

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Michaël ALIMI

Né le 14 août 1981 à Talence

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2011

TRAITEMENT DES DYSKINESIES TARDIVES AUX NEUROLEPTIQUES : **UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

Jury

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Vincent Camus

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe Gaillard

Monsieur le Professeur Michel Walter

Monsieur le Docteur Jérôme Graux

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Michaël ALIMI
Né le 14 août 1981 à Talence

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2011

TRAITEMENT DES DYSKINESIES TARDIVES AUX NEUROLEPTIQUES : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Jury

Président de Jury :
Membres du jury :

Monsieur le Professeur Vincent Camus
Monsieur le Professeur Philippe Gaillard
Monsieur le Professeur Michel Walter
Monsieur le Docteur Jérôme Graux

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER
G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph.
ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire	
ARBELLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire	
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
AUTRET Alain	Neurologie	
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel		
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Dominique	Gynécologie et Obstétrique
PERROTIN Franck	Ophthalmologie
PISELLA Pierre-Jean	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
QUENTIN Roland	Parasitologie et Mycologie
RICHARD-LENOBLE Dominique	Chirurgie Infantile
ROBERT Michel	Oto-Rhino-Laryngologie
ROBIER Alain	Biologie cellulaire
ROINGEARD Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROSSET Philippe	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
ROYERE Dominique	
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe Gaillard

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Psychiatrie d'adultes

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse.
Je vous remercie pour votre soutien, la pertinence de vos conseils, votre disponibilité.
Veuillez recevoir ici l'expression de ma plus sincère gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Camus

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Psychiatrie d'adultes

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

Veillez recevoir ici mes plus vifs remerciements et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel Walter
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Psychiatrie d'adultes

A Monsieur le Docteur Jérôme Graux
Praticien hospitalier
Psychiatrie d'adultes

En dépit de la charge de travail qui vous incombe, vous avez accepté de faire partie de mon jury et de
juger mon travail.
Veuillez recevoir ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A mes parents
A mes sœurs Valérie et Corinne
A ma famille

Qui m'ont comblé de toute leur affection
Soyez ici remerciés de votre soutien et de la confiance que vous m'avez toujours accordée.

Grandes et sublimes sont les recherches scientifiques qui ont pour but de conserver la santé et la vie de toutes les créatures.

Maïmonide, prière médicale

TITRE : TRAITEMENT DES DYSKINESIES TARDIVES AUX NEUROLEPTIQUES : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

RESUME

Introduction : Les dyskinésies tardives sont un effet secondaire fréquent et invalidant des médications neuroleptiques. Si l'introduction des antipsychotiques atypiques a permis de réduire leur fréquence et leur intensité, les dyskinésies tardives conservent une prévalence non négligeable et demeurent une problématique importante.

Actuellement, il n'existe aucun traitement possédant en France l'indication dans cette pathologie. Plusieurs revues concernant les interventions thérapeutiques antérieures référencées par Cochrane ne retrouvent aucune preuve de leur efficacité.

Objectifs : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin d'évaluer l'efficacité des différentes interventions sur les dyskinésies tardives aux neuroleptiques.

Méthode : Nous avons effectué une recherche dans la base de données MEDLINE, concernant les articles publiés entre 1997 et 2011 utilisant les mots-clés « tardive dyskinesia » au sein du champ de recherche titre. Nous avons inclus vingt-cinq références concernant des essais contrôlés randomisés.

Résultats : Quatre interventions sont retrouvées efficaces sur l'intensité des dyskinésies tardives avec un niveau de preuve faible à moyen (vitamine B6, ginkgo biloba, acides aminés ramifiés, piracétam).

Conclusion : Les dyskinésies tardives nous apparaissent pouvoir bénéficier d'interventions thérapeutiques supportées par des données issues d'essais contrôlés randomisés. Nous proposons un arbre décisionnel à disposition du clinicien afin de l'aider dans sa décision d'intervention sur cette pathologie.

Mots-clés : Dyskinésies tardives, Neuroleptiques, Mouvements anormaux induits par les neuroleptiques

TITLE : TREATMENT OF TARDIVE DYSKINESIA : A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT

Background : Tardive dyskinesia is a frequent and incapacitating side effect of neuroleptic treatments. If atypical antipsychotics permitted a reduction of their frequency and intensity, tardive dyskinesia remains an important iatrogenic issue. Currently, there is no treatment approved in France for this pathology. Several reviews concerning earlier therapeutic interventions, classified by Cochrane, did not find any proof of effectiveness.

Objectives : We have realized a systematic review of literature in order to assess the effectiveness of the different interventions on tardive dyskinesia.

Method: We have carried out a systematic review in MEDLINE (1997-2011), using the keywords "tardive dyskinesia" within the search field "title". Twenty-five references concerning randomized controlled trials have been included.

Results : We have found four interventions reported effective on tardive dyskinesia with a grade of evidence ranging from low to moderate (vitamin B6, ginkgo biloba, branched chain amino acids, piracetam).

Conclusion: Tardive dyskinesia could benefit from therapeutic interventions supported by data coming from randomized controlled trials. Based on these evidences, we have built a decision tree, to help the physicians choose an effective treatment for this pathology.

Keywords : Tardive dyskinesia, antipsychotics, neuroleptic-induced movement disorders

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
I. HISTORIQUE ET DEFINITIONS.....	17
A. Historique	17
B. Description clinique	18
1. Dyskinésies oro-faciales	18
2. Mouvements choréo athétosiques	19
3. Autres localisations	19
4. Dystonies tardives	19
C. Diagnostics différentiels	20
D. Critères diagnostics.....	21
E. Echelles évaluation	24
1. Abnormal Involuntary Movement Scale (<i>Annexe 1</i>)	24
2. Extrapiramidal Symptoms Rating Scale (ESRS) (<i>Annexe 2</i>)	24
3. Maryland Psychiatric Research Center movement scale (<i>Annexe 3</i>).....	25
II. EPIDEMIOLOGIE.....	26
A. Neuroleptiques conventionnels	26
1. Prévalence.....	27
2. Incidence.....	28
B. Antipsychotiques atypiques.....	29
C. Facteurs de risque	32
1. Facteurs de risque non médicamenteux.....	32
2. Facteurs de risque liés au traitement	35
III. PHYSIOPATHOLOGIE	36
A. Modifications morphologiques.....	37
B. Les ganglions de la base.....	39
1. Anatomie	39

2.	Physiologie	40
C.	Hypothèses physiopathologiques	42
1.	Hypersensibilité dopaminergique	42
2.	Excitotoxicité	46
3.	Destruction des neurones cholinergiques	47
4.	Destruction des neurones GABA	47
D.	Modèles animaux des dyskinésies tardives	48
1.	Vacuous chewing movements chez le rongeur	48
2.	Dyskinésies chez le singe	50
E.	Modèles d'association génétique	50
1.	Cytochrome P450	51
2.	Polymorphisme des récepteurs dopaminergiques	52
3.	Polymorphisme BDNF	53
4.	Polymorphisme HTR2A	54
5.	Polymorphisme Catechol-O-methyl transferase	54
6.	Polymorphisme Superoxyde dismutase	55
IV.	INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES	57
A.	Médicaments anticholinergiques	57
B.	Benzodiazépines	57
C.	Inhibiteurs calciques	58
D.	Médicaments cholinergiques	58
E.	Acide gamma aminobutyrique et agonistes	58
F.	Neuroleptiques	59
1.	Réduction de dose	59
2.	Comparaison de neuroleptiques	60
3.	Arrêt des neuroleptiques	60
G.	Médicaments catécholaminergiques	60
H.	Vitamine E	61
I.	Autres interventions	62

V. REVUE DE LA LITTERATURE.....	63
A. Introduction	63
B. Objectifs	64
C. Méthodes	64
1. Critères d'inclusion des études	64
2. Méthode de recherche	65
3. Analyse des données	66
D. Résultats	71
1. Résultats de la recherche	71
2. Etudes incluses	71
3. Etudes exclues	76
4. Risque de biais	77
5. Effets des interventions	78
E. Discussion	97
1. Récapitulatif des interventions.....	97
2. Aide à la décision médicale	101
CONCLUSION.....	105
ANNEXES.....	106
Annexe 1	106
Annexe 2.....	108
Annexe 3	115
Annexe 4.....	116
Annexe 5.....	137
BIBLIOGRAPHIE	163

INTRODUCTION

Les effets indésirables des médicaments neuroleptiques ont été décelés peu de temps après la découverte de la chlorpromazine. Ainsi Delay et Deniker, selon deux des critères retenus, avaient caractérisé ces molécules selon leur aptitude à provoquer une « indifférence psychomotrice » ainsi que des symptômes extrapyramidaux.

Les dyskinésies tardives ont joué un rôle décisif dans le développement du courant antipsychiatrique et dans l'opposition des patients à la prise des traitements neuroleptiques (Whitaker 2004).

Ces effets secondaires, fréquents et invalidants, ont été décrits dès 1957 par Schonecker et font l'objet d'études importantes après leur individualisation par Faurbrye en 1964.

Si l'introduction des antipsychotiques atypiques a permis de réduire leur fréquence et leur intensité, les dyskinésies tardives conservent une prévalence non négligeable et constituent une problématique encore actuelle (Correll&Schenk. 2008).

La prévention primaire de cette pathologie consiste en l'utilisation d'une dose minimale efficace et d'une durée courte d'un traitement peu pourvoyeur de complications neurologiques. La prévention secondaire implique le diagnostic précoce par le clinicien, et l'intervention rapide sur la pathologie. Dans le cas des dyskinésies tardives, l'absence de thérapie validée par les autorités de santé, la fréquente anosognosie des patients, la chronicité du trouble, contribuent souvent à l'absence de prise en charge à ce stade.

Nous décrirons donc la symptomatologie et les outils d'évaluation à disposition, puis évaluerons la fréquence du trouble ainsi que ses facteurs de risque.

Les hypothèses physiopathologiques seront développées afin de comprendre les interventions expérimentées sur un plan psychopharmacologique. Les différents traitements évalués selon les critères de l'Evidence Based Medecine par les revues Cochrane seront présentés puis nous effectuerons une revue systématique de la littérature de 1997 à nos jours. Nous attendons que ce travail nous permette de proposer un rationnel thérapeutique à disposition du clinicien et d'ouvrir sur des pistes de recherche ultérieures.

I. HISTORIQUE ET DEFINITIONS

A. Historique

La chlorpromazine, premier médicament de la classe des neuroleptiques a été synthétisée en décembre 1950 par Paul Charpentier dans les laboratoires Rhone-Poulenc. Cette molécule a été utilisée en anesthésie par le chirurgien Henri Laborit en association aux antihistaminiques.

L'effet de « désintéressement psychique » intéresse les psychiatres Delay et Deniker qui engagent des recherches. Ils découvrent alors l'action antipsychotique de ce médicament de la classe des phénothiazines. Le terme de neuroleptique « qui saisit le nerf » est proposé par Delay en 1955 pour définir l'action de ce médicament en référence notamment au syndrome parkinsonien iatrogène.

Les dyskinésies tardives sont décrites en 1957 par Schonecker qui observe l'apparition de mouvements anormaux de la sphère oro-faciale chez 3 femmes âgées après plusieurs semaines de traitement par chlorpromazine. Ces mouvements persistant après l'arrêt du neuroleptique, l'auteur postule l'existence de mouvements différents du syndrome parkinsonien et dyskinésies précoces (in Wolf 1993).

Sigwald établit en 1959 une première classification des dyskinésies en fonction de leur régression à l'arrêt des neuroleptiques. Ainsi les dyskinésies aiguës et subaiguës disparaissent à l'arrêt du neuroleptique tandis que les dyskinésies chroniques sont irréversibles. Il donne une description clinique détaillée de la « dyskinésie bucco-facio-linguo-masticatrice » (Sigwald et al. 1959).

En 1960, Uhbrand et Faurbye observent l'aggravation des dyskinésies à l'arrêt des neuroleptiques. Ils décrivent le phénomène de dyskinésie de sevrage (Uhrbrand&Faurbye 1960).

Le terme de dyskinésie tardive apparaît en 1964 (Faurbye et al. 1964). A partir de cette date, les dyskinésies font l'objet de nombreux travaux qui en confirmeront l'origine iatrogène post neuroleptiques. Les données épidémiologiques permettront de préciser l'incidence et la prévalence de ce trouble. Des modèles animaux ont permis d'élaborer des hypothèses physiopathologiques bien que la compréhension de ce trouble demeure incomplète.

Cependant, l'intérêt pour les dyskinésies est plus faible en France qu'aux Etats-Unis où Crane réalise une revue de la littérature incluant plus de 500 patients présentant des dyskinésies tardives (Crane, 1968).

B. Description clinique

Les caractéristiques essentielles de la dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques sont des mouvements anormaux, involontaires, de la langue, de la mâchoire, du tronc ou des extrémités dont l'apparition est en relation avec la prise de médicaments neuroleptiques. Ces mouvements sont présents sur une période d'au moins 4 semaines ; ils peuvent être choréiformes (rapides, saccadés, non répétitifs), athétosiques (lents, sinueux, continus) ou rythmiques (stéréotypés). Les signes ou les symptômes apparaissent pendant un traitement neuroleptique ou dans les 4 semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement neuroleptique par voie orale (8 semaines pour un neuroleptique d'action prolongée). Le traitement neuroleptique doit avoir été pris pendant au moins 3 mois (ou 1 mois chez les sujets de 60 ans ou plus).

Toute dyskinésie chez un sujet sous neuroleptiques n'est pas nécessairement une dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques. Les mouvements anormaux ne doivent pas être dus à une affection neurologique ou une autre affection médicale générale (p. ex., maladie de Huntington, chorée de Sydenham, dyskinésie spontanée, hyperthyroïdie, maladie de Wilson), à un dentier mal adapté ou à la prise d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une dyskinésie réversible aiguë (p. ex., la L-Dopa, la bromocriptine). Les mouvements anormaux ne doivent pas non plus pouvoir être mieux expliqués par un Trouble aigu des mouvements induits par les neuroleptiques ([DSM IV-TR 2000](#)).

Plusieurs localisations peuvent se retrouver et constituent des tableaux cliniques et peut-être étiopathogéniques différents.

Plus des trois quarts des sujets ayant une dyskinésie tardive ont des mouvements anormaux orofaciaux : environ 50 % ont des mouvements anormaux des membres et près d'un quart ont une dyskinésie axiale du tronc. Les trois régions sont touchées à la fois approximativement chez 10 % des sujets. D'autres groupes musculaires peuvent être affectés (p. ex., pharyngés, abdominaux) mais cela est rare, surtout en l'absence de dyskinésie de la région orofaciale, des membres ou du tronc.

1. Dyskinésies oro-faciales

Sigwald donne la première description du syndrome facio bucco-linguo-masticateur en 1959 : « La symptomatologie constitue un groupement clinique bien typique : la langue participe activement à cette agitation motrice continue ; le mouvement est toujours rythmé et consiste habituellement en un va et vient d'avant en arrière avec saillie, entre les arcades dentaires et les lèvres. Lorsque le mouvement est plus complexe, la pointe se dirige alors latéralement, pouvant soulever les joues, sans dominance nette pour la droite ou la gauche. Plus rarement, c'est un mouvement encore plus complexe de répétition avec torsion de la

langue sur elle-même (...). Les lèvres participent à la dyskinésie sous forme de mouvements stéréotypés de succion, de pincement, d'éversion, de mâchonnement incessant en synergie alors avec une contraction rythmée des mâchoires. » (Sigwald 1959).

Les dyskinésies peuvent plus rarement atteindre la partie supérieure du visage, entraînant des plissements du front, des sourcils et de l'aire périorbitaire. Des clignements des paupières, déviations brèves des yeux ont également été rapportés (Crane&Naranjo 1971).

Ces mouvements involontaires peuvent être à l'origine d'une dysarthrie, de troubles de la mastication ou de déglutition.

2. Mouvements choréo athétosiques

Les dyskinésies oro-faciales peuvent être associées à des mouvements choréo-athétosiques. Ils peuvent atteindre les membres et le tronc et associer des mouvements amples et rythmiques de reptation. Les manifestations balliques sont exceptionnelles.

Ce syndrome prédomine au niveau des extrémités des membres, donnant des mouvements d'enroulement caractéristique au niveau des membres supérieurs.

Des mouvements d'antéro ou latéropulsion du tronc, de reptation ou balancement du bassin, hochement de la tête peuvent survenir.

Ces troubles peuvent engendrer des conséquences fonctionnelles à type de douleurs lombaires, des chutes, ainsi qu'un handicap social important.

Cette atteinte préférentielle des extrémités et du tronc sont plus fréquentes chez les sujets jeunes tandis que les dyskinésies oro-faciales touchent davantage les sujets âgés (Krebs 1997).

3. Autres localisations

Certaines manifestations plus rares ont été rapportées dans la littérature. Ainsi, on peut observer des irrégularités du rythme respiratoire à type d'hyperventilation (Greenberg&Murray 1981).

Des troubles comparables au syndrome Gilles de la Tourette peuvent être observés chez de jeunes adultes (Stahl 1980).

4. Dystonies tardives

Un syndrome de dystonie tardive a été inclus dans les dyskinésies tardives du fait de leur survenue différée par rapport à l'introduction du traitement neuroleptique (Burke et al. 1982).

Ces dystonies peuvent être généralisées ou atteindre électivement la région oro-faciale causant un torticolis, blépharospasme, ou spasme médian de la face.

Ces dystonies tardives atteignent préférentiellement les sujets jeunes. L'âge moyen de survenue est plus précoce, notamment pour les formes généralisées. La durée d'exposition aux neuroleptiques avant apparition de ce syndrome est relativement brève comparativement aux autres formes de dyskinésies (4 ans environ).

C. Diagnostics différentiels

La dyskinésie de sevrage apparaît ou s'aggrave à l'arrêt d'un traitement neuroleptique et peut connaître une rémission si les neuroleptiques ne sont pas repris. Si la dyskinésie persiste au moins pendant 4 semaines, le diagnostic de dyskinésie tardive peut être posé (DSM-IV-TR).

Les mouvements anormaux autres que les dyskinésies tardives ont pu être classés en trois catégories (Pollack 1991) :

- Autres mouvements anormaux induits par les neuroleptiques
 - Dystonies aiguës : position anormale ou spasme de la tête et du cou ou du tronc dans les jours suivants l'introduction ou l'augmentation de dose des neuroleptiques (DSM-IV-TR)
 - Akathisie aiguë induite par les neuroleptiques : Plaintes subjectives d'agitation accompagnées par l'objectivation de mouvements (p. ex., mouvements continus des jambes, se balancer d'un pied sur l'autre, faire les cent pas ou incapacité à rester tranquillement assis) apparaissant dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un traitement par neuroleptiques (DSM-IV-TR).
 - Parkinsonisme induit par les neuroleptiques : Tremblement parkinsonien, rigidité musculaire ou akinésie apparaissant dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un traitement par neuroleptiques (DSM-IV-TR). Ce tremblement présente un caractère rythmique lent (4-6 Hz) le distinguant des dyskinésies tardives.
- Dyskinésies idiopathiques
 - Stéréotypies, maniérisme au cours de pathologies psychiatriques : Mouvements plus complexes et moins rythmiques que les dyskinésies.
 - Dyskinésies oro-faciales de la sénilité : en lien avec pathologie dentaire
 - Dyskinésies idiopathiques : surviennent de façon spontanée chez des sujets non exposés aux neuroleptiques. Comme la fréquence des dyskinésies

spontanées augmente dans la sénescence pour atteindre plus de 10% des sujets, il peut être difficile de prouver son origine iatrogène.

- Dyskinésies liées à une pathologie générale
 - o Maladie de Wilson : dégénérescence hépatolenticulaire touchant l'adulte jeune. Elle peut débuter par des mouvements choréiformes de la face mais la parole devient rapidement incompréhensible, l'articulation et la déglutition étant précocement atteintes. Des signes cliniques comme l'anneau de Kayser-Fleisher, l'atteinte hépatique permettent d'établir le diagnostic.
 - o Chorée de Huntington : maladie génétique associant détérioration intellectuelle et mouvements choréiques. La dysarthrie est précoce, l'agrégation familiale évoque le diagnostic.

D'autres pathologies peuvent être évoquées, notamment la Chorée de Sydenham ; le lupus érythémateux disséminé ; la thyrotoxicose.

Parmi les causes toxiques, l'empoisonnement aux métaux lourds, la dyskinésie due à d'autres médicaments comme la L-Dopa, la bromocriptine ou l'amantadine.

D. Critères diagnostics

La première classification diagnostique est établie par Schooler et Kane (Schooler&Kane 1982). Ils définissent trois conditions nécessaires au diagnostic de dyskinésies tardives :

- Existence d'un traitement neuroleptique sur une durée cumulée de 3 mois
- Mouvements anormaux modérés dans au moins une partie du corps ou des mouvements anormaux légers dans au moins deux parties du corps. La sévérité des symptômes est mesurée par une échelle d'évaluation
- Pas d'autre condition connue pour induire des mouvements anormaux

D'autres critères sont relevés afin de préciser la classification et de définir les entités suivantes :

- Dyskinésies probables : signes cliniques observés à une seule occasion
- Dyskinésies probablement masquées : dyskinésies disparaissant lors de la réintroduction ou augmentation des neuroleptiques
- Dyskinésies transitoires : dyskinésies ayant disparu après une période inférieure à 3 mois

- Dyskinésies de sevrage : développement de dyskinésies dans les deux semaines suivant la réduction ou l'arrêt des neuroleptiques
- Dyskinésies persistantes : dyskinésies persistant plus de 3 mois
- Dyskinésies persistantes masquées : dyskinésies persistantes disparaissant dans les 3 semaines après réintroduction ou augmentation des neuroleptiques

D'autres critères d'utilisation plus aisée sont proposés ([Jeste&Wyatt 1982](#)).

- Présence manifeste de dyskinésies pendant plus de 3 semaines
- Traitement neuroleptique pendant plus de 3 mois
- Apparition de dyskinésies pendant un traitement neuroleptique ou juste après l'arrêt.

■ **G24.0 [333.821 Critères de recherche pour la Dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques**

- A. Mouvements involontaires de la langue, de la mâchoire, du tronc ou des extrémités dont l'apparition est en relation avec la prise de médicaments neuroleptiques.
- B. Les mouvements involontaires sont présents sur une période d'au moins 4 semaines et ils peuvent prendre les aspects suivants :
 - (1) mouvements choréiformes (c.-à-d. rapides, saccadés, non répétitifs)
 - (2) mouvements athétosiques (c.-à-d. lents, sinueux, continus)
 - (3) mouvements rythmiques (c.-à-d. des stéréotypies).
- C. Les signes ou les symptômes des critères A et B apparaissent pendant un traitement neuroleptique ou dans les 4 semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement neuroleptique par voie orale (8 semaines pour un neuroleptique d'action prolongée).
- D. Le neuroleptique a été pris pendant au moins 3 mois (1 mois chez des sujets de 60 ans ou plus).
- E. Les symptômes ne sont pas dus à une affection neurologique ou à une autre affection médicale générale (p. ex., maladie de Huntington, chorée de Sydenham, dyskinésie spontanée, hyperthyroïdie, maladie de Wilson), à un dentier mal adapté ou à la prise d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une dyskinésie réversible aiguë (p. ex., L-Dopa, bromocriptine). Des arguments en faveur des étiologies précédentes sont la survenue des symptômes avant la prise de neuroleptiques ou bien la présence de signes neurologiques en foyer inexpliqués.
- F. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un Trouble aigu des mouvements induit par les neuroleptiques (p. ex., Dystonie aiguë induite par les neuroleptiques, Akathisie aiguë induite par les neuroleptiques).

E. Echelles évaluation

Plusieurs échelles ont été utilisées pour l'évaluation des dyskinésies tardives. L'AIMS est l'échelle de référence pour l'évaluation des dyskinésies tardives. L'ESRS a été conçue pour évaluer les troubles moteurs induits par l'utilisation des neuroleptiques. Ces échelles sont utilisées comme critère de mesure dans la grande majorité des études menées sur les dyskinésies tardives.

1. Abnormal Involuntary Movement Scale (Annexe 1)

L'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) est une échelle d'hétéro-évaluation de 12 items permettant de mesurer la sévérité des mouvements anormaux, essentiellement des dyskinésies tardives secondaires à la prise de neuroleptiques. Bien validée, l'AIMS reste une échelle de référence, qui a notamment servi à définir les dyskinésies tardives.

Elle a été mise au point par la section de psychopharmacologie du NIMH (National Institute of Mental Health) aux Etats-Unis en 1976 (Guy, 1976) puis a été révisée par le NIMH en 1985 (Lane et al. 1985).

L'AIMS mesure bien les symptômes les plus courants de dyskinésie tardive (visage et extrémités) ainsi que les mouvements du tronc, qui sont plus rares.

Elle associe une évaluation globale (sévérité des mouvements, incapacité liée à la présence de ces mouvements, conscience du patient de l'existence des dyskinésies tardives).

Le recours à un score-seuil à l'AIMS selon les critères de Schooler et Kane (1982) (au moins de "2" dans 2 parties différentes du corps, ou de "3" dans une seule partie du corps) a permis de dépister les dyskinésies tardives avec une probabilité élevée dans le contexte d'une prise d'antipsychotique.

Cette identification des dyskinésies tardives a servi de base à la validation d'autres échelles de mouvements anormaux comme l'ESRS (Gharabawi et al, 2005). En raison de sa simplicité et du peu de temps que demande son administration, l'AIMS peut être intégrée à un examen clinique courant (Galinowski, Evaluation clinique standardisée en psychiatrie).

2. Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS) (Annexe 2)

L'ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) est une échelle d'hétéro-évaluation de 45 items qui se compose de 3 parties : un questionnaire, un examen neurologique (parkinsonisme et akathisie, dystonie, mouvements dyskinétiques) et des scores globaux de sévérité (Galinowski, Evaluation clinique standardisée en psychiatrie).

L'échelle ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) a été proposée (Chouinard et al. 1980) afin de répertorier et d'évaluer l'intensité des symptômes extra-pyramidaux induits

par les médicaments neuroleptiques. Préalablement, cette échelle avait été développée pour dépister et diagnostiquer les dyskinésies tardives. Elle a été utilisée, conjointement à l'échelle AIMS, pour définir les critères de dyskinésie tardive, en particulier par le DSM-IV.

Une dyskinésie d'intensité légère est définie par un score de 2 à 3 attribué à l'item de l'ESRS, un score de 2 à l'AIMS, une dyskinésie moyenne ou sévère par des scores ≥ 4 à l'ESRS, et ≥ 3 à l'AIMS.

Selon ces critères, il existait une concordance de 96% entre évaluation par l'ESRS et l'AIMS (Gharabawi et al. 2005).

3. Maryland Psychiatric Research Center movement scale (MPRC) *(Annexe 3)*

La Maryland Psychiatric Research Center movement scale a été évaluée sur 1107 patients adressés pour des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques.

La fidélité inter-juges a été estimée entre 0,81 et 0,90. Le score total à cette échelle a été fortement corrélé au score établi à l'aide de l'échelle AIMS $r=0,97$.

Un score supérieur à 4 apparaît sensible et spécifique pour définir un diagnostic de dyskinésie tardive selon les critères de Schooler&Kane (Cassady et al. 1997).

II. EPIDEMIOLOGIE

L'exposition prolongée aux neuroleptiques est associée à la survenue des dyskinésies tardives. Si les symptômes extrapyramidaux aigus tels le parkinsonisme, l'akathisie ou les dyskinésies aiguës ont été rapidement rapportés, certains cliniciens ont été réticents à associer les dyskinésies tardives à la prescription des traitements neuroleptiques (Kline 1968). La persistance et même l'aggravation de la symptomatologie à l'arrêt des neuroleptiques étaient très inhabituelles pour une origine iatrogène. Un autre facteur confusionnant était la présence de dyskinésies spontanées ainsi que l'existence de mouvements stéréotypés chez des patients schizophrènes et sujets âgés indépendamment de la prescription de neuroleptiques (Friedman 2004).

Durant la fin des années 60, les dyskinésies tardives ont été reconnues comme un effet secondaire associé à l'utilisation à long terme des traitements neuroleptiques (Crane 1973).

L'introduction des antipsychotiques de seconde génération dit atypiques en raison de la fréquence plus faible des symptômes extrapyramidaux iatrogènes a fait espérer un déclin des dyskinésies tardives (Friedman 2004, Kane 2004, Jeste 2004, Chouinard 2004). Les traitements antipsychotiques disponibles en France sont la clozapine, l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole et la quetiapine et à un moindre degré le sulpiride et l'amisulpride. Ces produits sont caractérisés par une faible affinité ou une dissociation rapide aux récepteurs D2 ainsi qu'un antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} (Factor 2002, Gardner et al. 2005). Ces produits, notamment la risperidone et l'olanzapine à doses élevées peuvent provoquer des effets extrapyramidaux aigus. Tous ces traitements sont susceptibles de générer une akathisie ainsi que des cas de syndrome malin des neuroleptiques parfois sans rigidité musculaire (Gardner et al. 2005). Les dyskinésies tardives sont souvent sous-diagnostiquées (Weiden et al. 1987) et dépendante de l'expérience du clinicien.

A. Neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques produisent des dyskinésies tardives et peuvent également masquer leurs manifestations par la genèse d'un trouble moteur bradykinétique (Baldessarini et al. 1980). De plus, la sévérité des dyskinésies tardives fluctue spontanément.

Des études ont identifié des facteurs de risque de dyskinésies tardives, notamment l'âge supérieur à 60 ans, la durée de traitement, l'existence d'effets extrapyramidaux aigus, le type de neuroleptiques et les doses utilisées.

Les dyskinésies tardives sont reconnues depuis les années 70 comme une complication grave des traitements neuroleptiques mais leur fréquence était considérée comme faible. Les rares plaintes de patients psychotiques ainsi que la faible sensibilisation des cliniciens aux mouvements anormaux ont contribué à la sous-estimation de cette entité clinique (Lohr 2004, Weiden et al. 1987).

Certaines molécules ont été suspectées de produire davantage de dyskinésies tardives, notamment les phénothiazines pipérazinées ainsi que les butyrophénones. Cependant, tous les traitements neuroleptiques conventionnels peuvent engendrer ces effets secondaires sans preuve d'une moindre fréquence en faveur d'une molécule (Glazer 2000).

L'évaluation d'un effet-classe est rendu difficile par la fréquente utilisation de neuroleptiques différents chez un même patient au cours de sa vie.

1. Prévalence

A la fin des années 70, la vigilance accrue et une plus grande attention aux effets secondaires ont permis de réévaluer la fréquence des dyskinésies tardives. La prévalence est alors évaluée entre 5 et 45% chez les patients hospitalisés et approximativement 30% chez des patients en ambulatoire (Baldessarini et al. 1980, Jeste&Wyatt 1981). Des définitions et méthodes d'évaluation variables, ainsi que des différences dans les groupes étudiés expliquent les variations de prévalence retrouvées.

Les dyskinésies spontanées, fréquentes notamment chez les personnes de plus de 65 ans ont une prévalence estimée entre 3 et 77% (Fenton et al. 1997, Fenton 2000, Smith&Baldessarini 1980, Blanchet et al. 2004).

Une revue de littérature incluant 56 études sur 35000 patients traités par neuroleptiques a retrouvé une prévalence de 20% (Smith&Baldessarini 1980, Blanchet et al. 2004, Kane&Smith 1982).

Une méta-analyse réalisée sur 76 publications et portant sur 39187 patients retrouve une prévalence moyenne des dyskinésies tardives de 24.2% (Yassa&Jeste 1992). Leur prévalence fluctue selon les époques, de 13.5% durant les années 1960, 29.6% durant les années 1970, 25.1% durant les années 1980. Ces différences sont associées aux critères diagnostics utilisés, plus ou moins restrictifs (Yassa&Nair 1984).

Dix-neuf études incluant 11000 patients non traités par neuroleptiques, ont retrouvé une prévalence spontanée de 5% suggérant une prévalence des dyskinésies tardives de 15% (Smith&Baldessarini 1980, Blanchet et al. 2004, Kane&Smith 1982).

Les neuroleptiques d'action prolongée induiraient davantage de dyskinésies tardives, ce résultat pouvant être lié au défaut d'observance chez 30 à 50% des patients traités par voie orale (Mignot 1983).

2. Incidence

L'incidence des dyskinésies tardives correspond au nombre de nouveaux cas dans une population exposée à un risque spécifié durant une période donnée. La mesure d'incidence nécessite des observations répétées dans le temps, et un suivi sur de longues périodes.

Une étude prospective a été initiée à New York en 1977 dans le but d'évaluer la survenue de dyskinésies tardives durant 20 ans chez des patients exposés aux neuroleptiques (Kane et al. 1982, Kane et al. 1986). L'incidence cumulée des dyskinésies tardives était de 5% après 1 an, 27% à 5 ans, 43% à 10 ans, 52% après 15 ans d'exposition (Kane et al. 1986).

L'incidence des dyskinésies persistantes était de 3% après un an, 20% après 5 ans, 34% après 10 ans. Ces taux suggèrent une incidence annuelle de 5%, incluant dyskinésies transitoires et persistantes. L'incidence annuelle des dyskinésies persistant plus de 3 mois est évaluée à 3%, une rémission spontanée est observée annuellement chez 2% des patients. L'étude Hillside est l'étude prospective la plus importante et longue réalisée sur les dyskinésies tardives. Elle retrouve des taux d'incidence et de rémission annuels stables évoquant un rapport linéaire entre durée d'exposition et survenue des dyskinésies.

Une étude menée à Yale chez 362 patients schizophrènes retrouve un taux d'incidence de 25% sur 5 ans, une incidence annuelle de 5,3% par an similaire à l'étude Hillside (Kane et al. 1986, Morgenstern et al. 1993, Glazer et al. 1993), des facteurs de risque plus importants (âge moyen de 41 ans, exposition antérieure aux neuroleptiques plus longue). Les rémissions spontanées sont également observées chez 2,5% de patients, légèrement plus fréquentes chez les patients ayant interrompu les neuroleptiques (Morgenstern et al. 1993, Glazer et al. 1993). D'autres études prospectives retrouvent un taux d'incidence annuel de 4% à 8% concordant avec les études Hillside et Yale (Woerner et al. 1998).

La prévalence observée représente la balance entre cas apparus (5% par an) et rémissions (2 à 2,5% par an) (Morgenstern et al. 1993, Glazer et al. 1993).

Des patients âgés de plus de 55 ans, vierges de prescription antérieure de neuroleptiques, présentant un diagnostic de démence dans 63% des cas ont été suivi sur 2,2 ans au sein du groupe Hillside 39. 23% ont développé des dyskinésies tardives, dont 67% ont persisté au moins 6 mois.

Une étude prospective menée sur 36 mois sur des patients âgés (moyenne de 65 ans) sans antécédent de dyskinésies et une courte exposition aux neuroleptiques avant inclusion (m=21jours). L'incidence à 1 an est estimée à 26,1%, 59% après 3 ans, soit 20% par an lors de l'exposition aux neuroleptiques (Jeste et al. 1995).

B. Antipsychotiques atypiques

Des études réalisées entre 1996 et 2002 ont retrouvé des taux de prévalence entre 16 et 43%, similaire à ceux retrouvés antérieurement (Van Os et al. 1997, Van Harten et al. 1998, Muscettola et al. 1999, Van Os et al. 1999, Schulze et al. 2001, Halliday et al. 2002). Ces études n'ont cependant pas distingué les patients recevant des antipsychotiques de ceux traités par neuroleptiques. De plus, la prévalence des symptômes extrapyramidaux ne décline que plusieurs mois après relais par antipsychotiques atypiques (Correll et al. 2004). L'interprétation des rémissions est rendue compliquée par l'existence de rémissions spontanées et l'action masquante des médicaments antipsychotiques (Brown et al. 1986, Glazer et al. 1993, Gardos et al. 1994, Fernandez et al. 2001). De plus, les antipsychotiques de seconde génération présentent des profils de tolérance neurologique variés, pouvant occasionner des risques différents de dyskinésies tardives (Miyamoto et al. 2004, Gardner et al. 2005, Tarsy et al. 2002, Baldessarini et al. 1980).

La clozapine présente un risque très faible d'effets extrapyramidaux aigus (Wahlbeck et al. 1999, Tarsy et al. 2002) et les dyskinésies tardives attribuables à la clozapine sont rares (Tarsy et al. 2002, Baldessarini et al. 1991, Kane et al. 1993).

Au cours d'une étude prospective, sur 28 patients traités par clozapine, deux ont développé une dyskinésie tardive dans une période d'un an (Kane et al. 1993). Cependant, ces patients déjà exposés à des neuroleptiques conventionnels présentaient déjà des mouvements anormaux sub-syndromiques.

Une revue de la littérature a évalué le risque de dyskinésies tardives sous traitement antipsychotique de seconde génération (Tarsy et al. 2006). 13 cas de dyskinésies tardives survenus chez des patients non exposés préalablement à des neuroleptiques ont été recensés dans cette étude, 10 concernent des patients traités par risperidone.

La risperidone fut le deuxième traitement antipsychotique atypique commercialisé aux Etats-Unis en 1993. L'incidence annuelle trouvée au cours d'études en double aveugle est de 0.98% chez les patients traités par rispéridone comparativement aux 3 à 4% sous neuroleptiques conventionnels (Lemmens&Brecher 1999). Une incidence annuelle de 0.3% est retrouvée chez 1100 patients recevant 7.6 à 9.4 mg/jour de risperidone (Gutierrez&Grebb 1997).

L'incidence annuelle de dyskinésies sous olanzapine a été évaluée par une étude prospective sur 2.5 années à 0.52% pour des doses de 1 à 20 mg/jour comparativement à 7.45% pour des doses de 10 à 20mg/jour d'haloperidol (Beasley et al. 1999).

Une revue a examiné 11 études de suivi supérieur à 1 an comparant la survenue de dyskinésies chez des patients traités par haloperidol ou antipsychotique atypique (Corell et al. 2004). Ces essais incluent 2769 sujets dont 82% présentaient un diagnostic de schizophrénie. Les traitements neuroleptiques antérieurs étaient interrompus moins de 2 semaines avant introduction du traitement, ce qui implique un risque de rebond lié à l'interruption du traitement (Gardos et al. 1978). Dans ces études, l'incidence annuelle associée à ces traitements était de 2.1% avec des différences marquées selon l'âge des patients (0.8% avant 50 ans contre 5.3% après 50 ans). Le risque annuel de dyskinésie tardive estimé à partir de 3 essais randomisés en double-aveugle sur 408 patients était de 5.4%. Le risque de survenue associé aux traitements modernes chez les patients âgés est donc comparable à celui de patients jeunes traités par haloperidol.

L'incidence des dyskinésies tardives variait peu selon le traitement utilisé (risperidone, olanzapine, quetiapine). Les taux étaient estimés entre 0 et 0.5% pour l'olanzapine, 0.6 à 0.7% pour la risperidone orale ou injectable, 1.5% pour l'amisulpride (Rein&L'Heritier 1999) Selon ces études, le risque relatif de survenue de dyskinésie tardive est estimé à 1/5 comparativement à l'haloperidol (Corell et al. 2004).

Une méta-analyse sur 12 essais cliniques a rapporté une incidence de 5.5% et 3.9% et une prévalence de 32.4% et 13.1% respectivement sous traitement neuroleptique et antipsychotique (Correll&Schenk 2008). Les taux observés étaient significativement plus faibles sous antipsychotiques atypiques mais plus importants que ceux observés dans les revues antérieures. Les auteurs recommandent une évaluation de la fréquence des dyskinésies tardives chez des patients naïfs de neuroleptiques conventionnels afin de pouvoir spécifier le rôle des antipsychotiques atypiques.

L'incidence des dyskinésies tardives sous traitement conventionnel ou atypique a été comparée chez des patients âgés. L'incidence à 1, 3 et 6 mois était respectivement de 2.9%, 19.3%, 44.9% sous neuroleptique et 1.0%, 3.4% et 24.1% sous antipsychotique. Les risques élevés observés peuvent être liés à l'existence de dyskinésies spontanées fréquentes chez les sujets âgés, ainsi qu'à l'exposition antérieure aux traitements neuroleptiques (Dolder et al. 2003).

Chez des patients exposés à de faibles doses de risperidone ou haloperidol (1mg/j), l'incidence des dyskinésies tardives était 4.1 fois plus faible dans le groupe risperidone.

Une méta-analyse a comparé antipsychotiques atypiques et neuroleptiques « low potency » a retrouvé une différence significative concernant la survenue des effets extrapyramidaux aigus uniquement en faveur de la clozapine (Leucht et al. 2003).

Les dyskinésies spontanées sont un facteur de confusion important à l'évaluation des taux de prévalence et d'incidence des dyskinésies tardives (Friedman 2004, Khot et al. 1991). Une étude menée sur 2250 patients (Woerner et al. 1991) a retrouvé une prévalence de 1.3% chez des patients âgés en bonne santé, 4.8% chez des patients hospitalisés en médecine, et entre 0 et 2% chez des patients psychiatriques non exposés aux neuroleptiques. Le risque est augmenté par l'âge des sujets (Kane 2004, Fenton et al. 1997, Fenton 2000). Il n'existe pas de méthode permettant de les différencier de manière certaine des dyskinésies tardives pour un patient donné.

Cependant, les dyskinésies buccofaciales de la sénescence associées à la démence et à l'édentation épargnent le tronc et les membres (Friedman&Ambler 1990).

Les mouvements stéréotypés des patients schizophrènes peuvent ressembler aux dyskinésies tardives, mais les stéréotypies faciales ainsi que les mouvements des membres sont plus proches d'activités volontaires.

