



# Syndrome tardif aux neuroleptiques: mieux vaut prévenir que guérir

Pr. Pierre Krystkowiak

Service de neurologie et pathologie du mouvement, CHU d'Amiens,  
EA4559, Université de Picardie

# Conflits d'intérêts

## Stocks

None

## Drug/DBS trials (< 5 years)

IPSEN	on-going	DYSPORT RU (PI)
UCB	on-going	SP0976 (PI)
Bioprojet	on-going	HARPS1 (PI)
NOVARTIS	on-going	LIDIA (PI)
Neurosearch	2009-2010	MermaiHD (PI)
Synosia	2009-2010	SYN118-CL03 (PI)
Novartis Pharma	2009-2010	CENA713B2315 (PI)
Medtronic	2005-2007	SPIDY 2 (Investigator)
Medtronic	2003-2007	STIM HD (Coordinator)
Sanofi Aventis	2006-2007	ACT 5288 (Investigator)
Sanofi Aventis	2005-2006	EFC 5287 (Investigator)
Novartis Pharma	2005-2006	STRIDE PD (Investigator)
Aventis	2004-2006	RIL 39902 (Investigator)

## Advisory boards & Speaker fees (< 3 years)

Lundbeck	2009-2011	Advisory boards, Speaker
Merz Pharma	2008-2011	Advisory boards, Speaker
Allergan	2008-2011	Advisory boards, Speaker
IPSEN	2009-2011	Advisory board, Speaker
Novartis Pharma	2008-2011	Advisory boards, Speaker
GSK	2003-2011	Advisory boards, Speaker
Servier-Euthérapie	2007-2011	Speaker
Solvay Pharma	2008	Advisory boards
Janssen Cilag	2008-2009	Speaker
Boehringer Ing.	2008-2011	Advisory boards, Speaker
GE Healthcare	2008-2009	Speaker

## Travels (< 1 year)

None (except for the meetings in relation with the above-mentioned activities)

# GENERALITES

- Premières descriptions: fin des années 50
- « dyskinésies tardives »: milieu années 60
- « syndrome tardif »: reflète mieux la variété des MAI observés.
  
- Mouvements anormaux involontaires persistants, parfois irréversibles, liés à un traitement neuroleptique prolongé (antagonisme dopaminergique).
- [MAI:
  - Trouble de la programmation et/ou de l'exécution du mouvement.
  - Dysfonctionnement du système des ganglions de la base (système extra-pyramidal)
  - Peu ou pas contrôlés par la volonté et surviennent en l'absence de paralysie.]

