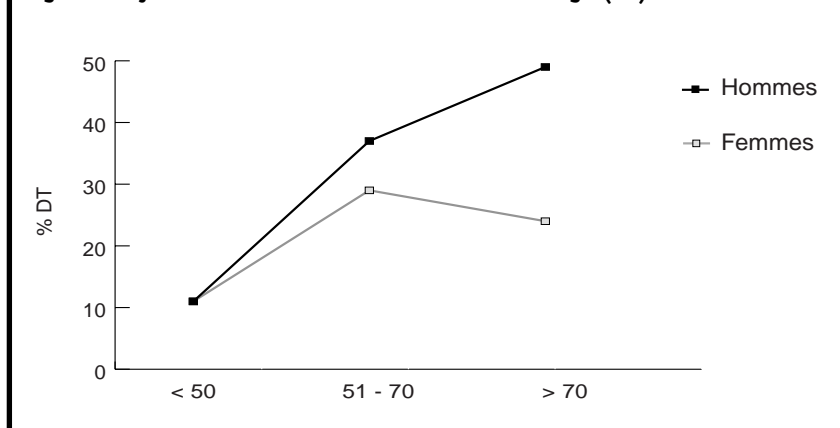
#### • L'âge

L'âge semble le facteur de risque le plus consistant, surtout dans les études de prévalence. Selon Kane, le risque de DT est 5 fois plus élevé après 2 ans (communication personnelle, Winter Workshop, Davos, Suisse, 5-11 février 2000). Il est possible que la dégénérescence ou l'atteinte neuronale, les modifications liées à l'âge du nombre de récepteurs, de leur sensibilité ou de leur plasticité et l'efficacité moindre des processus de réparation soient pertinents (27). Bien que l'âge soit clairement un facteur de risque majeur, il faut rester conscient que les observations des études portant sur des populations de patients psychiatriques atteints de DT montrent en général que la DT n'est pas toujours persistante et qu'elle ne s'aggrave pas au fil du temps (8) (voir également résultat à long terme après le début du traitement).

#### • Le sexe

Les femmes courent un risque accru de DT. Selon Kane, le rapport femmes/hommes est de 1,7 tous âges confondus (communication personnelle, Winter Workshop, Davos, Suisse, 5-11 février 2000). En outre, les femmes présentent habituel-

Figure 4: Dyskinésie tardive: lien entre le sexe et l'âge (57).



lement des DT plus sévères que les hommes (9). De manière plus spécifique, on peut dire d'abord que les femmes ont habituellement un risque légèrement plus élevé de DT mais que cette augmentation n'est manifeste que dans la catégorie des < 65 ans; l'effet du sexe n'est pas clair dans les cohortes plus jeunes (11). Ensuite, il semble que le sexe soit un facteur de risque beaucoup plus faible que l'âge (6).

La figure 4, qui représente la prévalence de la DT en fonction de la catégorie d'âge et du sexe, montre que dans les catégories "51-70 ans" et "> 70 ans", la DT est significativement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes alors que dans les catégories d'âge plus jeunes, sa prévalence est identique chez les hommes et les femmes. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la différence de prévalence de la DT chez les hommes et chez les femmes. La première explication possible est que, les femmes ayant une espérance de vie plus longue que les hommes, elles sont surreprésentées dans les études portant sur des patients âgés. Une autre explication pourrait être que les femmes sont initialement protégées par les oestrogènes. Les oestrogènes ont une activité antidopaminergique et pourraient ainsi protéger les femmes préménopausiques de l'apparition d'une DT. Une troisième possibilité serait que les psychoses apparaissent plus tardivement chez les femmes. Certaines études semblent aller dans cette direction (58). La DT semblait apparaître après un traitement neuroleptique plus court et

prendre des formes plus sévères lorsque le neuroleptique était administré à des sujets plus âgés (59). Enfin, il semble que les patientes schizoéphrènes aient, du moins par le passé, été traitées de manière plus intensive au moyen d'antipsychotiques que les schizoéphrènes de sexe masculin. Si les variables liées au traitement sont importantes (voir plus loin), cela pourrait constituer un autre facteur susceptible d'expliquer la prévalence plus élevée de la DT chez les femmes (18). Il est cependant important de souligner que des articles récents indiquent une tendance à une diminution de l'écart femmes/hommes (57).

#### • Les autres maladies psychiatriques

Les patients présentant des troubles affectifs, en particulier des troubles bipolaires, semblent courir un risque accru de DT suite à l'administration d'antipsychotiques typiques par rapport aux patients schizoéphrènes (60). Les taux de prévalence varient de 9% à 64% (60, 61). Par conséquent, il convient d'être très prudent lors de l'utilisation d'antipsychotiques chez des patients présentant des troubles affectifs (voir également prévention primaire). L'administration intermittente systématique de neuroleptiques typiques pour traiter les patients présentant un trouble bipolaire doit être limitée (62).

#### • Le diabète sucré

Le diabète semble augmenter la prédisposition à la DT (63). Le mécanisme sous-jacent à cette vulnérabilité apparemment accrue reste mal connu.

• **Les pathologies cérébrales structurelles**

Plusieurs études ont examiné le cerveau de patients avec et sans DT, soit à l'aide de techniques d'imagerie *in vivo* soit lors d'autopsies. Dans 8 des 12 études portant sur des patients appartenant à des populations schizo-phrènes ou essentiellement schizo-phrènes, il est fait mention d'un lien positif entre un ou plusieurs signes de pathologie cérébrale structurelle (dimension des ventricules ou atrophie cérébrale) et certains aspects des troubles moteurs involontaires. Ce lien est particulièrement robuste pour les mouvements bucco-linguo-masticatoires et pour les mouvements involontaires sévères. Les études post-mortem chez des patients atteints de DT donnent des résultats variables (6).

• **Les déficits cognitifs**

Waddington (6) a identifié 21 études utilisant un vaste éventail de tests neuropsychologiques et portant sur des populations très diverses en termes d'âge et de chronicité. 17 de ces 21 études montraient que les patients souffrant de mouvements involontaires présentaient un dysfonctionnement plus important. A l'heure actuelle, il est cependant difficile de tirer des conclusions concernant le lien entre le dysfonctionnement cognitif et les troubles moteurs induits par les médicaments (27).

• **La race**

La DT est plus fréquente chez les Noirs que chez les Blancs (57, 64); elle est moins fréquente chez les Asiatiques que dans les

populations de type caucasien (27) et peut présenter des variations géographiques (2). Certaines de ces différences peuvent cependant s'expliquer par des différences au plan des pratiques thérapeutiques: utilisation de faibles doses de produits classiques en Chine, utilisation de traitements très puissants, basés la plupart du temps sur des préparations dépôt dans la population essentiellement négroïde de Curaçao (18). Les résultats de la psychopharmacologie transculturelle suggèrent que les différences décrites au plan des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des psychotropes dans différents groupes ethniques sont avant tout déterminées par la prédisposition génétique mais qu'elles peuvent être influencées par d'autres facteurs tels que l'environnement, le soutien psychosocial et les habitudes de prescription des médecins (65). Les doses relativement élevées de neuroleptiques utilisées aux Etats-Unis dans les années '70 et '80 en sont un excellent exemple.

