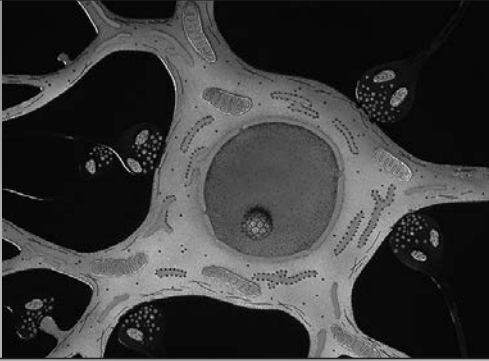


Supplément à Neurone 2004; Vol 9 (N°7)



La dystonie aiguë

Floris M, Lecompte D, Mertens C,
De Nayer A, Mallet L,
Vandendriessche F, Detraux J

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	3
Épidémiologie	3
Incidence	3
Prévalence	3
Critères diagnostiques	6
Diagnostic différentiel	7
Facteurs de risque	8
Physiopathologie	10
Études concernant la prophylaxie	10
Dystonie aiguë et neuroleptiques classiques	11
Dystonie aiguë et antipsychotiques de la nouvelle génération	11
Traitement	12
Recommandations	12

Introduction

La dystonie aiguë est caractérisée par des spasmes musculaires involontaires provoquant des postures anormales de courte durée ou figées (1), survenant dans les 7 jours qui suivent l'instauration ou l'augmentation rapide de la dose du médicament neuroleptique, ou la réduction du médicament utilisé pour traiter ou prévenir les symptômes extrapyramidaux (p.ex. agents anticholinergiques (2)). Les réactions dystoniques surviennent chez 10% des patients débutant un traitement par un neuroleptique classique puissant (3). Dans les groupes particulièrement à risque, comme c'est le cas pour les sujets masculins jeunes recevant des doses élevées de neuroleptiques classiques puissants, une dystonie aiguë peut apparaître dans 90 à 100% des cas (1). La dystonie peut être induite par tout agent bloquant suffisamment les récepteurs D2, y compris les médicaments de faible puissance (4).

Les réactions dystoniques surviennent fréquemment après les premières administrations du médicament (90% apparaissent dans les 3 premiers jours). Elles peuvent se développer dans diverses régions du corps mais elles touchent le plus souvent le cou, les yeux et le tronc. La réaction est spécifiquement nommée en fonction de la région anatomique particulière qui est atteinte, d'où l'utilisation de termes tels que "torticolis", "laryngospasme", "crise oculogyre" et "opisthotonos" pour décrire les manifestations dystoniques spécifiques (3).

Les réactions dystoniques apparaissent soudainement, ont un aspect spectaculaire et peuvent s'avérer si effrayantes, douloureuses et pénibles pour le patient qu'elles compromettent potentiellement l'observance future du traitement (3-6). Elles peuvent avoir des conséquences graves comme un déboîtement de l'articulation temporo-mandibulaire (7). Ces états, comme le laryngospasme, peuvent être dangereux voire même menacer la vie de certains patients (3, 5, 8). En outre, les

réactions dystoniques aiguës peuvent avoir des répercussions psychologiques importantes. Une réaction dystonique aiguë survenant sans signe d'alarme et impossible à maîtriser, peut conduire à une consolidation des convictions d'un patient paranoïde déjà persuadé d'être contrôlé par des forces extérieures (9).

Étant donné qu'une des principales différences entre les neuroleptiques classiques et les antipsychotiques de la nouvelle génération réside dans la manifestation des symptômes extrapyramidaux (SEP), toutes les études effectuées jusqu'en 1993 doivent être considérées comme applicables uniquement aux neuroleptiques classiques

Étant donné que la dystonie peut souvent se manifester sous la forme de symptômes isolés et fluctuants au cours des premiers jours suivant l'instauration ou l'augmentation d'un neuroleptique, ces symptômes inhabituels sont souvent mal diagnostiqués et imputés à une simulation, une hystérie ou des crises d'épilepsie (1).

Les symptômes dystoniques peuvent apparaître par à-coups ou de manière discontinue, de sorte qu'un patient peut se plaindre d'un épaissement ou d'une déviation de la langue qui dure une minute et le symptôme disparaît ensuite pour ne réapparaître que plus tard. Ce tableau clinique jette souvent la confusion dans les esprits des cliniciens et des membres de l'équipe médicale et ceux-ci peuvent en tirer la conclusion erronée que le patient simule ou s'invente des symptômes. Pareillement, l'anxiété peut exacerber les troubles du mouvement produits par les noyaux gris centraux de sorte que le fait de rassurer le patient ou de lui administrer une benzodiazépine peut significativement soulager les dystonies de moindre gravité, ce qui amène parfois l'équipe clinique à attribuer les symptômes à d'autres causes (4).

Épidémiologie

Incidence

Au cours de ces dernières décennies, l'incidence rapportée des réactions dystoniques aiguës induites par les neuroleptiques a significativement augmenté. Du début des années 60 jusqu'à la fin des années 70, l'incidence a augmenté significativement de 2,3%: on a signalé des taux allant jusqu'à 37 à 46% chez des patients adultes traités principalement ou exclusivement par des neuroleptiques classiques puissants (dans un texte antérieur des mêmes auteurs, le même taux croissant a été observé pour la dyskinésie tardive), et jusqu'à 63% dans un groupe d'adolescents traités par des neuroleptiques (10). Arana et al (1988) ont regroupé les données de 9 études ayant inclus 1366 patients traités par des neuroleptiques classiques et ont constaté que l'incidence des réactions dystoniques aiguës induites par les neuroleptiques était de 14,8% chez les patients traités par un neuroleptique classique quelconque et de 51,2% chez des patients recevant uniquement des neuroleptiques puissants, principalement l'halopéridol (n = 330). Aucun des deux groupes n'a reçu d'anticholinergiques à titre prophylactique (11). L'augmentation observée de l'incidence des réactions dystoniques aiguës au cours du temps peut être attribuée à une utilisation plus fréquente des neuroleptiques puissants et à l'administration de posologies plus élevées que celles observées initialement (12).

Prévalence

La prévalence rapportée des réactions dystoniques aiguës a varié de 2,3% à 94%. Cet écart énorme reflète des différences méthodologiques importantes dans la population examinée, le type de neuroleptique, la posologie, le traitement concomitant par d'autres médicaments (10) et la voie d'administration. Cette extrême variabilité des taux souligne le besoin d'une meilleure connaissance du sujet.

Le **tableau 1** étaye les affirmations ci-dessus.

Tableau 1: Fréquence de la dystonie aiguë dans différentes populations traitées par des neuroleptiques classiques mais sans anticholinergique à titre prophylactique.

Auteur	Sujets et (âge moyen)	Durée de l'étude	Psychopathologie à la base*	Produit et dose**	Equi. HAL***	% DA
Aguilar et al (1994) (13)	35 psychotiques présentant un premier épisode (moyenne 21,8)	15 jours	GAF=25,3; SANS=13,0 SAPS=11,8	HAL 15 mg p.o.	15mg	60%
Khanna et al (1992) (14)	33 patients schizophrènes (moyenne 27,39) et 50 maniaques (moyenne 26,34) de sexe masculin	Pas de données	Pas de données	HAL (7), TRIFLU (13), CHLOR (3), THIO (1), FLU (4), FLU+TRIFLU (5) moyenne 588mg/jour la première semaine (en équivalents-chlorpromazine) HAL (46), CHLOR (3), PI (1) moyenne 966,23mg/jour la première semaine (en équi- valents-chlorpromazine)	7,35mg 12,08mg	15% 24%
Chakos et al (1992) (15)	70 psychotiques présentant un premier épisode (16 à 40)	10 semaines	GAS=21,8/CGI=6,0 SADS-C&PD=3,9 SANS=3,0	FLU 20-40mg/jour	20-40mg	36%
Goff et al (1991) (16)	15 patients présentant des troubles psychotiques majeurs (moyenne 34,5)	14 jours	BPRS=53,0	HAL 14,3 ± 3,2mg/jour	14,3 ± 3,2mg	33%
Remington et al (1990) (17)	31 patients maniaques et schizophrènes (18 à 55)	14 périodes sur 3 ans	Pas de données	HAL moyenne 33-36mg/ premier jour	33-36mg	65%
Addonizio & Alexopoulos (1988) (18)	45 jeunes patients (18 à 35) et 45 patients âgés (60 à 80) atteints de troubles schizophréniques, schizophréniformes, schizoaffectifs, paranoïaques ou paranoïdes aigus	15 jours	Pas de données	HAL max 20mg/jour (N=40) FLU max 20 mg/jour (N=16) THI max 50 mg/jour (N=29)	20mg 20mg 24mg	17,5% vs 2,5% 25% vs 0% 9% vs 0%
Nasrallah et al (1988) (19)	135 patients schizophrènes non paranoïdes (< 45) et 46 patients bipolaires (< 45) de sexe masculin	5 ans analyse rétrospective	Pas de données	NL moyenne 783±471mg/jour NL moyenne 590±353mg/jour NL=principalement HAL, FLU et TRIFLU	? ?	5,9% 26,1%
Boyer et al (1987) (20)	16 patients atteints de schizophrénie, de troubles schizophréniformes, de troubles schizoaffectifs et de psychose réactive brève (moyenne 23)	3 jours	Pas de données	HAL 5 à 40mg/jour	5-40mg	94%
Sramek et al (1986) (21)	34 patients schizophrènes ou schizoaffectifs (moyenne patients présentant une dystonie aiguë = 28,3 ans) 28 patients schizophrènes ou schizoaffectifs (18 à 59) 20 patients schizophrènes ou schizoaffectifs (18 à 59)	7 jours	Pas de données	HAL moyenne=27,8mg/jour FLU moyenne=27mg/jour CHLOR moyenne=558mg/jour	27,8mg 27mg 6,975mg	38% 18%^ 0%
Dubin & Weiss (1986) (22)	28 patients présentant une psychose aiguë (moyenne 37,7) 30 patients présentant une psychose aiguë (moyenne 32,7)	6 jours	CGI=tous les patients "gravement malades" ou "très gravement malades" BPRS=tous les patients avec score "grave" ou "très grave" à au moins 3 des items sélectionnés de la BPRS	THI 10mg IM LOX 25mg IM	4,8mg 2,5mg	32% 40%
Winslow et al (1986) (23)	17 patients dans la phase active de la maladie psychotique fonction- nelle (moyenne 26,6)	7 jours	Pas de données	TRIFLU 15mg/jour THI 6mg/jour HAL 3mg/jour FLU chlorhydrate 3mg/jour	4,19mg 2,88mg 3mg 3mg	47%