# EPIDEMIOLOGIE

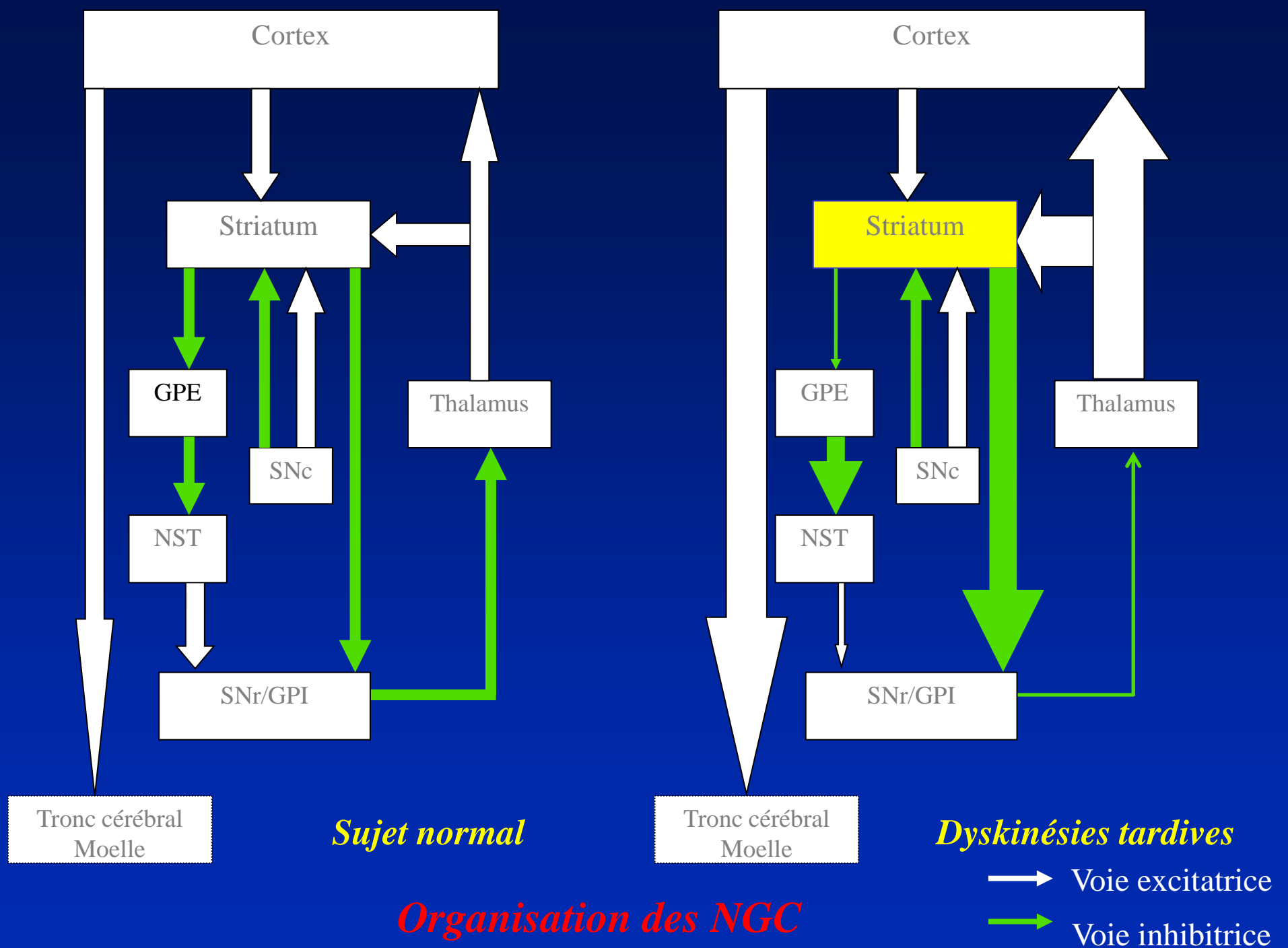
- **Prévalence:**
  - 17 à 30 % des patients sous neuroleptiques.
  - sévères: 2 %
  - irréversibles: 58 %
- **Incidence:** 3 à 5 % (jeunes adultes), jusqu'à 30 % chez les plus de 45 ans.

# FACTEURS DE RISQUE

- **Facteurs de risque établis:**
  - Âge avancé
  - Sexe féminin
- **Facteurs de risque probables:**
  - ATCD neurologiques
  - Affection psychiatrique autre que la schizophrénie
  - Posologie élevée
  - Longue durée de traitement (dose cumulée => dose minimale efficace)
- **Facteurs de risque controversés:**
  - Traitement intermittent
  - ATCD de dyskinésies aiguës
  - Neuroleptiques d'action prolongée et neuroleptiques « puissants » (halopéridol, phénotiazines)
  - Anticholinergiques en traitement préventif « correcteur »

# PHYSIOPATHOLOGIE

- Implication de nombreux systèmes de neurotransmetteurs:
    - Déficit striatal GABAergique et dysfonctionnement cholinergique
    - Hyperactivité noradrénergique
    - Autres: implication du système sérotoninergique, des canaux calciques, des neuropeptides, de la formation de radicaux libres, etc...
    - Lésions SN ?
  - **Mécanisme: un déséquilibre dopaminergique ++**
    - Striatum: blocage des récepteurs D2 et hypersensibilité des D1
    - Voies mésolimbiques et mésocorticales
- => hyperactivité corticale et MAI**