Le risque de dyskinésies tardives associées aux antipsychotiques atypiques est nettement diminué comparativement aux neuroleptiques de première génération (Leucht et al. 2003). Ces molécules sont indiquées en Europe et aux Etats Unis dans le traitement au long cours de la schizophrénie ainsi que dans le traitement à court terme des états maniaques (Gardner et al. 2005). La FDA a approuvé l'indication de traitement au long cours du trouble bipolaire de l'olanzapine et l'aripiprazole.

De plus, ces produits sont utilisés dans une large variété d'autres indications tels que les dépressions à caractéristiques psychotiques, l'agressivité, l'anxiété, y compris dans des populations spécifiques comme les adolescents, et les personnes âgées. Ces prescriptions hors AMM représentent une proportion importante des prescriptions des antipsychotiques (Gardner et al. 2005, Centorrino et al. 2002, Glick et al. 2001, Dimova 2003). Elles sont favorisées par le risque faible de survenue des symptômes extrapyramidaux (Gardner et al. 2005). Les patients présentant des troubles de l'humeur ainsi que les populations âgées sont particulièrement vulnérables aux dyskinésies tardives (Kane 1999). Les antipsychotiques de seconde génération représentent en 1999, 70% des prescriptions hospitalières de médicaments antipsychotiques (Gardner et al. 2005, Centorrino et al. 2002).

Il est donc possible que le traitement de populations plus larges et plus exposées pourrait augmenter le nombre total de dyskinésies tardives (Lohr 2004). Il semble approprié de maintenir une vigilance concernant le risque de dyskinésie tardive associé à la prescription des antipsychotiques atypiques à l'exception de la clozapine afin de pouvoir appliquer des mesures préventives appropriées (Tarsy et al. 2006).

C. Facteurs de risque

L'observation des caractéristiques des sujets de l'étude CATIE a mis en évidence certaines caractéristiques cliniques des patients présentant des dyskinésies tardives. Les résultats montrent un lien entre la présence de dyskinésies tardives, l'âge, la présence de symptômes extrapyramidaux et l'akathisie, la durée de traitement ainsi que l'abus d'alcool et autres substances. Ces patients présentaient des scores PANSS plus importants et une atteinte cognitive similaire aux autres sujets schizophrènes. Aucune association n'a été retrouvée entre dyskinésies tardives et diabète ou hypertension (Miller et al. 2005).

1. Facteurs de risque non médicamenteux

Une méta-analyse a recensé les facteurs de risque non médicamenteux à l'exception des facteurs génétiques de survenue des dyskinésies tardives chez les patients schizophrènes (Tenback et al. 2009).

Huit études remplissaient les critères d'inclusion, et isolaient 25 facteurs de risque parmi lesquels six concernaient des données répliquées exploitables par la méta-analyse.

Les deux facteurs de risque prédictifs de la survenue de dyskinésie tardive étaient le groupe ethnique non caucasien) et les symptômes extrapyramidaux précoces). L'âge, le sexe féminin, la dose équivalente chlorpromazine, l'akathisie n'étaient pas retrouvés significatifs.

a) Age

L'âge est le principal facteur de risque non médicamenteux de survenue des dyskinésies tardives, l'incidence étant multipliée chez des sujets âgés de plus de 50 ans par 3 à 5 comparativement aux sujets jeunes (Kane et al. 1986). La prévalence des dyskinésies tardives chez les sujets de plus de 65 ans est 5 à 6 fois supérieure à celle des patients jeunes exposés aux neuroleptiques et les rémissions spontanées sont plus rares (Smith&Baldessarini 1980, Jeste 1995).

L'augmentation de risque de dyskinésie tardive était plus modérée dans d'autres études (OR=2.0, CI=1.3-3.0) (de Leon et al. 2005).

L'âge prédispose au développement de dyskinésies spontanées associées aux pathologies dentaires (Blanchet et al. 2004). Les études chez les patients âgés ont retrouvé des taux d'incidence plus élevés chez les sujets âgés mais incluaient des populations hétérogènes (Jeste et al. 1999, Jeste et al. 2000).

b) Symptômes extrapyramidaux précoces

Une étude n'a pas retrouvé d'association entre symptômes extrapyramidaux et émergence de dyskinésies tardives, probablement en raison de la chronicité de la population choisie (van Harten et al. 2006). L'association entre les symptômes extrapyramidaux précoces et les dyskinésies tardives pourrait être un marqueur de sensibilité individuelle du système dopaminergique (Tenback et al. 2009), et représenter un phénotype intéressant pour des recherches génétiques (Gottesman&Gould 2003). Ce marqueur de sensibilité pourrait constituer un facteur prédictif de réponse au traitement et d'effets secondaires (Tenback et al. 2009). L'utilisation concomitante d'anticholinergiques est plus fréquente chez les patients dyskinétiques (28% des patients schizophrènes avec dyskinésies tardives contre 14% sans dyskinésies) (Miller et al. 2005). 40% des patients âgés ayant présenté des symptômes extrapyramidaux durant les 4 premières semaines de traitement souffriront de dyskinésies tardives contre 12% des patients indemnes de symptômes précoces (Saltz et al. 1991).

L'évaluation systématique des symptômes extrapyramidaux précoces pourrait constituer une stratégie préventive des dyskinésies tardives (Tenback et al. 2009).

Les patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux aigus développent plus fréquemment des dyskinésies tardives (Kane et al. 1986, Woerner et al. 1988). Un biais de confusion peut être l'utilisation de plus fortes doses de neuroleptiques chez ces patients, ou leur association à des anticholinergiques.

c) Sexe

Certaines études retrouvent le sexe féminin comme facteur de risque de survenue des dyskinésies tardives (Lajeunesse&Villeneuve 1989). Les femmes présenteraient une prévalence augmentée de dyskinésies tardives (26.6% contre 21.6%) (Yassa&Jeste, 1992).

Cependant, les résultats des études sont contradictoires, le sexe n'apparaissant pas comme facteur de risque au cours d'une méta-analyse (Tenbach et al. 2009).

Le facteur de risque pourrait être celui liant le sexe à l'âge, le sex ratio et le degré de sévérité des dyskinésies tardives étant supérieurs chez les femmes ménopausées (Glazer 2000). Les œstrogènes pourraient être un facteur protecteur des dyskinésies tardives.

d) Origine ethnique

La population d'origine afro-américaine présenterait une incidence de dyskinésie tardive deux fois plus élevée que la population caucasienne (Morgenstern&Glazer 1993). D'autres publications ne retrouvent pas de différences significatives entre les populations blanche, noire, et hispanique (Jeste&Caligiuri 1993, Tenbach et al. 2009).

La prévalence serait légèrement diminuée chez les patients d'origine asiatique (Yassa&Jeste 1992).

e) Diagnostic psychiatrique

Les troubles psychiatriques, en particulier les troubles de l'humeur et la schizophrénie ont été proposés comme des facteurs de risque indépendants de l'utilisation de neuroleptiques (Casey 1988, Puri et al. 1999).

Les dyskinésies sont retrouvées plus fréquentes chez les sujets ayant des troubles de l'humeur et en particulier des dépressions unipolaires (Llorca et al. 2002). Il est possible de formuler l'hypothèse que la diminution de l'activité catécholaminergique chez les patients déprimés pourrait augmenter la sensibilité des récepteurs dopaminergiques (Lajeunesse&Villeneuve 1989).

L'inclusion de patients atteints de démence d'Alzheimer, troubles neurologiques introduit des biais en raison des différentes étiologies possibles de mouvements anormaux (Boks et al. 2004). Une étude concernant une population de patients bipolaires retrouve les symptômes extrapyramidaux précoces comme facteur de risque de survenue des dyskinésies tardives 9 fois plus élevé que dans la méta-analyse concernant les patients schizophrènes (Van Rossum et al. 2009). Ces données suggèrent une dysfonction dopaminergique comme voie finale commune à plusieurs étiologies (Howes&Kapur 2009).

Cette spécificité des étiologies des dyskinésies tardives au cours de l'évolution de pathologies psychiatriques complexes est sous-tendue par l'existence de mouvements stéréotypés similaires aux dyskinésies chez des patients schizophrènes naïfs de traitements neuroleptiques ainsi que chez leurs apparentés de premier degré (Jabben et al. 2007, Egan et al. 2001, Fenton et al. 1997).

f) Alcool et drogues

L'abus d'alcool et d'autres substances est associé à un risque augmenté de dyskinésie tardive (OR=1.66, 95% CI=1.2-2.3) (Miller et al. 2005). Parmi les substances évaluées, les stimulants sont associés à une plus grande fréquence de dyskinésies. Une association est suggérée par les auteurs pour l'abus/dépendance à la cocaïne. Il n'apparaît pas de lien avec la consommation de marijuana et d'opiacés.

Le tabac pourrait agir par l'augmentation de la libération de dopamine des neurones nigro-striataux (Jeste&Cagliuri 1993).

g) Atteinte cérébrale organique

Les atteintes cérébrales organiques pourraient constituer un facteur de risque de survenue des dyskinésies tardives.

Les troubles mentaux organiques ne modifient pas l'incidence des dyskinésies tardives mais en accentuent la gravité. Une revue de la littérature ne retrouve pas d'association claire entre atteinte cérébrale organique et développement des dyskinésies tardives (Glazer 2000).

2. Facteurs de risque liés au traitement

a) Facteurs liés à la dose

La dose de neuroleptiques a été associée par certaines études au développement des dyskinésies tardives. Des doses élevées de neuroleptiques supérieures à 800mg de chlorpromazine sont significativement associées à un risque augmenté de dyskinésies tardives. Des études prospectives ont aussi associé la dose au risque de dyskinésie tardive bien que l'importance du lien varie (Chakos et al. 1996, Morgenstern&Glazer 1993). Les patients traités par de faibles doses de neuroleptiques présentent un meilleur pronostic (Kane et al. 1986). Cependant, plusieurs facteurs confondants peuvent intervenir et notamment les taux plasmatiques dont la fluctuation interindividuelle est importante (Baldessarini et al. 1988). Des études rétrospectives ont retrouvé une faible différence de prévalence dans un intervalle de dose de 300 à 3000 mg équivalent chlorpromazine (Baldessarini et al. 1980). Une étude prospective retrouve une incidence à 1 an de 12.3% (7/37) chez des patients traités par faible dose d'haloperidol (1.7mg/jour) (Oosthuizen et al. 2003). Le risque de dyskinésies tardives serait déjà maximal avec une dose équivalent à 300mg de chlorpromazine (Gardner et al. 2005). Une réduction de dose d'un facteur 10 de decanoate de fluphenazine (de 500mg à 50mg équivalent chlorpromazine) a divisé par 2 l'incidence des dyskinésies tardives (Schooler et al. 1997, Kane 1985).

Il existerait une relation entre dose utilisée et risque de survenue de dyskinésie pour de faibles doses puis apparition d'un phénomène de plateau (Baldessarini et al. 1980).

b) Exposition intermittente

L'exposition intermittente aux neuroleptiques a été envisagée comme une méthode pour réduire le risque de dyskinésie tardive par une plus faible exposition aux neuroleptiques. Cependant, il semblerait que les interruptions de traitement pourraient augmenter le risque de dyskinésies. Plusieurs études ont retrouvé qu'un grand nombre d'intervalles libres est corrélé à l'incidence, la prévalence et la sévérité des dyskinésies tardives (Kane et al. 1986, Jeste et al. 1979, Van Harten et al. 1998). Le risque de développer des dyskinésies tardives est retrouvé 3 fois plus important chez des patients avec 2 ou plus intervalles libres de durée supérieure à 3 mois (Van Harten et al. 1998). Il semblerait que des interruptions répétées puissent rendre les systèmes de neurotransmission plus sensibles aux stimulations successives.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Une revue récente de la littérature retrouve une incidence annuelle des dyskinésies tardives de 3.9% sous antipsychotiques de seconde génération contre 5.5% sous neuroleptiques (Correll&Schenk 2008). Cette incidence plus élevée qu'attendue souligne que les dyskinésies tardives restent un problème clinique important (Chouinard 2006).

Les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques sont causés par le blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie nigro-striatale tandis que les effets thérapeutiques sont liés à l'action sur le système méso-cortical (Ellenbroek 1993).

La physiopathologie des dyskinésies tardives est complexe et nécessite de futurs développements. Plusieurs modèles explicatifs ont été proposés afin d'intégrer les observations réalisées.

Un modèle stress-diathèse peut permettre de comprendre la grande variabilité clinique des dyskinésies tardives (Margolese et al. 2005). Le stressor est le type, dosage et la durée de prescription du neuroleptique. La diathèse est toute condition qui augmente la susceptibilité de développer un trouble hyperkinétique comprenant les anomalies motrices non symptomatiques inhérentes à la schizophrénie, la prédisposition génétique, ou les processus neurodégénératifs liés à l'âge. La diathèse permet de comprendre pourquoi certains patients ne développent pas de dyskinésies tardives après des années de traitement neuroleptique, tandis que d'autres peuvent en présenter après de courtes périodes d'antipsychotiques.

Les dyskinésies spontanées sont définies comme des mouvements involontaires survenant chez des patients naïfs de neuroleptiques. Il existe une prévalence élevée de symptômes extrapyramidaux chez les patients schizophrènes avant prescription de neuroleptiques évaluée à 16.9% (Chatterjee et al. 1995). La faible réponse au traitement d'un premier épisode psychotique est associée au risque de développement des dyskinésies tardives (Chakos et al. 1996). D'autres auteurs ont observé la présence de dyskinésies chez 28.5% des apparentés de schizophrènes et concluent à l'existence d'une composante neurodéveloppementale des dyskinésies tardives (Ismail et al. 2001). Des sujets schizophrènes naïfs de neuroleptiques ayant des dyskinésies présentent des modifications structurales du striatum (McCreadie et al.2002).

Une dysfonction dopaminergique striatale apparaît associée au processus schizophrénique avant exposition aux neuroleptiques mais sans observation de dyskinésie (Reith et al. 1994).

La compréhension des mécanismes induisant les dyskinésies tardives est encore largement incomplète. L'hypothèse de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques a

induit des recherches sur des gènes impliqués dans la neurotransmission dopaminergique (Segman&Lerer 2002, Muller et al. 2004). Cependant, les biomarqueurs développés sont faiblement associés au développement des dyskinésies au cours des traitements neuroleptiques. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles hypothèses physiopathologiques. Il existe des limitations importantes à l'hypothèse de l'hypersensibilité (Lohr et al. 2003). En effet, l'augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques est une réponse commune à tous les sujets utilisant des antagonistes D2. A l'arrêt du traitement, le nombre des récepteurs revient à son niveau de base. Hors, les dyskinésies surviennent chez un nombre limité de patients et peuvent persister de manière définitive. Le développement des dyskinésies tardives peut varier de plusieurs mois à années tandis que l'hypersensibilité dopaminergique s'établit en quelques semaines. La régulation des récepteurs devrait être moins efficace tandis que la prévalence des dyskinésies augmente de manière substantielle (Jeste 2000).

A. Modifications morphologiques

Les dyskinésies tardives sont un effet secondaire causé par l'utilisation au long cours, des médicaments antipsychotiques. Elles se caractérisent par des mouvements choréiformes involontaires atteignant la sphère oro-faciale, les membres, ou le torse (Miller et al. 2005). Les patients schizophrènes présentant des dyskinésies tardives ont une incidence élevée de symptômes cognitifs et symptômes négatifs (Berry et al. 2007).

Les symptômes évoluent fréquemment vers la chronicité même après l'interruption des antipsychotiques (Bai et al. 2003).

Des anomalies cérébrales en tomодensitométrie ont été observées chez les patients schizophrènes souffrant de dyskinésies tardives (Waddington et al. 1995).

Les patients avec dyskinésies tardives présentaient une augmentation de taille du 3^{ème} ventricule, un espacement plus important des noyaux caudés. Les tailles de la tête du noyau caudé ainsi que du noyau lenticulaire sont réduites comparativement aux sujets contrôles (Bartels&Themelis 1983). La densité de matière grise dans les noyaux gris centraux était significativement plus faible chez les patients dyskinétiques (Ueyama et al. 1993). Les ratios cérébro-ventriculaires (VBR) étaient plus faibles que ceux des sujets contrôles, suggérant une dysfonction des circuits moteurs des ganglions de la base impliquée dans les dyskinésies (Gold et al. 1991). La réduction de volume du noyau caudé gauche ainsi que l'élargissement du sillon temporal gauche sont corrélés à l'augmentation des durées d'hospitalisation chez des

patients dyskinétiques. Ces anomalies structurales ont été rattachées par les auteurs à une durée de traitement neuroleptique plus longue (Dalgalarondo&Gattaz 1994).

Des observations d'altérations cérébrales en IRM ont été également décrites. Les patients schizophrènes avec dyskinésies tardives avaient des temps de relaxation T2 du noyau caudé gauche significativement plus courts comparativement aux patients indemnes. Ce temps de relaxation pourrait être un facteur prédictif du risque de dyskinésie tardive (Bartzokis et al. 1990). Le volume des noyaux caudés est également réduit chez les patients présentant des dyskinésies tardives (Mion et al. 1991). La sévérité des dyskinésies tardives a été inversement corrélée avec le temps de relaxation T2 des noyaux caudés (Granholm et al. 1993). Des résultats contradictoires ont été retrouvés par d'autres études.

Les patients schizophrènes avaient de plus larges volumes des globus pallidus ainsi que du putamen droit que les sujets contrôle, sans différence significative concernant le critère de dyskinésie (Elkashef et al. 1994). Les temps de relaxation T2 étaient plus longs dans le putamen droit et le globus pallidus chez les patients schizophrènes sans différence significatives chez ceux atteints de dyskinésies tardives (Buckley et al. 1995). Les temps de relaxation T1 des ganglions de la base (putamen, globus pallidus, tête du noyau caudé) n'étaient pas différents chez les patients schizophrènes avec ou sans dyskinésies tardives (Harvey et al. 1991). Les résultats des études de neuroimagerie sont contradictoires, ce qui ne permet pas de déterminer les processus physiopathologiques à l'origine des dyskinésies tardives (Casey 2004).

Des anomalies de connections entre les différentes régions cérébrales ont été impliquées dans les symptômes de schizophrénie et l'atteinte cognitive (Volkow et al. 1988). Les atteintes des fonctions neuropsychologiques des patients schizophrènes sont l'expression d'une perturbation fonctionnelle de microcircuits cérébraux (Stephan et al. 2006), plus souvent atteignant les circuits frontopariétaux, frontotemporaux, corticothalamiques, interhémisphérique et corticocérébelleux (Hanson&Gottesman 2005, Winterer&Weinberger 2004). Cette perturbation de la connectivité est liée en partie à une altération des oligodendrocytes de la matière blanche (Hanson&Gottesman 2005). La matière blanche permet les connections entre des régions cérébrales proches ou éloignées (Kubicki et al. 2007).

Une étude en IRM avec analyse en tenseur de diffusion étudié l'anisotropie dans les régions impliquées dans les circuits cortico-basaux chez des patients schizophrènes présentant des dyskinésies tardives (Bai et al. 2008). Ces anomalies de la substance blanche sont corrélées avec l'intensité des mouvements involontaires et des symptômes négatifs.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de façon claire des modifications des structures cérébrales après administration prolongée de neuroleptiques (Lajeunesse&Villeneuve 1989). Une étude a cependant montré certaines altérations de la morphologie synaptique chez le rat exposé à un traitement neuroleptique prolongé (Benes&Paskevich 1983).

Certaines anomalies ont été décrites notamment au sein des ganglions de la base, mais n'ont pas été retrouvées en étude autopsique réalisée sur 3 malades atteints de dyskinésies (Hunter et al. 1968).

Une étude anatomo-pathologique réalisée sur 28 cerveaux de patients atteints de dyskinésies tardives atteignant la région oro-faciale retrouve chez 27 une dégénérescence et une gliose de la substance noire contre 7 chez les sujets contrôles. Une gliose mésencéphalique était observée chez 25 cerveaux contre 4 dans le groupe témoin. Cette dégénérescence serait due à un effet toxique direct des neuroleptiques sur la membrane neuronale et non un blocage des récepteurs (Christensen et al. 1970).

Aucune différence significative n'a été constaté en TDM chez les patients dyskinétiques comparativement à un groupe contrôle (Miller&Chouinard 1994).

Des études post mortem n'ont pas retrouvé de différences significatives de densité des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 sur des cerveaux de patients schizophrènes avec ou sans dyskinésies (Lajeunesse&Villeneuve 1989).

Les altérations morphologiques des ganglions de la base chez les patients atteints de dyskinésies tardives sont les résultats les plus fréquemment répliqués. Ces structures sous-corticales impliquées dans le contrôle du mouvement présentent des récepteurs à la dopamine D1 et D2 dont la balance physiologique est perturbée par l'utilisation des neuroleptiques.

Nous présenterons donc le fonctionnement de ces structures ainsi que les différentes hypothèses physiopathologiques développées dans la littérature.

B. Les ganglions de la base

1. Anatomie

Les ganglions de la base sont composés de plusieurs structures incluant le noyau caudé, le putamen, le nucleus accumbens, la substance noire, le globus pallidus et le noyau sub-thalamique.

Les éléments des ganglions de la base peuvent être classés en structures d'entrée, sortie, et structures intrinsèques (Mink 1996).

2. Physiologie

Les ganglions de la base est une structure permettant dans le contrôle des mouvements volontaires (Graybiel et al. 1994). Il est impliqué dans plusieurs troubles hyperkinétiques et mis en cause dans la genèse des dyskinésies tardives. L'hémiballisme est associé à la dégénérescence du noyau subthalamique, la chorée de Huntington à l'atteinte du striatum (Albin et al. 1989). De plus, l'injection de produits dans cette région chez le rat a induit des mouvements de la sphère orofaciale (Kelley et al. 1989, Dickson et al. 1994, Miwa et al. 1995). L'effet des neuroleptiques au niveau du striatum est expliqué par la très haute densité de récepteurs D2 (Palacios et al. 1988). Des anomalies striatales ont été retrouvées en imagerie cérébrale chez des patients sous neuroleptiques et présentant des dyskinésies tardives (Bartzokis et al. 1990, Mion et al. 1991, Chakos et al. 1994). Plusieurs changements dans les neuropeptides, neurotransmetteurs et récepteurs au niveau des ganglions de la base ont été constatés chez les rats présentant des vacuous chewing movements (VCM) (Egan et al. 1994, Knable et al. 1994, Hamid et al. 1998, Shirakawa&Tamminga 1994).

Le striatum et le noyau sub-thalamique sont des structures d'entrée se projetant sur le Globus pallidus interne et la pars reticulata de la substance noire. Le globus pallidus interne émet des efférences GABAergiques inhibitrices vers le thalamus.

La substance noire pars compacta contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques en interaction avec le striatum.

Classiquement, le contrôle de la motricité volontaire des muscles squelettiques utilise deux circuits, l'un direct activateur, l'autre indirect inhibiteur (Alexander et al. 1986).

La stimulation par la dopamine des récepteurs D1 entraîne une augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase tandis que la stimulation des récepteurs D2 produit l'effet inverse (Bronstein&Cumings 2001).

Ainsi la dopamine active la voie directe et inhibe la voie indirecte par l'intermédiaire des 2 types de récepteurs.

Cependant, l'existence d'une voie « hyperdirecte » cortico-sub thalamique dont la transmission rapide glutamatergique possède une action activatrice sur le GPi a conduit au développement d'autres hypothèses. Cette voie est considérée comme un frein des patterns moteurs en compétition avec le mouvement défini (Mink 1996).

Mink postule que le circuit indirect posséderait une action contrôle sur cette voie « select-off », permettant un tonus postural minimal.

La dopamine permettrait une activation de la voie facilitatrice du mouvement et un contrôle de la voie inhibitrice.

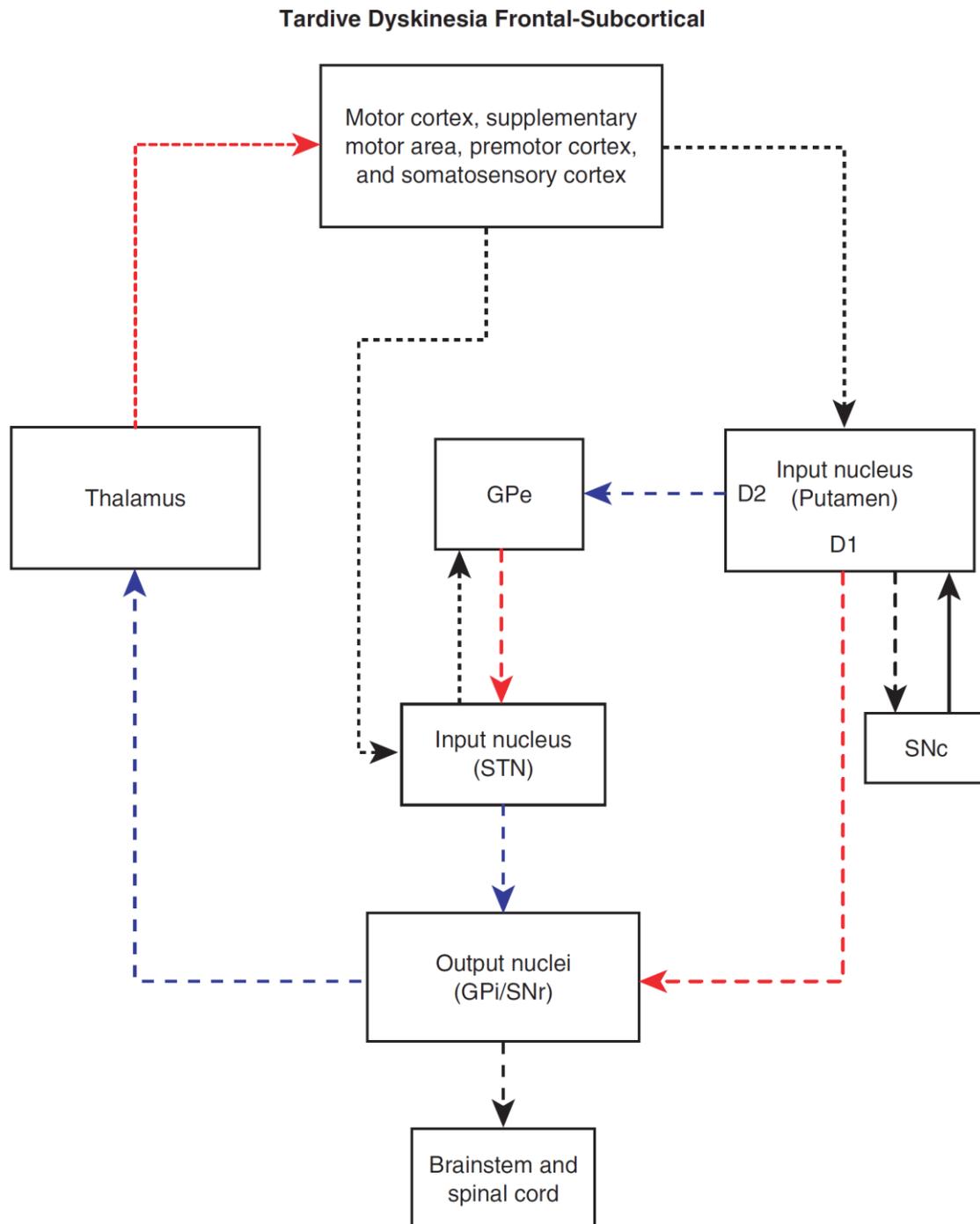


Fig. 2. Modulation par la dopamine du circuit moteur squelettique.

Les liaisons au sein du circuit sont indiquées par des traits interrompus (GABA), des lignes pleines (dopamine), et les lignes pointillées (glutamate). Une augmentation de l'activité est représentée en rouge et une diminution de l'activité en bleu.

Une augmentation de la libération dopaminergique par les neurones de la substance noire se traduit par une augmentation de l'inhibition médiée par le GABA du GPI / SNR via

les récepteurs D1 (voie directe). Il en résulte une diminution de l'inhibition de sortie vers le thalamus et donc une augmentation de la transmission glutamatergique vers le cortex.

La stimulation des récepteurs D2 striataux (voie indirecte) se traduit par une diminution de l'inhibition médiée par le GABA du GPE, et finalement une diminution de la transmission glutamatergique du STN au GPi / SNR. Cela a pour résultat net une baisse de l'inhibition médiée par la voie indirecte.

GPE = globus pallidus externe

GPI = globus pallidus pars interna

STN = noyau subthalamique

SNC = substantia nigra, pars compacta;

SNR = substantia nigra, pars reticulata.

C. Hypothèses physiopathologiques

1. Hypersensibilité dopaminergique

Les neuroleptiques exercent une action antagoniste D2 plus ou moins intense et prolongée selon la molécule. Le blocage des récepteurs dopaminergiques entraîne une hypersensibilité de ces récepteurs. Cette up-regulation physiologique correspond en partie à une augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques consécutive au blocage de leur stimulation.

Plusieurs auteurs ont suggéré que les dyskinésies tardives sont dues à l'hypersensibilité des récepteurs. Les arguments reposent sur le délai d'apparition des dyskinésies après administration de neuroleptiques et l'action masquante de l'augmentation de la dose de neuroleptiques. Il existe une ressemblance clinique des dyskinésies tardives et des mouvements anormaux provoqués par l'administration de L-Dopa. Les agents dépléteurs des vésicules dopaminergiques tels la tétrabénazine entraînent une amélioration de la symptomatologie.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie a été développée dans plusieurs études (Van Rossum 1967, Seeman 1987). L'activité clinique des antipsychotiques est corrélée de manière importante à l'affinité in vitro pour les récepteurs D2 (Seeman&Lee 1975). Ce lien n'est pas observé pour les autres systèmes de neurotransmission (Peroutka&Snyder 1980).

Tous les antipsychotiques bloquent les récepteurs D2, bien que leur rapidité de dissociation varie (Kapur&Seeman 2001). L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2 présentant donc un mode d'action original. De plus, le blocage des autres récepteurs ne

semble ni suffisant ni nécessaire pour induire des effets antipsychotiques (Meltzer 1999). Le blocage de certains récepteurs sérotoninergiques peut atténuer les symptômes psychotiques (Meltzer 1999). Les antipsychotiques de seconde génération bloquent les récepteurs 5-HT₂ dès les faibles doses, mais l'amélioration clinique ne survient chez la majorité des patients qu'à partir d'un blocage de 65% des récepteurs D₂ (Kapur et al. 2000). Les antipsychotiques produisent des symptômes extrapyramidaux si 80% des récepteurs dopaminergiques sont bloqués indépendamment de la fixation sur les autres récepteurs (Kapur&Seeman 2001).

L'haloperidol et les autres neuroleptiques qui provoquent un blocage des récepteurs D₂, induisent une up-regulation de ces récepteurs après traitement chronique. Ces constatations ont incité certains auteurs à formuler l'hypothèse de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques comme étiologie des dyskinésies tardives (Klawans&Rubovits 1972). Cette hypothèse est confortée par la faible up-regulation induite par la clozapine (O'Dell et al. 1990). Une étude PET-scan a retrouvé une up-regulation moyenne de 34% des récepteurs avec différents antipsychotiques (Silvestri et al. 2000).

Les dyskinésies sont estompées par des augmentations transitoires des antagonistes D₂ et aggravées par des agonistes D₂ (Jenner&Marsden 1986). Cette constatation suggère une implication de l'altération de la transmission dopaminergique dans les syndromes humains et animaux bien que celle-ci ne soit pas déterminée.

Le PET scan permet d'évaluer l'occupation des récepteurs in vivo par évaluation avant et après plusieurs semaines de traitement antipsychotique (Hartvig et al. 2001).

Ces études ont fortement corréler les effets bénéfiques et délétères des neuroleptiques à l'occupation des récepteurs D₂. La probabilité de réponse clinique est optimale lors d'une occupation de 65% des récepteurs D₂ tandis que les symptômes extrapyramidaux augmentent à partir de 80% d'occupation (Kapur et al. 2000).

Ces résultats suggèrent que les cliniciens ont utilisé des doses trop élevées durant de nombreuses années. Des doses de 50 à 100mg d'haloperidol par jour ont été utilisées chez certains patients afin d'obtenir une neuroleptisation rapide. Des doses équivalentes à 2 mg d'haloperidol permettent un taux d'occupation moyen de 67% optimisant la réponse clinique tout en limitant les symptômes extrapyramidaux (Kapur et al. 1996). Les effets thérapeutiques semblent pouvoir être obtenus avec des doses plus faibles que celles utilisées historiquement.

Les études évaluant le taux d'occupation des récepteurs chez les rats ont retrouvé des seuils d'efficacité et d'effets secondaires similaires à ceux observés chez les humains. Les taux d'occupation des récepteurs supérieurs à 75% sont obtenus à partir de doses très faibles d'haloperidol (0.06 mg/kg s.c.) (Kapur et al. 2000). Hors, les études sur les VCM chez le rat ont utilisé des doses d'haloperidol d'au moins 1mg/jour (Turrone et al. 2002). Ces doses

conduisent à des taux d'occupation des récepteurs supérieurs à 95% très supérieurs au seuil de déclenchement des symptômes extrapyramidaux.

L'injection quotidienne d'haloperidol durant 8 semaines à des doses comprises entre 0.1 mg/kg et 1 mg/kg n'entraîne pas de survenue des VCM significativement différente du placebo (Turrone et al. 2002). Certaines limites sont en lien avec le métabolisme rapide de l'haloperidol chez le rat, chez qui l'injection quotidienne serait comparable à une utilisation intermittente. En effet, la demi-vie de l'haloperidol chez le rat est estimée à 2.5h contre 24h chez l'homme. Les variations d'occupation sont donc peu comparables entre les humains et les rats après administration sous-cutanée (Kapur et al. 2000).

Les auteurs ont poursuivi l'expérimentation par des injections toutes les 3 semaines d'haloperidol decanoate afin d'exposer les rats de façon continue. Les résultats montrent une élévation des VCM dose dépendante entre des doses de 0.1mg/kg/j et 1mg/kg/j (Turrone et al. 2002). Cependant, cette élévation survient dès les premiers jours de traitement, non conformément au modèle de dyskinésies tardives.

Les traitements antipsychotiques diffèrent selon leur coefficient de fixation aux récepteurs D2 (Seeman&Tallerico 1999). Le taux k_{on} on définit la rapidité de fixation sur un récepteur, tandis que le coefficient k_{off} définit la rapidité du détachement du récepteur. La clozapine et la quetiapine se détachent rapidement des récepteurs D2 et sont remplacées par la dopamine endogène. L'haloperidol est fixé de manière forte aux récepteurs D2 et n'est pas facilement remplaçable (Seeman&Tallerico 1999). Ces propriétés pharmacodynamiques de la clozapine pourraient expliquer le faible risque de dyskinésies tardives associé à cette molécule (Steinpreis et al. 1997, Gao et al. 1997).

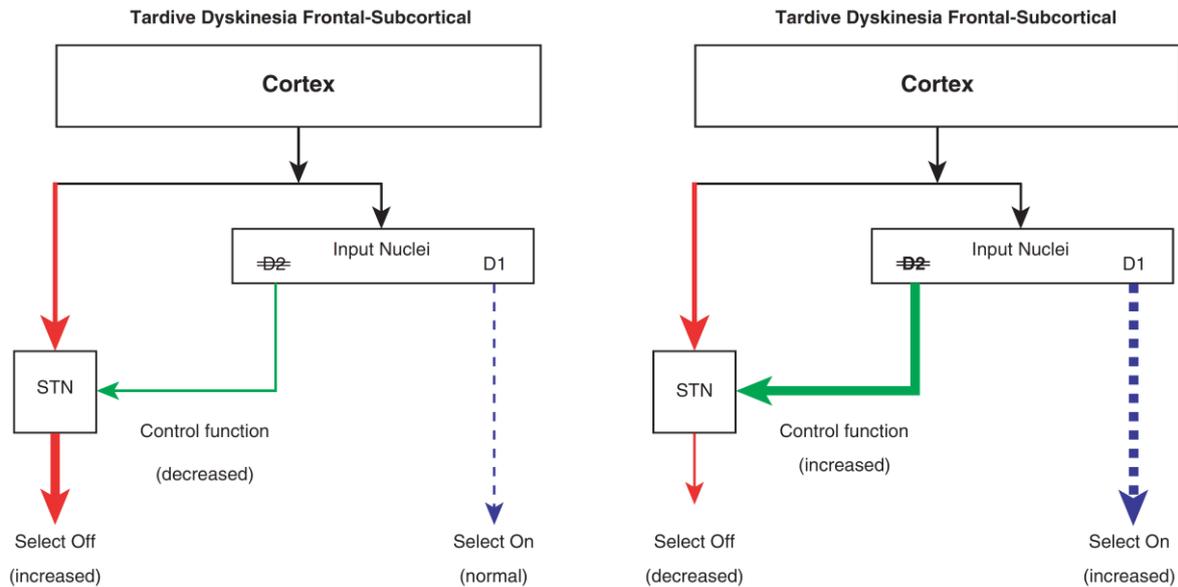
Selon ce modèle, la quetiapine présenterait un risque comparable à celui de la clozapine. L'olanzapine, la risperidone, l'haloperidol, se fixent selon une intensité croissante aux récepteurs D2. Les études prospectives sont insuffisantes pour comparer le risque de dyskinésies tardives à ces produits. (Turrone et al. 2002).

Plus récemment, le modèle élaboré par Mink a servi de base à une explication des dyskinésies tardives (Marchand&Dilda 2006). La dopamine, par l'intermédiaire des récepteurs D1 active le circuit « select on », et limite le circuit « select off ».

Dans le cas d'un traitement aigu par antipsychotique, le blocage D2 empêche le contrôle du circuit « select-off », dont l'activité augmente. Le premier effet secondaire observé est donc l'hypokinésie du syndrome parkinsonien.

L'hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques entraîne secondairement une hyperactivité du circuit contrôle, et une diminution de l'inhibition des mouvements non souhaités par le noyau subthalamique. Dans le même temps, l'augmentation de la

disponibilité de la dopamine dans le striatum augmente l'activité de la voie directe (Marchand&Dilda 2006).



Circuit moteur : blocage aigu des récepteurs D2

La voie « select-on » médiée par les récepteurs D1 reste inchangée. Le circuit contrôle exprime préférentiellement les récepteurs D2 et est donc désactivé. En conséquence, l'activité de la voie «select-off»est renforcée. En théorie, cela pourrait entraîner des symptômes hypokinétiques, un parkinsonisme.

Circuit moteur : blocage chronique des récepteurs D2

L'activité de la voie « select-on » médiée par les récepteurs D1 augmente. L'activité du circuit contrôle augmente en raison de la « up-regulation » des récepteurs D2. En conséquence, l'activité de la voie «select-off»est diminuée. En théorie, cela pourrait entraîner des symptômes hyperkinétiques, tels les dyskinésies tardives

Plusieurs observations indiquent que l'hypersensibilité des récepteurs D2 n'est pas suffisante pour induire des dyskinésies tardives.

Sur le plan clinique, il est possible d'observer une association du syndrome parkinsonien et des dyskinésies tardives, deux phénomènes contradictoires du point de vu de l'hypothèse dopaminergique. En effet, le syndrome parkinsonien est aggravé par l'augmentation de la dose des neuroleptiques et atténué par les anticholinergiques à l'inverse des dyskinésies tardives.

Il n'est pas retrouvé de différences significatives concernant la fixation des récepteurs D2 chez les patients souffrant de dyskinésies tardives comparativement à ceux exempts (Andersson et al. 1990). Chez les rats, la up-regulation induite par haloperidol se développe au cours des 15 premiers jours (Nobrega et al. 1989) tandis que les dyskinésies tardives se développent plus tardivement (Fibiger&Lloyd 1984). De plus, la up-regulation des récepteurs ainsi que l'augmentation de l'expression d'ARNm apparaît de la même manière chez les rats traités présentant des VCM et ceux n'en présentant pas ou peu (Knable et al. 1994, Egan et al. 1994).

Plusieurs arguments contredisant cette hypothèse physiopathologique sont exposés par Fibiger&Lloyd (Fibiger&Lloyd 1984) :

- Décalage temporel entre hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques qui apparaît après quelques semaines bien avant les dyskinésies tardives.
- Persistance des dyskinésies tardives après arrêt des neuroleptiques alors que l'hypersensibilité disparaît en quelques semaines
- L'administration des neuroleptiques chez l'animal provoque une hypersensibilité dopaminergique mais n'est révélée que par des agonistes dopaminergiques.
- L'hypersensibilité des récepteurs est un effet biologique constant des neuroleptiques tandis que les dyskinésies tardives ne concernent qu'une population limitée.
- Il existe une atteinte élective de certaines régions non expliquée par cette théorie.

2. Excitotoxicité

La neurotoxicité liée à l'utilisation des traitements antipsychotiques pourrait expliquer l'irréversibilité du trouble chez certains patients (Cadet&Lohr 1989). La formation de radicaux libres, par stress oxydatif pourrait conduire à une dégénérescence neuronale et l'apoptose.

Les taux de brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) sont plus faibles chez les patients présentant des dyskinésies tardives. Ces faibles concentrations semblent associées aux symptômes négatifs de schizophrénie ainsi qu'aux dyskinésies tardives (Tan et al. 2005). Cette observation renforce l'hypothèse étiologique de la dégénérescence neuronale.

L'oxydation de la dopa et dopamine provoque la formation de o-quinones telles le dopachrome et l'aminochrome. Ces produits peuvent être réduits par la CYP NADPH réductase en une o-semiquinone pouvant provoquer des dommages cellulaires neuronaux (Fourie et al. 2002). La répétition de l'exposition aux radicaux libres peut conduire à l'échec des mécanismes antioxydants et la mort neuronale. Les tissus cérébraux seraient particulièrement sensibles au stress oxydatif du fait de la disponibilité de sang oxygéné ainsi

que la présence d'acides gras insaturés pouvant servir de substrat pour la peroxydation des lipides (Cadet&Lohr 1989).

