



HAL
open science

Prévalence de la psychose associée a la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de patients atteints de la maladie de Parkinson en consultation au CHU de Rouen

Matthieu Diguet

► **To cite this version:**

Matthieu Diguet. Prévalence de la psychose associée a la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de patients atteints de la maladie de Parkinson en consultation au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03846312

HAL Id: dumas-03846312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03846312v1>

Submitted on 10 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2022

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

DIGUET Matthieu

NE LE 27 AOUT 1995 A NEUILLY-SUR-SEINE

**PREVALENCE DE LA PSYCHOSE ASSOCIEE A LA MALADIE DE
PARKINSON : ETUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS
DE LA MALADIE DE PARKINSON EN CONSULTATION AU CHU DE
ROUEN**

PRESENTEE ET SOUTENUE LE 18 Octobre 2022

PRESIDENT DU JURY : Professeur David MALTETE

DIRECTEUR DE THESE : Professeur David MALTETE

MEMBRES DU JURY : Professeur David WALLON

Professeur Olivier GUILLIN

Docteur Alexandre MORIN

Docteur Clémence HARDY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail

Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNQC	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS
M. Pierre BOHN

PAU

M. Damien **SALAUZE**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT** Pharmacie

M. Guillaume **FEUGRAY** Biochimie Générale

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

M. Paul **BILLOIR** Hématologie

M. Romain **LEGUILLON** Pharmacie

M. Thomas **DUFLOT** Pharmacologie

Mme Alice **MOISAN** Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma **EZZINE** Pharmacologie

M. Abdelmounaim **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Olivier **PERRUCHON** Pharmacognosie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie

Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date de 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le professeur David MALTETE

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre patience, votre pédagogie et votre rigueur me permettant de progresser tout au long de mon internat. Recevez mes plus sincères remerciements.

Monsieur le professeur David WALLON

Pour avoir accepté d'intégrer ce jury. Pour ta disponibilité, ton soutien et ton enseignement en garde comme en hospitalisation programmée m'ont été des plus précieux. Je t'adresse ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le professeur Olivier GUILLIN

Pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le docteur Alexandre MORIN

Pour avoir accepté de participer à ce jury. Je te suis reconnaissant pour ton enseignement et tes conseils durant mon internat.

Madame le docteur Clémence HARDY

Pour avoir accepté de rejoindre ce jury et pour ton aide précieuse pour ce travail ainsi que durant mon passage à l'hôpital du Havre. Reçois ici toute ma gratitude.

Je remercie l'ensemble du personnel des neurologues du CHU de Rouen (Dr Mirlink, Dr Héban, Dr Guegan-Massardier, Dr Aude Bagan-Triquenot, Dr Ozkul, Dr Guillaume, Dr Costentin, Dr Bourre, Dr Athoy, Dr Zaréa, Dr Lacour, Dr Bourrillon ; Dr Amrouni, Dr Grangeon, Dr Le Goff, Dr Doan, Dr Guyant-Maréchal et Dr Bédard-Millet) : pour votre enseignement et votre encadrement depuis mes débuts d'interne à aujourd'hui.

Je remercie l'ensemble du personnel soignant du CHU de Rouen et de Bois-Guillaume : pour m'avoir accompagné et aidé tout au long de ma formation.

Je remercie l'ensemble du service de neurologie de l'hôpital du Havre (Dr Bennani, Dr Héranval, Dr Leclancher, Dr Vaschalde, Dr Cochin) : pour votre accueil, vos conseils et votre patience à mon égard.

Je remercie l'équipe de neurologie du CHI d'Elbeuf (Dr Bouchaud, Dr Louillet, Dr Folliot, Dr Quesney) : pour votre disponibilité, votre enseignement et votre bienveillance au cours de ce semestre.

Je remercie l'équipe de médecine interne - maladie infectieuse - diabétologie du CHI d'Elbeuf (Dr Noel, Dr Avenel, Dr Dilly, Dr Bomahou, Dr Bento Da Costa, Dr Chauffrey, Dr Pignata, Dr Peraudin, Dr Drouhard, Dr Mulot, Dr Dediou, Dr Costache, Dr Poulingue) : pour votre accueil et tout ce que vous m'avez apporté lors de mon passage. Je remercie également l'équipe des urgences du CHI d'Elbeuf : pour les échanges que nous avons pu avoir en avis ou en garde. Vous m'avez tous énormément apporté notamment en m'incitant à sortir de ma zone de confort.

Je remercie l'ensemble des neurologues libéraux qui m'ont accueilli durant mon stage en ville (Dr Iasci, Dr Augustin, Dr Edouard, Dr Bouwyn, Dr Senant, Dr Kelfa-Testut) : pour votre sympathie, l'ensemble de votre enseignement et votre initiation à l'EMG et à la toxine botulique. Un grand merci au Dr Resch pour m'avoir accueilli avant le début de mon internat.

Je remercie l'ensemble des neurologues extérieurs et des médecins généralistes qui m'ont aidé à retrouver certaines données utiles à ce travail de thèse.

Je remercie l'ensemble de mes co-internes de neurologie présents et passés ainsi que tous ceux d'autres spécialités avec qui j'ai eu la chance d'être en stage ces dernières années.

Je remercie l'ensemble de mes amis (ceux du CMI et tous les autres) pour l'ensemble des moments partagés ensemble.

Je remercie l'ensemble de ma famille pour son soutien inconditionnel sans quoi rien de tout cela n'aurait été possible. Une pensée également pour ma belle-famille.

Enfin à Eva, ma chère et tendre, pour ta présence à mes côtés, ton affection et surtout pour ta capacité à rester aussi facile à vivre en toute circonstance.

Table des matières

I)	INTRODUCTION.....	18
1)	Maladie de Parkinson	18
	A : Epidémiologie	18
	B : Physiopathologie	18
	C : Manifestations cliniques	20
	D : Traitements	24
2)	Psychose associée à la maladie de Parkinson	27
	A: Définition et critères cliniques	27
	B : Prévalence estimée et retentissement.....	31
	C : Facteurs de risque	32
	D : Physiopathologie	35
	E : Evaluation	38
	F : Traitement	41
II)	Objectifs de l'étude	44
III)	MATERIELS ET METHODES.....	45
1)	Population étudiée.....	45
2)	Recueil des données	45
3)	Analyse statistique.....	47
IV)	RESULTATS.....	48
1)	Flowchart	48
2)	Caractéristiques de la population étudiée	49
3)	Description de la psychose associée à la MP dans la population étudiée	51
4)	Comparaisons des patients avec et sans psychose associée à la MP	53
V)	DISCUSSION	60
1)	Synthèse des résultats	60
2)	FORCES ET FAIBLESSES	67
VI)	CONCLUSION.....	68
VII)	SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES	69
VIII)	ANNEXES.....	78

ABREVIATIONS

- BPRS** : Brief Psychiatric Rating Scale
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- DDC** : Dopa decarboxylase
- EMG** : Electromyogramme
- GPE** : Gastrostomie par voie endoscopique
- ICOMT** : Inhibiteurs de la catécho-O-méthyltransférase
- IMAO-B** : Inhibiteur de la monoamine oxydase
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- LEDD** : Levodopa Equivalent Daily Dose
- MDS** : Movement Disorders Society
- MG** : Milligramme
- MP** : Maladie de Parkinson
- NFS** : Numération formule sanguine
- NPI** : Neuropsychiatric Inventory
- PANSS** : Positive and Negative Syndrome Scale
- PET-FDG** : Positron Emission Tomography- Fluorodesoxyglucose
- PKAN** : Pantothenate kinase-associated neurodegeneration
- SANS** : Scale of Assessment of Negative Symptoms
- SAPS** : Schedule for Assessment of Positive Symptoms
- SCP** : Stimulation cérébrale profonde
- SNpc** : Substance noire pars compacta
- TCI** : Troubles du contrôle des impulsions
- TCSP** : Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- UPDRS** : Unified Parkinson's disease rating scale

I) INTRODUCTION

1) Maladie de Parkinson

A : Epidémiologie

La maladie de Parkinson (aussi appelée maladie de Parkinson idiopathique par opposition aux syndromes parkinsoniens secondaires ou atypiques) constitue la première cause de syndrome parkinsonien, la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [1] ainsi que la seconde cause de handicap chez le sujet âgé. La prévalence estimée à ce jour est de 2,5 pour 1000 habitants au sein de la population générale, celle-ci augmentant progressivement avec l'âge (atteignant jusqu'à 3% des sujets âgés de plus de 80 ans contre 0,5 à 1% des sujets de 65 à 69 ans). Les hommes sont plus touchés que les femmes (sexe ratio de 1,5). Il existe peu de facteurs de risque connus à ce jour, l'âge en est le principal. Certaines études ont montré une association avec la vie en ruralité, l'exposition aux pesticides ainsi qu'avec le tabagisme mais ces résultats n'ont pas été retrouvés de façon constante par la suite [2].

B : Physiopathologie

Les bases physiopathologiques de la maladie de Parkinson (MP) reposent principalement sur une dégénérescence des neurones dopaminergique de la voie nigro-striatale [3]. Cette dégénérescence se distribue de façon hétérogène : principalement au niveau de la substance noire pars compacta (SNpc) et dans une moindre mesure sur la substance noire pars reticulata et les aires tegmentale-ventrale rétro et péri-rubrales. Elle a pour conséquence de déséquilibrer le circuit des ganglions de la base, impliqué dans la programmation de la motricité automatique et volontaire, en favorisant la stimulation de la voie indirecte au détriment des voies directe et hyper-directe. Les premières manifestations cliniques consécutives à cette dégénérescence apparaissent approximativement à partir de 50 et 60% de perte neuronale.

Les mécanismes qui sous-tendent la mort neuronale sont multiples : accumulation intracytoplasmique d'agrégats anormaux d'alpha-synucléine appelés corps de Lewy, stress oxydatif et dysfonction mitochondriale [4-5]. Les travaux neuropathologiques de Braak [6] suggèrent que le processus « synucléinopathique » s'installerait progressivement en six étapes selon un gradient caudo-rostral : les deux premières étapes correspondant à la phase pré symptomatique de la maladie, les premiers signes moteurs apparaissant lors des troisième et quatrième phases avec évolution et apparition de troubles cognitivo-comportementaux au cours des deux dernières phases [7]. La

première phase concerne le bulbe olfactif et le noyau moteur dorsal du vague, s'en suit une progression au locus coeruleus, à la formation réticulée et au raphé médian lors de la seconde phase. La troisième phase concerne l'amygdale et la substance noire alors que le cortex (plus précisément la partie temporale antéro-médiale du méso cortex) est atteint au cours de la quatrième phase. Finalement le processus pathologique diffuse au néocortex au niveau pré-frontal et des aires associatives lors de la cinquième phase ainsi que les aires pré motrices et primaires au cours de la sixième phase.

D'autres auteurs suggèrent que le développement de la MP serait induit par un agent pathogène, jusqu'ici inconnu, possédant des propriétés similaires à la protéine prion. Selon cette théorie [8], le pathogène en question infiltrerait l'organisme via le tractus olfactif puis le tractus digestif déclenchant ainsi l'agrégation d'alpha-synucléine. Le bulbe olfactif et le nerf vague participeraient ensuite à la propagation des dépôts d'alpha-synucléine jusqu'au tronc cérébral permettant ainsi l'extension du processus selon les étapes décrites précédemment. Cette hypothèse est cohérente avec l'évolution des signes de la MP (signes initiaux tels que l'hyposmie, la constipation et les troubles du comportement en sommeil paradoxal ; jusqu'au stade évolué). Cependant, elle est remise en question par la présentation clinique hétérogène d'un grand nombre de patients qui ne suivent pas les étapes décrites par Braak [9]. De plus il n'existe pas toujours de corrélation entre l'état moteur et mental des sujets atteints et le degré d'atteinte neuronale par le processus synucléinopathique.