• **Les traitements physiques**

On dispose de peu d'éléments probants concernant le rôle potentiel de traitements physiques comme les électrochocs (ECT), la leucotomie ou les traitements par coma insulinique dans l'étiologie de la DT. Aucun de ces traitements ne semble avoir d'effet prédisposant (12).

• **Les troubles moteurs d'apparition précoce**

Les patients qui réagissent à un traitement au moyen d'antipsychotiques en développant des SEP aigus ou subaigus

peuvent, lors de la poursuite du traitement, présenter un risque majoré de DT (27). Le blocage des récepteurs de la dopamine pourrait jouer un rôle. Après 4 ans, le risque est doublé chez les patients ayant des antécédents de SEP induits par les neuroleptiques par rapport aux patients n'ayant pas de tels antécédents.

La question de savoir si le risque de DT est lié aux SEP ou à l'utilisation d'anticholinergiques reste cependant sans réponse (66).

• **Les variables liées aux médicaments**

Le tableau 7 propose une comparaison des facteurs liés aux médicaments présentés par la littérature rétrospective comme prédisposant à la DT et des facteurs prédisposant à la DT cités par la littérature prospective. Le caractère prédisposant à la DT n'a pu être démontré de manière concluante pour aucune des variables liées aux antipsychotiques (dans la littérature rétrospective). En ce qui concerne la littérature prospective, par contre, la dose d'antipsychotique, la durée de l'exposition, les intervalles sans traitement et les SEP antérieurs ont été identifiés comme étant corrélés à l'apparition d'une DT (18). Ici aussi, il est important de signaler que ces résultats sont basés sur l'utilisation de neuroleptiques classiques.

• **Les traitements médicamenteux concomitants**

Certains psychiatres utilisent systématiquement des anticholinergiques et les prescrivent souvent en association avec les antipsychotiques pour éviter les SEP.

**Tableau 7: Comparaison des facteurs liés aux médicaments présentés comme prédisposant à la DT (littérature rétrospective) et des facteurs liés aux médicaments prédisposant à la DT (littérature prospective) (18).**

Présentés comme prédisposant à la DT (littérature rétrospective)	Prédisposant à la DT (littérature prospective)
Nature de l'antipsychotique (puissance)	Activité élevée avec possibilité de surdosage relatif (chez les sujets âgés)
Durée de l'exposition	Durée de l'exposition (rapport inverse)
Intervalles sans traitement	Intervalles sans traitement
SEP antérieurs	SEP antérieurs (surtout l'acathisie chez les sujets âgés)
Exposition cumulative	Dose de l'antipsychotique
Exposition quotidienne maximale	Avant l'apparition
Polymédication	Après l'apparition
Concentration plasmatique de l'antipsychotique	
Anticholinergiques	
Alcool	

**Tableau 8: Echelles d'évaluation de la DT.**

Echelle	Commentaire	Référence
<i>Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)</i>	Impression globale	Guy (1976)
<i>Barnes-Kidger Scale</i>	Impression globale (somme)	Barnes & Kidger (1979)
<i>Rockland (Simpson) Dyskinesia Rating Scale</i>	Multi-items	Simpson et al (1979)
<i>Condensed User Scale (DISCUS)</i>		Sprague et al (1991)

De nombreux observateurs ont cependant constaté que l'adjonction d'anticholinergiques pouvait aggraver une DT existante et que l'arrêt des anticholinergiques pouvait améliorer la maladie (24). Cette observation a débouché sur l'hypothèse que ces médicaments pourraient contribuer à l'apparition de la DT, bien que rien n'indique que les anticholinergiques induisent de fait une DT (67, 68). Une autre hypothèse que l'on peut émettre est que l'adjonction d'anticholinergiques fait disparaître les symptômes mais non la surcharge relative du striatum. A quoi s'ajoutent encore les effets secondaires spécifiques des anticholinergiques (69).

#### • L'abus de substances

##### L'alcool

Selon Olivera et al (70), la consommation chronique d'alcool par les patients psychiatriques traités par neuroleptiques augmente encore leur vulnérabilité vis-à-vis de la DT. Dans une étude clinique portant sur 75 patients schizophrènes hospitalisés, Dixon et al (71) ont constaté que les alcooliques avaient des scores significativement plus élevés pour la DT que les sujets qui ne consommaient pas d'alcool. L'association consommation d'alcool/dépendance à l'alcool et DT semble être indépendante des autres facteurs de risque de DT. Dans une étude de prévalence portant sur 271 patients, Duke et al (72) ont constaté que plus la consommation d'alcool était importante, plus la dyskinésie oro-faciale était sévère, ce qui pourrait suggérer que la consommation d'alcool constituerait, chez certains patients, un facteur de risque supplémentaire de DT. On ne sait cependant pas encore si l'alcool joue un rôle primaire dans l'apparition de la DT ou

s'il fait partie d'un facteur plus général tel qu'un manque d'observance thérapeutique avec, par voie de conséquence, une exposition intermittente(18).

##### Le tabac

Certaines études suggèrent un lien entre la prévalence de la DT et le tabagisme: les patients psychiatriques traités par neuroleptiques courraient un risque accru de DT s'ils fument (73, 74). Il est possible que la nicotine stimule la libération de dopamine à partir des neurones nigro-striés. D'autres chercheurs n'ont trouvé aucune confirmation de cette théorie (75).

##### Autres substances

Dans une étude portant sur 51 schizophrènes chroniques traités en ambulatoire par neuroleptiques, la consommation de cannabis semblait être corrélée à la présence d'une DT (76).

#### • L'arrêt du traitement antipsychotique

Outre le fait qu'il puisse déboucher sur une décompensation psychotique, l'arrêt d'un traitement par antipsychotiques peut également provoquer l'apparition de signes de DT. Dans ce cas, les mouvements dyskinétiques sont caractérisés comme étant une DT de sevrage. La DT de sevrage disparaît spontanément en 1-3 mois (10) (voir également le tableau 4). Si les mouvements dyskinétiques n'ont pas disparu après 3 mois, la DT semble être persistante.

On peut donc conclure que les principaux facteurs de risque sont, d'après la littérature prospective, l'âge, le sexe, des SEP aigus et un traitement antipsychotique intermittent (77).

## **Evaluation de la DT**

L'évaluation de la DT peut prendre différentes formes, dont l'évaluation par le sujet, les échelles d'observation, les procédures instrumentales objectives, l'accélérométrie, les procédures de force et l'échographie (9). L'AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) semble être l'instrument le plus utile pour évaluer la DT à différents moments et donc se faire une idée de son évolution. Ceci "n'implique cependant aucune supériorité de cette échelle par rapport à d'autres échelles d'évaluation" (27). La DISCUS (*Condensed User Scale*) est une autre échelle d'évaluation intéressante (78) (voir Annexe 1).