Cette hypothèse de la dégénérescence neuronale est complémentaire de celle de l'hypersensibilité dopaminergique.

3. Destruction des neurones cholinergiques

Selon cette hypothèse, les dyskinésies tardives sont liées à des dommages atteignant les interneurons cholinergiques (Miller&Chouinard 1993). Les observations étayant cette hypothèse sont issues d'études autopsiques sur cerveaux de patients présentant des dyskinésies. Une perte d'interneurones cholinergiques striataux est observée chez des patients schizophrènes pour la plupart traités par neuroleptiques (Holt et al. 1999). Cependant, aucune évaluation des dyskinésies n'était réalisée avant le décès ne permet d'associer cette perte de neurones aux dyskinésies tardives. Plusieurs études animales ont retrouvé une réduction du nombre de cellules cholinergiques ou de la choline acetyl transferase dans le striatum après utilisation prolongée d'haloperidol ou de fluphenazine (Jeste et al. 1992). Ces pertes cellulaires prédominent dans les zones striatales associées aux mouvements de la sphère orale (Grimm et al. 2001), ce qui expliquerait la fréquence plus élevée de la symptomatologie orofaciale.

Les études en spectroscopie par résonnance magnétique apportent des preuves de l'hypothèse cholinergique. Cette méthode permet de quantifier la choline, précurseur de l'acetylcholine, dans les structures cérébrales. L'accumulation observée de choline dans les ganglions de la base chez les patients schizophrènes signifie une disparition des neurones cholinergiques (Shioiri et al. 1996). Les niveaux de choline sont plus élevés chez les patients présentant des dyskinésies comparativement aux schizophrènes indemnes (Ando et al. 2002). L'action d'agents anticholinestérasiques tels le donezepil est en faveur de cette hypothèse (Caroff et al. 2001). Cependant, une méta-analyse n'a pas retrouvé d'efficacité significative des agents cholinergiques (Tammenmaa et al. 2002).

4. Destruction des neurones GABA

Une hypothèse étiopathogénique des dyskinésies tardives implique l'altération de la transmission GABAergique notamment striatale (Fibiger&Lloyd 1984). Une diminution de l'activité de la glutamic acid décarboxylase (GAD) a été observée dans la substance noire, le globus pallidus et le noyau subthalamique chez les rats et singes présentant des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques et par une diminution du nombre des neurones striataux chez les rats après traitement neuroleptique (Delfs et al. 1996).

Des autopsies de singes atteints de dyskinésies retrouvent une décroissance de la glutamate décarboxylase dans la substance nigrée et le segment médian du globus pallidus (Alexander&Lund, 1999). Les neuroleptiques pourraient induire une dégénérescence neuronale des voies GABAergiques striato-pallidales et striato-nigrées. Les agonistes GABA ont permis d'inhiber l'apparition de VCM chez les rats (Kaneda et al. 1992, Gao et al. 1994) ainsi que les dyskinésies tardives chez l'homme (Tamminga et al. 1983, Morselli et al. 1985) bien que leur usage soit limité en pratique.

Cette hypothèse explique l'atteinte spécifique de la sphère orale, la région contrôlant les mouvements de cette zone étant particulièrement vulnérable (Fibiger&Lloyd 1984).

D. Modèles animaux des dyskinésies tardives

Les études animales sont indispensables à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des dyskinésies tardives. L'objectif des modèles animaux est de reproduire au mieux les manifestations cliniques des dyskinésies tardives observées chez l'homme.

Ces modèles permettent d'évaluer des hypothèses physiopathologiques et de mettre en évidence des corrélations neurochimiques. Ils sont utiles à l'évaluation des antipsychotiques concernant la production des dyskinésies tardives ainsi qu'à l'élaboration de traitements potentiels.

1. Vacuous chewing movements chez le rongeur

Les vacuous chewing movements (VCM) ont été utilisés comme modèle animal des dyskinésies tardives. Ces mouvements sont caractérisés par des ouvertures de la bouche sans but avec ou sans protrusion de langue. Ce modèle reproduit certaines des caractéristiques cliniques des dyskinésies tardives (Marsalek 2000).

a. VCM spontanés

Les rats exposés aux neuroleptiques au long cours développent des mouvements involontaires de la région orofaciale. Ces mouvements sont de fréquence comparable à celle des dyskinésies tardives (1-3 Hz). Les symptômes augmentent avec l'exposition cumulative aux antipsychotiques de première génération. La fréquence d'apparition des VCM est plus faible sous traitements antipsychotiques de seconde génération comparativement à celle sous haloperidol. L'olanzapine n'a pas augmenté l'apparition des VCM comparativement au placebo (Gao et al. 1998).

L'âge avancé apparaît comme un facteur de risque de développer des dyskinésies tardives, ainsi que des dyskinésies spontanées (Jeste&Caligiuri 1993). Les rats plus âgés présentent davantage de VCM avant introduction du traitement neuroleptique comparativement aux rats plus jeunes (Steinpreis et al. 1997).

Le stress apparaît comme un facteur d'exacerbation des dyskinésies tardives ainsi que des VCM chez les rats (Glenthøj et al. 1990). L'interruption des traitements antipsychotiques peut être un facteur aggravant des VCM chez le rat (Glenthøj 1993). Certains rats présentent des VCM dont la sévérité fluctue pendant plusieurs semaines ou mois après interruption des traitements (Gunne et al. 1986). Les rats exposés ne développent pas tous des VCM (Hashimoto et al. 1998). Les rats ayant subi une dénervation néonatale dopaminergique par 6-hydroxydopamine présentaient un risque plus important de développement des dyskinésies tardives (Huang&Kostrzewa 1994, Huang et al. 1997, Andreassen et al. 1998).

Cependant, certains aspects des VCM sont différents des dyskinésies tardives. Certains rats développent des symptômes dans les premières semaines de traitement par haloperidol (Gunne et al. 1988). Ces quelques semaines représentent une durée longue proportionnellement à la durée de vie moyenne d'un rat estimée à 24 mois. La localisation des symptômes est limitée chez le rat aux régions orofaciales tandis que chez l'homme, les dyskinésies atteignent différentes régions du corps.

Chez l'homme, la prise d'anticholinergiques est associée aux dyskinésies tardives (Miler et al. 2005) tandis qu'ils semblent réduire les VCM (Rupniak et al. 1985). Ces études étant menées à court terme, il est possible que des VCM, bien qu'identiques sur le plan symptomatiques puissent refléter des effets extrapyramidaux précoces dans un délai de 3 semaines puis des effets tardifs au-delà (Egan et al. 1996). Les anticholinergiques ne suppriment pas les VCM chez des rats traités par antipsychotiques durant une période de 6 mois (Sakai et al. 2001).

D'autres auteurs suggèrent le lien entre les VCM et les symptômes extrapyramidaux aigus (Salamone et al. 1998). Ils exposent la survenue précoce des VCM, leur réponse aux anticholinergiques, ainsi que la fréquence (3-7Hz) des VCM induits par déplétion dopaminergique. Les VCM précoces sont pharmacologiquement et chimiquement différents des VCM tardifs (Egan et al. 1996).

Le modèle des VCM chez le rat apparaît comme valide, abordable financièrement, et utile pour évaluer les dyskinésies tardives aux neuroleptiques (Andreassen&Jorgensen 2000).

D'autres espèces de petits rongeurs ont été étudiées comme modèles de dyskinésies tardives. Le cobaye (*cavia porcellus*) a été utilisé pour étudier les dyskinésies tardives

atteignant la sphère orale (Weinstein et al. 1989). Ces cochons d'Inde présentent des mouvements différents selon la durée d'exposition aux antipsychotiques, ce qui permet une distinction entre effets extrapyramidaux précoces et tardifs.

a) VCM induits par apomorphine

Un neuroleptique est administré durant deux semaines chez un rat qui reçoit à la fin de cette période une dose d'apomorphine. Des mouvements stéréotypés apparaissent d'intensité supérieure à celles observées au sevrage en neuroleptiques (Tarsy&Baldessarini 1977).

Cet effet serait dû à l'hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques striataux consécutive à l'administration de neuroleptiques.

Ce modèle diffère néanmoins du développement des dyskinésies chez l'être humain notamment par leur caractère plus précoce, et induit exclusivement par un agoniste dopaminergique. Ce modèle produit des VCM réversibles au cours des 6 mois après arrêt du traitement.

Ce modèle semble utile pour l'évaluation des neuroleptiques potentiellement pourvoyeurs de dyskinésies. Les rats sensibilisés à la clozapine ne développaient pas de VCM à l'administration d'apomorphine, contrairement à ceux imprégnés d'haloperidol.

2. Dyskinésies chez le singe

Les primates reproduisent de manière plus fidèle le phénomène de dyskinésies tardives. En effet, les dyskinésies peuvent apparaître de 3 mois à 3 ans après initiation des neuroleptiques. Elles peuvent ensuite persister plus d'un an après l'arrêt des traitements. La symptomatologie clinique est proche des dyskinésies humaines avec une atteinte orale ainsi que des mouvements choréiques des extrémités.

Les singes Cebus ont été étudiés mais le coût de ce modèle animal limite son utilisation (Casey 2000)

E. Modèles d'association génétique

Un biomarqueur est une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée en tant qu'indicateur d'un processus biologique normal, pathologique ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

L'agrégation familiale de certains cas de dyskinésies tardives ainsi que les différences de susceptibilité aux mouvements anormaux sont en faveur d'une prédisposition héréditaire aux dyskinésies tardives (Weinhold et al. 1981). Il existe des difficultés méthodologiques importantes inhérentes à la recherche de phénotypes de réponse pharmacologique

(Segman&Lerer 2002). L'hétérogénéité des médications prescrites, le délai d'apparition des symptômes, compliquent l'évaluation de l'héritabilité.

Les principales associations pharmacogénétiques étudiées ont été les gènes des récepteurs dopaminergiques D3 (DRD3) et sérotoninergiques 5HT2A (HTR2A) ainsi que les variations d'activité au sein du cytochrome P450 (CYP2D6 et CYP1A2).

Les enzymes du cytochrome P450 notamment CYP2D6 et CYP1A2 métabolisent la plupart des médicaments antipsychotiques. Certains polymorphismes modifient leur action catalytique et pourraient favoriser la survenue des dyskinésies tardives probablement par augmentation des taux plasmatiques de neuroleptiques.

1. Cytochrome P450

a) CYP2D6

Le CYP2D6 est impliqué dans le métabolisme d'antidépresseurs, antipsychotiques tels que la perphenazine, haloperidol, et la risperidone. L'intérêt clinique de l'étude des polymorphismes du cytochrome CYP2D6 chez les patients recevant des médicaments antipsychotiques a fait l'objet d'une revue (Bertilsson et al. 2002).

La population se divise en métaboliseurs lents, rapides, et ultra-rapides pour le cytochrome CYP2D6. 70 variants alléliques ont été identifiés, parmi lesquels 3 conduisent à une déficience en activité enzymatique. Les métaboliseurs ultra-rapides ne peuvent atteindre des taux plasmatiques thérapeutiques pour certains médicaments (Dorado et al. 2005).

Une association entre le phénotype métaboliseur lent et la survenue de dyskinésies tardives n'a pu être mise en évidence, bien qu'une relation ait été établie avec la fréquence et l'intensité des symptômes extrapyramidaux précoces (Arthur et al. 1995). Les patients possédant un allèle inactif présentaient une fréquence plus élevée de dyskinésie tardive (Kapitany et al. 1998, Jaanson et al. 2002). Une méta-analyse a pu retrouver une association entre dyskinésies tardives et présence d'un allèle CYP2D6 type 1, 2, 3 non fonctionnel (Patsopoulos et al. 2005).

L'allèle CYP2D6*10, un allèle défectueux fréquent dans la population asiatique est modestement corrélé à la survenue de dyskinésies tardives (Ohmori et al. 1998, Liou et al. 2004).

b) CYP1A2

Le CYP1A2 métabolise des médicaments antipsychotiques, notamment la clozapine et l'olanzapine (Bertilsson et al. 1994, Carrillo et al. 2003). Le tabac est un inducteur enzymatique puissant de ce cytochrome et surreprésenté en population psychiatrique

(Lohr&Flynn 1992). L'élimination de certains traitements antipsychotiques peut donc être nettement augmentée chez des patients fumeurs.

Il existe plus de 30 variants alléliques, les polymorphismes étant principalement situés sur des régions régulatrices. Les études évaluant l'association entre polymorphisme CYP1A2 et dyskinésies tardives ont produit des résultats contradictoires (Basile et al. 2000, Schulze et al. 2001, Chong et al. 2003, Matsumoto et al. 2004, Tiwari et al. 2005).

2. Polymorphisme des récepteurs dopaminergiques

a) Polymorphisme DRD3

Des études ont recherché l'association entre les dyskinésies tardives et le polymorphisme du site rs6280, sur le gène du récepteur dopaminergique de type 3. En effet, un blocage des récepteurs dopaminergiques dans les ganglions de la base, aboutissant à une hypersensibilité des voies dopaminergiques nigrostriées pourrait être impliqué dans la production de mouvements anormaux (Casey 1995). Les souris dont les gènes DRD3 sont inactivés présentent une hyperactivité motrice et l'administration d'un agoniste D3 inhibe la motricité chez le rat (Lerer et al. 2002).

Le gène DRD3 est exprimé largement dans le striatum ventral et dans les régions responsables de la fonction motrice (Suzuki et al. 1998). Le polymorphisme rs6280 consiste en une substitution de serine en glycine en position 9 dans la partie N-terminale du domaine extracellulaire du récepteur. Des études ont démontré que ce polymorphisme induisait une affinité augmentée de ces récepteurs pour la dopamine (Lundstrom&Turpin 1996).

Une méta-analyse sur 44 études n'a pas retrouvé d'association entre schizophrénie et polymorphisme rs6280 au sein d'un groupe de sujets caucasiens (OR=0.97, 95% CI=0.90-1.04) (Allen et al. 2008).

Une méta-analyse incluant 13 études a conclu à une absence ou une faible association entre les polymorphismes DRD3 rs6280 et le taux de prévalence des dyskinésies tardives (Tsai et al. 2009). Les odd ratio de prévalence ne sont pas retrouvés significatifs quel que soit le modèle utilisé, dominant, récessif, ou général.

b) Polymorphisme DRD2

La densité de récepteurs D2 dans les ganglions de la base croît après utilisation continue de traitement antipsychotique chez le rat (Hall et al. 1994). L'administration d'agonistes dopaminergiques induit des réponses dyskinétiques chez le rat (Tarsy&Baldessarini 1973). Des variations dans l'expression et la fonction des récepteurs D2 pourrait être impliquée dans la survenue des dyskinésies tardives.

Plusieurs études ont étudié le lien entre polymorphismes du récepteur D2 et dyskinésies tardives. La fréquence du génotype TaqI A2/A2 était plus élevée chez des patientes schizophrènes dyskinétiques (Chen et al. 1997). Les variants TaqIA/TaqIB ont été associés aux dyskinésies tardives (Liou et al. 2006). Les polymorphismes rs6275 (NcoI) et rs6277 ont été associés aux dyskinésies tardives au sein d'une analyse de 12 polymorphismes (Zai et al. 2007). Cependant, des résultats contradictoires sont apportés par d'autres études (Srivastava et al. 2006, Basile et al. 2002, Chong et al. 2003, de Leon et al. 2005, Lattuada et al. 2004, Kaiser et al. 2002).

Cinq polymorphismes (-141Cins>del/TaqID/NcoI/Ser311Cys/TaqIA) ont été étudié sur le gène codant pour le récepteur dopaminergique de type 2 chez 263 patients coréens et aucun n'a été retrouvé significativement associé à la fréquence ou à la sévérité des dyskinésies tardives (Park et al. 2011).

Une méta-analyse a retrouvé une association entre le polymorphisme TaqIA et les dyskinésies tardives (Zai et al. 2007). Les odds ratios étaient compris entre 1.1 et 1.5, ce qui suggère une association inexistante ou très limitée.

c) Polymorphisme DRD1

Deux voies GABAergiques se projettent du striatum au globus pallidus et au thalamus. Les récepteurs D1 sont excitateurs au sein de la voie directe tandis que les récepteurs D2 sont inhibiteurs dans la voie indirecte. La libération de dopamine a donc une fonction opposée sur ces 2 voies (Penney&Young 1983). La densité des récepteurs D1 augmente par diminution de la dopamine avec l'âge tandis que la densité des récepteurs D2 décroît par la destruction des neurones striataux (Morgan et al. 1987). Les dyskinésies tardives pourraient être la conséquence d'une balance entre stimulation des récepteurs D1 et D2 (Gerlach&Casey 1988).

Une étude sur 3 polymorphismes du gène DRD1 a retrouvé une association significative entre le polymorphisme rs4532 et survenue des dyskinésies tardives (Lai et al. 2011) tandis que 2 autres études retrouvent des résultats contradictoires (Dolzan et al. 2007, Srivastava et al. 2006).

3. Polymorphisme BDNF

Le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) joue un rôle important dans le fonctionnement et la survie neuronale (Lewin&Barde 1996). Les taux de BDNF chez les patients dyskinétiques ont été inversement corrélés au score AIMS, ce qui suggère un rôle important dans la physiopathologie des dyskinésies tardives.

Le polymorphisme nucléotidique val66met réduit de manière importante la sécrétion du peptide (Egan et al. 2003).

Aucune association n'a été retrouvée entre le polymorphisme Val66Met et la survenue des dyskinésies tardives (Liou et al. 2004, Kang et al. 2008, Park et al. 2009, Zai et al. 2009).

4. Polymorphisme HTR2A

La sérotonine joue un rôle important dans la transmission dopaminergique. Les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal exercent un contrôle inhibiteur sur la voie striato-nigree à travers les récepteurs 5-HT_{2A} situés sur le corps du neurone dans la substance nigree et la terminaison nerveuse du striatum. La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} de la voie striato-nigree entraîne une décroissance du relargage dopaminergique dans le striatum. L'antagonisme 5-HT_{2A} s'oppose à cette inhibition par la sérotonine de l'action de la dopamine dans les ganglions de la base, région impliquée dans le développement des dyskinésies tardives. L'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} par les antipsychotiques de seconde génération semble impliquée dans leur faible induction de symptômes parkinsoniens et de dyskinésies tardives.

Le gène HTR2A est situé en région 13q14.1-14.2 et présente 3 polymorphismes nucléotidiques. Une méta-analyse a évalué le lien entre HTR2A et le risque de survenue de dyskinésies tardives (Lerer et al. 2005). Il existe un accroissement minime du risque de survenue de dyskinésies tardives associé à l'allèle C du polymorphisme T102. Au cours d'études post-mortem, cet allèle était exprimé plus faiblement que les autres variants T102 (Polesskaya&Sokolov 2002). Le polymorphisme His452Tyr n'était pas un facteur de risque indépendant de dyskinésies tardives mais en augmentait significativement le risque en association au facteur T102C. Ce facteur est associé à la mobilisation de calcium intracellulaire induite par la sérotonine (Ozaki et al. 1997).

Le génotype T102C est associé exclusivement au développement de dyskinésies ne touchant pas la région oro-faciale. Cette observation suggère l'existence de facteurs génétiques distincts qui prédisposeraient à différentes formes cliniques de dyskinésies tardives. Cette association est uniquement observée chez les sujets âgés de plus de 47 ans et non chez les sujets jeunes. La diminution du nombre de récepteurs associée à l'expression de cet allèle pourrait devenir cliniquement significative uniquement en association à la réduction des réserves liée à l'âge. (Lerer et al. 2005).

5. Polymorphisme Catechol-O-methyl transferase

La catechol-O-methyl transferase est une enzyme qui dégrade les catécholamines incluant la dopamine. Un polymorphisme transformant le 158^{ème} acide aminé d'une valine en méthionine a été associé avec une plus faible activité de la COMT (Mannisto&Kaakkola 1999). Ce polymorphisme a également été associé à des pathologies psychiatriques dont la

schizophrénie, l'alcoolisme (Glatt et al. 2003, Winterer&Goldman 2003, Oroszi&Goldman 2004). D'autres polymorphismes ont été associés à la schizophrénie en fonction du sexe des sujets (Shifman et al. 2002).

Le risque de dyskinésie tardive est augmenté par la présence de l'allèle Val en position rs4680 sur le gène de la COMT (Bakker et al. 2008). D'autres polymorphismes présents sur le gène de la COMT modifient son activité (Nackley et al. 2006).

Le lien entre 6 polymorphismes nucléotidiques situés sur le gène de la COMT et le risque de dyskinésies tardives a été évalué (Zai et al. 2010). Il a été retrouvé une association significative entre le marqueur rs165599 situé en région 3' non codante du gène de la COMT (AA contre G : OR AA = 2.22, 95% CI : 1.23-4.03 ; p=0.007). Cette association apparaît exclusivement associée au sexe masculin (OR AA=3.06 95% CI : 1.41-6.62). Les 5 autres polymorphismes n'apparaissent pas en lien avec la fréquence des dyskinésies tardives. Cette méta-analyse a retrouvé une association significative entre le génotype ValVal chez les sujets de sexe féminin (OR ValVal= 1.63, 95% CI : 1.09-2.45 ; p=0.019) et non chez les hommes (Zai et al. 2010). Des spécificités phénotypiques fonction du sexe ont été observées dans plusieurs pathologies psychiatriques (Harrison&Tunbridge 2008) dont la schizophrénie (Shifman et al. 2002).

Le mécanisme évoqué est la présence d'éléments de réponse aux oestrogènes (ERE Estrogen-response-elements) (Driscoll et al. 1998) sur les régions promotrices du gène COMT. Ces promoteurs pourraient être méthylés différemment selon les sexes (Sasaki et al. 2003).

6. Polymorphisme Superoxyde dismutase

Le stress oxydatif pourrait jouer un rôle important dans le développement des dyskinésies tardives (Lohr et al. 2003). La Superoxyde Dismutase (SOD) est un antioxydant jouant un rôle majeur dans la protection cellulaire contre les dommages causés par les radicaux libres.

Plusieurs études ont retrouvé de faibles taux de SOD dans les érythrocytes, la plasma et le LCR chez les patients dyskinétiques (Lohr et al. 1990, Yamada et al. 1997, Tsai et al. 1998, Zhang et al. 2003, 2007). Les taux de SOD sont inversement corrélés aux mouvements anormaux chez les patients présentant des dyskinésies tardives (Zhang et al. 2003).

Il existe différents isoformes de la SOD, localisées différemment. La manganèse (Mn) se trouve dans les mitochondries, la cuivre et zinc (CuZn) dans le cytoplasme ou le milieu extra cellulaire.

La MnSOD détoxifie un nombre important de radicaux libres produits par les systèmes de transport de la mitochondrie, représentant 95% de la consommation d'oxygène des cellules aérobies (Robinson 1998).

Certaines études ont retrouvé une association entre le polymorphisme Ala-9Val et la survenue de dyskinésies tardives (Hori et al. 2000, Hitzeroth et al. 2007), mais de nombreux autres essais présentent des résultats contradictoires (Zhang et al. 2002, Akyol et al. 2005, Pae et al. 2007, Kang et al. 2008, Pae 2008, Zai et al. 2010, Liu et al. 2010).

D'autres enzymes servant à la détoxification des radicaux libres telles la NQO2 ainsi que la glutathion S-transferase M1 et M2 (GSTM1/GSTM2) ont été impliquées dans le développement des dyskinésies tardives (Pae et al. 2004).

Une implication synergique du polymorphisme NQO1 Pro187Ser et du polymorphisme de la MnSOD a été retrouvée. Une association de 2 polymorphismes conduisant à une perte de l'action détoxifiante augmente le risque de dyskinésies tardives chez des patients schizophrènes (Pae 2006).

La glutathion S-transferase (GST), est impliquée dans la protection contre le stress oxydatif. Les loci GST-M1, GST-T1, GST-P1 ont été analysés par polymérase chain reaction (PCR). Il n'a pas été retrouvé de différence de distribution des génotypes entre les groupes de patients atteints ou indemnes de dyskinésies tardives (Kang et al. 2009).

Les polymorphismes étudiés sont associés à des modifications de l'activité de gènes impliqués dans la pharmacocinétique, la pharmacodynamie des neuroleptiques, ainsi que les agents antioxydants endogènes.

Cependant, ces modèles d'association génétique proposés ont donné des résultats décevants. Aucun polymorphisme n'est retrouvé associé à un risque accru de dyskinésies tardives.

IV. INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES

A. Médicaments anticholinergiques

Il n'existe pas de données à l'heure actuelle permettant d'encourager l'utilisation de médicaments anticholinergiques dans les dyskinésies tardives aux neuroleptiques (Soares-Weiser et al. 1997).

Les molécules utilisées en au cours des essais cliniques étaient benzhexol, benztropine, biperiden, orphenadrine, procyclidine, scopolamine et trihexylphenidyl.

8 essais randomisés satisfont aux critères d'inclusion de la revue Cochrane mais les données publiées ou fournies par les auteurs sont estimées insuffisantes ne permettant pas l'évaluation de l'intervention sur les dyskinésies tardives et deux sont exclues en raison de l'absence de données disponibles.

Un essai randomisé sur 27 patients en crossover contre placebo ne retrouve pas d'effet du traitement anticholinergique utilisé (Double et al. 1993), celui-ci n'étant pas précisé.

L'effet des interventions suivantes sur les dyskinésies tardives a été évalué : placebo, benztropine iv ou orale, et interruption du traitement neuroleptique (Gardos et al. 1984). La baisse du score DRS (Dyskinesia Rating Scale) a été plus importante chez les patients traités par benztropine orale comparativement au placebo.

L'interruption du biperiden fut évaluée chez 10 patients durant 6 semaines en utilisant un design en crossover (Greil et al. 1984). Les auteurs ont décrit une réduction de la sévérité des dyskinésies chez les patients ayant interrompu le biperiden.

Le Nordic Dyskinesia Study Group a comparé l'haloperidol seul ou associé au biperidene ainsi que le chlorprothixène et la perphenazine (NSDG, 1986) dans les dyskinésies tardives. Les informations initiales n'étaient pas disponibles, les auteurs ayant reporté une modeste suppression des symptômes.

B. Benzodiazépines

Il n'existe pas de preuve que les benzodiazépines affectent de manière positive ou négative l'intensité des dyskinésies tardives (Bhoopathi-Paranthaman&Soares-Weiser, 2006).

Trois essais randomisés sont inclus dans la revue publiée dans Cochrane Library (Csernansky et al. 1988, Weber et al. 1983, Xiang et al. 1997).

Les critères d'évaluation ont été une amélioration d'au moins 50%, pas d'amélioration et détérioration mesurées par une échelle validée pour les dyskinésies tardives. Les résultats

publiés par les études de Csernansky et Weber ne retrouvent pas de différences significatives entre les groupes benzodiazépine et placebo.

Une étude retrouve une différence significative entre le groupe clonazepam et le groupe placebo utilisant l'échelle AIMS (Xiang et al. 1997) après 8 semaines de traitement.

Mais l'utilisation de benzodiazépines présente un risque de sédation, tolérance et syndrome de sevrage (O'Brien et al. 2005).

C. Inhibiteurs calciques

Les effets sur les dyskinésies tardives des inhibiteurs calciques ne sont pas connus et restent expérimentaux (Soares-Weiser&Rathbone, 2004).

Aucune étude n'a été incluse dans la revue Cochrane de la littérature à ce sujet.

D. Médicaments cholinergiques

Les données concernant les médicaments cholinergiques sont de faible puissance. Il n'a pas été possible de mettre en évidence un effet de ces traitements sur les dyskinésies tardives (Tammenmaa et al. 2002).

Les traitements inclus dans cette revue de la littérature sont la lecithine (Beckham 1981, Gelenberg et al. 1990, Jackson et al 1979, Price et al 1982), le deanol (De Montigny et al. 1979, George et al. 1981, Jackson et al. 1978, Kocher et al. 1980, Bockenheimer et al. 1976, Tarsy&Bralower 1979) le meclofenoxate (Yagi et al. 1990).

Onze études ont été incluses dans cette revue de la littérature, 5 ont été menées en parallèle et 6 en crossover. Il n'a pas été montré d'amélioration supérieure à 50% des scores sur des échelles validées. Ces données sont extraites de 3 études de faible taille (17 patients).

L'usage des médicaments cholinergiques n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les groupes traitement et placebo.

Une étude a retrouvé une détérioration significative des symptômes dyskinétiques dans le groupe traitement (Price et al. 1982)

E. Acide gamma aminobutyrique et agonistes

Une revue COCHRANE de la littérature (Alabed et al. 2011) inclut 8 études dont concernent le blaclofène (Ananth et al. 1987, Gerlach et al. 1978, Nair et al. 1978, Stewart et al. 1982), le valproate de sodium (Fisk et al. 1987, Nair et al. 1978), progabide (Burner et al. 1989), THIP tetrahydroisooxazolopyridinol, (Thaker et al. 1987).

Les essais cliniques inclus sont de petite taille et soumis à des biais favorisant les résultats des agonistes GABA. Il n'existe cependant pas de preuve claire de l'efficacité des agonistes GABAergiques sur les dyskinésies tardives.

Deux revues de la littérature ont conclu que 50% des patients sous traitement ont montré une amélioration (Jeste et al. 1988, APA 1992). Selon COCHRANE, la différence du taux de patients améliorés comparativement au placebo est évaluée entre 5 et 15% (Alabed et al. 2011).

Les agonistes GABA sont associés à des effets délétères sur les troubles mentaux, ce qui limite leur utilisation chez des patients souffrant de dyskinésies tardives induites par neuroleptiques. Les bénéfices minimes des agonistes GABA sont largement contrebalancés par la survenue d'effets indésirables. En conséquence, ils ne représentent qu'une option de dernier recours (Alabed et al. 2011).

F. Neuroleptiques

Différentes stratégies ont été examinées afin de réduire l'exposition cumulative aux traitements neuroleptiques. Ces stratégies comportent la réduction de dose, les prises intermittentes et l'arrêt du médicament. La réduction posologique, si elle semble être une démarche rationnelle en cas de dyskinésie tardive, n'est pas toujours possible en pratique clinique.

Certains neuroleptiques ont été proposés comme traitement curatif des dyskinésies tardives. Les médicaments étudiés dans cette indication présentent un profil de blocage des récepteurs les distinguant des neuroleptiques typiques.

Plusieurs données issues d'essais animaux, suggèrent la fluctuation des dyskinésies au cours de l'évolution, avec une aggravation initiale à la réduction ou l'arrêt du traitement, et une amélioration voire une disparition lors de l'augmentation des doses.

Plusieurs guidelines recommandent la réduction des neuroleptiques (APA 1992, Jeste&Caligiuri 1993, Shale et al. 1996). Cette modalité n'est néanmoins pas sans risque, il existe un risque de décompensation psychotique à la réduction de traitement (Gilbert et al. 1995).

1. Réduction de dose

Il n'a pas été observé de réduction cliniquement significative de la sévérité des dyskinésies tardives en lien avec la réduction du traitement neuroleptique (Cookson et al. 1987, Kane et al. 1983). Il est possible que des groupes d'étude plus étendus puissent permettre de mettre en évidence des effets significatifs (Soares-Weiser&Rathbone 2006).

Bien que la réduction des neuroleptiques apparaisse une option de première ligne, une revue de la littérature met en évidence un risque élevé de rebond en lien avec la réduction ou l'arrêt des neuroleptiques (Gilbert et al. 1995).

Des études retrouvent une évolution défavorable des dyskinésies sous traitement neuroleptique intermittent (Bergin et al. 1992, Jeste et al. 1979, NDSG 1986).

2. Comparaison de neuroleptiques

Une étude a recherché l'efficacité différentielle de la molindone VS haloperidol chez de patients présentant une dyskinésie tardive exacerbée par l'interruption des neuroleptiques.

Après une semaine, aucune différence significative n'était retrouvée, puis une augmentation de dose retrouva une efficacité supérieure de l'halopéridol. Ce résultat est en lien avec l'action « masquante » connue des neuroleptiques. (Glazer et al. 1990). De plus, cette étude est de petite taille et réalisée sur une période de 2 semaines.

Une étude plus récente comparant la quetiapine et l'haloperidol retrouve une réduction du score CGI>50% chez une proportion plus importante de patients sous quetiapine, ces résultats n'étant pas significatifs (Emsley et al. 2004). En revanche, moins de traitements additionnels étaient nécessaires dans le groupe quetiapine de manière significative.

Il n'a pas été relevé de différence significative entre Haloperidol et thiopropazate concernant les symptômes de dyskinésie buccofaciale (Kazamatsuri et al. 1972).

3. Arrêt des neuroleptiques

Aucun essai randomisé concernant cette modalité n'a répondu aux critères d'inclusion de la revue de la littérature (Soares-Weiser&Rathbone 2006).

G. Médicaments catécholaminergiques

Les médicaments utilisés sont classés en différentes catégories :

- les médicaments noradrénergiques : celiprolol, clonidine, disulfiram, fusaric acid, methyldopa, pindolol, propranolol, oxprenolol, yohimbine

- Les médicaments dopaminergiques non neuroleptiques :

- les agonistes dopaminergiques : apomorphine, bromocriptine, CF25-397, dopamine, hydergine, lisuride

- les antagonistes des récepteurs dopaminergiques : AMTP, oxiperomide, métoclopramide, papavérine, tiapride

- les dépléteurs des vésicules dopaminergiques : oxyperline, reserpine, tetrabenazine

- Médicaments qui augmentent la libération de dopamine (amantadine, amphétamine) ou la production (L-Dopa).

Deux études ont été incluses dans la revue de la littérature publiée par Cochrane (El-Sayeh et al. 2006), une évaluant l'efficacité du celiprolol et l'autre celle du tiapride.

Le celiprolol est un beta-bloquant cardioselectif avec un effet sympathomimetique et vasodilatateur. Il est utilisé dans l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine aux doses de 200 à 400 mg. Il existe des arguments physiopathologiques orientant vers une efficacité du celiprolol mais elle n'a pas été démontrée en clinique (Hebenstreit et al. 1986).

Le tiapride est un benzamide substitué proche du sulpiride indiqué dans le traitement des états d'agitation et d'agressivité ainsi que dans les algies rebelles. Ce médicament a été proposé dans des cas de chorée et de syndrome Gille de la Tourette. Il n'a pas été retrouvé d'efficacité dans les dyskinésies tardives (Buruma et al. 1982).

H. Vitamine E

La vitamine E est un anti-oxydant liposoluble qui permet l'élimination de radicaux et a été proposé pour le traitement des dyskinésies tardives.

L'hypothèse formulée est que la vitamine E agirait en réduisant la cytotoxicité causée par la surproduction de radicaux libres (Feltner et al. 1993, Jeste et al. 1993).

Onze études publiées entre 1990 et 1999 ont été incluses dans la revue Cochrane (Soares-Weiser et al. 2010).

Ces études évaluent les effets de la vitamine E à des doses comprises entre 600 et 1600 UI/j.

Concernant le critère d'amélioration des symptômes >50%, il n'est pas retrouvé de différence significative entre vitamine E et placebo (6 essais, 256 patients, RR 0,95 CI 0,89 à 1,02).

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les critères d'amélioration et score moyen aux échelles de dyskinésie (Soares-Weiser et al. 2010).

Les résultats de la revue Cochrane ne retrouvent pas d'amélioration des symptômes de dyskinésie tardive. En revanche, la vitamine E semble prévenir l'aggravation des symptômes comparativement au placebo, ce qui laisse penser que la vitamine E pourrait avoir un rôle préventif dans le développement des dyskinésies tardives (Soares-Weiser et al. 2010).

I. Autres interventions

Une revue Cochrane de la littérature référence les différentes thérapeutiques ayant fait l'objet d'essais cliniques randomisés dans le contexte des dyskinésies tardives aux neuroleptiques et n'ayant pas été incluses au cours des revues précédentes (Soares-Weiser et al. 2003)

Les données issues de deux essais contrôlés n'ont pas permis de retrouver de différences significatives entre les groupes céruletide et placebo (Kojima et al. 1992, Matsunaga et al. 1988).

Une étude n'a pas mis en évidence un effet significativement plus important de l'acide gamma linolénique comparativement au placebo (Wolkin et al. 1986).

Les données issues d'une étude évaluant l'insuline (Mouret et al. 1991) ont mis en évidence une amélioration cliniquement significative des symptômes de dyskinésie tardive. Ces différences sont également significatives quelle que soit l'amélioration considérée.

Le score AIMS final était de 7,1 (SD 5.45, n=10) dans le groupe insuline contre 13,3 (SD 4.27, n=10) dans le groupe placebo.

Plusieurs études épidémiologiques avaient retrouvé que la présence d'un diabète insulino-dépendant était un facteur modifiant le risque de dyskinésie tardive (Ganzini et al. 1992, Woerner et al. 1993). Le rôle du métabolisme glucidique et de l'insuline dans la survenue et le traitement des dyskinésies est encore insuffisamment explicité.

Une étude sur 11 participants ne retrouve pas de différence significative concernant la fréquence d'amélioration ou de détérioration des dyskinésies tardives entre les groupes lithium et placebo (Mackay et al. 1980).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes oestrogènes et placebo (Glazer et al. 1985).

Les scores AIMS après traitement par phénylalanine étaient significativement plus élevés que dans le groupe placebo (Mosnik et al. 1997).

Une étude concernant l'acide eicosapentanoïque retrouve une fréquence de sortie d'essai significativement plus importante dans le groupe placebo après 12 semaines (Emsley et al. 2006).

V. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Introduction

Depuis 1951, et la découverte de la chlorpromazine, d'abord utilisée en anesthésie par Laborit et dont les caractéristiques antipsychotiques ont été mises en évidence par Delay et Deniker, les neuroleptiques ont connu une utilisation extensive dans le domaine des psychoses. Ils ont prouvé leur efficacité dans le traitement aigu des manifestations productives et également comme traitement de maintien associé à un plus faible risque de rechute (Schooler et al. 1993).

En 1991, la clozapine obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication des schizophrénies résistantes après avoir été retiré du marché en 1975 en raison du risque d'agranulocytose. En 1993, la risperidone est approuvée par la FDA dans le traitement de la schizophrénie, et est mise sur le marché en France en 1995. En 1997, l'olanzapine est acceptée par la FDA dans cette indication. Ces traitements ont permis une réduction de l'incidence des effets secondaires extrapyramidaux ainsi que des dyskinésies tardives (Tenback et al. 2009).

Les dyskinésies tardives font partie des mouvements anormaux et sont caractérisées par des mouvements involontaires anormaux et répétitifs. C'est une pathologie chronique à début progressif et insidieux dont la sévérité fluctue spontanément (APA, 1992).

Les dyskinésies tardives surviennent chez 20% des patients utilisant des neuroleptiques de première génération durant plus de 3 mois. Le taux d'incidence annuel est de 4 à 5% dans cette population (APA, 1992). Cet effet secondaire est source d'une grande inaptitude physique et sociale. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement possédant en France l'indication dans ce trouble. Plusieurs revues concernant les interventions thérapeutiques antérieures sont référencées par Cochrane. Ces revues ne retrouvent aucune preuve de l'efficacité des traitements expérimentés jusqu'alors.

De plus, une précédente revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence de traitement efficace dans cette indication (Soares-Weiser&Fernandez 2007).

Cependant, plusieurs articles rapportent une efficacité de certaines interventions sur les symptômes de dyskinésies tardives.

B. Objectifs

Cette revue a pour but d'évaluer l'efficacité des différentes interventions recensées dans la littérature sur les mouvements anormaux chez les patients atteints de dyskinésies tardives aux neuroleptiques. Un rationnel d'intervention thérapeutique sera recherché afin de proposer un arbre décisionnel utilisable par le clinicien.

C. Méthodes

1. Critères d'inclusion des études

a) Types d'études

Nous avons inclus les essais contrôlés randomisés. Les essais quasi-randomisés ont été exclus, par exemple, ceux utilisant l'allocation par les jours de la semaine ou les dates de naissance.

Les études décrites en double-aveugle dont la randomisation n'est pas précisée ont été testées par une analyse de sensibilité. Ces études ont été incluses s'il n'existe pas de différence significative entre les mesures principales à l'inclusion.

b) Types de participants

Nous avons inclus les sujets souffrant de troubles psychiatriques, schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble bipolaire, trouble thymique, indépendamment des critères de diagnostic utilisés et qui :

- 1) Ont utilisé des neuroleptiques pendant plus de trois mois
- 2) Ont développé des dyskinésies tardives durant ce traitement
- 3) Dont la dose de neuroleptiques était stable au moins un mois avant l'inclusion dans l'essai clinique.

c) Types d'interventions

Tous les types d'intervention ont été examinés, qu'elles soient médicamenteuses, chirurgicales, ou neurophysiologiques.

Ces interventions sont comparées à un placebo, au traitement habituel, ou un traitement de référence.

d) Critères de jugement

Les études sont classées selon la durée de l'essai en court terme (moins de six semaines), moyen terme (entre six semaines et six mois), et long terme (plus de six mois).