Enfin, il existe des arguments suggérant que des modifications génétiques combinées à l'exposition environnementale à certains toxiques (pesticides par exemple) pourraient influencer l'accumulation intracytoplasmique anormale d'alpha-synucléine (Park 1 ou SCNA par exemple [10-11]). En outre, il existe d'authentiques formes héréditaires de la MP qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques : dysfonction mitochondriale favorisée par les mutations de Parkin et Pink 1 ayant un rôle dans la fusion et la fission des mitochondries [12] ; dysfonction des voies de dégradation protéique via les voies de l'ubiquitine-protéasome (Parkin [5]) et de l'autophagie lysosomiale (LRRK2, ATP 13A2 [13]) conduisant à une accumulation d'alpha-synucléine toxique.

Par ailleurs, les voies dopaminergiques ne sont les seules concernées par ce processus neurodégénératif. En effet, il existe également des atteintes plus ou moins sévères des systèmes noradrénergique (atteinte du locus [170]), sérotoninergique (atteinte du raphé médian [14]) et cholinergique (atteinte du noyau basal de Meynert notamment [15-16]). Ces différentes atteintes, plus diffuses, participent à l'émergence des symptômes axiaux, cognitifs et non moteurs non dopa-sensibles.

C : Manifestations cliniques

a) Symptômes moteurs

Le syndrome extra-pyramidal (parkinsonien) se manifeste classiquement par une triade clinique associant : tremblement de repos, hypertonie plastique et akinésie [17-18-19]. La distribution des symptômes reste généralement asymétrique tout au long de l'évolution de la MP (les signes pouvant être strictement unilatéraux au début [20]).

Dans sa forme caricaturale, le tremblement parkinsonien apparaît au repos, disparaît lors de l'exécution du mouvement et pendant le sommeil. Il s'agit du signe de la maladie le plus commun, présent chez environ 70% des patients au moment du diagnostic. D'apparition insidieuse il peut n'être présent que par intermittence, classiquement aggravé par les émotions, le stress ou le calcul mental. Il s'agit d'un tremblement de faible amplitude et lent (4 à 6 Hz) constitué principalement de mouvements de pronation-supination. Présent de façon unilatérale ou asymétrique, il est typiquement localisé au niveau des extrémités : en regard des mains le plus souvent donnant l'aspect caractéristique « d'émiettement » et des pieds, parfois sur la région péribuccale (lèvre, menton) ; il épargne classiquement le chef.

De façon comparable, l'hypertonie est présente de façon asymétrique (au moins au début de la maladie) et prédominante à l'endroit où siège le tremblement. Elle est qualifiée de plastique car cédant par à-coup lors de la mobilisation passive réalisant le phénomène de « roue dentée » (on parle également de rigidité en tuyau de plomb). Parfois discrète, il est possible de la démasquer grâce à la manœuvre de Froment. Prédominante sur les muscles fléchisseurs, au niveau des extrémités et de la nuque, elle peut être à l'origine de douleurs (raideur d'épaule d'allure rhumatologique) parfois via le développement de posture dystonique (antecoli, dystonie en griffe des orteils).

L'akinésie, quant à elle, se définit par un ralentissement lors de l'initiation et/ou de l'exécution des mouvements automatiques ou volontaires. On y associe volontiers la bradykinésie (ralentissement dans l'exécution du mouvement) et l'hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement). Elle se manifeste initialement par une lenteur dans la réalisation des actes de la vie quotidienne avec des difficultés pour les gestes nécessitant de la dextérité (boutonner sa chemise par exemple). Une micrographie (réduction de la taille de l'écriture à mesure que la main progresse vers la fin d'un mot ou d'une ligne donnant un aspect de « patte de mouche ») précède souvent de plusieurs années l'installation des autres signes moteurs. On évalue l'akinésie en observant l'ensemble des mouvements du patient. On peut ainsi observer des difficultés marquées par un ralentissement des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, mouvements de prono-supination des mains, battement de la mesure

avec le pied...) ainsi qu'un ralentissement des mouvements associés automatiques (amimie, perte du ballant du bras, voie monotone).

Au fur et à mesure que la maladie progresse, on observe l'apparition de signes dits « axiaux » comprenant à différents niveaux des troubles de la marche, de la posture et de la sphère bulbaire venant accentuer les difficultés du malade, retentissant sur sa qualité de vie et son autonomie. Les troubles de la marche sont rarement très marqués au stade initial de la MP ; il est néanmoins possible d'observer une marche dite « petit pas » du fait de la diminution conjointe de l'amplitude et la cadence du pas majorant ainsi la durée de la phase de double appui. Avec la progression de la maladie ces paramètres s'altèrent davantage avec survenue de difficultés aux démarrages ainsi qu'aux demi-tour [22-23] se manifestant par des phénomènes de freezing (« enrayage cinétique » ou les pieds restent comme collés au sol lors de l'initiation de la marche et au demi-tour) et de festination (emballement de la marche devenant incontrôlable et entraînant le patient vers son centre de gravité). L'équilibre devient également perturbé avec perte des réflexes de posture et rétropulsion entraînant un risque de chutes vers l'arrière. A ce stade, il existe souvent une aggravation de l'attitude en semi-flexion du tronc vers l'avant (camptocormie) avec possibilité d'inclinaison latérale (syndrome de Pisa). L'intelligibilité du malade devient d'autant plus compromise que se développe une dysarthrie de façon surajoutée à l'hypophonie déjà présente. Une dysphagie ainsi qu'une hypersialorrhée due au ralentissement de la déglutition viennent également compléter le tableau clinique majorant ainsi le risque de fausses routes et de pneumopathies (qui constituent la principale cause de décès chez les parkinsoniens).

b) Symptômes non moteurs

A côté des classiques symptômes moteurs secondaires au déficit dopaminergique, il existe également des signes non moteurs dans la MP. Certains de ces symptômes peuvent être présents des années avant l'émergence du syndrome extra-pyramidal, d'autres apparaissent au stade initial ou lors des phases de fluctuations ou de déclin [23-24-25]. Ces symptômes non moteurs peuvent avoir un impact majeur sur l'autonomie et la qualité de vie du patient et de son entourage. Par conséquent, il convient de ne pas les sous-estimer et de les traiter de manière adaptée selon les situations cliniques rencontrées. La psychose associée à la MP ne sera pas détaillée dans ce chapitre (voir partie 2).

Parmi les troubles sensoriels décrits au cours la MP, on retiendra l'hyposmie (allant parfois jusqu'à l'anosmie) qui est présente chez environ 90% des patients parkinsoniens. Celle-ci apparaît très souvent avant les premiers symptômes moteurs [125]. L'atteinte initiale du bulbe olfactif suggérée par la théorie de Braak pourrait expliquer l'apparition précoce de ce trouble au cours de la maladie [6]. Des troubles visuels, tels qu'une baisse d'acuité visuelle ainsi que de la sensibilité aux contrastes et

aux couleurs [26-27] ou une sécheresse oculaire, peuvent également être rapportés dans la MP. Les phénomènes douloureux sont fréquents et d'origines variées [28-29]. Ils peuvent être associés aux fluctuations motrices (fluctuations motrices sensitivo-douloureuses), aux postures dystoniques, à des troubles musculosquelettiques ou viscéraux. Certains patients décrivent également des sensations de paresthésies ou de brûlures au niveau buccal ou génital.

Un syndrome anxio-dépressif peut inaugurer la MP ou apparaître dans le cours évolutif de la maladie. On estime que l'anxiété est présente chez 25 à 40% des patients, se manifestant parfois sous forme de phobie sociale ou d'attaques de panique [24]. La dépression est retrouvée chez 35% des patients [25]. Ces manifestations reflètent l'atteinte des voies dopaminergiques et sérotoninergiques associées à la MP. Beaucoup d'études suggèrent une corrélation entre dépression et la sévérité de la maladie sur le plan moteur et cognitif. L'apathie apparaît chez environ 60% des patients [25], pouvant très bien être présente de façon indépendante d'un syndrome anxio-dépressif bien que ces deux entités coexistent souvent. De même environ la moitié des parkinsoniens se plaignent de fatigue, celle-ci peut très bien apparaître avant les premiers symptômes moteurs.

Les troubles neurocognitifs sont fréquents dans la MP, en particulier dans les stades avancés. Leur sévérité est variable depuis les troubles cognitifs légers (environ 25 et 30% des patients) jusqu'au syndrome démentiel [30-31]). Le profil neuropsychologique le plus fréquemment observé concerne les fonctions exécutives et visuo-spatiales. Ces troubles sont sous-tendus par la propagation des corps de Lewy au niveau cortical et amygdalien ainsi que par la perte des neurones cholinergiques secondaire à l'atteinte du noyau basal de Meynert [15-16].

Des troubles du sommeil sont également présents chez la plupart des patients parkinsoniens [32-33]. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal, caractérisés par de véritables rêves animés ou cauchemars responsables d'actes auto ou hétéro-agressifs, occupent une place importante au sein de la maladie. Ces troubles seraient le reflet de lésions siégeant dans le tronc cérébral, au niveau du locus coeruleus et du noyau pédiculopontin. L'insomnie reste cependant le trouble du sommeil le plus fréquemment retrouvé chez les patients parkinsoniens (environ 90%). La forme la plus courante d'insomnie consiste en une fragmentation du sommeil d'origine multifactorielle (difficultés à se tourner dans le lit du fait du syndrome akinéto-rigide, nycturie, traitements médicamenteux...). Une somnolence diurne excessive ainsi que de véritables attaques de sommeil peuvent émailler le cours évolutif de la maladie. Il semble également exister plusieurs causes à ces troubles : fragmentation du sommeil et effets des agonistes dopaminergiques et dopathérapie notamment [34]. De même la présence d'un syndrome des jambes sans repos possiblement combiné à des mouvements périodiques des jambes peut également entraver le sommeil des patients parkinsoniens.

L'atteinte du système nerveux autonome est également une manifestation non motrice classique de la MP. Son expression et sa sévérité varient d'un patient à l'autre associant : hypotension

orthostatique, constipation, troubles vésico-sphinctériens, dysfonction érectile, troubles de la thermorégulation avec hypersudation [35-36].

c) Evolution

On distingue classiquement les phases suivantes dans l'évolution de la MP : la phase diagnostique, la phase de bon contrôle des signes sous traitement (appelée parfois « lune de miel ») puis la phase des complications motrices du traitement dopaminergique suivie d'une phase de déclin moteur et cognitif. Les complications motrices, fluctuations et dyskinésies, imputables aux traitements médicamenteux de la MP apparaissent en moyenne après 4 à 5 ans d'évolution.