## **Résultat à long terme après le début du traitement**

En 1977, Quitkin et al (77) affirmaient que la littérature ayant trait à l'évolution naturelle de la DT était source de confusion. En 1982, Jeste & Wyatt (12) écrivaient dans leur ouvrage intitulé "*Understanding and treating TD*" que la DT n'était pas nécessairement un syndrome irréversible. Par la suite, il est apparu qu'elle n'était irréversible que dans certaines circonstances (80).

Dans une étude de Kane, 144 patients âgés en moyenne de 29 ans ont été suivis pendant 4,3 ans en moyenne après l'apparition de la DT. A un certain moment du suivi, quelque 60% d'entre eux ont présenté une rémission. La DT pouvant avoir une évolution fluctuante, il est possible que certains patients en rémission courent le risque d'une réapparition de la DT. Le pourcentage de patients chez qui il y a eu rémission sans réappa-

rition de la DT était, après 5 ans de suivi, de l'ordre de 40%. Kane a observé que l'âge, le sexe, le diagnostic et la durée du traitement neuroleptique avant le diagnostic de DT n'avaient aucune influence sur le résultat. Par contre, la durée du traitement après l'apparition de la DT ainsi que la dose moyenne de neuroleptiques administrée après le diagnostic de DT semblaient avoir une influence sur le résultat (communication personnelle, Winter Workshop, Davos, Suisse, 5-11 février 2000). Dans une autre étude, Glazer et al (8) ont constaté que les principaux prédictors de DT persistante chronique étaient l'âge avancé et la présence initiale d'une dyskinésie non-orofaciale.

En ce qui concerne l'évolution de la DT, on peut considérer qu'il n'y a pas d'effet cumulatif continu mais qu'un plateau est atteint à un certain moment et que la DT peut en outre présenter une évolution positive à long terme, même si la présence d'une maladie psychotique requiert l'utilisation continue de neuroleptiques (81).

### Physiopathologie

Il existe différentes hypothèses concernant la physiopathologie de la DT mais celle qui revient le plus souvent et qui a, pour l'instant, la plus grande force explicative, reste l'hypothèse de la supersensibilité post-synaptique des récepteurs de la dopamine. Les autres théories font intervenir une hypo-activité de l'acide g-aminobutyrique (GABA), les radicaux libres et/ou des anomalies structurelles (3, 82). Il est important de souligner que la plupart des hypothèses concernant la base biologique de la DT sont basées sur des modèles animaux (82, 83). Nous en commenterons brièvement quelques-uns.

#### • Supersensibilité des récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine

Cette hypothèse a dominé les approches conceptuelles dans l'étude de la DT. Elle postule que le système dopaminergique nigro-strié développe une sensibilité accrue à la dopamine suite au blocage chronique des récepteurs de la dopamine par les neuroleptiques (11, 80). Des modifications comparables des récepteurs dans les régions mésolimbiques dopami-

nergiques pourraient expliquer un autre effet secondaire du traitement antipsychotique à long terme, à savoir la "psychose de supersensibilité" (84). Cela démontrerait d'une autre manière l'existence de la supersensibilité.

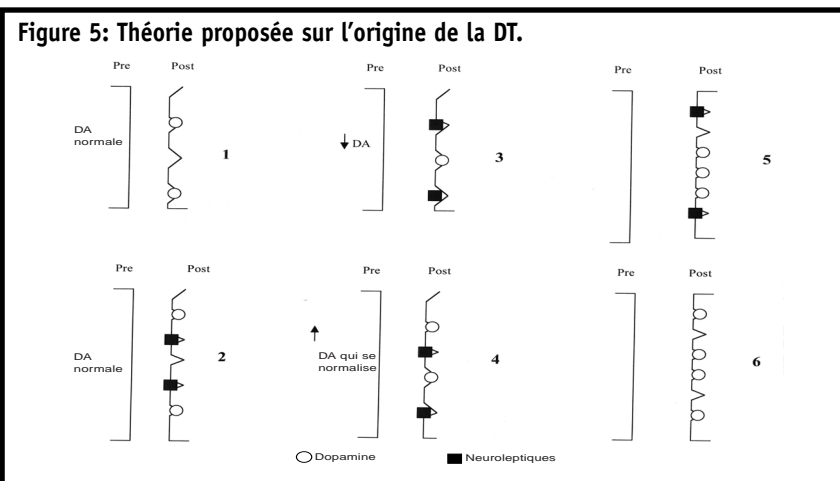
Les mécanismes qui pourraient expliquer la supersensibilité des récepteurs post-synaptiques sont une augmentation de la sensibilité des récepteurs existants, une augmentation du nombre de récepteurs ou une combinaison de ces deux possibilités (12, 85). La présence du premier mécanisme n'a pas encore été démontrée de manière convaincante bien qu'il ne soit pas possible de l'exclure (12). Une théorie intéressante inscrit la dystonie aiguë, le pseudoparkinsonisme et la dyskinésie tardive dans ce "concept de supersensibilité" (voir Figure 5). L'illustration 1 montre l'état physiologique normal. Après le début d'un traitement par neuroleptiques, on observe un blocage inutile des récepteurs de la dopamine par les neuroleptiques, avec augmentation compensatoire du nombre de récepteurs, ce qui provoque une dystonie aiguë (Illustration 2). Après plusieurs semaines de traitement par neuroleptiques, il y a retour à l'état initial, avec diminution du *turn-over* de la dopamine, ce qui entraîne un pseudoparkinsonisme (Illustration 3). Il y a apparition d'une tolérance suite à l'augmentation des récepteurs post-synaptiques et au rétablissement de la transmission dopaminergique normale (Illustration 4). Un traitement prolongé au moyen de neuroleptiques induit une augmentation plus que compensatoire des récepteurs de la dopamine ainsi qu'une

neurotransmission dopaminergique excessive, débouchant sur une DT (Illustration 5). L'arrêt du traitement neuroleptique signifie que l'on dispose d'un ensemble de membranes supersensibles et que l'on se trouve en présence d'une augmentation supplémentaire de la neurotransmission, ce qui, à nouveau, induit une aggravation de la DT (Illustration 6).

Les raisons pour lesquelles les nouveaux antipsychotiques n'induisent pas autant de DT que les neuroleptiques classiques sont les suivantes:

- ils exercent une influence moindre sur les récepteurs D<sub>2</sub>: ils ne les saturent pas dans la même mesure que les neuroleptiques classiques;
- ils ont une activité anticholinergique *clozapine-like* intrinsèque;
- ils agissent moins sur les récepteurs D<sub>1</sub> que les neuroleptiques classiques.