Auteur	Sujets et (âge moyen)	Durée de l'étude	Psychopathologie à la base*	Produit et dose**	Equi. HAL***	% DA
Tuason (1986) (24)	27 schizophrènes psychotiques aigus (moyenne 30,68) 25 schizophrènes présentant une psychose aiguë (moyenne 36,96)	10 jours	BPRS=63,4(LOX)/62,1(HAL) CGI=tous les patients "gravement malades" ou "très gravement malades"	HAL (moyenne 25mg/jour 1; dose journalière moyenne la plus élevée 47mg) LOX (moyenne 83mg/jour 1; dose journalière moyenne la plus élevée 143 mg)	25mg; 47mg 8,3mg; 14,3mg	22% 32%
Itoh (1985) (25)	80 patients schizophrènes (?) 84 patients schizophrènes (?)	12 semaines	BPRS=entre 51,5 et 53,5	HAL dose journalière initiale de 3 à 6mg, max. 18mg/jour BROM dose journalière initiale de 3 à 6mg, max. 18mg/jour	3 à 6mg; 18mg 3 à 6mg; 18mg	11,3% 3,6%
Keepers et al (1983) (26)	135 patients atteints de troubles schizophréniques, schizophréniformes ou schizo-affectifs (moyenne 30,2)	21 jours		NL moyenne 719mg/jour (équivalents-chlorpromazine) NL = principalement HAL et TRIFLU	8,99mg	37,8%
Moleman et al (1982) (27)	98 patients, principalement psychotiques (les 9 hommes présentant une DA avaient moins de 34 ans)	1 an	Pas de données	HAL max 20mg/jour	20mg	12%
Donlon et al (1980) (28)	63 patients schizophrènes aigus (18 à 45)	10 jours	BPRS=patients du groupe à dose fixe plus gravement malades CGI=3,64	HAL moyenne 90mg/jour (groupe à dose élevée) HAL moyenne 77mg/jour (groupe à dose modérée) HAL moyenne 10mg/jour (groupe à dose fixe)	90mg 77mg 10mg	70% 60,9% 45%
Swett et al (1977) (29)	568 patients, principalement atteints de schizophrénie ou de psychose affective. Les autres patients présentaient un trouble de la personnalité ou un autre diagnostic (moyenne 35)****	6 ans	Pas de données	CHLOR 273 ± 43mg/jour	3,4 ± 0,53mg	3,3%
Relling et al (1993) (30)	11 enfants présentant une leucémie lymphoblastique aiguë recevant une chimiothérapie (médiane 4,3)	1 an	Aucune	CHLOR 30mg/m ² IV	0,375mg	3%^^
Findlay et al (1993) (31)	78 patients cancéreux recevant une chimiothérapie (moyenne 50)	15 mois	Aucune	MET 20mg ou par voie IV ou orale	N/A	0%
Hainsworth et al (1991) (32)	156 patients cancéreux recevant une chimiothérapie (moyenne 58)	1 an	Aucune	MET 2mg/kg IV	N/A	5,1%
Gandara (1991) (33)	138 patients recevant une chimiothérapie (?)	5 jours	Aucune	MET 2mg/kg IV	N/A	1,5%
Marty et al (1990) (34)	92 patients cancéreux recevant une chimiothérapie (moyenne 57)	1 semaine	Aucune	MET 3mg/kg	N/A	3%^^^
Sorbe et al (1989) (35)	100 patients cancéreux recevant une chimiothérapie (moyenne 61)	18 mois	Aucune	MET 4x 1mg/kg	N/A	3%^^^
Edge et al (1987) (36)	19 patients atteints de sarcomes recevant une chimiothérapie (moyenne 42)	7 mois	Aucune	MET 2mg/kg/dose voie orale ou IV	N/A	31%
Hyams et al (1986) (37)	42 nourrissons présentant un reflux gastro-oesophagien (moyenne 3,2)	2 jours	Aucune	MET [0,1 (10), 0,2 (11), ou 0,3 (21) mg/kg/dose]	N/A	2,3%
Furlanet et al (1988) (38)	5 volontaires sains de sexe masculin (25 à 30)	4 jours	Aucune	BEN 4mg dose orale unique	8mg	40%
Magliozzi et al (1985) (39)	12 sujets normaux (19 à 37) 9 sujets normaux (19 à 37)	2 jours	Aucune	HAL 0,125mg/kg IV HAL 0,5mg/kg voie orale	0,125mg 0,5mg	25% 33%

* GAF=Global Assessment of Functioning score
SANS=Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS=Scale for the Assessment of Positive Symptoms
GAS=Global Assessment Scale
CGI=Clinical Global Impressions scale; CGI-BP= Clinical Global Impressions scale-Bipolar Version
SADS-C&PD=Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-special version
BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale

** HAL=Halopéridol; TRIFLU=Trifluopérazine; CHLOR=Chlorpromazine; THIO=Thioridazine;
FLU=Fluphéazine; PI=Pimozide; THI=Thiothixène; NL=Neuroleptiques classiques; LOX=Loxapine;
BROM=Bromopéridol; MET=Métoclopramide; BEN=Benpéridol;

*** équivalence dose orale pour 1mg d'HAL; N/A=Non Applicable

**** moyenne calculée sur un total de 654 patients sous chlorpromazine (86 sous benztrépine et 568 sans benztrépine)

? = les données ne sont pas mentionnées dans l'étude

^ patients du groupe prophylactique (=4) et non prophylactique (=1)
^^ nombre total de cures (n=31)
^^^ sur le nombre total de cures (n=92)
**** sur le nombre total de cures (n=156)

L'incidence et la prévalence de la dystonie aiguë induite par des neuroleptiques varient énormément et ces variations sont attribuées à des différences méthodologiques entre les études.

Critères de diagnostic

Le diagnostic de dystonie aiguë devrait être sans détour. L'apparition de spasmes caractéristiques après l'exposition à un agent neuroleptique et la réponse rapide à un médicament anticholinergique sont des critères adéquats pour confirmer le diagnostic (5).

Les critères de diagnostic pour la dystonie aiguë induite par les neuroleptiques, d'après le DSM-IV-TR, sont énumérés dans le **tableau 2**. Les régions corporelles susceptibles d'être touchées par la dystonie comprennent les muscles des yeux, du cou, du visage et du larynx ainsi que les muscles des extrémités et ceux autour de la colonne vertébrale. Lorsque les muscles laryngiens sont impliqués dans des formes aiguës, leurs spasmes peuvent conduire à une obstruction respiratoire potentiellement fatale (5).

Le syndrome de dystonie aiguë comprend des caractéristiques tant subjectives qu'objectives (**Figure 1**). Les prodromes comprennent des symptômes tels qu'agitation accrue, nervosité, anxiété, tension et irritabilité. A ces symptômes succèdent des sensations d'inconfort comme une raideur ou une douleur dans la partie atteinte, puis une maladresse croissante. Autrement dit, au moment où des signes visibles apparaissent, le trouble est déjà bien installé. Des caractéristiques subjectives sans signes objectifs traduisent dès lors une atteinte légère (40).

