

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 19 Juin 2020
Par Mlle COLBEAUX Clothilde**

**LA PRISE EN CHARGE DES PSYCHOSES CHEZ LE SUJET
PARKINSONNIEN**

Membres du jury :

Président : M. Nicolas WILLAND, Professeur des Universités en chimie organique, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : M. Karim BELARBI, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences en Pharmacologie, Université de Lille.

Assesseur(s) : M. Benoit GRZESKIEWICZ, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Villeneuve d'Ascq.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



**Faculté de Pharmacie
de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK

Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie – Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie – Biologie animale
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIE	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie – Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie – Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN- YELLES	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé Publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie – Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Elodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur BELARBI,

Docteur en Pharmacie, Maître de conférence en Pharmacologie, Université de Lille,

Je vous remercie chaleureusement pour votre écoute, votre patience, vos relectures, vos conseils, votre confiance pour l'écriture de ce manuscrit.

A mon président de jury, Monsieur WILLAND,

Professeur des Universités en chimie organique, Université de Lille,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury. C'est un jour particulier et c'est un plaisir de partager ce moment avec vous. Quel chemin parcouru depuis 2014 !

A Monsieur GRZESKIEWICZ,

Docteur de Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Babylone,

Un merci particulier pour votre accompagnement tout au long de mes études, de la 3^{ème} au collège au stage de 6^{ème} année en pharmacie et pour m'avoir transmis votre passion pour notre métier. Merci d'être à nouveau présent pour la fin du cursus.

A ma famille ; Papa, Maman, Camille, Inès,

C'est à vous que je dois ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue au cours de ces études. Merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve de petite fille. Cette thèse est le point final de longues années d'études mais elle est également l'aboutissement de vos sacrifices et de votre soutien. Merci pour votre amour.

A Paulo,

Merci à toi pour l'amour que tu me donnes, pour ton soutien et ta motivation pour écrire cette thèse, merci d'avoir cru en moi. Merci également à tes parents pour leur soutien apporté pendant ces années d'études.

Aux équipes officinales avec lesquelles j'ai travaillé,

La Pharmacie Babylone, qui m'a formé pendant de nombreuses années et qui m'a donné le goût de ce métier, la Pharmacie Neiryck, la Pharmacie Vigier, la Pharmacie Roye-Sanchez, merci pour votre accueil lors de mes remplacements.

A Maïté,

Je me souviendrai toujours de cette date, 20 mai 2020... Ce jour où tu es partie, brutalement et beaucoup trop tôt... Toi qui avait toujours cette joie de vivre, un sourire aux lèvres. Je n'oublierai jamais nos 16 ans d'amitié remplie que de bons souvenirs...

Merci pour tous ces moments que l'on a vécu ensemble.

A Camille,

Que dire ? Quelle amitié... Merci pour ta simplicité, ta gentillesse, tes mots, mille merci pour tout ce qu'on a vécu au cours de nos études.

A mes amis, Hélène, Agathe, Lucille, Valentin, Rémi, Anouck, Sophie, Siham, Léonor, Daphnée, Florence, Alix, Mélanie, Florian, Cédric, Marie et tout ceux que j'ai oublié...

Merci pour votre amitié, votre joie de vivre et pour les moments passés ensemble.

Je dédie cette thèse à ma grand-mère maternelle, qui a « appris » à vivre avec cette maladie pendant des années et qui nous a quittés. J'espère que de là où elle est, elle est fière de moi.

Sommaire

Liste des figures	21
Liste des abréviations.....	23
Introduction.....	25
1. La maladie de Parkinson	27
1.1. Etiologie de la maladie de Parkinson.....	28
1.1.1. Etiologie des formes monogéniques	29
1.1.1.1. Les formes autosomiques dominantes	30
1.1.1.2. Les formes autosomiques récessives.....	31
1.1.2. Etiologie des formes sporadiques	33
1.1.2.1. Facteurs environnementaux	33
1.2. Physiopathologie de la maladie de Parkinson	34
1.2.1. Lésions caractéristiques.....	34
1.2.2. Déficit en dopamine	35
1.2.2.1. La voie nigro-striatale (26)	36
1.2.2.2. La voie mésolimbique (26).....	37
1.2.2.3. La voie mésocorticale (26)	37
1.2.2.4. La voie tubulo-infandibulaire (26).....	37
1.2.2.5. Déséquilibre dopamine/acétylcholine (27).....	38
1.3. Signes cliniques de la maladie de Parkinson.....	39
1.3.1. Signes moteurs : la triade parkinsonienne	39
1.3.1.1. Le tremblement de repos.....	39
1.3.1.2. L'hypertonie extrapyramidale.....	40
1.3.1.3. L'akinésie.....	40
1.3.2. Les signes non moteurs	41
1.3.2.1. Anxiété et dépression	42
1.3.2.2. Les troubles du sommeil	44

1.3.2.3.	Les troubles digestifs.....	46
1.3.2.4.	Les douleurs	46
1.4.	Prise en charge de la maladie de Parkinson	48
1.4.1.	La dopathérapie	49
1.4.1.1.	Effets indésirables	49
1.4.1.2.	Médicaments disponibles	50
1.4.1.3.	Interactions médicamenteuses.....	51
1.4.2.	Les agonistes dopaminergiques.....	51
1.4.2.1.	Effets indésirables	52
1.4.2.2.	Médicaments disponibles	53
1.4.3.	Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B ou IMAO-B et COMT.....	54
1.4.3.1.	Effets indésirables	54
1.4.3.2.	Médicaments disponibles	55
1.4.4.	Les anticholinergiques	56
1.4.4.1.	Effets indésirables	57
1.4.4.2.	Molécules disponibles.....	57
2.	Les antipsychotiques	61
2.1.	Histoire de la « découverte » et définitions	61
2.2.	La classification chimique des neuroleptiques (12).....	63
2.2.1.	Les phénothazines	64
2.2.1.1.	Structure générale	64
2.2.1.2.	Substitutions au noyau phénothiazine.....	64
2.2.2.	Les benzémides	70
2.2.3.	Les autres antipsychotiques.....	70
2.3.	Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques	70
2.3.1.	Les neuroleptiques de première génération ou neuroleptiques conventionnels.....	70
2.3.2.	Mode d'action des neuroleptiques atypiques	74

2.4.	Principaux effets secondaires des neuroleptiques.....	75
3.	Les troubles psychotiques dans la maladie de Parkinson et leur prise en charge.....	77
3.1.	Les troubles psychotiques	77
3.1.1.	Les phénomènes visuels mineurs (48).....	79
3.1.2.	Les hallucinations.....	79
3.2.	Molécules utilisées dans leur prise en charge	80
3.2.1.	Clozapine LEPONEX®.....	82
3.2.2.	Quetiapine XEROQUEL®	85
3.2.3.	Pimavanserine NUPLAZID®	86
3.2.4.	Méta-analyse : clozapine – quetiapine – pimavanserine (68).....	89
3.2.4.1.	Résultats.....	91
	Conclusion.....	95
	Bibliographie.....	97

Liste des figures

Figure I.1 Les principales formes familiales de maladie de Parkinson avec localisation chromosomique connue (9)	29
Figure I.2 Déséquilibre dopamine/acétylcholine (28)	38
Figure I.3 Symptômes cliniques et évolution temporelle de la progression de la maladie de Parkinson (31)	41
Figure I.4 Principaux symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson et traitements (38)	48
Figure I.5 Schéma récapitulatif des mécanismes d'actions des antiparkinsoniens (3)	58
Figure II.1 Mécanisme d'action des neuroleptiques classiques (42)	71
Figure II.2 Chronologie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques conventionnels (42)	73
Figure II.3 Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques (47)	77
Figures III.1 Prévalence des hallucinations au cours de la maladie de Parkinson (50)	78
Figure III.2 Exemple du carnet de suivi d'un traitement par clozapine	83
Figure III.3 Chiffres clés dans la surveillance de la NFS sous clozapine	84
Figure III.4 Caractéristiques des groupes de patients pimavansérine VS quétiapine (61)	89
Figure III.5 Caractéristiques des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo introduits dans la méta-analyse (68)	90
Figure III.6 Forest plot de la méta-analyse de la pimavansérine (68)	92
Figure III.7 Forest plot de la méta-analyse de la clozapine (67)	92
Figure III.8 Forest plot de la méta-analyse de la quétiapine (67)	93

Liste des abréviations

AAN : Américan Academy of Neurology

AMM : Autorisation de mise sur le marché

FDA : Food and Drug Administration

IC : Intervalle de confiance

ICOMT : Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase

IDDC : Inhibiteur de la DOPA décarboxylase

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MDS-UPDRS : Movement Disorder Society – Unified Parkinson'S Disease Rating Scale

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MP : Maladie de Parkinson

NFS : Numération de la formule sanguine

SAPS : Score de Physiologie aiguë Simplifié

SNC : Système nerveux central

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième affection neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle se caractérise par un dysfonctionnement du système des ganglions de la base, en rapport avec une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte. A côté des symptômes moteurs, la MP s'accompagne de symptômes non moteurs dont des troubles psychotiques.

Les symptômes psychotiques, et en particulier l'hallucination ne sont pas rares au cours de l'évolution de la MP et concerneraient 43 à 60% des patients atteints de cette maladie (1). Ils s'expriment à divers degrés de la maladie et peuvent être liés ou non aux traitements médicamenteux.

Leur diagnostic est le plus souvent tardif d'autant que les symptômes sont fréquemment vécus de façon honteux par le patient. S'ils restent peu connus par les professionnels de santé, on observe un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient ainsi que de son entourage.

Cette thèse traite de la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien. Dans une première partie nous présenterons la maladie de Parkinson : Quelles sont les causes de la maladie ? Quelles structures du cerveau touche-t-elle ? Quels sont les symptômes moteurs et non moteurs ? Quelle est la prise en charge ? La seconde partie traitera des antipsychotiques, des différentes classifications existantes, de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets indésirables. Dans une troisième partie, nous détaillerons davantage les manifestations psychotiques associées à la maladie de Parkinson et leur prise en charge. Nous traiterons notamment de la clozapine (LEPONEX®), la seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter les troubles psychotiques chez les patients parkinsoniens. Nous discuterons également de l'intérêt de la quétiapine (XEROQUEL®) et de la pimavanserine (NUPLAZID®), des molécules plus récentes et discuterons de leur efficacité dans la prise en charge des psychoses de la MP et de leur iatrogénie sur la base de la littérature scientifique.

1. La maladie de Parkinson

En 1817 est publié un ouvrage de 66 pages intitulé « An Essay on the Shaking Palsy » sous la signature de James Parkinson (1755-1824) (2).

L'auteur définissait ainsi la paralysie agitante : « Tremblement involontaire, en certaines parties du corps, avec diminution de la force musculaire; tremblements n'ayant pas lieu durant le mouvement, mais se produisant alors même que ces parties sont appuyées. Tendance à plier le tronc en avant et à passer involontairement de la marche à la course. Intégrité des sens et de l'intelligence. » (2).

James Parkinson signalait dans un rapide historique que déjà Galien (129-199), au cours du II^e siècle après J. C, et plus tard Sylvius de la Boë (1614-1672) avaient constaté le tremblement caractéristique de l'affection.

A propos de 6 observations, dont 3 recueillies pratiquement dans la rue, James Parkinson va décrire le début insidieux de la maladie, volontiers unilatéral, la difficulté des mouvements et de la marche, l'attitude de plus en plus courbée et le tremblement de plus en plus intense au fur et à mesure de l'évolution.

Il note les difficultés de l'écriture, de l'alimentation, et de la parole qui finit par devenir incompréhensible, l'hypersialorrhée avec le ruissellement permanent de la salive hors de la cavité buccale, et les troubles sphinctériens terminaux.

La séméiologie de l'affection devait être affinée et complétée par les observations de Trousseau, de Vulpian, et ce fut Jean-Martin Charcot, neurologue français, qui mit l'accent sur le deuxième élément de la triade symptomatique, la rigidité, dès 1880, tout en proposant l'éponyme de maladie de Parkinson, plus approprié que celui de paralysie agitante, jusqu'alors utilisé (3).

Parallèlement en 1912, le Docteur Friederich Heinrich Lewy (1885-1950) décrit pour la première fois des corps intracytoplasmiques découverts dans les neurones de la substance noire de patients qui, au moment de leur décès, souffraient de la maladie de Parkinson. Ces corps intracytoplasmiques sont renommées les corps de Lewy en honneur de celui qui les a découverts (4).

C'est en 1919 que la localisation cérébrale de la lésion responsable de la maladie est découverte par Tretiakoff (1892-1958).

En effet, il décrit, dans sa thèse, le locus niger (ou substance noire) située dans le tronc cérébral à la base du cerveau de ses patients atteints de la maladie de Parkinson typique, et il a constaté une importante perte de neurones (5).

C'est au début des années 1960, que le rôle de la dopamine dans la maladie de Parkinson est mis en évidence par Arvid Carlsson (1923-2018) (6).

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde après la maladie d'Alzheimer.

En effet, elle touche plus de 150 000 personnes en France, plus de 1,2 millions de personnes en Europe et plus de 6,3 millions de personnes dans le monde (7).

Au total, entre 100 000 et 120 000 personnes sont touchées en France, et environ 8 000 nouveaux cas se déclarent chaque année (7).

Compte tenu du vieillissement de la population l'incidence de la maladie progresse.

L'âge d'apparition de la maladie se situe le plus souvent entre 55 et 65 ans. Cependant, il existe des formes juvéniles de la maladie débutante vers l'âge de 40 ans (10 % des cas) et des formes tardives débutantes vers l'âge de 75 ans (7).

La maladie de Parkinson constitue en outre une cause majeure d'handicap chez le sujet âgé et touche 1 % des plus de 60 ans (8).

1.1. Etiologie de la maladie de Parkinson

La cascade pathologique menant à la mort neuronale dans la maladie de Parkinson reste inconnue mais l'âge reste le principal facteur de risque.

Dans la grande majorité des cas, la dégénérescence des neurones serait causée par des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et par leurs interactions. Ainsi, la majorité des formes de maladie de Parkinson sont d'étiologie multifactorielle et apparaissent de manière sporadique.

La maladie de Parkinson n'est donc généralement pas une maladie héréditaire. Cependant, il existe environ 5 % de formes génétiques dites « monogéniques » liées à des mutations affectant des gènes spécifiques.

1.1.1. Etiologie des formes monogéniques

Les gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été classés sous la dénomination PARK (tableau 1). Parmi eux, certains ont été clairement associés à la maladie.

Tableau I. – Principales formes familiales de maladie de Parkinson avec localisation chromosomique connue.

Nom	Locus du gène	Protéine codée	Mode de transmission	Âge moyen de début	Corps de Lewy
PARK 1	4q21-q23	α -synucléine	autosomique dominant	46 ans	présents
PARK 2	6q25.2-q27	parkine	autosomique récessif	30 ans	absents
PARK 3	2p13	?	autosomique dominant	60 ans	présents
PARK 4	4p14-16.3	?	autosomique dominant	30 ans	présents
PARK 5	4p14	UCH-L1	autosomique dominant	50 ans	?
PARK 6	1p35-p36	?	autosomique récessif	40 ans	?
PARK 7	1p36	?	autosomique récessif	40 ans	?
PARK 8	12p11.2-q13.1	?	autosomique dominant	?	?

Figure I.1 Les principales formes familiales de maladie de Parkinson avec location chromosomique connue. (9)

1.1.1.1. Les formes autosomiques dominantes

1.1.1.1.1 SNCA (synuclein, alpha) (PARK 1)

L'un des premiers gènes associés à une forme autosomique dominante de la maladie de Parkinson fut le gène SNCA (PARK 1). Ce gène a été localisé sur le chromosome 4q22 et code pour la protéine α -synucléine, très abondante, de manière physiologique, dans les neurones.

Comme la plupart des maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson se caractérise par la déposition d'agrégats protéiques intracellulaires dans les neurones. Ces agrégats sont appelés corps de Lewy et provoquent progressivement la mort des neurones concernés, particulièrement dans la substance noire pars compacta, siège des neurones dopaminergiques mésencéphaliques.

La description de mutations dans le gène de l' α -synucléine a rapidement mené à la découverte que cette protéine est un composant majeur des corps de Lewy (10).

Les agrégats d' α -synucléine sont ainsi retrouvés chez les patients porteurs de mutations du gène SNCA, mais également dans les cas sporadiques de la maladie.

1.1.1.1.2 LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) (PARK 8)

Une analyse de liaison cette fois au sein d'une famille japonaise a localisé le gène LRRK2 (PARK 8) sur le chromosome 12p12 (9). Les individus présentaient une maladie de Parkinson typique dopa-sensible de transmission autosomique dominante.

Des mutations au sein du gène LRRK2 ont ensuite été identifiées dans plusieurs familles européennes (11). Plus de 100 mutations ponctuelles faux-sens ont été décrites, mais seules 7 ont démontré formellement leur causalité : N1437H, R1441C/G/H, Y1699C, G2019S, I2020T.

Le phénotype clinique est le plus souvent celui d'une maladie de Parkinson typique, néanmoins, des cas atypiques ont été décrits avec dopa-résistance, démence précoce et paralysie de la verticalité du regard.

Le gène LRRK2 s'étend sur 144 kb et comporte 51 exons. Il code pour une protéine (initialement nommée dardarin, pour tremblement en Basque) de 2517 acides aminés. Elle appartient à la famille Ras/GTPase.

