

# Neuroleptiques, maladie de Parkinson & syndromes parkinsoniens

**Nicolas Franck**

Université Lyon 1,

Centre Hospitalier Le Vinatier

& Centre de Neurosciences Cognitives (CNRS)

# Introduction: situations auxquelles le clinicien est confronté

- Apparition de symptômes psychotiques chez un patient souffrant d'une maladie de Parkinson
- Développement d'un syndrome parkinsonien chez un patient traité par neuroleptique
- Développement d'une maladie de Parkinson chez un patient souffrant de troubles psychotiques chroniques

# Lien entre ces situations

- Co-existence de symptômes parkinsoniens et de symptômes psychotiques
- Implication du système dopaminergique et en particulier des récepteurs D2
- Le mécanisme physiopathologique initial les distingue: défaut ou excès de dopamine

# Maladie de Parkinson (MP)

- 130 000 personnes affectées en France
- Age moyen du diagnostic : 55 ans (70 % des malades ont entre 60 et 80 ans)
- Cause inconnue dans la plupart des cas
- Disparition prématurée, lente et progressive, d'un petit nombre de cellules nerveuses localisées dans le locus niger et sécrétant de la dopamine.
- Baisse progressive de sécrétion de dopamine déséquilibrant de nombreuses fonctions:
  - initiation des actes
  - contrôle gestuel
  - intégration des informations perceptives
  - régulation du système neurovégétatif

# Symptômes psychiatriques dans la MP

- ralentissement et raréfaction des idées, des gestes, de la parole
- visage figé
- fatigabilité
- émotivité modifiée
- anxiété
- difficultés de concentration, de mémoire, de construction dans l'espace
- troubles du sommeil
- perte d'appétit, perte de poids
- **idées délirantes de persécution, hallucinations**
- troubles du désir sexuel

# Fréquence des symptômes psychotiques dans la MP

- Rare chez les patients non traités (Cummings, 1992)
- Chez les patients traités:
  - hallucinations ou illusions: 15-40% (Fénelon et al, 2000; Marsh et al, 2004)
  - délire + hallucinations: 4-10% (Aarsland et al, 1999; Marsh et al, 2004; Pacchetti et al, 2005)
  - la persistance de symptômes psychotiques est associée à une altération plus sévère du fonctionnement

# Comorbidité MP et schizophrénie

- Diagnostic difficile à affirmer
- Nécessite la réalisation d'examens de neuroimagerie fonctionnelle avec ligands marqués pour montrer la diminution du transporteur de la dopamine au niveau striatal
- Fréquence apparemment faible: quelques cas publiés seulement (Schwarz et al, 1998)

# Effet antagoniste D2 des neuroleptiques (NL)

- L'affinité des NL pour les D2 post synaptiques est directement corrélée à leur **activité antipsychotique** (Seeman et al, 1976)
- L'antagonisme D2 post synaptiques est aussi responsable des **EI neurologiques** et de l'augmentation du **taux de prolactine**
- La diminution de l'activité dopaminergique nigro-striée sous l'influence des NL se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs D2 striataux

# Voies dopaminergiques et NL

- Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans le tronc cérébral, au niveau du mésencéphale, et accessoirement dans l'hypothalamus
- L'action antagoniste des NL s'exerce par l'intermédiaire de **4 voies dopaminergiques**, avec pour conséquence des effets thérapeutiques et indésirables

# Voie dopaminergique méso- limbique

- permet d'associer les actions et de leurs conséquences (**apprentissage**)
- intervient dans les **activités hédoniques** en renforçant positivement les comportements apportant du plaisir
- intervient dans la **régulation de la vie émotionnelle** et dans le **contrôle de la motivation**

# Voie dopaminergique méso- limbique

chez l'animal

- Sa stimulation électrique ou chimique augmente le **renforcement**
- Sa destruction perturbe la recherche de nourriture ou d'eau et réduit le renforcement induit par la prise de drogue

# Voie dopaminergique méso-limbique

chez l'être humain

- Son fonctionnement excessif pourrait entraîner des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs (Kapur): certaines perceptions ou certaines représentations prendraient une importance anormale pour le sujet. Ce trouble entraînerait des pensées et percepts inappropriés
- L'action des NL sur cette voie sous-tend les **effets thérapeutiques** en s'opposant à une hyperdopaminergie sous-corticale