Le développement d'une dystonie aiguë due aux neuroleptiques s'accompagne souvent de peur et d'anxiété, particulièrement chez les sujets qui ignorent que le traitement peut entraîner de tels effets et qui considèrent donc – à tort – que les symptômes font partie de leur trouble mental.

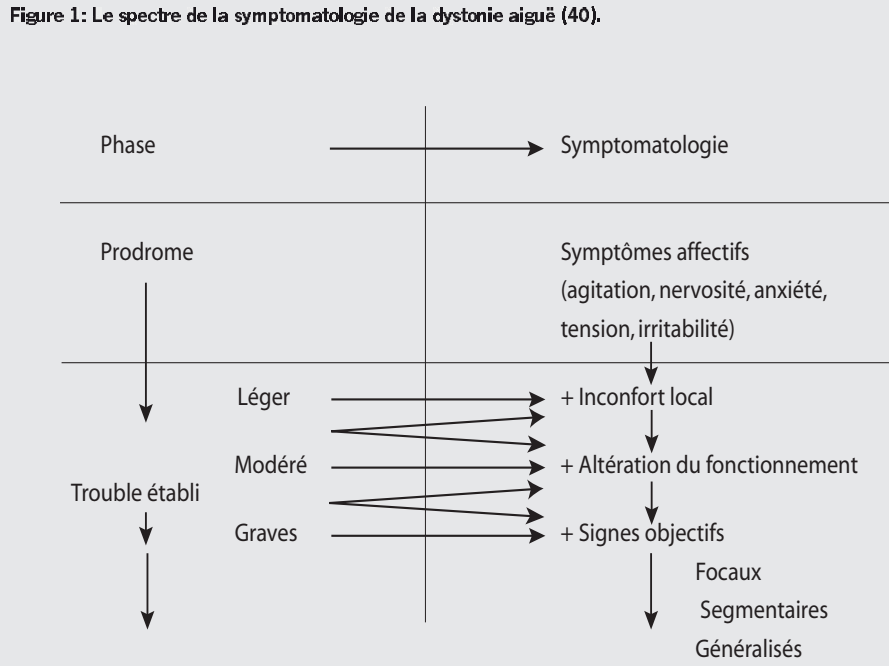
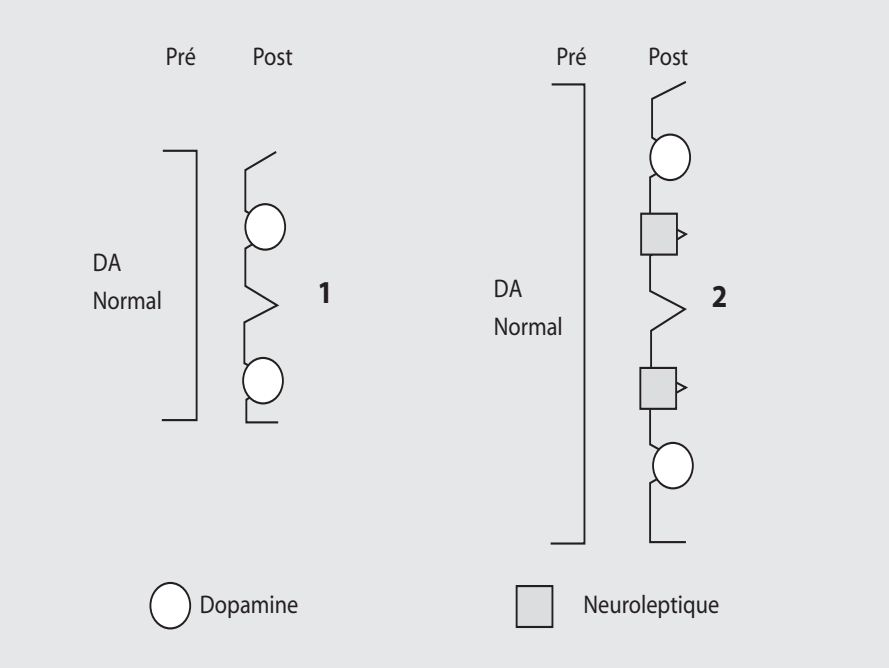


Figure 2: Théorie proposée sur l'origine de la dystonie aiguë (70).



Certaines personnes ressentent de la douleur ou des crampes dans les muscles atteints. C'est ainsi qu'une non-observance du traitement peut finalement résulter du développement de réactions dystoniques aiguës (2).

Bien qu'elles soient le plus souvent observées précocement au cours du traitement, les réactions dystoniques aiguës peuvent aussi apparaître tardivement (5), principalement au moment de l'augmentation de la dose. Elles durent de quelques secondes à plusieurs heures et leur apparition est plus fréquente l'après-midi et le

soir. Dans un échantillon de 200 patients prenant des neuroleptiques pour la première fois, plus de 80% des épisodes de réactions dystoniques aiguës sont survenus entre midi et 23h. La variation circadienne observée n'a pas été expliquée par le sommeil, la fatigue ou le délai depuis la dernière administration du médicament (41).

Les zones corporelles les plus fréquemment impliquées dans la dystonie aiguë sont les muscles des yeux, du cou, du visage, du larynx et des membres.

Diagnostic différentiel

Nous l'avons dit, le diagnostic de dystonie aiguë est relativement simple. L'apparition des spasmes caractéristiques après l'exposition à un agent neuroleptique et la réponse rapide au médicament anticholinergique sont des critères adéquats pour confirmer le diagnostic (5).

Néanmoins, il est important de faire la différence entre la dystonie aiguë induite par les neuroleptiques et d'autres causes de dystonie chez les personnes traitées par un neuroleptique. Ainsi, d'autres diagnostics seront envisagés en présence de symptômes qui précèdent l'exposition à des neuroleptiques, en cas de progression des symptômes en l'absence de changement du médicament, en cas d'absence de réponse à des anticholinergiques ou en présence de signes neurologiques focaux.

Maladie neurologique ou autre affection médicale générale

Les observations suivantes prouvent que les symptômes sont dus à une maladie neurologique ou à une autre affection médicale générale: le déroulement (p. ex. des symptômes précédant l'exposition au médicament neuroleptique ou la progression des symptômes en l'absence de changement du médicament) et la présence de signes neurologiques focaux (2). Il existe de nombreux troubles susceptibles d'induire des mouvements dystoniques. Mais avec une anamnèse minutieuse et un examen physique, il est possible d'en exclure un grand nombre (**Tableau 3**).

Tableau 2: Critères de recherche pour 333.7 Dystonie aiguë induite par les neuroleptiques (2).

- A. Un (ou plusieurs) des signes ou symptômes suivants s'est (se sont) développé(s) en association avec l'utilisation d'un médicament neuroleptique.
1. Position anormale de la tête et du cou par rapport au corps (p. ex. rétrocolis, torticolis).
 2. Spasmes des muscles des mâchoires (trismus, ouverture de la bouche, grimaces).
 3. Altération de la déglutition (dysphagie), de la parole, ou de la respiration (spasme laryngo-pharyngien mettant potentiellement la vie en danger, dysphonie).
 4. Langue pâteuse ou parole embarrassée due à une hypertonie ou une augmentation du volume de la langue (dysarthrie, macroglossie).
 5. Protrusion ou dysfonctionnement de la langue.
 6. Yeux déviant vers le haut, vers le bas ou latéralement (crise oculogyre).
 7. Position anormale des membres distaux ou du tronc (opisthotonos).
- B. Les signes ou les symptômes du critère A se sont développés dans les 7 jours suivant l'instauration ou l'augmentation rapide de la dose du médicament neuroleptique, ou la réduction du médicament utilisé pour traiter (ou prévenir) les symptômes extrapyramidaux (p. ex. agents anticholinergiques).
- C. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble mental (p. ex. symptômes catatoniques dans la schizophrénie). Les observations suivantes peuvent indiquer que les symptômes sont plutôt imputables à un trouble mental: les symptômes précèdent l'exposition au médicament neuroleptique ou ne sont pas compatibles avec le schéma d'intervention pharmacologique (p. ex. aucune amélioration après une diminution de la dose du neuroleptique ou après une administration d'anticholinergique).
- D. Les symptômes du critère A ne sont pas dus à une substance non neuroleptique ou à une maladie neurologique ou une autre affection médicale générale. Les observations suivantes peuvent indiquer que les symptômes sont imputables à une affection médicale générale: les symptômes précèdent l'exposition au neuroleptique, des signes neurologiques focaux non expliqués sont présents ou les symptômes progressent en l'absence de changement du médicament.