Il faut souligner que l'hypothèse de la supersensibilité dopaminergique peut expliquer certaines observations – mais pas toutes – en rapport avec la DT et qu'elle constitue très certainement une simplification excessive (18, 22). Ainsi, sur base de cette hypothèse d'un déficit/excès de dopamine, on pourrait s'attendre à ce qu'un parkinsonisme et une TD induits par les médicaments s'excluent mutuellement et n'apparaissent pas simultanément chez le même patient. Cela s'est cependant révélé incorrect (1). Dès lors, des auteurs comme Casey (82) affirment que l'explication la plus efficace des données concernant l'hypothèse de la supersensibilité des récepteurs de la dopamine se résume à ce que la dopamine



joue un rôle secondaire ou modulateur tandis que la physiopathologie primaire serait située en dehors du système dopaminergique.

#### • Neurotoxicité

Une autre hypothèse, à laquelle on s'est récemment intéressé, postule que la DT serait due aux effets neurotoxiques de radicaux libres libérés par le métabolisme des catécholamines. En raison de leur métabolisme hautement oxydatif, les ganglions de la base seraient particulièrement vulnérables à la peroxydation des membranes lipidiques suite à l'augmentation du *turn-over* des catécholamines induite par les neuroleptiques. Plusieurs études suggèrent que les radicaux libres jouent probablement un rôle dans la pathogenèse de la DT et que la vitamine E serait efficace dans son traitement (86).

#### • Déficit en GABA

Des données biochimiques cliniques laissent supposer que le GABA pourrait jouer un rôle mais les études thérapeutiques sont loin d'être aussi affirmatives. Comme dans l'hypothèse de la supersensibilité des récepteurs de la dopamine, les données dont on dispose à propos d'un déficit en GABA sont contradictoires (82).

#### • Autres hypothèses neurochimiques

La plupart des neuroleptiques bloquant également d'autres récepteurs que les récepteurs de la dopamine, il est possible que ces autres récepteurs jouent un rôle important dans la physiopathologie de la DT (dysfonctionnement noradrénergique, rôle de la sérotonine, hypofonctionnement cholinergique). Jusqu'à présent, on ne dispose cependant pas de suffisamment d'éléments précis (82). Miller & Chouinard (87) avancent que la DT pourrait résulter d'une atteinte ou d'une dégénérescence des interneurons striés cholinergiques suite à leur suractivation prolongée. Cette suractivation se produirait lorsque l'inhibition dopaminergique des neurones due à l'administration de neuroleptiques est levée.

Il existe donc de nombreuses hypothèses mais il est peu probable qu'une seule théorie physiopathologique puisse expliquer la DT qui est cliniquement et probablement pharmacologiquement hétérogène (18).

**Tableau 9: Risque estimé de dyskinésie tardive persistante (%) dans le cadre d'une exposition antérieure (88).**

Nombre d'années d'exposition antérieure sans dyskinésie tardive	Exposition supplémentaire pendant 5 ans
0	32,7
5	19,4
10	14,2
15	14,0
20	11,3

### Traitement

Sur base d'une étude prospective portant sur une cohorte de 362 patients psychiatriques chroniques ambulants, Glazer et al (88) ont calculé la probabilité que les sujets développent ultérieurement une dyskinésie tardive en fonction du nombre d'années pendant lesquelles ils avaient déjà été exposés aux antipsychotiques sans développer la maladie. Comme le montre clairement le tableau 9, le risque de DT dans les 5 ans est moindre chez les patients déjà exposés depuis 5 ans sans DT (19,4%) que chez les nouveaux utilisateurs de neuroleptiques (32,7%); il est encore moindre chez les patients exposés depuis respectivement 10, 15 et 20 ans sans DT. Plus il y a d'années d'exposition aux neuroleptiques sans DT, plus le risque d'apparition d'une DT est faible. En outre, le risque après 10 ans d'exposition sans DT n'est plus que la moitié du risque de DT dans les 5 ans pour les nouveaux utilisateurs de neuroleptiques (14,2% contre 32,7%). De cette observation, il découle que les programmes de prévention sont surtout intéressants dans les 5 premières années de traitement. Comme il n'existe aucun traitement satisfaisant de la DT, la prévention primaire est essentielle; c'est le meilleur traitement de la DT (89).

#### • Prévention primaire

La prévention primaire de la DT comprend trois principes:

- D'abord, **limiter les indications des médicaments concernés**. Cela signifie que l'usage d'antipsychotiques en première intention doit être limité aux patients présentant des troubles psychotiques.
- Ensuite, **utiliser la dose minimale pour les pathologies dans lesquelles ils sont indiqués**. Bien que cela paraisse évident, il semble que les

psychiatres utilisent toujours des doses d'antipsychotiques plus élevées que nécessaire pour atteindre l'objectif principal, c'est-à-dire la disparition de la symptomatologie psychotique.

- Enfin, **éviter les SEP aigus sans utiliser d'anticholinergiques**. En pratique, les médicaments très puissants induisent la plupart du temps un surdosage relatif, ce qui signifie qu'il faut prendre les précautions nécessaires.

Les résultats d'études cliniques portant sur les nouveaux antipsychotiques comme **la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et le sertindole** suggèrent que ces produits induisent moins d'effets secondaires extrapyramidaux aigus que les antipsychotiques classiques comme l'halopéridol. Plus on dispose d'éléments montrant que les patients présentant des effets secondaires extrapyramidaux aigus courent un risque accru de DT ultérieure (voir facteurs de risque), plus on espère que les nouveaux antipsychotiques induisent moins de DT à long terme (29, 61). De nombreux produits ont été testés pour traiter la DT (Tableau 10). Certains semblent efficaces mais il y a souvent des problèmes méthodologiques pour démontrer leur efficacité.

La **clozapine**, le premier antipsychotique atypique, ne provoque pratiquement aucun SEP ou DT (29, 90, 91). Même après une dizaine d'années, très peu d'éléments indiquent que la clozapine pourrait induire une DT (30, 92, 93).

Les études cliniques sur la rispéridone montrent qu'à de faibles doses, elle induit des SEP à la même fréquence qu'un placebo (2). La rispéridone a en outre un profil plus sûr que l'halopéridol en termes



**Tableau 10: Moyens utilisés dans certaines conditions d'étude pour traiter la DT.**

Antagonistes de la dopamine
Phénothiazines
Butyrophénones
Benzamides substitués (par ex. métoclopramide)
Pimozide
Papavérine
Inhibiteurs des récepteurs D <sub>2</sub> (par ex. sulpiride, tiapride)
Oestrogènes
Agonistes de la dopamine
Amantadine
Apomorphine
Bromocriptine
<i>Melanocyte-stimulating-hormone inhibiting factor</i>
Inhibiteurs de la synthèse des catécholamines
Méthyl dopa
α-méthyltyrosine
Inhibiteurs de la dopamine-β-hydroxylase (p. ex. acide fusarinique, disulfiram)
Bloqueurs de la libération de catécholamines
Lithium
Agonistes de l'acide γ-aminobutyrique
Valproate
Baclofène
γ-vinyl-GABA
Benzodiazépines
Antagonistes de la sérotonine
Cyproheptadine
Modulation du système dopaminergique par les endorphines
Opiacés
Produits α-adrénergiques
Clonidine
Produits β-adrénergiques
Propranolol
Produits cholinergiques
Déanol
Physostigmine
Choline
Lécithine
Dibenzodiazépine
Clozapine
Médicaments induisant une déplétion des catécholamines
Tétrabenazine
Résérpine

de SEP (94-8). Dans des populations de patients âgés à haut risque, la rispéridone induit également moins de DT que l'halopéridol, un neuroleptique classique (99). Des études de cas récentes laissent entendre que la rispéridone peut induire une DT (100-4). Il ne faut cependant pas oublier qu'il ne s'agit que de descriptions de cas, dans lesquelles tous les patients avaient initialement été traités au moyen d'antipsychotiques typiques. En outre, les résultats de 7 études, d'une durée de 1 an

chacune et regroupant au total plus de 11.000 patients, indiquent que l'incidence de la DT induite par les neuroleptiques chez les schizophrènes chroniques traités par rispéridone est d'environ 0,3%. C'est beaucoup moins que l'incidence observée avec les antipsychotiques typiques (105).