Les fluctuations motrices désignent la réapparition des signes parkinsoniens à distance des prises médicamenteuses. L'akinésie de fin de dose caractérisée par la réapparition des symptômes avant la prochaine prise de traitement dopaminergique traduit la perte progressive des capacités de stockage cérébral de la dopamine. Cette akinésie fréquente le matin et la nuit, peut se manifester par une lenteur, des crampes au niveau des mollets et des orteils ainsi que des difficultés pour se tourner ou se lever du lit. On observe parfois des phénomènes dits de « on/off » se traduisant par des oscillations entre état non parkinsonien (« on ») et un état parkinsonien sévère (« off »). Ces passages parfois brutaux d'un état à un autre concernent non seulement les signes moteurs mais aussi les signes non moteur de la MP [37].

Les dyskinésies induites par la lévodopa sont observées chez environ 40% des patients parkinsoniens après 4 à 6 ans de traitement [38]. Des doses quotidiennes élevées de lévodopa restent le facteur de risque principal de ces manifestations (risque significatif dès 400 mg par jour). L'âge de début précoce, le sexe féminin, un indice de masse corporelle bas, la durée d'évolution et la sévérité de maladie ainsi qu'une longue durée de dopathérapie constituent les autres facteurs de risques connus à ce jour [39]. Les dyskinésies peuvent apparaître au moment du pic de dose (phase d'efficacité maximale du traitement dopaminergique) prenant l'aspect de mouvements choréïques des membres et du tronc ; mais également à type de dystonie des membres inférieurs lors des transitions de l'état parkinsonien à non parkinsonien lors des débuts et fins de doses. A ce stade les patients peuvent osciller tout au long de la journée (de façon prévisible comme imprévisible) entre des phases dites ON libres de symptômes extrapyramidaux éventuellement associées à des dyskinésies et des phases dites OFF riches en symptômes extrapyramidaux.

La phase de déclin est marquée non seulement par l'aggravation des symptômes des phases précédentes mais aussi et surtout par l'apparition de signes axiaux (troubles de la posture, de la

marche, de l'équilibre, de la déglutition et dysarthrie), dysautonomiques et cognitivo-comportementaux (démence et psychose) non dopa-sensibles.

D : Traitements

Les traitements de la MP sont purement symptomatiques et visent à rétablir la transmission dopaminergique défaillante [40].

a) Traitements de première ligne

Le traitement de référence de la MP, le plus efficace et le mieux toléré, demeure la lévodopa. Ce précurseur de la dopamine traverse la barrière hémato-encéphalique avant d'être transformé en dopamine en intracérébral sous l'effet de la dopa décarboxylase (DDC). L'action de cette enzyme est à l'origine de désordres périphériques (nausées, vomissements, hypotension orthostatique) et centraux (mouvements anormaux, somnolence, hallucinations et délires). Ces effets secondaires sont réduits par l'association systématique de la L-Dopa à un inhibiteur périphérique de la DDC (carbidopa ou benserazide). Le traitement se présente ainsi sous forme d'association de L-dopa et benserazide (Modopar) soit de L-dopa et de carbidopa (Sinemet). Ce traitement possède une demi-vie courte (environ une demi-heure) d'où l'intérêt de proposer plusieurs prises tout au long de la journée (le pic d'efficacité ainsi que la durée d'élimination étant cependant variables d'un individu à l'autre). Il est de plus conseillé de prendre le médicament avant les repas du fait de l'absorption duodénale entravée par plusieurs facteurs (ralentissement de la vidange gastrique et compétition entre la L-dopa et les acides aminés, tyrosine notamment, apportés par le bol alimentaire). Afin de retarder l'apparition des complications motrices, il est recommandé de privilégier l'initiation de ce traitement chez les patients qui débutent leur affection après 65-70 ans. Avant 65-70 ans, la prescription d'un agoniste dopaminergique ou d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO B) doit être privilégié. Le recours à la dopathérapie est néanmoins possible chez ces patients si les autres traitements ne sont pas suffisamment efficaces ou mal tolérés. La possibilité d'introduire d'emblée un traitement par L-dopa se justifie également si le handicap moteur et la qualité de vie sont initialement très altérés.

Les agonistes dopaminergiques (pramipexole, ropinirole, rotigotine...) agissent via la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques au niveau post-synaptique. Bien que leur prescription précoce se justifie afin de retarder l'apparition des dyskinésies dopa-induites, leur efficacité demeure moins puissante que le L-dopa et la tolérance moins bonne, en particulier chez les sujets plus âgés [41]. En outre, les patients traités par agonistes dopaminergiques doivent

systématiquement être informés du risque potentiel (environ 15 à 20% des parkinsoniens) de développer des troubles du contrôle des impulsions (TCI). Ces manifestations font références à des comportements alimentaires aberrants, un jeu pathologique, des achats compulsifs, une hypersexualité parfois un collectionnisme devant être recherchées à chaque consultations de suivi. L'âge jeune, le sexe masculin, un syndrome anxio-dépressif, la présence d'antécédents personnel ou familiaux d'addictions (tabagisme compris) ainsi qu'une personnalité impulsive représentent les facteurs de risque de ces troubles [42-43]. Les TCI sont également associés à la dose et à la durée d'utilisation d'agonistes dopaminergiques. Cette situation reste réversible, nécessitant de réduire voire d'arrêter complètement les agonistes dopaminergiques.

Une autre stratégie thérapeutique consiste à limiter la dégradation de la dopamine prolongeant ainsi son action. L'inhibition de la monoamine oxydase B (MAO-B) ainsi que de la catécho-O-méthyltransférase (COMT) au niveau de la synapse sont indiquées à cet effet. La prescription d'MAO-B (selegiline et rasagiline) est possible en monothérapie ou en association aux autres anti-parkinsoniens. Les COMT (entacapone et tolcapone) sont exclusivement prescrits en association à la L-dopa chez les patients présentant des fluctuations motrices.

Les anticholinergiques, prescrits avec parcimonie en raison de leurs nombreux effets indésirables, sont réservés aux patients jeunes présentant une forme tremblante prédominante de MP réfractaire au traitement dopaminergique bien conduit.

b) Traitements de seconde ligne

L'évolution naturelle de la MP, notamment avec l'apparition des complications motrices, requiert une optimisation continue du traitement anti-parkinsonien. L'émergence de fluctuations motrices incite les praticiens à majorer le nombre de prises journalières de L-dopa, parfois à renforcer la dopathérapie à l'aide d'agonistes dopaminergiques (possible utilisation de stylos d'apomorphine en cas de blocages sévères), d'COMT ou d'MAO-B selon le profil des patients concernés. La présence de dyskinésies nécessite parfois de réduire les posologies médicamenteuses avec en général un plus grand fractionnement sur la journée. L'amantadine est une molécule anti-glutamatergique possédant une action sur les dyskinésies dopa-induites dont l'utilisation est possible dans cette indication. De même le recours à la toxine botulique est parfois utile pour limiter le retentissement des phénomènes dystonique parfois présent chez certains patients. L'indication des traitements de seconde ligne se discute lorsque l'ensemble de ces manifestations restent sévères ou mal contrôlées malgré l'adaptation optimale des traitements évoqués ci-dessus.

Trois options sont alors disponibles dans cette indication : la stimulation cérébrale profonde, la pompe à apomorphine et l'infusion intra-duodénale de L-dopa (Duodopa).

La stimulation cérébrale profonde consiste en l'implantation chirurgicale [44-45] sous cadre stéréotaxique d'électrodes au niveau des ganglions de la base (noyaux sous-thalamiques, globus pallidus, noyaux ventral intermédiaire du thalamus...). Le choix de la cible anatomique et de la technique d'implantation se discute au cas par cas, la stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique étant la plus efficace (amélioration de 50% du score moteur UPDRS III, une réduction de 70% des dyskinésies et de 56% du traitement dopaminergique avec un bénéfice majeur sur l'autonomie et la qualité de vie selon Kleiner-Fisman et al [46]). Cette alternative thérapeutique est réservée aux patients de moins de 70 ans gardant une dopa sensibilité d'au moins 50 % afin d'être sûr de l'efficacité. La présence de troubles cognitifs majeurs, de l'humeur et du comportement (psychose aiguë) ainsi qu'une IRM cérébrale pathologique représentent une contre-indication à la chirurgie du fait du risque d'aggravation et de décompensation des troubles en post-opératoire [47-48]. Les principaux effets secondaires sont soit liés : au geste chirurgical ou au matériel (hémorragie, infection, déplacement ou érosion de l'électrode) ; aux effets de la stimulation électrique elle-même (dysarthrie / hypophonie, ataxie voire apparition ou aggravation d'un freezing) ; aux ajustements des traitements médicamenteux (prise de poids, apathie/dépression).

L'apomorphine (Apokinin et Dopaceptin) est un puissant agoniste dopaminergique administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un stylo injectable ou d'une pompe. L'instauration d'une pompe peut se faire aussi bien en milieu hospitalier qu'en ambulatoire (mise en place par paliers progressifs jusqu'à trouver la dose journalière efficace). Il est possible de programmer plusieurs débits dans la journée avec bolus complémentaires. Cette thérapeutique est aussi bien efficace sur les fluctuations motrices que non motrices [6-7] et permet également de réduire le traitement anti-parkinsonien (arrêt éventuel des autres agonistes dopaminergiques puis ajustement de la dopathérapie). Les effets secondaires sont communs à l'ensemble des agonistes dopaminergique (à noter également la possibilité de nodules sous-cutanés si injections répétées sur un même site, d'hyperéosinophilie, rarement d'anémie hémolytique [21-49]). Des fonctions cognitives sévèrement altérées, la présence ou des antécédents de psychose, l'insuffisance hépatique ainsi que la grossesse et l'allaitement représentent des contre-indications à son instauration.

La pompe à Duodopa reste une alternative possible en cas de non-éligibilité, d'intolérance ou d'échec des autres traitements de seconde ligne. Le principe consiste à délivrer une dopathérapie sous forme de gel de façon continue directement dans le jéjunum via une sonde, le tout permettant une stabilité des taux plasmatique de L-dopa [50-51]. Ce dispositif se pose en milieu hospitalier par voie endoscopique via gastrostomie (GPE) avec également nécessité d'une titration progressive. Son instauration nécessite néanmoins une dopasensibilité d'au moins 30%. Comme avec l'apomorphine il est possible de délivrer plusieurs débits dans la journée ainsi que des bolus. Les contre-indications sont les mêmes que la L-dopa auxquelles il convient d'ajouter celles relatives au dispositif et au geste chirurgical (anomalie de paroi abdominale et du tube digestif en regard, trouble de la coagulation

sévère notamment). Il en est de même des effets secondaires : ceux de la L-dopa, possible obstruction/désadaptation de la sonde, infections en regard... La réalisation d'un bilan préalable comprenant un EMG et différents dosages biologiques (vitamines B6, B9, B12, homocystéinémie) permet de rechercher d'éventuelles neuropathies carencielles qui pourraient être aggravées après l'instauration du traitement [52-53-54]).

c) Traitements des signes non-moteurs

La prise en charge des principaux signes non-moteurs est purement symptomatique et aspécifique [23]. L'utilisation de médicaments anti-dépresseurs tout comme la pratique de la psychothérapie se justifient quand il existe un syndrome anxio-dépressif sous-jacent. Malgré leur non remboursement il est possible d'utiliser des anticholinestérasiques chez les sujets présentant des troubles neurocognitifs. L'usage de la mélatonine ou du clonazépam est parfois nécessaire dans le cadre des troubles du comportement en sommeil paradoxal lorsque ces derniers occasionnent une gêne au quotidien. La présence de troubles vésico-sphinctériens [55] s'ils sont en lien avec une hyperactivité vésicale ou une dyssynergie vésico-sphinctérienne peut faire l'objet d'un traitement par anticholinergique voire par électro-stimulation du nerf tibial postérieur. Le rappel de certaines règles hygiéno-diététique (lever progressif, hydratation suffisante au cours de la journée), l'usage de bas de contention ou parfois si insuffisant de midodrine ou de fludrocortisone seront de mise en cas d'hypotension orthostatique symptomatique.