Tableau 3: Troubles susceptibles d'induire des mouvements dystoniques (5, 42).

Héréditaire	Sporadique	Toxines
Dystonie musculaire déformante (spasme de torsion)	Lésion expansive intracrânienne	Manganèse
Maladie de Wilson	Parkinsonisme post-encéphalitique	Disulfide de carbone
Maladie de Hallervorden-Spatz	Torticolis spasmodique	Monoxyde de carbone
Chorée de Huntington	Rétrocolis	
Lipidoses cérébrales	Crampe de l'écrivain	
Syndrome de Fahr	Syndrome de Meige	
Syndrome de Segawa	Lésion périnatale	
	Troubles des mouvements hystériques	

Dystonies focales ou segmentaires apparaissant spontanément

Ces dystonies perdurent généralement plusieurs jours voire plusieurs semaines, indépendamment du médicament. D'autres états neurologiques (p. ex. crises d'épilepsie du lobe temporal, infections virales et bactériennes, des traumatismes ou des masses volumineuses dans le système nerveux central ou périphérique) et des endocrinopathies (p. ex. hypoparathyroïdie) peuvent aussi provoquer des symptômes (p. ex. tétanie) ressemblant à ceux de la dystonie aiguë induite par les neuroleptiques (2).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques peut induire une dystonie mais il se distingue par la présence de fièvre, d'une rigidité généralisée (2) et d'une altération de la conscience.

Dystonie due à un médicament non neuroleptique

La dystonie aiguë induite par les neuroleptiques doit être différenciée de la dystonie due à un autre type de médicament. Dans ce cas, il est possible de poser un diagnostic de troubles moteurs induit par un médicament non spécifié (2). Bien que la dystonie aiguë soit peu fréquente avec des médicaments non neuroleptiques, elle est parfois observée lors de l'utilisation du métoclopramide (cas le plus certain), mais aussi – bien que ceci ne soit basé que sur des rapports de cas – de la cinnarizine, de la flunarizine, de la phénytoïne, de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (43). Des rapports de cas de dystonie aiguë avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ont aussi été publiés. Cependant, dans un rapport succinct, Leo (1996) déclare que les résultats ne sont pas concluants (44).

Catatonie associée à un trouble de l'humeur ou à une schizophrénie

On peut distinguer ce diagnostic de celui de dystonie due aux neuroleptiques en se basant sur la relation temporelle entre les symptômes et l'exposition aux neuroleptiques (p. ex. dystonie précédant l'exposition au médicament neuroleptique), et sur la réponse à l'intervention pharmacologique (p. ex. absence d'amélioration après la diminution de la dose du neuroleptique ou l'administration d'un anticholinergique). En outre, dans le cas d'une dystonie aiguë induite par les neuroleptiques, la réaction dystonique est traumatisante pour les patients, au point qu'ils demandent eux-même un traitement. En revanche, les sujets catatoniques restent silencieusement repliés sur eux-mêmes et n'expriment aucune souffrance subjective en rapport avec leur affection (2).

Tics

Certains tics moteurs peuvent ressembler à des réactions dystoniques lorsqu'il s'agit de mouvements prolongés ou de torsion. Les tics peuvent généralement être identifiés en fonction du moment où ils apparaissent. Ils surviennent par intermittence et parfois en rafale. Les tics sont typiquement précédés d'un besoin subjectif irrépressible d'effectuer le mouvement et sont suivis d'une sensation de soulagement. Le patient peut souvent réprimer complètement les tics pendant des périodes prolongées alors qu'il en est incapable dans le cas d'une dystonie (45).

Maniérisme

Le terme de maniérisme réfère à des mouvements qui se répètent irrégulièrement et de manière plus ou moins délibérée. Ils sont fréquents dans la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Le maniérisme est fréquemment accompagné d'autres symptômes catatoniques et a une apparence volontaire et organisée (46).

Dyskinésie tardive et dystonie tardive (cf. annexe 1)

Les réactions dystoniques aiguës se distinguent de la dyskinésie tardive ou de la dystonie tardive par leur installation soudaine, le fait qu'elles génèrent une sensation aiguë d'inconfort et de stress chez le patient, et leur disparition rapide après l'administration d'anticholinergiques (10). La dystonie "aiguë" à installation tardive se distingue de la dystonie tardive par son installation rapide et sa réponse au traitement, de la même manière que la dystonie aiguë apparaissant plus précocement.

Réaction spasmodique du tétanos

Un tétanos grave entraîne un opisthotonos, une flexion des bras, une extension des jambes, des périodes d'apnée dues au spasme des muscles intercostaux et du diaphragme et une rigidité de la paroi abdominale.

Une attention particulière doit être portée au diagnostic différentiel entre la dystonie aiguë induite par les neuroleptiques et d'autres causes de dystonie aiguë.

Facteurs de risque

Tableau 4: Facteurs de risque conduisant à des réactions dystoniques aiguës (d'après 9, 19, 47-49).

Neuroleptiques puissants
Halopéridol
Fluphénazine
Doses élevées
Jeune âge (moins de 35 ans)
Voie d'administration intramusculaire
Réaction dystonique antérieure à un neuroleptique similaire et à une dose équivalente
Sexe masculin
Consommation de cocaïne
Hypocalcémie
Déshydratation
Hypoparathyroïdie
Trouble affectif
Race (Asiatique)
Gravité de la psychopathologie à la base

Jeune âge et sexe masculin

Les réactions dystoniques aiguës induites par les neuroleptiques sont 15 fois plus fréquentes chez les patients de moins de 35 ans (18). Chez les patients de moins de 50 ans, le risque de développer des réactions dystoniques aiguës est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. En revanche, le taux de réactions dystoniques aiguës chez les patients de plus de 50 ans est similaire chez les hommes et chez les femmes (50). L'incidence la plus élevée a été retrouvée dans une population de jeunes patients de sexe masculin à haut risque (20).

Neuroleptiques puissants

Les neuroleptiques puissants sont porteurs d'un risque supérieur de réactions dystoniques aiguës pour le patient que les agents de faible puissance (10) (pour davantage de détails, voir plus loin).

Le patient qui a la plus forte probabilité de développer une dystonie aiguë est jeune et de sexe masculin, utilise de fortes doses de neuroleptiques puissants et a présenté antérieurement une réaction dystonique induite par un neuroleptique.

Consommation de cocaïne

L'abus de cocaïne s'avère être un facteur de risque péjoratif en ce qui concerne le développement de réactions dystoniques aiguës induites par les neuroleptiques. Ces réactions dystoniques peuvent se produire lorsque la cocaïne est utilisée seule, en combinaison avec des neuroleptiques ou durant une période de sevrage (51-56).

Hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie

Des rapports de cas suggèrent aussi que d'autres pathologies, comme une hyperthyroïdie et une hypoparathyroïdie peuvent accroître le risque de développement d'une dystonie aiguë (54).

Gravité de la psychopathologie

Dans une étude ayant inclus 70 patients présentant un premier épisode psychotique, Chakos et al (1992) ont constaté que la gravité de la psychopathologie à la base (principalement des symptômes positifs) constitue un prédicteur des réactions dystoniques aiguës (15). Dans une étude d'Aguiar et al (1994) menée auprès de 62 patients présentant un premier épisode, le développement de la dystonie a été significativement lié au jeune âge du sujet, à la gravité de la maladie et aux symptômes négatifs à la base. La dystonie a également eu tendance à être liée aux symptômes positifs (13). Les implications de ces observations ne sont pas claires mais Chakos et al (1992) suggèrent que la survenue de symptômes extrapyramidaux aigus chez des patients présentant un premier épisode peut être un indicateur de la réactivité pharmacologique dans ce groupe. Les patients qui ne développent pas de forme de SEP aigus lors du premier épisode pourraient présenter une réduction généralisée de la réactivité pharmacologique, y compris de leur capacité à répondre à un antipsychotique. Cependant, ces considérations ne peuvent pas être extrapolées aux antipsychotiques de la nouvelle génération (15) (voir **tableau 1**, pour l'épidémiologie).

Race

Des anecdotes cliniques suggèrent que les patients asiatiques courent un risque accru de présenter des effets indésirables extrapyramidaux (47), y compris des réactions dystoniques aiguës. Binder & Levy (1981) ont observé que les schizophrènes asiatiques sont plus vulnérables aux effets indésirables extrapyramidaux aigus durant les 2 premières semaines du traitement par l'halopéridol. La prévalence des réactions dystoniques aiguës a été supérieure dans les deux groupes ethniques qu'ils ont étudiés par rapport au groupe des patients de race blanche: alors que 10 (sur les 20) asiatiques et 9 (sur les 20) patients de race noire ont éprouvé des

réactions dystoniques aiguës, seulement 11 (sur les 40) patients de race blanche en ont manifesté (57). Une étude prospective a révélé que chez les patients asiatiques atteints de schizophrénie, les concentrations moyennes d'halopéridol étaient supérieures à celles relevées chez les patients de race blanche durant une période de traitement de 2 semaines au cours de laquelle l'halopéridol avait été dosé en fonction du poids corporel. De même, chez les Asiatiques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux durant le traitement s'est avérée supérieure malgré la prescription en routine de benztrapine dans les deux groupes. Il se peut que des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques contribuent à de telles différences observées dans la réponse à l'halopéridol (58).