(1) Critères principaux

(a) Dyskinésies tardives

1.1 Pas de différence cliniquement importante dans les dyskinésies tardives

1.2 Score moyen final de dyskinésie tardive

(b) Etat mental

1.3 Pas de différence cliniquement importante dans l'état mental

1.4 Score moyen final d'état mental

(c) Effets secondaires

1.5 Effets secondaires cliniquement importants

1.6 Score moyen final d'effets indésirables

(d) Sortie d'essai prématurée

4.1 Pour n'importe quelle raison

(2) Critères secondaires

(a) Dyskinésies tardives

1.1 Aucun changement dans les dyskinésies tardives

1.2 Changement moyen dans les scores de dyskinésies tardives

(b) Etat mental

1.3 Aucun changement d'état mental

1.4 Changement moyen dans le score d'état mental

(c) Effets indésirables

1.5 N'importe quel effet indésirable

1.6 Changement moyen dans le score d'effets indésirables

2. Méthode de recherche

a) Recherche automatisée

Nous avons effectué une recherche dans la base de données MEDLINE, concernant les articles publiés entre 1997 et 2011 utilisant les mots-clés « tardive dyskinesia » au sein du champ de recherche titre. Nous nous sommes limités aux articles référencés en tant qu'essais cliniques au 1^{er} juin 2011.

b) Sélection manuelle

Nous avons inspecté toutes les références obtenues par cette recherche automatisée afin d'extraire les études mesurant l'effet d'interventions sur les dyskinésies tardives aux neuroleptiques.

3. Analyse des données

a) Extraction et utilisation des données

(1) Extraction des données

Nous avons extraits les données disponibles dans l'article appartenant aux critères de mesure définis comme pertinents pour cette revue.

Les données obtenues en fin d'essai seront toujours privilégiées lorsqu'elles seront disponibles par rapport à celles concernant les changements observés au cours de l'essai. Elles procurent selon nous une plus grande significativité clinique.

(2) Variables qualitatives

Lorsque cela était réalisable, les données quantitatives concernant les participants ont été converties en données binaires afin de pouvoir extraire un risque relatif. Les patients étaient séparés en deux groupes en fonction de leur réponse au traitement « cliniquement significative » ou « non cliniquement significative ». Nous avons admis une amélioration de 50% de la symptomatologie mesurée comme cliniquement significative et 25% pour ceux dont le trouble est chronique (Leucht 2005). Lorsque les données individuelles sont non disponibles, nous avons utilisé les seuils établis dans l'article original. Les seuils utilisés par les auteurs sont différents, ce qui pose des problèmes d'interprétation.

(3) Variables quantitatives

Les données sont majoritairement présentées dans les études recherchées sous forme de moyennes d'une mesure définie. Sans données additionnelles concernant la distribution, il ne nous est pas possible de convertir ces données en variables qualitatives.

Plusieurs échelles de mesure peuvent être utilisées pour l'évaluation en santé mentale. Les tests doivent avoir des propriétés de fidélité (cohérence interne), et de validité externe (mesure de ce qu'il est supposé mesurer) (Rust 1989). Les données seront extraites de tests validés et publiés.

Nous avons privilégié lorsqu'elles étaient disponibles les échelles de dyskinésies tardives aux neuroleptiques telles que l'AIMS, et la sous-échelle dyskinésie de l'ESRS. Deux

études utilisent d'autres critères d'évaluation, la MPRC et le nombre de mouvements anormaux apparus en 4 minutes.

Les variables continues dans le domaine de la psychiatrie ne suivent habituellement pas une loi normale.

Les études devaient fournir les éléments suivants :

- moyenne et écart-type devaient être disponibles pour chacun des deux groupes comparés à l'arrivée.

Lorsque les études fournissent les différences moyennes entre valeur après intervention et valeur basale nous admettrons que celles-ci suivent une loi normale assymétrique.

- La valeur de la déviation standard ne doit pas être supérieure à la moitié de la moyenne, celle-ci serait peu probablement une mesure appropriée du centre de la distribution (Altman 1996). Si une échelle possède à un minimum supérieur à 0, l'écart-type sera comparé à la différence du score moyen et de la valeur minimale de l'échelle. Dans le cas contraire, une réserve sera exprimée.

(4) Evaluation du risque de biais

Nous avons évalué le risque de biais à l'aide de l'outil publié dans le Cochrane Collaboration Handbook (Higgins&Green 2009).

Cet outil vise à déterminer la validité interne d'une étude, sa qualité méthodologique permettant une réponse à la question posée exempte de biais.

Le biais de sélection est réduit par la répartition des sujets au cours d'un processus de randomisation. La dissimulation de l'affectation doit permettre d'éviter la connaissance de l'intervention appliquée au participant.

Ces processus sont rarement décrits, nous les considérerons tels qu'évalués par les auteurs de l'essai.

Le biais de performance et de détection sont atténués par le double-aveugle.

Les données incomplètes augmentent le risque de biais de déperdition de l'effet estimé. Nous considérerons exemptes de ce type de biais, les articles publiant les moyennes, écarts-type, le nombre de participants de chacun des groupes à l'inclusion et après intervention.

Le biais de publication, bien qu'un des plus importants, n'a pas pu ici être pris en considération.

Nous évaluerons la randomisation, la dissimulation de l'affectation, le double insu, les données fournies.

Les catégories établies seront :

- Oui : risque faible de biais
- Non : haut risque de biais
- Incertain : risque de biais incertain

Une évaluation effectuée à l'aide du logiciel GRADEprofiler permet de définir le niveau de preuve de chaque intervention.

Les essais randomisés sans limitations importantes apportent un niveau de preuve élevé. Les différents risques de biais, d'imprécision, d'hétérogénéité des résultats, s'ils sont jugés sérieux, abaissent le niveau de preuve estimé de l'intervention d'un à deux points (Annexe 4).

b) Mesures d'effet

(1) Données binaires

Lorsque les données qualitatives sont disponibles, nous calculerons le risque relatif et son intervalle de confiance à 95% selon les formules suivantes (Morris & Gardner 1988).

Le risque relatif est le ratio de la probabilité qu'un événement survienne dans une population exposée comparativement à un groupe non exposé.

Risque	Événement présent	Événement non présent	
Exposé	a	c	a+c
Non exposé	b	d	b+d
	a+b	c+d	

$$RR = \frac{P_{\text{exposed}}}{P_{\text{non-exposed}}}$$

$$\text{Soit } RR = \frac{(a/a+c)}{(b/b+d)}$$

L'intervalle de confiance calculé par la formule suivante est compris entre :

$$[e((\ln RR) - (1,96 \times SE))] \text{ et } [e((\ln RR) + (1,96 \times SE))]$$

SE : Standard Error

$$SE = \sqrt{\left(\left(\frac{1}{a}\right) - \left(\frac{1}{a+c}\right)\right)^2 + \left(\left(\frac{1}{b}\right) - \left(\frac{1}{b+d}\right)\right)^2}$$

Le nombre de sujets à traiter pour éviter l'apparition d'un événement négatif (NNT ou Number Needed to Treat) est défini par la formule suivante :

$$NNT = 1/ARR$$

ARR : Absolute Risk Reduction

$$ARR = P_{non-exposed} - P_{exposed}$$

(2) Données continues

Les tailles d'effet seront calculées pour les interventions lorsque les données nécessaires seront disponibles.

Nous calculerons la taille d'effet standardisée corrigée selon la formule de Hedges et Olkin (Hedges&Olkin 1985).

$$g^* = (m1 - m2 / s^*) \times \text{bias correction factor}$$

$$s^* = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k ((ni - 1)si^2)}{\sum_{i=1}^k (ni - 1)}}$$

L'intervalle de confiance défini par la formule suivante (Hedges&Olkin 1985) est compris entre :

$$[g^* - (SE \times 1,96)] \text{ et } [(g^* + (SE \times 1,96))]$$

SE : Standard Error

$$SE = \sqrt{N1 + N2 / N1 \times N2 + g^{*2} / 2 \times (N1 + N2)}$$

c) Difficultés d'analyse

(1) Randomisation par groupes

Certaines études utilisent une randomisation par groupes ou clusters. Un exemple en est la randomisation par le praticien, qui entraîne un risque important d'erreur de type I, c'est-à-dire de rejet de l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie (Gulliford et al. 1999).

Nous signalerons en ce cas la limite de l'étude et la taille de cluster utilisée. L'effet du design pourra être calculé par la formule [Design effect=1+(m-1)*ICC] (Donner 2002). Si l'intraclass correlation coefficient n'est pas fourni, nous le considérerons égal à 0.1 (Ukoumunne 2002).

(2) Crossover

Le crossover pose le problème d'un effet persistant entre les deux phases malgré la période de wash-out. La mesure de l'effet de la deuxième intervention peut être altérée par la différence systématique possible des participants comparativement à leur état initial.

Cependant, ce risque apparaît acceptable dans la plupart des études, les patients étudiés étant affectés de manière chronique.

(3) Plusieurs groupes de traitement

Lorsqu'une étude présentera plusieurs groupes de traitement, les données extraites seront comparées si elles apparaissent pertinentes.

d) Données manquantes

Le taux de perdus de vue influe sur la crédibilité des données publiées (Xia 2007). Nous avons conservé les données des essais conservant un taux de participation supérieur à 50% après 8 semaines.

L'analyse en intention de traiter n'a été réalisée que pour les essais permettant d'établir des mesure qualitatives et dont le taux de perdus de vue était inférieur à 50%. Au-delà de ce seuil, la possibilité de biais ne peut plus être assumée.

e) Hétérogénéité

Nous avons accepté une hétérogénéité des groupes de sujets inclus dans les différentes études et avons analysé les données séparément. Les interventions réalisées dans différents essais n'ont pas été comparées en raison de l'anticipation de cette hétérogénéité.

f) Biais de publication

Les biais d'information surviennent lorsque la diffusion des résultats de recherche est influencée par la nature des résultats. Le biais de publication est causé par le fait qu'une étude mettant en évidence des résultats positifs a plus de chances d'être publiée. Le Cochrane Handbook (Higgins&Green 2009) propose la méthode des funnel plots afin de comparer la distribution des résultats des essais comparativement à une distribution théorique.

Les biais d'information ne peuvent être évalués par cette méthode dans le cadre des dyskinésies tardives en raison du faible nombre d'études publiées par modalité d'intervention et la faible taille des échantillons.

De nombreuses études montrent l'inefficacité des interventions thérapeutiques proposées dans les dyskinésies tardives. Le faible nombre de sujets et d'études réalisées peut être un facteur favorisant leur publication et limiter ce biais.

D. Résultats

1. Résultats de la recherche

La recherche automatisée au sein de la base de données MEDLINE a retrouvé 81 références parmi lesquelles 41 concernaient des interventions thérapeutiques sur les dyskinésies tardives.

Quarante interventions médicamenteuses et une intervention neuro-chirurgicale sont proposées.

2. Etudes incluses

Nous avons inclus 25 références correspondant aux critères utilisés. L'article évaluant l'acétazolamide (Cowen et al. 1997) comporte deux protocoles distincts d'intervention en fonction de l'âge des sujets.

Auteurs	Année	Interventions étudiées
Dorevitch et al.	1997	Vitamine E
Sajjad	1998	Vitamine E
Adler et al.	1998	Vitamine E
Adler et al.	1999	Vitamine E
Zhang et al.	2004	Vitamine E
Hayashi et al.	1997	Miansérine/trazodone
Angus et al.	1997	Amantadine
Pappa et al.	2010	Amantadine
Cowen et al. (X2)	1997	Acetazolamide+thiamine
Mosnik et al.	1997	Phénylalanine
Shamir et al	2000	Mélatonine
Shamir et al	2001	Mélatonine
Lerner et al.	2001	Vitamine B6
Lerner et al.	2007	Vitamine B6
Wonodi et al.	2004	Naltrexone
Bai et al.	2003	Rispéridone
Emsley et al.	2004	Quetiapine/Halopéridol
Chan et al.	2010	Risperidone/Olanzapine
Richardson et al.	2003	Acides aminés ramifiés
Emsley et al.	2006	Acide eicosapentanoïque
Caroff et al.	2007	Galantamine
Libov et al.	2007	Piracétam
Woods et al.	2008	Lévétiracétam
Ogunmefun et al.	2009	Donézépil
Zhang et al.	2010	Ginkgo Biloba
Damier et al.	2007	Stimulation cérébrale profonde

a) Durée des études

Les essais cliniques sont d'une durée inférieure à 24 semaines dans la majorité des cas (23/26). Trois essais sont réalisés sur des périodes supérieures à 6 mois (Sajjad 1998, Adler 1999, Emsley 2004). Néanmoins, onze essais menés sont réalisés sur une période supérieure à 6 semaines. Dans la plus courte étude, les sujets étaient évalués 90 min après intervention durant 2 jours consécutifs (Mosnik 1997).

b) Design

Quatorze essais utilisent un design en crossover, douze sont menés en groupes parallèles. Dans les essais en crossover, les durées de washout sont précisées. Un délai de 4 semaines est le plus souvent adopté.

c) Participants

Les participants sont atteints de schizophrénie ou trouble schizoaffectif dans dix-huit essais, de pathologie psychiatrique non spécifique dans quatre essais. Les critères ne sont pas clairement établis dans quatre essais.

Les participants inclus sont des hommes exclusivement dans quatre essais (Mosnik 1997, Richardson 2003, Caroff et al. 2007, Zhang 2010).

d) Lieu de réalisation

Dix-sept études sont réalisées en milieu hospitalier exclusif, trois incluent également des patients ambulatoires. Dans six essais, la condition d'hospitalisation n'est pas précisée.

e) Tailles des études

Onze études sont de taille inférieure à 30 patients, douze incluent de 31 à 60 sujets. Trois sont réalisées sur de plus grands échantillons (Adler et al. 1999, Emsley et al. 2006, Zhang et al. 2010).

f) Interventions

Dans vingt-deux articles, les interventions sont comparées au placebo, trois utilisent des comparateurs actifs (Chan et al. 2010, Emsley et al. 2004, Wonodi et al. 2004).

g) Mesures de sortie

Les mesures sont fréquemment présentées sous forme de scores à des échelles référencées. Au cours de cette revue, nous avons pu exploiter des données obtenues à l'aide de douze échelles.

Nous avons exclusivement considéré comme pertinents les scores cliniques, excluant les mesures de marqueurs biologiques.

La mesure des dyskinésies tardives est réalisée à l'aide de trois échelles. L'AIMS est employée dans seize essais, la sous échelle dyskinésies de l'ESRS dans cinq essais. L'échelle MPRC est employée dans une étude (Wonodi et al. 2004), la fréquence des mouvements anormaux est comptabilisée dans un essai (Richardson et al. 2003).

Les autres symptômes extrapyramidaux sont mesurés par la sous échelle Parkinsonisme de l'ESRS dans trois essais, la Simpson-Angus EPS dans trois essais, et l'échelle de Barnes dans une étude.

La symptomatologie psychiatrique est évaluée par la BPRS, la PANSS, le MMSE.

Une seule étude a produit une mesure de fonctionnement global par l'échelle GAF (Adler 1999).

Trois tests sont utilisés dans deux essais afin de mesurer le fonctionnement cognitif (Mosnik et al. 1997, Zhang et al. 2010).

Les échelles utilisées dans cette étude sont référencées ci-dessous.

(1) Dyskinésies tardives

(a) Abnormal Involuntary Movement Scale-AIMS (Guy 1976)

Cf page 12, échelle référencée en annexe

(b) Extrapyramidal Side-effect Rating Scale-ESRS (Chouinard 1980)

Cf page 12, échelle référencée en annexe

(c) Maryland Psychiatric Research Center scale (Cassady et al. 1997)

Cf page 13, échelle référencée en annexe

(2) Symptomatologie psychiatrique

(a) Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS (Overall&Gorham 1962)

La BPRS est une échelle de psychopathologie générale composée de 18 items et destinée initialement à mesurer la sévérité de l'atteinte fonctionnelle dans les psychoses.

Ainsi, 12 items mesurent l'intensité des symptômes schizophréniques, tandis que 6 évaluent la symptomatologie dépressive.

Chaque item est coté de 1 (absence) à 7 (intensité maximale) en fonction de l'intensité ou la fréquence du symptôme.

(b) Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987)

La Positive and Negative Syndrome Scale est une échelle d'hétéro-évaluation en 30 items. Elle permet d'évaluer les symptômes psychopathologiques observés chez les patients psychotiques. Cette échelle permet de calculer les scores à trois dimensions syndromiques : positive, négative, et de psychopathologie générale.

Chaque item est coté de 1 à 7 selon l'intensité des symptômes observés.

(3) Effets indésirables

(a) Extrapiramidal Side-effect Rating Scale-ESRS (Chouinard 1980)

(b) Simpson-Angus EPS (Simpson&Angus 1970)

L'échelle de Simpson et Angus est destinée à évaluer le syndrome parkinsonien dû aux neuroleptiques. Elle est composée de 10 items reposant sur un examen clinique simple. Chaque item est coté de 0 à 4, selon l'intensité du symptôme. Le score global est constitué du total divisé par 10, un score inférieur à 0,3 est considéré comme normal.

(c) Barnes Akathisia Scale (Barnes 1980)

Cette échelle d'hétéro-évaluation mesure spécifiquement l'akathisie secondaire aux neuroleptiques. Elle est composée de 4 items cotés de 0 à 4 points et consiste en une évaluation subjective et objective.

(4) Fonctionnement global

(a) Global assessment of functioning GAF (Hall et al. 1995)

L'échelle d'évaluation globale de fonctionnement graduée de 0 à 100 permet de mesurer le long d'une dimension l'état psychopathologique d'un sujet. Ce rapport santé-maladie mentale représente l'axe V du DSM IV-TR.

(5) Evaluation cognitive

(a) Mini Mental State Examination (Folstein 1975)

Le MMSE est un examen clinique standardisé de l'état cognitif du sujet âgé. Il explore en onze items l'orientation, la mémoire, le calcul, le langage et les praxies. Il est largement utilisé dans le dépistage des états démentiels et confusionnels.

(b) Auditory Verbal Learning Test-AVLT (Hawkins et al. 2004).

Ce test évalue un large spectre de fonctions : mémoire à court terme, stratégies d'apprentissage, sensibilité à l'interférence, présence de confabulations, différences entre mémorisation et restitution.

Une liste de 15 mots est lue à un sujet qui doit les répéter immédiatement et après 30 minutes.

(c) Continuous Performance Test (Rosvold et al. 1956),

Ce test adapté évalue chez un sujet la capacité de maintien d'une attention sélective et l'impulsivité.

Dans la version « 37 », le sujet doit répondre lors de l'apparition à l'écran du chiffre 7 si celui-ci a été précédé du chiffre 3. Les « 7 » non précédés d'un « 3 » sont présentés comme des fausses alarmes.

(d) Test de Stroop (Stroop J.R. 1935).

Le test de Stroop décrit en 1935 mesure la résistance à l'interférence par une tâche au cours de laquelle les sujets doivent identifier la couleur d'un mot. Le temps de réaction est beaucoup plus long lorsque le mot est incongruent (le mot "bleu" écrit en "rouge") que lorsque le mot est congruent (le mot "rouge" écrit en rouge) ou neutre.

3. Etudes exclues

Nous avons exclu quinze références de cette revue en raison de l'absence de randomisation et de groupe contrôle.

Parmi celles-ci, sept articles concernent des interventions faisant l'objet d'études contrôlées (olanzapine, rispéridone, vitamine B6, acides aminés ramifiés, lévétiracétam). La clozapine et la tétrabénazine, des molécules utilisées couramment en pratique clinique dans cette indication, n'ont pas fait l'objet à ce jour d'études contrôlées.

Auteurs	Année	Interventions étudiées
Spivak et al.	1997	Clozapine
Bassit&Louza Neto	1998	Clozapine
Kinon et al.	2004	Olanzapine
Bai et al.	2005	Rispéridone
Lerner et al.	1998	Vitamine B6
Ondo et al.	1999	Tétrabénazine
Sirota et al.	2000	Ondansétron
Nikolaus et al.	2002	Vitamines E et C
Hardoy et al.	2003	Gabapentine
Richardson et al.	2004	Acides aminés ramifiés
Bona	2006	Lévétiracétam
Meco et al.	2006	Lévétiracétam
Konitsiotis et al.	2006	Lévétiracétam
Lee et al.	2007	Kamishoyosan
Miyaoka et al.	2008	Yi-gan-san

4. Risque de biais

a) Affectation

Toutes les études sont décrites comme randomisées. Seules 3 études (Lerner et al. 2007, Libov et al. 2007, Zhang et al. 2010) décrivent le processus de masquage de l'allocation des sujets.

b) Aveugle

Deux essais avec comparateur actif sont menés en simple aveugle (Esley et al. 2004, Chang et al. 2010).

Les autres essais sont réalisés en double-aveugle, les articles ne décrivant pas les méthodes utilisées.

c) Données incomplètes

Nous avons pu utiliser les données concernant les sorties prématurées dans la majorité des essais.

Deux études ne permettent pas l'exploitation des mesures concernant les dyskinésies tardives (Hayashi et al. 1997, Pappa et al. 2010).

Sept essais permettent l'exploitation de données quantitatives, les critères utilisés non définis de manière commune ne permettent pas de comparaison.

d) Informations sélectives

Le biais de publication ne peut être évalué en raison du faible nombre d'études réalisées par intervention sur les dyskinésies tardives, ainsi que la faible taille des échantillons.

Deux essais contiennent des informations trop limitées pour permettre une analyse des données.

e) Autres biais

Les descriptions des études ne permettent pas dans la plupart des articles de connaître les procédures utilisées afin de limiter les biais d'information et de performance.

Les faibles tailles d'échantillons augmentent les risques d'erreur de type I et de type II.

5. Effets des interventions

a) Vitamine E

L'implication des radicaux libres a été impliquée dans la genèse des dyskinésies tardives (Lohr et al. 1990, Tsai et al. 1998). Les antioxydants tels la vitamine E ont donc fait l'objet d'études dans la prévention et le traitement des dyskinésies tardives.

Cinq études étudient l'efficacité de la vitamine E dans les dyskinésies tardives (Dorevitch et al. 1997, Sajjad 1998, Adler et al. 1998, Adler et al. 1999, Zhang et al. 2004).

Deux études sont réalisées sur des échantillons de taille moyenne (Dorevitch et al. 1997, Adler et al. 1999), les autres sur des échantillons de petite taille.

Il est à noter qu'une étude évalue l'efficacité de la vitamine E au long cours (Adler et al. 1999).

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative des scores finaux à l'échelle AIMS pour trois études (Sajjad 1998, Adler 1999, Zhang 2004) tandis que deux ne montrent pas de différences significatives (Dorevitch et al. 1997, Adler et al. 1999).

Il existe une hétérogénéité importante des résultats obtenus par ces études, nous observons l'absence de chevauchement des intervalles de confiance des tailles d'effet retrouvées.

Nous retrouvons une efficacité de la vitamine E sur les dyskinésies tardives considérant le score à l'échelle AIMS (5 essais, 249 sujets, ES=-0,30 CI -0,54 à -0,05).

ES : Effect size (Hedge's g^*)

CI : Confidence Interval (Intervalle de confiance)

(2) Effets secondaires

Une seule étude présente des résultats pour l'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Adler et al. 1999).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des moyennes finales de score à l'échelle de Simpson-Angus, ou à la Barnes Akathisia scale.

(3) Symptomatologie psychiatrique

Une seule étude présente des résultats pour l'évaluation des symptômes psychiatriques (Adler et al. 1999).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des moyennes finales de score à l'échelle BPRS.

(4) Fonctionnement global

Une seule étude présente des résultats pour l'évaluation des symptômes psychiatriques (Adler et al. 1999).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des moyennes de score à l'échelle GAF.

(5) Sorties d'essai

Nous avons extrait le nombre de sorties d'essai de trois études (Sajjad 1998, Adler et al. 1998, Adler et al. 1999).

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative du risque de sortie d'essai (RR=1,03 CI 0,71 à 1,50).

RR : Relative Risk (Risque relatif)

b) Miansérine et trazodone

L'implication des récepteurs 5-HT₂ dans la genèse et le traitement des VCM chez le rat traité par haloperidol après destruction du tractus dopaminergique a été établie (Kostrzewa et al. 2007). La survenue de ces VCM est associée à une sensibilisation des récepteurs D₁, et 5-HT_{2C} persistante après arrêt du traitement par haloperidol. La clozapine et la ritansérine,

deux antipsychotiques à activité antagoniste 5-HT₂ prédominante, ont permis une réduction significative des VCM après sevrage en haloperidol.

La trazodone et la miansérine sont des antidépresseurs antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 2. La miansérine est indiquée en France dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (HAS 2006) tandis que la trazodone bénéficie de cette indication aux Etats Unis (FDA).

Un essai étudie l'efficacité de la miansérine et de la trazodone dans les dyskinésies tardives (Hayashi et al. 1997).

Les données publiées ne permettent pas d'exploiter de résultat concernant les dyskinésies tardives.

c) Amantadine

Le 1-adamantylamine est une molécule développée comme agent antiviral et antiparkinsonien bien que son efficacité dans cette indication n'ait pas été confirmée par une revue Cochrane de la littérature (Crosby et al. 2003).

Le mécanisme de son action antiparkinsonienne est faiblement élucidé. L'amantadine est un antagoniste des récepteurs NMDA et aurait des propriétés anticholinergiques (Blanpied et al. 2005).

Plusieurs études non contrôlées avaient rapporté une efficacité de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies tardives (Allen 1982). Un essai contrôlé en double aveugle n'avait pas mis en évidence d'efficacité significative (Janowsky et al. 1972).

Deux essais visent à évaluer l'efficacité de l'amantadine dans les dyskinésies tardives (Angus et al. 1997, Pappa et al. 2010).

Les données publiées ne permettent pas d'exploiter de résultat concernant les dyskinésies tardives pour une étude (Pappa et al. 2010).

(1) Dyskinésies tardives

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des moyennes finales de score à l'échelle AIMS.

(2) Sorties d'essai

Le nombre de sorties d'essai prématurées exprimé par les auteurs est de zéro.

d) Acétazolamide+Thiamine

L'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, est un traitement indiqué dans les hypertopies oculaires élevées, certaines alcaloses métaboliques, le mal des montagnes (HAS 2006).

La thiamine a été prescrite concomitamment afin de prévenir la formation de lithiases causées par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'acétazolamide a été utilisé dans certains mouvements anormaux, notamment la paralysie périodique (Griggs et al. 1970, Sansone et al. 2008).

Un essai évalue l'efficacité de l'acétazolamide associé à la thiamine dans les dyskinésies tardives chez le sujet jeune et le sujet âgé (Cowen et al. 1997).

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative des scores finaux AIMS chez les sujets jeunes (ES=-1,55 CI -1,55 à -0,38) et les sujets âgés (ES=-1,96 CI -3,03 à -0,68).

(2) Effets secondaires

Nous retrouvons une différence significative des score finaux à l'échelle de Simpson-Angus chez les sujets âgés (ES=-1,32 CI -2,30 à -0,16) mais pas chez les sujets jeunes (ES=-0,41 CI -0,97 à 0,15).

(3) Sorties d'essais

Le nombre de sorties d'essai prématurées assumé par les auteurs est de zéro.

e) Phénylalanine

La phénylcétonurie a été mise en évidence comme étant un facteur de risque de dyskinésie tardive (Richardson et al. 1986). Elle est associée à une augmentation des taux plasmatiques de phénylalanine. Les taux plasmatiques de phénylalanine ont été comparés chez des patients souffrant de dyskinésie tardive et des patients indemnes après administration de phénylalanine orale. Ils étaient retrouvés significativement plus élevés chez les patients atteints de dyskinésie (Richardson et al. 1999).

Un essai évalue l'efficacité de la phénylalanine dans les dyskinésies tardives chez le sujet jeune et le sujet âgé (Mosnik et al. 1997).

Cet essai en crossover évalue les dyskinésies tardives 90 min après ingestion de phénylalanine.

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons un risque significatif d'aggravation des dyskinésies tardives considérant le critère d'augmentation supérieure à 3 points à l'échelle AIMS (RR=0,35 CI 0,18 à 0,68).

(2) Evaluation cognitive

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les scores finaux à l'épreuve de la figure de Rey (ES=-0,06 CI -0,72 à 0,59).

(3) Sorties d'essai

Le nombre de sorties d'essai prématurées exprimé par les auteurs est de zéro.

f) Mélatonine

Deux essais visent à évaluer l'efficacité de la mélatonine dans les dyskinésies tardives (Shamir et al. 2000, 2001).

(1) Dyskinésies tardives

Nous ne retrouvons pas de différence significative des scores finaux à l'échelle AIMS pour l'utilisation de 2 mg de mélatonine (ES=0 CI -0,64 à 0,64) ni pour 10 mg de mélatonine (ES=-0,11 CI -0,70 à 0,49).

En revanche, nous retrouvons une amélioration cliniquement significative (3points) chez davantage de patients sous mélatonine 10mg/j comparativement au placebo (RR=0,71 CI 0,53 à 0,96).

(2) Effets indésirables

L'auteur transmet l'absence de survenue d'effet indésirable au cours de l'étude.

(3) Sorties d'essai

Le nombre de sorties d'essai prématurées exprimé par les auteurs est de zéro.

g) Vitamine B6

La vitamine B6 a été utilisée à plusieurs reprises dans le traitement des dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques (DeVeugh-Geiss&Manion 1978, Sandyk&Pardeshi 1990, Lerner&Lieberman 1998, Lerner et al. 1999).

Le Pyridoxal-5'-phosphate, forme active de la pyridoxine, sert de cofacteur dans la décarboxylation de la dopa en dopamine ainsi que dans d'autres transformations métaboliques impliquant l'acide gamma-amino-butyrique, la sérotonine, et la mélatonine.

Une explication possible est l'activité anti-radicaux libres de la vitamine B6 (Sandyk&Pardeshi 1990, Cabrini et al. 1998), ceux-ci ayant été suspectés dans le développement de pathologies neuropsychiatriques dont la schizophrénie et les dyskinésies tardives (Lohr et al. 1991).

Deux essais visent à évaluer l'efficacité de la vitamine B6 dans les dyskinésies tardives (Lerner et al. 2001, 2007).

Les doses utilisées sont comprises à la phase d'état entre 400mg et 1200mg/jour.

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative des scores finaux AIMS pour la dose de 400 mg (ES=-1,39 CI -2,14 à -0,56) (Lerner et al. 2001) et 1200 mg (ES=-2,42 CI -3,07 à -1,56) (Lerner et al. 2007).

Nous observons que la vitamine B6 permet une amélioration importante des dyskinésies tardives comparativement au placebo quel que soit le critère d'amélioration retenu (RR=0,66 CI 0,53 à 0,82 pour le critère d'amélioration marquée ; RR=0,16, CI 0,08 à 0,34 pour le critère amélioration significative).

(2) Effets secondaires

L'amélioration du syndrome parkinsonien est significative pour la dose de 400mg (ES=-1,58 CI -2,36 à -0,73) (Lerner et al. 2001) et pour la dose de 1200 mg (ES=-7,61 CI -9,13 à 5,83) (Lerner et al. 2007).

(3) Sorties d'essai

Le nombre de sorties d'essai prématurées exprimé par les auteurs est de zéro (Lerner 2001).

Le risque de sortie d'essai n'est pas statistiquement différent entre vitamine B6 et placebo (RR=1,20 CI 0,37 à 3,88) (Lerner 2007).

h) Naltrexone

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés indiqué dans « le traitement de soutien de la dépendance à l'alcool » (HAS 2005).

Les enképhalines au sein des ganglions de la base jouent un rôle dans la physiopathologie des dyskinésies (Wonodi et al. 2004). Des administrations répétées d'enképhalines dans le striatum de rats provoquent des dyskinésies (Iakimovskii&Bobrova 1991). Les rats développant des VCM sous neuroleptiques présentent une activité augmentée

des enképhalines (Egan et al. 1994). Les antagonistes opioïdes réduisent les VCM provoqués par les neuroleptiques chez le rat (Stoessl et al. 1993, Cadet&Braun 1986, Pollock&Kornetsky 1991, McCormick&Stoessl 2002).

Un effet synergique des systèmes GABA et enképhaline dans les circuits moteurs des ganglions de la base est suggéré (Wonodi et al. 2004)

Une étude a évalué l'efficacité de la naltrexone sur les dyskinésies tardives (Wonodi et al. 2004). La naltrexone associée au clonazépam a été comparée au clonazépam seule. Une première étude dont les résultats n'ont pas été publiés ne décrit pas d'efficacité de la naltrexone seule.

(1) Dyskinésies tardives

Nous ne retrouvons pas de différence significative des scores finaux à l'échelle MPRC (ES=-0,36 CI -1,14 à 0,47)

(2) Effets indésirables

La différence du risque de sortie d'essai n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes (RR=0,86 CI 0,69 à 1,06).

i) Antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques clozapine (Kane et al. 1993, Tamminga et al. 1994) et risperidone (Jeste et al. 1999, 2000) présentent un risque plus faible de développement de dyskinésies tardives ainsi qu'une réduction des symptômes préexistants significativement plus importante qu'avec l'haloperidol.

La clozapine est le premier traitement antipsychotique atypique ayant montré une efficacité dans le traitement des dyskinésies tardives (Lieberman et al. 1992, Tamminga et al. 1994, Spivak et al. 1997). Son usage est néanmoins limité par le risque d'agranulocytose et la nécessité de surveillance hématologique rapprochée.

Lieberman a évoqué chez 43% des patients répondeurs un « effet thérapeutique actif » de la clozapine en raison du maintien de l'amélioration sans rechute durant une période de 2 ans (Lieberman et al. 1991).

Ces observations suggèrent une amélioration des symptômes (Tamminga et al. 1994, Larach et al. 1997).

Cependant, au cours d'autres études, les auteurs observent un retour à la ligne de base ou une dégradation lors de l'arrêt du traitement (Yovtcheva et al. 2000, Uzun et al. 2001).

De plus l'arrêt ou la réduction de la risperidone a été associé à la survenue de dyskinésies tardives (Anand&Dewan, 1996; Lykouras et al. 1999, Bassitt& de Souza Lobo

Garcia, 2000), ce qui reflète une action masquante de ce traitement. Il est ainsi suggéré que l'action des antipsychotiques atypiques peut réduire les symptômes de dyskinésie tardive de la même manière que les neuroleptiques conventionnels. L'histoire des dyskinésies tardives est fluctuante (Casey 1999, Egan et al. 1997), un tiers des patients s'améliore de plus de 50% après interruption des neuroleptiques durant 3 mois (Jeste et al. 1988). L'effet observé au cours du traitement par risperidone peut en large part être confondu avec celui lié à la discontinuation du traitement neuroleptique (Megna&Dewan 1999).

Sur un plan neuro-pharmacologique, une hypersensibilité des récepteurs D2 est consécutive à l'usage prolongé des neuroleptiques (Egan et al. 1997). L'antagonisme 5HT2A caractéristique des antipsychotiques atypiques permet de modifier la balance dopamine / sérotonine dans les ganglions de la base, et de réduire les symptômes de dyskinésie. (Purdon et al. 2000, Bouchard et al. 2000).

La quetiapine est un antipsychotique dont la fréquence des effets extra-pyramidaux aigus n'a pas été retrouvé différent du placebo (Arvanitis&Miller 1997). La fréquence de survenue des dyskinésies tardives est faible chez l'adulte (Glazer et al. 2000).

Ces propriétés sont expliquées par une faible affinité pour les récepteurs D2 striataux (Tauscher et al. 2002), une rapide libération de ces récepteurs (Seeman&Tallerico 1999), une possible action neuroprotectrice (Xu et al. 2002), une pauvre activité anti-muscarinique.

La rispéridone a fait l'objet de plusieurs case reports et essais cliniques observant la réduction des dyskinésies tardives (Chouinard 1995, Khan 1997, Kopala&Honer 1994, Chen et al 2001, Rangwani et al. 1996, Jeste et al. 2000, Chong et al. 1999). Un essai en ouvert sur 13 semaines a retrouvé une réduction significative des dyskinésies tardives à la dose de 6mg/jour chez des patients schizophrènes (Williams et al. 1995). Sur un an, une amélioration des dyskinésies tardives a été constatée chez des patients adultes ainsi que chez une population âgée (Khan 1997, Jeste et al. 2000).

Une analyse post-hoc d'une population de 135 patients schizophrènes traités par haloperidol ou risperidone retrouve une amélioration plus importante des symptômes dyskinétiques chez les patients sous risperidone à la dose de 6mg par jour (Chouinard 1995).

L'olanzapine est un antipsychotique atypique qui présente un risque significativement plus faible de survenue de dyskinésies tardives comparativement aux neuroleptiques (Beasley et al. 1999). Plusieurs case reports ont retrouvé une amélioration importante et persistante des symptômes de dyskinésies tardives chez des patients traités par olanzapine (O'Brien&Barber

1998, Littrell et al. 1998, Raja et al. 1999, Lykouras et al. 1999) bien que certains présentent une aggravation des symptômes sous traitement (Ananth&Kenan 1999, Herran&Vazquez-Barquero 1999).

L'olanzapine pourrait réduire l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques grâce à une affinité plus faible pour les récepteurs D2 ainsi que par sa fixation moins durable sur ces mêmes récepteurs (Seeman&Tallerico 1998, Kapur&Seeman 2001). L'antagonisme sérotoninergique commun aux antipsychotiques atypiques augmente la libération dopaminergique (Kapur&Remington 1996). Certains auteurs ont postulé que la survenue des dyskinésies tardives résultait d'un déséquilibre de la balance de l'activation des récepteurs D1 et D2 striataux (DeLong 1990). L'antagonisme D1 et D2 de l'olanzapine permettrait de rééquilibrer cette balance (Bymaster et al. 1996). L'olanzapine a également des propriétés de modulation des neurotransmissions GABAergiques (Sakai et al. 2001), glutamatergiques (Goff et al. 2002), cholinergiques (Shirazi-Southall et al. 2002, Ichikawa et al. 2002) et catecholaminergiques (Li et al. 1998, Westerink et al. 2001). Une mise en évidence de l'augmentation de l'activité de la super-oxyde dismutase, un antioxydant, et la décroissance d'un facteur pro apoptotique (Li et al. 1999) permet de postuler d'autres mécanismes d'action de l'olanzapine.

La clozapine est un antipsychotique atypique causant très peu de symptômes extrapyramidaux. L'incidence des dyskinésies tardives est plus faible qu'avec les neuroleptiques (Gardos et al. 1987). De plus, les cas rapportés ne peuvent être formellement attribués à la clozapine, les patients ayant consommé d'autres neuroleptiques antérieurement. Plusieurs études antérieures ont été réalisées dans le but d'évaluer l'effet de la clozapine sur les dyskinésies tardives (Guy 1976, Jeste&Caligiuri 1993).

Une étude évalue l'efficacité de la rispéridone VS placebo (Bai et al. 2003), une étude évalue l'efficacité de la quetiapine VS haloperidol (Emsley et al. 2004), un essai compare l'efficacité de la rispéridone et de l'olanzapine dans les dyskinésies tardives.

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative pour les scores moyens finaux à l'échelle AIMS entre rispéridone et placebo (ES=-1,09 CI -0,39 à -0,96).

La comparaison entre rispéridone et olanzapine ne retrouve pas de différence significative (p=0,55). Le risque d'amélioration du score AIMS supérieure à 50% est comparable dans les deux groupes (RR=0,84 CI 0,55 à 1,30).

La quetiapine n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'haloperidol concernant le critère d'amélioration de 50% au score CGI de l'ESRS (RR=0,64 CI 0,31 à 1,32)

(2) Effets secondaires

La risperidone n'est pas significativement différente du placebo concernant le syndrome parkinsonien évalué par ESRS (ES=-0,29 CI -0,89 à 0,33).

(3) Symptomatologie psychiatrique

Nous ne retrouvons pas de différence significative pour les scores finaux à l'échelle BPRS entre rispéridone et placebo (ES=-0,43 CI -1,04 à 0,19), ni entre rispéridone et olanzapine (p=0,66).

La symptomatologie psychiatrique évaluée par la PANSS n'est pas différente significativement entre quétiapine et haloperidol (ES=-0,17 CI -0,95 à 0,64).

(4) Sorties d'essai

Le risque de sortie d'essai n'est pas différent entre quétiapine et haloperidol (RR=1,28 CI 0,66 à 2,47) ni entre rispéridone et olanzapine (RR=1,29 CI 0,55 à 3,0).

j) Acides aminés ramifiés

Les acides aminés aromatiques sont des précurseurs de certains neurotransmetteurs cérébraux. Ainsi, la production des catécholamines, et de la sérotonine dépendent des taux de tyrosine, phénylalanine et tryptophane. Hors, les acides aminés ramifiés sont en compétition avec les acides aminés aromatiques au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Ils réduisent donc la synthèse de neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine.

Deux heures après l'administration d'une préparation protéique composée davantage d'acides aminés ramifiés (19,6%) que d'aromatiques (7,5%), une rémission des symptômes dyskinétiques a été observée chez 21 patients males sur 46. Les taux plasmatiques d'acides aminés ramifiés étaient significativement plus élevés et les taux de phénylalanine plus faibles chez les patients dont les symptômes s'étaient améliorés (Richardson et al. 1996).

Ces observations ont conduit à réaliser un essai évaluant l'efficacité des acides aminés ramifiés dans les dyskinésies tardives (Richardson et al. 2003).

(1) Dyskinésie tardive

Nous retrouvons une différence significative des nombres de mouvements anormaux/4min (ES=-0,92 CI -1,58 à -0,21).

(2) Sorties d'essai

Il n'existe pas de différence significative concernant le critère sortie d'essai prématurée (RR=0,84 CI 0,37 à 1,92).

k) Acide eicosapentanoïque

L'acide eicosapentanoïque est un acide gras polyinsaturé de la famille des omega-3 présent dans certains poissons et plantes. L'hypothèse d'un trouble du métabolisme phospholipidique membranaire neuronal impliqué dans la schizophrénie a été formulé (Horrobin 1998). Les études évaluant l'efficacité de l'EPA dans la schizophrénie retrouvent des résultats contradictoires (Emsley et al. 2003). Une carence en acides gras essentiels a été retrouvée chez les patients présentant des dyskinésies tardives, mais la supplémentation n'a pas permis d'amélioration significative des troubles. Les patients présentaient des taux plus bas d'acide linoléique et plus élevés d'acide dihomogammalinolénique (Vaddadi et al. 1996).