# *CIRCONSTANCES D'APPARITION REVERSIBILITE*

- Commencent en général au cours du traitement
- Peuvent persister après son arrêt: irréversibles dans 58 % des cas (6 mois d'arrêt du traitement)
- Facteurs prédictifs d'irréversibilité:
  - Âge.
  - Début non oro-facial.
- Peuvent apparaître à l'arrêt du traitement (dyskinésies de « retrait »):
  - immédiatement
  - ou de manière retardée (dans les 2 semaines)

# CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. Durée du traitement: 3 mois.
  2. Élimination des autres étiologies.
  3. Examen clinique: au moins 1 MAI d'intensité moyenne ou 2 d'intensité légère (NB: combinaison de plusieurs types de MAI).
- Caractéristiques sémiologiques et topographiques: cad **présentation clinique**
  - Anosognosie, discrétion => le diagnostic résulte de **l'examen clinique**

# PRESENTATION CLINIQUE

1. Mouvements choréiformes intéressant principalement l'extrémité céphalique: « syndrome bucco-linguo-masticatoire » ou « dyskinésies bucco-linguo-faciales ».
2. Dystonie à prédominance axiale.
3. Akathisie tardive
4. [Autres: myoclonies, tics, tremblements]

# PRESENTATION CLINIQUE: 1

- Mouvements « choréiformes » intéressant principalement l'extrémité céphalique: « syndrome bucco-linguo-masticatoire » ou « dyskinésies bucco-linguo-faciales ».
- [Chorée: anarchique, arythmique, brusque, imprévisible, sans finalité, brefs; marche, station debout, attention, émotions et concentration aggravent; sommeil améliore.]
- « choréiformes » ⇔ répétitif, pseudo rythmique voire stéréotypé.

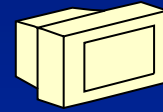
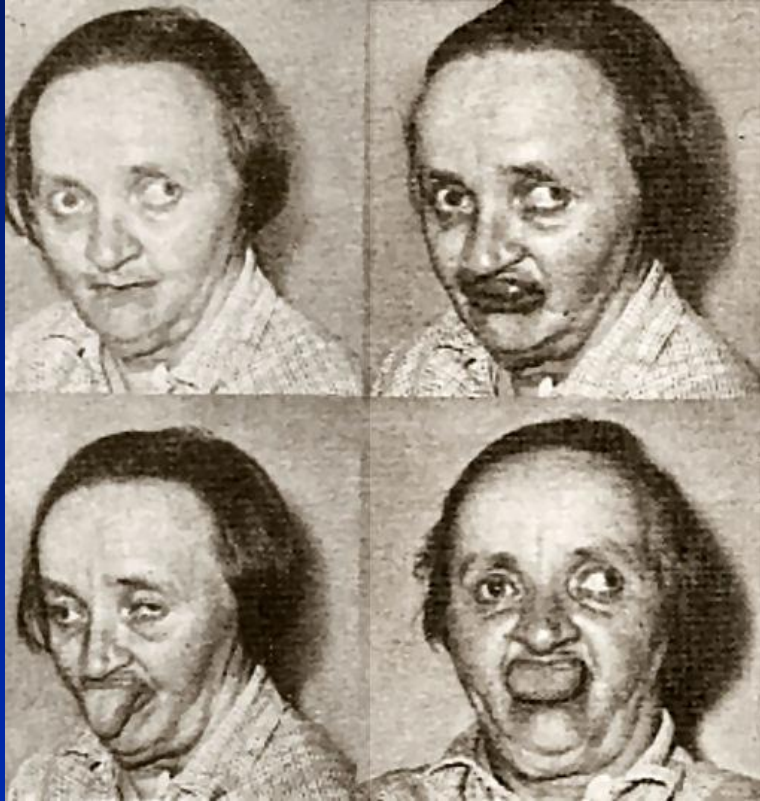
# *PRESENTATION CLINIQUE: 1*