Trouble affectif

Des taux supérieurs de dystonie aiguë ont été rapportés chez les patients présentant un trouble affectif par comparaison aux patients atteints de schizophrénie (59). Une vulnérabilité supérieure pour les symptômes extrapyramidaux aigus chez les patients maniaques comparés aux patients schizophrènes est suggérée par une étude de Nasrallah et al (1988). Dans leur étude rétrospective auprès de 135 schizophrènes non paranoïdes et de 46 patients maniaques de sexe masculin traités par des neuroleptiques, une proportion significativement supérieure de patients maniaques (26,1%) par rapport aux patients schizophrènes (5,9%), ont développé une dystonie aiguë (14). Dans leur étude prospective, Khanna et al (1992) ont également constaté une différence entre les patients maniaques et les patients schizophrènes (24% contre 15%), toutefois la différence n'a pas été significative. De même, une différence significative dans les réactions dystoniques entre les patients schizophrènes paranoïdes et non paranoïdes n'a pas pu être mise en évidence. Il a en outre été signalé que les patients souffrant de troubles bipolaires traités par des neuroleptiques montrent des taux

de dystonie aiguë supérieurs ou égaux à ceux des patients schizophrènes (49).

Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique exact sous-jacent à la dystonie aiguë n'a pas encore été éclairci (5, 9, 10, 60). Cependant, plusieurs hypothèses ont été proposées. La plupart des théories font intervenir des déséquilibres entre la dopamine et l'acétylcholine dans les noyaux gris centraux (5).

Dopamine

La dystonie aiguë est supposément due à un état hypodopaminergique aigu dans les noyaux gris centraux, à la suite du blocage neuroleptique des récepteurs dopaminergiques (9) (voir aussi **figure 2**). Cependant, l'incidence maximale de la dystonie aiguë est observée entre 24 et 48 heures après l'instauration du traitement, alors que l'occupation maximale des récepteurs n'est atteinte que dans les 1 à 2 heures après l'administration (61). En conséquence, deux hypothèses contradictoires ont été proposées. L'une suggère un état d'activité dopaminergique excessive s'accompagnant d'une libération accrue de dopamine et d'une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques comme un effet net du blocage des récepteurs dopaminergiques induit par le neuroleptique (l'hypothèse de mésappariement). Cependant, il est admis que le risque de dystonie aiguë est lié à la puissance du neuroleptique, laquelle est proportionnelle à sa capacité de bloquer les récepteurs dopaminergiques. Cependant, d'après l'autre hypothèse, l'explication physiopathologique sous-jacente à la dystonie aiguë résiderait dans l'activité dopaminergique striatale réduite. Ceci concorde avec l'observation selon laquelle les agonistes dopaminergiques peuvent être utiles dans le traitement de la dystonie aiguë (62). Il se peut que des éléments des deux hypothèses soient impliqués car les récepteurs D2 sont principalement occupés par les neuroleptiques classiques.

L'augmentation de la vitesse de renouvellement de la dopamine qui en découle peut s'exprimer par une activation plus importante des récepteurs D1 non inhibés.

Autres neurotransmetteurs

D'autres neurotransmetteurs ont été impliqués dans la physiopathologie de la dystonie aiguë. Ceci est largement basé sur l'observation clinique et la connaissance des propriétés intrinsèques des neuroleptiques spécifiques. Par exemple, les antipsychotiques comme la clozapine présentant une forte activité anticholinergique ont une propension moindre à induire une dystonie aiguë (63). En outre, les anticholinergiques corrigent rapidement les symptômes dans la plupart des cas, c'est pourquoi l'activité cholinergique accrue a été proposée comme explication à la dystonie. Ceci est du reste confirmé par le fait que des agonistes cholinergiques peuvent induire une dystonie aiguë chez des animaux.

Certains auteurs ont invoqué un blocage neuroleptique des récepteurs sigma (qui jouent un rôle dans le contrôle moteur) pour expliquer la dystonie aiguë (10, 65, 66). Des études sur le rôle de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ont généré des résultats contradictoires. De même, les évaluations des médicaments qui affectent le système sérotoninergique ont fourni peu de données en faveur d'un rôle important de la sérotonine (67, 68). Cependant, son influence sur la transmission dopaminergique (par l'intermédiaire des récepteurs 5HT2A dans le striatum) est utilisée dans le mécanisme d'action des nouveaux antipsychotiques pour prévenir les SEP comme la dystonie aiguë (69).

A l'heure actuelle, on suppose qu'un blocage important des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques ayant une faible activité anticholinergique peut générer une augmentation compensatoire du nombre des récepteurs, induisant une dystonie aiguë.

Études concernant la prophylaxie

Arana et al (1988) ont analysé les données de neuf études ayant comparé l'incidence de la dystonie aiguë induite par des agents neuroleptiques avec et sans utilisation concomitante d'agents anticholinergiques. Les agents anticholinergiques ont réduit de 1,9 fois le taux de dystonie chez tous les patients traités par divers neuroleptiques et de 5 à 8 fois chez les patients traités par des neuroleptiques puissants. L'incidence de la dystonie et l'efficacité de la prophylaxie anticholinergique ont été inversement proportionnels à l'âge: cette efficacité prophylactique a décliné au fil du temps (11).

Des études prospectives récentes utilisant des doses plus faibles de neuroleptiques révèlent une incidence de réactions dystoniques aiguës de 20,9 à 33% chez les patients ne recevant aucune prophylaxie. Une incidence de la dystonie de 47% a été atteinte avec des doses supérieures de neuroleptiques puissants. Quelle que soit la posologie de l'antipsychotique, plus de 90% de l'ensemble des réactions dystoniques rapportées dans diverses études se sont produites au cours des 3 premiers jours du traitement. Une plus forte incidence chez les sujets masculins les plus jeunes a été observée dans la plupart des études. En particulier, une étude rétrospective a révélé que l'incidence de la dystonie aiguë dans le groupe d'âges de 10 à 19 ans (65%) était fortement supérieure à celle observée dans le groupe de 20 à 29 ans (46%) et de 30 à 39 ans (32%). Ces données combinées suggèrent qu'une prophylaxie anticholinergique ne devrait être instaurée de manière routinière que lorsque des posologies relativement élevées (>12mg par jour d'halopéridol ou des doses équivalentes) de neuroleptiques puissants sont requises dans un groupe à haut risque en ce qui concerne l'âge et le sexe. La posologie de l'anticholinergique doit être réduite progressivement durant la deuxième semaine de traitement sauf si l'apparition d'autres effets extrapyramidaux justifie leur continuation (4)

(pour une discussion concernant l'utilisation à titre prophylactique d'anticholinergiques, voir le chapitre sur le traitement et également la référence 70).

Dystonie aiguë et neuroleptiques classiques

Comme nous l'avons déjà mentionné, les neuroleptiques puissants comme la fluphénazine et l'halopéridol (voir les facteurs de risque) constituent un facteur de risque pour le développement de la dystonie aiguë. Des études utilisant des neuroleptiques puissants ont rapporté une incidence de la dystonie aiguë variant entre 6,6% et 64%, avec une incidence de 70% dans le sous-groupe recevant une dose élevée dans une étude (60).

Fluphénazine

Dans des études randomisées en double aveugle, 86 patients présentant des exacerbations psychotiques aiguës ont été traités suivant des schémas posologiques fixes de fluphénazine par voie orale à des doses allant jusqu'à 10-30mg/jour. Des réactions dystoniques se sont produites chez 33,8% des sujets à risque. Parmi ces derniers, 58% des réactions dystoniques se sont produites le troisième jour de traitement, 88% le quatrième et 100% le neuvième; la plupart sont apparues ultérieurement dans l'intervalle interdose. Les prédicteurs significatifs des réactions dystoniques ont été les posologies relatives (mg/kg) les plus élevées de fluphénazine et le jeune âge. Des études antérieures ont rapporté des incidences plus faibles de dystonie aiguë (moins de 10%). Cependant, cette différence s'explique probablement par des posologies inférieures de neuroleptiques. (60).