Un essai a retrouvé des actions antipsychotiques et antidyskinétiques significatives chez des patients présentant des schizophrénies résistantes (Emsley et al. 2002).

Une étude a évalué l'efficacité de l'acide eicosapentanoïque (EPA) dans les dyskinésies tardives (Emsley et al. 2006).

(1) Dyskinésies tardives

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le critère d'amélioration de 30% de l'impression clinique de dyskinésies (RR=0,64 CI 0,31 à 1,32).

(2) Symptomatologie psychiatrique

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le critère d'amélioration de 20% du score PANSS (RR=1,06 CI 0,80 à 1,41).

(3) Sortie d'essai

Le risque de sortie d'essai n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (RR=1,28 CI 0,66 à 2,47).

l) Galantamine

Les patients souffrant de dyskinésies tardives présentent des destructions de neurones striataux causées par l'administration d'agents antipsychotiques.

Des agents cholinomimétiques ont été proposés pour compenser l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques proposée comme cause des dyskinésies tardives (Casey 2000).

Les essais cliniques de ces substances n'ont pas été concluants (Egan et al. 1997, Tammenmaa et al. 2002) et cette approche a été abandonnée.

Selon une hypothèse, les patients qui développent des dyskinésies tardives présentent des destructions des neurones cholinergiques striataux par l'intermédiaire de la perte d'inhibition médiée par la dopamine (Miller&Chouinard 1993). Le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques aurait un effet toxique sur les neurones cholinergiques selon des modèles animaux menés chez le rat (Zhou et al. 2003, Miller&Chouinard 1993, Mahadik et al. 1988, Lohr et al. 2000, Grimm et al. 2001, Kelley et al. 2004, Terry et al. 2003, Parikh et al. 2004).

Les investigations sur la physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, ont retrouvé des résultats contradictoires. Ce produit mal toléré, de courte durée d'action, administré par voie parentérale n'est pas utilisable en pratique clinique (Caroff et al. 2007).

La suppression des anticholinergiques permet l'amélioration de 60% des patients présentant des dyskinésies tardives (Egan et al. 1997).

La galantamine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, modulateur allostérique positif de l'action sur les récepteurs nicotiques (Coyle et al. 2001).

La galantamine a fait l'objet d'une étude contrôlée randomisée (Caroff et al. 2007).

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative des moyennes finales de score à l'échelle AIMS (ES=-0,73 CI -1,26 à -0,19).

(2) Effets secondaires

Il existe une aggravation significative des symptômes extrapyramidaux mesurés par l'échelle de Simpson-Angus (ES=3,33 CI 2,50 à 4,08).

Il n'existe pas de différence mesurée pour les scores d'akathisie (ES=0 CI -0,52 à 0,52).

(3) Symptomatologie psychiatrique

Les scores à l'échelle BPRS (ES=-0,43 CI -0,95 à 0,10) ainsi qu'au MMSE (ES=0,33 CI -0,19 à 0,85) ne sont pas significativement différents entre les deux groupes.

(4) Sortie d'essai

Le risque de sortie d'essai est comparable entre les deux groupes (RR=1,35 CI 0,57 à 3,23).

m) Piracétam

Le piracétam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) est un médicament nootrope structurellement proche du GABA. Son mode d'action principal est son action bénéfique sur le métabolisme cellulaire, y compris sur le système nerveux central. Dans plusieurs études et essais cliniques, le piracétam a démontré des propriétés à préserver, protéger la membrane neuronale synaptique ainsi que la structure et plasticité des récepteurs aux neurotransmetteurs (Winblad et al. 2005, Winnicka et al. 2005). Ces effets sont particulièrement importants dans des situations d'hypoxie, toxicité chimique, ou défauts de microcirculation cérébrale. Il n'existe cependant pas d'effet retrouvé sur la mortalité précoce dans un contexte d'accident vasculaire cérébral ischémique (Ricci et al. 2006). L'un des modes d'action du piracétam est l'augmentation de la densité des récepteurs à l'acétylcholine dans le cortex frontal ainsi que la capture de la choline (Pepeu et al. 1989, Pilch et al. 1988).

Il possède également des effets sur la neurotransmission glutamatergique potentialisant le relargage de glutamate potassium dépendant par les neurones hippocampiques (Winblad et al. 2005).

Ses indications actuelles chez l'adulte sont « le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion des démences) » et « l'amélioration symptomatique des vertiges ». Il est également « proposé dans les suites d'AVC ischémiques » (AFSSAPS 2004).

Le piracétam est excrété dans l'urine inchangé et est complètement éliminé après 30h. Il possède une demi-vie de 7.7 heures dans le système nerveux central plus importante que la demi-vie plasmatique (5h) après administration d'une dose orale de 2 grammes. Il existe peu d'effets indésirables recensés aux doses de 24 grammes/jour et pas de tératogénicité (Koskiniemi et al. 1998).

Plusieurs cas cliniques reportés dans la littérature suggèrent l'efficacité du piracétam dans les mouvements anormaux et dyskinésies tardives dans un intervalle de dose compris entre 800mg et 24000 mg par jour. Un essai clinique randomisé avait retrouvé une efficacité du piracétam intraveineux dans le traitement des dyskinésies tardives (Kabes et al. 1983). Ces données n'avaient pas été reproduites.

L'efficacité du piracétam est évaluée par une étude (Libov et al. 2007).

(1) Dyskinésies tardives

Nous retrouvons une différence significative des moyennes finales de la sous-échelle ESRS pour les dyskinésies tardives (ES=-1,53 CI -2,07 à -0,94).

(2) Effets secondaires

Une différence significative est retrouvée pour la sous-échelle parkinsonisme de l'ESRS (ES=-2,39 CI -3,01 à -1,71).

(3) Sortie d'essai

Il n'est pas retrouvé de différence significative concernant le risque de sortie d'essai prématurée (RR=0,54 CI 0,15 à 2,01).

n) Lévétiracétam

Le lévétiracétam (Keppra), énantiomère S ou lévogyre du piracétam, est indiqué chez l'adulte « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation » et en association « dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires » (HAS, 2007).

Cette molécule se fixe spécifiquement sur un site des membranes du système nerveux central, le SV2A (synaptic vesicle protein) (Lynch et al. 2004).

Des études ont suggéré une action possible du lévétiracétam chez les patients souffrant de dyskinésies induites par la L-Dopa (Tousi et al. 2005, Zesiewicz et al. 2005). Il a été suggéré que cet effet pouvait être en lien avec une hypersynchronie des ganglions de la base (Alonso-Frech et al. 2006). Dans des modèles concernant l'épilepsie, cette molécule a montré une capacité à réduire cette hypersynchronie (Margineanu et al. 2000, Klitgaard et al. 2003, Niespodziany et al. 2003). L'hypersynchronie des ganglions de la base n'a pas été étudiée dans le contexte des dyskinésies tardives.

Le lévétiracétam a également des propriétés d'interaction avec les systèmes mis en évidence dans les dyskinésies tardives : GABA (Fibiger&Lloyd 1984), glutamate (Tsai et al. 1998), et des propriétés antioxydantes (Cadet et al. 1994).

Deux études en ouvert ont retrouvé des résultats intéressants concernant l'utilisation du lévétiracétam dans les dyskinésies tardives (Konitsiotis et al. 2006, Bona 2006, Meco et al. 2006).

Une étude évalue l'effet du lévétiracétam dans les dyskinésies tardives (Woods et al. 2008).

L'article publié ne met pas à disposition les écarts-type après intervention. Nous utilisons pour nos calculs l'écart-type de la population contrôle observée à l'inclusion.

(1) Dyskinésies tardives

Il n'est pas retrouvé d'efficacité du lévétiracétam sur les dyskinésies tardives (ES=-0,35 CI -1,01 à 0,32).

(2) Sortie d'essai

Le risque de sortie d'essai n'est pas significativement différent entre les deux interventions (RR=1,80 CI 0,70 à 4,62).

o) Donézépil

La destruction des interneurons cholinergiques a été avancée comme hypothèse étiopathogénique des dyskinésies tardives (Miller&Chouinard 1993). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent améliorer l'hypoactivité du système cholinergique.

Une étude évalue l'efficacité du donézépil dans les dyskinésies tardives (Ogunmefun et al. 2009).

(1) Dyskinésies tardives

Il n'est pas retrouvé d'efficacité du donézépil sur les dyskinésies tardives (ES=0,03 CI -1,21 à 1,27).

p) Ginkgo biloba

L'extrait EGb-761 de ginkgo biloba possède des propriétés antioxydantes grâce à sa capacité d'élimination des radicaux libres. Cet extrait est liposoluble, ce qui lui confère des propriétés de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, il a été étudié dans les formes légères d'altération cognitive et d'atteinte vasculaire (DeFeudis&Drieu 2000)

Le ginkgo biloba modifie les transmissions sérotoninergique et cholinergique. Il augmente la capture synaptosomale sérotoninergique (Ramassamy et al. 1992)

L'intervention par Ginkgo biloba a été évaluée par une étude (Zhang et al. 2010).

(1) Dyskinésies tardives

Les scores AIMS sont retrouvés significativement différents entre les deux groupes (ES=-0,73 CI -1,06 à -0,40).

Nous retrouvons une efficacité significative du ginkgo biloba concernant le critère d'amélioration des dyskinésies tardives supérieure à 30% (RR=0,51 CI 0,41 à 0,65).

(2) Symptomatologie psychiatrique

Nous retrouvons une différence significative du score moyen à la PANSS entre les deux groupes (ES=-0,32 CI -0,64 à 0).

(3) Sortie d'essai

Le risque de sortie d'essai n'est pas significativement différent entre les deux interventions (RR=0,25 CI 0,03 à 2,22).

q) Stimulation cérébrale profonde

La stimulation pallidale profonde est un traitement utilisé dans les indications de dyskinésies induites par la lévodopa (Volkman et al. 2004), la chorée de Huntington (Moro et al. 2004). Une dysfonction du globus pallidus interne a été impliquée dans les dyskinésies tardives (Sanghera et al. 2004). Plusieurs case reports suggèrent une efficacité de la pallidotomie ou de la stimulation pallidale profonde (Damier et al. 2007).

Une diminution de la décharge neuronale dans le globus pallidus interne a été observée chez des patients parkinsoniens exprimant des dyskinésies induites par l'apomorphine

La stimulation pallidale permettrait une suppression de cette activité anormale imposant une décharge pallidale régulière, non physiologique mais moins délétère (Garcia et al. 2005).

Une étude évalue l'efficacité de la stimulation pallidale bilatérale sur les dyskinésies tardives résistantes (Damier et al. 2007).

Les deux conditions de stimulation (active, éteinte) sont appliquées aux patients sur deux jours. La stimulation est réalisée en insu du patient comme de l'évaluateur.

Les données produites par les auteurs ne permettent pas l'interprétation des résultats de la phase de l'étude réalisée en aveugle.

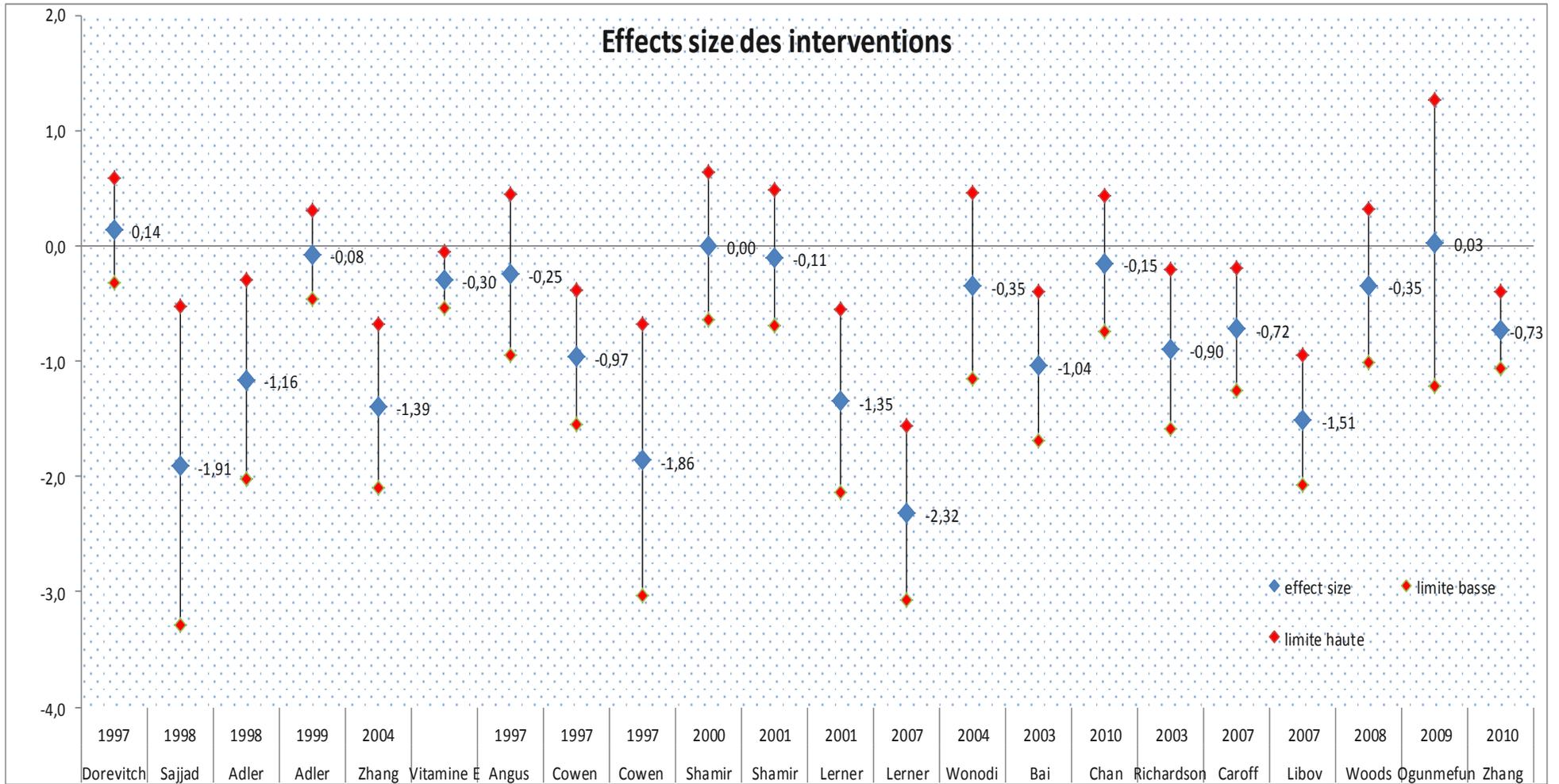
TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS
VARIABLES QUANTITATIVES

Nom de l'étude	Mesure de sortie	Type d'intervention	Différence de moyennes	Limite basse	Limite haute	Taille d'effet Hedges's g	Limite basse	Limite haute
Dorevitch 1997	AIMS	Vitamine E	0,50	-1,17	2,17	0,14	-0,32	0,59
Sajjad 1998	AIMS	Vitamine E	-6,89	-11,07	-2,71	-1,98	-3,38	-0,59
Adler 1998	AIMS	Vitamine E	-3,30	-5,62	-0,98	-1,16	-2,02	-0,30
Adler 1999	AIMS	Vitamine E	-0,30	-1,83	1,23	-0,08	-0,46	0,31
Zhang 2004	AIMS	Vitamine E	-2,31	-3,38	-1,24	-1,39	-2,10	-0,68
		Vitamine E	-1,03	-1,88	-0,17	-0,30	-0,54	-0,05
Angus 1997	AIMS	Amantadine	-0,88	-3,39	1,63	-0,25	-0,94	0,45
Cowen 1997	AIMS jeunes	Acetazolamide	-3,85	-6,08	-1,62	-0,97	-1,55	-0,38
Cowen 1997	AIMS âgés	Acetazolamide	-8,63	-13,34	-3,92	-1,86	-3,03	-0,68
Shamir 2000	AIMS	Melatonine	0,00	-3,00	3,00	0,00	-0,64	0,64
Shamir 2001	AIMS	Melatonine	-0,50	-3,25	2,25	-0,11	-0,70	0,48
Lerner 2001	ESRS-D	Vitamine B6	-5,07	-7,80	-2,34	-1,35	-2,14	-0,56
Lerner 2007	ESRS-D	Vitamine B6	-2,70	-3,37	-2,03	-2,38	-3,15	-1,62
Wonodi 2004	MPRC	Naltrexone	-4,00	-13,35	5,35	-0,35	-1,16	0,46
Bai 2003	AIMS	Risperidone	-5,50	-8,66	-2,34	-1,07	-1,71	-0,42
Chan 2010	AIMS différenc	Risp./Olanz.	-1,20	-5,77	3,37	-0,16	-0,75	0,44
Richardson 2003	Nbre mvts/4mi	AA ramifiés	-107,10	-186,33	-27,87	-0,90	-1,58	-0,21
Caroff 2007	AIMS	Galantamine	-0,40	-0,69	-0,11	-0,72	-1,26	-0,19
Libov 2007	ESRS-D	Piracetam	-1,30	-1,73	-0,87	-1,51	-2,07	-0,94
Woods 2008	AIMS	Levetiracetam	-1,20	-3,31	0,91	-0,38	-1,04	0,28
Ogunmefun 2009	AIMS	Donezepil	0,10	-4,40	4,60	0,03	-1,21	1,27
Zhang 2010	AIMS	Ginkgo biloba	-2,06	-2,96	-1,16	-0,73	-1,06	-0,40

**TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS
VARIABLES QUALITATIVES**

Nom de l'étude	Intervention	Mesure de sortie	Risque relatif	Limite inf.	Limite sup.	NNT
Mosnik et al. 1997	Phénylalanine	Pas d'aggravation supérieure à 3 points	0,35	0,18	0,68	1,64
Shamir et al. 2001	Melatonine 10mg	Pas d'amélioration cliniquement significative	0,71	0,53	0,96	3,67
Lerner et al. 2007	Vitamine B6 1200mg	Pas d'amélioration supérieure à 60%	0,66	0,53	0,82	2,93
		Pas d'amélioration supérieure à 40%	0,39	0,27	0,57	1,64
		Pas d'amélioration supérieure à 20%	0,16	0,08	0,34	1,33
Bai et al. 2003	Risperidone	Pas d'amélioration significative (3 points)	0,32	0,14	0,74	2,12
Emsley et al. 2004	Quetiapine/Haloperidol	Pas d'amélioration >50% CGI Dyskinesia	0,64	0,31	1,32	
Chan et al. 2010	Risperidone/Olanzapine	Pas d'amélioration significative (50%) AIMS	0,84	0,55	1,30	
Emsley et al. 2006	Acide eicosapentanoïque	Pas d'amélioration CGI Dyskinésies (30%)	0,82	0,58	1,17	
Zhang et al. 2010	Ginkgo biloba	Pas d'amélioration significative (30%)	0,51	0,41	0,65	2,16

REPRESENTATION GRAPHIQUE DES EFFECTS SIZE (Hedges's g)



E. Discussion

1. Récapitulatif des interventions

Aucun traitement médicamenteux ne possède actuellement d'indication dans le traitement des dyskinésies tardives.

Il est intéressant de noter que quinze des essais inclus dans cette revue sont réalisés sur des échantillons de taille supérieure à 30 participants, parmi ceux-ci trois sont de taille supérieure à 60.

Cinq publications ne permettent pas d'extraire les données pertinentes dans l'évaluation des dyskinésies tardives. Nous avons réalisé pour les autres interventions, une analyse des données finales des différences de scores AIMS, ou de risque d'amélioration significative selon les critères retenus par les auteurs. Ce paramètre comporte une limite importante, les seuils retenus étant différents selon les auteurs. Il ne nous a pas été possible d'accéder aux données permettant l'établissement d'un seuil commun.

Nous avons référencé neuf essais présentant une différence moyenne à un score de dyskinésies tardives significative en faveur de l'intervention comparativement au placebo (Sajjad 1998, Adler 1998, Zhang 2004, Cowen 1997a, Cowen 1997b, Lerner 2001, Lerner 2007, Bai 2003, Richardson 2003, Libov 2007, Caroff 2007, Zhang 2010).

Trois essais ont évalué la vitamine E efficace (Sajjad 1998, Adler 1998, Zhang 2004), mais ces résultats n'ont pas été confirmés par deux autres études (Dorevitch 1997, Adler 1999).

Les résultats de cette revue suggèrent une efficacité de la vitamine E sur les dyskinésies tardives (ES=-0,30 CI -0,54 à -0,05).

Cependant, ces études présentent une hétérogénéité importante de leurs résultats. Un des essais (Sajjad 1998) souffre de limites méthodologiques induisant un risque de biais important.

L'étude réalisée par Adler en 1999 a été menée sur 158 sujets suivis sur une période d'un an. Sur 104 sujets évalués après intervention, il n'est pas retrouvé de différence significative.

De plus, la revue Cochrane ne retrouve pas de preuve d'amélioration des dyskinésies tardives, mais une réduction du risque d'aggravation symptomatique des patients traités par vitamine E (Soares-Weiser et al. 2010).

La vitamine E n'apparaît pas être une option thérapeutique basée sur des données suffisamment solides dans les dyskinésies tardives.

Deux essais de petite taille réalisés sur des populations jeunes et âgées retrouvent une différence significative entre les groupes acétazolamide et placebo (Cowen et al. 1997). La valeur des écarts-type est supérieure à la moitié de la moyenne dans les groupes traitement. Cette donnée fait émettre des réserves importantes sur la considération d'une distribution normale des valeurs.

Nous évaluons la qualité de preuve comme très faible, ainsi, l'utilisation de l'acétazolamide ne peut pas être considérée comme s'appuyant sur des données suffisamment fiables.

Nous retrouvons des résultats contradictoires après intervention par mélatonine à la dose de 10 mg/ jour (Shamir et al. 2001).

Les différences de scores à l'échelle AIMS ne sont pas statistiquement significatives. A partir des données fournies, nous calculons un risque relatif d'amélioration clinique significatif en faveur de la mélatonine (seuil fixé à 3 points).

La qualité de preuve est évaluée comme moyenne selon l'approche GRADE. Cependant, les données fournies ne permettent pas de recommander l'utilisation de la mélatonine dans les dyskinésies tardives.

Deux essais ont retrouvé une efficacité de la vitamine B6 dans la réduction des symptômes des dyskinésies tardives (Lerner 2001, 2007). Un essai de petite taille présente des limites liées à la faible probabilité de distribution normale des valeurs (Lerner 2001). Cette intervention a été répétée sur un échantillon plus important.

Les résultats sont significatifs quels que soit le critère considéré (moyenne score AIMS, amélioration supérieure à 60%, 40%, 20%). Le nombre de sujets à traiter (NNT) pour obtenir une amélioration de 60% est estimé 2,88, pour une amélioration de 20% à 1,22.

Nous évaluons la qualité de preuve comme moyenne, le risque d'amélioration significative (RR=0,16 CI 0,08 à 0,34) peut de plus être considéré comme très important selon les critères GRADE (RR<0,2).

La vitamine B6 apparaît être une option basée sur un niveau de preuve moyen dans le traitement des dyskinésies tardives. Les auteurs ne relatent pas d'effet indésirable neurologique à la dose de 1200mg/jour durant 12 semaines.

Il n'existe qu'une présomption basée sur des études en ouvert de neuropathie périphérique à des doses comprises entre 200 et 500mg, les signes cliniques n'apparaissant qu'à des doses importantes (>1000mg/j) utilisées pendant plusieurs années (Bender, 1999). Une étude clinique et électrophysiologique réalisée sur dix-sept patients traités à des doses de 200 à 500 mg/ jour durant dix à vingt-quatre ans ne retrouve pas de preuve de neuropathie (Mpofu et al. 1991).

La dose de 400 mg évaluée en 2001 paraît être de meilleur rapport bénéfice-risque, les dyskinésies évoluant fréquemment de façon chronique. Un examen clinique fréquent et une réévaluation régulière de l'indication du traitement apparaît nécessaire.

Les neuroleptiques atypiques ont été évalués par trois essais cliniques. Deux essais réalisés en simple aveugle contre des comparateurs actifs n'ont pas montré de supériorité de la quetiapine sur l'haloperidol (Emsley et al. 2004), ni de l'olanzapine comparativement à la rispéridone. (Chan et al. 2010).

Un essai en double aveugle évaluant la rispéridone contre placebo montre une différence significative concernant les scores AIMS (Bai et al. 2003).

Les différences concernant les autres paramètres (symptômes extrapyramidaux, symptomatologie psychiatrique) ne sont pas significatives.

Il n'y a pas de réserve méthodologique majeure à émettre sur cet essai. Cependant, l'action masquante des neuroleptiques classiques ayant été décrite par plusieurs auteurs, l'effet de la rispéridone dans cet essai pourrait relever de ce mécanisme. Malgré cette réserve, une étude prospective sur 48 semaines a montré une persistance de l'amélioration symptomatique observée dans la première phase de l'étude (Bai et al. 2005).

Les antipsychotiques atypiques présentent tous un risque de survenue des dyskinésies tardives plus faible que les neuroleptiques conventionnels et sont désormais privilégiés par les cliniciens. Ils représentent une option raisonnable dans le traitement de patients schizophrènes présentant des dyskinésies tardives. Ils n'ont cependant pas montré une efficacité supérieure aux neuroleptiques conventionnels dans cette indication.

La place de la clozapine, peu étudiée dans des conditions méthodologiques satisfaisantes reste à déterminer. Elle reste donc une option de seconde ligne en raison de la survenue potentielle d'effets indésirables graves.

Nous retrouvons une différence significative des acides aminés ramifiés comparés au placebo dans une étude ([Richardson 2003](#)). Il est intéressant de noter qu'une étude ayant comparé l'intensité des dyskinésies 90 minutes après ingestion de placebo ou phénylalanine met en évidence une aggravation symptomatique significative.

Cet essai est de taille correcte (n=52), mais les écarts-type sont très élevés rendant difficile l'acceptation de la répartition normale des données. Cette faiblesse pourrait être liée à la fréquence des mouvements anormaux utilisée comme mesure de sortie en place du score à une échelle de référence.

Cette intervention apparaît sûre, sans effet secondaire notable, pouvant être utilisée notamment en institution en complément d'autres thérapeutiques.

Nous retrouvons une efficacité du piracétam dans les dyskinésies tardives dans une étude ([Libov et al. 2007](#)). Le lévétiracétam apparaît également intéressant mais les données fournies ne nous permettent leur exploitation.

La symptomatologie parkinsonienne mesurée par l'ESRS est également significativement diminuée.

Nous évaluons la qualité de preuve basse selon la méthodologie GRADE utilisée. Ces traitements.

La sécurité d'utilisation de doses élevées de piracétam (12g à 24g) a été établie dans le traitement d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ([De Reuck&Van Vleymen 1999](#)). Le lévétiracétam présente également un bon profil de sécurité et de tolérance établi dans l'épilepsie ([Briggs&French 2004](#)).

Le piracétam et probablement le lévétiracétam constituent des traitements raisonnables des dyskinésies tardives.

Une étude retrouve une efficacité modeste de la galantamine sur les dyskinésies tardives ([Caroff et al. 2007](#)).

La galantamine possède une action délétère significative sur la symptomatologie extrapyramidale de ces patients.

Le niveau de preuve apporté par cet essai est évalué comme faible.

La galantamine ne présente pas un rapport bénéfice-risque favorable dans les dyskinésies tardives.

Le ginkgo biloba est retrouvé efficace sur l'intensité des symptômes des dyskinésies tardives par une étude (Zhang 2010). Celle-ci est réalisée sur 157 sujets sur une période de 12 semaines.

Nous évaluons le niveau de preuve apporté par cette étude comme moyen.

Le nombre de sujets à traiter (NNT) pour une amélioration symptomatique de 30% est de 2,16 sujets.

Le ginkgo biloba apparaît intéressant dans cette indication, de rapport bénéfice-risque favorable.

Nous n'avons pas retrouvé d'efficacité pour les interventions amantadine (Angus 1997, Pappa 2010), donézépil (Ogunmefun 1999), naltrexone et clonazépam (Wonodi, 2004), acide eicosapentanoïque (Emsley, 2006).

L'efficacité de ces interventions ne peut être exclue, la puissance de ces études étant limitée pouvant occasionner une erreur de type II.

Les données concernant le lévétiracétam (Woods 2008), miansérine et trazodone (Hayashi 1997) ne nous permettent pas une évaluation des dyskinésies tardives. Les auteurs décrivent une amélioration sous lévétiracétam de 43,5% VS 18,7% dans le groupe placebo. Cette molécule est la forme lévogyre du piracétam dont l'efficacité a été évaluée positivement. (Libov et al. 2007).

2. Aide à la décision médicale

La prévention primaire consiste à empêcher la pathologie d'apparaître. Dans le cas des dyskinésies tardives aux neuroleptiques, elle consiste en l'utilisation de la dose minimale efficace (Chakos et al. 1996, Morgenstern&Glazer 1993), durant la durée la plus courte en fonction de la pathologie (Miller et al. 2005), afin de limiter l'effet-dose de la thérapeutique employée. Un effet-classe est également constaté, les molécules atypiques étant significativement moins pourvoyeuses de dyskinésies (Correll&Schenk 2008), la clozapine n'ayant à ce jour jamais été incriminée dans l'apparition de cette pathologie (Tarsy et al. 2002).

La prescription d'un traitement anticholinergique chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux aigus est un facteur de risque de survenue de dyskinésies tardives (Miller et al. 2005). Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

- une sensibilité précoce du système dopaminergique chez ces patients
- l'utilisation de plus fortes doses de neuroleptiques
- l'action pathogène propre de ces traitements

La prévention secondaire consiste en une prise en charge précoce dès l'apparition des premiers symptômes de la pathologie. Il est nécessaire de sensibiliser le clinicien, psychiatre, médecin généraliste ou neurologue aux possibilités d'action à ce stade. Le « rabbit syndrome » apparaît fréquemment comme un premier stade de dyskinésie oro-faciale, impliquant la musculature labiale.

Enfin, la prévention tertiaire consiste en une prise en charge de la pathologie déclarée. Nous proposons à la lumière des données extraites de ce travail, un schéma d'aide à la décision médicale.

Il nous semble indispensable, de réévaluer l'indication de la prescription médicamenteuse et le rapport bénéfice-risque dans ce contexte de pathologie iatrogène.

Plusieurs guidelines recommandent la réduction des neuroleptiques (APA 1992, Jeste&Caligiuri 1993, Shale et al. 1996). Cependant, cette intervention n'est pas sans risque, et n'a pas prouvé de réduction cliniquement significative de l'intensité des dyskinésies. Il est cependant possible que des groupes d'étude plus étendus puissent permettre de mettre en évidence des effets significatifs (Soares-Weiser&Rathbone 2006).

Dans une situation de stabilité clinique de la pathologie psychiatrique, la première démarche consiste en une réduction du traitement neuroleptique, avant d'envisager si possible son interruption. Cependant, une revue de la littérature met en évidence un risque de rebond en lien avec la réduction ou l'arrêt des neuroleptiques (Gilbert et al. 1995).

Dans la situation où la thérapeutique antipsychotique est toujours indiquée, un relais par un traitement moins pourvoyeur de dyskinésie tardive apparaît une alternative raisonnable comme traitement de première intention.

La rispéridone a montré une efficacité à long terme sur l'intensité des dyskinésies tardives (Bai et al. 2003, 2005). L'olanzapine a montré une efficacité comparable à la rispéridone dans cette indication (Chan et al. 2010). La quétiapine n'a pas démontré une efficacité supérieure à l'haloperidol, au cours d'une étude de puissance et de durée néanmoins assez limitées (Emsley et al. 2004). Nous n'avons pas retrouvé au cours de cette revue de référence concernant l'amisulpride et l'aripiprazole. Le profil d'action pharmacologique de la clozapine et son absence d'implication dans cette pathologie en font un traitement de choix. Elle demeure néanmoins un traitement de deuxième intention, en l'absence d'essai contrôlé dans cette indication.

Plusieurs traitements évalués au cours de cette revue ont montré une efficacité sur les symptômes de dyskinésie tardive en addition du traitement neuroleptique. Ainsi, la vitamine B6, le ginkgo biloba, le piracetam et les acides aminés ramifiés ont permis une amélioration

significativement plus importante que le placebo au cours d'essais contrôlés randomisés. La vitamine B6 à dose élevée et le ginkgo biloba ont été évalués de niveau de preuve moyen car ces études ne présentaient pas de limites méthodologiques majeures. Les acides aminés ramifiés, et le piracetam présentant un risque de biais plus important, leur niveau de preuve a été évalué bas dans cette revue.

Le risque de neuropathie périphérique connu pour des doses élevées de pyridoxine prescrites au long cours nécessite une surveillance neurologique régulière. Néanmoins, les auteurs ne décrivent aucun effet secondaire à la dose de 1200 mg durant 12 semaines ([Lerner et al. 2007](#)). La sécurité d'utilisation prolongée de doses inférieures à 500 mg ayant été établie, la vitamine B6 pourrait être prescrite à cette dose en cas de persistance des symptômes ([Bender, 1999](#)).

Le ginkgo biloba, le piracetam, les acides aminés ramifiés ne présentent quant à eux aucun risque particulier à leur utilisation.

Il est important de noter que la vitamine B6, le ginkgo biloba, le piracetam et les préparations d'acides aminés ne font plus l'objet d'aucun remboursement par la Sécurité Sociale. Leur prescription au long cours chez des patients fréquemment en difficulté sociale et financière peut donc rencontrer un écueil supplémentaire malgré des coûts de traitement journalier faibles.

Ces traitements pourraient être utilisés en cas de persistance de dyskinésies invalidantes après relais par antipsychotique atypique ou arrêt du traitement neuroleptique.

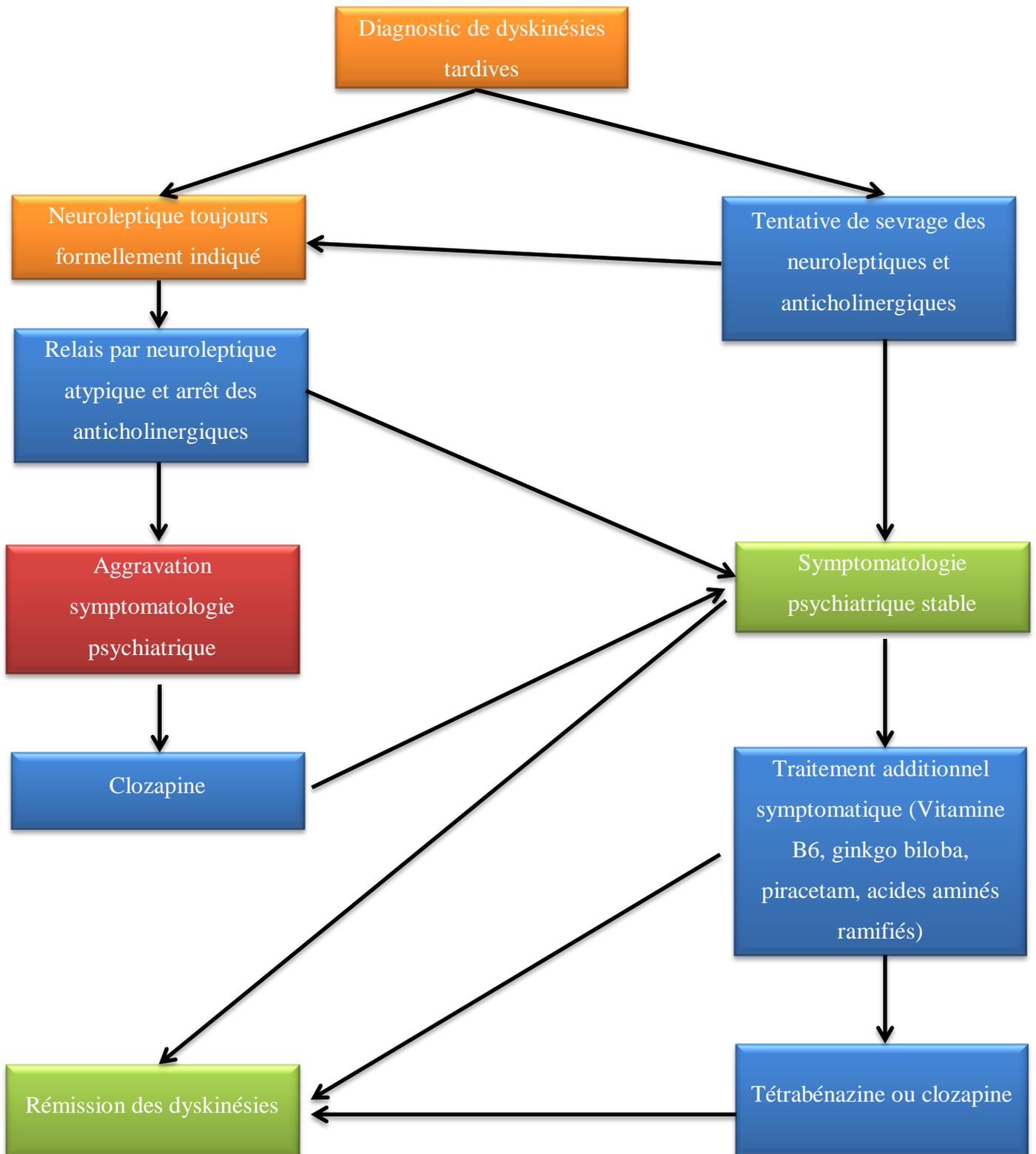
En cas d'efficacité insuffisante d'un ou plusieurs de ces traitements, les options thérapeutiques restant à disposition du clinicien n'ont pas à ce jour été évaluées au cours d'essais contrôlés.

La tétrabénazine et la clozapine représentent les traitements les plus couramment utilisés dans cette indication en pratique clinique.

La tétrabénazine, dépléteur des vésicules dopaminergiques par fixation réversible au transporteur VMAT (Vesicular Mono Amine Transporter) est un traitement symptomatique indiqué dans la Chorée de Huntington et l'hémiballisme. Son efficacité sur la dyskinésie ou la dystonie tardive a été retrouvée au cours de plusieurs essais non contrôlés de petite taille ([Leung&Breden 2011](#)).

Considérant les données exposées dans cette revue, nous proposons un arbre décisionnel afin d'aider le clinicien dans la prise en charge des dyskinésies tardives.

ARBRE DE DECISION POUR LES DYSKINESIES TARDIVES



CONCLUSION

Nous avons mis en évidence plusieurs interventions additionnelles pouvant bénéficier aux patients atteints de dyskinésies tardives (vitamine B6, piracétam, acides aminés ramifiés, ginkgo biloba).

Les antipsychotiques atypiques apparaissent être une intervention cohérente en première intention dans le cas de sujets présentant des dyskinésies tardives justifiant un traitement antipsychotique au long cours. Cependant, aucune étude n'a montré leur supériorité comparativement à un neuroleptique de référence dans cette indication.

Deux molécules utilisées couramment en pratique clinique, la clozapine et la tétrabénazine, dépléteur des vésicules dopaminergiques, n'ont pas été l'objet d'études contrôlées randomisées.

La croyance que cette pathologie chronique et invalidante ne peut bénéficier d'aucune intervention est partagée par la majorité des cliniciens. Cette revue systématique nous permet de proposer plusieurs traitements complémentaires de l'antipsychotique choisi par le clinicien.

Il nous apparaît justifié malgré la faible puissance des essais présentés d'offrir un traitement à ces patients souvent sévèrement handicapés sur les plans fonctionnel et social.

ANNEXES

Annexe 1

ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE AIMS W. GUY

Outil d'évaluation

NOM :

PRENOM :

SEXE : AGE : DATE :

Evaluation des mouvements :

- Lire la procédure d'examen
- Evaluer la gravité observée
- Evaluer les mouvements provoqués par activation, donc à un degré inférieur à celui des mouvements spontanés.