Les études ne montrent également aucune différence entre le profil du sertindole et du placebo en matière de SEP (106, 107); elles montrent par contre une incidence

moindre des SEP sous sertindole que sous halopéridol (107). On ne connaît aucune description de cas de DT après administration de sertindole (61).

Le profil de l'**olanzapine** en matière de SEP est également comparable à celui d'un placebo et supérieur à celui de l'halopéridol (2). Les observations de Tollefson et al. (108) confirment la possibilité d'un risque significativement moindre de DT chez les patients schizophrènes dont la maladie évolue de manière chronique (en moyenne > 10 ans) et chez qui un traitement antipsychotique d'entretien par olanzapine est nécessaire par rapport aux patients sous halopéridol. Une récente étude randomisée en double aveugle comparant l'incidence de la DT chez les patients schizophrènes sous traitement à long terme (jusqu'à 2,6 ans) par olanzapine ou halopéridol a mis en évidence un risque significativement moindre de DT sous olanzapine que sous halopéridol (109). Les descriptions de cas semblent également indiquer un risque moindre de DT sous olanzapine (110-2).

L'incidence des SEP sous quétiapine n'est, pour toute la gamme des doses antipsychotiques, pas différente d'un placebo (2). Une étude de Glazer et al (66) montre que l'incidence de la DT sous quétiapine serait moindre que lors de l'utilisation d'antipsychotiques classiques.

On peut donc conclure que tous les nouveaux antipsychotiques ont un profil de SEP comparable à celui d'un placebo et meilleur que celui de l'halopéridol. Si l'on tient compte du fait que des SEP antérieurs sont un facteur de risque potentiel de DT, leur tendance moindre à provoquer des SEP peut dès lors entraîner une diminution des DT à long terme.

#### • Intervention spécifique

La **clozapine** semble être un traitement efficace chez les patients présentant une DT sévère (113-6). Dans une revue de 8 études portant sur 30 patients traités par clozapine, Lieberman et al (117) ont observé qu'environ 43% des cas de DT préexistante – surtout les cas présentant des caractéristiques dystoniques – s'amélioraient après un traitement par clozapine. Outre le risque d'agranulocytose, l'interruption abrupte d'un

traitement par clozapine peut cependant provoquer l'apparition de troubles moteurs. Des troubles moteurs graves, pouvant se révéler plus sévères que les troubles préexistants au traitement par clozapine, peuvent apparaître lors de l'arrêt brutal du traitement par clozapine (89-118). A cela s'ajoute que les antipsychotiques atypiques plus récents comme la quétiapine, le sertindole, l'olanzapine et la ziprasidone ont un profil de tolérance amélioré par rapport à celui de la clozapine (77).

La **rispéridone** peut elle aussi constituer une alternative antipsychotique dans le traitement de la DT. Dans une étude clinique multicentrique randomisée en double aveugle conduite au Canada auprès de 135 schizophrènes chroniques hospitalisés, Chouinard (119) a constaté que les patients traités par rispéridone (6 à 16mg) avaient, après 8 semaines de traitement, des scores dyskinétiques significativement ( $p < 0,05$ ) inférieurs à ceux des patients du groupe placebo et du groupe halopéridol. Cela montre le puissant effet antidyskinétique de la rispéridone. La rispéridone semble, avec le temps, diminuer les symptômes extrapyramidaux préexistants, tant au plan de leur incidence (120, 121) que de leur gravité (121-3), voire même les faire disparaître totalement (124).

L'**olanzapine** est également associée à une amélioration significative des effets secondaires extrapyramidaux (125) et de la DT (126).

En conclusion, nous proposons une approche du traitement de la DT (Tableau 11 et Figure 6) qui peut se révéler utile lorsqu'on est confronté à cette complication majeure de l'administration prolongée de neuroleptiques.

### Tableau 11: Approche du traitement de la DT (11).

#### A. DT légère à modérée dont la suppression n'est pas nécessaire

1. Réévaluer la nécessité des antipsychotiques; si possible, utiliser d'autres médicaments
2. Si un antipsychotique est indispensable, passer à un antipsychotique "atypique" (olanzapine, rispéridone, séroquel, sertindole)
3. S'il est nécessaire d'administrer un antipsychotique typique, ramener la dose au strict minimum et attendre l'amélioration de la DT
4. Ajouter de la vitamine E au neuroleptique si la DT persiste. Si aucune amélioration n'est apparue après 3 mois, arrêter l'administration de la vitamine E.
5. Si les symptômes persistent, envisager l'administration de clozapine.

#### B. Suppression de la DT modérée à sévère

1. Passer à un antipsychotique "atypique" ou commencer à administrer de la clozapine. Augmenter la dose jusqu'à suppression de la DT ou jusqu'à la dose maximale. Diminuer progressivement jusqu'à la dose minimale efficace qui contrôle à la fois la psychose et la DT. Envisager le passage à un autre produit "atypique" (rispéridone, quétiapine, sertindole) en l'absence de réponse au premier médicament.
2. Passer à la clozapine  
Si les mesures 1 et 2 n'ont donné aucun résultat, tenter d'ajouter successivement les médicaments suivants à l'antipsychotique utilisé (typique ou atypique). Pour une évaluation précise de la réponse, la dose d'antipsychotiques doit rester stable. En l'absence de réponse après un traitement adéquat, arrêter l'un des produits avant d'en essayer un autre.
3. Ajouter de la vitamine E à l'antipsychotique
4. Ajouter un antagoniste calcique (nifédipine) à l'antipsychotique
5. Ajouter un antagoniste noradrénergique (clonidine) à l'antipsychotique
6. Ajouter une benzodiazépine (clonazépam, par ex.) à l'antipsychotique<sup>1, 2</sup>

1. Peut être testé d'abord, surtout si un soulagement rapide des symptômes est nécessaire
2. En cas d'adjonction à la clozapine, la prudence s'impose vu les rapports isolés de dépression respiratoire.