2) Psychose associée à la maladie de Parkinson

La plupart des patients atteints de la maladie de Parkinson développent des symptômes non moteurs au cours de l'évolution de leur maladie. La psychose associée à la MP est une de ces manifestations non motrices dont le retentissement est majeur sur la qualité de vie (Kulick CV, 2018 [56]) et la mortalité associée à la maladie neurodégénérative (Forsaa EB, 2010 [57]). Elle revêt une grande variété de symptômes, depuis de simples illusions visuelles jusqu'aux idées délirantes (Fenelon, 2000 [58]). De nombreuses études, avec des méthodologies variées, ont évalué sa prévalence. Sa prise en charge repose sur l'ajustement des traitements antiparkinsoniens et sur le recours éventuel aux antipsychotiques tel que la clozapine.

A : Définition et critères cliniques

Le terme de Psychose associée à la MP désigne une combinaison variable de manifestations comprenant les illusions, les hallucinations et les délires. L'illusion se définit comme une perception erronée ou déformée d'un objet réel alors que l'hallucination est une perception sans objet. Le délire, quant à lui, se définit comme une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure et fermement soutenue en dépit de l'opinion générale et de toute preuve incontestable et évidente du contraire.

Des critères diagnostiques de la psychose associée à la MP ont été proposés en 2007 par Ravina [59]. Le diagnostic peut être retenu si au moins un symptôme est présent parmi les illusions, les sensations erronées de présence ou de passage, les hallucinations ou les délires. Ces manifestations doivent obligatoirement apparaître dans le cadre d'une MP définie selon les critères anglo-saxons (UK Brain Bank) et exister de façon récurrente et continue depuis au moins un mois. L'apparition des troubles dans le cadre d'un autre syndrome parkinsonien (tel que la maladie à Corps de Lewy), de troubles psychotiques primaires (schizophrénie ou troubles schizo-affectifs) ou d'une pathologie médicale ou chirurgicale pouvant être responsable de telles manifestations, exclut d'emblée le diagnostic. A noter que la préservation ou non de l'insight, de troubles neuro-cognitifs ou de traitements spécifiques de la MP peuvent être associés de façon non obligatoire aux troubles psychotiques.

Dans le cadre de la psychose associée à la MP, on distingue habituellement les phénomènes dits « mineurs » qui regroupent les illusions, les hallucinations ou sensation de présence et les hallucinations ou sensation de passage. Ces symptômes sont généralement de courte durée (quelques secondes), surviennent une fois par semaine ou plus fréquemment, ne sont pas anxiogènes et demeurent critiqués. Les hallucinations de présence et de passage surviennent le plus souvent à l'intérieur alors que les illusions visuelles concernent plus souvent des objets extérieurs (Lenka et al, Neurology 2019 [60]). Ces symptômes mineurs peuvent être présents de façon isolée ou associés à des hallucinations complexes. Dans certains cas, cependant, ces phénomènes mineurs peuvent durer plus longtemps (quelques minutes à plusieurs heures), avec un caractère désagréable sans générer d'anxiété.

Les illusions sont généralement visuelles et concerne des objets inertes présents à l'intérieur ou à l'extérieur du domicile. La végétation (arbres, haies) ou des aménagements de la voirie (panneaux, poteaux) peuvent, par exemple, être perçus comme des individus statiques ou mobiles. Le patient interprète souvent ces manifestations comme étant liées à une activité réaliste extérieure telle qu'une fête chez les voisins ou des travaux réalisés sur la chaussée. A l'intérieur, les illusions concernent des objets du domicile (chaises, porte manteaux, coussins...) qui vont être perçus comme des animaux familiers ou non. Les illusions peuvent également se caractériser par une impression de

mouvement d'un objet ou de l'environnement (sol instable, tableaux qui bougent) (Nishio Y, Park Relat Disord 2018 [61]).

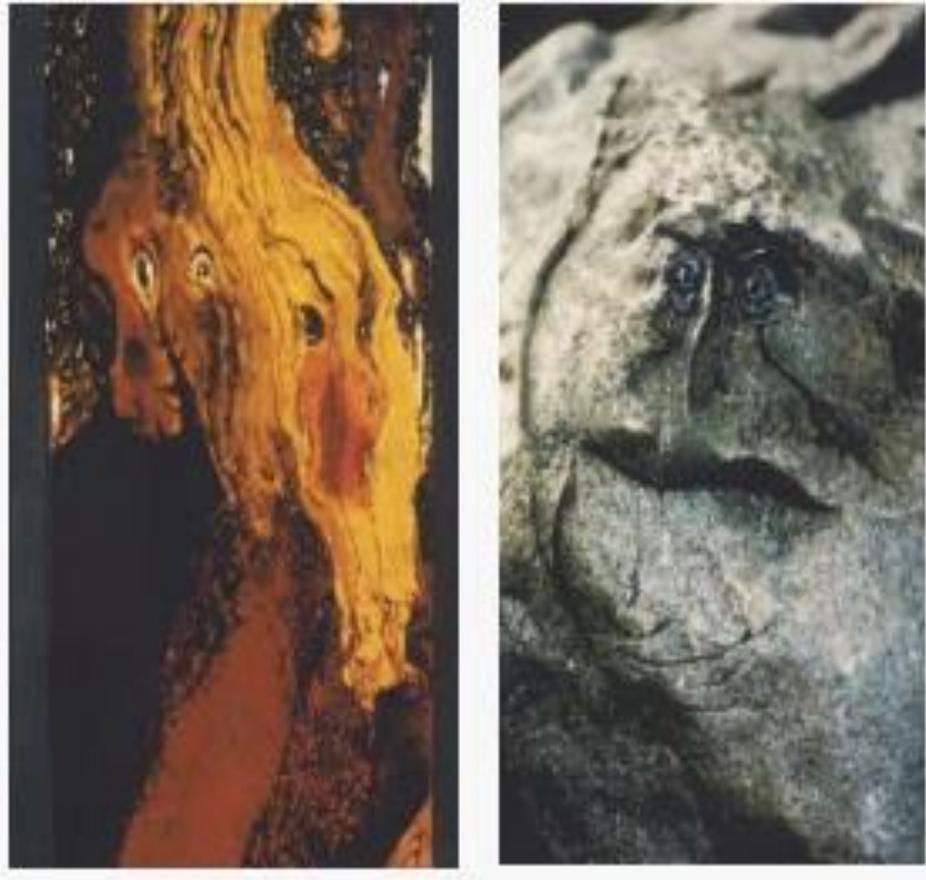


Figure n°1. *Illustrations d'illusions visuelles d'après Esberbach [62]*

Les hallucinations de présence se caractérisent par la sensation erronée qu'une personne connue ou non se situe sur le côté ou derrière le patient, sans objet présent à proximité. Ces hallucinations surviennent le plus souvent lorsque le patient est seul, assis tranquillement dans un canapé, en train de lire ou regarder la télévision ; ou bien en position debout, par exemple dans la cuisine au moment de la préparation du repas (Fénelon 2010 [58]). Elles doivent être distinguées du phantom boarder syndrome au cours duquel le patient a la sensation qu'une personne non désirée partage son domicile. Cette dernière manifestation est plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des troubles cognitifs (Kasahara H, Psychogeriatrics 2005 [63]).

Les hallucinations de passage désignent la perception erronée, d'une personne, d'une ombre ou d'un animal (chat, chien, rat) qui apparaît ou passe, de façon fugace, dans le champ de vision périphérique du patient. Les hallucinations de passage et de présence peuvent être associées chez un même patient (Pagonabarraga J, 2019 [64]).

Les hallucinations visuelles, les plus fréquentes, mettent généralement en scène des personnes connues ou pas, des animaux ou plus rarement des objets [65]. Au stade initial de leur installation, elles sont souvent stéréotypées, brèves (quelques secondes), récurrentes (au moins une fois par semaine) et non menaçantes [66]. Certaines hallucinations visuelles tendent parfois même à devenir familières pour les patients, si bien qu'ils finissent par être indifférents à ces manifestations et ne s'en plaignent pas spontanément au cours des consultations de suivi. Ces hallucinations sont pauvres ou complexes, statiques ou mobiles, et n'interfèrent pas avec le patient qui les voit disparaître dès qu'il s'en approche. Les hallucinations peuvent survenir à tout moment de la journée, mais ont une prédominance vespérale ou nocturne, préférentiellement dans des situations où le sujet est exposé à moins de stimulations sensorielles (endroits mal éclairés ou avec faible luminosité, patient généralement seul dans la pièce sans personne aux alentours). La critique, c'est-à-dire la conscience du caractère hallucinatoire des phénomènes, est généralement préservée chez les patients indemnes de troubles cognitifs. A mesure que la maladie progresse, les hallucinations tendent à devenir continues voire menaçantes pour le patient. Il devient fréquent que les hallucinations deviennent multimodales parfois à un même moment de la journée. Chez les patients avec des troubles cognitifs, la critique peut être abolie ou fluctuante, avec un retentissement important sur le comportement du patient.

Les hallucinations auditives peuvent être verbales mais elles demeurent généralement peu élaborées et non menaçantes à l'opposé de ce que l'on observe dans les affections psychiatriques [67]. Il s'agit de bruit à contenus neutres, tels que des grincements ou des couinements ou plus élaborés tels que de la musique ou des chants. Le patient perçoit parfois des voix murmurées, qui ne s'adressent pas directement à lui dans une pièce à proximité.

Des hallucinations tactiles, olfactives, gustatives et cénesthésiques ont également été décrites chez certains patients atteints de la MP [68-69], mais elles apparaissent rarement isolées ou lors de l'installation des troubles. On observe une nette prédominance de leur émergence aux stades avancés de la maladie ou elles tendent à coexister avec des hallucinations visuelles et auditives voire même à des idées délirantes.

Les troubles délirants sont plus fréquents chez les patients présentant une démence associée à la MP (Schneider rb, 2017 [65]). L'âge jeune, un début précoce de la maladie, la présence de trouble du contrôle des impulsions et d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique et l'absence de trouble cognitif majeur, sont plus fréquents chez les patients présentant un délire isolé comparativement à ceux présentant l'association d'idées délirantes et d'hallucinations (Warren, 2018 [70]). Les idées

délirantes sont habituellement paranoïdes, avec des thèmes de jalousie, de vol, d'abandon ou de persécution. Le délire de jalousie, syndrome d'Othello, est le plus fréquent. Il survient dans les stades légers à modérés de la MP (De Michele, 2020 [71]), prédomine chez les hommes et semble particulièrement associé au traitement par agonistes dopaminergiques chez les patients jeunes. Il repose sur une croyance irrationnelle de l'infidélité du conjoint, avec une interprétation infondée de situations anodines du quotidien (comportements, rendez-vous, paroles...) (Kingham M, 2004 [72]). Le délire de jalousie a un retentissement majeur sur le fonctionnement du couple et de l'entourage familial. Il s'accompagne fréquemment d'une agitation, d'une anxiété voire d'une agressivité du patient. D'autres phénotypes délirants sont décrits de façon plus occasionnelle chez les patients parkinsoniens [73]. Il peut s'agir par exemple de syndrome d'Ekbom (ou délire d'infestation au cours duquel le patient a la conviction d'être envahi par des parasites principalement au niveau de la face, des yeux, du nez et de la bouche [74-75]), de syndrome de Capgras (délire autour des sosies se manifestant par la croyance erronée que les proches du patient ont été remplacés par des copies) ou encore de syndrome de Fregoli (idée selon laquelle le sujet se croit persécuté et traqué par un même individu changeant régulièrement d'apparence ou se déguisant, lui apparaissant à chaque fois sous diverses identités). Ce genre de manifestations atteignent préférentiellement les patients sous agonistes dopaminergiques. L'introduction d'un agoniste ou la majoration de posologie d'un agoniste déjà prescrit auparavant est souvent noté peu de temps en amont de l'apparition de ces épisodes [76]. Le même phénomène est décrit avec l'usage de psychostimulants, de substances illicites comme la cocaïne voire même avec d'autres traitements anti parkinsoniens comme l'amantadine [77]. Dans le cadre présent, l'évolution reste souvent favorable avec la décroissance voire parfois l'arrêt du facteur en cause.