1.1.1.2. Les formes autosomiques récessives

Dans les formes récessives, nous étudierons le gène de la Parkine en premier. Enfin, nous parlerons également des mutations du gène PINK 1 et du gène DJ-1.

Le gène PARK 2, localisé sur le chromosome 6q25 (9), code pour la protéine Parkine. Cette protéine a une activité E3-ubiquitine ligase, et sa dysfonction est la cause d'une forme rare de maladie de Parkinson à transmission autosomique récessive.

Des mutations dans le gène PARK 5, localisé sur le chromosome 4p14 (9) et codant pour la protéine UCH-L1 ont également été décrites ; cette protéine, tout comme la Parkine, a un rôle primordial dans le système ubiquitine-protéasome. La découverte de mutations de tels gènes dans des cas de parkinsonisme suggère que la dysfonction de ce système aurait une fonction importante dans l'apparition de la maladie (12).

1.1.1.1.3 Parkine (PARK 2)

Une autre analyse de liaison réalisée dans des familles présentant un syndrome parkinsonien de début précoce (< 45ans) voire juvénile (< 30ans), de transmission autosomique récessive a identifié le locus PARK 2 sur le chromosome 6q26. Le gène responsable est nommé Parkine, il contient 12 exons qui s'étendent sur 1,53 Mb et code pour une protéine de 465 acides aminés (13). Le tableau

clinique comporte un syndrome parkinsonien dopa-sensible, d'évolution lente sans trouble cognitif prédominant et avec apparition précoce de dyskinésies.

D'après l'étude de Lücking et al (14), il ressort clairement que les mutations du gène Parkine représentent une cause majeure de la maladie de Parkinson familiale autosomique récessive précoce (30 ans).

1.1.1.1.4 PINK 1 (PARK 6)

Le gène PINK 1 (PARK 6) a été localisé sur le chromosome 1p36 (9) dans une famille présentant une maladie de parkinson autosomique récessive de début précoce.

Par la suite, le gène responsable PINK 1 a été identifié. Il s'étend sur 1,8 kb, contient huit exons et code pour une protéine de 581 acides aminés (15).

Les mutations sont principalement des mutations ponctuelles non-sens et faux-sens et de rares délétions. Elles représentent de 1 à 4 % des maladies de parkinson de début précoce (16) avec un phénotype clinique proche de celui des mutations de la Parkine. Il semble également que la présence d'une mutation hétérozygote de PINK1 soit associée à une augmentation du risque de maladie de parkinson.

La protéine PINK 1 comporte un motif d'adressage à la mitochondrie et un domaine sérine/thréonine kinase. Elle a une expression ubiquitaire et est localisée dans le cytosol et l'espace inter-membranaire mitochondrial. PINK 1 agit en amont de la Parkine dans la voie de dégradation des mitochondries endommagées et régule la phosphorylation oxydative en jouant sur la fission des mitochondries.

1.1.1.1.5 DJ-1 (PARK 7)

Le gène DJ-1 (PARK 7) a été localisé sur le chromosome 1p36.23 (9) dans une famille présentant une maladie de parkinson autosomique récessive. Le gène en cause est DJ-1 qui contient huit exons et code pour une protéine de 189 acides aminés (17). Plusieurs mutations (délétions d'exons, mutations faux-sens) ont été

identifiées au sein du gène DJ-1 qui rendent compte de moins de 1 % des maladies de parkinson de début précoce. Le tableau clinique est similaire à celui des sujets porteurs de mutation PINK 1.

DJ-1 est une protéine cytoplasmique, qui peut être localisée à la mitochondrie où elle agit comme antioxydant. Elle peut également limiter l'agrégation de l'alpha-synucléine. Elle joue un rôle dans le maintien de l'intégrité des mitochondries. Récemment, il a été démontré que Parkine, PINK 1 et DJ-1 formaient un complexe qui permet l'ubiquitination et la dégradation des substrats de la Parkine.

1.1.2. Etiologie des formes sporadiques

La découverte de plusieurs gènes dans les formes monogéniques de maladie de Parkinson ne doit pas faire oublier que la plupart des cas de la maladie sont sporadiques et vraisemblablement causés par l'influence combinée des facteurs génétiques et environnementaux (18).

Plusieurs études d'association de type gène-candidat ont confirmé une association avec des polymorphismes des gènes SNCA, MAPT, LRRK2 et glucocérebrosidase (GBA). En effet, plusieurs polymorphismes situés en 3' de SNCA et le polymorphisme de répétition Rep1 situé en amont du promoteur de SNCA sont associés à une augmentation du risque de maladie de Parkinson (19). Deux polymorphismes de LRRK2 (G2385R et R1628P) ont été mis en évidence dans les populations asiatiques comme facteurs de risque de maladie de Parkinson.

La découverte de polymorphismes au sein de ces deux gènes impliqués dans les formes monogéniques suggèrent que les formes génétiques et sporadiques de maladie de Parkinson partagent des voies pathogéniques communes.

1.1.2.1. Facteurs environnementaux

Un autre terrain de recherche prometteur est celui des causes toxiques de la maladie. En effet, de nombreux composés environnementaux se sont révélés impliqués dans la pathogénèse de la maladie. Notamment, les pyridines N-

méthylées comme le MPP+ (1-méthyl-4- phenylpyridinium) ont des effets toxiques bien documentés sur les neurones dopaminergiques. Des taux élevés de ces substances ont été mesurés dans des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson ; ces taux élevés peuvent être en partie le résultat d'une prédisposition génétique, et en partie la conséquence d'une exposition répétée à certaines substances – particulièrement les composés N-méthylés – et d'épisodes répétés de stress.

Du côté des facteurs de risques environnementaux (20), le rôle de l'exposition aux pesticides est bien établi et augmenterait le risque de développer la maladie de Parkinson de 70 %. En France, la sécurité sociale a reconnu en 2006 un cas de maladie de Parkinson comme maladie professionnelle chez un travailleur agricole. Elle fait désormais partie du tableau des maladies professionnelles du régime agricole.

D'autres substances, comme la caféine ou la nicotine, se sont avérées au contraire protectrices, les sujets soumis à ces substances étant moins souvent atteints par la maladie de Parkinson que les sujets contrôles (21). Le mécanisme de cet effet protecteur est encore inconnu.

1.2. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

1.2.1. Lésions caractéristiques

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative liée à une perte neuronale progressive. Cette perte neuronale est surtout observée pour certains neurones de la substance noire dans le tronc cérébral à la base du cerveau.

Ces neurones sont des neurones dopaminergiques qui produisent un neurotransmetteur important : la dopamine. La dopamine a une action dans de nombreuses fonctions comme par exemple les mouvements du corps, l'humeur et la cognition (6). Quand ces neurones dopaminergiques sont détruits, on voit apparaître les tremblements caractéristiques de la maladie de Parkinson.

La dégénérescence de ces neurones à dopamine est associée à la présence de corps de Lewy, dans la substance noire et dans d'autres zones du cerveau. Ces corps de Lewy correspondent, comme vu précédemment, à des amas pathogènes formés par une protéine : l' α -synucléine. Cette protéine est naturellement présente chez les sujets sains, mais elle est retrouvée sous forme « malade » (22) dans ces amas pathogènes.

Il a été montré, chez l'animal, que l' α -synucléine « malade » porte l'information nécessaire et suffisante à déclencher la maladie. En effet, dans une étude de l'Institut des maladies neurologiques de Bordeaux, des chercheurs ont injecté dans le cerveau de souris et de singes, des protéines alpha-synucléines purifiées.

Ces protéines alpha-synucléines purifiées ont été faites à partir de fractions enrichies en corps de Lewy nigral contenant de l'alpha-synucléine malade. Ces fractions ont été purifiées à partir de cervelles post-mortem d'animaux atteints de la maladie de Parkinson par fractionnement sur gradient de saccharose, puis inoculées dans la substance noire ou le striatum de souris sauvage et de singes (23).

Quatorze mois après l'injection, l'étude du cerveau des animaux a montré que leurs propres protéines α -synucléines s'étaient agrégées entre elles et que ces agrégats s'étaient propagés dans des aires cérébrales distantes du striatum.

La protéine malade administrée induit un changement de conformation des protéines α -synucléines de l'hôte et le phénomène se propage de neurones en neurones, entraînant des dysfonctionnements puis la dégénérescence des cellules (22).

1.2.2. Déficit en dopamine

La voie pyramidale concerne le cortex et correspond directement à la motricité volontaire. La maladie de Parkinson est associée aux noyaux gris centraux, elle est liée à un déficit de la sécrétion de dopamine dans ces noyaux gris centraux.

Les noyaux gris centraux, encore appelés ganglions de la base, sont des structures composées de substance grise (corps cellulaires des neurones), situées au niveau du mésencéphale. Ils appartiennent au système extrapyramidal (24).

Il y a des interactions des noyaux gris centraux avec les autres structures qui interviennent dans la motricité, il y a des interactions avec le cortex (zone motrice centrale), avec le cervelet (exécution harmonieuse des mouvements) et le thalamus. Le cervelet et les noyaux gris centraux fonctionnent en parallèle pour contrôler les mouvements et seront déclenchés par le cortex moteur essentiellement (6).

Dans la maladie de Parkinson, quand la pathologie a bien évolué, les personnes n'auront donc pas seulement des troubles moteurs mais aussi des troubles de l'humeur, des phénomènes de dépression et des troubles cognitifs.

Les neurones dopaminergiques et leurs projections forment 4 voies (25).

1.2.2.1. La voie nigro-striatale (26)

Cette voie nigro-striatale, encore appelée nigrostriée (« nigro » car elle part de la substance noire et « striée » car elle se projette dans le striatum), est formée par des neurones dopaminergiques de la pars compacta inclus dans la substance noire se projetant dans le striatum et les ganglions de la base. Elle appartient au système extrapyramidal. Elle regroupe approximativement 80 % des neurones dopaminergiques présents au niveau central.

Cette voie intervient dans le contrôle des fonctions motrices. La diminution de la sécrétion de dopamine à l'extrémité de ce faisceau entraîne des troubles de la motricité tels que des tremblements, une rigidité, une akinésie, ces trois symptômes qu'on appelle aussi « triade parkinsonienne ».

La diminution de la concentration en dopamine au niveau des ganglions de la base entraîne plus spécifiquement une akathisie et une dystonie. Ces troubles peuvent être induits par des substances antagonistes des récepteurs D2 de cette voie.

Au niveau du striatum, ces structures dopaminergiques se projettent sur les dendrites de neurones cholinergiques. L'activité dopaminergique inhibe la sécrétion d'acétylcholine par le second neurone. Le tonus dopaminergique normal se traduit

donc par une inactivation de la sécrétion d'acétylcholine par le neurone cholinergique situé à l'extrémité de la voie nigrostriatale.

1.2.2.2. La voie mésolimbique (26)

La voie mésolimbique est formée par les projections des noyaux cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale sur différentes régions du système limbique : le noyau accumbens, les noyaux du septum latéral, le cortex piriforme et l'amygdale.

Elle intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle joue un rôle dans l'association des actions avec leurs conséquences ainsi que dans les activités hédoniques.

1.2.2.3. La voie mésocorticale (26)

Cette voie est formée par les projections des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale sur les cortex frontaux et ventraux et tout particulièrement le gyrus cingulaire antérieur, l'aire entorhinale et le cortex préfrontal.

Elle est impliquée dans la concentration et la mémoire de travail. L'action antagoniste des récepteurs D2 n'a ici théoriquement aucun intérêt thérapeutique, au contraire. Cependant la faible expression des récepteurs D2 au niveau cortical fait que ses antagonistes ne sont pas à même d'aggraver de manière nette un déficit en dopamine préexistant.

1.2.2.4. La voie tubulo-infundibulaire (26)

Enfin, la voie tubulo-infundibulaire est constituée par des fibres nerveuses provenant de l'hypothalamus et se projetant sur l'éminence médiane et la *pars intermedia* de l'hypophyse. La dopamine est dans ce cas une neuro-hormone puisque sa sécrétion dans la veine porte antéhypophysaire entraîne l'inhibition de la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure.

1.2.2.5. Déséquilibre dopamine/acétylcholine (27)

La maladie de Parkinson entraîne un déséquilibre dopamine/acétylcholine. En effet, chez un sujet normal, les neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones GABAergiques du striatum (lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique).

Sur ce schéma ci-dessous (28), nous voyons que dans le cas de la maladie de Parkinson, le contrôle inhibiteur de la dopamine ne peut pas s'exercer.

La raréfaction de dopamine est responsable de la privation du mouvement (akinésie). Elle crée en outre un excédant relatif en glutamate et en acétylcholine.

Cette présence accrue d'acétylcholine entraîne une sur-stimulation nerveuse des muscles accentuant le tonus et l'activité musculaire et provoque l'apparition des symptômes de la maladie, à savoir des tremblements, de la rigidité musculaire et une incapacité d'effectuer certains mouvements.

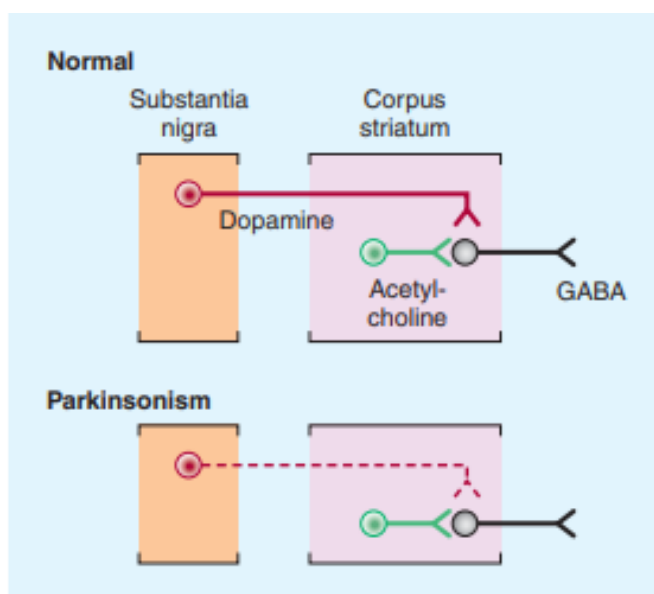


Figure I.2 Déséquilibre dopamine/acétylcholine (28).

1.3. Signes cliniques de la maladie de Parkinson

1.3.1. Signes moteurs : la triade parkinsonienne

La maladie de Parkinson est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive, dont le début est insidieux. La phase préclinique de la maladie, avant l'apparition des premiers symptômes, dure probablement plusieurs années. Pendant cette période, le cerveau compenserait la baisse de dopamine par des processus de plasticité, permettant un fonctionnement cérébral normal. Ainsi les patients resteraient asymptomatiques jusqu'à ce que 50 à 70 % des neurones à dopamine soient détruits et que le cerveau ne soit plus en mesure de compenser (3).

Le critère essentiel pour définir un syndrome parkinsonien repose sur la mise en évidence d'une bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité (29).

1.3.1.1. Le tremblement de repos

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos, il disparaît pendant le sommeil et lors de l'exécution de mouvements volontaires.

Il s'agit d'un tremblement lent (4-8 cycles par seconde) et de faible amplitude. Survenant préférentiellement en conditions de relâchement musculaire, il est parfois facilité ou augmenté par les émotions, le stress, la fatigue, ou un effort de concentration intellectuelle. Généralement unilatéral au début de la maladie, ce tremblement concerne surtout les membres supérieurs, plus particulièrement leurs extrémités distales et les mains, avec un classique mouvement d'émiettement (12). Plus rarement, le tremblement peut atteindre les membres inférieurs et les pieds, ou encore le contour de la bouche, mais ne touche jamais la tête.

1.3.1.2. L'hypertonie extrapyramidale

L'hypertonie extrapyramidale ou rigidité est une résistance aux mouvements passifs imposés aux membres par le médecin. Elle est plastique, comparée à un tuyau de plomb et cède par à-coups : on parle alors du phénomène de la roue dentée.

La rigidité peut être détectée lors de la manœuvre « du poignet figé de Froment » : on demande au sujet de se pencher en avant et de se lever pendant que l'on étudie la flexion-extension du poignet : pendant ce mouvement, la rigidité apparaît ou se renforce.

Le signe du poignet figé de Froment est l'extériorisation d'une hypertonie avec roue dentée au niveau d'un poignet lorsqu'un mouvement volontaire est réalisé par le membre supérieur controlatéral.

La rigidité prédomine sur les fléchisseurs, d'où l'attitude générale des parkinsoniens, le tronc fléchi en avant et les membres en demi flexion.

Elle peut être douloureuse et peut aussi entraîner des déformations des mains ou du tronc, comme plié en deux (30).

1.3.1.3. L'akinésie

L'akinésie « vraie » traduit la difficulté, parfois l'impossibilité, d'initiation d'un acte volontaire, en l'absence de toute paralysie, ainsi que de l'arrêt en cours d'exécution. Elle s'observe sur des mouvements volontaires, automatiques, de la vie courante.

La bradykinésie est définie par une lenteur du mouvement et un décrétement de la vitesse ou de l'amplitude (ou hésitations ou enrayages) à partir des sous-scores 3,4 à 3,8 de l'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale) : tapotement des doigts, mouvements de la main, mouvements de pronation et supination des mains, tapotement des orteils, agilité de la jambe, cotés de 1 à 4, donc pas de score minimal exigé (29).