Halopéridol

Une incidence de 70% de dystonie aiguë a été rapportée chez des patients adultes traités par une dose élevée (jusqu'à 80mg/jour) d'halo-

péridol (28). Il semblerait cependant que les SEP soient inhabituels avec l'halopéridol IV seul et même significativement moindres en combinaison avec des benzodiazépines (71). La dystonie laryngienne/pharyngienne a également été rarement évoquée lors du traitement par l'halopéridol IM. Il s'agit d'un spasme laryngien/pharyngien associé à une sensation d'étouffement, une cyanose, une détresse respiratoire et une asphyxie. Cette réaction striopallidale est survenue principalement chez des hommes jeunes de la vingtaine ou de la trentaine résistants – ou n'ayant répondu que partiellement – à plusieurs jours de traitement par l'halopéridol IM (72).

Sulpiride

Dans le cadre d'une étude chez l'animal, Häggström (1984) a constaté que quasiment tous les singes *Cebus apella* présentant des dyskinesies permanentes induites par des neuroleptiques ont développé des accès de dystonie aiguë après l'administration d'une dose unique de sulpiride (20mg/kg i.m.)(73). Linzasoro et al (1991) ont décrit le cas d'un garçon de 15 ans qui, après l'administration de 100mg i.v. de sulpiride, a développé une réaction dystonique aiguë avec des crises oculogyres, un rétrocolis, un opisthotonos et des postures dystoniques dans le bras et la main gauches (74).

Amisulpiride

Aucune donnée spécifique n'a été trouvée jusqu'à présent.

Dystonie aiguë et antipsychotiques de la nouvelle génération

Les nouveaux antipsychotiques n'entraînent qu'un risque minime – voire pratiquement nul dans le cas de la clozapine – de réactions dystoniques aiguës. Indiscutablement, l'utilisation croissante de ces substances en tant que traitement de première intention des troubles

psychotiques donnera lieu à une diminution considérable du taux de réactions dystoniques aiguës et rendra inutile de recourir aux anticholinergiques à titre prophylactique. Même dans les cas peu fréquents de réactions dystoniques aiguës induites par des nouveaux antipsychotiques, l'utilisation d'anticholinergiques peut probablement être évitée puisque le phénomène est de courte durée et qu'il réapparaît rarement (10).

Clozapine

Des études portant sur la dystonie aiguë chez des primates non hominiens, conduites dans un large intervalle posologique, dans des études contrôlées contre placebo et en double aveugle, ont démontré que la clozapine ne provoque pas de dystonie (75). Bien que des études chez l'être humain révèlent également que la clozapine n'induit quasiment aucun SEP (76-78), des cas sporadiques de dystonie aiguë ont été rapportés (79).

Olanzapine

Une dystonie aiguë se manifeste chez seulement 0,4% (80) à 1,4% des patients prenant de l'olanzapine (81). Cependant, des rapports de cas suggèrent que les patients ayant présenté antérieurement une dystonie ou un parkinsonisme grave lié au traitement antipsychotique peuvent courir un risque accru de développer une dystonie avec l'olanzapine (82).

Risperidone

Des réactions dystoniques aiguës induites par la rispéridone ont été décrites, toutefois, leur fréquence s'avère inférieure à celle relevée avec des neuroleptiques classiques (83). L'incidence de la dystonie aiguë rapportée avec la rispéridone est supérieure à celle observée avec le placebo dans le cas de doses très élevées de rispéridone (16mg/jour), mais pas dans le cas de posologies thérapeutiques de rispéridone (6mg/jour) (84).

Les résultats suggèrent que la rispéridone est utile dans le traitement des dystonies idiopathiques et symptomatiques (85, 86). Plusieurs rapports de cas suggèrent aussi que le passage à la rispéridone peut être efficace pour diminuer la dystonie tardive (87-89).

L'utilisation des nouveaux antipsychotiques réduit considérablement le taux de dystonie aiguë et évite l'utilisation des anticholinergiques.

Quétiapine

Dans une étude clinique ouverte de 4 semaines avec la quétiapine à une posologie maximale de 750mg/jour, aucun patient sur les douze n'a montré de signes de réactions dystoniques aiguës (90). Cependant, la dystonie aiguë sous quétiapine a été rapportée dans une étude ultérieure de Jonnalagada & Norton (2000) (91).

Ziprasidone

Dans une étude clinique à dose fixe, en double aveugle, d'une durée de 24 heures, 117 patients psychotiques agités ont été randomisés pour recevoir jusqu'à 4 injections (toutes les 2 heures selon le cas) de 2mg (N = 54) ou de 10mg (N = 63) de ziprasidone IM. Aucune dystonie aiguë ou désinhibition comportementale n'a été rapportée (92).

Sertindole

Aucune donnée spécifique n'a été trouvée jusqu'à présent.

Zotépine

Aucune donnée spécifique n'a été trouvée jusqu'à présent.

Traitement

Bien qu'il subsiste des incertitudes à propos de la physiopathologie de la dystonie aiguë, les symptômes peuvent être maîtrisés efficacement. Les dystonies aiguës sont enrayerées le plus

rapidement après l'administration intraveineuse d'anticholinergiques. Mais un suivi adéquat est nécessaire car la durée des effets thérapeutiques après une administration parentérale peut être brève et des SEP aigus peuvent réapparaître (9).

En fonction de la gravité, la benzotropine (1 à 2mg par voie intramusculaire) et la diphenhydramine (25 à 50mg par voie intramusculaire) sont les anticholinergiques les plus souvent décrits dans la littérature (aucun des deux n'est disponible en Belgique). Le déclenchement de l'action clinique est relativement rapide, un effet complet étant observé dans les 10 à 15 minutes. Si les symptômes persistent, une autre dose peut alors être administrée à ce moment-là ou plus tôt dans le cas de réactions graves ou dans des cas rares d'obstruction des voies aériennes. D'aucuns préconisent l'addition de petites quantités de lorazépam (1 à 2mg) aux patients qui ont besoin d'une dose parentérale additionnelle; cependant, il faut surveiller les effets sédatifs combinés d'une telle polymédication sur la respiration (4). La dystonie aiguë répond également rapidement à d'autres anticholinergiques tels que le bipéridène (2mg),

survient sous une forme grave accompagnée de douleur ou de l'occlusion du larynx et dans le cas d'une crise oculogyre. Pour répondre à cette éventualité, un anticholinergique doit être prescrit aux patients. Ils recevront pour consigne de porter cette prescription sur eux et ne l'utiliser en cas de problèmes. Ceci s'applique évidemment aux patients considérés comme capables de respecter ces instructions. Les patients qui risquent de ne pas se conformer à ces exigences doivent être hospitalisés pendant toute la période comportant le plus grand risque ou recevoir d'emblée un traitement prophylactique (5). Ultérieurement, il se peut que la poursuite du traitement anticholinergique ne soit plus nécessaire comme dans le cas de l'arrêt du neuroleptique, de sa réduction significative ou du passage à un médicament de plus faible puissance ou à un antipsychotique de deuxième génération. Si le patient continue à recevoir la même posologie de neuroleptique, une prophylaxie à court terme contre des épisodes futurs doit être instaurée avec la benzotropine (1 à 2mg par voie orale deux fois par jour) ou le trihexyphénidyle (2mg par voie orale trois fois par jour) (4).

Tableau 5: Demi-vies plasmatiques terminales des médicaments anticholinergiques (d'après 70).

Nom générique	Marque déposée	Demi-vie plasmatique
Citrate d'orphanadrine	NORFLEX®	15 1/2h
Procyclidine	KEMADRIN®	12h
Trihexyphénidyle	ARTANE®	13h
Dexétimide	TREMBLEX®	S'élève à 15-30h
Bipéridène	AKINETON®	18-24h
Orphanadrine	DISIPAL®	Moyenne 15,5h

le trihexyphénidyle (5mg) et la procyclidine (5mg) (5) (voir aussi le **tableau 5**). Le médicament anticholinergique le plus prescrit en Belgique est Akineton®, suivi de Tremblex®, Kemadrin® et Artane®. Les benzodiazépines peuvent également soulager les symptômes mais elles sont dénuées d'effets prophylactiques (93). Une efficacité du diazépam dans le traitement de la dystonie aiguë a été rapportée (5). La dystonie aiguë peut requérir des soins en urgence lorsqu'elle

Le traitement de première intention de la dystonie aiguë consiste en l'administration d'anticholinergiques. Les benzodiazépines peuvent également aider à soulager les symptômes.