B : Prévalence estimée et retentissement

La prévalence de la psychose associée à la MP peut varier de 16% à 74% en fonction des études (Chang A, 2016 [78]). Cette grande variabilité est le reflet des différentes méthodologies utilisées, en particulier pour ce qui concerne les échelles d'évaluation, les critères de définition (incluant ou non les manifestations mineures) et les populations étudiées [79-80]. Du fait de leur rareté, peu de données sont disponibles concernant la prévalence des hallucinations tactiles, olfactives, gustatives et cénesthésiques.

Les phénomènes mineurs sont présents chez plus d'un tiers des patients (35.1%, n= 46) parkinsoniens dans les premières années de la MP et constituent un facteur de risque de déclin cognitif (H Bejr-Kasem, 2021 [81]). Selon Goetz et al [82] environ 80% des patients sujets aux phénomènes

mineurs développeront par la suite des hallucinations plus élaborées, plus envahissantes avec perte de l'insight.

Dans une large étude rétrospective menée chez 445 patients ayant un diagnostic de MP confirmé par l'anatomopathologie, la moitié avait un antécédent d'hallucinations visuelles, suggérant une prévalence de 50% (Williams DR, 2005 [83]). Plusieurs études longitudinales (Goetz CG, 2005 [82] ; Zhu K, 2013 [84]) rapportent que la prévalence augmente avec la durée d'évolution pour atteindre jusqu'à 74% après 20 ans d'évolution (Hely MA, 2008 [85]). Cependant, ces études évaluaient essentiellement les hallucinations visuelles, ce qui réduit considérablement le spectre de la psychose suggérant une possible sous-estimation.

Les hallucinations visuelles (22 à 38%) (Fenelon, 2010 [86]) et les phénomènes mineurs (13 à 27% [64]) constituent les manifestations les plus courantes du spectre de la psychose associée à la MP (jusqu'à 42% des patients nouvellement diagnostiqués et non traités selon Pagonabarraga en 2016 [63] ; avec environ 13 à 27% associés avec des hallucinations [65]). Au sein des hallucinations, la modalité visuelle demeure la plus représentée (16 à 37%), les hallucinations auditives arrivant au second plan (2 à 22%).

Les troubles délirants concernent environ 1 à 14% des patients parkinsoniens [86] et sont plus fréquents chez les patients présentant une démence associée à la MP (Schneider rb, 2017 [30]).

L'apparition de symptômes de psychose associée à la MP constitue un tournant majeur dans l'évolution de la maladie. Elle est en effet fortement associée au développement de troubles neuro-cognitifs, de morbi-mortalité [57] et d'altération de la qualité de vie des patients et de leur entourage, rendant le maintien à domicile difficile et constituant ainsi le facteur de risque principal de placement en institution [86]. Cette évolution s'observe aussi bien chez les patients ayant présentés initialement des troubles délirants que des hallucinations (aussi bien les hallucinations dès le départ construites et structurées que les phénomènes dits « mineurs ») [87].

C : Facteurs de risque

Il existe à ce jour de nombreux facteurs de risques connus de troubles psychiatriques associés à la MP. Cependant il faut souligner que plusieurs études ne font pas la distinction entre phénomènes mineurs/hallucinations et idées délirantes au sein du spectre des psychoses parkinsoniennes [84] si bien qu'il n'est pas toujours possible de distinguer de façon claire, isolée et précise les facteurs de risques de chaque phénotype clinique.

De façon générale on peut citer la présence de troubles neuro-cognitif, en particulier s'ils intéressent les fonctions exécutives [88] et visuo-constructives [89-90]). Certains auteurs décrivent en

plus chez ces patients des profils neuropsychologiques particuliers avec notamment des difficultés dans l'identification des visages et dans l'intégration des réponses sensibles à l'origine de perceptions anormales en réponse à certains stimuli [91]. Les autres facteurs associés sont l'âge avancé ainsi qu'un âge plus élevé lors du début de la maladie, une plus longue durée de la maladie, la sévérité de l'état moteur (scores MDS-UPDRS ou Hoehn et Yahr), la présence d'un syndrome anxio-dépressif sous-jacent [92] ainsi qu'à l'existence de troubles du sommeil (en particulier la somnolence diurne excessive et les troubles du comportement en sommeil paradoxal [89-93-94]).

Le rôle des traitements anti-parkinsoniens, notamment celui de la lévodopa, qui a longtemps été retenu comme un facteur de risque majeur de survenue troubles psychotiques [95], semble être remis en question de nos jours. En effet de nombreuses études ne retrouvent pas de différence notable que ce soit en termes de durée de traitement par lévodopa ou d'équivalent quotidien de lévodopa entre les patients avec ou sans hallucinations [58-96]. De plus des phénomènes mineurs peuvent survenir en l'absence de traitement antiparkinsonien (Fénelon et al, 2006 [97]). Néanmoins, les experts s'accordent sur le fait que la plupart des traitements antiparkinsoniens (lévodopa, agonistes dopaminergiques, ICOMT et IMAO-B) constituent un facteur prédisposant voire aggravant des troubles psychotiques, mais ne sauraient être considérés comme seuls responsables de leur survenue [95-96]. Certains auteurs évoquent un mécanisme d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques des voies mésolimbiques susceptible d'induire les manifestations psychiatriques chez les patients soumis au traitement dopaminergique [98] à l'instar de ce qui est observé avec les dyskinésies induites par la lévodopa (certaines études montrent une association entre dyskinésies/fluctuations motrices et troubles psychotiques [77]).

Les agonistes dopaminergiques sont quant à eux reconnus comme responsables potentiels de la survenue d'hallucinations et de délires [96-99]. Dans ce contexte la survenue de ces épisodes est classiquement décrite lors de l'introduction ou de la majoration de ces traitements [100-101]. Par ailleurs, bien qu'il existe un risque de décompensation psychiatrique induite par l'administration d'apomorphine sous cutanée chez certains patients [49] (crise suicidaire, délire de persécution par exemple [102]), la plupart des études suggèrent l'absence d'aggravation voire une amélioration des troubles chez les patients avec des antécédents d'hallucinations lors de l'initiation du traitement [103-104]. Cette évolution pourrait être le reflet de la réduction en parallèle des autres traitements anti parkinsoniens (en particulier les agonistes dopaminergiques : de 20 à 50% de la dose initiale selon les études [105-106]) lors de la titration progressive de l'apomorphine.

La stimulation cérébrale profonde (en particulier la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques) en dépit d'une efficacité incontestable sur l'amélioration de l'état moteur des patients, peut entraîner des décompensations psychiatriques (en particulier de syndrome anxio-dépressif ou de troubles du contrôle des émotions, avec parfois un risque suicidaire élevé [47-48-107]). De façon plus

occasionnelle surviennent en post-chirurgical immédiat ou retardé des états maniaques [108], d'hallucinations visuelles [109-110] et même des délires paranoïdes [111-112], réversibles ou non après diminution de l'intensité voire l'arrêt total de la stimulation. Il semblerait cependant qu'une grande partie des patients victimes d'hallucinations visuelles après stimulation cérébrale profonde soient plus âgés, présentent plus de troubles neuro-cognitifs avec de façon associée une atrophie cortico-sous-corticale plus marquée [113-114]. Il est suggéré qu'une meilleure sélection des patients avant la chirurgie permettrait de limiter l'émergence de ces phénomènes en post-chirurgical [115]. De même le choix de la cible à stimuler possède une importance afin de prévenir l'émergence de troubles psychiatriques : les noyaux sous-thalamiques demeurant la référence en termes d'amélioration sur le plan du syndrome extra-pyramidal chez les sujets à faible risque de développement de psychoses secondaires ; le globus pallidus interne restant une alternative pour les patients à plus haut risque [116]. Comme pour la lévodopa, l'imputabilité formelle de la stimulation cérébrale profonde reste débattue. Certains auteurs considèrent que cette dernière n'agit que comme un co-facteur dans l'émergence de troubles psychotiques, de façon associée aux autres facteurs de risques connus de psychose associée à la MP [117-118].

Des facteurs génétiques semblent également rentrer en jeu dans l'apparition de troubles psychotiques secondaires. Les mutations des gènes de la glucocérébrosidase responsables de la maladie de Gaucher (notamment les variants pathogènes hétérozygotes N370S et L444P) représentent les anomalies génétiques les plus fréquentes à risque de développement de la MP. Ces altérations sont plus fréquentes chez les patients d'ascendance juive ashkénaze et touchent des patients plus jeunes. Les études n'ont rapporté aucun lien entre la présence de ces mutations et la sévérité de l'état moteur, la réponse à la lévodopa ou la survenue de dyskinésies ; en revanche, elles établissent un lien significatif entre ces mutations et l'apparition plus précoce de troubles cognitifs et psychotiques [119-120]. Les autres mutations génétiques associées à la MP ne sont pas associées à un risque significatif d'apparition de troubles psychotiques [99]. On observe en particulier des résultats discordants concernant l'imputabilité des variants G2019S et R1441G du gène du LRRK2 [121-122-123]).

D'autre part, certains auteurs suggèrent l'existence de facteurs de risques différents en fonction des horaires de survenue de la psychose. Ainsi, les phénomènes mineurs diurnes seraient corrélés de manière significative à la présence de troubles neurocognitifs alors que les phénomènes mineurs nocturnes seraient corrélés significativement à la présence de troubles du comportement en sommeil paradoxal et à des doses d'équivalents dopa quotidiennes plus élevées [124]. Le sexe, l'âge, le niveau socio-culturel et le phénotype moteur (akinéto-rigide ou tremblant) ne seraient pas différents entre les patients avec ou sans hallucinations.

Chez les parkinsoniens présentant des hallucinations visuelles élaborées avec perte de l'insight, l'existence de déficiences visuelles, notamment de la vision des couleurs ou des contrastes,

est un facteur de risque supplémentaire [26-27]. Dans ce cas, le mécanisme supposé serait comparable à ce qui est décrit au cours du syndrome de Charles Bonnet. De façon analogue, certains auteurs suggèrent que la sévérité de l'hyposmie, symptôme pré moteur fréquemment rapporté, favoriserait l'émergence d'hallucinations olfactives [77]. L'existence d'une dysautonomie (hypotension orthostatique en particulier mais aussi troubles vésico-sphinctériens) [85-99-125] est également associée à la survenue d'hallucinations.