Bien que la bradykinésie puisse concerner la voix, la mimique, l'axe du corps et la marche, c'est la bradykinésie d'un membre supérieur et/ou inférieur qui est prise en compte dans le diagnostic.

Le parkinsonien est donc lent dans toute sa gestualité.

1.3.2. Les signes non moteurs

Les signes non moteurs apparaissent à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie. Ils peuvent même précéder la déclaration de la maladie de quelques mois à quelques années mais, isolés, ils peuvent être oubliés ou sous-estimés.

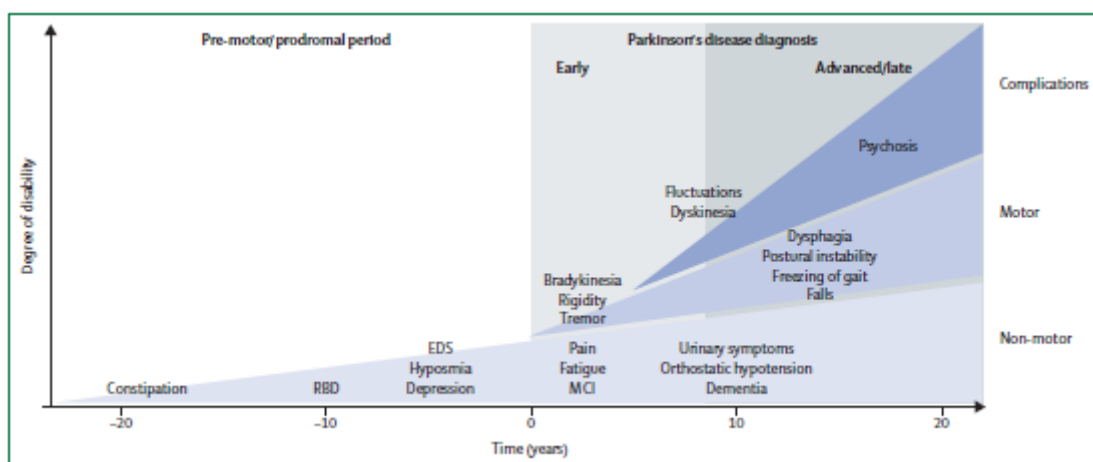


Figure I.3 Symptômes cliniques et évolution temporelle de la progression de la maladie de Parkinson (31).

La figure ci-dessus nous montre qu'il existe une phase prodromique, caractérisée par des symptômes non moteurs spécifiques, qui se développent après le diagnostic et avec la progression de la maladie.

Nous allons développer tout d'abord les signes non moteurs les plus fréquents : l'anxiété et la dépression, les troubles du sommeil, les troubles digestifs et les douleurs.

Nous verrons dans la partie 2 que les psychoses sont des signes non moteurs souvent mal connus dans la maladie de Parkinson.

1.3.2.1. Anxiété et dépression

La dépression est extrêmement fréquente chez les parkinsoniens (environ 40 % des parkinsoniens) (32).

Les symptômes de la dépression dans la maladie de Parkinson sont une tristesse de l'humeur, un pessimisme, une péjoration de l'avenir et l'anxiété.

Le plus souvent cette dépression est « exogène » c'est-à-dire qu'elle est secondaire à la maladie (déli du diagnostic ou des difficultés que la maladie engendre sur la vie quotidienne).

Dans ce cas, un traitement antidépresseur n'est pas forcément mis en place car le traitement de la maladie de Parkinson peut à lui seul améliorer les troubles dépressifs et les antidépresseurs ajouteraient des risques d'effets indésirables (en particulier anticholinergiques).

En effet quand le traitement antiparkinsonien est bien équilibré, bien supporté et qu'il permet au patient de vaquer à ces occupations habituelles, la dépression se fait moindre.

En cas de besoin, on peut quand même orienter le patient vers un psychologue, ce qui lui permettra de se sentir plus soutenu.

Mais dans 8 % des cas la dépression est « endogène », elle est alors difficile à diagnostiquer car certains symptômes de la maladie de Parkinson sont communs à ceux de la dépression (asthénie, ralentissement, insomnie, amaigrissement).

Cette dépression « endogène » nécessite un traitement plus lourd et plus difficile à mettre en place. On choisira préférentiellement un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ISRS (fluoxétine PROZAC®, paroxétine DEROXAT®, sertraline ZOLOFT®, citalopram SEROPRAM®, escitalopram SEROPLEX®) qui aura moins d'effets indésirables de types anticholinergiques.

Cependant on surveillera l'apparition d'un syndrome sérotoninergique surtout si un traitement par du lithium ou du millepertuis est associé.

De plus ces ISRS sont contre-indiqués en association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase IMAO en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique.

Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par une triade de manifestations cognitivo-comportementales (anxiété, irritabilité, agitation, confusions), neuromusculaire (akathisie, troubles de la coordination, hyperréflexie) et végétatives (hypertension artérielle, tachycardie, nausées, vomissements), ces différents éléments n'étant pas toujours présents de façon concomitant (33).

On évitera les antidépresseurs imipraminiques qui exposent à un risque d'effets indésirables plus élevés (surtout hypotension orthostatique et troubles psychiques).

L'anxiété est également présente chez de nombreux parkinsoniens (environ 40 %) et certains vont même jusqu'à l'accès de panique.

Cette anxiété est surtout présente lorsque les complications motrices (dyskinésies ou akinésies) se font ressentir.

En effet l'état du patient devient imprévisible, avec des périodes « on-off » d'apparition assez brutale et des dyskinésies qui entraînent une perte de confiance totale du patient.

L'anxiété peut également entraîner ces dyskinésies ou akinésies. Dans ce cas, le traitement dopaminergique est souvent suffisant car il va améliorer les troubles moteurs.

Certaines crises de panique nécessitent tout de même une injection d'apomorphine en sous-cutanée.

L'anxiété peut également être observée suite aux problèmes de postures et de chutes du patient, ce qui pourra entraîner une peur de la marche.

Le traitement consistera en premier lieu à rassurer le patient.

On pourra également réduire l'intervalle de prise de L-dopa, augmenter les prises d'agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de catéol-méthyl transférase ICOMT et si besoin en injectant de l'apomorphine en seringue voire en pompe.

Des séances de kinésithérapie sont fortement conseillées en particulier pour redonner confiance au patient lors de la marche qui pourra être aidé par une canne ou un rollator.

Si le traitement antiparkinsonien ne suffit pas à supprimer cette anxiété, on aura recours aux anxiolytiques mais ceux-ci augmentent les effets indésirables tels que les troubles de la mémoire, ou les confusions et sont souvent mal tolérés sur le plan musculaire.

1.3.2.2. Les troubles du sommeil

Dans la maladie de Parkinson, la qualité du sommeil est très souvent perturbée (jusque 90 % des cas) (34).

La plupart du temps cela se manifeste par une insomnie d'endormissement, mais on peut également retrouver une fragmentation du sommeil, un réveil matinal précoce et/ou une somnolence diurne excessive.

Ces troubles du sommeil sont souvent dus à d'autres troubles présents tels que la dépression, l'anxiété, les troubles sphinctériens, les mouvements anormaux, ou les douleurs.

L'insomnie ou la fragmentation du sommeil sont souvent dus à des troubles moteurs persistants pendant la nuit, par exemple le tremblement au repos qui s'arrête quand le sommeil débute et qui reprend en cas de réveils nocturnes.

Le problème de fragmentation du sommeil touche environ 30 % des patients et est souvent associé à une akathisie nocturne ou à un syndrome des jambes sans repos.

Certaines manifestations accompagnent le sommeil du parkinsonien comme par exemple les cauchemars, les hallucinations nocturnes, le somnambulisme, les terreurs nocturnes, la panique et les troubles du comportement en sommeil paradoxal. Ces phénomènes peuvent être la conséquence de la prise de médicaments dopaminergiques.

La somnolence diurne excessive résulte également de la prise des antiparkinsoniens mais aussi des troubles de l'humeur et de l'insomnie. Elle est

responsable de la détérioration de la qualité de vie du patient et parfois d'accidents de la route (35).

Certaines échelles permettent d'évaluer la somnolence des patients, c'est le cas de l'échelle d'Epworth ci-dessous disponible sur le site ameli.fr en PDF :

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

TOTAL :

La prise en charge de ces troubles du sommeil nécessite avant toute chose des mesures hygiéno-diététiques.

On préconise un exercice régulier durant la journée, la relaxation le soir, d'éviter les boissons caféinées ainsi que les repas lourds, le tabac et l'alcool, d'éviter l'apport de liquide le soir pour limiter les troubles mictionnels, de maintenir des horaires de coucher et de lever fixes, de quitter le lit en cas d'insomnie pour réduire l'anxiété engendrée, et enfin de réduire les siestes prolongées.

On rééquilibrera le traitement dopaminergique en évitant les dosages élevés le soir.

Les hypnotiques tels que zopiclone IMOVANE® ou zolpidem STILNOX® peuvent être utilisés en traitement d'appoint à la dose efficace la plus faible en cas d'insomnie mais ne doivent pas être utilisés de manière continue.

En cas d'insomnie persistante, il est possible d'avoir recours à un antidépresseur sédatif à faible dose en une seule prise le soir (par exemple la miansérine ATHYMIL® ou l'amitriptyline LAROXYL®), aux opiacées ou au clonazépam RIVOTRIL® qui reste le traitement de choix des troubles du comportement en sommeil paradoxal.

En cas de somnolence diurne excessive, on traite en premier temps les troubles du sommeil s'ils existent, on peut également modifier le traitement antiparkinsonien.

1.3.2.3. Les troubles digestifs

Les troubles digestifs sont fréquemment rencontrés chez le parkinsonien.

La constipation est le premier symptôme non moteur qui apparaît au cours de la maladie de Parkinson. En effet, la constipation touche près de 60 % des patients parkinsoniens (36) alors que dans la population générale, le pourcentage est de 20-30 % (32).

Cette constipation est associée à d'autres signes neurovégétatifs tels que les troubles de la déglutition, des nausées, vomissements, une hypersialorrhée et/ou une hypotension orthostatique.

Ces troubles sont la résultante de nombreux facteurs comme une modification du régime alimentaire, une baisse de l'activité physique, les effets indésirables des médicaments et la maladie elle-même.

1.3.2.4. Les douleurs

Les douleurs sont très fréquentes et touchent 50 % des patients (37). Elles concernent surtout les patients jeunes sans que l'on ne retrouve de relation avec la sévérité du handicap, la durée d'évolution ou le traitement antiparkinsonien.

Elles sont également plus fréquentes dans les formes akinéto-hypertoniques que dans les formes tremblantes et s'il existe des troubles du sommeil et un syndrome dépressif.

Elles peuvent être classées en douleurs primaires et en douleurs secondaires (37).

Les douleurs primaires sont directement liées à la maladie et sont d'origine centrale (douleurs neurogènes). Elles prédominent du côté où le handicap moteur est le plus important et évoluent de manière parallèle à l'état moteur.

La description des symptômes est très variable d'un sujet à l'autre. Il peut s'agir de crampes, de contractures musculaires (le plus souvent nocturnes), d'engourdissements, de picotements, de sensations d'étau, de chaleur ou de froid des extrémités, mais aussi de sensations désagréables et d'un besoin impérieux de bouger associés au syndrome des jambes sans repos.

Plus rarement, il peut s'agir de céphalées ou de douleurs orales, intestinales ou génitales accompagnant les états « OFF ».

Les douleurs secondaires découlent des troubles moteurs et sont d'origine mécanique.

Il s'agit de rachialgies, de cervicalgies et autres douleurs musculaires liées aux anomalies posturales (posture en flexion) et de douleurs rhumatismales (intéressant les épaules, le rachis cervical et lombaire, les genoux), parfois associées à des déformations tardives (main d'écrivain, pied varus équin ou en griffe) (32).

Un des signes non moteurs de la maladie de Parkinson est souvent négligé par les professionnels de santé : les psychoses, caractérisées par des hallucinations, le plus souvent visuelles.

Les hallucinations dans la maladie de Parkinson sont une complication relativement fréquente au stade des complications cognitives de la maladie. Étant généralement peu inquiétantes, le sujet ne les rapportera pas toujours spontanément. Pourtant, elles peuvent en effet signer l'entrée dans une psychose ou une démence parkinsonienne. Elles grèvent la qualité de vie du patient, de son entourage et parfois mettent en péril le maintien à domicile des sujets.

Le tableau ci-dessous résume les principaux symptômes non moteurs et leur traitement (38) :

	Adaptation des antiparkinsoniens	Autres mesures
<i>Troubles psychiatriques et cognitifs</i>		
Dépression/Troubles anxieux/Apathie	X	Antidépresseurs, anxiolytiques, psychothérapie
Syndrome de dysrégulation dopaminergique	X	Clozapine, quétiapine
Hallucinations/Psychose	X	Clozapine, quétiapine
Démence	X	Rivastigmin (donépézil)
<i>Dystonie neurovégétative</i>		
Constipation	X	Hydratation, alimentation riche en fibres, laxatifs osmotiques
Orthostatisme symptomatique	X	Hydratation/apports de sel, éthyléphrine, fludrocortisone, indométacine, midodrine (év. dompéridone, pyridostigmine), bas de contention
Incontinence (le plus souvent incontinence de stress)		Anticholinergiques à action périphérique (attention à la vessie de débordement), soins infirmiers
Troubles sexuels		Soutien psychologique, inhibiteurs de la phosphodiesterase
Troubles de la déglutition/Salivation		Logopédie, anticholinergiques, toxine botulique
<i>Troubles sensoriels</i>		
Dysesthésies, douleurs	X	Analgésiques, anti-inflammatoires, prégabaline
<i>Troubles nocturnes</i>		
Insomnies		Hypnotiques, tricycliques
Syndrome d'apnées du sommeil		CPAP
Troubles des phases de REM	X	Clonazépam, mélatonine
Cauchemars, hallucinations	X	Clozapine, quétiapine
Nycturie	X	Anticholinergiques
Somnolence diurne	X	Modafinil, méthylphénidate

Figure I.4 Principaux symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson et leur traitement (38).

1.4. Prise en charge de la maladie de Parkinson

Si l'on veut parler de la prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Parkinson, il faut tout d'abord mentionner que cette dernière est à caractère majoritairement ambulatoire. En effet, le traitement d'un patient atteint de cette maladie ne nécessite pas, sauf exception, d'hospitalisation.

Cette prise en charge, qui est globale et multidisciplinaire, vise à améliorer les symptômes moteurs et non moteurs, et ainsi que la qualité de vie des patients. Les traitements sont donc uniquement symptomatiques, ils ne permettent pas de guérir de la maladie mais d'en freiner l'évolution.

La stratégie thérapeutique dépend à la fois de l'âge du patient, de la gêne fonctionnelle et des effets indésirables à court et long terme des molécules.

1.4.1. La dopathérapie

La lévodopa est le précurseur de la dopamine. Elle compense au niveau du striatum le déficit caractérisant la maladie de Parkinson. Elle agit sur l'akinésie et la rigidité, de façon moindre sur le tremblement.

Contrairement à la dopamine, la lévodopa est capable de franchir la barrière hématoencéphalique, c'est pourquoi elle est toujours associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase (IDDC) qui limite sa dégradation en dopamine avant qu'elle n'atteigne le système nerveux central (SNC).

1.4.1.1. Effets indésirables

Lors de l'ajustement de la posologie on peut observer : anorexie, nausées, vomissements et hypotension orthostatique.

La dopathérapie sera mise en place le plus tardivement possible à cause de ces effets indésirables : fluctuations d'activité et/ou réduction de l'activité du traitement à plus ou moins long terme (80 % des sujets après 10 ans). Il faudra alors fractionner les doses (multiplier le nombre de prise) et/ou utiliser une forme à libération prolongée. Elle sera donc prescrite en première intention chez le sujet âgé et/ou présentant une gêne fonctionnelle marquée.

De plus, la dopathérapie peut entraîner un accès de somnolence d'où une conduite automobile déconseillée, ainsi que des troubles psychiques compulsifs.

1.4.1.2. Médicaments disponibles

Classe thérapeutique (DCI)	Noms commerciaux	Dosages	Posologies
Lévodopa + benséraside (IDDC)	MODOPAR®	Gélules à 50/12,5 ; 100/25 et 200/50mg	Posologie progressive
	MODOPAR® <i>dispersible</i>	Comprimés à 100/25mg	Posologie progressive
	MODOPAR® <i>LP</i>	Gélules à 100/25mg	Si fluctuations d'activité
Lévodopa + carbidopa (IDDC)	SINEMET®	Comprimés à 100/10 et 250/25mg	Posologie progressive
	SINEMET® <i>LP</i>	Comprimés à 100/25 et 200/50mg	Si fluctuations d'activités
	DUODOPA®	Gélules intestinales à 20/5 mg/mL	Si fluctuations et dyskinésies invalidantes non contrôlés par un traitement standard
Lévodopa + carbidopa (IDDC) + entacapone (ICOMT)	STALEVO®	Comprimés à 50/12,5/200 ; 75/18,75/200 ; 100/25/200 ; 125/31,25/200 ; 150/37,5/200 ; 175/43,75/200 et 200/50/200mg	Dosage dépendant de la dose de lévodopa nécessaire pour contrôler la maladie

Il est à noter que le pharmacien doit rappeler les moments de prise corrects des médicaments : 30 minutes avant un repas ou une heure après pour le MODOPAR®, à la fin du repas ou avec un peu de nourriture pour le SINEMET®, pendant ou en dehors pour le STALEVO®.