- Fréquent (70 %)
- Sujet âgé
- Mastication plus ou moins associée à un tirage intermittent de la langue
- Gêne fonctionnelle: parole, déglutition
  
- Parfois plus diffuses:
  - Larynx
  - Diaphragme
  - Rachis, épaules, bassin (plus rarement extrémités)

# *PRESENTATION CLINIQUE: 1*

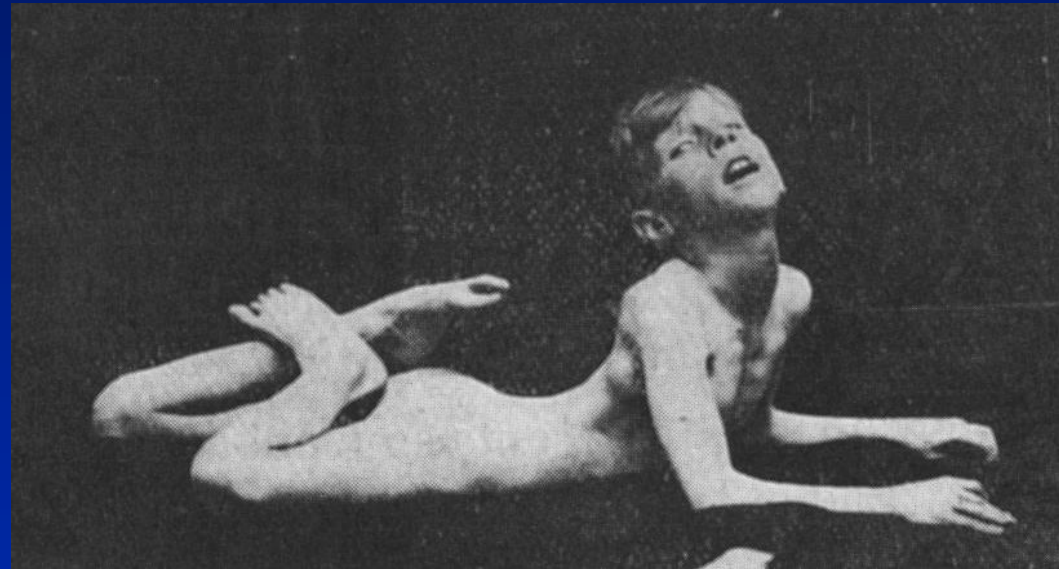
- **Forme clinique:** « syndrome du lapin »  
(rythmique: 4-6 Hz; joues, musculature péri-orale)
- **Diagnostic différentiel:**
  - Dyskinésies des édentés
  - Mouvements stéréotypés des schizophrènes