### Conclusion

Il n'existe pas de traitement spécifique de la DT. Généralement, on arrête progressivement les médicaments (neuroleptiques) ou on administre la dose minimale efficace. Mieux encore, on peut passer à un antipsychotique de la nouvelle génération qui comporte un risque moindre de DT (le risque redevient comparable au risque de DT avant l'époque des neuroleptiques) et qui a un effet potentiellement thérapeutique sur la DT. Pour l'instant, la meilleure

façon de traiter les patients psychotiques consiste à les faire passer à un antipsychotique de la nouvelle génération.

En conclusion, nous proposons nos propres recommandations pour la prévention et la prise en charge de la DT. Les recommandations pour la prévention et la prise en charge de la DT selon l'APA Task Force on TD (27) et les directives pratiques concernant la DT publiées par l'APA dans l'*American Journal of Psychiatry* (45) sont présentées à l'annexe 2.

## Annexe 1: l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale).

Department of Health, Education and Welfare  
Public Health Service  
Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration  
National Institute of Mental Health

### ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

STUDY	PATIENT	FORM	PERIOD	RATER	HOSPITAL
(1-6)	(7-9)	117 (10-12)	(13-15)	(16-17)	(79-80)
PATIENT'S NAME					
RATER					
DATE					

INSTRUCTIONS: Complete Examination Procedure before making ratings.

Code: 0 = None  
1 = Minimal, may be extreme normal  
2 = Mild  
3 = Moderate  
4 = Severe

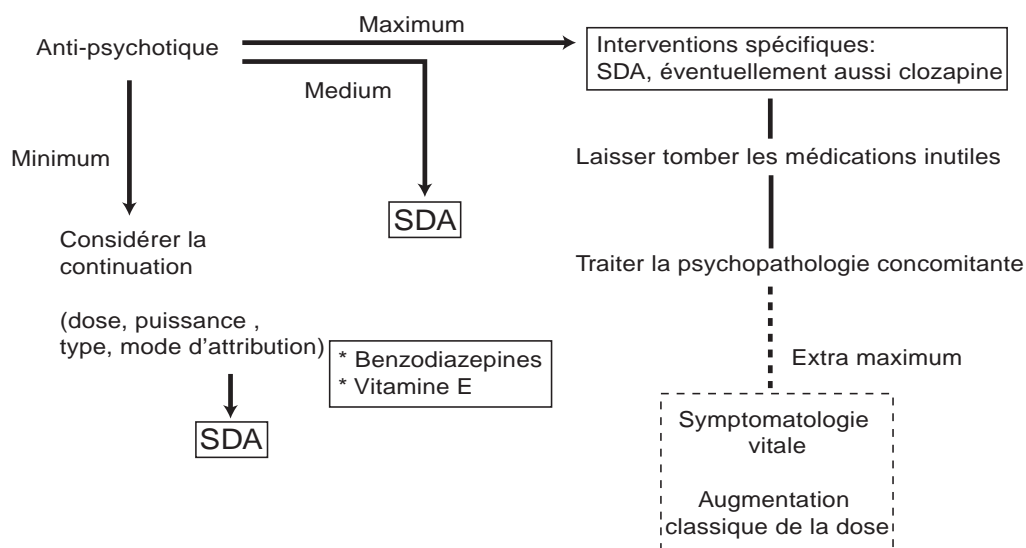
MOVEMENT RATINGS: Rate highest severity observed.  
Rate movements that occur upon activation one less than those observed spontaneously.

		(Circle One)	CARD 01 (18-19)
FACIAL AND ORAL MOVEMENTS	1. <b>Muscles of Facial Expression</b> e.g., movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks; include frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4	(20)
	2. <b>Lips and Perioral Area</b> e.g., puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4	(21)
	3. <b>Jaw</b> e.g., biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0 1 2 3 4	(22)
	4. <b>Tongue</b> Rate only increase in movement both in and out of mouth, NOT inability to sustain movement	0 1 2 3 4	(23)
EXTREMITY MOVEMENTS	5. <b>Upper</b> (arms, wrists, hands, fingers) Include choreic movements, (i.e., rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous) or athetoid movements (i.e., slow, irregular, complex, serpentine). Do NOT include tremor (i.e., repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4	(24)
	6. <b>Lower</b> (legs, knees, ankles, toes) e.g., lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot.	0 1 2 3 4	(25)
TRUNK MOVEMENTS	7. Neck, shoulders, hips, e.g., rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4	(26)
GLOBAL JUDGMENTS	8. Severity of abnormal movements	None, normal 0 Minimal 1 Mild 2 Moderate 3 Severe 4	(27)
	9. Incapacitation due to abnormal movements	None, normal 0 Minimal 1 Mild 2 Moderate 3 Severe 4	(28)
	10. Patient's awareness of abnormal movements Rate only patient's report	No awareness 0 Aware, no distress 1 Aware, mild distress 2 Aware, moderate distress 3 Aware, severe distress 4	(29)
DENTAL STATUS	11. Current problems with teeth and/or dentures	No 0 Yes 1	(30)
	12. Does patient usually wear dentures?	No 0 Yes 1	(31)

MH-9- 117  
11-74

Abnormal Involuntary Movement Scale developed by the Psychopharmacology Research Branch; National Institute of Mental Health; Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; Public Health Service; U.S. Department of Health, Education, and Welfare. (From *Early Clinical Drug Evaluation Unit Intercom*, 1975, 4, 3-6)

**Figure 6: Résumé de la prise en charge de la dyskinésie tardive.**



**Annexe 2: Recommandations de l'APA Task Force on TD pour la prévention et la prise en charge de la DT (1992) et directives pratiques concernant la DT publiées par l'APA dans l'American Journal of Psychiatry (1997).**

1. Evaluer régulièrement les patients (tous les 3 mois environ ou plus souvent, en fonction de la fréquence des consultations) en matière d'effets secondaires extrapyramidaux et de signes de DT; les noter dans le dossier médical. On sera particulièrement attentif chez les enfants, les sujets âgés et les patients présentant des troubles affectifs.
2. Informer le patient et sa famille des avantages et des risques. Obtenir leur accord informel pour un traitement de longue durée et le noter dans le dossier médical.
3. Utiliser la dose minimale efficace pour le traitement chronique.
4. Une fois les symptômes identifiés, pratiquer une exploration afin d'exclure d'éventuelles causes idiopathiques de DT ou un autre diagnostic neurologique. Cette exploration comprend un examen neurologique standard, une vérification des antécédents familiaux de maladies neurologiques et des tests de laboratoire.
5. En cas de suspicion d'une DT, l'arrêt du traitement ne sera envisagé que si le patient est en rémission complète ou parfaitement stable, avec peu de symptômes positifs résiduels ou s'il insiste sur l'arrêt du traitement médicamenteux. Les options comprennent une diminution de la dose et le passage à un antipsychotique de la nouvelle génération. La dose peut être progressivement réduite de 50% (sur 12 semaines).
6. Si l'arrêt du médicament ou la diminution des doses n'entraîne pas une amélioration significative des symptômes de DT en 6 à 12 mois, la gravité et le niveau du stress induit par les symptômes doivent être évalués. Si les symptômes n'induisent qu'un stress léger, voire aucun, aucune autre intervention n'est nécessaire. Le dossier doit mentionner qu'une analyse bénéfices/risques était, en dépit de la légère DT, en faveur de la poursuite du traitement antipsychotique afin de réduire le risque de récives. Par contre, si les symptômes sont sévères ou stressants pour le patient, on envisagera de demander une seconde opinion et de traiter la DT. Le passage à la clozapine reste le traitement de choix.