1.4.1.3. Interactions médicamenteuses

Les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine LEPONEX®, neuroleptique atypique) et anti-émétiques (métoclopramide PRIMPERAN®, metopimazine VOGALENE®) sont contre-indiqués en association, à cause de leur mécanisme d'action antagoniste D2.

La réserpine inhibe les effets de la levodopa.

Il faut également prêter une vigilance particulière à l'association avec la selegiline (hypotension orthostatique), les IMAO non sélectifs (inhibition du 35 catabolisme des catécholamines au niveau extra-cérébral) et la spiramycine (inhibition de l'absorption de la carbidopa).

1.4.2. Les agonistes dopaminergiques

Il existe 5 récepteurs dopaminergiques distincts et classés en deux sous-familles :

- Sous-famille D1 : les récepteurs D1 et D5
- Sous-famille D2 : les récepteurs D2, D3 et D4

Les agonistes utilisés dans la maladie de Parkinson ont une sélectivité plus importante pour le récepteur D2, celui-ci est exprimé dans la pars compacta de la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale où il est présent dans les neurones dopaminergiques faisant de ce récepteur un récepteur pré-synaptique (39).

Les récepteurs D2 sont donc utilisés pour stimuler les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum afin de rétablir la neurotransmission dopaminergique le plus proche de la normale.

Comme le récepteur D2, mais avec un plus faible niveau d'expression, le récepteur D3 est retrouvé au niveau pré-synaptique dans la substance noire pars compacta et dans l'aire tegmentale ventrale (39).

Les agonistes dopaminergiques peuvent être divisés en deux catégories selon leur structure: les dérivés de l'ergot de seigle et les dérivés non ergotés.

Les dérivés de l'ergot de seigle possèdent une analogie de structure du noyau ergoline avec trois neuromédiateurs : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine (40). Ils agissent donc sur les récepteurs dopaminergiques mais aussi sur les récepteurs alpha adrénergiques et sérotoninergiques ce qui occasionnent des effets indésirables tels que des œdèmes des membres inférieurs ou des fibroses (38).

Les dérivés non ergotés agissent uniquement sur les récepteurs dopaminergiques.

1.4.2.1. Effets indésirables

On observe des effets indésirables tels que nausées, céphalées, hypotension orthostatique, hallucinations, jeux pathologiques, hypersexualité, confusion et somnolence diurne ce qui explique le fait qu'ils soient déconseillés chez le parkinsonien âgé.

Ils doivent être instaurés de façon progressive pour en améliorer la tolérance.

Les dérivés de l'ergot de seigle ont tous les effets indésirables de vasoconstriction (sécheresse buccale, insomnie, anxiété, migraine, sueurs, tachycardie, crise de glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire et hypertension artérielle)

donc ils sont à utiliser avec prudence en cas de phénomène de Raynaud et contre-indiqués en association avec les autres dérivés de l'ergot de seigle.

1.4.2.2. Médicaments disponibles

Classes thérapeutiques (DCI)	Noms commerciaux	Dosages	Posologies
Dérivés de l'ergot de seigle			
Bromocriptine	PARLODEL®	Comprimés à 2,5mg Gélules à 5 et 10mg	Posologie progressive
Non dérivés de l'ergot de seigle			
Ropinirole	REQUIP®	Comprimés à 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2 et 5mg	Posologie progressive En 3 prises aux repas
	REQUIP® LP	Comprimés à 2 ; 4 et 8mg	Idem
Pramipexole	OPRYMEA®	Comprimés à 0,088 ; 0,18 ; 0,35 et 0,70mg	Posologie progressive En 3 prises aux repas
	SIFROL®	Comprimés à 0,18 ; 0,35 ; 0,70 et 1,1mg	Idem
	OPRYMEA® LP SIFROL® LP	Comprimés à 0,26 ; 0,52 ; 1,05 et 1,57mg Comprimés à 2,10 ; 2,62 et 3,15mg	Idem

Piribédil	TRIVASTAL®	Comprimés à 20mg	
	TRIVASTAL® LP	Comprimés à 50mg	
Amantadine	MANTADIX®	Capsules à 100g	

1.4.3. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B ou IMAO-B et COMT

La dopamine est catabolisée par grâce à deux enzymes : les monoamines MAO (en particulier la monoamine de type B) et la catéchol-o-méthyltransferase COMT.

Il est donc intéressant d'utiliser des inhibiteurs de ces enzymes dans la maladie de Parkinson afin d'inhiber la dégradation de la dopamine.

La MAO a été la première cible pharmacologique dans ce domaine, aboutissant à la commercialisation il y a plus de 30 ans de la sélégiline, un inhibiteur non compétitif sélectif de la MAO-B (41).

L'entacapone agit essentiellement au niveau périphérique (tube digestif, foie et plasma), en inhibant la transformation par la COMT de la L-DOPA en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD), un métabolite inactif présumé antagonisant la pénétration de la L-DOPA dans le cerveau.

Les IMAO B et ICOMT renforcent l'action de la lévodopa.

1.4.3.1. Effets indésirables

Les effets indésirables remarqués sont une hypotension orthostatique, des troubles du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une élévation des transaminases et une augmentation possible des effets indésirables de la lévodopa.

1.4.3.2. Médicaments disponibles

Classes thérapeutiques (DCI)	Noms commerciaux	Dosages	Posologies
IMAO B			
Sélégiline	DEPRENYL®	Comprimés sécables à 5mg	2,5 à 10mg/jour en 1 à 2 prises (le matin et à midi)
Rasagiline	AZILECT®	Comprimés à 1 mg	1mg/jour le matin en 1 prise
ICOMT			
Entacapone	COMTAN®	Comprimés à 200mg	200mg avec chaque dose de lévodopa (max 10 fois/jour)
	STALEVO® CORBILTA®	200mg d'Entacapone par comprimé avec Lévodopa 50mg + Carbidopa 12,5mg Lévodopa 75mg + Carbidopa 18,75mg Lévodopa 100mg + Carbidopa 25g Lévodopa 125mg + Carbidopa 31,25mg Lévodopa 150mg + Carbidopa 37,5mg	Traitement des fluctuations de fin de dose Association fixe remplaçant chaque composé pris séparément

		Lévodopa 175mg + Carbidopa 43,75mg Et Lévodopa 200mg + Carbidopa 50mg	
Tolcapone	TASMA®	Comprimés pelliculés à 100mg	100mg x 3/jour en association avec L-dopa + Bensérazide ou Carbidopa

1.4.4. Les anticholinergiques

Ce sont les premiers antiparkinsoniens utilisés. En effet, Jean-Martin Charcot utilisait l'atropine pour ses effets positifs sur le tremblement.

Par la suite, des dérivés synthétiques ont été utilisés car ils avaient moins d'effets périphériques. Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement parkinsonien mais leurs effets indésirables en particulier cognitifs après l'âge de 60 ans rendent leur utilisation assez difficile. Chez une personne atteinte de la maladie de Parkinson il existe un déficit dopaminergique. Ce déficit dopaminergique va entraîner une hyperstimulation du système cholinergique.

Les anticholinergiques sont donc utiles pour rééquilibrer la balance dopamine/acétylcholine. Ce sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. Ils agissent sur les récepteurs muscariniques centraux et périphériques.

Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement extrapyramidal, mais bien moindre sur l'hypertonie et l'akinésie.

1.4.4.1. Effets indésirables

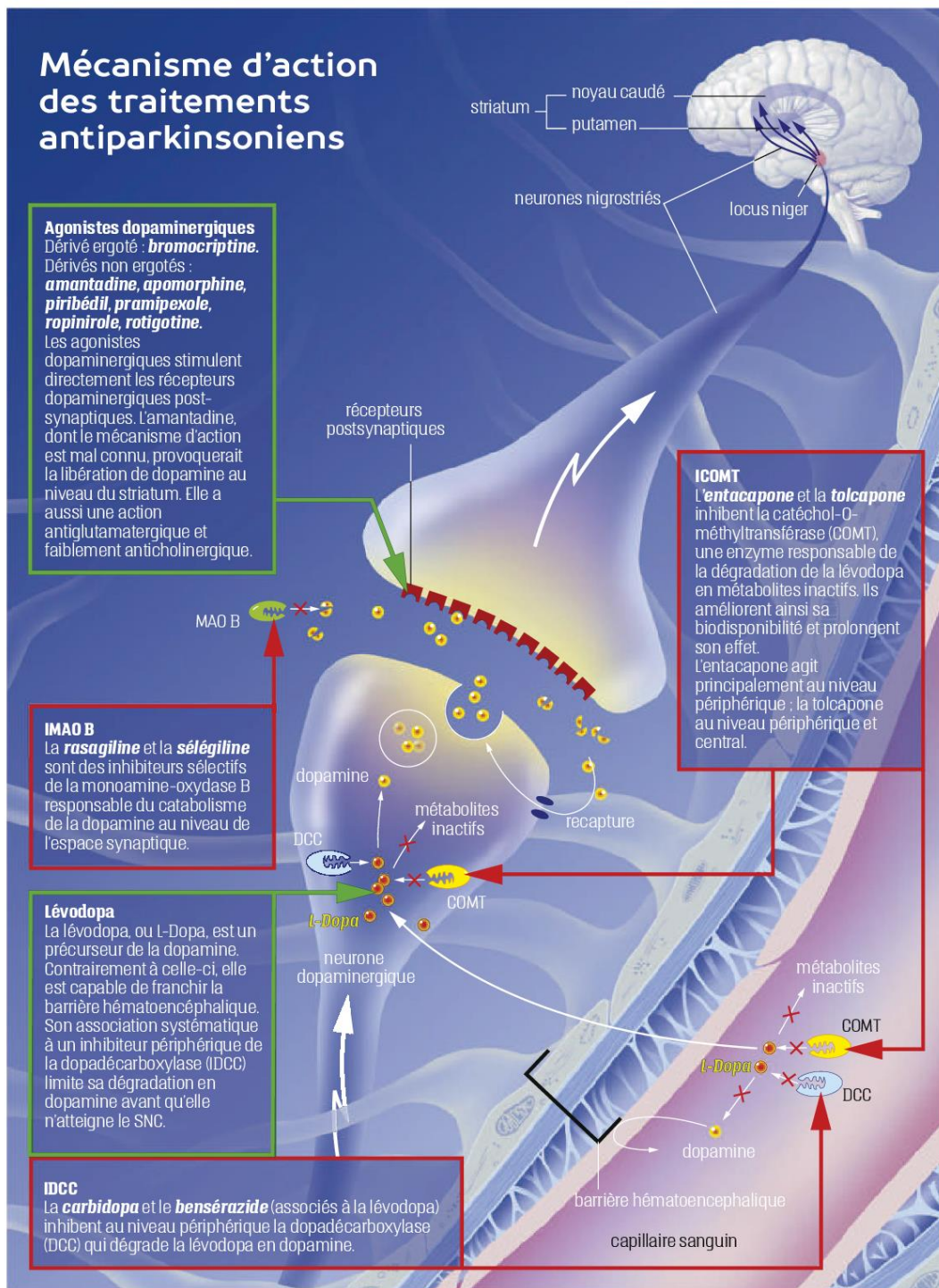
Au niveau périphérique, leur action parasympatholytique entraîne une diminution des sécrétions salivaires, lacrymales et digestives, une diminution du péristaltisme intestinal, une diminution des capacités d'accommodation.

Ceci est à l'origine des effets indésirables anticholinergiques caractéristiques tels qu'une sécheresse buccale, une sécheresse oculaire, des troubles de l'accommodation, une constipation, une tachycardie ou des troubles mictionnels.

Ils peuvent également être à l'origine d'effets indésirables centraux comme par exemple une excitation, une euphorie, des hallucinations ou encore une aggravation d'une détérioration intellectuelle.

1.4.4.2. Molécules disponibles

Classes thérapeutiques (DCI)	Noms commerciaux	Dosages	Posologies
Bipéridène	AKINETON® LP	Comprimés à 4mg à libération prolongée	4 à 8mg/jour en 1 prise le matin
Trihexyphénidyle	ARTANE®	Comprimés à 2mg, 5mg Gouttes en flacon de 30mL à 0,1mg par goutte (0,4%)	4 à 15mg/jour
	PARKINANE® LP	Gélules à 2mg et 5mg	2 à 10mg/jour en 1 prise
Tropatépine	LEPTICUR®	Comprimés sécables à 10mg	5 à 30mg/jour en 2-3 prises



CLAIRE WITTEGILLIUME

Figure I.5 Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des antiparkinsoniens (3).

La stratégie thérapeutique sera différente d'un patient à un autre. Elle est relativement difficile à mettre en place du fait des effets indésirables fréquents des médicaments et des fluctuations motrices au cours de la journée.

De plus, on a vu que d'autres symptômes annexes (non moteurs) peuvent s'ajouter aux symptômes moteurs. Ceci rend encore plus compliquée la prise en charge médicamenteuse du patient.

Le traitement de substitution dopaminergique ne représente probablement que le sommet de l'iceberg. On sait très bien aujourd'hui que les symptômes non moteurs se manifestent bien des années avant le diagnostic. Ils se renforcent au cours de l'évolution, en s'accompagnent toujours d'avantage de troubles non moteurs et non dopaminergiques (donc non accessibles aux antiparkinsoniens). Ils contribuent grandement aux handicaps des patients aux stades avancés du parkinsonisme et sont souvent déjà au premier plan dès les premières phases de la maladie.

2. Les antipsychotiques

Nous allons aborder les médicaments antipsychotiques, et plus particulièrement les problèmes rencontrés pour la prescription de ces médicaments chez le sujet parkinsonien.

2.1. Histoire de la « découverte » et définitions

Les neuroleptiques font partis de la grande famille des psychotropes, du grec « *psyche* » qui veut dire « l'âme » et « *tropein* » : tourner vers, « comme tout ce qui touche à la psyché », cela renvoie vers la « maladie mentale » (42).

C'est un allemand, Bernsthen, qui a découvert les neuroleptiques à partir d'un précurseur synthétisé appelé phénothiazine dans les années 80 (43).

En 1934 et jusque après-guerre, on s'intéressa aux propriétés antimalariques de ce produit.

Les résultats ne furent pas probants, mais par contre, on découvrait ses propriétés antihistaminiques et sédatives et cela a abouti à la mise au point d'un précurseur, encore commercialisé aujourd'hui : la prométhazine PHENERGAN®.

Pendant ce temps, un chirurgien militaire, Henri Laborit (1915–1995) engagé en Indochine, recherchait un moyen de mettre en "hibernation artificielle" les blessés afin de pré-traiter le « choc chirurgical ».

Ses travaux aboutirent à un échec et Laborit fut muté en métropole (au Val de Grâce) où il continua néanmoins ses recherches sur l'intérêt de la prométhazine associée aux anesthésiants et à des procédés d'hibernation.

Dans cette optique, Rhône-Poulenc (groupe chimique et pharmaceutique d'origine française) lui procura un nouveau produit synthétisé en 1950 : la chlorpromazine. Laborit et l'anesthésiste Pierre Huguenard (1921-2006) par la suite, réanimateur à Henri Mondor, notent dans un article « l'état de désintéressement psychique » des malades. Suite à cette publication, Delay et Deniker, testèrent cette nouvelle

molécule : le produit en question sera commercialisé sous le nom de LARGACTIL®, (large action) C'était en 1952...

Ils sortaient la psychiatrie du simple enfermement des « fous » que l'on « calmait » par la camisole de force ou l'électrochoc. L'apaisement de schizophrènes délirants permettait une communication avec ces patients réputés incurables. Une « libération » façon Pinel retirant les chaînes des aliénés. On reprochera ensuite, de façon malveillante à tous les psychotropes de redevenir « une camisole chimique » Delay et Denicker créent le mot « neuroleptique » (du grec « qui saisit le nerf ») en 1957.

La révolution pharmacologique de ces années-là allait substituer aux chocs électriques et autres chocs insuliniques une véritable chimiothérapie psychotrope et orienter la recherche vers la neuro-psycho-pharmacologie, qui, elle, allait se servir des procédés physiques nouveaux, comme le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la médecine nucléaire.

La définition d'ensemble des psychotropes est telle : ce sont des médicaments qui ont la propriété de modifier l'activité mentale, soit par leurs propriétés sédatives, soit par leurs propriétés stimulantes (42).

La définition classique des antipsychotiques est celle donnée par Delay et Deniker en 1957 (43). Elle associe les 5 critères suivants :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous corticale dominante.

On distingue donc :

- Les psycholeptiques (action sédative sur l'activité mentale),
- Les psychoanaleptiques (action stimulatrice sur l'activité mentale) dont Delay et Deniker ont fait une distinction entre les nooanaleptiques plutôt classés maintenant comme psychodysleptiques et les thymoanaleptiques qui, eux, stimulent l'humeur et regroupent les antidépresseurs,
- Les psychodysleptiques (action qui dévient l'activité mentale),
- Les thymorégulateurs (action régulatrice de l'humeur).

Continuons par une classification d'ensemble des psychotropes qui divisent les psycholeptiques en 3 groupes :

- Les neuroleptiques indiqués dans le traitement des psychoses,
- Les anxiolytiques indiqués dans le traitement des anxiétés rebelles et pathologiques,
- Les hypnotiques indiqués dans le traitement des insomnies.

Les neuroleptiques agissent principalement sur le système dopaminergique de l'encéphale. Ils ont une action antagoniste non sélective par blocage des récepteurs dopaminergiques dont le récepteur D2 considéré comme la cible élective des neuroleptiques.