Enfin, les troubles délirants sont plus souvent observés chez les patients plus jeunes avec un début précoce de la maladie [126]. Toutefois, il existe des différences en fonction du thème du délire. Les patients plus âgés présentent davantage de troubles liés à l'identification (Capgras et Fregoli notamment, qui sont d'autant plus fréquents qu'il existe des troubles cognitifs chez le patient), alors que la fréquence des délires de jalousie et de persécution reste semblable quel que soit l'âge [69]. De même, il existe une association significative entre troubles délirants et troubles du contrôle des impulsions et syndrome de dysrégulation dopaminergique. De façon similaire aux hallucinations, la prescription d'agonistes dopaminergiques semble corrélée à la survenue de troubles délirants chez les patients parkinsoniens en particulier avec les délires de jalousie [77]. La présence de troubles cognitifs et de troubles du sommeil (notamment de troubles du comportement en sommeil paradoxal) semble majorer le risque de survenue de délires.



Figure n°2. Représentation d'Othello par C. Kölher, 1859

D : Physiopathologie

La survenue de troubles psychotiques au cours de la MP résulte de processus complexes et variés. Bien que l'origine physiopathologique exacte ne soit pas connue il est désormais admis que

l'apparition de ces troubles repose sur divers dysfonctionnements agissant en synergie tout au long de l'évolution de la maladie.

De nombreuses études suggèrent que l'atteinte des voies visuelles pourrait participer à la genèse des hallucinations visuelles. En effet, la MP est associée à de nombreux dysfonctionnement depuis les voies visuelles périphériques jusqu'au système nerveux central. Ainsi, il existe une dénervation dopaminergique au niveau rétinien à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle et d'une diminution des performances dans la vision des couleurs et contrastes. De plus, les études d'imageries fonctionnelles (IRM de tenseur de diffusion, PET-FDG notamment) objectivent un hypométabolisme des cortex pariéto-occipitaux à l'origine de troubles visuo-spatiaux [90] qui contraste avec un hypermétabolisme des régions frontales. Certains auteurs font l'hypothèse que les hallucinations visuelles pourraient être la résultante du déséquilibre [66-91] entre un défaut d'activité postérieure du système « bottom-up » (qui désigne le traitement des images arrivant aux régions temporo-occipitales via cortex visuel primaire) et une hyper-activité du système « top-down » (désignant l'activation du lobe frontal réactionnelle générant des images factices à destination des régions des régions temporales). Les hallucinations visuelles résulteraient ainsi en partie d'un phénomène de privation visuelle avec génération secondaire d'images anormales au niveau cérébral de façon comparable à ce qui est observé au cours du syndrome de Charles Bonnet. Cette hypothèse est corroborée par la recrudescence des hallucinations en cas de baisse de luminosité.

D'autres auteurs estiment que les traitements anti parkinsoniens (dopathérapie et agonistes dopaminergiques surtout) seraient directement responsables des troubles psychotiques par le biais d'une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques D3 et D4 des voies dopaminergiques mésocorticolimbiques [95].

De même, des études en imagerie volumétrique révèlent une réduction significative du volume de substance grise du cortex dorsolatéral préfrontal [127] prédominant sur le gyrus frontal supérieur et du cortex latéral postérieur droit du lobe temporal chez les patients parkinsoniens présentant un délire de jalousie (Graff-Radford J, 2012 [128]).

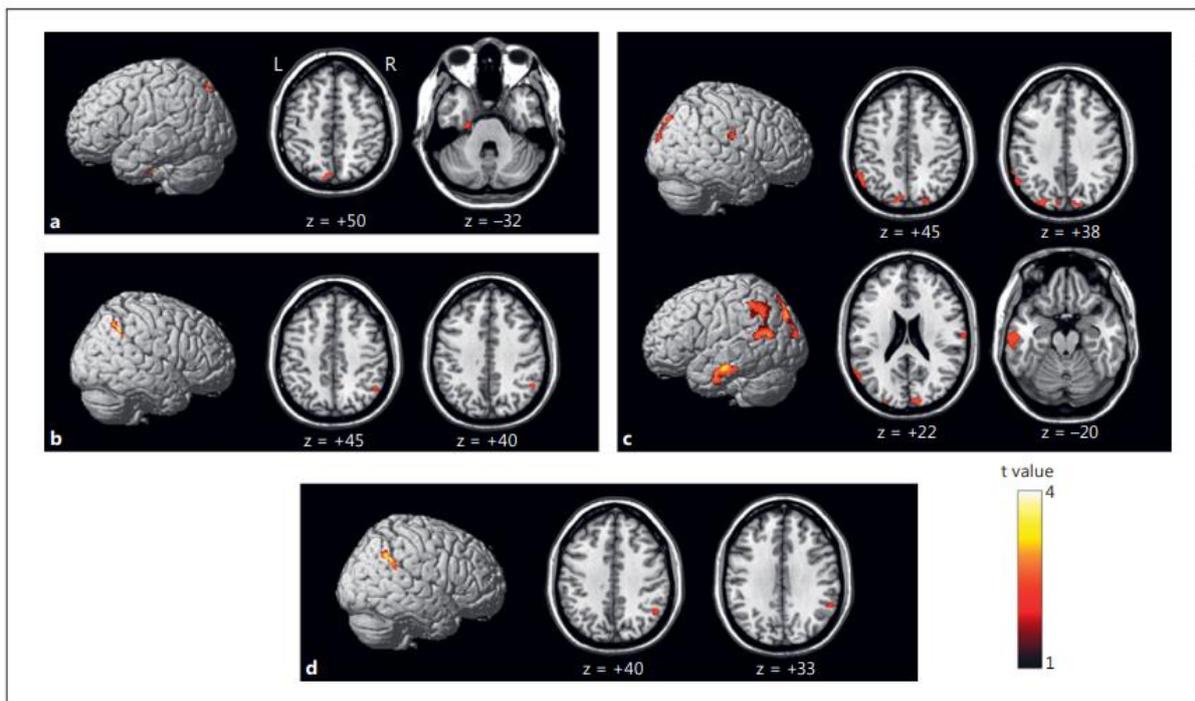


Figure n°3. Etude en imagerie fonctionnelle réalisée par Lee et al [127] objectivant une atrophie corticale plus marquée chez les parkinsoniens ayant des hallucinations

Les troubles du sommeil seraient également liés à la genèse de la psychose parkinsonienne. Des hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques, semblables à celles décrites au cours de la narcolepsie, sont parfois présentes chez les patients parkinsoniens si bien que certains auteurs parlent même de « narcolepsie secondaires » voire de profils de « narcolepsie-like » [129]. Ces phénomènes se distinguent néanmoins chez les sujets narcoleptiques par leurs caractères plus violents et moins souvent critiquées par rapport aux sujets parkinsoniens (au début de l'apparition de ces troubles notamment). De plus les sensations de passage et de présence sont plus fréquentes chez les patients parkinsoniens alors que les hallucinations auditives sont plus fréquentes chez les patients narcoleptiques. Ces manifestations signeraient l'atteinte du cycle veille-sommeil impliquant le dysfonctionnement des voies cholinergiques. Ce déficit cholinergique central pourrait lui-même être le reflet de la dégénérescence des noyaux basal de Meynert, du noyau pédiculo-pontin et du locus coeruleus. Certains auteurs évoquent la survenue de véritables « intrusions d'état de rêves » lors d'états de veille en lien avec l'altération du cycle veille-sommeil provoqué par la MP [130].

De manière générale, il est fréquent que la psychose progresse avec l'évolution de la MP, depuis les illusions visuelles à l'insight préservé jusqu'aux hallucinations plus élaborées non critiquées. Cette évolution est en accord avec l'hypothèse de Braak qui suggère un continuum physiopathologique entre la distribution des corps de Lewy et la symptomatologie clinique. En effet, le dépôt de corps de Lewy qui débute au niveau du tronc cérébral s'étendrait ensuite dans les zones susceptibles d'être impliquées dans la genèse de la psychose telles que les régions cortico sous-cortical

concernant les voies visuelles et les noyaux basal de Meynert et pédiculo-pontin qui contrôlent le cycle éveil-sommeil [131].

La dégénérescence des voies sérotoninergiques du raphé médian pourrait également être impliquées dans ces manifestations psychotiques [31].

E : Evaluation

La majorité des patients parkinsoniens qui présentent des troubles psychotiques ne les rapportent généralement pas spontanément que ce soit auprès de leur entourage ou au moment de la consultation de médecine générale ou spécialisée. Ces phénomènes étant pour la plupart transitoires et ne présentant pas toujours de caractère inquiétant ni menaçant, beaucoup de patients s'en accommodent [132]. La présence de troubles cognitifs concomitants chez certains patients constitue probablement un frein supplémentaire au rapport des différents épisodes par le sujet qui les expérimente. L'expérience et l'implication du clinicien dans ce domaine demeure ainsi un enjeu majeur dans le dépistage et la prise en charge de ces troubles. La possibilité d'utiliser une grille de dépistage spécifique serait une aide considérable pour les praticiens que ce soit au cours de la pratique quotidienne ou dans des essais cliniques, fait attesté par l'ensemble des sociétés savantes s'intéressant au sujet.

Une revue des différentes échelles existantes a été réalisée par Goetz et al en 2009 [133] afin d'établir des recommandations quant à celles les plus adaptées en pratique clinique. Nous pouvons notamment citer les travaux de l'American Academy of Neurology (Miyasaki JM en 2006 [134]) ainsi que ceux de la Movement Disorders Society (Fernandez HH en 2008 [135]). La plupart des échelles citées ont d'abord été utilisées pour d'autres pathologies neurologiques et psychiatriques comme la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie avant d'être exploitées dans la MP. Les critères suivants étaient étudiés : utilisation antérieure de ces grilles d'évaluation chez des patients parkinsoniens ; existence de données antérieures établies et publiées concernant l'utilisation de ces échelles en pratique clinique ; données biométriques satisfaisantes en termes de validité, fiabilité et de sensibilité. Parmi les différentes échelles analysées, le Neuropsychiatric Inventory (NPI), la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ainsi que le Schedule for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ressortent comme recommandées dans l'évaluation et le dépistage des troubles psychotiques associés à la MP car remplissant les trois caractéristiques cités ci-dessus (le SAPS, la PANSS et la BPRS restant plutôt à utiliser chez des patients cognitivement épargnés contrairement au NPI pouvant être préférentiellement maniée chez les patients avec un syndrome démentiel).