# Voie dopaminergique méso-corticale

- favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la **planification des actions** et le déclenchement des **actions volontaires**
- est nécessaire, plus généralement, à certaines **activités mnésiques**, ainsi qu'aux **processus attentionnels**
- Chez le singe, la diminution du tonus dopaminergique au niveau frontal s'accompagne d'une baisse des performances dans les tâches stratégiques

# Voie dopaminergique méso-corticale

- Chez les schizophrènes, une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, les déficits attentionnels et exécutifs
- Certains NL pourraient aggraver cet hypofonctionnement, alors que d'autres le réduiraient

# Voie dopaminergique méso-striatale

- L'action des NL sur cette voie peut entraîner des **symptômes extra-pyramidaux** (Une perte neuronale à ce niveau entraîne l'apparition d'une maladie de Parkinson)
- Ils peuvent se manifester sous la forme d'un **syndrome parkinsonien**, de **dyskinésies aiguës** ou d'une **akathisie** L'utilisation à long terme des NL peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de **dyskinésie tardives**

# Voie dopaminergique méso-striatale

- Les symptômes extra-pyramidaux apparaissent lorsque **le taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux dépasse 80%** (Nyberg et al, 1998)
- Manifestations à la fois fréquentes et gênantes avec les NL en particulier ceux de première génération

# Voie dopaminergique méso-striatale

- Les NLSG provoquent moins de symptômes extrapyramidaux que les NLPG
- Cette meilleure tolérance pourrait être due à:
  - une action 5-HT<sub>2</sub> entraînant une libération de dopamine et une diminution du taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> par les neuroleptiques
  - d'autres mécanismes correcteurs (ex: amisulpride, antagoniste D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, ne se liant pratiquement pas aux récepteurs 5HT<sub>2</sub>; aripiprazole, agoniste D<sub>2</sub> partielle, n'entraînant pas de SEP malgré un taux d'occupation des D<sub>2</sub> striataux de plus de 90%)

# Voie dopaminergique tubéro-infundibulaire

- L'effet des neuroleptiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse
- Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une **hyperprolactinémie**, avec pour conséquences possibles une **aménorrhée galactorrhée** chez la femme ou une **impuissance** chez l'homme

# Principaux effets indésirables des NL

	<i>Dys-kinésies aiguës</i>	<i>Syndrome parkinsonien</i>	<i>Akathisie</i>	<i>Dyskinésies tardives</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Prise de poids</i>	<i>Dyslipidémies</i>	<i>Hyperglycémie</i>	<i>Hyperprolactinémie</i>	<i>Effets anticholinergiques</i>	<i>Allongement du QT</i>
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	0	+++	+
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	+++	0	+
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+	0
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0
Risperidone	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+
Sertindole	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+
Ziprasidone	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	++

(Franck et Thibaut, EMC, 2005)

# Les dyskinésies aiguës

- Souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®) ou d'une phénothiazine pipérazinée (comme le Stémétil ou Témentil®, ce qui a valu le nom de crises stémétiliennes aux effets moteurs de cette substance)
- Observées dans les 1<sup>ers</sup> jours du traitement ou lors d'une modification posologique
- Tableau de **contracture musculaire**
  - trismus
  - protrusion de la langue
  - blépharospasme
  - crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire)
  - plus rarement contractures dans d'autres parties du corps

# Traitement des dyskinésies aiguës

- **Anticholinergiques** (tropatépine ou Lepticur<sup>®</sup>, bipéridène ou Akinéton retard<sup>®</sup> et trihexyphénidyle ou Artane<sup>®</sup> ou encore Parkinane retard<sup>®</sup>)
- Traitement curatif: anticholinergique par voie injectable
- Prévention systématique des dyskinésies aiguës par administration per os d'anticholinergiques non recommandée, même avec les NLPG, du fait des EI des correcteurs

# Fréquence du syndrome parkinsonien

- NLPG sont mal tolérés (> 10 % avec les phénothiazines aliphatiques et > 30 % avec l'halopéridol). Utilisation CI dans la maladie de Parkinson
- Olanzapine et clozapine : peu de syndromes parkinsoniens (2 % en moyenne); bonne tolérance attribuée à leur activité anticholinergique propre
- Consommation de correcteurs sous NL:
  - 10-20 mg d'halopéridol / j jour : 70%
  - < 7,5 mg par jour d'olanzapine : 11 % (placebo : 12%)
  - 12,5-17,5 mg d'olanzapine / jour: 27,5 %
- Rispéridone (< 6mg/jour) et amisulpride (<400mg/jour) :
  - de syndromes parkinsoniens qu'avec NLPG (en particulier que l'halopéridol), mais + qu' avec olanzapine: 17% des patients sous rispéridone 4,7 mg
- Aripiprazole très bien toléré : prévalence = placebo (Demily et Thibaut, 2005)