2.2. La classification chimique des neuroleptiques (12)

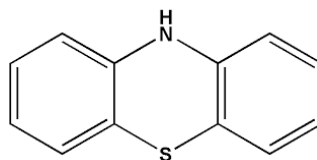
Les neuroleptiques sont divisés en deux catégories : les antipsychotiques conventionnels et les antipsychotiques dits de 2^{ème} génération ou atypiques.

Cependant, la formule de certains antipsychotiques atypiques permet de les classer au sein de groupes dont la structure de base est commune ou apparents à celles des neuroleptiques classiques, ou typiques.

Au contraire, d'autres neuroleptiques atypiques possèdent des structures qui diffèrent assez radicalement des neuroleptiques typiques.

2.2.1. Les phénothazines

2.2.1.1. Structure générale



La structure générale est une molécule tricyclique de type phénothiazine, c'est-à-dire résultant de la fusion d'un cycle thiazine-1,4 avec deux cycles benzéniques.

Les composés de ce groupe diffèrent par les radicaux R1 et R2 sur le noyau de base.

2.2.1.2. Substitutions au noyau phénothiazine

Les substitutions à ce noyau seront uniquement des antipsychotiques classiques.

Le radical R1, fixé sur l'azote hétérocyclique, est toujours composé d'une structure de base linéaire de 3 carbones partant d'une amine tertiaire : c'est l'enchaînement indispensable à l'activité neuroleptique de la molécule.

C'est la même chose pour le radical R2 fixé sur le carbone 2.

Les différences sont par les variations sur le radical R2 et constituent 3 groupes à l'intérieur de cette famille.

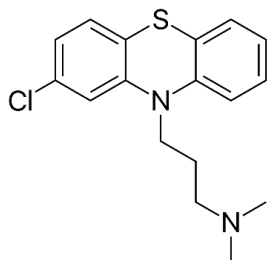
2.2.1.2.1. Les dérivés phénothiaziques à chaîne R1 linéaire ou aliphatique

- Chaîne R1 diméthyl-amino-propyl non ramifiée

Deux molécules se différencient par le radical R2 :

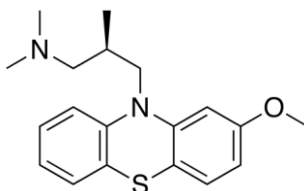
- R2 = Cl : Chlorpromazine LARGACTIL®

C'est le premier neuroleptique utilisé en thérapeutique dans les années 50.

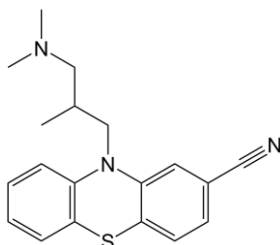


- Chaîne R1 diméthyl-amino-propyl ramifiée

- R2 = OCH3 : Lévomépromazine NOZINAN®

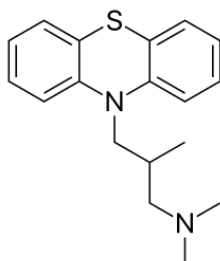


- R2 = CN : Cyamémazine TERCIAN®



- Pas de R2 : Alimémazine THERALENE®

Cette molécule est un antihistaminique, et non un neuroleptique.



2.2.1.2.2. Les dérivés phénothiaziques à chaîne R1 pipéridinée

La chaîne carbonée de 3 carbones est conservée mais l'azote terminal se situe dans un cycle de type pipéridine.

Deux molécules se différencient par les radicaux R1 et R2 :

- Propériciazine NEULEPTIL®
- Pipotiazine PIPORTIL®

2.2.1.2.3. Les dérivés phénothiaziques à chaîne R1 pipérazinée

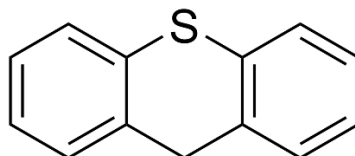
Le radical R1 est inchangé mais l'azote se situe cette fois dans un cycle de type pipérazine.

Une seule molécule sort de ce sous-groupe : Fluphénazine MODECATE® MODITEN®.

2.2.1.2.4. Composés tricycliques dérivés ou apparentés

Dans tous les cas, on retrouve l'hétérocycle central entouré de deux structures aromatiques classiques ou atypiques.

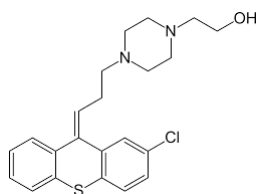
- Composés tricycliques typiques
- Dérivés du thioxanthène



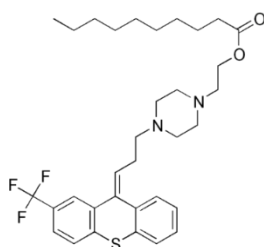
Le thioxanthène dérive directement de la phénothiazine. L'azote est remplacé par un carbone et le radical R1 est à la même position mais se compose d'une double liaison.

Deux molécules composent ce sous-groupe, avec un radical R1 identique mais un radical R2 qui se différencie. Ce sont des neuroleptiques classiques.

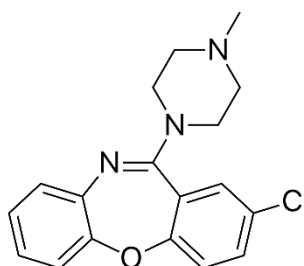
- R2 = Cl : Zuclopenthixol CLOPIXOL®



- R2 = CF3 : Flupenthixol FLUANXOL®



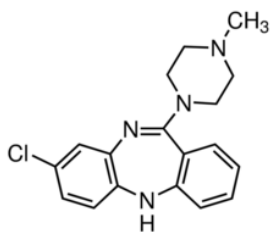
- Dérivé de la dibenzoazépine : Carpipramine PRAZINAL®
- Dérivé de la dibenzoxazépine : Loxapine LOXAPAC®



- Composés tricycliques atypiques

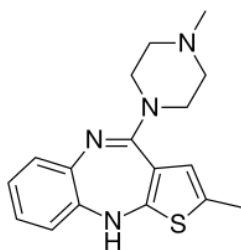
- Dérivé de la dibenzodiazépine : Clozapine LEPONEX®

L'oxygène est remplacé par un azote et la position du Cl est différente par rapport au LOXAPAC®.



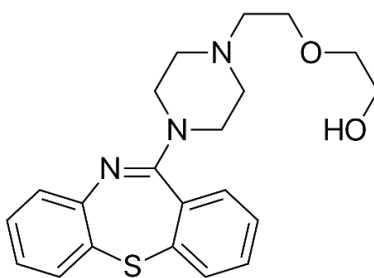
- Dérivé de la thiénobenzodiazépine : Olanzapine ZYPREXA®

La différence se situe au niveau du cycle aromatique latéral qui devient une structure hétérogène.



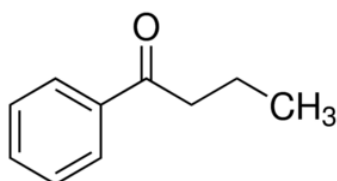
- Dérivé de la dibenzothiazépine : Quétiapine XEROQUEL®

L'hétérocycle devient 1,4-thiazépine.



- Dérivé de la dibenzoxépine : Asénapine SYCREST®

→ Dérivés ou apparentés butyrophénone

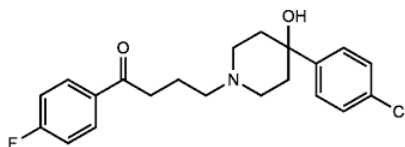


- Dérivés ou apparentés butyrophénone typiques

- Butyrophénones « vraies »

Les butyrophénones « vraies » sont composées, en plus, d'un fluor sur le cycle aromatique ainsi qu'un azote dans la structure pipéridinique disubstituée en 4.

La première molécule et le chef de file de ce groupe est l'halopéridol HALDOL®.



Deux autres molécules constituent ce groupe : pipampérone DIPIPERON® et dropéridol DROLEPTAN®.

- Butyrophénones apparentés

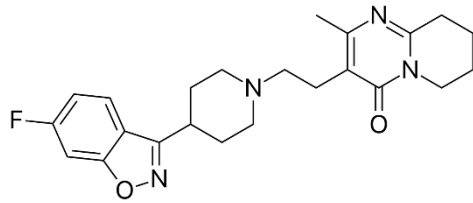
Pour ce sous-groupe, il n'y a plus de fonction cétone mais une deuxième fonction phényle.

Deux molécules se différencient par le groupement substituant la position 4 du cycle pipéridine : pimozide ORAP® et penfluridol SEMAP®.

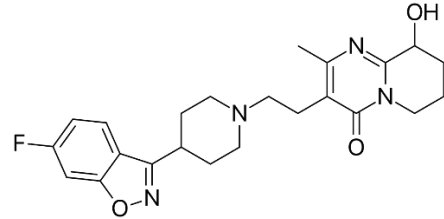
- Dérivés ou apparentés butyrophénone atypiques

La structure de base reste l'enchaînement d'un groupement phényle substitué par un fluor avec un radical à 4 carbones porteur d'un azote mais l'oxygène de la fonction cétone est remplacé par un azote inclus dans une structure isoxazole accolée au cycle benzénique.

Deux molécules constituent ce groupe : rispéridone RISPÉRDAL® et palipéridone XEPLION®.



Rispéridone



Palipéridone

2.2.2. Les benzémides

La structure de base est un noyau benzamide substitué. Historiquement, le premier médicament de ce groupe est le métoclopramide. Seuls deux composés de la classe sont vraiment utilisés comme antipsychotiques : sulpiride DOGMATIL® et amisulpride SOLIAN® qui possède un profil pharmacologique atypique.

Une autre molécule intéresse la sphère psychiatrique : tiapride TIAPRIDAL®.

2.2.3. Les autres antipsychotiques

Deux molécules sont actuellement disponibles en France :

- Une quinolinone : Aripiprazole ABILIFY®
- Une benzothiazolypipérazine : Ziprasidone

2.3. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

2.3.1. Les neuroleptiques de première génération ou neuroleptiques conventionnels

La propriété pharmacologique essentielle de tous les antipsychotiques est leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 (44).

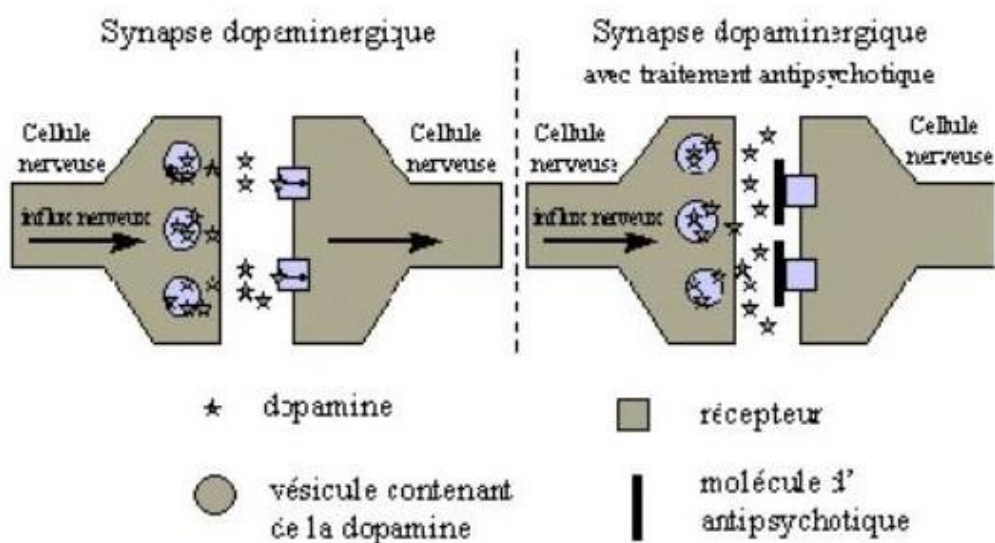


Figure II.1 Mécanisme d'action des neuroleptiques classiques (42).

Le blocage à long terme des récepteurs D2 par un antagonisme au niveau de la voie nigro-striée peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives. Cette hypersensibilisation serait la conséquence de la vaine tentative du neurone de maîtriser le blocage iatrogène de ces récepteurs dopaminergiques (42).

Les antipsychotiques classiques, en raison de leur distribution à tout l'encéphale après une administration orale, peuvent bloquer toutes les voies dopaminergiques cérébrales. Le blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie dopaminergique mésocorticale, déjà déficitaire, peut aggraver les symptômes cognitifs et négatifs.

Des troubles endocriniens à type d'aménorrhée et de galactorrhée découlent du blocage au niveau de la voie tubéro-infundibulaire (44).

Mais aussi, ils possèdent une action périphérique sur le centre du vomissement (chemoreceptor trigger zone) pour un effet anti-émétique.

La liste des neuroleptiques classiques est la suivante :

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Antipsychotiques sédatifs	
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Lévomépromazine	NOZINAN®
Cyamémazine	TERCIAN®
Flupentixol	FLUANXOL®
Zuclopentixol	CLOPIXOL®
Propériciazine	NEULEPTIL®
Pipampérone	DIPIPERON®
Tiapride	TIAPRIDAL®
Antipsychotiques anti-productifs	
Halopéridol	HALDOL®
Fluphénazine	MODECATE®
Dropéridol	DROLEPTAN®
Penfluridol	SEMAP®
Loxapine	LOXAPAC®
Antipsychotiques anti-déficitaires	
Pimozide	ORAP®
Pipothiazine	PIPORTIL®
Amisulpride	SOLIAN®
Antipsychotique polyvalent	
Sulpiride	DOGMATIL®

Nous savons qu'un des critères de diagnostic différentiel dans la maladie de Parkinson est la recherche d'une prise d'un neuroleptique. En effet, celui-ci agissant de façon antagoniste sur les récepteurs D2 aux niveaux des différentes voies dopaminergiques, il empêche donc la sécrétion de dopamine, neurotransmetteur en

déficit dans la maladie de Parkinson, engendrant ainsi un syndrome extrapyramidal, également appelé, syndrome parkinsonien (30) :

- Akinésie (rareté, lenteur des mouvements)
- Tremblement au repos
- Hypertonie

Dans la figure II.2, nous pouvons observer que la dystonie et l'akathisie apparaissent plus rapidement que l'effet parkinsonisme, mais la dystonie disparaît au bout du 7^{ème} jour.

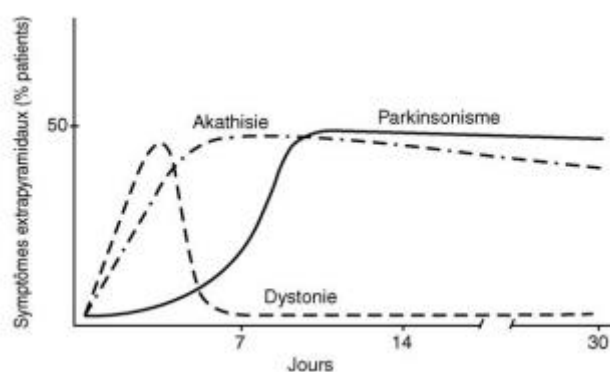


Figure II.2 Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les neuroleptiques conventionnels (42).

Nous verrons que l'effet est nettement moindre avec les antipsychotiques dits atypiques.

Ce syndrome parkinsonien constitue une contre-indication absolue avec la maladie de Parkinson. Il peut être traité par correcteurs anti-parkinsoniens anticholinergiques spécifiques tels que bipéridène AKINETON® ou trihexyphénidyle PARKINANE® mais ne peut pas être traité par des agonistes dopaminergiques car cela entraînerait une inhibition de l'action (45).

C'est au début des années 1960 que sont apparues les premières descriptions de dyskinésies induites par les neuroleptiques (46).

La survenue de ces dyskinésies est liée à la prise prolongée d'un traitement neuroleptique, le plus souvent durant plusieurs années, parfois même quelques mois. Elles se démasquent à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la posologie,

lors du changement de neuroleptiques ou quelques fois même en l'absence de toute modification thérapeutique (46).

2.3.2. Mode d'action des neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques, ou de 2^{ème} génération, agissent également sur le système dopaminergique par une action antagonisme des récepteurs D2 mais aussi sur les récepteurs D4 mésolimbique.

De plus, ils ont une action sur le système sérotoninergique avec un effet anti-5HT_{2A} des neurones dopaminergiques, ce qui augmente la libération de dopamine et donc réduit l'hypodopaminergie préfrontale.

Ils agissent donc simultanément sur deux messagers chimiques du cerveau : la sérotonine et la dopamine.

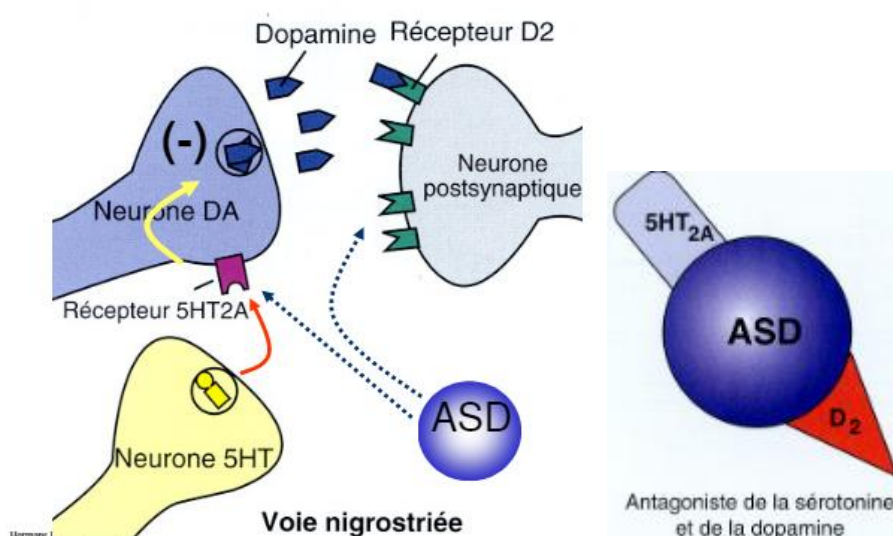


Figure II.3 Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques (47).