CODE : de 0 à 4

- 0 = Aucun(e), nul(le)
1 = Minimale, à la limite de la normale
2 = Léger
3 = Moyen
4 = Grave

		Score
Mouvements faciaux et oraux		
1. Muscles d'expression faciale :	Ex. : Mouvements du front, des sourcils, de la région périorbitale, des joues; inclure le froncement de sourcils, le clignement des yeux, le sourire et les grimaces.	<input type="checkbox"/>
2. Lèvres et région périorale :	Ex. : Plissement, avancement des lèvres, claquement de la langue.	<input type="checkbox"/>
3. Mâchoires :	Ex. : Morsure, claquement, mâchonnement, ouverture de la bouche, mouvement latéral.	<input type="checkbox"/>
4. Langue :	Ex. : N'évaluer que l'augmentation du mouvement à l'intérieur et à l'extérieur de la bouche et NON l'incapacité à maintenir le mouvement.	<input type="checkbox"/>
Mouvements des extrémités		
5. Membres supérieurs : (bras, poignets, mains, doigts)	Comprennent les mouvements choréiques (c'est à dire rapides, sans but objectif, irréguliers, spontanés), les mouvements athétoïdes (lents, irréguliers, complexes, sinueux). Ne PAS inclure les tremblements (mouvements répétitifs, réguliers, rythmiques).	<input type="checkbox"/>
6. Membres inférieurs : (jambes, genoux, chevilles, doigts de pieds)	Ex. : Mouvement latéral des genoux, tapotement du pied, chute du talon, tortillement du pied, pronation et supination du pied.	<input type="checkbox"/>
7. Cou, épaules, hanches :	Ex. : Dandinement, balancement, tortillement, rotations pelviennes.	<input type="checkbox"/>

Evaluation globale

- 8. Intensité des mouvements anormaux**
- 9. Invalidité due à des mouvements anormaux**
- 10. Perception par le patient de ses mouvements anormaux**
0 = Aucune perception
1 = perception, pas de gêne grave
2 = Perception, gêne légère
3 = Perception, gêne nette
4 = Perception, détresse
-

Etat de la dentition

- 0 = Non
1 = Oui
- 11. Le patient a-t-il actuellement un problème de dents et/ou de prothèse dentaire ?**
- 12. Le malade porte-t-il généralement une prothèse dentaire ?**
-

Score total :

Annexe 2

ECHELLE D'EVALUATION DES SYMPTOMES EXTRA-PYRAMIDAUX EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOM RATING SCALE ESRS

G. CHOUINARD ©, 1979

Outil d'évaluation

NOM :

PRENOM :

SEXE :

AGE :

DATE :

I. PARKINSONISME, DYSTONIE ET DYSKINÉSIE : QUESTIONNAIRE

Questionnez le patient sur l'intensité de chaque symptôme et cotez en conséquence.	Absent	Léger	Modéré	Sévère	
1. Impression de ralentissement ou de faiblesse, difficulté à accomplir des tâches courantes.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
2. Difficulté à marcher ou équilibre incertain.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
3. Difficulté à avaler ou à parler.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
4. Raideur, posture rigide.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
5. Crampes ou douleurs aux membres, au dos ou au cou.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
6. Incapacité à tenir en place, nervosité, besoin impérieux de bouger.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
7. Tremblements.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
8. Crises oculogyres ou posture figée anormale.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
9. Hypersalivation.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
10. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) des extrémités ou du tronc.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
11. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) de la langue, de la mâchoire, des lèvres ou du visage.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
12. Étourdissements au passage à la station debout (surtout le matin).	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

II. PARKINSONISME : EXAMEN

1. Mouvements automatiques de l'expression (masque facial/élocution)

0 : normaux

1 : très légère pauvreté de l'expression faciale

2 : légère pauvreté de l'expression faciale

3 : rare sourire spontané, clignement d'yeux ralenti, voix légèrement monotone

4 : absence de sourire spontané, regard figé, élocution faible et monotone, marmonnement

5 : masque facial marqué, incapacité de froncer les sourcils, parole lente et sourde

6 : masque facial extrêmement sévère accompagné d'une élocution inintelligible

2. Bradykinésie

0 : aucune

1 : impression générale de ralentissement des mouvements

2 : ralentissement certain des mouvements

3 : très légère difficulté à amorcer un mouvement

4 : difficulté, de légère à modérée, à amorcer un mouvement

5 : difficulté à amorcer ou interrompre tout mouvement, ou à différer l'accomplissement d'un geste volontaire

6 : rares mouvements volontaires, immobilité presque complète

3. Rigidité.....Total

membre supérieur droit

membre supérieur gauche

membre inférieur droit

membre inférieur gauche

0 : tonus musculaire normal

1 : très légère, à peine perceptible

2 : légère (résistance perceptible à la mobilisation passive des membres)

3 : modérée (résistance évidente à la mobilisation passive des membres)

4 : modérément sévère (résistance sensible, mais mouvement du membre encore facile)

5 : sévère (résistance marquée avec une nette difficulté à bouger le membre)

6 : très sévère (membre presque gelé)

4. Démarche et posture

0 : normales

1 : léger appauvrissement des mouvements pendulaires des bras

2 : appauvrissement modéré des mouvements pendulaires des bras, marche normale

3 : disparition des mouvements pendulaires des bras, tête fléchie, marche plus ou moins normale

4 : posture rigide (cou, dos), marche à petits pas (démarche traînante)

5 : plus prononcée, festination ou incapacité à se tourner

6 : triple flexion, très grande difficulté à marcher

5. Tremblement.....Total

		tête	<input type="checkbox"/>
membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	menton	<input type="checkbox"/>
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	mâchoire	<input type="checkbox"/>
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	langue	<input type="checkbox"/>
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	lèvres	<input type="checkbox"/>

Absent	0		
Douteux	1		
	Occasionnel	Fréquent	Continuel ou quasi continu
Petite amplitude	2	3	4
Amplitude modérée	3	4	5
Grande amplitude	4	5	6

6. Akathisie

- 0 : aucune
- 1 : semble agité, nerveux, impatient, mal à l'aise
- 2 : présente un besoin de bouger au moins une extrémité
- 3 : présente souvent le besoin de bouger une extrémité ou de changer de position
- 4 : remue une extrémité presque constamment en position assise ou piétine à la station debout
- 5 : incapable de rester assis plus longtemps qu'une brève période
- 6 : bouge ou marche constamment

7. Sialorrhée

- 0 : aucune
- 1 : très légère
- 2 : légère
- 3 : modérée : altère l'élocution
- 4 : modérément sévère
- 5 : sévère
- 6 : extrêmement sévère : porte à baver

8. Stabilité posturale

- 0 : normale
- 1 : hésitation en cas de poussée, mais absence de rétroimpulsion
- 2 : rétroimpulsion, mais récupération sans assistance
- 3 : rétroimpulsion exagérée, sans chute
- 4 : absence de réponse posturale, tomberait sans l'aide de l'examineur
- 5 : instabilité à la station debout, même en l'absence de poussée
- 6 : incapacité à demeurer à la station debout sans aide

III. DYSTONIE : EXAMEN

1. Dystonie aiguë de torsion.....Total

		tête	<input type="checkbox"/>	0 : aucune	
		mâchoire	<input type="checkbox"/>	1 : très légère	
membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	langue	<input type="checkbox"/>	2 : légère	
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	lèvres	<input type="checkbox"/>	3 : modérée	<input type="checkbox"/>
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	yeux	<input type="checkbox"/>	4 : modérément sévère	
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	tronc	<input type="checkbox"/>	5 : sévère	
				6 : très sévère	

2. Dystonie non aiguë, chronique ou tardive.....Total

		tête	<input type="checkbox"/>	0 : aucune	
		mâchoire	<input type="checkbox"/>	1 : très légère	
membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	langue	<input type="checkbox"/>	2 : légère	<input type="checkbox"/>
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	lèvres	<input type="checkbox"/>	3 : modérée	
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	visage	<input type="checkbox"/>	4 : modérément sévère	
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	tronc	<input type="checkbox"/>	5 : sévère	
				6 : très sévère	

IV. MOUVEMENTS DYSKINÉTIQUES : EXAMEN

1. Mouvements de la langue (lent mouvement latéral ou de torsion de la langue)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, dans la cavité buccale	2	3	4
Avec protrusion occasionnelle partielle	3	4	5
Avec protrusion complète	4	5	6

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

2. Mouvements de la mâchoire (mouvement latéral, mâchonnement, mordillement, serrement des dents)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée, mais sans ouverture de la bouche	3	4	5
De grande amplitude, avec ouverture de la bouche	4	5	6

3. Mouvements bucco-labiaux (plissement, moue, claquement, etc.)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements des lèvres vers l'avant	3	4	5
De grande amplitude, claquement bruyant et prononcé des lèvres	4	5	6

4. Mouvements du tronc (balancement, torsion, girations pelviennes)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée	3	4	5
D'une amplitude plus importante	4	5	6

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

5. Extrémités supérieures (mouvements choréo-athétosiques uniquement : bras, poignets, mains, doigts)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant les deux membres	3	4	5
D'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	4	5	6

6. Extrémités inférieures (mouvements choréo-athétosiques uniquement : jambes, genoux, chevilles, orteils)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant les deux membres	3	4	5
D'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	4	5	6

7. Autres mouvements involontaires (déglutition, respiration irrégulière, froncement des sourcils, clignement d'yeux, grimaces, soupirs, etc.)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée	3	4	5
D'amplitude plus importante	4	5	6

PRÉCISER :

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

V. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSKINÉSIE

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dyskinésie ?

- | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente | 3 : légère | 6 : marquée |
| 1 : douteuse | 4 : modérée | 7 : sévère |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

VI. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DU PARKINSONISME

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité du parkinsonisme ?

- | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente | 3 : légère | 6 : marquée |
| 1 : douteuse | 4 : modérée | 7 : sévère |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

VII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSTONIE

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dystonie ?

- | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente | 3 : légère | 6 : marquée |
| 1 : douteuse | 4 : modérée | 7 : sévère |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

VIII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE L'AKATHISIE

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de l'akathisie ?

- | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente | 3 : légère | 6 : marquée |
| 1 : douteuse | 4 : modérée | 7 : sévère |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

IX. STADE DU PARKINSONISME (Hoehn et Yahr)

- 0 : absent
- 1 : participation unilatérale seulement, altération fonctionnelle minimale ou nulle (stade 1)
- 2 : participation bilatérale ou médiane, sans altération de l'équilibre (stade 2)
- 3 : invalidité de légère à modérée: premiers signes d'une altération de la posture ou des réflexes posturaux (instabilité quand le patient se tourne ou quand il reçoit une poussée en station debout, pieds joints et yeux fermés), le patient est sur le plan physique capable d'assurer le déroulement fonctionnel de sa vie, (stade 3)
- 4 : invalidité sévère: le patient est encore capable de marcher et de se tenir debout sans aide, mais souffre d'une incapacité marquée (stade 4)
- 5 : confinement au lit ou à la chaise roulante (stade 5)

Signature de l'examineur : Date :

Annexe 3

Appendix: MPRC involuntary movement scale

	None	Mild	Moderate	Severe	
A. Tongue					
1. Regular tremor (tongue only)	0 1	2 3	4 5	6 7	N
2. Jerking movements (side-to-side rotating, writhing)	0 1	2 3	4 5	6 7	N
3. Salivation	0 1	2 3	4 5	6 7	N
B. Perioral region					
4. Lip smacking, pouting, sucking	0 1	2 3	4 5	6 7	N
5. Regular lip tremor	0 1	2 3	4 5	6 7	N
C. Eyes and periorbital region					
6. Regular tremor	0 1	2 3	4 5	6 7	N
7. Tic-like movements	0 1	2 3	4 5	6 7	N
8. Loss of eye blink	0 1	2 3	4 5	6 7	N
D. Face and jaw					
9. Masked or rigid facial expression	0 1	2 3	4 5	6 7	N
10. Jaw tremor	0 1	2 3	4 5	6 7	N
11. Grimacing	0 1	2 3	4 5	6 7	N
E. Fingers and wrists					
12. Pill-rolling tremor	0 1	2 3	4 5	6 7	N
13. Regular resting tremor (not pill-rolling type)	0 1	2 3	4 5	6 7	N
14. Jerky, irregular movements with finger extension and flexion	0 1	2 3	4 5	6 7	N
F. Elbows and arms					
15. Muscular rigidity	0 1	2 3	4 5	6 7	N
16. Regular tremors	0 1	2 3	4 5	6 7	N
17. Spastic contractions and jerky movements	0 1	2 3	4 5	6 7	N
G. Neck, shoulders and head					
18. Shrugging and jerky movements (similar to those performed in adjusting one's clothes)	0 1	2 3	4 5	6 7	N
H. Thighs and knees					
19. Alternating movement of knees. In severe cases, patient cannot stop this movement voluntarily.	0 1	2 3	4 5	6 7	N
I. Legs and feet					
20. Muscular rigidity	0 1	2 3	4 5	6 7	N
21. Regular tremor	0 1	2 3	4 5	6 7	N
22. Jerky movements — ankles, tendons, and toes.	0 1	2 3	4 5	6 7	N
J. Arm tension and movements (test when walking)					
23. Exaggerated arm swing, arms drooping, hypotonic or flaccid	0 1	2 3	4 5	6 7	N
24. Diminished arm-swing with arm rigid	0 1	2 3	4 5	6 7	N
K. Gait					
25. Heel walking	0 1	2 3	4 5	6 7	N
26. Shuffling gait	0 1	2 3	4 5	6 7	N
L. Waist					
27. Rapid forward projection of pelvis	0 1	2 3	4 5	6 7	N
M. Respiration					
28. Involuntary movements of diaphragm and/or grunting respiration	0 1	2 3	4 5	6 7	N
Global ratings					
1. Dyskinesia	0 1	2 3	4 5	6 7	N
2. Parkinsonism	0 1	2 3	4 5	6 7	N
3. Akathisia	0 1	2 3	4 5	6 7	N

Annexe 4

RESULTATS APPROCHE GRADE

Vitamin E for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Vitamin E

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Vitamin E				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 8-54 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 8.0 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.29 standard deviations lower (0.54 to 0.03 lower)		242 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation dans 3 études

² Hétérogénéité importante des résultats obtenus

³ Faible nombre d'études et de petite taille

Amantadine for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Amantadine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Amantadine				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40.	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 8.19 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.25 standard deviations lower (0.94 lower to 0.45 higher)		32 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de très petite taille

³ Résultats non publiés dans une étude

Acetazolamide+Thiamine for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Acetazolamide+Thiamine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Acetazolamide+Thiamine				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: mean 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 9.5 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.98 standard deviations lower (1.55 to 0.38 lower)		50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de randomisation précisée

² Une étude de petite taille

Acetazolamide+thiamine for Tardive dyskinesia in the elderly

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia in the elderly

Settings:

Intervention: Acetazolamide+thiamine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Acetazolamide+thiamine				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: mean 3 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 18.75 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 1.96 standard deviations lower (3 lower to 0 higher)		16 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de randomisation précisée

² Une seule étude et de très petite taille

Melatonin 2 mg for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Melatonin 2 mg

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Melatonin 2 mg				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 27 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0 standard deviations higher (0 to 0 higher)		38 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Melatonin 10 mg for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Melatonin 10 mg

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Melatonin 10 mg				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 6 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 8.32 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.11 standard deviations lower (0.7 lower to 0.48 higher)		44 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Tardive dyskinesia- pas d'amélioration supérieure à 3 points AIMS Follow-up: 6 weeks	955 per 1000	678 per 1000 (506 to 916)	RR 0.71 (0.53 to 0.96)	44 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Faible nombre d'études et de petite taille

Phenylalanine for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Phenylalanine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Phenylalanine				
Tardive dyskinesia AIMS Follow-up: 2 days	944 per 1000	331 per 1000 (170 to 642)	RR 0.35 (0.18 to 0.68)	36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Branched chain amino acids for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Branched chain amino acids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Branched chain amino acids				
Tardive dyskinesia Fréquence mouvements anormaux Follow-up: 3 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 283 mouvements/4 minutes	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.92 standard deviations lower (1 to 0.21 lower)		36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Vitamin B6 400 mg for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Vitamin B6 400 mg

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Vitamin B6 400 mg				
Tardive dyskinesia ESRS. Scale from: 0 to 42. Follow-up: 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 8.16 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 1.39 standard deviations lower (2.14 to 0.56 lower)		30 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Vitamin B6- 1200 mg for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Vitamin B6- 1200 mg

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Vitamin B6- 1200 mg				
Tardive dyskinesia ESRS. Scale from: 0 to 42. Follow-up: 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 7.4 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 2.42 standard deviations lower (3.07 to 1.56 lower)		45 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Tardive dyskinesia-pas d'amélioration supérieure à 60% ESRS Follow-up: 4 weeks	1000 per 1000	660 per 1000 (530 to 820)	RR 0.66 (0.53 to 0.82)	81 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Tardive dyskinesia-pas d'amélioration supérieure à 40% ESRS Follow-up: 4 weeks	1000 per 1000	390 per 1000 (270 to 570)	RR 0.39 (0.27 to 0.57)	81 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Tardive dyskinesia-pas d'amélioration supérieure à 20% ESRS Follow-up: 4 weeks	900 per 1000	144 per 1000 (72 to 306)	RR 0.16 (0.08 to 0.34)	81 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Faible nombre d'études et de petite taille

² RR<0,2

Naltrexone and clonazepam for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Naltrexone and clonazepam

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Naltrexone and clonazepam				
Tardive dyskinesia AIMS	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 18.7 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0 standard deviations higher (1 lower to 0 higher)		24 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Une seule étude et de petite taille

³ Résultats étude naltrexone seule non publiés

Risperidone for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Risperidone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Risperidone				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 12 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 15,4 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 1.09 standard deviations lower (1 lower to 0 higher)		42 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	
Tardive dyskinesia-pas d'amélioration supérieure à 3 points AIMS Follow-up: 12 weeks	850 per 1000	272 per 1000 (119 to 629)	RR 0.32 (0.14 to 0.74)	42 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

³ RR<0,5

Quetiapine compared to Haloperidol for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Quetiapine

Comparison: Haloperidol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Haloperidol	Corresponding risk Quetiapine				
Tardive dyskinesia ESRS-CGI Follow-up: 50 weeks	714 per 1000	457 per 1000 (221 to 943)	RR 0.64 (0.31 to 1.32)	25 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Simple aveugle

³ Faible nombre d'études et de petite taille

Risperidone compared to Olanzapine for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Risperidone

Comparison: Olanzapine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Olanzapine	Risperidone				
Tardive dyskinesia AIMS Follow-up: 24 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was -6.2 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.16 standard deviations lower (0.75 lower to 0 higher)		44 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
Tardive dyskinesia-pas d'amélioration supérieure à 50% AIMS Follow-up: 24 weeks	633 per 1000	532 per 1000 (0 to 823)	RR 0.84 (0 to 1.3)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Simple aveugle

³ Faible nombre d'études et de petite taille

Eicosapentanic acid for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Eicosapentanic acid

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Eicosapentanic acid				
Tardive dyskinesia AIMS Follow-up: 12 weeks	Study population		RR 0.88 (0.58 to 1.17)	77 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	
	684 per 1000	602 per 1000 (397 to 801)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Galantamine for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Galantamine

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Galantamine				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 12 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 8.5 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.73 standard deviations lower (1 to 0.19 lower)		58 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Piracetam for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Piracetam

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Piracetam				
Tardive dyskinesia ESRS-D. Scale from: 0 to 42. Follow-up: 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 6 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 1.53 standard deviations lower (2.07 to 0.94 lower)		62 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² Faible nombre d'études et de petite taille

Levetiracetam for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Levetiracetam

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Levetiracetam				
Tardive dyskinesia	Study population		Not estimable	0 (1 study)	See comment	
AIMS	See comment	See comment				
Follow-up: 12 weeks	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Donepezil compared to for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Donepezil

Comparison:

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk Donepezil				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40. Follow-up: 4 weeks	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 9.4 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.03 standard deviations higher (1.21 lower to 1.27 higher)		10 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pas de description des protocoles de randomisation

² une étude de très petite taille

Ginkgo biloba for Tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Ginkgo biloba

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Ginkgo biloba				
Tardive dyskinesia AIMS. Scale from: 0 to 40.	The mean tardive dyskinesia in the control groups was 6.96 points	The mean tardive dyskinesia in the intervention groups was 0.73 standard deviations lower (1.06 to 0.4 lower)		152 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Tardive dyskinesia- pas d'amélioration supérieure à 30% AIMS	949 per 1000	484 per 1000 (0 to 617)	RR 0.51 (0 to 0.65)	157 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Faible nombre d'études et de petite taille

Deep brain stimulation for Refractory tardive dyskinesia

Patient or population: patients with Refractory tardive dyskinesia

Settings:

Intervention: Deep brain stimulation

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Deep brain stimulation				
Tardive dyskinesia	Study population		Not estimable	0 (1 study)	See comment	
AIMS	See comment	See comment				
Follow-up: 1 days	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Annexe 5

CARACTERISTIQUES DES ARTICLES

Dorevitch et al. 1997

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisé <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 8 semaines pour chaque phase puis washout de 4 semaines <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : Hôpital, Israel</p>	
Participants	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (36), trouble schizo-affectif (4) (DSM-III-R) <i>Nombre</i> : 40 <i>Sexe</i> : 23H, 17F <i>Age</i> : moyen 64.4 ans <i>Histoire de la maladie</i> : dyskinésies tardives depuis plus de 5 ans, exposés aux neuroleptiques, traitement en cours <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane, dyskinésie ancienne, psychotropes stables depuis 2 mois <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique, abus alcool, Huntington</p>	
Interventions	<p>1. Vitamine E : 400mg augmenté à 1600 mg en 4 sem 2. Placebo Les sujets poursuivent le traitement habituel.</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Moyenne scores AIMS <i>Sorties d'essai</i> :</p> <p><i>Non exploitables</i> : Dyskinésies tardives : réponse cliniquement significative (30%)</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisation, pas de précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Pas de précision
Aveugle	Incertain	Double aveugle, pas de précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<i>Affectation</i> : randomisé <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 7 mois <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : Hopital, Royaume-Uni	
Participants :	<i>Diagnostic</i> : trouble psychiatrique <i>Nombre</i> : 20 <i>Sexe</i> : <i>Age</i> : Moyen groupe traitement 67.8 ans, groupe contrôle 68.25 ans <i>Histoire de la maladie</i> : Patients hospitalisés au long cours <i>Critères d'inclusion</i> : critères Schooler&Kane <i>Critères d'exclusion</i> : NP	
Interventions	1. Vitamine E : 400 mg, 800 mg le 4 ^{ème} mois, 1200 mg le 5 ^{ème} , 1600 mg du 6 ^{ème} au 8 ^{ème} mois (N=11) 2. Placebo (N=9) Autres traitements inchangés	
Mesures de sortie	<i>Dyskinésies tardives</i> : Scores moyens AIMS <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison. <i>Non exploitables</i> :	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	Randomisation réalisée avec StatView, programme informatique
Masquage de l'allocation	Incertain	Pas de précision
Aveugle	Risque élevé	Double, levé après 1 mois
Données incomplètes	Incertain	Sorties d'essai rapportées, motifs peu clairs

Méthodes	<i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 8 semaines <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : NY Department of Veterans Affairs Medical Center (DVMAC), hôpital et ambulatoire, Etats Unis	
Participants :	<i>Diagnostic</i> : <i>Nombre</i> : 40 <i>Sexe</i> : non précisé <i>Age</i> : 61.1 ans dans groupe traitement, 57.9 dans groupe placebo <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : Score AIMS \geq 6 sur items 1-7, critères Schooler&Kane, doses stables de neuroleptiques depuis 7 jours <i>Critères d'exclusion</i> : diarrhée	
Interventions	1. Vitamine E, jusqu'à 1600 mg/jour 2. Placebo	
Mesures de sortie	<i>Dyskinésies tardives</i> : score moyen AIMS <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison <i>Non exploitables</i> :	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisation, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Pas de précision
Aveugle	Risque faible	Double, patient et évaluateur
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai rapportées

Méthodes	<i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 1 an <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : Veterans Affairs medical centers, Etats-Unis	
Participants :	<i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (129), trouble schizoaffectif (20) <i>Nombre</i> : 158 <i>Sexe</i> : 153H, 5F <i>Age</i> : 50.7 ans dans groupe traitement, 50.2 dans groupe placebo <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane, dyskinésies depuis plus de 3 mois, plus de 18 ans, diagnostic de psychose non organique, traitement par neuroleptique ou risperidone, traitement stable depuis 4 semaines <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique, grossesse, abus de substances, dyskinésies supérieures à 10 ans, allergie vitamine E, traitement par clozapine ou deprenyl, traitement anticoagulant, prise de vitamine A,C,E, beta-carotène dans les 6 derniers mois, dyskinésies oro-faciales et dentition altérée, hématicrite<0.30.	
Interventions	1. Vitamine E jusqu'à 1600 mg/ jour 2. Placebo Les sujets poursuivent leur traitement habituel.	
Mesures de sortie	<i>Dyskinésies tardives</i> : scores moyens AIMS <i>Etat mental</i> : Brief Psychiatric Rating Scale <i>Fonctionnement global</i> : global assessment of functioning scale <i>Effets indésirables</i> : Barnes akathisia scale, Simpson-Angus EPS, <i>Sortie d'essai</i> : pour n'importe quelle raison <i>Non exploitables</i> : Taux de vitamine E, Instabilité de main, analyse mouvements mâchoires	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	réalisée dans un centre de coordination
Masquage de l'allocation	Risque faible	Méthode de la « pièce biaisée »
Aveugle	Incertain	Double aveugle, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : Beijing Hui-Long-Guan Hospital, Chine</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-III) <i>Nombre</i> : 41 <i>Sexe</i> : 23H 18F <i>Age</i> : 54.5 dans groupe traitement, 53.3 dans groupe placebo <i>Histoire de la maladie</i> : patients hospitalisés, traités au long cours par neuroleptiques <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane, dyskinésies depuis au moins un an, dose stable de neuroleptique depuis 3 mois. <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique, grossesse, consommation de vitamine dans le mois précédent</p>	
Interventions	<p>1. Vitamine E de 800 mg à 1200 mg après 1 sem 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score moyen AIMS <i>Non exploitables</i> : score PANSS, taux de superoxyde dismutase</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisation, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Risque faible	Double, évaluation en aveugle
Données incomplètes	Incertain	Pas de détails, sorties d'essai

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 5 semaines <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : 3 hopitaux psychiatriques, Japon.</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 38 <i>Sexe</i> : 23H 15F <i>Age</i> : 64.6 dans groupe miansérine, 63.7 dans groupe trazodone, 59.9 dans groupe placebo <i>Histoire de la maladie</i> : plus de 50 ans, plus de 10 ans d'évolution de schizophrénie <i>Critères d'inclusion</i> : critères Jeste&Wyatt, symptômes négatifs importants, traitement stable depuis 2 mois <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique ou neuro-psychiatrique., antécédent de dépression ou prise d'antidépresseur</p>	
Interventions	<p>1. Miansérine augmentée de 20 à 60 mg/ jour N=13 2. Trazodone de 50 à 200 mg/ jour N=13 3. Placebo N=13</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Etat mental</i> : score moyen BPRS, SANS <i>Effets indésirables</i> : n'importe quel effet <i>Non exploitables</i> : Score moyen AIMS (NS) Amélioration cliniquement significative</p>	
Commentaires	<p>Aucune mesure des dyskinésies tardives disponible après intervention</p>	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisés sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque élevé	Pas de données exploitables après intervention sur dyskinésies

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 3 semaines séparées par washout d'une semaine <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC, Raymond Care Centre, Raymond, Alberta, Canada</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Pathologie psychiatrique chronique, schizophrénie (14) ; pharmacopsychose amphotaminique (1), syndrome alcoolique amnésique <i>Nombre</i> : 16 <i>Sexe</i> : 6H, 10F <i>Age</i> : moyenne 65 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : dyskinésie tardive significative <i>Critères d'exclusion</i> : NS</p>	
Interventions	<p>1. Amantadine augmentée de 100 à 300mg/jour 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Score moyen AIMS</p> <p><i>Non exploitables</i> : Amélioration cliniquement significative (25%) Psychiatric Assessment Scale for Rating Chronic Psychiatric Patients (Krawiecka) Score moyen Rockland Rating Scale for Extrapiramidal Symptoms</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisé, pas de précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Pas de précision
Aveugle	Incertain	Double, pas de précision
Données incomplètes	Incertain	Pas de précision sur sorties d'essai

Méthodes	<i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : deux phases de 2 semaines, séparées par 4 jours <i>Design</i> : Crossover <i>Lieu</i> : Ionnina University Hospital, Grèce	
Participants :	<i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-IV-TR) <i>Nombre</i> : 22 <i>Sexe</i> : 14H 8F <i>Age</i> : 52 (32-68) <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : dyskinesie tardive (DSM-IV-TR) <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique ou neurologique, état psychiatrique instable	
Interventions	1. Amantadine (400mg/jour) 2. Placebo	
Mesures de sortie	<i>Dyskinésies tardives</i> : <i>Etat mental</i> : <i>Effets indésirables</i> : <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison <i>Non exploitables</i> : AIMS, BPRS, MMSE	
Commentaires	Données publiées insuffisantes	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisé sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque élevé	Pas de données exploitables

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : Oui <i>Aveugle</i> : Double <i>Durée</i> : 3 semaines et 1 semaine washout pour sujets âgés, 8 semaines et 4 semaines de washout chez sujets jeunes <i>Design</i> : Crossover <i>Lieu</i> : HTC, Etats-Unis</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : pathologie psychiatrique, schizophrénie (6 sujets âgés, 21 sujets jeunes), démence (2 âgés), trouble schizo affectif (2 jeunes) <i>Nombre</i> : 25 jeunes, 8 patients âgés <i>Sexe</i> : 3H 5F dans groupe sujets âgés, 25 H sujets jeunes <i>Age</i> : 77.3 ans dans groupe âgé, 38.0 dans groupe jeunes <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : non précisés <i>Critères d'exclusion</i> : non précisés</p>	
Interventions	<p>1. Acétazolamide 2g/jour + thiamine 1.5g/j chez sujets jeunes Acétazolamide 1.5g/jour + thiamine 1.5g/j chez sujets âgés 2. Placebo Traitement antérieur inchangé</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Score moyen AIMS <i>Effets indésirables</i> : Simpson-Angus Neurological Rating Scale (NRS) <i>Sortie d'essai</i> : <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires	Données initiales non disponibles	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque élevé	Sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Incertain	Pas de données initiales

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : un jour pour chaque phase <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : Veterans affairs hospital, Chicago, Iowa</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-III-R) <i>Nombre</i> : 18 <i>Sexe</i> : hommes <i>Age</i> : 44.1 ans <i>Histoire de la maladie</i> : reçoivent des neuroleptiques <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane <i>Critères d'exclusion</i> : obésité, phénylcétonurie, diabète, abus alcool, pathologie neurologique.</p>	
Interventions	<p>1. Phenylalanine 100mg/kg 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Aggravation cliniquement significative (3 points) Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</p> <p><i>Non exploitables</i> : Mental state : SANS&SAPS (modifiées) Score moyen AIMS</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisé, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties assumées 0

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 4 semaines pour chaque phase, 2 semaines de washout <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC, Abarbanel Mental Health</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 19 <i>Sexe</i> : 8H, 11F <i>Age</i> : 74.0 ans <i>Histoire de la maladie</i> : dyskinésies tardives anciennes, schizophrénie ancienne (31.3 ans), hospitalisation long cours <i>Critères d'inclusion</i> : critères DSM dyskinésies tardives, schizophrénie de plus de 5 ans <i>Critères d'exclusion</i> : pathologies SNC</p>	
Interventions	<p>1. Mélatonine 2 mg 2. Placebo Traitement habituel poursuivi</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Amélioration cliniquement significative Score moyen AIMS <i>Effets indésirables</i> : n'importe quel effet <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Risque faible	Double, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai décrites, scores fournis

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 6 semaines pour chaque phase, 4 semaines de washout <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC, Abarbanel Mental Health</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 22 <i>Sexe</i> : 11H, 11F <i>Age</i> : 64.2 ans <i>Histoire de la maladie</i> : schizophrénie ancienne (24.8 ans) <i>Critères d'inclusion</i> : critères DSM-IV, Schizophrénie de plus de 5 ans <i>Critères d'exclusion</i> : comorbidité neurologique, abus de substance</p>	
Interventions	<p>1. Mélatonine 10 mg 2. Placebo Traitement habituel poursuivi inchangé</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Amélioration cliniquement significative (3 points) (Lohr 87) Score moyen AIMS <i>Effets indésirables</i> : n'importe quel effet <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison (0) <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	Randomisation par enveloppes scellées
Masquage de l'allocation	Risque faible	Traitement dispensé par pharmacie centrale
Aveugle	Risque faible	Double, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Risque faible	Sorties assumées 0

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 2 phases de 4 semaines, séparées d'un washout d'une semaine <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie, trouble schizoaffectif <i>Nombre</i> : 15 <i>Sexe</i> : 4H 11F <i>Age</i> : 28-71 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : neuroleptiques typiques ou atypiques, traitement stable depuis 1 mois. <i>Critères d'exclusion</i> : atteinte neurologique, abus de substance</p>	
Interventions	<p>1. Vitamine B6 : 100 mg/jour à 400 mg/jour 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score moyen ESRS-dyskinésies <i>Effets indésirables</i> : scores moyens ESRS-parkinsonisme <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison</p> <p><i>Non exploitables</i> : Score moyen ESRS dystonie Taux plasmatiques de pyridoxine</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai décrites

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 2 phases de 4 semaines, séparées d'un washout d'une semaine <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC, Be'er Sheva Mental Health Center, Israel</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie, trouble schizoaffectif <i>Nombre</i> : 50 <i>Sexe</i> : 28H 22F <i>Age</i> : 20-66 ans, moyenne 47 ans <i>Histoire de la maladie</i> : patients hospitalisés, sous neuroleptiques (31), sous antipsychotiques atypiques (19) <i>Critères d'inclusion</i> : Critères DSM-IV dyskinésies tardives, gravité au moins modérée, traitement psychotrope stable depuis 1 mois, symptômes depuis plus d'un an <i>Critères d'exclusion</i> : atteinte neurologique, grossesse, abus de substance, supplémentation vitamines</p>	
Interventions	<p>1. Vitamine B6 : 1200 mg/jour 2. Placebo Traitement inchangé</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score moyen ESRS-dyskinésies <i>Effets indésirables</i> : scores moyens ESRS-parkinsonisme Nombre effets indésirables : <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison, raisons spécifiques</p> <p><i>Non exploitables</i> : CGI parkinsonisme, dyskinésies ESRS dystonie Taux plasmatiques de pyridoxine</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, pas de différence inter-groupes
Masquage de l'allocation	Risque faible	Base de données protégée par code
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 2 phases de 4 semaines, avec washout de 4 semaines <i>Design</i> : Crossover <i>Lieu</i> : MPRC motor disorder clinic, Etats-Unis</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : <i>Nombre</i> : 14 <i>Sexe</i> : 7H 7F <i>Age</i> : 47 ans <i>Histoire de la maladie</i> : hospitalisés dans une clinique de soins pour dyskinésies tardives <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane <i>Critères d'exclusion</i> :</p>	
Interventions	<p>1. Naltrexone augmentée de 50mg à 200mg + 0.5mg clonazepam 2. Placebo+0.5mg clonazepam</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score MPRC <i>Effets indésirables</i> : n'importe quel effet <i>Sortie d'essai</i> : <i>Non exploitables</i> : Mesures de vigilance, taux d'erreur antisaccade</p>	
Commentaires	<p>Pas d'efficacité notée naltrexone seule, données non publiées Dose de 0.25mg de clonazepam en cas de sédation</p>	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double sans précision
Données incomplètes	Risque élevé	Données naltrexone seule non publiée

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : HTC, Yu-Li Veterans Hospital Taiwan</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 49, 42 sujets analysés <i>Sexe</i> : 28H 14F <i>Age</i> : 50,2 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : dyskinésie tardive sévère à 3 mois d'intervalle, âge 18-65 ans, pas de comportements agressif en 6 mois <i>Critères d'exclusion</i> : Comorbidité organique, prescription d'antipsychotiques atypiques, NAP les 6 derniers mois</p>	
Interventions	<p>1. Risperidone : augmentation de 2mg à 6mg en 4 semaines 2. Placébo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score moyen AIMS, pas de réponse clinique <i>Etat mental</i> : BPRS <i>Effets indésirables</i> : ESRS <i>Sortie d'essai</i> : pout toute raison : 7 <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Non	Sans précision
Aveugle	Risque faible	Double, tablettes placebo identiques
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : évaluateur <i>Durée</i> : 50 semaines après 2 semaines de washout <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : patients ambulatoires ou hospitalisés, Cape Town, Afrique du Sud</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie ou trouble schizoaffectif (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 45 <i>Sexe</i> : 29H 16F <i>Age</i> : 49.7 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : critères Schooler&Kane <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique, pathologie psychiatrique instable</p>	
Interventions	<p>1. Quetiapine 400mg/jour (N=22) 2. Haloperidol 10 mg/jour (N=23) Benzodiazépines et anticholinergiques autorisés.</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : réponse cliniquement significative (<50%) <i>Etat mental</i> : PANSS <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison, assumée</p> <p><i>Non exploitables</i> : score moyen ESRS dyskinésie ESRS total Poids</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Risque élevé	Simple, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Incertain	Pas de données quantitatives, sorties précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée, cluster n=6 <i>Aveugle</i> : simple, évaluateur <i>Durée</i> : 24sem <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : Taiwan</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (58), trouble schizoaffectif (2) <i>Nombre</i> : 60 <i>Sexe</i> : 21H 39F <i>Age</i> : m=42.7 ans dans groupe risperidone vs m=48.0 dans groupe olanzapine <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : âge 18-70ans, critères DSM pour dyskinésies tardives, sévérité au moins modérée <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique instable, pathologie neurologique, abus substance</p>	
Interventions	<p>1. Risperidone augmentée selon évaluation clinique m=4.1mg/j 2. Olanzapine augmentée selon évaluation clinique m=12.6mg/j Utilisation anticholinergiques et benzodiazepines</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Amélioration score AIMS > 50% <i>Etat mental</i> : BPRS <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison <i>Non exploitables</i> : CGI ESRS</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Risque élevé	Simple, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Incertain	Pas de données quantitatives

Méthodes	<i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 3 semaines <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : HTC, New-York, NY psychiatric center, Etats-Unis	
Participants :	<i>Diagnostic</i> : schizophrénie <i>Nombre</i> : 52 <i>Sexe</i> : Hommes uniquement <i>Age</i> : 48.1 ans <i>Histoire de la maladie</i> : traitement durant 22.5 ans, patients hospitalisés <i>Critères d'inclusion</i> : dyskinesie tardive selon Simpson Abbreviated Dyskinesia Scale <i>Critères d'exclusion</i> : pathologies somatiques, régime psychiatrique modifié dans les 2 semaines avant inclusion	
Interventions	1. Acides aminés ramifiés : valine, isoleucine, leucine (222mg/kg/j) (n=25) 2. Placebo (n=27) Traitement antérieur inchangé.	
Mesures de sortie	<i>Dyskinésies tardives</i> : nombre de mouvements/4min <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison Pour raisons spécifiques. changement de traitement <i>Non exploitables</i> :	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines <i>Design</i> : parallèle <i>Lieu</i> : Stikland Academic Hospital, Cape Town, Afrique du Sud</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie, trouble schizoaffectif (DSM-IV) <i>Nombre</i> : 84 <i>Sexe</i> : 51H 26F <i>Age</i> : 42.9 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : critère DSM de dyskinesies tardives, CGI\geq3, dose stable de neuroleptiques depuis 6 semaines <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique, abus de substance, traitement par clozapine</p>	
Interventions	<p>1. Acide eicosapentanoïque 2g/jour (42) 2. Placebo (42)</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : réponse cliniquement significative ESRS (\geq30%) <i>Etat mental</i> : réponse > 20% score PANSS <i>Sortie d'essai</i> : nombre total toute raison <i>Non exploitables</i> : Score moyens ESRS, CGI, PANSS</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	Randomisée
Masquage de l'allocation	Risque faible	Traitements et placebo par société indépendante, données sous code
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Incertain	Données quantitatives non disponibles

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines séparées d'un washout de 4 semaines <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : Department of veterans affairs medical Center of Philadelphie (Etats-Unis)</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie (DSM IV-TR) <i>Nombre</i> : 35 <i>Sexe</i> : Hommes seulement <i>Age</i> : 56,4 ans <i>Histoire de la maladie</i> : Durée moyenne de traitement de 30 ans, dyskinésies anciennes (>5 ans chez 83% des patients) <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane à 2 semaines d'intervalle <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique aigue, traitement anticholinergique ou vitamine E, changement de traitement antipsychotique récent</p>	
Interventions	<p>1. Galantamine (8-24 mg) 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : AIMS <i>Etat mental</i> : BPRS, MMSE <i>Effets indésirables</i> : Barnes akathisia scale, Simpson-Angus scale <i>Sortie d'essai</i> : <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée, sans précision
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double, sans précision
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : deux phases de 4 semaines séparées d'une semaine <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : HTC, Beer Sheva Mental Health Center, Israel</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : Schizophrénie, trouble schizoaffectif (DSM-IV), <i>Nombre</i> : 40 <i>Sexe</i> : 26H 14F <i>Age</i> : moyen 47 <i>Histoire de la maladie</i> : Patients hospitalisés <i>Critères d'inclusion</i> : Critère recherche DSM-IV-TR de dyskinésie tardive, CGI ESRS modérée à sévère, pathologie depuis 1 an minimum, psychotropes stables depuis 1 mois, <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique, usage drogue ou alcool</p>	
Interventions	<p>1. Piracétam 4800mg/j (6 gelules) 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : ESRS dyskinésie <i>Effets indésirables</i> : ESRS parkinsonisme <i>Sortie d'essai</i> : pour n'importe quelle raison</p> <p><i>Non exploitables</i> : CGI, amélioration score</p>	
Commentaires		
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée sans précision
Masquage de l'allocation	Risque faible	Patients et évaluateurs ne connaissent pas l'allocation
Aveugle	Risque faible	Double, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai référencées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : Connecticut Mental Health Clinic</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : schizophrénie, trouble schizoaffectif (DSM-IV) (45) trouble de l'humeur (4), autres (1) <i>Nombre</i> : 50 <i>Sexe</i> : 26H 24F <i>Age</i> : 45,1 ans dans groupe intervention, 49,7 ans dans groupe placebo <i>Histoire de la maladie</i> : dyskinésies anciennes (m=8 ans) <i>Critères d'inclusion</i> : critère Glazer-Morgenstern à 1 semaine, pathologie psychiatrique stable, compliants, traitement inchangé depuis 4 semaines <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie somatique instable, grossesse</p>	
Interventions	<p>1. Lévétiacétam augmenté de 500 à 300mg/j par palier de 500mg/sem 2. Placebo</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : AIMS <i>Effets indésirables</i> : Systematic Assessment for Treatment Emergent Events <i>Sortie d'essai</i> : pour toute raison <i>Non exploitables</i> : PANSS, Young mania rating scale (YMRS), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). Heinrich-Carpenter Scale</p>	
Commentaires	<p>Poursuite en ouvert pour 12 semaines Pourcentage d'amélioration, pas d'écart-type distribution finale</p>	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	Comparaison des caractéristiques des groupes de départ
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double sans précision
Données incomplètes	Risque élevé	Pas de données distribution finale

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 4 semaines par phase, 1 semaine de washout <i>Design</i> : crossover <i>Lieu</i> : NS</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : <i>Nombre</i> : 7 <i>Sexe</i> : mixte SP <i>Age</i> : 62,2 ans <i>Histoire de la maladie</i> : <i>Critères d'inclusion</i> : Critères Schooler&Kane, 30 à 80 ans <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie cardiaque, abus de substance, pathologies digestives ou pulmonaire, grossesse</p>	
Interventions	<p>1. Donezepil 10mg 2. Placebo Traitement habituel poursuivi.</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : Amélioration 50% score AIMS Moyenne score AIMS <i>Sortie d'essai</i> : pour n'importe quelle raison <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires	<p>2 patients inclus dans première étude donezepil 5 mg</p>	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Incertain	Randomisée
Masquage de l'allocation	Incertain	Sans précision
Aveugle	Incertain	Double
Données incomplètes	Risque faible	Sorties d'essai précisées

Méthodes	<p><i>Affectation</i> : randomisée <i>Aveugle</i> : double <i>Durée</i> : 12 semaines <i>Design</i> : Parallèle <i>Lieu</i> : HTC, China Veterans Affair, Chine</p>	
Participants :	<p><i>Diagnostic</i> : <i>Nombre</i> : <i>Sexe</i> : Hommes <i>Age</i> : 45.3 ans <i>Histoire de la maladie</i> : schizophrénie depuis 23.2 ans, traitement par antipsychotiques pour 90% des patients dont clozapine 80%. <i>Critères d'inclusion</i> : Dyskinésies (Schooler&Kane), 18 à 60 ans, dose stable de neuroleptiques depuis 4 semaines, durée des symptômes > 1an <i>Critères d'exclusion</i> : pathologie neurologique ou somatique, abus de drogue ou alcool, prise d'anti-oxydants dans les 12 semaines</p>	
Interventions	<p>1. EGb-761 ginkgo biloba 240mg/jour (78) 2. Placebo (79)</p>	
Mesures de sortie	<p><i>Dyskinésies tardives</i> : score AIMS, amélioration 30% <i>Etat mental</i> : score moyen total PANSS <i>Tests cognitifs</i> : Continuous Performance Test 37, Stroop <i>Sortie d'essai</i> : <i>Non exploitables</i> :</p>	
Commentaires	1 semaine préalable simple aveugle par placebo	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Risque faible	Randomisation par ordinateur
Masquage de l'allocation	Risque faible	Protection de la base de données
Aveugle	Risque faible	Double, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Risque faible	Sorties essai précisées

Méthodes	<p>Affectation : protocole de contrebalancement Aveugle : double Durée : 2 évaluations 2 à 12h après intervention, à 24h d'intervalle Design : crossover Lieu : 6 CHU, France</p>	
Participants :	<p>Diagnostic (Indications) : Episode dépressif majeur (6), Schizophrénie (3), trouble désintégréatif de l'enfance (1) Nombre : 10 Sexe : 3H, 7F Age : 45,1 ans (26-69 ans) Histoire de la maladie : Prise de neuroleptiques conventionnels pendant plus de 3 mois arrêtés (4 patients), remplacés par antipsychotique (6). 5 patients sans pathologie psychiatrique. Critères d'inclusion : dyskinésies sévères, persistant au moins 1 an, déjà traitées par clozapine ou tétrabénazine durant 4 semaines Critères d'exclusion :</p>	
Interventions	<p>1. Stimulation pallidale interne bilatérale continue implantée par chirurgie stéréotaxique 2. Stimulation éteinte</p>	
Mesures de sortie	<p>Dyskinésies tardives : Etat mental : Effets indésirables : 2 réinterventions chirurgicales (réimplantation électrode, fixation boîtier sur clavicule) Sortie d'essai : assumée 0</p> <p>Non exploitables : AIMS, ESRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Positive and Negative Syndrome Scale, Mini-Mental State Examination, Mattis Dementia Scale, Frontal Assessment Battery, 26 and Frontal Behavior Scale</p>	
Commentaires	<p>Pas de données disponibles en condition contrôlée</p>	
Risque de biais	Jugement de l'auteur	Description
Randomisation	Elevé	Protocole contrebalancement, sans précision
Dissimulation de l'affectation	Incertain	Activation par infirmière
Aveugle	Risque faible	Double, évaluateur en aveugle
Données incomplètes	Incertain	Effets indésirables décrits, pas de résultats exploitables

BIBLIOGRAPHIE

Adler, L. A., R. Edson, et al. (1998). "Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia." Biol Psychiatry **43**(12): 868-72.