Le NPI est utilisé pour dépister la présence de troubles du comportement chez les patients présentant des troubles neurocognitifs [136-137] tout en cotant leur gravité (sur 3 niveaux : léger, moyen et important) et leur retentissement (sur 6 niveaux : aucun, minimal, léger, modéré, sévère, très sévère). Il s'agit de l'échelle la plus couramment utilisée à cet effet. Douze items sont évalués : les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation/agressivité, la dépression, l'anxiété, l'euphorie, l'apathie/indifférence, la désinhibition, l'irritabilité, la présence de comportements moteur aberrants ainsi que de troubles du sommeil et de l'alimentation (ces deux derniers items ayant été rajoutés après les dix items originaux pour un résultat final de douze items [138]). Son utilisation nécessite la présence d'un membre de l'entourage du patient. On note son efficacité à dépister la présence d'hallucinations et de délire chez les patients parkinsonien de manière standardisée ; permettant son utilisation par des praticiens parfois moins expérimentés sans pour autant réduire la validité du recueil. Par ailleurs le NPI possède une grande sensibilité entre deux consultations permettant ainsi de suivre l'évolution des symptômes dans le temps (et donc d'évaluer la réponse aux éventuelles thérapeutiques mises en place). Cependant, il s'agit d'un outil initialement conçu pour les patients atteints de troubles neurocognitifs (maladie d'Alzheimer en premier lieu) diminuant ainsi sa validité chez les patients indemnes de syndrome démentiel [135]. Le NPI ne prenant pas en compte les phénomènes dits « mineurs » (qui représentent pourtant une part importante du spectre des troubles psychotiques associée à la maladie de Parkinson), un interrogatoire bien conduit peu très bien ne pas détecter ces manifestations. De plus la mise en œuvre de cette échelle nécessitant la présence d'un accompagnant ; il existe un risque de sous ou de sur estimation des troubles rapportés [137].

La BPRS a d'abord été conçue pour suivre l'évolution clinique au cours de la schizophrénie [139]. Elle comprends maintenant 24 items [140-141] recueillis lors de l'observation et l'interrogatoire des patients à savoir : les plaintes somatiques, l'anxiété, la dépression, les idées suicidaires, le sentiment de culpabilité, l'hostilité, l'élévation de l'humeur, la mégalomanie, la méfiance, les hallucinations, les pensées et comportements étranges, la négligence, la désorientation, la désorganisation, l'émoussement des affects, le retrait émotionnel, le ralentissement moteur, l'agitation, l'absence de coopération, l'excitation, la distractibilité, l'hyperactivité motrice et le maniérisme. Une cotation de la sévérité est établie pour chaque item de 0 à 7 (absent, très léger, léger, modéré, modérément sévère, sévère et extrêmement sévère). Cette échelle a été utilisée dans plusieurs essais cliniques concernant l'effet des antipsychotiques dans la MP. Elle reste rapide à réaliser et permet une description globale des manifestations psychiatriques existantes chez certains patients et de leur sévérité avec une bonne sensibilité aux changements possiblement apportés par les traitements. La BPRI ne permet cependant pas de caractérisation précise des manifestations possibles (elle ne fait par exemple pas la distinction entre les hallucinations visuelles, auditives ou d'autres modalités) ni de leur fréquence ou de leur intensité. De plus cette échelle peut paraître plus difficile à manier pour des cliniciens moins expérimentés et son utilisation perd de sa valeur chez les patients présentant des

troubles cognitifs du fait de son utilisation restreinte à l'interrogatoire du sujet seul sans accompagnant.

La PANSS évalue les symptômes psychotiques (manifestations physiques, verbales et comportementales) lors d'un entretien avec le patient mais aussi en interrogeant la famille et les équipes soignantes amenées à s'en occuper. Il s'agit d'une échelle dérivée de la BPRS [142-143]. Elle est composée de 30 items : 7 concernant les symptômes positifs (idées délirantes, désorganisation, hallucinations, excitation, idées de grandeur, persécution et hostilité) ; 7 concernant des symptômes négatifs (émoussement, retrait affectif, mauvais contact, apathie, difficultés d'abstraction, absence de spontanéité de la conversation et pensée stéréotypée) ; 16 concernant l'évaluation psychopathologique générale (préoccupations somatiques, anxiété, culpabilité, tension, maniérisme, dépression, ralentissement psychomoteur, manque de coopération, pensées inhabituelles, désorientation, difficultés d'attention, troubles du jugement, troubles de la volition, pulsions, préoccupation excessive de soi et évitement social actif) ; avec cotation de la sévérité (de 1 à 7 : absent, minimal, léger, modéré, modérément sévère, sévère et extrême). Cette échelle permet de recueillir de façon rigoureuse les éléments psychotiques. La PANSS a l'avantage de contenir un grand nombre d'items, permettant ainsi de détecter plus de manifestations psychotiques parmi le large spectre associé à la MP (phénomènes mineurs et autres hallucinations plus élaborées notamment). En revanche, elle présente l'inconvénient d'un temps de passation long (entre 30 et 40 minutes) et requiert une plus grande expertise sur le plan psychiatrique. De plus, du fait de sa création initiale dans le cadre de la schizophrénie, elle possède des items peu adaptés à la MP (désorganisation de la pensée par exemple).

La SAPS permet l'évaluation de la psychose via le recueil des symptômes positifs sur une base de 34 items (7 sur les hallucinations, 13 sur les idées délirantes, 5 sur le comportement et 9 sur les troubles de la pensée) tout en cotant leur sévérité (de 0 à 5 : douteux, léger, moyen, important et sévère). Elle est généralement couplée à la SANS (Scale of Assessment of Negative Symptoms) pour l'évaluation des symptômes négatifs dans le cadre de la schizophrénie. Elle permet une cotation de la psychose sur la base unique d'un entretien avec le patient sans nécessité d'un accompagnant. Simple d'utilisation, elle permet de recueillir rapidement plusieurs sous-types spécifiques d'hallucinations et de délires tout en évaluant leur retentissement dans la vie quotidienne [144-145]. Elle ne permet cependant pas de recueillir certaines manifestations typiques et fréquentes des psychoses associées à la MP telles que les illusions et autres phénomènes mineurs. Elle ne fournit également pas d'informations sur le caractère anxiogène ou critiqué des symptômes. De plus cette échelle n'a pas été prévue pour des patients présentant des troubles cognitifs limitant son utilisation chez certains sujets.

De son côté, la première partie de l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDR- Part I) qui se focalise sur les expériences non motrices de la vie quotidienne des patients parkinsoniens est seulement listée par cette revue car ne remplissant qu'un seul des critères évoqué (à savoir

l'application déjà établie à la MP) [146]. Composée de 6 items (l'état cognitif, les hallucinations et la psychose, l'humeur, l'anxiété, l'apathie et les signes éventuels de dysrégulation dopaminergique) recueillis sur l'interrogatoire de la semaine précédente avec une cotation de leur sévérité de 0 à 4 (normal, minime, léger, modéré et sévère). Elle s'intègre à l'ensemble de l'UPDRS (les autres parties s'intéressant respectivement aux expériences motrices de la vie quotidienne, à l'examen moteur ainsi qu'aux complications motrices). Sa force réside principalement dans sa brièveté et sa rapidité de réalisation en faisant un outil très utilisé pour le dépistage des symptômes psychiatriques au cours des études épidémiologiques sur le sujet. A côté de cela la partie I du MDS-UPDRS n'est pas assez exhaustive dans sa description des troubles. Par exemple : le fait de regrouper les hallucinations et la psychose en un seul et même item n'est pas adapté chez les patients qui expérimentent ces deux phénomènes. On note également son manque de sensibilité aux changements limitant son intérêt dans l'évaluation thérapeutique.

En conclusion, il n'existe pas à ce jour d'échelle disponible pouvant être qualifiée de référence dans l'évaluation des psychoses parkinsoniennes. La principale limite de l'ensemble de ces échelles étant qu'aucune d'entre elles ne permet de détecter ni d'évaluer l'entière du spectre des psychoses associées à la MP.

F : Traitement

En raison du retentissement majeur de la psychose associée à la MP sur la qualité de vie du patient et de son entourage, ces manifestations doivent rigoureusement être recherchées tout au long du suivi de la maladie. Bien qu'il n'existe pas de recommandations officielles la prise en charge de la psychose associée à la MP demeure assez stéréotypée et fait largement consensus [147-148]. En général, les phénomènes mineurs (illusions, hallucinations de passage ou de présence) et les hallucinations non anxieuses bien critiquées peuvent être tolérées à condition d'expliquer les phénomènes au patient et à son entourage. Une surveillance rapprochée et attentive des patients concernés est recommandée afin de recueillir les éléments suggérant une aggravation. En présence d'hallucinations envahissantes anxieuses et/ou d'idées délirantes le recours aux antipsychotiques peut devenir rapidement nécessaire.

En pratique, en présence d'une psychose il est généralement indispensable de rechercher en premier lieu un événement intercurrent tel qu'une infection, un trouble hydro-électrolytique ou l'introduction récente d'un nouveau traitement qui pourrait être à l'origine des troubles. Dans ce cas, le traitement du facteur favorisante permet le plus souvent de faire céder la psychose. Dans un deuxième temps une attention toute particulière devra être accordée à l'analyse de l'ordonnance du patient afin d'arrêter, parmi les traitements en cours, ceux devenus non indispensables et potentiellement responsables. Les antalgiques de paliers 2 et 3 ainsi que les psychotropes (benzodiazépines, anti-

cholinergiques...) restant dans ce contexte les cibles privilégiées d'un allègement de l'ordonnance. Par la suite, il est généralement recommandé de réduire ou interrompre certains traitements antiparkinsoniens en respectant l'ordre suivant : les anti-cholinergiques, les IMAO-B, l'amantadine, les agonistes dopaminergiques, les ICOMT et enfin la Lévodopa. La diminution du traitement antiparkinsonien et son effet bénéfique sur la psychose vont souvent de pair avec une aggravation motrice. En parallèle la correction des éléments favorisant les troubles psychotiques tels que les troubles visuels et du sommeil semblent indiqués s'ils sont présents.

Si l'ensemble des mesures indiquées ci-dessus ne suffisent pas à améliorer les troubles, l'usage d'antipsychotiques mérite d'être pris en considération. Parmi l'ensemble de la pharmacopée, seule la clozapine (LEPONEX) a démontré son efficacité dans le traitement des troubles psychotiques associée à la MP [149-150-151]. Il s'agit d'un antipsychotique de seconde génération possédant une plus faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et une plus forte affinité pour les récepteurs D1, D3 et D4 que les autres molécules de la même classe thérapeutique. Elle agirait ainsi de façon plus sélective sur les voies mésocorticolimbiques sans interférence sur les voies dopaminergiques nigrostriatales avec une préservation des performances motrices. La posologie moyenne permettant une amélioration des troubles se situe entre habituellement entre 25 et 50 mg/j (doses beaucoup moins importantes qu'au cours des désordres psychiatriques primaires pour lesquels la posologie moyenne s'étend de 300 à 900 mg par jour). Certains patients peuvent voir apparaître un amendement des symptômes dès 6,25 mg par jour (titration progressive de 6,25 mg voire de 12,5 mg par semaine selon les praticiens jusqu'à trouver la dose minimale efficace [150-152-153]). Cependant, les antipsychotiques ne permettent la plupart du temps qu'une amélioration partielle en présence d'idées délirantes. Le traitement par clozapine est soumis à une surveillance stricte (NFS hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement puis de façon mensuelle) du fait du risque rare mais grave d'agranulocytose secondaire, de nombreux praticiens le délaissent au profit de la quetiapine (XEROQUEL) appartenant à la même classe thérapeutique. A noter cependant que ce dernier n'a pas apporté la preuve de son efficacité au cours des études, mais garde l'avantage de ne pas aggraver l'état moteur des patients. La sédation, la prise de poids et l'hypotension orthostatique sont les effets indésirables les plus fréquents de la clozapine.