Les voies sérotoninergiques opèrent un contrôle négatif sur les neurones dopaminergiques (à la fois au niveau des corps cellulaires et au niveau des terminaisons nerveuses).

La stimulation des récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergiques entraîne une inhibition de la libération de dopamine.

Les antagonistes 5HT2A bloquent cette inhibition et favorisent donc la libération de dopamine.

- Bilan : 2 composantes opposées :
 - (1) induction de libération de dopamine
 - (2) blocage des récepteurs dopaminergiques (antagonisme D2)

La liste des antipsychotiques dits de 2^{ème} génération est la suivante :

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Clozapine	LEPONEX®
Olanzapine	ZYPREXA®
Rispéridone	RISPERDAL®
Aripiprazole	ABILIFY®
Quétiapine	XEROQUEL®

Avec ces neuroleptiques atypiques nous pouvons observer une diminution des effets extra-pyramidaux car leur action est plus spécifique sur les voies mésocorticale et mésolimbique à faible dose ainsi que leur action anti-5HT2A pré-synaptique qui lève l'inhibition sérotoninergique sur les voies nigro-striées et freine le fonctionnement dopaminergique.

De plus, il y a une action anticholinergique importante avec la clozapine, qui auto-corrige son effet extra-pyramidal.

2.4. Principaux effets secondaires des neuroleptiques

La sédation : diminution de l'état d'agitation pouvant entraîner un « ralentissement » physique et psychique, voire une sensation de fatigue.

Les troubles neurologiques : raideur de la marche, difficulté à effectuer certains mouvements, mouvements involontaires du visage. Ces effets sont toutefois

beaucoup moins fréquents avec les neuroleptiques atypiques (deuxième génération).

Les troubles neuro-végétatifs : sécheresse de la bouche ou salivation excessive, sécheresse des yeux et vision floue, constipation, hypotension en se levant, difficulté à uriner.

L'augmentation d'appétit et l'attirance pour les aliments sucrés : la prise de poids est à surveiller dès les premières semaines de traitement.

Les troubles hormonaux (troubles des règles) et les troubles sexuels (impuissance ou frigidité, troubles de la libido).

Suivant la famille chimique du neuroleptique et la posologie utilisée, les effets indésirables sont très variables, et peuvent s'exprimer de façon différente suivant les patients. Il convient donc d'envisager au cas par cas, la meilleure adéquation du traitement de sorte que les effets indésirables n'interfèrent pas avec une bonne observance du traitement.

3. Les troubles psychotiques dans la maladie de Parkinson et leur prise en charge

3.1. Les troubles psychotiques

Les troubles psychotiques associés à la maladie de Parkinson sont fréquents et s'expriment à des degrés divers aux différents stades de la maladie. Souvent liés à un traitement médicamenteux, ils peuvent être parfois annonciateurs d'une détérioration cognitive débutante. Leur prise en charge est guidée par la sévérité et le retentissement des hallucinations. Dans les formes sévères, le recours à un traitement antipsychotique est souvent justifié.

La fréquence de ces psychoses est estimée entre 43 % et 60 % (48).

Les symptômes psychotiques, et en particulier l'hallucination, définie comme la perception d'un objet, sans objet à percevoir, ne sont pas rares au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Ils prennent une place importante parmi les symptômes non moteurs, en particulier chez la personne âgée.

Les psychoses chez le sujet parkinsonien peuvent survenir chez deux types de patients :

- Chez les patients sous traitement à la lévodopa depuis de nombreuses années, et sans antécédents psychiatriques,
- Chez les patients présentant un stade avancé de la maladie et une démence importante (49).

Cette psychose peut donc être liée ou non à un traitement antiparkinsonien.

Un diagnostic de troubles psychotiques dû à la maladie de Parkinson est posé si l'on pense que les hallucinations ou les délires sont une conséquence physiologique directe de la dégénérescence parkinsonienne.

La physiopathologie de la psychose induite par la lévodopa reste mal comprise.

La figure III.1 présente le résultat des principales études prospectives. Les résultats sont assez homogènes, avec, en particulier, des prévalences d'hallucinations visuelles qui s'établissent entre 16 % et 38 %. Les hallucinations auditives sont plus rares (0 à 22 %) et les hallucinations dans d'autres modalités sensorielles sont absentes ou non recherchées. D'une manière générale, la prévalence des hallucinations est plus élevée lorsqu'une démence complique l'évolution de la maladie de Parkinson.

	n	Total prevalence	Visual hallucinations	Minor psychotic symptoms	Auditory hallucinations	Delusions	Study period
<i>Patients from movement disorders clinics [prospective studies]</i>							
Sanchez-Ramos et al. [14]	214	26	26	NA	0	NA	NA
Graham et al. [15]	129	25	23	NA	12	7	Past and present
Inzelberg et al. [16]	121	37	37	NA	8	NA	Past and present
Fénelon et al. [9]	216	40	22	25	10	NA	Past 3 months
Holroyd et al. [10]	98	NA	27	NA	2	1	Past week
Paleacu et al. [17]	276	32	NA	NA	3	NA	Past and present
Pacchetti et al. [18]	289	30	30	17	8	7	Past 6 months
Williams et al. [19]	115	75	38	72	22	-	Past 3 months
Papapetropoulos et al. [20]	70	44	34	NA	17	NA	Past month
<i>Patients from movement disorders clinics [retrospective studies]</i>							
Merims et al. [21]	422	21	NA	NA	NA	NA	NA
Marsh et al. [22]	116	20	16	NA	13	14	Past month
<i>Patients from the community [prospective studies]</i>							
Aarsland et al. [23]	235	16	-	-	-	-	Past week
Schrag et al. [24]	124	23	-	-	-	-	Past and present

Figure III.1 Prévalence des hallucinations au cours de la maladie de Parkinson (50).

En général, les phénomènes hallucinatoires peuvent apparaître dès l'initiation du traitement, y compris à des doses modérées, par exemple pour les agonistes dopaminergiques. L'aggravation de la psychose est ensuite corrélée à l'augmentation de la dose du traitement incriminé et de façon plus générale, à la dose totale d'équivalent dopa.

Cependant, dans les formes sévères de la maladie, les hallucinations peuvent être présentes en absence de traitement médicamenteux suggérant alors l'implication de mécanismes liés à l'affection neurodégénérative (51).

3.1.1. Les phénomènes visuels mineurs (48)

Les phénomènes visuels mineurs regroupent les illusions visuelles, les hallucinations de « passage » et les hallucinations de « présence » :

- Les illusions visuelles se définissent par la déformation et/ou la mauvaise interprétation d'un stimulus existant. Ainsi, un lampadaire ou un arbre seront perçus comme un personnage alors que le coussin d'un fauteuil pourra être reconnu comme un animal de compagnie. Ces illusions ne sont pas nécessairement interprétées comme pathologiques par le patient et ne génèrent habituellement pas d'anxiété.
- Les hallucinations dites de « passage » se distinguent par leur caractère transitoire. Elles se présentent comme des ombres imprécises, fugaces, parfois interprétées comme une forme humaine ou animale, et perçues dans le champ visuel périphérique.
- Les hallucinations dites de « présence » se définissent, elles, par la conviction du patient qu'une présence, le plus souvent humaine, se situe dans sa proximité immédiate (dans la pièce ou dans son dos).

3.1.2. Les hallucinations

Les hallucinations visuelles surviennent, dans la plupart des cas de la maladie de Parkinson, dans un environnement calme, sans stimulus, avec une nette prédominance vespérale et nocturne. Elles sont complexes, détaillées, stéréotypées, et concernent généralement des personnages familiers ou non, des animaux, des objets inanimés, ou plus rarement, des formes géométriques. Ces phénomènes hallucinatoires peuvent être anxiogènes bien qu'il n'y ait généralement pas d'interaction avec l'individu. En effet, elles disparaissent à l'approche du patient ou lors de la modification de l'ambiance (luminosité, entourage actif).

Plus rares, les hallucinations auditives sont rapportées de façon isolées ou associées aux hallucinations visuelles (dans 10 à 15% des cas). Le patient perçoit alors des conversations, de la musique ou des sons lointains, indistincts, dans une pièce attenante (50).

Les hallucinations tactiles (contact avec un animal ou une personne), olfactives (perception d'odeurs bizarres) et gustatives sont exceptionnelles (52).

En revanche, les hallucinations mixtes, qui associent le plus souvent des hallucinations visuelles à une autre modalité, semblent particulièrement fréquentes chez les sujets les plus âgés.

Dans certains cas, le patient développe des idées fixes, des convictions, des suspicions qui revêtent le caractère d'un authentique délire de type paranoïde. Dans ces situations, les thématiques les plus fréquentes concernent le conjoint auquel sont attribués infidélité et abandon, conduisant au délire de jalousie. Persécuté, le patient évoque des vols ou l'intrusion à son domicile d'individus malveillants qui ne sont parfois qu'une perception erronée du passage des personnels paramédicaux. Ces délires sont vécus avec angoisse et sont sources de conflits conjugaux avec un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient et de l'aidant (48).

3.2. Molécules utilisées dans leur prise en charge

Dans la plupart des cas, les hallucinations de la maladie de parkinson ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique importante, car elles sont intermittentes et bien supportées. Même dans ce cas, elles incitent à réévaluer le traitement antiparkinsonien et les traitements associés, et à réaliser un bilan neuropsychologique minimum à l'aide de tests cognitifs brefs.

Parmi les tests cognitifs, il y a le BREF, batterie rapide d'efficacité frontale de Dubois et Pillon (53). Rapide et facile, chacun des sub-tests étant chiffré sur 3, on obtient un score total sur 18, avec un seuil pathologique retenu de 12 (53).

1 – Epreuves des similitudes Demander en quoi se ressemblent : - Une orange et une banane, - Une chaise et une table - Une tulipe, une rose et une marguerite.	<ul style="list-style-type: none"> Les 3 réponses correctes = 3 2 réponses seulement = 2 1 réponse = 1 aucune réponse = 0
2 – Epreuve de fluence verbale Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S.	<ul style="list-style-type: none"> > 10 mots = 3 entre 5 et 10 mots = 2 entre 3 et 5 mots = 1 moins de 3 mots = 0
3 – Comportement de préhension L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.	<ul style="list-style-type: none"> Le patient ne saisit pas les mains de l'examineur. = 3 Le patient hésite et demande ce qu'il doit faire. = 2 Le patient prend les mains sans hésitation = 1 Le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire. = 0
4 – Séquences motrices de Luria Le patient doit reproduire la séquence « tranche – poing – paume » après que l'examineur la lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisée 3 fois avec l'examineur.	<ul style="list-style-type: none"> Le patient réussit seul 6 séquences consécutives. = 3 Le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives. = 2 Le patient ne peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur. = 1 Le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur. = 0
5 – Epreuve des consignes conflictuelles Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-1-1-2)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune erreur = 3 Seulement 1 ou 2 erreurs = 2 Plus de 2 erreurs = 1 Le patient suit le rythme de l'examineur. = 0
6 – Epreuve de Go-No Go Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-2)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune erreur = 3 Seulement 1 ou 2 erreurs = 2 Plus de 2 erreurs = 1 Le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur. = 0
TOTAL	

Ou encore le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (54) d'une durée courte de 10 minutes qui explore 7 domaines dont la fonction exécutive (55).

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (5 points)		points			
							<input type="checkbox"/> /5 Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles		
DÉNOMINATION							points		
						<input type="checkbox"/> /3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2		<input type="checkbox"/> /2					
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBFAKDEAAAJAMOFAB		<input type="checkbox"/> /1					
		Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt		<input type="checkbox"/> /3					
LANGAGE		Répéter : le coiffier a déposé ses oeufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []		<input type="checkbox"/> /2					
		Fluidité de langage: Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «-» en 1 min [] _____ (N≥11 mots)		<input type="checkbox"/> /1					
ABSTRACTION		Similitude entre ex.: banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle		<input type="checkbox"/> /2					
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES []		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie							
		Indice choix multiples							
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	<input type="checkbox"/> /6	
© 2 Neurodine HD		www.mocotest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		<input type="checkbox"/> /30 Ajouter 1 point si score total ≤ 12 ans	

Un degré supérieur de prise en charge est nécessaire lorsque les hallucinations sont angoissantes ou s'accompagnent de troubles du comportement dangereux ou compromettant le maintien à domicile.

Dans un premier temps, il faut supprimer tout médicament non indispensable et potentiellement aggravant (anticholinergiques, psychotropes...) ainsi que réduire et simplifier le traitement antiparkinsonien comme une monothérapie utilisant la L-DOPA à la plus faible dose possible.

Si ces mesures ne suffisent pas, et qu'il n'existe pas de trouble cognitif notable, il convient d'introduire un traitement anti-hallucinoire. Les neuroleptiques classiques sont proscrits en raison de leurs effets indésirables moteurs.

De nombreuses études ont signalés la possibilité d'améliorer les états psychotiques survenus chez des patients parkinsoniens, sans aggraver la maladie, grâce à un traitement par clozapine à faible dose. En effet, la clozapine est la seule molécule possédant une autorisation de mise sur le marché spécifique (AMM : « prise en charge des troubles psychotiques dus à la maladie de Parkinson) dans le traitement de certains troubles psychiques au cours de la maladie de parkinson, en cas d'échec des autres traitements.

3.2.1. Clozapine LEPONEX®

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de cette thèse, la clozapine est un neuroleptique atypique dit de deuxième génération. Elle entraîne de ce fait peu d'effets indésirables extra-pyramidaux.

Cependant, sa prescription et sa délivrance sont soumises à des conditions particulières. Le consentement du patient doit être recueilli et celui-ci doit recevoir une information claire des avantages et des inconvénients du traitement par clozapine.

La prescription initiale doit être hospitalière et est réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Elle est valable un an.

Aussi, sa délivrance est validée par le pharmacien uniquement si l'ordonnance mentionne que la formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs

observées sont dans les limites des valeurs usuelles ainsi que le maintien à jour d'un carnet de suivi fourni par le pharmacien hospitalier (56).

Semaine	1	2	3
Date			
Posologie en mg/j			
LEUCOCYTES (Nombre/mm ³)			
3 500			
3 000			
1 000			
0			
Noter les chiffres dans la colonne correspondant à la date de l'hémogramme			
NEUTROPHILES (Nombre/mm ³)			
2 000			
1 500			
500			
0			
Tampon et signature du spécialiste			
Date et quantité dispensée			
Tampon et signature du pharmacien			

Figure III.2 Exemple du carnet de suivi d'un traitement par clozapine disponible sur le site de l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Effectivement, ce médicament peut être responsable d'une agranulocytose, anomalie sanguine se caractérisant par la disparition de la lignée des granulocytes (l'un des types de globules blanc) dans le sang et entraînant un malaise général, de la fièvre et une fatigue inexplicquée. Cela passe donc par une surveillance de la numération de la formule sanguine (NFS) pendant les 18 premières semaines de traitement, puis mensuellement.

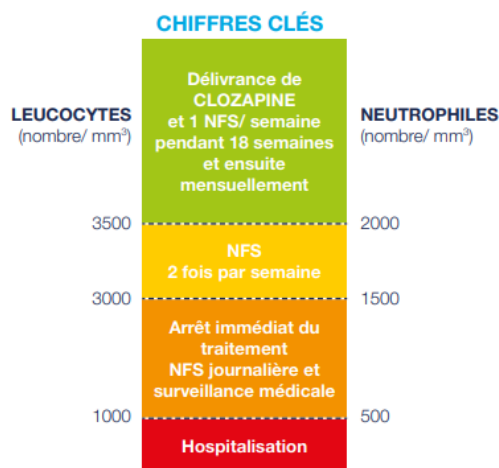


Figure III.3 Valeurs limites dans la surveillance de la NFS sous clozapine.

Les doses habituelles recommandées sont de 12,5 mg par jour le soir en initiation de traitement puis l'augmentation se fait par palier de 12,5 mg avec une dose moyenne efficace située entre 25 et 37,5 mg (56).

La prise le soir permet d'éviter une somnolence et une hypotension orthostatique, effets indésirables les plus fréquents sous clozapine.

Dans un essai ouvert de 12 mois (57), l'efficacité antipsychotique clinique de la clozapine, a été étudiée chez 36 patients parkinsoniens (âgés de 46 à 85 ans) présentant des symptômes de psychose dopaminergique, notamment des idées délirantes, des rêves éclatants, des hallucinations, un délire paranoïde franc, et l'hypersexualité.

La clozapine, administrée par voie orale au coucher, a été instaurée à une dose de 6,25 mg et augmentée à la dose minimale efficace.

Chez tous les patients, la psychose a répondu à de très faibles doses de clozapine. Les doses de clozapine étaient en corrélation avec la gravité de la psychose.

Au cours du traitement par la clozapine, les invalidités parkinsoniennes et la posologie de lévodopa sont demeurées inchangées statistiquement.