L'utilisation d'une médication prophylactique au début du traitement neuroleptique est plus controversée, comme la stratégie de traitement après la disparition de l'épisode aigu. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que si l'on pouvait prévoir un haut risque de dystonie aiguë, le traitement prophylactique serait alors justifié. Par exemple, compte tenu des données étayant les rôles prédisposants de l'âge et du sexe, certains investigateurs préconisent l'utilisation d'anticholinergiques à titre prophylactique chez les sujets masculins jeunes requérant un traitement par des neuroleptiques. D'autres préfèrent mettre en garde le patient ou la famille et remettre une prescription d'anticholinergique oral à prendre en cas de besoin. Si le patient a présenté une dystonie aiguë en réponse à une exposition antérieure à des neuroleptiques, il est clair que le traitement anticholinergique à titre prophylactique peut être indiqué lors du traitement futur. Les auteurs de cet article considèrent qu'à ce jour, l'option la plus judicieuse consiste à passer aux antipsychotiques de deuxième génération ou de les utiliser en première intention. L'arrêt de la médication prophylactique à court terme a pour avantage d'éviter les effets indésirables comme l'altération de la mémoire, la vision trouble et la sécheresse buccale, mais ceux qui préconisent la poursuite de la prophylaxie brandissent le spectre de la dystonie laryngopharyngée qui comporte un risque de mortalité. Ils utilisent également l'argument selon lequel l'épisode dystonique est effrayant et qu'il peut par conséquent exacerber la maladie psychiatrique ou générer une non-observance. Une approche unique ou uniforme de cette question est impossible; la stratégie de traitement doit être individualisée (67).

L'administration d'un agent anticholinergique dès l'instauration d'un traitement par des médicaments antipsychotiques demeure un sujet de controverse.

Le pour

1. La survenue d'effets indésirables dystoniques peut être très éprouvante pour le patient.
2. Cet effet indésirable apparaît de manière caractéristique durant les stades précoces du traitement, à un moment où l'alliance entre le patient et le médecin peut être encore fragile. De ce fait, la dystonie aiguë peut pousser un patient à arrêter le traitement antipsychotique.
3. Il existe quelques données indiquant que le traitement prophylactique peut diminuer l'incidence de la dystonie ainsi que d'autres effets indésirables extrapyramidaux (SEP) (5).

Le contre

1. La majorité des patients ne développeront pas de dystonie, particulièrement s'ils prennent des antipsychotiques de deuxième génération.
2. Les patients seraient exposés inutilement aux effets indésirables autonomes et cognitifs des agents anticholinergiques.
3. Les dystonies sont facilement traitées lorsqu'elles surviennent.
4. La co-administration d'anticholinergiques peut réduire l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques du fait d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (6), et peuvent masquer des signes aigus de surdosage relatif.

Cependant, comme les antipsychotiques de la nouvelle génération n'entraînent qu'un risque minime de réactions dystoniques aiguës (voir précédemment), les discussions sur l'utilisation à titre prophylactique d'anticholinergiques deviendront sans objet.

Le traitement anticholinergique prophylactique n'est pas nécessaire et est uniquement indiqué chez les patients à haut risque. Il est préférable d'informer le patient ou la famille et de prévoir un traitement à prendre en cas de besoin.

Recommandations

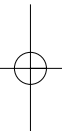
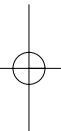
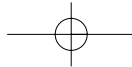
1. **Informez le patient.**
2. **Traitez immédiatement: administrez un anticholinergique et diminuez la dose de l'antipsychotique utilisé.**
3. **Les BDZ peuvent s'avérer utiles pour soulager certains symptômes.**
4. **Envisagez des stratégies de remplacement, par exemple le passage à un autre antipsychotique, de deuxième génération de préférence.**
5. **La prophylaxie anticholinergique peut être indiquée uniquement dans des situations très spécifiques, par exemple chez des patients présentant une hypersensibilité connue ou attendue.**

Annexe 1: Diagnostic différentiel entre dystonie aiguë et dystonie tardive (d'après 70).		
	Dystonie aiguë	Dystonie tardive
Apparition après l'instauration du traitement neuroleptique.	Apparaît presque toujours dans les 7 jours suivant l'instauration de l'antipsychotique ou après une augmentation substantielle de la dose.	Les patients développent une dystonie tardive après des périodes variables d'exposition à l'antipsychotique, allant de 7 jours à plusieurs années mais contrairement à la dyskinésie tardive, la dystonie tardive débute souvent après une période relativement courte d'exposition (1/5 au cours de la 1 ^e année, 50% dans les 5 premières années).
Mouvements	Localisée le plus souvent au niveau du visage, du cou et de la partie supérieure du corps, alors que les membres inférieurs sont rarement impliqués.	Peut toucher toutes les régions corporelles, mais le site le plus souvent impliqué est la région crânio-cervicale et également les bras.
Réponse pharmacologique à des agents anticholinergiques.	Disparition rapide après l'administration d'anticholinergiques.	Réagit de manière variable aux anticholinergiques (résultats mixtes) qui peuvent atténuer la dystonie tardive.
Administration du neuroleptique: - réaction immédiate, - réaction à plus long terme.	Les médicaments anticholinergiques ou antihistaminiques préviennent ou corrigent efficacement les réactions dystoniques aiguës. Une réponse thérapeutique rapide à la diphenhydramine 25 à 50mg par voie intramusculaire ou intraveineuse, à la benztropine 2mg ou au bipéridène 2mg confirme virtuellement le diagnostic de réactions dystoniques aiguës.	Disparaît généralement après la réduction de la dose ou à l'arrêt du médicament qui en est la cause.
Utilisation des antipsychotiques de deuxième génération.	N'entraînent qu'un risque minime, voire nul dans le cas de la clozapine. La fréquence des symptômes de dystonie aiguë induits par la rispéridone s'avère inférieure à celle observée avec les neuroleptiques classiques.	La clozapine constitue probablement la meilleure solution thérapeutique, l'efficacité clinique de la rispéridone est encore incertaine. Les effets de l'olanzapine, du sertindole et de la quétiapine sont inconnus (des études prospectives sont nécessaires).

Références

- Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Hirsch, SR & Weinberger, DR (Eds.). Schizophrenia. 2nd Ed. Blackwell Science; 1996. p. 546-65.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, APA.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 154 (4 Suppl.): 1-63.
- Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume II (7th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Steingard S. Drug-induced dystonias. In: Keshavan MS, Kennedy JS (Eds.). Drug-induced dysfunction in psychiatry. Hemisphere publishing corporation; 1992. p.107-18.
- Kondo T, Otani K, Tokinaga N, Ishida M, Yasui N, Kaneko S. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. J Clin Psychopharmacol 1999;19:45-50.
- Ibrahim ZY, Brooks EF. Neuroleptic-induced bilateral temporomandibular joint dislocation. Am J Psychiatry 1996;153:293-4.
- Hyman SE. Manual of psychiatric emergencies. Boston: Little Brown and Company; 1984. p. 171-73.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds). Textbook of psychopharmacology (2nd edition). American Psychiatric Press, Washington, DC, London, England; 1998.
- Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. Drug Safety 1998;19(1):57-72.
- Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ, et al. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. Am J Psychiatry 1988;145:993-6.
- Casey DE. Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia? Int J Psychopharmacol 1997;12 (1 Suppl.):S19-S27.
- Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. Am J Psychiatry 1994;151:1819-21.
- Khanna R, Das A, Damodaran SS. Prospective study of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. Am J Psychiatry 1992;149(4):511-3.
- Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, et al. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first-episode of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1992;28:81-6.
- Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ, et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics: a prospective, double-blind trial. J Clin Psychopharmacol 1991;11:106-12.
- Remington GJ, Voineskos G, Pollock B, Reed K, Coulter K. Prevalence of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. Am J Psychiatry 1990;147:1231-3.
- Addonizio G, Alexopoulos GS. Drug-induced dystonia in young and elderly patients. Am J Psychiatry 1988;145:869-71.
- Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allen GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. Am J Psychiatry 1988;145:1455-6.
- Boyer WF, Bakalar NH, Lake CR. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions. J Clin Psychopharmacol 1987;7:164-6.