*DBLF*



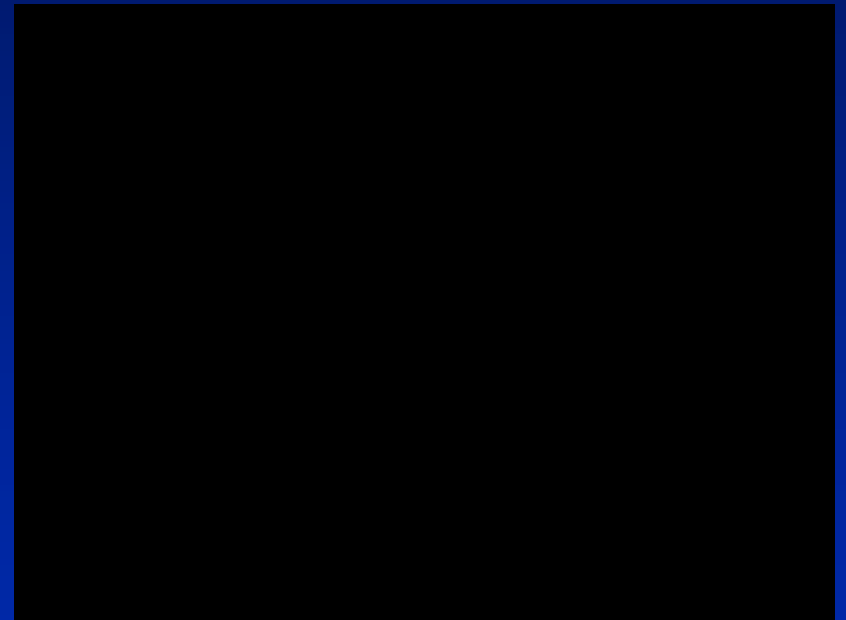
# PRESENTATION CLINIQUE: 2

- **Dystonie tardive**
  - plus rare (2 à 21 %)
  - jeune
  - prédominance axiale: le plus souvent focale (segmentaire ou généralisée)
  - identique aux dystonies idiopathiques
- **[Dystonie: contractions musculaires involontaires et prolongées responsables de mouvements répétitifs de torsion ou de postures anormales; « overflow »; émotions accentuent]**



# PRESENTATION CLINIQUE: 3

- Akathisie tardive (30 %)
- [Akathisie: besoin impérieux de bouger l'ensemble du corps pendant l'éveil:
  - *Changement continu de position: se lèvent, se rassoient, croisent et décroisent les jambes, se balancent debout ou assis.*
  - *Debout: mouvements continus des pieds, frottement de la plante des pieds sur le sol (« marchent sur place »).]*
- Diagnostic différentiel: le SJSR ++
  - Mais akathisie: pas de déclenchement ou de recrudescence vespérale (continue), généralisée, pas d'amélioration à la marche, disparition au coucher.



# QUELLE STRATEGIE THERAPEUTIQUE ?

- **Décevant:**
    - Arrêt du neuroleptique: > 50% d'échec
    - Traitements symptomatiques: peu efficaces en général, à l'exception de la **TETRABENAZINE**
  - **Aucun traitement spécifique**
1. Avant que le syndrome tardif ne survienne => « **préventif** »
  2. Afin d'inverser le mécanisme physiopathologique => « **étiologique** »
  3. Afin d'améliorer les symptômes => « **symptomatique** »

# 1. TRAITEMENT PREVENTIF

- Avant que le syndrome tardif ne survienne
- **Le plus efficace +++**
- Dose minimale efficace et le moins longtemps possible
- « épargne neuroleptique » ⇔ pas d'alternative thérapeutique
- Privilégier les neuroleptiques « atypiques »\*
  - Olanzapine
  - Risperidone
  - Clozapine (D4)
  - Aripiprazole
- Neuroleptiques cachés ++

## 2. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

1. Arrêt du neuroleptique incriminé (NB: > 50% d'échec)
2. Si pas possible (persistance des symptômes, indication psychiatrique) => substituer le N. typique par un N. atypique\*

[dyskinésies de « retrait »: remettre un neuroleptique atypique]

**PUIS**, en fonction de la gêne fonctionnelle résiduelle, envisager le **traitement symptomatique**

# 3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

## 1. Traitements dopaminergiques

- **TETRABENAZINE** quand dyskinésies intenses +++ (réserpine)\*
  - Dépléteur dopaminergique
  - Pas de sd tardif
  - 50 à 200 mg/ jour
- [Amantadine, L-Dopa, agonistes dopaminergiques]\*\*
- [Augmenter le neuroleptique (en dernier recours !)]