### Annexe 3: Recommandations pratiques de la *Belgian Discussion Board Activation* concernant la DT.

1. La dose d'entretien des médicaments antipsychotiques doit se situer autour de la dose minimale efficace, à déterminer individuellement.
2. Les patients sous traitement antipsychotique chronique doivent faire régulièrement l'objet d'une évaluation neurologique pour la dyskinesie.
3. Les patients et leur famille doivent être informés des risques et des signes précoces de DT.
4. L'utilisation prolongée d'antipsychotiques doit régulièrement être réévaluée, surtout chez les patients non-psychotiques.
5. Les nouveaux antipsychotiques sont préférables aux neuroleptiques classiques pour éviter la DT. Si une DT apparaît, il convient de:
  - réserver la clozapine comme dernière option,
  - éviter l'utilisation prophylactique d'anticholinergiques.

#### Références

1. Joseph AB, Young RR (1999). *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Blackwell Science.
2. Addington D (Ed.) (1998). *Clear perspectives: management issues in schizophrenia*. Vol 1, issue 4: "The burden of EPSide-effects in schizophrenia". Franklin Scientific Projects Ltd.
3. Latimer PR. Tardive dyskinesia: a review. *Can J Psychiatry* 1995;40(Suppl 2):S49-S54.
4. Boumans CE, de Mooij PAM, et al. Is the social acceptability of psychiatric patients decreased by orofacial dyskinesia? *Schizophrenia Bulletin* 1994;20(2):339-44.
5. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.
6. Waddington JL. Schizophrenia, affective psychoses, and other disorders treated with neuroleptic drugs: the enigma of tardive dyskinesia, its neurobiological determinants, and the conflict of paradigms. *Int Rev Neurobiol* 1989;297-353.
7. Lohr JB, Wisniewski A, Jeste DV (1990). Neurological aspects of tardive dyskinesia. In: Nasrallah, HA & Weinberger, DR (Eds.). *Handbook of schizophrenia*, Vol 1: The neurology of schizophrenia. Elsevier: Amsterdam-New York-Oxford.
8. Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. The prediction of chronic persistent versus intermittent tardive dyskinesia: a retrospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 1991;158:822-8.
9. Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(2):303-15.
10. Casey DE (1996). Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Hirsch, SR & Weinberger, DR (Eds.). *Schizophrenia* (2nd Ed.), p. 546-565. Blackwell Science.
11. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizoph Bull* 1997;23(4):583-609.
12. Jeste DV, Wyatt RJ (1982). *Understanding and treating tardive dyskinesia*. New York, NY: Guilford Press.
13. Turek IS. Drug-induced dyskinesia: reality or myth? *Diseases of the nervous system* 1975;36:397-9.
14. Casey DE. Spontaneous and tardive dyskinesias: clinical and laboratory studies. *J Clin Psychiatry* 1985;46(4, Sec. 2):42-7.
15. Turner T. *Rich and mad in Victorian England*. *Psychological Medicine* 1989;19:29-44.
16. McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM, Biggins CA. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia 2: the 'conflict of paradigms' hypothesis. *Br J Psychiatry* 1991;158:328-36.
17. Kraepelin E (1971). *Dementia Praecox and paraphrenia* (translated by Barclay RM). Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., New York. p. 83.
18. Cunningham Owens DG (1999). *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge University Press.
19. Cunningham Owens DGC, Johnstone, EC. Spontaneous involuntary disorders of movement. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:452-61.
20. Khot V, Wyatt RJ. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991;148(5):661-6.
21. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:643-50.
22. McCreadie R, Thara R, Kamata S, et al. Abnormal movements in never medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168:221-6.
23. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):10-4.
24. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:473-81.
25. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, et al. (1980). *Tardive dyskinesia: a task force report*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
26. Kane JM, Woerner M, Weinholt P, Wegner J, et al. Incidence of tardive dyskinesia: five-year data from a prospective study. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:387-9.
27. Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE, et al. (1992). *Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association*. American Psychiatric Association, Washington DC.
28. Toennissen LM, Casey DE, McFarland BH. Tardive dyskinesia in the aged. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:278-84.
29. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):27-32.
30. Glazer WM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):15-20. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):21-6.
31. Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:525-565.
32. Chakos MH, Alvir JM, Woerner MG, et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(4):313-9.
33. Casey DE. The differential diagnosis of tardive dyskinesia. *Acta Psych Scand* 1981;63(Suppl. 291):71-87.
34. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-46.
35. Gardos G, Cole JO, Salomon M, Scniebolk S. Clinical forms of severe tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1987;144(7):895-902.
36. Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:874-8.
37. Silverstone T, Turner P (1974). *Drug treatment in psychiatry*. Routledge & Kegan Paul. London, Henley and Boston.
38. Tarsy D, Baldessarini RJ. Tardive dyskinesia. *Ann Rev Med* 1984;35:605-23.
39. Sachdev P, Chee KY. Pharmacological characterization of tardive akathisia. *Biol Psychiatry* 1990;28:809-18.
40. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:963-74.
41. Lopez-de-Munain A, Poza JJ, Gorospe A, et al. Tardive akathisia due to sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(5):481-3.
42. Sachdev P. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacol* 1994;114:181-6.
43. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia. *Schizoph Bull* 1995a;21(3):431-449.
44. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisia. *Schizoph Bull* 1995b;21(3):451-61.
45. American Psychiatric Association. *Schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1997;154(Suppl. 4):11-25.
46. Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Safety* 1998;19(1):57-72.
47. Linazasoro G, Gorospe A, et al. Alleviation of sulpiride induced tardive akathisia by olanzapine: case report [letter]. *Neurologia* 1998;13(9):441-2.
48. van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizoph Bull* 1999;25(4):741-8.
49. Akiyama K. Algorithms for neuroleptic-associated tardive movement disorders. *Psychiatry-Clin-Neurosc* 1999;53 Suppl:523-9.
50. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug-Saf* 2000;22(1):73-81.
51. Burke RE, Kang UJ, Fahn S. Tardive akathisia: motor phenomena and treatment. *Neurology* 1987;37(Suppl. 1):124-5.