Au cours de l'étude de 12 mois, aucun patient n'a présenté d'agranulocytose induite par la clozapine ni d'autres effets indésirables graves.

Ces résultats indiquent que même à faibles doses, la clozapine contrôle efficacement la psychose dopaminergique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson sans compromettre la fonction motrice.

3.2.2. Quetiapine XEROQUEL®

Une autre molécule utilisée, plus rarement, pour traiter les psychoses du sujet parkinsonien est la quétiapine.

En effet, elle est associée à une affinité relativement plus élevée pour les récepteurs 5-HT_{2A} que pour les récepteurs D₂, ce qui en fait une autre option pour le traitement des psychoses. Une forte affinité pour les récepteurs adrénergiques et histaminergiques explique les effets indésirables fréquents tels que l'hypotension orthostatique et la sédation.

La posologie initiale est de 12,5 mg par jour et il peut être ajusté à une dose d'entretien allant jusqu'à 150 mg.

Contrairement à la clozapine, une surveillance spécifique n'est pas nécessaire.

La quétiapine est mieux tolérée sur le plan moteur mais son efficacité demeure controversée ; elle est néanmoins recommandée par l'AAN (American Academy of Neurology) dans cette indication.

En effet, un essai randomisé à double insu de 12 semaines, contrôlé par un placebo a été effectué. Le délai principal d'abandon en raison d'un manque d'amélioration de la psychose était le principal critère d'évaluation (58).

24 sujets éligibles ont donné leur consentement. Le résultat principal, le temps d'abandon, a été examiné à l'aide d'une analyse de survie. Il a été démontré que les patients du groupe quétiapine avaient abandonné leur traitement plus tôt que le groupe placebo.

Dans cette étude, la quétiapine à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour n'a pas permis d'améliorer significativement la psychose par rapport au placebo, mais la

petite taille de l'échantillon ne permet aucune interprétation concluante des résultats.

La quétiapine ne semble pas aggraver le fonctionnement moteur de la maladie, mais son utilisation est limitée par un décrochage plus rapide par rapport au placebo.

De plus, dans d'autres études, l'efficacité de la quétiapine a été évalué chez 191 patients, avec une amélioration de la psychose enregistrée chez 152 d'entre eux, soit 80 % des patients (59).

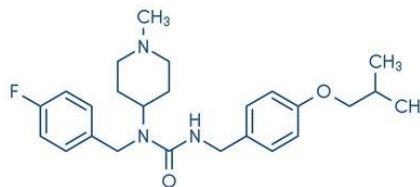
Une autre étude comparative entre la clozapine et la quétiapine a été menée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité des deux traitements chez des patients parkinsoniens atteints de psychoses dans le cadre d'un essai en groupe parallèles randomisés, ouvert et en double-aveugle (60).

Quarante-cinq patients ont reçu l'un des deux médicaments. La durée de l'essai était de 12 semaines.

A la fin de l'étude, les conditions motrices sont restées inchangées après la clozapine et la quétiapine. Les dyskinésies ont diminué de manière significative dans les deux groupes.

Il a donc été conclu que la quétiapine et la clozapine semblent tout aussi efficace pour le traitement de la psychose chez les patients atteints de maladie de Parkinson. (60)

3.2.3. Pimavansérine NUPLAZID®



La pimavansérine est une nouvelle molécule approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) depuis le 29 avril 2016 (61) dans le traitement de la psychose parkinsonienne (8).

Son mécanisme d'action est l'antagonisme/agonisme inverse des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. (8) C'est le premier antipsychotique qui agit sur les symptômes productifs de la maladie de Parkinson sans antagonisme des récepteurs D₂.

L'apparition des symptômes psychotiques dans la maladie de Parkinson est en faveur d'un déséquilibre entre la transmission dopaminergique et la transmission sérotoninergique. Le mécanisme d'action de la pimavansérine permet une action antipsychotique dans la psychose parkinsonienne sans aggravation des symptômes moteurs. Cette nouvelle molécule est une avancée thérapeutique majeure.

Des études cliniques ont évalué l'efficacité et la iatrogénie de la pimavansérine dans le contexte de maladie de Parkinson.

Ainsi, une étude de phase II randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 jours, avec une période de suivi de 4 semaines, n'a révélé aucune différence statistiquement significative de la fonction motrice selon l'échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson (62).

L'efficacité, évaluée avec l'échelle d'évaluation des symptômes positifs (SAPS), a montré une amélioration statistiquement significative de la notation globale des hallucinations et des délires.

Aucune différence significative en ce qui concerne les événements indésirables n'a été observée entre les groupes placebo et pimavansérine.

La pimavansérine était généralement bien tolérée, bien que 10 patients traités à la pimavansérine aient interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable (dont 4 dus à une psychose) par rapport à deux interruptions pour événements indésirables dans le groupe placebo (63).

Sur la base des résultats prometteurs des essais de phase II et de phase III, la *Food and Drug Administration* a approuvé le 29 avril 2016 le traitement par la pimavansérine NUPLAZID® en tant que premier médicament indiqué pour le traitement des hallucinations et des délires associés à la maladie de Parkinson. Ce médicament est à ce jour uniquement commercialisé aux Etats-Unis (64).

Cependant, dans une analyse rétrospective des dossiers de patients à qui on avait prescrit de la pimavansérine au centre médical de l'Université Vanderbilt, dans le sud des Etats-Unis, entre mai 2016 et juillet 2018, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez 20 patients sur les 91 de l'étude (22 %) sont l'aggravation de l'instabilité de la marche (5 %), la somnolence (3 %), un œdème léger des membres inférieurs (2 %), des nausées (2 %) et des cauchemars (2 %) (65).

L'allongement de l'intervalle QTc constitue un risque potentiel car la pimavansérine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Un patient (1 %) atteint d'une cardiopathie prémorbide est décédé des suites d'un arrêt cardiaque. Aucun autre événement cardiaque aigu n'a été signalé (65).

Il faut tout de même faire preuve de prudence et diminué la posologie à 17 mg par jour en cas d'inhibiteur puissant du CYP3A4 associé ou en cas de somnolence importante.

En conclusion, nous décrivons l'efficacité clinique de la pimavansérine dans la psychose liée à la maladie de Parkinson chez un grand échantillon (n = 91) de patients d'un centre médical universitaire. Les résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les essais cliniques (66). La plupart des patients ont toléré et rapporté une amélioration clinique de la pimavansérine.

Sur la base de ces données, ils recommandent la pimavansérine comme traitement de première intention de la psychose liée à la maladie de Parkinson en raison de l'excellente efficacité et de la tolérance observées chez ces patients (65).

Enfin, une étude rétrospective a été menée afin de comparer la mortalité chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et 1) ayant le diagnostic de psychoses, 2) de la pimavansérine, de la quétiapine ou les deux (61).

Characteristics	Pimavanserin	Quetiapine	Pimavanserin + quetiapine
Sample size, n	113	505	58
Age, y, mean (SD)	75.9 (9.1)	75.2 (12.4)	74.1 (10.4)
% Female	38.1	42.0	37.9
Total deaths (April 29, 2016–April 29, 2018)	8	58	7
Mortality, %	7.1	11.5	12.1
Age of deceased, y, mean (SD)	81.4 (7.4)	79.6 (8.7)	82.0 (8.0)
Odds ratio (95% confidence interval)	1.23 (0.57–2.68)	1.74 (1.15–2.62)	2.16 (0.93–5.01)

Figure III.4 Caractéristiques des groupes de patients pimavansérine versus quétiapine (61).

D'après le tableau, on voit qu'il y a une augmentation du risque de mortalité dans le groupe quétiapine et une tendance à une augmentation du risque dans le groupe sous multithérapie.

Comme avec les autres antipsychotiques, la pimavansérine porte une boîte noire qui met en garde contre une augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence. Aucune étude n'a directement lié la pimavansérine à ce risque, mais la *Food and Drug Administration* considère ce risque comme un effet de classe.

La pimavansérine NUPLAZID® est disponible en 17 mg, en comprimé, a une posologie recommandée de 34 mg par voie orale une fois par jour, sans titration nécessaire et peut être pris avec ou sans nourriture (67).

3.2.4. Méta-analyse : clozapine – quetiapine – pimavansérine (68)

Une méta-analyse a été effectuée sur la base de toutes les études randomisées contrôlées par un placebo comparant un antipsychotique atypique et un placebo.

En effet, plusieurs sources ont été consultées : PubMed, la bibliothèque Cochrane, ISI Web of Science et Embase en utilisant les termes suivants: antipsychotiques atypiques, pimavansérine, quétiapine, clozapine, maladie de Parkinson et psychose.

Table 1 Characteristics of randomized placebo-controlled trials included in the meta-analysis

Study	Level of evidence design	Antipsychotic	Duration (weeks)	Age (mean ± SD) & male%	Total	Dose	Outcomes	Discontinuation rates
NCT00477672 2009 ²⁵ (United States, India, Europe)	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Pim	6	69.3±8.71 & 63.7%	298 200 101 99 98	Intervention: 1. Pimavanserin tartrate (ACP-103) 10 mg, tablet, once daily by mouth 2. Pimavanserin tartrate (ACP-103) 40 mg, tablet, once daily by mouth Control: Placebo tablet, once daily by mouth.	Antipsychotic efficacy: SAPS-I+D Motor symptoms: UPDRS Part II and Part III	Pim: 16% Pla: 7.1%
NCT00658567 2009 ²⁴ (United States, Europe)	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Pim	6	72.0±7.82 & 63.6%	123 83 42 41 40	Intervention: 1. Pimavanserin tartrate (ACP-103) 10 mg, tablet, once daily by mouth 2. Pimavanserin tartrate (ACP-103) 20 mg, tablet, once daily by mouth Control: Placebo tablet, once daily by mouth	Antipsychotic efficacy: SAPS-I+D Motor symptoms: UPDRS Part II and Part III	Pim: 12% Pla: 20%
Meltzer et al 2010 ²⁵	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Pim	4	70.9±1.12 & 76.7%	60 29 31	Intervention: Pimavanserin 20 mg (day 1) with possible increases to 40- or 60-mg daily doses on days 8 and 15 Control: Placebo tablet, once daily by mouth	Antipsychotic efficacy: SAPS-I+D Motor symptoms: UPDRS Part II and Part III	Pim: 31% Pla: 22%
Cummings et al 2014 ²³	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Pim	6	72.7±7.25 & 63.3%	199 105 94	Intervention: Pimavanserin 40 mg, tablet, once daily by mouth Control: Placebo tablet, once daily by mouth	Antipsychotic efficacy: SAPS-I+D Motor symptoms: UPDRS Part II and Part III	Pim: 15% Pla: 7.4%
Pollak et al 2004 ²⁶	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Clo	4	Clo: 71.2±7.4 Pla: 72.8±8.2 & 53.3%	60 32 28	Intervention: Clozapine 6.25 mg orally daily, titrated to maximum 50-mg daily dose Control: Placebo tablet, once daily by mouth	Efficacy outcomes: CGI Positive PANSS Safety outcomes: UPDRS MMSE	Clo: 0% Pla: 3.5%

Table 1 (Continued).

Study	Level of evidence design	Antipsychotic	Duration (weeks)	Age (mean ± SD) & male%	Total	Dose	Outcomes	Discontinuation rates
The Parkinson Study Group 1999 ²³	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Clo	4	Clo: 70.8±8.6 Pla: 71.9±8.1 & 56.6%	60 30 30	Intervention: Clozapine 6.25 mg orally daily, titrated to maximum 50-mg daily dose Control: Placebo tablet, once daily by mouth	CGI BPRS UPDRS MMSE	Clo: 0% Pla: 0%
Breier et al 2002 (USA) ¹²	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Ola	4	Ola: 73.5±8.7 Pla: 71.7±6.8 & 69.9%	83 41 42	Intervention: Olanzapine 2.5 mg orally daily, titrated to maximum 15 mg daily dose Control: Placebo tablet, once daily by mouth	CGI BPRS UPDRS MMSE	0%
Breier et al 2002 (Europe) ¹²	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Ola	4	Ola: 70.9±6.3 Pla: 70.5±8.2 & 66.2%	77 49 28	Intervention: Olanzapine 2.5 mg orally daily, titrated to maximum 15 mg daily dose Control: Placebo tablet, once daily by mouth	CGI BPRS UPDRS MMSE	0%
Ondo et al 2002 ²¹	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Ola	9	71.0±7.1 & 63.3%	30 16 11	Intervention: Olanzapine 2.5–10 mg orally daily Control: Placebo tablet, once daily by mouth	UPDRS item 2 (thought disorder) MMSE	13.3%
Nichols et al 2013 ²⁴	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Ola	4	Ola(2.5): 70.7±8.1 Ola(5): 72.4±4.8 Pla: 71.3±6.5	23 14 6 8 9	Intervention: 1. Olanzapine 2.5 mg, tablet, once daily by mouth at bedtime 2. Olanzapine 5 mg, tablet, once daily by mouth at bedtime Control: Placebo tablet, once daily by mouth	BPRS CGI	Ola(2.5): 66% Ola(5): 38% Pla: 22%
Ondo et al 2005 ²⁹	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Que	12	Que: 74.0±7.0 Pla: 71.0±5.0 & 54.84%	31 21 10	Intervention: Quetiapine 50 mg orally twice daily for 3 weeks, titrated up to 100 mg orally twice daily over another 3 weeks Control: Placebo tablet, twice daily by mouth	BPRS Question 12 (BPRS) UPDRS	Que: 19% Pla: 20%

Table I (Continued).

Study	Level of evidence design	Antipsychotic	Duration (weeks)	Age (mean \pm SD) & male%	Total	Dose	Outcomes	Discontinuation rates
Rabey et al 2007 ²⁶	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Que	12	Que: 75.5 \pm 8.1 Pla: 74.5 \pm 8.7 & 56.89%	58 30 28	Intervention: Quetiapine 125 mg orally at bedtime, titrated to until symptoms cleared or side effects limited treatment Control: Placebo tablet, once daily by mouth	BPRS UPDRS CGI	Que: 50% Pla: 35.7%
Sholtz et al 2009 ²⁵	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Que	12	Que: 74.0 \pm 8.0 Pla: 70.0 \pm 8.0 & 66.67%	24 11 13	Intervention: Quetiapine 25 mg for week 1, 25 mg twice for week 2, 50 mg twice for week 3, with an optional further increase to 50 mg am, 100 mg nocte if clinically indicated Control: Placebo tablet, daily by mouth	BPRS UPDRS	0%
Fernandez et al 2009 ²⁷	Randomised Double-blind Placebo-controlled	Que	8	Que: 64.6 \pm 8.0 Pla: 71.5 \pm 7.46 & 66.67%	16 8 8	Intervention: Olanzapine 25–150 mg orally daily; Control: Placebo tablet, daily by mouth	BPRS CGI UPDRS	Que: 50% Pla: 12.5%

Abbreviations: Pim, Pimavansérine; Pla, Placebo; Clo, clozapine; Olan, Olanzapine; Que, Quetiapine; CGI, clinical global impression scale; PANSS, positive and negative syndrome scale; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; MMSE, mini mental test examination; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; SAPS-H+D, the Assessment of Positive Symptoms - Hallucinations and Delusions scales; UPDRS Part II, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Activities of Daily Living; UPDRS Part III, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Examination.

Figure III.5 Caractéristiques des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo introduits dans la méta-analyse. (68)

Cette méta-analyse de 13 études randomisées et contrôlées par placebo portant sur un total de 1142 cas a comparé l'efficacité et la sécurité des antipsychotiques atypiques par rapport au placebo.

Bien que trois méta-analyses comparant les antipsychotiques à un placebo aient été publiées au cours des 10 dernières années, la plupart étaient des études de petite taille avec des résultats contradictoires.

D'après la figure III.4, une étude a démontré que la clozapine montrait une supériorité par rapport au placebo dans la réduction des symptômes psychotiques (69), tandis que la quétiapine n'améliorait pas significativement les symptômes psychotiques (58).

3.2.4.1. Résultats

3.2.4.1.1. Pimavansérine

La pimavansérine a été associée à une amélioration significative des symptômes psychotiques par rapport à un placebo sans détérioration de la fonction motrice. Cette méta-analyse a indiqué que la pimavansérine est efficace dans le traitement des psychoses chez le sujet parkinsonien.

En effet, dans une étude (68), les chercheurs ont divisé les patients en deux groupes expérimentaux (pimavansérine 10 mg et pimavansérine 40 mg). Nous pouvons voir sur la figure III.6 que la pimavansérine a diminué les scores SAPS (Score de Physiologie Aiguë Simplifié) par rapport au placebo (IC à 95 % : -3,33 à -0,29). L'IC (intervalle de confiance) total à 95 % est à -1,81. Les chiffres négatifs représentent une amélioration.

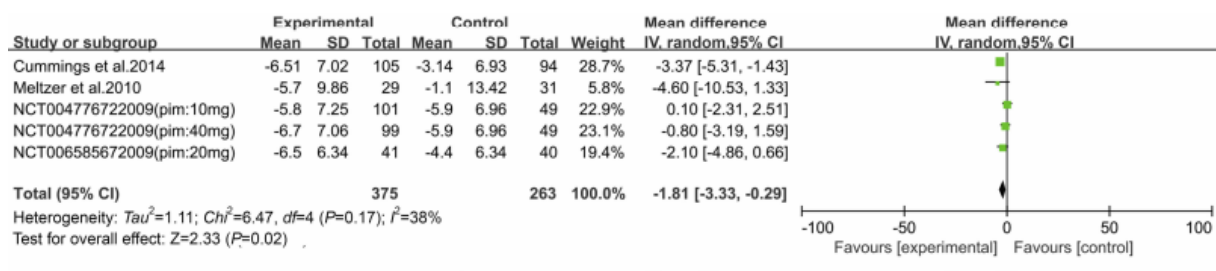


Figure III.6 Forest plot de la méta-analyse de la pimavansérine (68).