Adler, L. A., J. Rotrosen, et al. (1999). "Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. Veterans Affairs Cooperative Study #394 Study Group." Arch Gen Psychiatry **56**(9): 836-41.

Akyol, O., M. Yanik, et al. (2005). "Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(1): 123-31.

Alabed, S., Y. Latifeh, et al. (2011) "Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000203.pub3.

Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci **12**(10): 366-75.

Alexander, B. and B. C. Lund (1999). Tardive dyskinesia. Clinical Psychopharmacology Seminar. w. v. o. p. Virtual Hospital. University of Iowa.

Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.

Allen, N. C., S. Bagade, et al. (2008). "Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database." Nat Genet **40**(7): 827-34.

Allen, R. M. (1982). "Palliative treatment of tardive dyskinesia with combination of amantadine-neuroleptic administration." Biol Psychiatry **17**(6): 719-27.

Alonso-Frech, F., I. Zamarbide, et al. (2006). "Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Brain **129**(Pt 7): 1748-57.

Alptekin, K. and B. B. Kivircik (2002). "Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia." Int Clin Psychopharmacol **17**(5): 263-4.

Altman, D. G. and J. M. Bland (1996). "Detecting skewness from summary information." BMJ **313**(7066): 1200.

American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC, American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on Tardive dyskinesia. (1992). Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC, American Psychiatric Association.

Anand, V. S. and M. J. Dewan (1996). "Withdrawal-emergent dyskinesia in a patient on risperidone undergoing dosage reduction." Ann Clin Psychiatry **8**(3): 179-82.

Ananth, J., A. Djenderedjian, et al. (1987). "Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia." Current Therapeutic Research **42**(1): 111-114.

Ananth, J. and J. Kenan (1999). "Tardive dyskinesia associated with olanzapine monotherapy." J Clin Psychiatry **60**(12): 870.

Ando, K., N. Takei, et al. (2002). "Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy." Schizophr Res **57**(2-3): 273-9.

Andreassen, O. A., R. J. Ferrante, et al. (1998). "Oral Dyskinesias and striatal lesions in rats after long-term co-treatment with haloperidol and 3-nitropropionic acid." Neuroscience **87**(3): 639-48.

Andreassen, O. A. and H. A. Jorgensen (2000). "Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia?" Prog Neurobiol **61**(5): 525-41.

Angus, S., J. Sugars, et al. (1997). "A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia." J Clin Psychopharmacol **17**(2): 88-91.

Arthur, H., M. L. Dahl, et al. (1995). "Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia." J Clin Psychopharmacol **15**(3): 211-6.

Arvanitis, L. A. and B. G. Miller (1997). "Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group." Biol Psychiatry **42**(4): 233-46.

Bai, Y. M., S. C. Yu, et al. (2005). "Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study." Int Clin Psychopharmacol **20**(2): 79-85.

Bai, Y. M., S. C. Yu, et al. (2003). "Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study." J Clin Psychiatry **64**(11): 1342-8.

Bakker, P. R., P. N. van Harten, et al. (2008). "Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions." Mol Psychiatry **13**(5): 544-56.

Baldessarini, R. J. (1988). "A summary of current knowledge of tardive dyskinesia." Encephale **14 Spec No**: 263-8.

Baldessarini, R. J. and D. Tarsy (1980). "Pathophysiologic basis of tardive dyskinesia." Adv Biochem Psychopharmacol **24**: 451-5.

Barnes, T. R. (1980). "A rating scale for drug-induced akathisia." British Journal of Psychiatry **154**: 672-676.

Bartels, M. and J. Themelis (1983). "Computerized tomography in tardive dyskinesia. Evidence of structural abnormalities in the basal ganglia system." Arch Psychiatr Nervenkr **233(5)**: 371-9.

Bartzokis, G., H. J. Garber, et al. (1990). "MRI in tardive dyskinesia: shortened left caudate T2." Biol Psychiatry **28(12)**: 1027-36.

Bartzokis, G., H. J. Garber, et al. (1990). "MRI in tardive dyskinesia: shortened left caudate T2." Biol Psychiatry **28(12)**: 1027-36.

Basile, V. S., M. Masellis, et al. (2002). "Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy." Hum Mol Genet **11(20)**: 2517-30.

Basile, V. S., V. Ozdemir, et al. (2000). "A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia." Mol Psychiatry **5(4)**: 410-7.

Bassitt, D. P. and L. de Souza Lobo Garcia (2000). "Risperidone-induced tardive dyskinesia." Pharmacopsychiatry **33(4)**: 155-6.

Bassitt, D. P. and M. R. Louza Neto (1998). "Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **248(4)**: 209-11.

Beasley, C. M., M. A. Dellva, et al. (1999). "Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol." Br J Psychiatry **174**: 23-30.

Beckham, B. J. (1981). Lecithin therapy for tardive dyskinesia [dissertation]. North Texas State University.

Bender, D. A. (1999). "Non-nutritional uses of vitamin B6." Br J Nutr **81(1)**: 7-20.

Benes, F. M., P. A. Paskevich, et al. (1983). "Haloperidol-induced plasticity of axon terminals in rat substantia nigra." Science **221(4614)**: 969-71.

Bergin, J., R. Kitchin, et al. (1992). "Predictors of the course of tardive dyskinesia in patients receiving neuroleptics." Biological Psychiatry **32**: 582-594.

Bergman, J., T. Dwolatzky, et al. (2005). "Beneficial effect of donepezil in the treatment of elderly patients with tardive movement disorders." J Clin Psychiatry **66**(1): 107-10.

Berry, K., R. Drake, et al. (2007). "Orofacial dyskinesia, frontal lobe dysfunction, and coping in older people with psychosis." Am J Geriatr Psychiatry **15**(9): 800-6.

Bertilsson, L., J. A. Carrillo, et al. (1994). "Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test." Br J Clin Pharmacol **38**(5): 471-3.

Bertilsson, L., M. L. Dahl, et al. (2002). "Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs." Br J Clin Pharmacol **53**(2): 111-22.

Bhoopathi Paranthaman, S. and K. Soares-Weiser (2006) "Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000205.pub2.

Blanchet, P. J., O. Abdillahi, et al. (2004). "Prevalence of spontaneous oral dyskinesia in the elderly: a reappraisal." Mov Disord **19**(8): 892-6.

Blomstrand, E. and E. A. Newsholme (1992). "Effect of branched-chain amino acid supplementation on the exercise-induced change in aromatic amino acid concentration in human muscle." Acta Physiol Scand **146**(3): 293-8.

Bockenheimer, S. and G. Lucius (1976). "[Deanol in tardive dyskinesia: a double-blind study (author's transl)]." Arch Psychiatr Nervenkr **222**(1): 69-75.

Boks, M. P., P. F. Liddle, et al. (2004). "Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia." Acta Psychiatr Scand **110**(1): 29-35.

Bona, J. R. (2006). "Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam: a case series." J Clin Psychopharmacol **26**(2): 215-6.

Bouchard, R. H., C. Merette, et al. (2000). "Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. The Quebec Schizophrenia Study Group." J Clin Psychopharmacol **20**(3): 295-304.

Briggs, D. E. and J. A. French (2004). "Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients." Expert Opin Drug Saf **3**(5): 415-24.

Brown, K., A. Reid, et al. (1998). "Vitamin E, lipids, and lipid peroxidation products in tardive dyskinesia." Biol Psychiatry **43**(12): 863-7.

Brown, P. and S. C. Funk (1986). "Tardive dyskinesia: barriers to the professional recognition of an iatrogenic disease." J Health Soc Behav **27**(2): 116-32.

Buckley, P., E. O'Callaghan, et al. (1995). "Basal ganglia T2 relaxation times in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study in relation to tardive dyskinesia." Psychiatry Res **61**(2): 95-102.

Burke, R. E., S. Fahn, et al. (1982). "Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs." Neurology **32**(12): 1335-46.

Burner, M., C. Giroux, et al. (1989). "Preliminary observations on the therapeutic action of progabide in tardive dyskinesia." Brain Dysfunction **2**(6): 289-296.

Buruma, O. J., R. A. Roos, et al. (1982). "Tiapride in the treatment of tardive dyskinesia." Acta Neurol Scand **65**(1): 38-44.

Bymaster, F. P., S. K. Hemrick-Luecke, et al. (1996). "Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats." Psychopharmacology (Berl) **124**(1-2): 87-94.

Cabrini, L., R. Bergami, et al. (1998). "Vitamin B6 deficiency affects antioxidant defences in rat liver and heart." Biochem Mol Biol Int **46**(4): 689-97.

Cadet, J. L. and T. L. Braun (1986). "Naltrexone inhibits the persistent spasmodic dyskinesia induced by chronic intraperitoneal administration of iminodipropionitrile (IDPN)." Neuropeptides **8**(1): 87-91.

Cadet, J. L. and J. B. Lohr (1989). "Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders. Evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E." Ann N Y Acad Sci **570**: 176-85.

Caroff, S. N., E. C. Campbell, et al. (2001). "Treatment of tardive dyskinesia with donepezil." J Clin Psychiatry **62**(2): 128-9.

Caroff, S. N., R. Martine, et al. (2006). "Treatment of levodopa-induced dyskinesias with donepezil." Parkinsonism Relat Disord **12**(4): 261-3.

Caroff, S. N., P. Walker, et al. (2007). "Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial." J Clin Psychiatry **68**(3): 410-5.

Carrillo, J. A., A. G. Herraiz, et al. (2003). "Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine." J Clin Psychopharmacol **23**(2): 119-27.

Casey, D. E. (1988). "Affective disorders and tardive dyskinesia." Encephale **14 Spec No**: 221-6.

Casey, D. E. (1995). "The effects of D1 (NNC 22-0215) and D2 (haloperidol) antagonists in a chronic double-blind placebo controlled trial in cebus monkeys." Psychopharmacology (Berl) **121(3)**: 289-93.

Casey, D. E. (2000). "Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models." J Clin Psychiatry **61 Suppl 4**: 5-9.

Casey, D. E. (2004). "Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders." J Clin Psychiatry **65 Suppl 9**: 25-8.

Cassady, S. L., G. K. Thaker, et al. (1997). "The Maryland Psychiatric Research Center scale and the characterization of involuntary movements." Psychiatry Res **70(1)**: 21-37.

Centorrino, F., M. Eakin, et al. (2002). "Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989." Am J Psychiatry **159(11)**: 1932-5.

Chakos, M. H., J. M. Alvir, et al. (1996). "Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **53(4)**: 313-9.

Chan, H. Y., S. C. Chiang, et al. (2010). "A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **71(9)**: 1226-33.

Chatterjee, A., M. Chakos, et al. (1995). "Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients." Am J Psychiatry **152(12)**: 1724-9.

Chen, C. H., F. C. Wei, et al. (1997). "Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia." Biol Psychiatry **41(7)**: 827-9.

Chen, J. Y., Y. M. Bai, et al. (2001). "Risperidone for tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **158(11)**: 1931-2.

Chong, S. A., G. Remington, et al. (1999). "Risperidone treatment of tardive dyskinesia and dystonia." J Clin Psychiatry **60(5)**: 340-1.

Chong, S. A., E. C. Tan, et al. (2003). "Smoking and tardive dyskinesia: lack of involvement of the CYP1A2 gene." J Psychiatry Neurosci **28(3)**: 185-9.

Chong, S. A., E. C. Tan, et al. (2003). "Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **116B**(1): 51-4.

Chouinard, G. (1995). "Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study." J Clin Psychopharmacol **15**(1 Suppl 1): 36S-44S.

Chouinard, G. (2004). "New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **65 Suppl 9**: 9-15.

Chouinard, G. (2006). "Interrelations between psychiatric symptoms and drug-induced movement disorder." J Psychiatry Neurosci **31**(3): 177-80.

Chouinard, G. and H. C. Margolese (2005). "Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)." Schizophr Res **76**(2-3): 247-65.

Chouinard, G., A. Ross-Chouinard, et al. (1980). "Extrapyramidal Symptom Rating Scale." Can J Neurol Sci **7**: 234.

Christensen, E., J. E. Moller, et al. (1970). "Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia." Acta Psychiatr Scand **46**(1): 14-23.

Cookson, I. B. (1987). "The effects of a 50% reduction of cis(z)-flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime." Int Clin Psychopharmacol **2**(2): 141-9.

Correll, C. U., S. Leucht, et al. (2004). "Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies." Am J Psychiatry **161**(3): 414-25.

Correll, C. U. and E. M. Schenk (2008). "Tardive dyskinesia and new antipsychotics." Curr Opin Psychiatry **21**(2): 151-6.

Cowen, M. A., M. Green, et al. (1997). "A treatment for tardive dyskinesia and some other extrapyramidal symptoms." J Clin Psychopharmacol **17**(3): 190-3.

Coyle, J. and P. Kershaw (2001). "Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **49**(3): 289-99.

Crane, G. E. (1968). "Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature." Am J Psychiatry **124**(8): Suppl:40-8.

Crane, G. E. (1973). "Is tardive dyskinesia a drug effect?" Am J Psychiatry **130**(9): 1043-4.

Crane, G. E. and E. R. Naranjo (1971). "Motor disorders induced by neuroleptics: a proposed new classification." Arch Gen Psychiatry **24**(2): 179-84.

Csernansky, J. G., U. Tacke, et al. (1988). "The effect of benzodiazepines on tardive dyskinesia symptoms." J Clin Psychopharmacol **8**(2): 154-5.

Dalgalarrondo, P. and W. F. Gattaz (1994). "Basal ganglia abnormalities in tardive dyskinesia. Possible relationship with duration of neuroleptic treatment." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **244**(5): 272-7.

Damier, P., S. Thobois, et al. (2007). "Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia." Arch Gen Psychiatry **64**(2): 170-6.

de Leon, J., M. T. Susce, et al. (2005). "Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness." J Clin Psychopharmacol **25**(5): 448-56.

de Montigny, C., G. Chouinard, et al. (1979). "Ineffectiveness of deanol in tardive dyskinesia: a placebo controlled study." Psychopharmacology (Berl) **65**(3): 219-23.

De Reuck, J. and B. Van Vleymen (1999). "The clinical safety of high-dose piracetam-its use in the treatment of acute stroke." Pharmacopsychiatry **32 Suppl 1**: 33-7.

Delfs, J. M., V. M. Ciaramitaro, et al. (1996). "Unilateral nigrostriatal lesions induce a bilateral increase in glutamate decarboxylase messenger RNA in the reticular thalamic nucleus." Neuroscience **71**(2): 383-95.

DeLong, M. R. (1990). "Primate models of movement disorders of basal ganglia origin." Trends Neurosci **13**(7): 281-5.

DeVeough-Geiss, J. and L. Manion (1978). "High-dose pyridoxine in tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **39**(6): 573-5.

Dickson, P. R., C. G. Lang, et al. (1994). "Oral stereotypy induced by amphetamine microinjection into striatum: an anatomical mapping study." Neuroscience **61**(1): 81-91.

Dimova, A. (2003). "The range of therapeutic efficacy of atypical antipsychotics: a critical evaluation." Med Hypotheses **61**(2): 259-64.

Dolder, C. R. and D. V. Jeste (2003). "Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients." Biol Psychiatry **53**(12): 1142-5.

Dolzan, V., B. K. Plesnicar, et al. (2007). "Polymorphisms in dopamine receptor DRD1 and DRD2 genes and psychopathological and extrapyramidal symptoms in patients on

- long-term antipsychotic treatment." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **144B**(6): 809-15.
- Donner, A. and N. Klar (2002). "Issues in the meta-analysis of cluster randomized trials." Stat Med **21**(19): 2971-80.
- Dorado, P., M. Caceres, et al. (2005). "Development of a PCR-based strategy for CYP2D6 genotyping including gene multiplication of worldwide potential use." Biotechniques **39**(10 Suppl): S571-4.
- Dorevitch, A., M. Kallian, et al. (1997). "Treatment of long-term tardive dyskinesia with vitamin E." Biol Psychiatry **41**(1): 114-6.
- Dorevitch, A., V. Lerner, et al. (1997). "Lack of effect of vitamin E on serum creatine phosphokinase in patients with long-term tardive dyskinesia." Int Clin Psychopharmacol **12**(3): 171-3.
- Double, D. B., G. C. Warren, et al. (1993). "Efficacy of maintenance use of anticholinergic agents." Acta Psychiatr Scand **88**(5): 381-4.
- Driscoll, M. D., G. Sathya, et al. (1998). "Sequence requirements for estrogen receptor binding to estrogen response elements." J Biol Chem **273**(45): 29321-30.
- Egan, M. F., J. Apud, et al. (1997). "Treatment of tardive dyskinesia." Schizophr Bull **23**(4): 583-609.
- Egan, M. F., Y. Hurd, et al. (1996). "Pharmacological and neurochemical differences between acute and tardive vacuous chewing movements induced by haloperidol." Psychopharmacology (Berl) **127**(4): 337-45.
- Egan, M. F., Y. Hurd, et al. (1994). "Alterations in mRNA levels of D2 receptors and neuropeptides in striatonigral and striatopallidal neurons of rats with neuroleptic-induced dyskinesias." Synapse **18**(3): 178-89.
- Egan, M. F., Y. Hurd, et al. (1994). "Alterations in mRNA levels of D2 receptors and neuropeptides in striatonigral and striatopallidal neurons of rats with neuroleptic-induced dyskinesias." Synapse **18**(3): 178-89.
- Egan, M. F., T. M. Hyde, et al. (2001). "Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **158**(11): 1827-34.
- Egan, M. F., M. Kojima, et al. (2003). "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function." Cell **112**(2): 257-69.

Elkashef, A. M., R. W. Buchanan, et al. (1994). "Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study." Am J Psychiatry **151**(5): 752-5.

Ellenbroek, B. A. (1993). "Treatment of schizophrenia: a clinical and preclinical evaluation of neuroleptic drugs." Pharmacol Ther **57**(1): 1-78.

El-Sayeh Hany George, G., P. Lyra da Silva Joao, et al. (2006) "Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000458.pub2.

Emsley, R., C. Myburgh, et al. (2002). "Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia." Am J Psychiatry **159**(9): 1596-8.

Emsley, R., D. J. Niehaus, et al. (2006). "The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial." Schizophr Res **84**(1): 112-20.

Emsley, R., P. Oosthuizen, et al. (2003). "Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia." CNS Drugs **17**(15): 1081-91.

Emsley, R., H. J. Turner, et al. (2004). "A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **65**(5): 696-701.

Escames, G., D. Acuna Castroviejo, et al. (1996). "Melatonin-dopamine interaction in the striatal projection area of sensorimotor cortex in the rat." Neuroreport **7**(2): 597-600.

Factor, S. A. (2002). "Pharmacology of atypical antipsychotics." Clin Neuropharmacol **25**(3): 153-7.

Farah, A. (2001). "Reduction of tardive dyskinesia with quetiapine." Schizophr Res **47**(2-3): 309-10.

Faurbye, A., P. J. Rasch, et al. (1964). "Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychoses." Acta Psychiatr Scand **40**: 10-27.

Feltner, D. E. and M. Hertzman (1993). "Progress in the treatment of tardive dyskinesia: theory and practice." Hosp Community Psychiatry **44**(1): 25-34.

Fenton, W. S. (2000). "Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia." J Clin Psychiatry **61 Suppl 4**: 10-4.

Fenton, W. S., C. R. Blyler, et al. (1997). "Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients." Br J Psychiatry **171**: 265-8.

Fernandez, H. H., B. Krupp, et al. (2001). "The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up." Neurology **56**(6): 805-7.

Fibiger, H. C. and K. G. Lloyd (1984). "Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: The GABA hypothesis." Trends in Neurosciences **7**: 462-464.

Fisk, G. G. and S. M. York (1987). "The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia--revisited." Br J Psychiatry **150**: 542-6.

Fourie, J., C. J. Oleschuk, et al. (2002). "The effect of functional groups on reduction and activation of quinone bioreductive agents by DT-diaphorase." Cancer Chemother Pharmacol **49**(2): 101-10.

Friedman, J. H. (2004). "Historical perspective on movement disorders." J Clin Psychiatry **65 Suppl 9**: 3-8.

Friedman, J. H. and M. Ambler (1990). "A case of senile chorea." Mov Disord **5**(3): 251-3.

Ganzini, L., D. E. Casey, et al. (1992). "Tardive dyskinesia and diabetes mellitus." Psychopharmacol Bull **28**(3): 281-6.

Gao, X. M., T. Hashimoto, et al. (1997). "The dose-response characteristics of rat oral dyskinesias with chronic haloperidol or clozapine administration." J Neural Transm **104**(1): 97-104.

Gao, X. M., T. Kakigi, et al. (1994). "Tiagabine inhibits haloperidol-induced oral dyskinesias in rats." J Neural Transm Gen Sect **95**(1): 63-9.

Gao, X. M., K. Sakai, et al. (1998). "Chronic olanzapine or sertindole treatment results in reduced oral chewing movements in rats compared to haloperidol." Neuropsychopharmacology **19**(5): 428-33.

Garcia, L., G. D'Alessandro, et al. (2005). "Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons." J Neurophysiol **94**(6): 3662-9.

Gardner, D. M., R. J. Baldessarini, et al. (2005). "Modern antipsychotic drugs: a critical overview." CMAJ **172**(13): 1703-11.

Gardos, G., J. O. Cole, et al. (1984). "Anticholinergic challenge and neuroleptic withdrawal. Changes in dyskinesia and symptom measures." Arch Gen Psychiatry **41**(11): 1030-5.

Gardos, G., J. O. Cole, et al. (1987). "Clinical forms of severe tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **144**(7): 895-902.

Gardos, G., J. O. Cole, et al. (1994). "Global diagnostic ratings compared to DSM-III-R diagnoses in early dyskinesia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **18**(2): 295-310.

Gardos, G., J. O. Cole, et al. (1978). "Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs." Am J Psychiatry **135**(11): 1321-4.

Gelenberg, A. J., D. J. Dorer, et al. (1990). "A crossover study of lecithin treatment of tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **51**(4): 149-53.

George, J., S. Pridmore, et al. (1981). "Double blind controlled trial of deanol in tardive dyskinesia." Aust N Z J Psychiatry **15**(1): 68-71.

Gerlach, J. and D. E. Casey (1988). "Tardive dyskinesia." Acta Psychiatr Scand **77**(4): 369-78.

Gerlach, J., T. Rye, et al. (1978). "Effect of baclofen on tardive dyskinesia." Psychopharmacology (Berl) **56**(2): 145-51.

Gharabawi, G. M., C. A. Bossie, et al. (2005). "Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia." Schizophr Res **77**(2-3): 119-28.

Gilbert, P. L., M. J. Harris, et al. (1995). "Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature." Arch Gen Psychiatry **52**(3): 173-88.

Glatt, S. J., S. V. Faraone, et al. (2003). "Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies." Am J Psychiatry **160**(3): 469-76.

Glazer, W. M. (2000). "Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics." J Clin Psychiatry **61 Suppl 4**: 21-6.

Glazer, W. M. (2000). "Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics." J Clin Psychiatry **61 Suppl 4**: 15-20.

Glazer, W. M. and H. Hafez (1990). "A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia." Schizophr Res **3**(5-6): 315-20.

Glazer, W. M., H. Morgenstern, et al. (1993). "Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications." J Clin Psychiatry **54**(4): 133-9.

Glazer, W. M., F. Naftolin, et al. (1985). "Estrogen replacement and tardive dyskinesia." Psychoneuroendocrinology **10**(3): 345-50.

Glenthøj, B., R. Hemmingsen, et al. (1990). "Intermittent versus continuous neuroleptic treatment in a rat model." Eur J Pharmacol **190**(3): 275-86.

Glenthøj, B., J. Mogensen, et al. (1993). "Electrical sensitization of the meso-limbic dopaminergic system in rats: a pathogenetic model for schizophrenia." Brain Res **619**(1-2): 39-54.

Glick, I. D., S. R. Murray, et al. (2001). "Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations." J Psychiatr Res **35**(3): 187-91.

Goff, D. C., J. Hennen, et al. (2002). "Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine." Biol Psychiatry **51**(6): 493-7.

Gold, J. M., M. F. Egan, et al. (1991). "Tardive dyskinesia: neuropsychological, computerized tomographic, and psychiatric symptom findings." Biol Psychiatry **30**(6): 587-99.

Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." Am J Psychiatry **160**(4): 636-45.

Granholm, E., G. Bartzokis, et al. (1993). "Preliminary associations between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times, and tardive dyskinesia in schizophrenia." Psychiatry Res **50**(1): 33-44.

Graybiel, A. M., T. Aosaki, et al. (1994). "The basal ganglia and adaptive motor control." Science **265**(5180): 1826-31.

Greenberg, D. B. and G. B. Murray (1981). "Hyperventilation as a variant of tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **42**(10): 401-3.

Greil, W., H. Haag, et al. (1984). "Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study." Br J Psychiatry **145**: 304-10.

Griggs, R. C., W. K. Engel, et al. (1970). "Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis. Prevention of attacks and improvement of persistent weakness." Ann Intern Med **73**(1): 39-48.

Grimm, J. W., M. A. Chapman, et al. (2001). "Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats." Synapse **39**(1): 51-7.

Gulliford, M. C., O. C. Ukoumunne, et al. (1999). "Components of variance and intraclass correlations for the design of community-based surveys and intervention studies: data from the Health Survey for England 1994." Am J Epidemiol **149**(9): 876-83.

Gunne, L. M., U. Andersson, et al. (1986). "Spontaneous chewing movements in rats during acute and chronic antipsychotic drug administration." Pharmacol Biochem Behav **25**(4): 897-901.

Gunne, L. M., S. E. Bachus, et al. (1988). "Oral movements induced by interference with nigral GABA neurotransmission: relationship to tardive dyskinesias." Exp Neurol **100**(3): 459-69.

Gutierrez-Esteinou, R. and J. A. Grebb (1997). "Risperidone: an analysis of the first three years in general use." Int Clin Psychopharmacol **12 Suppl 4**: S3-10.

Guy, W. E. (1976). Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of extramural Research Programs.

Hall, H., G. Sedvall, et al. (1994). "Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain." Neuropsychopharmacology **11**(4): 245-56.

Hall, R. C. (1995). "Global assessment of functioning. A modified scale." Psychosomatics **36**(3): 267-75.

Halliday, J., S. Farrington, et al. (2002). "Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders. 20-year review." Br J Psychiatry **181**: 422-7.

Hamdi, A. (1998). "Melatonin administration increases the affinity of D2 dopamine receptors in the rat striatum." Life Sci **63**(23): 2115-20.

Hamid, E. H., T. M. Hyde, et al. (1998). "Failure to down regulate NMDA receptors in the striatum and nucleus accumbens associated with neuroleptic-induced dyskinesia." Brain Res **796**(1-2): 291-5.

Hanson, D. R. and Gottesman, II (2005). "Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis." BMC Med Genet **6**: 7.

Hardoy, M. C., M. G. Carta, et al. (2003). "Gabapentin in antipsychotic-induced tardive dyskinesia: results of 1-year follow-up." J Affect Disord **75**(2): 125-30.

- Harper, A. E., R. H. Miller, et al. (1984). "Branched-chain amino acid metabolism." Annu Rev Nutr **4**: 409-54.
- Harrison, P. J. and E. M. Tunbridge (2008). "Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders." Neuropsychopharmacology **33**(13): 3037-45.
- Hartvig, P., M. Bergstrom, et al. (2001). "Use of positron emission tomography in analysing receptor function in vivo." Toxicol Lett **120**(1-3): 243-51.
- Harvey, I., M. A. Ron, et al. (1991). "MRI in schizophrenia: basal ganglia and white matter T1 times." Psychol Med **21**(3): 587-98.
- Hashimoto, T., D. E. Ross, et al. (1998). "Mixture in the distribution of haloperidol-induced oral dyskinesias in the rat supports an animal model of tardive dyskinesia." Psychopharmacology (Berl) **137**(2): 107-12.
- Hawkins, K. A., D. Dean, et al. (2004). "Alternative forms of the Rey Auditory Verbal Learning Test: a review." Behav Neurol **15**(3-4): 99-107.
- Hayashi, T., N. Yokota, et al. (1997). "Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study." Int Clin Psychopharmacol **12**(4): 199-205.
- Hebenstreit, G. F., H. Hoffmann, et al. (1986). "[Beta blockade with celiprolol in tardive dyskinesia patients treated with neuroleptics]." Wien Klin Wochenschr **98**(12): 388-92.
- Hedges, L. V. and I. Olkin (1985). Statistical methods for meta-analysis. Orlando, Academic Press.
- Herran, A. and J. L. Vazquez-Barquero (1999). "Tardive dyskinesia associated with olanzapine." Ann Intern Med **131**(1): 72.
- Higgins, J. P. T. and S. Green (2009). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2, The Cochrane Collaboration.
- Hitzeroth, A., D. J. Niehaus, et al. (2007). "Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **31**(3): 664-72.
- Holt, D. J., M. M. Herman, et al. (1999). "Evidence for a deficit in cholinergic interneurons in the striatum in schizophrenia." Neuroscience **94**(1): 21-31.

Hori, H., O. Ohmori, et al. (2000). "Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia." Neuropsychopharmacology **23**(2): 170-7.

Horrobin, D. F. (1998). "The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia." Schizophr Res **30**(3): 193-208.

Howes, O. D. and S. Kapur (2009). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway." Schizophr Bull **35**(3): 549-62.

Huang, N. Y. and R. M. Kostrzewa (1994). "Persistent oral dyskinesias in haloperidol-withdrawn neonatal 6-hydroxydopamine-lesioned rats." Eur J Pharmacol **271**(2-3): 433-7.

Huang, N. Y., R. M. Kostrzewa, et al. (1997). "Persistent spontaneous oral dyskinesias in haloperidol-withdrawn rats neonatally lesioned with 6-hydroxydopamine: absence of an association with the Bmax for [3H]raclopride binding to neostriatal homogenates." J Pharmacol Exp Ther **280**(1): 268-76.

Hunter, R., W. Blackwood, et al. (1968). "Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication." J Neurol Sci **7**(2): 263-73.

Iakimovskii, A. F. and I. V. Bobrova (1991). "[Neuromotor dyskinesia occurring during repeated injections of enkephalins into the rat striatum]." Patol Fiziol Eksp Ter(6): 20-2.

Ichikawa, J., J. Dai, et al. (2002). "Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum." Neuropsychopharmacology **26**(3): 325-39.

Ismail, B., E. Cantor-Graae, et al. (2001). "Neurodevelopmental origins of tardive dyskinesia in schizophrenia patients and their siblings." Schizophr Bull **27**(4): 629-41.

Jaanson, P., T. Marandi, et al. (2002). "Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype." Psychopharmacology (Berl) **162**(1): 67-73.

Jabben, N., J. van Os, et al. (2007). "Cognitive alterations in groups at risk for psychosis: neutral markers of genetic risk or indicators of social disability?" Acta Psychiatr Scand **116**(4): 253-62.

Jackson, I. V. (1978). "Cholinergic enhancement in tardive dyskinesia." Current Therapeutic Research **24**(6): 725-733.

Jackson, I. V., E. A. Nuttall, et al. (1979). "Treatment of tardive dyskinesia with lecithin." Am J Psychiatry **136**(11): 1458-60.

Jankovic, J. and J. Beach (1997). "Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders." Neurology **48**(2): 358-62.

Jankovic, J., D. G. Glaze, et al. (1984). "Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome." Neurology **34**(5): 688-92.

Jankovic, J. and J. Orman (1988). "Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias." Neurology **38**(3): 391-4.

Janowsky, D. S., M. K. el-Yousef, et al. (1972). "Effects of amantadine on tardive dyskinesia and pseudo-parkinsonism." N Engl J Med **286**(14): 785.

Jenner, P. and C. D. Marsden (1986). "The actions of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in animals as a model of Parkinson's disease." J Neural Transm Suppl **20**: 11-39.

Jeste, D. V. (2000). "Tardive dyskinesia in older patients." J Clin Psychiatry **61 Suppl 4**: 27-32.

Jeste, D. V. (2004). "Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults." J Clin Psychiatry **65 Suppl 9**: 21-4.

Jeste, D. V. and M. P. Caligiuri (1993). "Tardive dyskinesia." Schizophr Bull **19**(2): 303-15.

Jeste, D. V., M. P. Caligiuri, et al. (1995). "Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients." Arch Gen Psychiatry **52**(9): 756-65.

Jeste, D. V., J. P. Lacro, et al. (1999). "Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients." J Am Geriatr Soc **47**(6): 716-9.

Jeste, D. V., J. B. Lohr, et al. (1988). "Pharmacological treatments of tardive dyskinesia in the 1980s." J Clin Psychopharmacol **8**(4 Suppl): 38S-48S.

Jeste, D. V., J. B. Lohr, et al. (1992). "Study of neuropathologic changes in the striatum following 4, 8 and 12 months of treatment with fluphenazine in rats." Psychopharmacology (Berl) **106**(2): 154-60.

Jeste, D. V., S. G. Potkin, et al. (1979). "Tardive dyskinesia--reversible and persistent." Arch Gen Psychiatry **36**(5): 585-90.

Jeste, D. V. and R. J. Wyatt (1981). "Changing epidemiology of tardive dyskinesia: an overview." Am J Psychiatry **138**(3): 297-309.

Jeste, D. V. and R. J. Wyatt (1982). "Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. Two decades of experience." Arch Gen Psychiatry **39**(7): 803-16.

Kabes, J., J. Sikora, et al. (1983). "[Effectiveness of piracetam in tardive dyskinesia - double-blind cross-over controlled trial with a placebo]." Cesk Psychiatr **79**(5): 339-45.

Kaiser, R., P. B. Tremblay, et al. (2002). "Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia." Mol Psychiatry **7**(7): 695-705.

Kane, J. M. (1985). "Compliance issues in outpatient treatment." J Clin Psychopharmacol **5**(3 Suppl): 22S-27S.

Kane, J. M. (1999). "Tardive dyskinesia in affective disorders." J Clin Psychiatry **60 Suppl 5**: 43-7; discussion 48-9.

Kane, J. M. (2004). "Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence." J Clin Psychiatry **65 Suppl 9**: 16-20.

Kane, J. M., A. Rifkin, et al. (1983). "Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates." Arch Gen Psychiatry **40**(8): 893-6.

Kane, J. M. and J. M. Smith (1982). "Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979." Arch Gen Psychiatry **39**(4): 473-81.

Kane, J. M., M. Woerner, et al. (1986). "Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia." Psychopharmacol Bull **22**(1): 254-8.

Kane, J. M., M. G. Woerner, et al. (1993). "Does clozapine cause tardive dyskinesia?" J Clin Psychiatry **54**(9): 327-30.

Kaneda, H., O. Shirakawa, et al. (1992). "Co-administration of progabide inhibits haloperidol-induced oral dyskinesias in rats." Eur J Pharmacol **212**(1): 43-9.

Kang, S. G., J. E. Choi, et al. (2008). "No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(6): 1545-8.

Kang, S. G., J. E. Choi, et al. (2008). "Manganese superoxide dismutase gene Ala-9Val polymorphism might be related to the severity of abnormal involuntary movements in Korean schizophrenic patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(8): 1844-7.

Kang, S. G., H. J. Lee, et al. (2009). "Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia." Hum Psychopharmacol **24**(1): 55-60.

Kang, U. J., R. E. Burke, et al. (1986). "Natural history and treatment of tardive dystonia." Mov Disord **1**(3): 193-208.

Kapitany, T., K. Meszaros, et al. (1998). "Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia." Schizophr Res **32**(2): 101-6.

Kapur, S. and G. Remington (1996). "Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia." Am J Psychiatry **153**(4): 466-76.

Kapur, S., G. Remington, et al. (1996). "High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study." Am J Psychiatry **153**(7): 948-50.

Kapur, S. and P. Seeman (2001). "Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis." Am J Psychiatry **158**(3): 360-9.

Kapur, S., R. Zipursky, et al. (2000). "Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(4): 514-20.

Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophr Bull **13**(2): 261-76.

Kazamatsuri, H., C. Chien, et al. (1972). "Treatment of tardive dyskinesia. II. Short-term efficacy of dopamine-blocking agents haloperidol and thiopropazate." Arch Gen Psychiatry **27**(1): 100-3.

Kazamatsuri, H., C. P. Chien, et al. (1973). "Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine." Am J Psychiatry **130**(4): 479-83.

Kelley, A. E., V. P. Bakshi, et al. (1989). "Cholinergic stimulation of the ventrolateral striatum elicits mouth movements in rats: pharmacological and regional specificity." Psychopharmacology (Berl) **99**(4): 542-9.

Kelley, J. J. and R. C. Roberts (2004). "Effects of haloperidol on cholinergic striatal interneurons: relationship to oral dyskinesias." J Neural Transm **111**(8): 1075-91.

Khan, B. U. (1997). "Brief report: risperidone for severely disturbed behavior and tardive dyskinesia in developmentally disabled adults." J Autism Dev Disord **27**(4): 479-89.