52. Dufresne RL, Wagner RL. Antipsychotic-withdrawal akathisia versus antipsychotic-induced akathisia: further evidence for the existence of tardive akathisia. *J Clin Psychiatry* 1988;49(11):435-8.
53. American Psychiatric Association (1994). Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington DC.
54. Smith JM, Baldessarini RJ. Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1368-73.
55. Lieberman J, Kane JM, Woerner M. Prevalence of tardive dyskinesia in elderly samples. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:22-6.
56. Richardson MA, Craig TJ. The coexistence of parkinsonism-like symptoms and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1982;139:341-3.
57. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18(4):701-15.
58. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bull* 1988;14:39-55.
59. Jeste DV, Kleinman JE, Potkin SG, et al. Ex uno multi: subtyping the schizophrenia syndrome. *Biological Psychiatry* 1982;17:199-222.
60. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):33-8.
61. Kane JM. Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 5):43-7.
62. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):68-74.
63. Ganzini L, Heintz RT, et al. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:259-63.
64. van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia. The Curaçao extrapyramidal syndromes study: I. *Schizophr Res* 1996;19:195-203.
65. Pi EH. Transcultural psychopharmacology: present and future. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52 Suppl:S185-187.
66. Glazer WM, Morgenstern H, Pultz JA, et al. Incidence of persistent tardive dyskinesia may be lower with quetiapine treatment than previously reported with typical antipsychotics in patients with psychoses. Poster presented at the Winter Workshop 5-11 February 2000, Davos, Switzerland.
67. Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia: two decades of experience. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:803-16.
68. Gardos G, Cole JO. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs. *Am J Psychiatry* 1983;140(2):200-2.
69. Levine S. How should we treat extrapyramidal symptoms (EPS)? Paper presented at a satellite symposium on "Strategies for the management of extrapyramidal symptoms in schizophrenia" held at the 12th world congress of psychiatry, Madrid, Spain, 1996.
70. Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16(1-2):57-66.
71. Dixon L, Weiden PJ, Haas G, et al. Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1992;33(2):121-2.
72. Duke PJ, Pantelis G, Barnes TR. South Westminister schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset [see comments]. *Br J Psychiatry* 1994;164(5):630-6.
73. Yassa R, Samarhji L, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987;22:67-72.
74. Binder RL, Kazamatsuri H, Nishimura T, McNeil DE. Smoking and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987;22:1280-2.
75. Menza MA, Grossman N, Van Horn M, et al. Smoking and moving disorders in psychiatric patients. *Society of Biological Psychiatry* 1991;30:109-15.
76. Zaretsky A, Rector NA, Seeman MV, Fornazzari X. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1993;11(1):3-8.
77. Kane JM (1996) Reducing the risk of tardive dyskinesia. In: An experts roundtable meeting on "Drug-related extrapyramidal psychiatric practice: current status and future developments.
78. Sprague RL, Kalachnik JE. Reliability, validity, and a total score cutoff for the Dyskinesia Identification System: Condensed User Scale (DISCUS) with mentally ill and mentally retarded populations. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(1):51-8.
79. Quitkin F, Rifkin A, Gochfeld L, Klein DF. Tardive dyskinesia: are first signs reversible? *Am J Psychiatry* 1977;134(1):84-7.
80. Gardos G, Cole J, Haskell D, et al. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:315-375.
81. Gardos G, Casey DE, Cole JO, et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):836-41.
82. Casey DE (2000). Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):5-9.
83. Casey DE. Tardive dyskinesia: new research. *Psychopharmacology Bull* 1984;20(3):376-9.
84. Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:891-6.
85. Jeste DV, Lohr JB, Kaufmann CA, Wyatt RJ (1986). Pathophysiology of tardive dyskinesia: evaluation of supersensitivity theory and alternative hypotheses. In: Casey DE, Gardos G (Eds.). *Tardive dyskinesia and neuroleptics: from dogma to reason*. Washington DC: American Psychiatric Press.
86. Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophrenia Bull* 1999;25(4):731-40.
87. Miller CH, Chouinard G. 1993.
88. Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1993;54(4):133-9.
89. Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 4):39-44.
90. Kane JM, Woerner MG, Pollack S, et al. Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993;54(9):327-30.
91. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):38-43.
92. Davé M. Clozapine-related tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1994;35(11):886-7.
93. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;118(1):52-6.
94. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
95. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
96. Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):38-44.
97. Amery W, Zuidewijk P, Brecher M, et al. Safety profile of risperidone. Poster presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec. 8-12, 1997, Kamuela, Hawaii.
98. Csemansky J, Okamoto A, Brecher M. Risperidone vs haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorders: a long-term double-blind comparison. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 1999, Washington D.C.
99. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, et al. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):716-9.
100. Addington DE, Toews JA, Addington JM. Risperidone and tardive dyskinesia: a case report. *J Clin Psychiatry* 1995;56:484-5.
101. Buzan RD, Thomas MR, Firestone D, Franklin DA. Risperidone-induced tardive dyskinesia (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:734-5; correction, 851.
102. Daniel DG, Smith K, et al. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):734.
103. Woerner MG, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Tardive dyskinesia induced by risperidone? (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:843.
104. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E. Risperidone-induced tardive dyskinesia. (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1290.
105. Brecher M, Burks E. Long-term safety of risperidone: results of seven 1-year trials. Paper presented at the Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy, August 4-7, 1996, Nashville, TN.
106. van Kammen DP, McEnvoy JP, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:1-2:168-75.
107. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 1997;154(6):782-91.
108. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1248-54.
109. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine and haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
110. Littrell KH, Johnson CG, et al. Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(3):279-80.
111. O'Brien J, Barber R. Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject (letter). *Br J Psychiatry* 1998;172:186.
112. Soutullo CA, Keck PE Jr, McElroy SL. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):100-1.
113. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;17:46-53.

114. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, et al. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):102-6.
115. Peacock L, Solgaard T, et al. Clozapine versus typical antipsychotics: a retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacol* 1996;124:188-96.
116. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58(7):318-22.
117. Lieberman, JA, Saltz BL, Johns CA, et al. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991;158:503-10.
118. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, et al. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):472-7.
119. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian Multicenter Risperidone Study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl 1):36S-44S.
120. Möller HJ, Gagliano DE, Addington DE. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:99-106.
121. Chouinard G, Kopala L, Labelle A, et al. Phase-IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43:1018-25.
122. Emsley RA, McCreddie R, Livingston M, et al. Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder: a double-blind multicenter study. Poster presented at the Congress of the International Academy for Biomedical and Drug Research on Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia, Firenze, Italy, March 10-12, 1995.
123. Philipp, M & the Risperidone Study group. Risperidone in patients with chronic schizophrenic: acute responses and effects on one-year hospitalization rates. Poster presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 4-9, 1996.
124. Mertens C (1991). Long-term treatment of chronic schizophrenia patients with risperidone. In: Kane, JM (Ed.) "Risperidone - Major progress in antipsychotic patients", Proceedings of a Satellite Symposium at the 17th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Kyoto, Japan, September 10-14, 1990:44-8.
125. Sajatovic M, Perez D, et al. Olanzapine therapy in elderly patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(4):819-23.
126. Lykouras L, Malliori M, Christodoulou GN. Improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(4):367-8.