21. Sramek JJ, Simpson GM, Morrison RL, Heiser JF. Anticholinergic agents for prophylaxis of neuroleptic-induced dystonic reactions: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1986;47(6):305-9.
22. Dubin WR, Weiss KJ. Rapid tranquilization: a comparison of thiothixene with loxapine. *J Clin Psychiatry* 1986;47(6):294-7.
23. Winslow RS, Stillner V, Coons DJ, Robinson MW. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1986;143(6):706-10.
24. Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47(3):126-9.
25. Itoh H. A comparison of the clinical effects of bromperidol, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(1):120-2.
26. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-7.
27. Moleman P, Schmitz PJM, Ladee GA. Extrapyramidal side effects and oral haloperidol: an analysis of explanatory patient and treatment characteristics. *J Clin Psychiatry* 1982;43:492-6.
28. Donlon PT, Hopkin JT, Tupin JP, Wicks JJ, Wahba M, Meadow A. Haloperidol for acute schizophrenic patients. An evaluation of three oral regimens. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:691-5.
29. Swett Jr C, Cole JO, Shapiro S, Slone D. Extrapyramidal side effects in chlorpromazine recipients: emergence according to benztropine prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:942-3.
30. Relling MV, Mulhern RK, Fairclough D, Baker D, Pui C. Chlorpromazine with and without lorazepam as antiemetic therapy in children receiving uniform chemotherapy. *J Pediatr* 1993;123:811-6.
31. Findlay M, Simes RJ, Cox K, et al. A randomised cross-over trial of antiemetic therapy for platinum-based chemotherapy. Improved control with an intensive multi-agent regimen. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):309-15.
32. Hainsworth J, Harvey W, Pendergrass K, et al. A single-blind comparison of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonist, with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:721-8.
33. Gandara DR. Progress in the control of acute and delayed emesis induced by cisplatin. *Eur J Cancer* 1991;27(Suppl. 1):S9-S11.
34. Marty M, Pouillart P, Scholl S et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine, (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-21.
35. Sorbe B, Hallén C, Skåre NG, Underskog I. Betamethasone-dixyrazine combination versus high-dose metoclopramide as antiemetic treatment in doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1989;15:161-7.
36. Edge SB, Funkhouser WK, Berman A, et al. High-dose oral and intravenous metoclopramide in doxorubicin/cyclophosphamide-induced emesis: a randomized double-blind study. *Am J Clin Oncol* 1987;10(3):257-63.
37. Hyams JS, Leichtner, Zamett LO, Walters JK. Effect of metoclopramide on prolonged intraesophageal pH testing in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:716-20.
38. Furlanut M, Benetello P, Perosa A, Colombo G, Gallo F, Forgiato A. Pharmacokinetics of benperidol in volunteers after oral administration. *Int J Clin Pharm Res* 1988; VIII(1):13-6.
39. Magliozzi JR, Gillespie H, Lombrozo L, Hollister LE. Mood alteration following oral and intravenous haloperidol and relationship to drug concentration in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1985;25:285-90.
40. Owens DGC. Clinical characteristics and measurement of EPS. In: Levine S. How should we treat extrapyramidal symptoms (EPS)? Paper presented at a satellite symposium on "Strategies for the management of extrapyramidal symptoms in schizophrenia" held at the 12th world congress of psychiatry, Madrid, Spain, 1996.
41. Mazurek MF, Rosebush PI. Circadian pattern of acute, neuroleptic-induced dystonic reactions. *Am J Psychiatry* 1996;153:708-10.
42. Nygaard TG, Duvoisin RC. Hereditary progressive dystonia/Dopa-responsive dystonia. In: Joseph AB, Young RR. *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Blackwell Science; 1999. p.531-7.
43. Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Safety* 1997;16(3):180-204.
44. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57(10):449-54.
45. Burke RE. Neuromuscular effects of neuroleptics: dystonia. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. The Guilford Press, New York, London; 1992. p.189-200.
46. De Leon J, Simpson GM. Assessment of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. The Guilford Press, New York, London; 1992. p.218-34.
47. Lin K, Finder E. Neuroleptic dosage for Asians. *Am J Psychiatry* 1983;140:490-1.
48. van Harten PN. Acute dystonie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(30):1471-4.
49. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):68-74.
50. Swett Jr C. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532-4.
51. Choy-Kwong M, Lipton RB. Cocaine withdrawal dystonia [letter]. *Neurology* 1990;40:863.
52. Kumor K. Cocaine withdrawal dystonia [letter]. *Neurology* 1990;40:863.
53. Farrell PE, Diehl AK. Acute dystonic reaction to crack cocaine [letter]. *Ann Emerg Med* 1991;322:159.
54. Cardoso FEC, Jankovic J. Cocaine-related movement disorders. *Mov Disord* 1993;8:175.
55. Horwitz EH, van Harten PN. Acute dystonieën bij gecombineerd gebruik van cocaïne en neuroleptica. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(48):2405-7.
56. van Harten PN, Trier JCAM, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):128-30.
57. Binder RL, Levy R. Extrapyramidal reactions in Asians. *Am J Psychiatry* 1981;138(9):1243-4.
58. Lin K, Poland RE, Nuccio I, et al. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989;146(10):1307-11.
59. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91-104.
60. Singh H, Levinson DF, Simpson GM, Sing Lo EE, Friedman E. Acute dystonia during fixed-dose neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(6):389-96.
61. Farde L, Hall H, Ehrin E, et al. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 1986;231:258.
62. Casey DE, Gerlach J, Christensson E. Dopamine, acetylcholine and GABA effects in acute dystonia in primates. *Psychopharmacol* 1980;70:83.
63. Casey DE. Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989;99:S47-S53.
64. Cools AR, Hendricks G, Korten J. The acetylcholine-dopamine balance in the basal ganglia of rhesus monkeys and its role in dynamic, dystonic, dyskinetic, and epileptoid motor activities. *J Neural Transm* 1975;36:91.
65. Walker JM, Matsumoto RR, Bowen WD, et al. Evidence for a role of haloperidol-sensitive sigma 'opiate' receptors in the motor effects of antipsychotic drugs. *Neurology* 1988;38:961.
66. Jeanjean AP, Laterre EC, Maloteaux JM. Neuroleptic binding to sigma receptors: possible involvement in neuroleptic-induced acute dystonia. *Biol Psychiatry* 1997;41:1010-9.
67. Miyasaki JM, Lang AE. Treatment of drug-induced movement disorders. In: Kurlan R (Ed.). *Treatment of movement disorders*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia; 1995. p. 429-74.
68. Lopez M, Ferrer C, Bernacer B. Akathisia and acute dystonia induced by sumatriptan. *J Neurol* 1997;244:131-3.
69. De Nayer A. La balance sérotonine-dopamine dans la schizophrénie. *Acta psychiatr belg* 1998; 98 [Suppl. 1]:54-63.
70. Floris M, Lecompte D, Mallet L, Mourad H, De Nayer A, Vandendriessche F, Mertens C, Bervoets C, Detraux J. *Neuron* 2001 Supplement 6/7.
71. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious, medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung* 1988;17:238-41.
72. Ayd FJ (Ed.) (1980). *Haloperidol update: 1958-1980*. Ayd Medical Communications.
73. Häggström JE. Effects of sulpiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. *Acta Psychiatrica Scand* 1984; [Suppl.]:311:103-8.
74. Linzasoro G, Martí Massó JF, Olasagasti B. Acute dystonia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(5):463-4.
75. Casey DE. Antipsychotic drugs in schizophrenia: newer compounds and differential outcomes. Extrapyramidal syndromes in nonhuman primates: typical and atypical neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(1):47-50.
76. Kane JM, Woerner MG, Pollack S, et al. Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993;54(9):327-30.
77. Lieberman, JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 3):38-43.
78. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 4): 27-32.
79. Kastrup O, Gastpar M, Schwarz M. Acute dystonia due to clozapine. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994;57:119-21.
80. Beasley jr CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 [Suppl 10]:13-7.
81. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley jr CM, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58:205-11.
82. Landry P, Cournoyer J. Acute dystonia with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(7):384.
83. Faulk RS, Gilmore JH, Jensen EW, et al. Risperidone-induced dystonic reaction [letter]. *Am J Psychiatry* 1996;153:577.
84. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
85. Zuddas A, Cianchetti C. Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *The Lancet* 1996;347:127-8.
86. Grassi E, Latorraca S, Piacentini S, Marini P, Sorbi S. Risperidone in idiopathic and symptomatic dystonia: preliminary experience. *Neurol Sci* 2000;21:121-3.
87. Higuchi H, et al. Two cases of tardive dystonia improved following replacement of butyrophenone-type neuroleptics with risperidone. Paper presented at the 7th Nihon Rinsho Seisui Yakuri Gakkai, Japan, p. 71;1997.
88. Yoshida K, Higuchi H, Hishikawa Y. Marked improvement of tardive dystonia after replacing haloperidol with risperidone in a schizophrenic patient. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(1):68-9.
89. Chong S-A, Remington G, Tan C-H. Risperidone treatment of tardive dyskinesia and dystonia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):340-1.
90. Wetzel H, Szegedi A, Hain Ch, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O. Seroquel (ICI 204 636), a putative "atypical" antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 1995;119:231-8.
91. Jonnalagada JR, Norton JW. Acute dystonia with quetiapine. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(4):229-30.
92. Lesem MD, Zajacka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:12-8.
93. Cortese L, Pourcher-Bouchard E, Williams R. Assessment and management of antipsychotic-induced adverse effects. *Can J Psychiatry* 1998; 43 [Suppl. 1]: 15S-20S.



The work of the Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.