# L'akathisie

- **Incapacité de garder une position** : sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs, expression motrice impérieuse type tasikinésie (déambulation), piétinement forcé ou impossibilité de rester assis
- Extrêmement fréquente avec les NLPG (jusqu'à 50% des patients)
- Dépendante des posologies employées
- Peut s'accompagner d'un vécu déplaisant = akathisie d'expression psychique (incapacité de stabiliser sa pensée, anxiété importante avec parfois des idées de suicide)
- Souvent présente au début du traitement (elle pourra être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible), mais peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives

# Prévalence de l'akathisie

- Moins fréquente avec les NLSG
- Importantes différences entre médicaments :
  - très peu présente sous clozapine, olanzapine ou amisulpride (une étude n= 103 : 7% clozapine, 17% rispéridone vs 24% NLPG)
  - olanzapine (2,5 à 17,5 mg par jour), 2 x - fréquente que sous halopéridol (10-20 mg/j)
  - aussi fréquente sous aripiprazole que sous NLPG (principal effet indésirable de ce NL)

# Traitement de l'akathisie

- Anticholinergiques inefficaces
- **Changement de NL**
- Bêta-bloquants (propranolol ou **Avlocardyl®**, 40 à 120 mg/jour; CI : asthme, insuffisance cardiaque, troubles de la conduction, maladie de Raynaud).  
Traitement de référence de l'akathisie induite par neuroleptiques
- Cyproheptadine (**Périactine®**), anti-histaminique possédant des propriétés antagonistes de la 5HT, 16 mg/jour
- BZD : clonazépam (**Rivotril®**), 1,5 à 3 mg/j
- miansérine (**Athymil®**), 15 mg par jour (une seule étude contrôlée contre placebo avec un effectif réduit: n=80)

# Dyskinésies tardives (DT)

- **Mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs**
  - de la face (syndrome orofacial bucco-linguo-masticateur : protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres)
  - + rarement du tronc et des membres (déhanchements, balancements, mouvements choréo-athétosiques)
  - troubles de la déglutition et respiratoires très rares
- **Permanentes** ou entrecoupées de périodes de rémission
- Régressent lors du sommeil ou des gestes intentionnels
- Trouble disgracieux et pénible mais peu sujet à des plaintes

# Dyskinésies tardives (DT)

- Possibles après **au moins 3 mois** de NL (1 mois chez la personne âgée), que le traitement soit poursuivi ou interrompu
- Augmentation progressive du risque au cours des **5 premières années**, puis stabilisation

# Fréquence des DT sous NLPG

- Prévalence 15 à 20%
- Incidence : **5 % par an** avec un risque se maintenant pendant 5-8 ans de manière linéaire, selon une étude prospective n=764 (Kane)
- **Sujets âgés**, incidence = **22-24% à un an**, 37% sous traitement prolongé (plus de 30 jours)

# Fréquence des DT sous NLSG

- Revue de littérature (Kane et al, 2004): **risque de DT est 5 à 10 fois plus faible avec NLSG/NLPG**
- Incidence des DT sur un an :
  - Olanzapine: 0-1%
  - Risperidone: 0,3-5%
  - Quétiapine: 0,7%
  - Amisulpride: 1,5%
  - Halopéridol: 4,1-30%
- Incidence sur 2 ans et demi pour l'olanzapine (n=1714, dont patients 1192 sous olanzapine) : 0,52 % vs 7,45 % pour l'halopéridol
- Aripiprazole : taux de DT comparable au placebo (0,2% sur un essai à court terme)

# Traitement des dyskinésies tardives

- **Aucun traitement curatif**
- Peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des NL
- Dans certains cas, persistent de manière irréversible (surtout chez sujets âgés)
- Aggravées, par les anticholinergiques
- Lorsque le tableau clinique ne permet pas l'arrêt total des NL, éviter NLPG
- **Prévention**: tenir compte des FR (mauvaise réponse aux NL ou mauvaise tolérance neurologique), et utilisation de doses aussi réduites que possible