## 2. Traitements non dopaminergiques

## 3. Chirurgie

## • TETRABENAZINE:

- Remarquable efficacité de l'avis de tous !
- Mais le niveau de preuve reste faible (Guay et al, 2010)
- D'où l'intérêt de mener une étude répondant aux critères les plus stricts de l'EBM

# 3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

## 1. Traitements dopaminergiques

## 2. Traitements non dopaminergiques

- Anticholinergiques: aggravent les DBLF mais amélioreraient les dystonies\*\*
- Cholinergiques\*\*
- Agonistes GABAergiques (baclofène, valproate, benzodiazépines)\*
- Bêta-bloquant (akathisie)\*\*
- Inhibiteurs calciques (diltiazem, nifedipine, nimodipine, verapamil)\*\*
- Vitamine E (éviterait l'aggravation)\*
- Toxine botulinique: dystonies focales\*\*
- Pêle-mêle: insuline\*; AG essentiels, lithium, oestrogènes, cérulétide, phénylalanine\*\* (naloxone, piracetam, tryptophane ?)

## 3. Chirurgie

# 3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1. Traitements dopaminergiques
2. Traitements non dopaminergiques
3. Chirurgie ++

## Bilateral Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus to Treat Tardive Dyskinesia

Philippe Damier, MD, PhD; Stéphane Thobois, MD, PhD; Tatiana Witjas, MD; Emmanuel Cuny, MD; Philippe Derost, MD; Sylvie Raoul, MD, PhD; Patrick Mertens, MD, PhD; Jean-Claude Peragut, MD; Jean-Jacques Llenaire, MD, PhD; Pierre Burbaud, MD, PhD; Jean-Michel Nguyen, MD, PhD; Pierre-Michel Llorca, MD, PhD; Olivier Rascol, MD, PhD;  
for the French Stimulation for Tardive Dyskinesia (STARDYS) Study Group

**Context:** Tardive dyskinesia (TD) is a common and potentially disabling disorder induced by use of antipsychotic drugs for which medical treatment often gives disappointing results.

**Objective:** To assess the efficacy of bilateral deep brain stimulation of the internal part of the globus pallidus to treat severe TD.

**Design:** Prospective phase 2 multicenter study.

**Setting:** Six French university hospitals.

**Patients:** Patients with severe TD refractory to medical treatment were studied to evaluate the severity of abnormal involuntary movements before and after 6 months of bilateral globus pallidus deep brain stimulation. A 2-step open Fleming procedure was used to avoid unnecessary accrual of patients. A successful outcome was defined as a decrease of more than 40% in the main outcome measure at 6 months. The early stopping rule was invoked if the number of successful outcomes in 10 patients was fewer than 2, or 5 or more. A double-blind evaluation in the presence and absence of stimulation was performed at 6 months after surgery.

**Main Outcome Measure:** Change in score on the Extrapyramidal Symptoms Rating Scale.

**Results:** At 6 months after surgery, the Extrapyramidal Symptoms Rating Scale score had decreased compared with baseline by more than 40% (mean improvement, 61%; range, 44%-75%) in the first 10 patients included. In accord with the 2-step open Fleming procedure, we ended the trial at the first step and concluded that pallidal stimulation is an effective treatment for TD. The efficacy of the treatment was confirmed by a double-blind evaluation, with a mean decrease of 50% (range, 30%-66%) ( $P=.002$ ) in the Extrapyramidal Symptoms Rating Scale score when stimulation was applied compared with the absence of stimulation. There were no marked changes in the patients' psychiatric status.

**Conclusion:** Although these results need to be confirmed in a larger group of patients with a longer follow-up, bilateral globus pallidus deep brain stimulation seems to offer a much-needed new treatment option for disabling TD.

Arch Gen Psychiatry. 2007;64:170-176



Pre-operative

Projet d'étude d'efficacité et  
d'acceptabilité de la tétrabénazine dans  
le syndrome tardif aux neuroleptiques:  
étude randomisée multicentrique en groupes parallèles  
en double aveugle versus placebo

# Objectifs

Objectif principal: Efficacité de la tétrabénazine (30% d'amélioration) dans le syndrome tardif aux neuroleptiques évalué par l'échelle Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS).