3.2.4.1.2. Clozapine

La clozapine a été efficace pour soulager les symptômes psychotiques et n'a pas non plus exacerbé la fonction motrice. Elle est également recommandée, mais doit être utilisée avec prudence en raison de ses effets secondaires.

Deux études (69), (57), rapportant les effets de la clozapine par rapport à un placebo (figure III.7) et impliquant 130 patients ont été incluses dans la méta-analyse. La clozapine a été associée à des différences significatives (IC à 95 % : -1,23 à -0,98), l'IC total à 95 % est à -1,10.

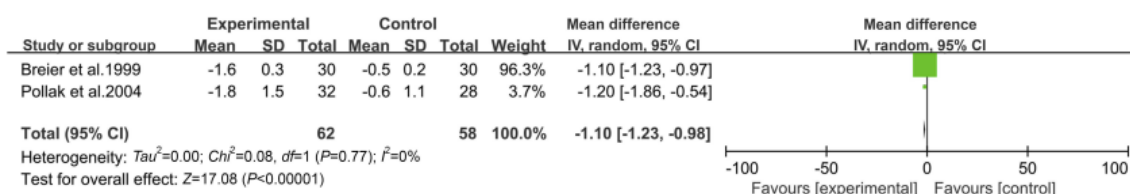


Figure III.7 Forest plot de la méta-analyse de la clozapine (68).

3.2.4.1.3. Quétiapine

La quétiapine n'a pas mis en évidence de différence significative dans la réduction des symptômes psychotiques, mais peut aggraver la fonction motrice. C'est pourquoi, elle ne doit pas être considérée comme un médicament de première intention.

Les données des essais de Shotbolt (58), Rabey (70) et Fernandez (71) ont été combinés dans cette méta-analyse (figure III.7). Sur la base de cette analyse, la quétiapine ne semble pas améliorer de manière significative les symptômes psychotiques de la maladie de Parkinson. En effet, il n'y a pas de différences significatives (IC à 95 % : -1,74 à 5,21), l'IC total à 95 % est à 1,74.

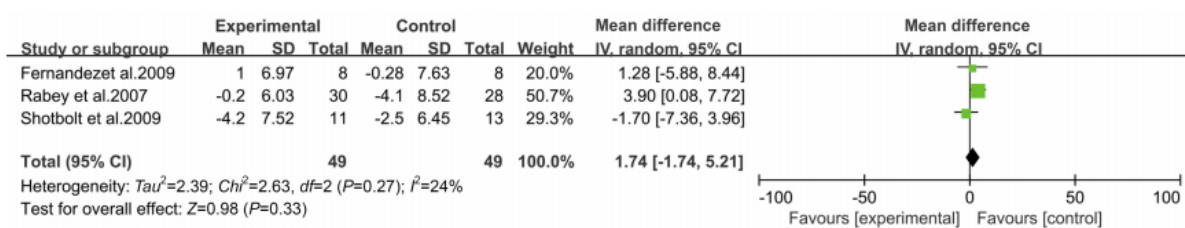


Figure III.8 Forest plot de la méta-analyse de la quétiapine (68).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires. La pimavansérine constitue un traitement prometteur pour la psychose liée à la maladie de Parkinson.

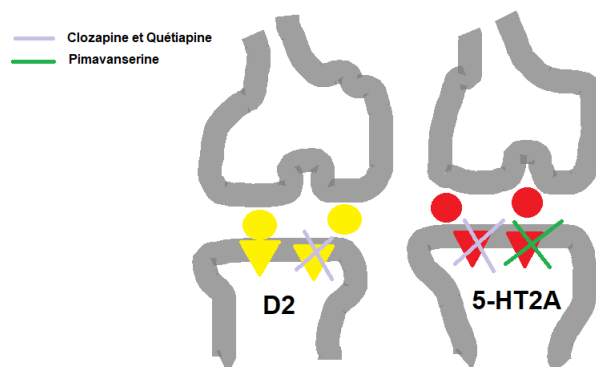
Conclusion

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles moteurs mais également par des troubles non-moteurs qui peuvent grandement altérer la qualité de vie des patients.

Ainsi, les psychoses associées à la MP sont parfois plus handicapantes que les signes moteurs de la maladie et nécessitent une attention particulière.

La prise en charge des symptômes psychotiques chez le patient atteint de la MP est problématique du fait que les neuroleptiques agissent en premier lieu par antagonismes des récepteurs dopaminergiques et sont de fait susceptibles de majorer les atteintes motrices de la MP. Elle reste cependant nécessaire pour diminuer ou retarder au mieux les symptômes psychotiques avec un bénéfice pour le patient.

A ce jour, trois molécules peuvent être utilisées dans la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien : la clozapine LEPONEX®, la quétiapine XEROQUEL® et la pimavansérine NUPLAZID®.



La clozapine est actuellement la molécule la plus prescrite en France. Mais elle a des effets indésirables problématiques car elle peut entraîner une agranulocytose et nécessite donc la mise en place d'une surveillance avec une prise de sang quotidienne durant les 18 premières semaines puis mensuellement pour la suite du traitement.

La quétiapine reste une molécule de dernière intention dans la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien car son efficacité reste controversée. En effet,

on a vu précédemment plusieurs études qui montrent que la quétiapine n'entraîne pas d'amélioration significative des symptômes psychotiques et aggrave la fonction motrice.

La pimavansérine, commercialisée uniquement aux Etats-Unis et produite par le laboratoire Acadia Pharmaceuticals, serait est une molécule intéressante pour la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien.

Effectivement, cette nouvelle molécule ne bloque pas les récepteurs dopaminergiques et ne montre donc pas de risques de survenus de symptômes parkinsoniens.

Les résultats des différentes études effectuées depuis deux ans, montrent que la pimavansérine a beaucoup d'avantages comparé aux deux autres médicaments proposés dans la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien. En effet, la pimavansérine ne montre pas de risque d'agranulocytose contrairement à la clozapine et présente de rares effets indésirables (somnolence, nausées, vomissements, risque de chutes...) avec un risque de mortalité moins élevé que la clozapine ou la quétiapine.

La pimavansérine devrait arriver sur le marché français. Nous pouvons noter que le Pr. ANHEIM Mathieu, neurologue et Professeur des Nniversités de Strasbourg, dirige un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) national concernant la pimavansérine versus placebo sur les troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson. Le premier centre est ouvert depuis début mars 2020.

La réalisation d'autres études en France pourrait ouvrir la voie à une éventuelle Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Cela représenterait un véritable « bol d'air » pour les patients et les neurologues.

Bibliographie

1. Maltête D. Hallucinations, psychose parkinsonienne, les repérer, les prendre en charge. *Neurologies*. 2012;15(152):412-5.
2. Poirier J. 200-Year anniversary of James Parkinson's "An Essay on the Shaking Palsy". *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(10):602-3.
3. Bontemps F. La maladie de Parkinson. 2012;(1):1-16.
4. Lebouvier T, Delrieu J, Evain S, Pallardy A, Sauvaget A, Letournel F, et al. Démences : où sont les corps de Lewy ? *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(11):844-57.
5. Duyckaerts C, Joyon N. La définition de la maladie de Parkinson est-elle anatomo-pathologique ? *Prat Neurol - FMC*. 2014;5(2):159-63.
6. Bloch B. La dopamine dans tous ses états. *Médecine Sci*. 2000;16(11):1285-8.
7. Maud S, Ben Ismail M, Rémy P. Maladie de Parkinson et grossesse. *Rev Sage-Femme*. 2019;18(1):24-8.
8. Cherif Mghari D. Mécanisme d'action de la pimavansérine : le nouvel antipsychotique pour traiter la psychose parkinsonienne. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2019;1-3.
9. Broussolle E, Mollion H, Dürr A, Thobois S, Brice A. Aspects génétiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris*. 2002;(17-061-A-15):1-9.
10. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(11):6469-73.
11. Shen J. Protein kinases linked to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44(4):575-577.
12. Eger A-F, Gaudet-Blavignac C, Hammer A. La Maladie de Parkinson. *Univ Genève*. 2009;1-86.
13. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392(6676):605.
14. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between Early-Onset Parkinson's Disease and Mutations in the Parkin Gene. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1560-7.

15. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004;304(5674):1154–1158.
16. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: Multiple clues to a complex disorder. *Neurology*. 2007;69(22):2093-104.
17. Levin-Zaidman S, Englander J, Shimoni E, Sharma AK, Minton KW, Minsky A. Ringlike structure of the *Deinococcus radiodurans* genome: a key to radioresistance? *Science*. 2003;299(5604):254–256.
18. Mutez E, Chartier-Harlin M-C, Destée A. Génétique de la maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC*. 2013;4(1):3-10.
19. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP. Collaborative Analysis of alpha-Synuclein Gene Promoter Variability and Parkinson Disease. *Am Méd Assoc*. 2009;296(6):661-70.
20. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257–1272.
21. Martyn C, Gale C. Tobacco, coffee, and Parkinson's disease. *Br Med J*. 2003;326(7389):561-2.
22. Prigent A, Lionnet A, Corbillé A-G, Derkinderen P. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l' α -synucléine. *Presse Médicale*. 2017;46(2):182-6.
23. Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol*. 2014;75(3):351-62.
24. Hadj Tahar A, Bezard E, Grondin R. Physiopathologie et modalités thérapeutiques des dyskinésies induites à la L-Dopa. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159:1125-42.
25. Quenet B. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie [PhD Thesis]. Université de Limoges; 1982.
26. Bindler L, Chopin MV, Nuss P, Peretti CS. Dépression, schizophrénie : toutes les voies mènent-elles à la dopamine ? *Mise Au Point*. 2010;6(4):121-6.
27. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):974-83.
28. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. McGraw-Hill Med. 2012;12:1-1245.

29. Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC*. 2017;8(1):3-7.
30. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Presse Médicale*. 2017;46(2):187-94.
31. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
32. Azulay J-P, Witjas T, Eusebio A. Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. *Presse Médicale*. 2017;46(2):195-201.
33. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey J-M, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *Rev Médecine Interne*. 2019;40(2):98-104.
34. Brandel J-P. Maladie de Parkinson: quelle démarche diagnostique ? *2016;966(30):573-616*.
35. Ouahmane Y, Mounach J, Satté A, Zerhouni A, Bourazza A, Ouhabi H. Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson, et intérêt de la polysomnographie. *Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2018;18(106):245-55.
36. Defebvre L. La définition de la maladie de Parkinson est-elle clinique ? *Prat Neurol - FMC*. 2014;5(2):152-8.
37. Autissier M-R. Maladie de Parkinson: traitement et conseils officinaux. [Nancy]: Université Henri Poincaré; 2008.
38. Baronti F, Schmid T. Le traitement de la maladie de Parkinson. *Forum Méd Suisse*. 2012;12(06):114-8.
39. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I). *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(8-9):862-70.
40. Montastruc JL, Rascol O. Propriétés pharmacodynamiques des agonistes dopaminergiques ? Quelle transférabilité en pratique clinique dans le traitement de la maladie de Parkinson ? *Mise Au Point*. 2002;6(3):98-102.
41. Cesaro P, Defebvre L. Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson à la phase précoce (de novo et « lune de miel »). *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(4):237-46.
42. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr*. 2005;2(4):282-99.
43. Flahaut J. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences. *Rev Hist Pharm*. 1993;81(296):85-8.
44. Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *Rev Médecine Interne*. 2017;38(5):328-36.
45. Lemarié C, Abgrall-Barbry G. Médicaments psychotropes ou moyens psychopharmacologiques. Elsevier Masson SAS. 2018;13(1):1-19.

46. Auxéméry Y. Dyskinésies tardives secondaires aux neuroleptiques et antipsychotiques : quelles perspectives thérapeutiques ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2011;169(8):528-35.
47. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale.* 2008;34(6):237-41.
48. Maltête D. Les phénomènes hallucinatoires mineurs. 2012;15(152):5.
49. Han JW, Ahn YD, Kim W-S, Shin CM, Jeong SJ, Song YS, et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.* 2018;33(47):e300.
50. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):12-7.
51. Leroy A, Roche J, Dujardin K, Duthoit D, Puisieux F, Pins D, et al. Hallucinations et maladie de Parkinson du sujet âgé : pièges et prise en charge. *Presse Médicale.* 2016;45(5):522-31.
52. Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:56-62.
53. Dartinet V, Martinaud O. La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2005;5(29):43-6.
54. Fénelon G, Salhi H. Troubles cognitifs légers et maladie de Parkinson. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2018;18(108):355-9.
55. Kletzel SL, Hernandez JM, Miskiel EF, Mallinson T, Pape TL-B. Evaluating the performance of the Montreal Cognitive Assessment in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:58-64.
56. HAS. Avis de la Commission de Transparence - Clozapine [Internet]. 2017 [cité 18 nov 2019]. Disponible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf
57. Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(3):204-9.
58. Shotbolt P. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:327-32.
59. Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(6):339-50.
60. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and Clozapine in Parkinsonian Patients With Dopaminergic Psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(4):153-6.

61. Moreno GM, Gandhi R, Lessig SL, Wright B, Litvan I, Nahab FB. Mortality in patients with Parkinson disease psychosis receiving pimavanserin and quetiapine. *Neurology*. 2018;91(17):797-9.
62. Black KJ. Treatment of Parkinson's disease psychosis. *Med Int Rev*. 2017;27(109):266-71.
63. Jethwa KD, Onalaja OA. Antipsychotics for the management of psychosis in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2015;1(1):27-33.
64. Cruz MP. Pimavanserin (Nuplazid). *Pharm Ther*. 2017;42(6):368-71.
65. Sellers J, Darby RR, Farooque A, Claassen DO. Pimavanserin for Psychosis in Parkinson's Disease-Related Disorders: A Retrospective Chart Review. *Drugs Aging*. 2019;36(7):647-53.
66. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;383(9916):533-40.
67. NUPLAZID-Prescribing-Information-PI-v8-Sep-2018.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible à: <https://www.nuplazid.com/pdf/NUPLAZID-Prescribing-Information-PI-v8-Sep-2018.pdf>
68. Zhang H, Wang L, Fan Y, Yang L, Wen X, Liu Y, et al. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2137-49.
69. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere J, Senard J, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689-95.
70. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007;22(3):313-8.
71. Fernandez H, Okun M, Rodriguez R, Malaty I, Romrell J, Sun A, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture : results from double-blind clinical-polysomnography study. 2009;119(12):2196-205.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Colbiaux Clotilde INE : 0904029253.T

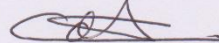
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 / 04 / 2020 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : Belabji

Prénom : Kaem - Ali

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10 février 2020

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : Wellaud


Prénom : Bredas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :


Date : 10/04/2020

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 12/02/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2019/2020

Nom : COLBEAUX

Prénom : Clothilde

Titre de la thèse : Prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien.

Mots-clés : maladie de parkinson – antipsychotiques atypiques – hallucinations – psychoses – pimavansérine – clozapine – dopamine - antiparkinsoniens

Résumé : La Maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative fréquente, caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle se traduit d'un point de vue clinique par des atteintes motrices majeures et également par des atteintes non-motrices. En particulier, des troubles psychotiques et notamment des hallucinations, dont l'origine peut être intrinsèque à la maladie de Parkinson ou iatrogène sont observées et altèrent grandement la qualité de vie des patients.

La prise en charge médicamenteuse de ces psychoses est problématique car les médicaments anti-psychotiques (e.g. les neuroleptiques) agissent classiquement par antagonisme des récepteurs dopaminergiques et peuvent donc majorer les symptômes parkinsoniens. Dans un premier temps, nous présenterons dans cette thèse la physiopathologie de la maladie de

Parkinson, ses signes moteurs et non-moteurs ainsi que sa prise en charge médicamenteuse. Nous rappelons ensuite la classification et les propriétés pharmacologiques des neuroleptiques et soulignons les problèmes rencontrés pour la prescription de ces médicaments chez le sujet parkinsonien. Dans un troisième temps, nous détaillons plus avant la nature des troubles psychotiques chez les patients atteints par la maladie de Parkinson et les différents traitements médicamenteux utilisés dans leur prise en charge.

Nous traitons en particulier la clozapine, seule molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication en France.

Nous traitons également de molécules récentes susceptibles d'améliorer la prise en charge des psychoses chez le sujet parkinsonien que sont : la quétiapine et la pimavansérine. La pimavansérine, actuellement disponible aux Etats-Unis, est quant à elle un nouveau médicament, qui contrairement aux autres neuroleptiques n'est pas un antagoniste dopaminergique. Elle représenterait ainsi un traitement prometteur pour la prise en charges des psychoses chez les patients atteints par la maladie de Parkinson.

Membres du jury :

Président : M. Nicolas WILLAND, Professeur des Universités en chimie organique, Université de Lille.

Assesseur(s) : M. Karim BELARBI, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences en Pharmacologie, Université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : M. Benoit GRZESKIEWICZ, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Villeneuve d'Ascq.