Khot, V. and R. J. Wyatt (1991). "Not all that moves is tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **148**(5): 661-6.

Kinon, B. J., D. V. Jeste, et al. (2004). "Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **28**(6): 985-96.

Klawans, H. L., Jr. and R. Rubovits (1972). "An experimental model of tardive dyskinesia." J Neural Transm **33**(3): 235-46.

Kline, N. S. (1968). "Chlorpromazine in chronic schizophrenia." Br J Psychiatry **114**(507): 243-4.

Klitgaard, H., A. Matagne, et al. (2003). "Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy." Seizure **12**(2): 92-100.

Knable, M. B., T. M. Hyde, et al. (1994). "Quantitative autoradiography of striatal dopamine D1, D2 and re-uptake sites in rats with vacuous chewing movements." Brain Res **646**(2): 217-22.

Kocher, R., V. Hobi, et al. (1980). "[Treatment with dimethylaminoethanol (deanol) in neuroleptic induced tardive dyskinesia]." Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr **126**(1): 103-9.

Kojima, T., T. Yamauchi, et al. (1992). "Treatment of tardive dyskinesia with ceruletide: a double-blind, placebo-controlled study." Psychiatry Res **43**(2): 129-36.

Konitsiotis, S., S. Pappa, et al. (2006). "Levetiracetam in tardive dyskinesia: an open label study." Mov Disord **21**(8): 1219-21.

Kopala, L. C. and W. G. Honer (1994). "Schizophrenia and severe tardive dyskinesia responsive to risperidone." J Clin Psychopharmacol **14**(6): 430-1.

Koskiniemi, M., B. Van Vleymen, et al. (1998). "Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo." J Neurol Neurosurg Psychiatry **64**(3): 344-8.

Kostrzewa, R. M., N. Y. Huang, et al. (2007). "Modeling tardive dyskinesia: predictive 5-HT_{2C} receptor antagonist treatment." Neurotox Res **11**(1): 41-50.

Krebs, M. O. (1997). "Aspects cliniques des dyskinesies tardives liées aux neuroleptiques." Neuro-psy **12**(4): 556-561.

Kubicki, M., R. McCarley, et al. (2007). "A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia." J Psychiatr Res **41**(1-2): 15-30.

Lai, I. C., G. H. Mo, et al. (2011). "Analysis of genetic variations in the dopamine D1 receptor (DRD1) gene and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia." Eur J Clin Pharmacol **67**(4): 383-8.

Lajeunesse, C. and A. Villeneuve (1989). "[Tardive dyskinesia. After more than 2 decades]." Encephale **15**(5): 471-85.

Lane, R. D., W. M. Glazer, et al. (1985). "Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale." J Nerv Ment Dis **173**(6): 353-7.

Larach, V. W., R. T. Zamboni, et al. (1997). "New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up." Schizophr Res **28**(2-3): 231-46.

Lattuada, E., R. Cavallaro, et al. (2004). "Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment." Int J Neuropsychopharmacol **7**(4): 489-93.

Lee, J. G., B. S. Shin, et al. (2007). "Clinical effectiveness of the Kampo medicine kamishoyosan for adjunctive treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a 16-week open trial." Psychiatry Clin Neurosci **61**(5): 509-14.

Lemmens, P., M. Brecher, et al. (1999). "A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms." Acta Psychiatr Scand **99**(3): 160-70.

Lerer, B., R. H. Segman, et al. (2002). "Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism." Neuropsychopharmacology **27**(1): 105-19.

Lerer, B., R. H. Segman, et al. (2005). "Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype." Int J Neuropsychopharmacol **8**(3): 411-25.

Lerner, V., A. Kaptan, et al. (1999). "Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study." Clin Neuropharmacol **22**(4): 241-3.

Lerner, V. and M. Liberman (1998). "Movement disorders and psychotic symptoms treated with pyridoxine: a case report." J Clin Psychiatry **59**(11): 623-4.

Lerner, V., C. Miodownik, et al. (2007). "Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study." J Clin Psychiatry **68**(11): 1648-54.

Lerner, V., C. Miodownik, et al. (2001). "Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study." Am J Psychiatry **158**(9): 1511-4.

Leucht, S., K. Wahlbeck, et al. (2003). "New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis." Lancet **361**(9369): 1581-9.

Leung, J. G. and E. L. Breden "Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia." Ann Pharmacother **45**(4): 525-31.

Lewin, G. R. and Y. A. Barde (1996). "Physiology of the neurotrophins." Annu Rev Neurosci **19**: 289-317.

Li, X. M., A. V. Juorio, et al. (1999). "A new mechanism for the actions of olanzapine." Can J Psychiatry **44**(6): 605-6.

Li, X. M., K. W. Perry, et al. (1998). "Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum." Psychopharmacology (Berl) **136**(2): 153-61.

Libov, I., C. Miodownik, et al. (2007). "Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study." J Clin Psychiatry **68**(7): 1031-7.

Lieberman, J. A., B. L. Saltz, et al. (1991). "The effects of clozapine on tardive dyskinesia." Br J Psychiatry **158**: 503-10.

Liou, Y. J., I. C. Lai, et al. (2006). "The human dopamine receptor D2 (DRD2) gene is associated with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia." Schizophr Res **86**(1-3): 323-5.

Liou, Y. J., D. L. Liao, et al. (2004). "Association analysis of the dopamine D3 receptor gene ser9gly and brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphisms with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia and clinical expression in Chinese schizophrenic patients." Neuromolecular Med **5**(3): 243-51.

Liou, Y. J., Y. C. Wang, et al. (2004). "Cytochrome P-450 2D6*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients." Neuropsychobiology **49**(4): 167-73.

Littrell, K. H., C. G. Johnson, et al. (1998). "Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine." Arch Gen Psychiatry **55**(3): 279-80.

Liu, H., C. Wang, et al. (2010). "Association of the manganese superoxide dismutase gene Ala-9Val polymorphism with clinical phenotypes and tardive dyskinesia in schizophrenic patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(4): 692-6.

Llorca, P. M., I. Chereau, et al. (2002). "Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review." Eur Psychiatry **17**(3): 129-38.

Lohr, J. B. (1991). "Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations." Arch Gen Psychiatry **48**(12): 1097-106.

Lohr, J. B., M. P. Caligiuri, et al. (2000). "Neuroleptic-induced striatal damage in rats: a study of antioxidant treatment using accelerometric and immunocytochemical methods." Psychopharmacology (Berl) **148**(2): 171-9.

Lohr, J. B. and K. Flynn (1992). "Smoking and schizophrenia." Schizophr Res **8**(2): 93-102.

Lohr, J. B., R. Kuczenski, et al. (1990). "Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia." Biol Psychiatry **28**(6): 535-9.

Lohr, J. B., R. Kuczenski, et al. (2003). "Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia." CNS Drugs **17**(1): 47-62.

Lundstrom, K. and M. P. Turpin (1996). "Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system." Biochem Biophys Res Commun **225**(3): 1068-72.

Lykouras, L., M. Malliori, et al. (1999). "Improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine." Eur Neuropsychopharmacol **9**(4): 367-8.

Lykouras, L., R. Yannakis, et al. (1999). "Two cases of risperidone-induced tardive dyskinesia and a review of the literature." Eur Psychiatry **14**(4): 245-7.

Lynch, B. A., N. Lambeng, et al. (2004). "The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(26): 9861-6.

MacKay, A. V., G. P. Sheppard, et al. (1980). "Failure of lithium treatment in established tardive dyskinesia." Psychol Med **10**(3): 583-7.

Mahadik, S. P., H. Laev, et al. (1988). "Haloperidol alters rat CNS cholinergic system: enzymatic and morphological analyses." Biol Psychiatry **24**(2): 199-217.

Malaisse, W. J., F. Malaisse-Lagae, et al. (1984). "The stimulus-secretion coupling of amino acid-induced insulin release metabolic interaction of L-asparagine and L-leucine in pancreatic islets." Biochim Biophys Acta **797**(2): 194-202.

Malpoux, B., J. C. Thiery, et al. (1999). "Melatonin and the seasonal control of reproduction." Reprod Nutr Dev **39**(3): 355-66.

Mannisto, P. T. and S. Kaakkola (1999). "Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors." Pharmacol Rev **51**(4): 593-628.

Marchand, W. R. and V. Dilda (2006). "New models of frontal-subcortical skeletomotor circuit pathology in tardive dyskinesia." Neuroscientist **12**(3): 186-98.

Marchesini, G., F. S. Dioguardi, et al. (1990). "Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group." J Hepatol **11**(1): 92-101.

Margineanu, D. G. and H. Klitgaard (2000). "Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs." Pharmacol Res **42**(4): 281-5.

Margolese, H. C., G. Chouinard, et al. (2005). "Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction." Can J Psychiatry **50**(9): 541-7.

Marsalek, M. (2000). "Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes." Pharmacopsychiatry **33 Suppl 1**: 14-33.

Marti-Masso, J. F. and J. A. Obeso (1985). "Coprolalia associated with hemiballismus: response to tetrabenazine." Clin Neuropharmacol **8**(2): 189-90.

Matsumoto, C., O. Ohmori, et al. (2004). "Genetic association analysis of functional polymorphisms in the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene with tardive dyskinesia in Japanese patients with schizophrenia." Psychiatr Genet **14**(4): 209-13.

Matsunaga, T., S. Ohyama, et al. (1988). "The effect of ceruletide on tardive dyskinesia: a double-blind placebo-controlled study." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **12**(4): 533-9.

McCormick, S. E. and A. J. Stoessl (2002). "Blockade of nigral and pallidal opioid receptors suppresses vacuous chewing movements in a rodent model of tardive dyskinesia." Neuroscience **112**(4): 851-9.

McCreadie, R. G., R. Thara, et al. (2002). "Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects: a magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **59**(4): 332-6.

Meco, G., E. Fabrizio, et al. (2006). "Levetiracetam in tardive dyskinesia." Clin Neuropharmacol **29**(5): 265-8.

Megna, J. L. and M. Dewan (1999). "A naturalistic study of risperidone maintenance treatment of outpatients with severe mental illness." Psychiatr Serv **50**(8): 1084-6.

Meltzer, H. Y. (1999). "The role of serotonin in antipsychotic drug action." Neuropsychopharmacology **21**(2 Suppl): 106S-115S.

Michael, N., H. Sourgens, et al. (2002). "Severe tardive dyskinesia in affective disorders: treatment with vitamin E and C." Neuropsychobiology **46 Suppl 1**: 28-30.

Mignot, G. (1983). "[Tardive dyskinesias]." Encephale **9**(2): 151-66.

Mikkelsen, B. O. (1983). "Tolerance of tetrabenazine during long-term treatment." Acta Neurol Scand **68**(1): 57-60.

Miller, D. D., S. N. Caroff, et al. (2008). "Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial." Br J Psychiatry **193**(4): 279-88.

Miller, D. D., J. P. McEvoy, et al. (2005). "Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial." Schizophr Res **80**(1): 33-43.

Miller, R. and G. Chouinard (1993). "Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia." Biol Psychiatry **34**(10): 713-38.

Mink, J. W. (1996). "The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs." Prog Neurobiol **50**(4): 381-425.

Mion, C. C., N. C. Andreasen, et al. (1991). "MRI abnormalities in tardive dyskinesia." Psychiatry Res **40**(3): 157-66.

Miwa, H., S. Sato, et al. (1995). "Unilateral basal ganglia involvement in primary progressive aphasia." J Neurol **242**(5): 350-1.

Miyaoka, T., M. Furuya, et al. (2008). "Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(3): 761-4.

Morgan, D. G., J. O. Marcusson, et al. (1987). "Divergent changes in D-1 and D-2 dopamine binding sites in human brain during aging." Neurobiol Aging **8**(3): 195-201.

Morgenstern, H. and W. M. Glazer (1993). "Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study." Arch Gen Psychiatry **50**(9): 723-33.

Moro, E., A. E. Lang, et al. (2004). "Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease." Ann Neurol **56**(2): 290-4.

Morris, J. A. and M. J. Gardner (1988). "Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates." Br Med J (Clin Res Ed) **296**(6632): 1313-6.

Morselli, P. L., V. Fournier, et al. (1985). "Clinical activity of GABA agonists in neuroleptic- and L-dopa-induced dyskinesia." Psychopharmacology Suppl **2**: 128-36.

Mosnik, D. M., B. Spring, et al. (1997). "Tardive dyskinesia exacerbated after ingestion of phenylalanine by schizophrenic patients." Neuropsychopharmacology **16**(2): 136-46.

Mouret, J., M. Khomais, et al. (1991). "Low doses of insulin as a treatment of tardive dyskinesia: conjuncture or conjecture?" Eur Neurol **31**(4): 199-203.

Mpofu, C., S. M. Alani, et al. (1991). "No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria." Arch Dis Child **66**(9): 1081-2.

Muller, D. J., T. Shinkai, et al. (2004). "Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia." Pharmacogenomics J **4**(2): 77-87.

Muscettola, G., G. Barbato, et al. (1999). "Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia." J Clin Psychopharmacol **19**(3): 203-8.

Nackley, A. G., S. A. Shabalina, et al. (2006). "Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure." Science **314**(5807): 1930-3.

Nair, N. P., S. Lal, et al. (1980). "Effect of sodium valproate and baclofen in tardive dyskinesia: clinical and neuroendocrine studies." Adv Biochem Psychopharmacol **24**: 437-41.

Nair, N. P., R. Yassa, et al. (1978). "Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **135**(12): 1562-3.

NDSG (1986). "Effect of different neuroleptics in tardive dyskinesia and parkinsonism. A video-controlled multicenter study with chlorprothixene, perphenazine, haloperidol and haloperidol + biperiden." Psychopharmacology (Berl) **90**(4): 423-9.

Niespodziany, I., H. Klitgaard, et al. (2003). "Desynchronizing effect of levetiracetam on epileptiform responses in rat hippocampal slices." Neuroreport **14**(9): 1273-6.

Nobrega, J. N., L. M. Dixon, et al. (1989). "Effects of chronic haloperidol on stress-induced oral behaviour in rats." Psychopharmacology (Berl) **98**(4): 476-82.

O'Brien C, P. (2005). "Benzodiazepine use, abuse, and dependence." J Clin Psychiatry **66 Suppl 2**: 28-33.

O'Brien, J. and R. Barber (1998). "Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject." Br J Psychiatry **172**: 186.

O'Dell, S. J., G. J. La Hoste, et al. (1990). "Chronic treatment with clozapine or haloperidol differentially regulates dopamine and serotonin receptors in rat brain." Synapse **6**(2): 146-53.

Ogunmefun, A., M. Hasnain, et al. (2009). "Effect of donepezil on tardive dyskinesia." J Clin Psychopharmacol **29**(1): 102-4.

Ohmori, O., T. Suzuki, et al. (1998). "Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics." Schizophr Res **32**(2): 107-13.

Ondo, W. G., P. A. Hanna, et al. (1999). "Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol." Am J Psychiatry **156**(8): 1279-81.

Oosthuizen, P. P., R. A. Emsley, et al. (2003). "Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol." J Clin Psychiatry **64**(9): 1075-80.

Oroszi, G. and D. Goldman (2004). "Alcoholism: genes and mechanisms." Pharmacogenomics **5**(8): 1037-48.

Overall, J. E. and D. R. Gorham (1962). "The brief psychiatric rating scale." Psychological Reports **10**: 799 -812.

Ozaki, N., H. Manji, et al. (1997). "A naturally occurring amino acid substitution of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor influences amplitude and timing of intracellular calcium mobilization." J Neurochem **68**(5): 2186-93.

Pae, C. U. (2008). "Additive effect between quinine oxidoreductase gene (NQO1: Pro187Ser) and manganese superoxide dismutase gene (MnSOD: Ala-9Val) polymorphisms on tardive dyskinesia in patients with schizophrenia." Psychiatry Res **161**(3): 336-8.

Pae, C. U., T. S. Kim, et al. (2007). "Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism may not be associated with schizophrenia and tardive dyskinesia." Psychiatry Res **153**(1): 77-81.

Pae, C. U., S. J. Yoon, et al. (2006). "Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: a preliminary study." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **30**(7): 1326-9.

Pae, C. U., H. S. Yu, et al. (2004). "Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population." Psychiatr Genet **14**(3): 147-50.

Pai, B. N., N. Janakiramaiah, et al. (1994). "Depletion of glutathione and enhanced lipid peroxidation in the CSF of acute psychotics following haloperidol administration." Biol Psychiatry **36**(7): 489-91.

Palacios, J. M., M. Camps, et al. (1988). "Mapping dopamine receptors in the human brain." J Neural Transm Suppl **27**: 227-35.

Pappa, S., S. Tsouli, et al. (2010). "Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." Clin Neuropharmacol **33**(6): 271-5.

Parikh, V., A. V. Terry, et al. (2004). "Modulation of nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in rat hippocampus after chronic exposure to haloperidol, risperidone, and olanzapine." Psychopharmacology (Berl) **172**(4): 365-74.

Park, S. W., J. G. Lee, et al. (2009). "Genetic association of BDNF val66met and GSK-3beta-50T/C polymorphisms with tardive dyskinesia." Psychiatry Clin Neurosci **63**(4): 433-9.

Park, Y. M., S. G. Kang, et al. (2011). "No Evidence for an Association between Dopamine D₂ Receptor Polymorphisms and Tardive Dyskinesia in Korean Schizophrenia Patients." Psychiatry Investig **8**(1): 49-54.

Patsopoulos, N. A., E. E. Ntzani, et al. (2005). "CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis." Pharmacogenet Genomics **15**(3): 151-8.

Penney, J. B., Jr. and A. B. Young (1983). "Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders." Annu Rev Neurosci **6**: 73-94.

Pepeu, G., G. Spignoli, et al. (1989). "The relationship between the behavioral effects of cognition-enhancing drugs and brain acetylcholine. Nootropic drugs and brain acetylcholine." Pharmacopsychiatry **22 Suppl 2**: 116-9.

Peroutka, S. J. and S. H. Snyder (1980). "Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency." Am J Psychiatry **137**(12): 1518-22.

Pilch, H. and W. E. Muller (1988). "Chronic treatment with piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged mice." Pharmacopsychiatry **21**(6): 324-5.

Polesskaya, O. O. and B. P. Sokolov (2002). "Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics." J Neurosci Res **67**(6): 812-22.

Pollack, P. (1991). "Les dyskinésies tardives." Concours médical **113**(5): 371-374.

Pollock, J. and C. Kornetsky (1991). "Naloxone prevents and blocks the emergence of neuroleptic-mediated oral stereotypic behaviors." Neuropsychopharmacology **4**(4): 245-9.

Post, A., F. Holsboer, et al. (1998). "Induction of NF-kappaB activity during haloperidol-induced oxidative toxicity in clonal hippocampal cells: suppression of NF-kappaB and neuroprotection by antioxidants." J Neurosci **18**(20): 8236-46.

Price, L. A. (1982). Lecithin treatment for tardive dyskinesia: a clinical evaluation [dissertation]. North Texas State University.

Purdon, S. E., B. D. Jones, et al. (2000). "Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **57**(3): 249-58.

Puri, B. K., T. R. Barnes, et al. (1999). "Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(1): 76-8.

Raja, M., A. Azzoni, et al. (1999). "Three cases of improvement of tardive dyskinesia following olanzapine treatment." Int J Neuropsychopharmacol **2**(4): 333-334.

Rangwani, S. R., S. Gupta, et al. (1996). "Improvement of debilitating tardive dyskinesia with risperidone." Ann Clin Psychiatry **8**(1): 27-9.

Rein, W. and C. L'Heritier (1999 sept 21-25). Treatment-emergent tardive dyskinesia in the long-term treatment of schizophrenia: a comparison of amisulpride and haloperidol. 12th annual congress of the European College of Neuropsychopharmacology. London, England.

Reiter, R. J., J. Cabrera, et al. (1999). "Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism." Ann N Y Acad Sci **890**: 471-85.

Reith, J., C. Benkelfat, et al. (1994). "Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(24): 11651-4.

Ricci, S., M. G. Celani, et al. (2006). "Piracetam for Acute Ischemic Stroke." Stroke.

Richardson, M. A., M. L. Bevens, et al. (2003). "Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men." Am J Psychiatry **160**(6): 1117-24.

Richardson, M. A., M. L. Bevens, et al. (1999). "Branched chain amino acids decrease tardive dyskinesia symptoms." Psychopharmacology (Berl) **143**(4): 358-64.

Richardson, M. A., G. Haugland, et al. (1986). "The prevalence of tardive dyskinesia in a mentally retarded population." Psychopharmacol Bull **22**(1): 243-9.

Richardson, M. A., M. A. Reilly, et al. (1999). "Phenylalanine kinetics are associated with tardive dyskinesia in men but not in women." Psychopharmacology (Berl) **143**(4): 347-57.

Richardson, M. A., A. M. Small, et al. (2004). "Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents." J Clin Psychiatry **65**(1): 92-6.

Richardson, M. A., R. Suckow, et al. (1989). "The plasma phenylalanine/large neutral amino acid ratio: a risk factor for tardive dyskinesia." Psychopharmacol Bull **25**(1): 47-51.

Roberts, M. S., S. McLean, et al. (1986). "The pharmacokinetics of tetrabenazine and its hydroxy metabolite in patients treated for involuntary movement disorders." Eur J Clin Pharmacol **29**(6): 703-8.

Robinson, B. H. (1998). "The role of manganese superoxide dismutase in health and disease." J Inherit Metab Dis **21**(5): 598-603.

Rosvold, H. E. and J. M. Delgado (1956). "The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain." J Comp Physiol Psychol **49**(4): 365-72.

Rupniak, N. M., P. Jenner, et al. (1985). "Pharmacological characterisation of spontaneous or drug-associated purposeless chewing movements in rats." Psychopharmacology (Berl) **85**(1): 71-9.

Rust, J. and S. Golombok (1989). Modern psychometrics. London, Routledge.

Sajjad, S. H. (1998). "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a preliminary study over 7 months at different doses." Int Clin Psychopharmacol **13**(4): 147-55.

Sakai, K., X. M. Gao, et al. (2001). "Traditional and new antipsychotic drugs differentially alter neurotransmission markers in basal ganglia-thalamocortical neural pathways." Synapse **39**(2): 152-60.

Sakai, K., X. M. Gao, et al. (2001). "Scopolamine fails to diminish chronic haloperidol-induced purposeless chewing in rats." Psychopharmacology (Berl) **153**(2): 191-5.

Salamone, J. D., A. J. Mayorga, et al. (1998). "Tremulous jaw movements in rats: a model of parkinsonian tremor." Prog Neurobiol **56**(6): 591-611.

Saltz, B. L., M. G. Woerner, et al. (1991). "Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly." JAMA **266**(17): 2402-6.

Sandyk, R. and R. Pardeshi (1990). "Pyridoxine improves drug-induced parkinsonism and psychosis in a schizophrenic patient." Int J Neurosci **52**(3-4): 225-32.

Sanghera, M. K., R. G. Grossman, et al. (2004). "Basal ganglia neuronal discharge in primary and secondary dystonia." Adv Neurol **94**: 29-36.

Sansone, V., G. Meola, et al. (2008). "Treatment for periodic paralysis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005045.

Sasaki, M., M. Kaneuchi, et al. (2003). "Multiple promoters of catechol-O-methyltransferase gene are selectively inactivated by CpG hypermethylation in endometrial cancer." Cancer Res **63**(12): 3101-6.

Schooler, N. R. (1993). "Reducing dosage in maintenance treatment of schizophrenia. Review and prognosis." Br J Psychiatry Suppl(22): 58-65.

Schooler, N. R. and J. M. Kane (1982). "Research diagnoses for tardive dyskinesia." Arch Gen Psychiatry **39**(4): 486-7.

Schooler, N. R., S. J. Keith, et al. (1997). "Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment." Arch Gen Psychiatry **54**(5): 453-63.

Schotte, A., P. F. Janssen, et al. (1996). "Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding." Psychopharmacology (Berl) **124**(1-2): 57-73.

Schulze, T. G., J. Schumacher, et al. (2001). "Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia." Am J Med Genet **105**(6): 498-501.

Schwartz, B. L., M. Fay-McCarthy, et al. (1997). "Effects of nifedipine, a calcium channel antagonist, on cognitive function in schizophrenic patients with tardive dyskinesia." Clin Neuropharmacol **20**(4): 364-70.

Schwartz, P. J., A. Reaume, et al. (1998). "Effects of over- and under-expression of Cu,Zn-superoxide dismutase on the toxicity of glutamate analogs in transgenic mouse striatum." Brain Res **789**(1): 32-9.

Seeman, P. (1987). "Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia." Synapse **1**(2): 133-52.

Seeman, P. and T. Lee (1975). "Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons." Science **188**(4194): 1217-9.

Seeman, P. and T. Tallerico (1998). "Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors." Mol Psychiatry **3**(2): 123-34.

Seeman, P. and T. Tallerico (1999). "Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine." Am J Psychiatry **156**(6): 876-84.

Segman, R. H. and B. Lerer (2002). "Age and the relationship of dopamine D3, serotonin 2C and serotonin 2A receptor genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia." Mol Psychiatry **7**(2): 137-9.

Shale, H. and C. Tanner (1996). "Pharmacological options for the management of dyskinesias." Drugs **52**(6): 849-60.

Shamir, E., Y. Barak, et al. (2000). "Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia?" J Clin Psychiatry **61**(8): 556-8.

Shamir, E., Y. Barak, et al. (2001). "Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study." Arch Gen Psychiatry **58**(11): 1049-52.

Shifman, S., M. Bronstein, et al. (2002). "A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia." Am J Hum Genet **71**(6): 1296-302.

Shioiri, T., H. Hamakawa, et al. (1996). "Proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with schizophrenia: a preliminary report." Schizophr Res **22**(1): 19-26.

Shirakawa, O. and C. A. Tamminga (1994). "Basal ganglia GABAA and dopamine D1 binding site correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat." Exp Neurol **127**(1): 62-9.

Shirazi-Southall, S., D. E. Rodriguez, et al. (2002). "Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat." Neuropsychopharmacology **26**(5): 583-94.

Sigwald, J., D. Bouttier, et al. (1959). "[4 Cases of facio-bucco-linguo-masticatory dyskinesia of prolonged development following treatment with neuroleptics]." Rev Neurol (Paris) **100**: 751-5.

Silvestri, S., M. V. Seeman, et al. (2000). "Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study." Psychopharmacology (Berl) **152**(2): 174-80.

Simpson, G. M. and J. W. Angus (1970). "A rating scale for extrapyramidal side effects." Acta Psychiatr Scand Suppl **212**: 11-9.

Sirota, P., T. Mosheva, et al. (2000). "Use of the selective serotonin 3 receptor antagonist ondansetron in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **157**(2): 287-9.

Soares, K. V. and J. J. McGrath (1999). "The treatment of tardive dyskinesia--a systematic review and meta-analysis." Schizophr Res **39**(1): 1-16; discussion 17-8.

Soares-Weiser, K. and H. H. Fernandez (2007). "Tardive dyskinesia." Semin Neurol **27**(2): 159-69.

Soares-Weiser, K., B. Irving Claire, et al. (2003) "Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000208.

Soares-Weiser, K., N. Maayan, et al. (2010) "Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000209.pub2.

Soares-Weiser, K., C. Mobsy, et al. (1997) "Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000204.

Soares-Weiser, K. and J. Rathbone (2004) "Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000206.pub2.

Soares-Weiser, K. and J. Rathbone (2006) "Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000459.pub2.

Spivak, B., R. Mester, et al. (1997). "Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients." J Clin Psychiatry **58**(7): 318-22.

Srivastava, V., P. G. Varma, et al. (2006). "Genetic susceptibility to tardive dyskinesia among schizophrenia subjects: IV. Role of dopaminergic pathway gene polymorphisms." Pharmacogenet Genomics **16**(2): 111-7.

Stahl, S. M. (1980). "Tardive Tourette syndrome in an autistic patient after long-term neuroleptic administration." Am J Psychiatry **137**(10): 1267-9.

Steinpreis, R. E., F. Parret, et al. (1997). "Effects of clozapine and haloperidol on baseline levels of vacuous jaw movements in aged rats." Behav Brain Res **86**(2): 165-9.

Stephan, K. E., T. Baldeweg, et al. (2006). "Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia." Biol Psychiatry **59**(10): 929-39.

Stewart, R. M., J. Rollins, et al. (1982). "Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics." Clin Neuropharmacol **5**(4): 365-73.

Stoessl, A. J., E. Polanski, et al. (1993). "The opiate antagonist naloxone suppresses a rodent model of tardive dyskinesia." Mov Disord **8**(4): 445-52.

Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal reactions." Journal of Experimental Psychology.

Suzuki, M., Y. L. Hurd, et al. (1998). "D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain." Brain Res **779**(1-2): 58-74.

Tammenmaa, I., J. McGrath, et al. (2002) "Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000207.

Tamminga, C. A., G. K. Thaker, et al. (1983). "GABA agonist treatment improves tardive dyskinesia." Lancet **2**(8341): 97-8.

Tamminga, C. A., G. K. Thaker, et al. (1994). "Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies." J Clin Psychiatry **55 Suppl B**: 102-6.

Tan, Y. L., D. F. Zhou, et al. (2005). "Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements." Schizophr Res **74**(2-3): 263-70.

Tang, Y. P., Y. L. Ma, et al. (1998). "Enhanced glial cell line-derived neurotrophic factor mRNA expression upon (-)-deprenyl and melatonin treatments." J Neurosci Res **53**(5): 593-604.

Tarsy, D. and R. J. Baldessarini (1973). "Pharmacologically induced behavioural supersensitivity to apomorphine." Nat New Biol **245**(148): 262-3.

Tarsy, D. and R. J. Baldessarini (1977). "The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia." Biol Psychiatry **12**(3): 431-50.

Tarsy, D. and R. J. Baldessarini (2006). "Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics?" Mov Disord **21**(5): 589-98.

Tarsy, D., R. J. Baldessarini, et al. (2002). "Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function." CNS Drugs **16**(1): 23-45.

Tarsy, D. and M. Bralower (1977). "Deanol acetamidobenzoate treatment in choreiform movement disorders." Arch Neurol **34**(12): 756-8.

Tarsy, D., R. Granacher, et al. (1977). "Tardive dyskinesia in young adults." Am J Psychiatry **134**(9): 1032-4.

Tauscher-Wisniewski, S., S. Kapur, et al. (2002). "Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade." J Clin Psychiatry **63**(11): 992-7.

Tenback, D. E., P. N. van Harten, et al. (2009). "Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis." Mov Disord **24**(16): 2309-15.

Terry, A. V., Jr., W. D. Hill, et al. (2003). "Differential effects of haloperidol, risperidone, and clozapine exposure on cholinergic markers and spatial learning performance in rats." Neuropsychopharmacology **28**(2): 300-9.

Thaker, G. K., C. A. Tamminga, et al. (1987). "Brain gamma-aminobutyric acid abnormality in tardive dyskinesia. Reduction in cerebrospinal fluid GABA levels and therapeutic response to GABA agonist treatment." Arch Gen Psychiatry **44**(6): 522-9.

Tiwari, A. K., S. N. Deshpande, et al. (2005). "Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism." Pharmacogenomics J **5**(1): 60-9.

Tousi, B. and T. Subramanian (2005). "The effect of levetiracetam on levodopa induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **11**(5): 333-4.

Truscott, T. G. (2001). "Synergistic effects of antioxidant vitamins." Bibl Nutr Dieta(55): 68-79.

Tsai, G., D. C. Goff, et al. (1998). "Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **155**(9): 1207-13.

Tsai, H. T., K. E. North, et al. (2009). "The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **153B**(1): 57-66.

Turrone, P., G. Remington, et al. (2002). "The vacuous chewing movement (VCM) model of tardive dyskinesia revisited: is there a relationship to dopamine D(2) receptor occupancy?" Neurosci Biobehav Rev **26**(3): 361-80.

Ueyama, K., H. Fukuzako, et al. (1993). "Brain atrophy and intellectual impairment in tardive dyskinesia." Jpn J Psychiatry Neurol **47**(1): 99-104.

Uhrbrand, L. and A. Faurbye (1960). "Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy." Psychopharmacologia **1**: p 408-418.

Ukoumunne, O. C. (2002). "A comparison of confidence interval methods for the intraclass correlation coefficient in cluster randomized trials." Stat Med **21**(24): 3757-74.

Uzun, O., A. Cansever, et al. (2001). "A case of relapsed tardive dyskinesia due to clozapine dose reduction." Int Clin Psychopharmacol **16**(6): 369-71.

Vaddadi, K. S., C. J. Gilleard, et al. (1996). "Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids." Schizophr Res **20**(3): 287-94.

van Harten, P. N., H. W. Hoek, et al. (1998). "Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III." Am J Psychiatry **155**(4): 565-7.

van Harten, P. N., H. W. Hoek, et al. (2006). "Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V." J Clin Psychiatry **67**(12): 1920-7.

van Os, J., T. Fahy, et al. (1997). "Tardive dyskinesia: who is at risk?" Acta Psychiatr Scand **96**(3): 206-16.

van Os, J., E. Walsh, et al. (1999). "Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk? UK700 Group." Acta Psychiatr Scand **99**(4): 288-93.

van Rossum, I., D. Tenback, et al. (2009). "Bipolar disorder and dopamine dysfunction: an indirect approach focusing on tardive movement syndromes in a naturalistic setting." BMC Psychiatry **9**: 16.

van Rossum, J. M. (1967). "[The effect of psychostimulants on the central and autonomic nervous system]." Schweiz Z Sportmed **15**(1): 26-40.

Vesely, C., B. Kufferle, et al. (2000). "Remission of severe tardive dyskinesia in a schizophrenic patient treated with the atypical antipsychotic substance quetiapine." Int Clin Psychopharmacol **15**(1): 57-60.

Volkman, J., N. Allert, et al. (2004). "Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease." Ann Neurol **55**(6): 871-5.

Volkow, N. D., A. P. Wolf, et al. (1988). "Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions." Schizophr Res **1**(1): 47-53.

Waddington, J. L., E. O'Callaghan, et al. (1995). "Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging." Br J Psychiatry **167**(1): 41-4.

Wahlbeck, K., M. Cheine, et al. (1999). "Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials." Am J Psychiatry **156**(7): 990-9.

Watson, M. W., D. Skelton, et al. (1988). "Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine." Can J Psychiatry **33**(1): 11-3.

Weber, S. S., R. L. Dufresne, et al. (1983). "Diazepam in tardive dyskinesia." Drug Intell Clin Pharm **17**(7-8): 523-7.

Weiden, P. J., J. J. Mann, et al. (1987). "Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders: a cautionary study." Am J Psychiatry **144**(9): 1148-53.

Weinhold, P., J. T. Wegner, et al. (1981). "Familial occurrence of tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **42**(4): 165-6.

Weinstein, D., R. E. See, et al. (1989). "Delayed appearance of facial tics following chronic fluphenazine administration to guinea pigs." Pharmacol Biochem Behav **32**(4): 1057-60.

Westerink, B. H., Y. Kawahara, et al. (2001). "Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum." Eur J Pharmacol **412**(2): 127-38.

Whitaker, R. (2004). Mad in America : Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill. .

Williams, R., R. A. Dickson, et al. (1995). "Improvement in tardive dyskinesia, laterality of TD, and cognition in schizophrenic patients changed from typical neuroleptics in risperidone." Eur Neuropsychopharmacol **5**: 352.

Winblad, B. (2005). "Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses." CNS Drug Rev **11**(2): 169-82.

Winnicka, K., M. Tomasiak, et al. (2005). "Piracetam--an old drug with novel properties?" Acta Pol Pharm **62**(5): 405-9.

Winterer, G., R. Coppola, et al. (2004). "Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(3): 490-500.

Winterer, G. and D. Goldman (2003). "Genetics of human prefrontal function." Brain Res Brain Res Rev **43**(1): 134-63.

Woerner, M. G., J. M. Alvir, et al. (1998). "Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors." Am J Psychiatry **155**(11): 1521-8.

Woerner, M. G., S. Mannuzza, et al. (1988). "Anchoring the BPRS: an aid to improved reliability." Psychopharmacol Bull **24**(1): 112-7.

Woerner, M. G., B. L. Saltz, et al. (1993). "Diabetes and development of tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **150**(6): 966-8.

Wolf, M. A., R. Yassa, et al. (1993). "[Neuroleptic-induced movement disorders: historical perspectives]." Encephale **19**(6): 657-61.

Wolkin, A., B. Jordan, et al. (1986). "Essential fatty acid supplementation in tardive dyskinesia." Am J Psychiatry **143**(7): 912-4.

Wonodi, I., H. Adami, et al. (2004). "Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia." J Clin Psychopharmacol **24**(4): 441-5.

Woods, S. W., J. R. Saksa, et al. (2008). "Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." J Clin Psychiatry **69**(4): 546-54.

Xiang, H. and C. Zhen (1997). "Clonazepam therapy of tardive dyskinesia: a double-blind trial." West China Medical Journal **12**(1): 17-18.

Xu, H., H. Qing, et al. (2002). "Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus." Neurosci Lett **321**(1-2): 65-8.

Yagi, G., K. Kamishima, et al. (1990). "Meclofenoxate hydrochloride (Lucidril) in tardive dyskinesia - A double-blind placebo-controlled study." Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) **18**(3): 455-479.

Yamada, K., S. Kanba, et al. (1997). "Low superoxide dismutase activity in schizophrenic patients with tardive dyskinesia." Psychol Med **27**(5): 1223-5.

Yassa, R. and D. V. Jeste (1992). "Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature." Schizophr Bull **18**(4): 701-15.

Yassa, R. and V. Nair (1984). "Incidence of tardive dyskinesia in an outpatient population." Psychosomatics **25**(6): 479-81.

Yovtcheva, S. P., C. Stanley-Tilt, et al. (2000). "Reemergence of tardive dyskinesia after discontinuation of clozapine treatment." Schizophr Res **46**(2-3): 107-9.

Zai, C. C., V. De Luca, et al. (2007). "Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients." Mol Psychiatry **12**(9): 794-5.

Zai, C. C., R. W. Hwang, et al. (2007). "Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients." Int J Neuropsychopharmacol **10**(5): 639-51.

Zai, C. C., A. K. Tiwari, et al. (2010). "Oxidative stress in tardive dyskinesia: genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(1): 50-6.

Zai, C. C., A. K. Tiwari, et al. (2009). "Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia." Eur Neuropsychopharmacol **19**(5): 317-28.

Zai, C. C., A. K. Tiwari, et al. (2010). "The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia." World J Biol Psychiatry **11**(6): 803-12.

Zesiewicz, T. A., K. L. Sullivan, et al. (2005). "Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(9): 1205-9.

Zhang, X. Y., Y. L. Tan, et al. (2007). "Disrupted antioxidant enzyme activity and elevated lipid peroxidation products in schizophrenic patients with tardive dyskinesia." J Clin Psychiatry **68**(5): 754-60.

Zhang, X. Y., D. F. Zhou, et al. (2003). "Blood superoxide dismutase level in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements." Schizophr Res **62**(3): 245-50.

Zhang, X. Y., D. F. Zhou, et al. (2004). "The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: a double-blind placebo-controlled trial." J Clin Psychopharmacol **24**(1): 83-6.

Zhang, Z., X. Zhang, et al. (2002). "The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism." J Psychiatr Res **36**(5): 317-24.

Zhou, F. M., C. Wilson, et al. (2003). "Muscarinic and nicotinic cholinergic mechanisms in the mesostriatal dopamine systems." Neuroscientist **9**(1): 23-36.

Zisapel, N., Y. Egozi, et al. (1982). "Inhibition of dopamine release by melatonin: regional distribution in the rat brain." Brain Res **246**(1): 161-3.

**Vu, le Directeur de Thèse
Monsieur le Professeur Philippe Gaillard**

**Vu, le Doyen de la Faculté de médecine de TOURS
Monsieur le Professeur Dominique Perrotin**

Faculté de Médecine de TOURS

ALIMI Michaël

Thèse n°

Résumé :

Introduction : Les dyskinésies tardives sont un effet secondaire fréquent et invalidant des médicaments neuroleptiques. Si l'introduction des antipsychotiques atypiques a permis de réduire leur fréquence et leur intensité, les dyskinésies tardives conservent une prévalence non négligeable et demeurent une problématique importante.

Actuellement, il n'existe aucun traitement possédant en France l'indication dans cette pathologie. Plusieurs revues concernant les interventions thérapeutiques antérieures référencées par Cochrane ne retrouvent aucune preuve de leur efficacité.

Objectif : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin d'évaluer l'efficacité des différentes interventions sur les dyskinésies tardives aux neuroleptiques.

Méthode : Nous avons effectué une recherche dans la base de données MEDLINE, concernant les articles publiés entre 1997 et 2011 utilisant les mots-clés « tardive dyskinesia » au sein du champ de recherche titre. Nous avons inclus vingt-cinq références concernant des essais contrôlés randomisés.

Résultats : Quatre interventions sont retrouvées efficaces sur l'intensité des dyskinésies tardives avec un niveau de preuve faible à moyen (vitamine B6, ginkgo biloba, acides aminés ramifiés, piracétam).

Conclusion : Les dyskinésies tardives nous apparaissent pouvoir bénéficier d'interventions thérapeutiques supportées par des données issues d'essais contrôlés randomisés. Nous proposons un arbre décisionnel à disposition du clinicien afin de l'aider dans sa décision d'intervention sur cette pathologie.

Mots clés :

- Dyskinésies tardives
- Neuroleptiques
- Mouvements anormaux induits par les neuroleptiques

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Vincent Camus
Membres : Monsieur le Professeur Philippe Gaillard
Monsieur le Professeur Michel Walter
Monsieur le Docteur Jérôme Graux

Date de la soutenance : 4 octobre 2011