## Objectifs secondaires:

- a. Amélioration de l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).
- b. Amélioration du sous-score ESRS (sauf partie II)
- c. Amélioration du score d'Impression Clinique Globale (ICG)
- d. Amélioration de la qualité de vie (SF36)
- e. Bonne tolérance neurologique, psychiatrique et générale.

# Design

Etude prospective en double aveugle, contrôlée versus placebo (tétrabénazine/placebo : 1/1), comparative dans 2 conditions avant et après 10 semaines de traitement par tétrabénazine (5 semaines de titration jusqu'à une dose maximale de 200 mg/jour puis 5 semaines à dose stable puis 1 semaine de de-escalation puis 1 semaine d'arrêt).

Visites	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Semaines	S0	S2	S3	S5	S7	S9	S12	S14
Vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion	X	X						
Information et signature du consentement éclairé	X							
<b>Neurologue</b>								
ESRS		X			X		X	X
AIMS		X			X		X	X
ICG		X			X		X	X
UPDRS III		X			X		X	X
MMS	X							
Auto-questionnaire: SF36		X					X	
Auto-questionnaire: Epworth		X			X		X	
Examen clinique général	X		X	X	X		X	X
Enregistrement des effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X
Vérification observance thérapeutique		X	X	X	X	X	X	X
<b>Neuropsychologue</b>								
MADRS		X			X		X	
<b>Consultation psychiatrique</b>	X*						X	
<b>Infirmière</b>								
Poids, taille	X						X	
Pouls, TA	X				X		X	
Test d'hypotension orthostatique	X				X		X	
Biologie	X							
ECG	X				X		X	
<b>Pharmacie</b>								
Remise du traitement sous contrôle médical		X	X	X	X		X	

# *Critères d'inclusion et de non inclusion*

## **Critères d'inclusion:**

Patients présentant un syndrome tardif aux neuroleptiques invalidant (entraînant un handicap fonctionnel et/ou un retentissement dans la vie quotidienne)

## **Critères de non inclusion:**

Durée du traitement neuroleptique < 3 mois

Démence selon le DSM IV et MMS < 24

Pathologie psychiatrique non stabilisée depuis 6 mois et MADRS  $\geq$  18

Grossesse et allaitement

Akathisie

Hypersensibilité à la tétrabénazine

Insuffisance rénale

Médicaments: IMAO non sélectifs, dopaminergiques (antiparkinsoniens ou autres)

Sujet âgé de plus de 70 ans et mineur

Présence d'une autre pathologie grave

Incapacité à donner son consentement

Sujet participant à une autre recherche simultanément

Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose ou déficit en lactase

Patient non affilié à la SS

QTc > 450 ms

# *CENTRES IMPLIQUES*

CHU d'Amiens: P. Krystkowiak (coordonnateur)

CHU de Lille: Pr L. Defebvre, Dr Devos

CHU de Rouen: Dr Maltête

CHU de Caen: Pr G Defer

CHU de Rennes: Pr M Verin, Dr S Drapier

CHU de Nantes: Pr Derkinderen

CHU de Poitiers: Pr JL Houeto, Dr I Benatru

CHU de Bordeaux: Pr P Burbaud

CHU de Toulouse: Dr C Brefel-Courbon

CHU de Marseille: Pr JP Azulay, Dr T Witjas

CHU de Nice: Pr M Borg

CH d'Aix en Provence: Dr F Viallet, Dr D Gayraud

CHU de Saint Etienne: Dr A Poujois

CHU de Lyon: Dr S Thobois

CHU de Montpellier: Dr C Gény

CHU de Strasbourg: Pr C Tranchant

CHU de Créteil: Dr G Fénelon

CHU de Reims: Dr A Doe

CHU de Clermont-Ferrand: Pr F Durif

Fondation Rotschild (Paris): Dr JP Brandel