# Comparison NL vs placebo dans la MP

Author, Year, Reference Number <sup>a</sup>	Number of Patients in Study/Number who Completed Study	Length of Study	Active Treatment	Diagnosis	Relevant Outcome Measures and Results <sup>b</sup>	Adverse Events and Comments for Study Medication <sup>b</sup>
French Clozapine Parkinson Study Group, 1999	60/46	4 weeks	Clozapine (mean 36 mg/day)	PD with psychosis	Positive treatment effect change in PANSS positive score	Somnolence and worsening parkinsonism more commonly reported as adverse events with clozapine; no change in UPDRS motor or MMSE scores with clozapine
Parkinson Study Group, 1999	60/54	4 weeks	Clozapine (mean 25 mg/day)	PD with psychosis	Positive treatment effect for change in BPRS and SAPS scores	Improved tremor with clozapine; leukopenia in one clozapine patient
Breier et al., 2002	87/60	4 weeks	Olanzapine (mean modal 4 mg/day)	PD with psychosis	No treatment effect for change in BPRS or NPI scores	Higher study discontinuation rate with olanzapine; increased parkinsonism with olanzapine
Breier et al., 2002	78/59	4 weeks	Olanzapine (mean modal 4 mg/day)	PD with psychosis	No treatment effect for change in BPRS or NPI scores	Increased parkinsonism with olanzapine
Ondo et al., 2002	30/27	9 weeks	Olanzapine (mean 5 mg/day)	PD with psychosis	No treatment effect for change in UPDRS item 2 or structured interview for hallucinations in PD	Increased parkinsonism with olanzapine
Cummings et al., 2002	29/25	6 weeks	Olanzapine (5, 10, or 15 mg/day)	DLB (post Hoc diagnosis)	Positive treatment effect for change in BPRS score at 5 mg/day; positive treatment effect for change in NPI-NH hallucinations at 5 mg/day and delusions at 5 mg/day and 10 mg/day	No change in parkinsonism or MMSE score with olanzapine
Pollak et al., 2004	60/46	4 weeks	Clozapine (mean 36 mg/day)	PD with psychosis	Positive treatment effect for change in PANSS positive score	Somnolence, worsening of parkinsonism, and sialorrhea more commonly reported as adverse events with clozapine; neutropenia (N=2) and seizures (N=1) with clozapine; no change in UPDRS motor or MMSE scores with clozapine
Ondo et al., 2005	31/26	12 weeks	Quetiapine (mean 170 mg/day)	PD with psychosis	No treatment effect for change in BPRS or Baylor PD Hallucination Questionnaire scores	No change in UPDRS motor score with quetiapine
Rabey et al., 2007	58/32	12 weeks	Quetiapine (mean 119 mg/day in active treatment group)	PD with psychosis	No treatment effect for change in total BPRS score or BPRS items for delusions or hallucinations	Only 55% of patients completed the study; still no between-groups differences when examining demented patients only

<sup>a</sup>All studies were conducted in outpatient settings and used double-blind, placebo-controlled designs except Cummings et al. (31), which was conducted in nursing facilities and used a post hoc analysis of a subgroup in a larger double-blind, placebo-controlled study.

<sup>b</sup>PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; SAPS=Scale for the Assessment of Positive

# Traitement des symptômes psychotiques dans la MP

- Ne pas utiliser les NL de première génération
- Clozapine (12,5-37-5 mg/j) : traitement de référence, efficacité démontrée dans des études vs placebo ou autres NL (Frieling et al, 2007). A l'AMM
- Olanzapine: inefficace malgré la parenté de structure avec la clozapine
- Quétiapine (25-300 mg/j à instaurer progressivement): traitement de 1<sup>ère</sup> intention, mais efficacité non démontrée (Weintraub et al, 2007)
- Aripiprazole: résultats négatifs dans deux études ouvertes
- Ziprasidone (20-40 mg/j): résultats prometteurs dans une première série

# Conduite du traitement des symptômes psychotiques dans la MP

- Durée probablement prolongée
- Switch clozapine-quétiapine possible

# Traitement comorbidité MP-schizophrénie

- Mêmes médicaments que dans les symptômes psychotiques chez les parkinsoniens
- En particulier association clozapine + traitement antiparkinsonien

# Conclusion

- Utilisation recommandée des NL de seconde génération en première intention pour limiter le risque de syndrome parkinsonien
- Utilisation de la clozapine lors de l'apparition de symptômes psychotiques chez le parkinsonien