Les autres antipsychotiques de première comme de seconde génération tels que : l'olanzapine (ZYPREXA), la risperidone (RISPERDAL), la ziprasidone (ZELDOX) ou encore l'aripiprazole (ABILIFY) n'ont pas montrés au fil des essais thérapeutiques d'amélioration significative sur le plan psychiatrique [149-154]. Il est en revanche démontré que ces traitements présentent un risque significatif d'aggravation du syndrome extra-pyramidal jugeant leur utilisation inappropriée dans ce contexte. Cette dégradation sur le plan moteur se combine aux autres effets indésirables connus des antipsychotiques : la sédation, la confusion et la somnolence, l'hypotension orthostatique, la constipation, la rétention aigüe d'urine, la sécheresse buccale (en lien avec les propriétés anti-

cholinergiques de ces molécules), l'allongement du QTc ou encore les complications sur le plan métabolique (diabète, obésité, dyslipidémie). Cette différence majeure sur le plan extra-pyramidal par rapport à la clozapine s'explique sur le plan physiopathologique de par un tropisme d'action moins sélectif au niveau des récepteurs aux monoamines (on peut citer par exemple l'olanzapine qui possède une haute affinité pour les récepteurs 5-HT₂, D₁, D₂, D₃, D₄ H₁ et alpha-1-adrénrgiques) et notamment par l'effet antagonistes au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂, contrairement à la clozapine qui détient une action plus spécifiques à certains récepteurs (D₁, D₃ et D₄ notamment) avec une moindre affinité pour les récepteurs D₂.

L'introduction récente de la pimavansérine, un antipsychotique ayant la propriété d'être un agoniste inverse des récepteurs 5HT_{2A} avec une faible affinité pour les récepteurs 5HT_{2C} et D₂, semble être une alternative intéressante à la clozapine dans cette indication [155-156]. Pour autant ce traitement n'est pour le moment pas disponible en Europe.

L'utilisation d'anticholinestérasiques tels que la rivastigmine et le donepezil peut être discutée dans cette indication s'il existe des troubles neurocognitifs majeurs associés [157-158]. Pour autant ces traitements ne sont plus remboursés depuis 2018. De même l'utilisation d'anti-dépresseur peut être proposée en présence de troubles anxio-dépressifs associés [131-148].

II) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence de la psychose associée à la MP au sein d'une cohorte de patients suivis en consultation au CHU de Rouen.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les manifestations : mineures et majeures
- Analyser les associations entre les caractéristiques cliniques/démographiques et la psychose associée à la MP
- Décrire la prise en charge de la psychose associée à la MP

III) MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique réalisée au sein du Centre Expert Parkinson du CHU de Rouen sur la période du 9 juin 2021 au 6 décembre 2021.

1) Population étudiée

L'ensemble des patients présentant une maladie de Parkinson adressés, pour avis diagnostic ou thérapeutique, ou suivis régulièrement en consultation dans le Centre Expert Parkinson ont été inclus dans l'étude. Les inclusions étaient réalisées de façon consécutive sans limite d'âge quel que soit le stade de la maladie. Les patients qui consultaient pour un autre motif (syndrome parkinsonien atypique, tremblement essentiel, dystonie, tic...) étaient exclus.

2) Recueil des données

Le recueil des données était réalisé de façon prospective par le neurologue du Centre Expert Parkinson au moment de la consultation pour l'ensemble des patients parkinsoniens. Afin d'établir un recueil homogène, un questionnaire avait été établi sur lequel figuraient les informations à collecter. Ces données concernaient non seulement les principales caractéristiques cliniques mais aussi et surtout la description de la psychose et de sa prise en charge le cas échéant. Une attention particulière était portée aux principaux facteurs susceptibles de favoriser la survenue de ces phénomènes.

Les principales **caractéristiques cliniques** recueillies étaient les suivantes :

- Age, sexe
- Age de début et durée d'évolution de la MP
- Phénotype clinique : forme akinéto-rigide ou tremblante
- Stade de Hoehn & Yahr

La recherche des **symptômes suivants** était systématique :

- Fluctuations motrices et dyskinésies
- Troubles du contrôle des impulsions
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- Somnolence diurne excessive
- Syndrome anxio-dépressif
- Démence associée à la MP
- Signes axiaux : chutes
- Hospitalisations récentes ou placement en institution

La présence d'une psychose associée à la MP était recherchée par l'interrogatoire des patients et de leur entourage. Ces manifestations étaient classées suivant la nomenclature :

- Phénomènes mineurs : illusions, sensations de passage ou de présence
- Hallucinations : visuelles, olfactives ou d'autres modalités
- Délire : jalousie, persécution et autres thèmes

L'âge de survenue de ces manifestations était établi tout comme leur caractère vespéral, anxigène, critiqué ou non. La conduite adoptée vis-à-vis de ces symptômes était définie : arrêt ou réduction d'un ou plusieurs traitements, introduction de clozapine ou d'un autre traitement, surveillance/tolérance des troubles.

Le recueil des traitements concernait l'ensemble des thérapeutiques reçues depuis le début de la maladie de la MP jusqu'au jour de la consultation, i.e. L-dopa, agonistes dopaminergiques, anti-cholinergiques, ICOMT, IMAO-B, amantadine, stimulation cérébrale profonde, pompe à apomorphine et pompe à Duodopa. Le recensement concernait également les thérapeutiques associées : anti-dépresseurs, benzodiazépines, anti-cholinestérasiques, clozapine et autres anti-psychotiques. La dose quotidienne d'équivalent de L-Dopa (en mg par jour) et la dose moyenne de clozapine au moment de la consultation étaient calculées.

A l'issue des différentes consultations les données manquantes étaient complétées de façon rétrospective à partir des éléments figurant dans les dossiers médicaux ou par l'interrogatoire des neurologues extérieurs et des médecins traitants.

3) Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs (pourcentage) quand il s'agit de variables qualitatives. Les variables quantitatives quant à elles sont exprimées sous forme de moyenne avec les écarts types.

Nous avons tout d'abord identifié deux groupes : celui des patients psychotiques d'une part et celui des patients non psychotiques d'autre part. Nous avons par la suite distingué parmi les patients psychotiques ceux qui avaient des hallucinations, ceux qui avaient des phénomènes mineurs et ceux présentant des troubles délirants.

Plusieurs analyses comparatives ont été effectuées dans notre études. Nous avons d'abord comparé les caractéristiques des patients psychotiques par rapport aux patients non psychotiques. Des comparaisons ont ensuite été effectuées entre les patients du groupe non psychotiques et les autres groupes individualisés (soit celui des patients avec hallucinations, celui des patients avec phénomènes mineurs et ceux des patients avec délires respectivement). Le test du Chi-2 ou le test de Fischer (si le précédent test n'était pas réalisable) était utilisé pour les variables qualitatives alors qu'un test de Student était utilisé pour les variables quantitatives. Nous considérons qu'il existait une différence significative si le petit p obtenu était inférieur à 0.05. Nous avons eu recours au site BiostaTGV (<http://biostatgv.sentiweb.fr/>) pour l'ensemble des tests réalisés.

IV) RESULTATS

1) Flowchart (Figure 4)

Sur la période du 9 juin 2021 au 6 décembre 2021, **393 patients** ont été vus en consultation spécialisée au sein du Centre Expert Parkinson du CHU de Rouen. **Soixante-dix-huit patients** qui ne présentaient pas une maladie de Parkinson ont été exclus de la population étudiée : 26 patients avec un tremblement essentiel, 17 patients avec un syndrome parkinsonien atypique (5 atrophies multi-systématisées, 1 dégénérescence cortico-basale, 6 paralysies supra-nucléaires progressives, 3 maladies à corps de Lewy et 2 sans diagnostic clairement établi), 1 patient avec un syndrome extra-pyramidal d'origine vasculaire, 6 patients avec des dyskinésies iatrogènes post-neuroleptiques, 9 patients avec une dystonie, 5 patients avec un syndrome de Gilles de la Tourette, 2 patients avec une chorée, 1 patient avec des mouvements anormaux associés à une neuropathie, 1 patient avec un tremblement lié à une sclérose en plaque, 2 patients avec un syndrome cérébelleux, 1 patient avec un PKAN (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration), 1 patient épileptique, 1 patient avec des mouvements anormaux d'origine psychogène et 1 patient qui consultait par crainte d'être atteint d'une maladie de Parkinson du fait d'antécédents familiaux. Par ailleurs, 4 patients ne se sont pas présentés à leur consultation. Finalement, **315 patients** ont été inclus dans l'étude.

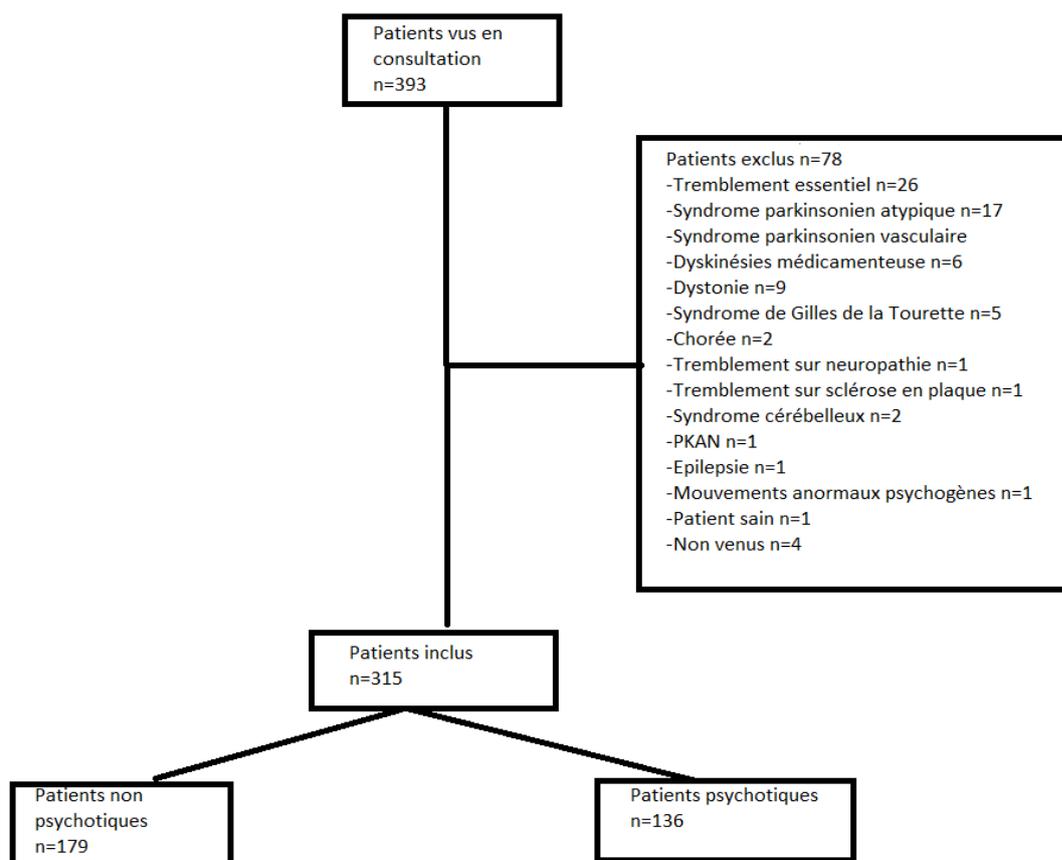


Figure n°4. Flowchart de l'étude

2) Caractéristiques de la population étudiée

Trois cent quinze patients (174 hommes et 141 femmes) âgés en moyenne de $66,5 \pm 9,6$ ans avec un âge de début de la maladie vers $53,6 \pm 12,7$ ans, une durée d'évolution moyenne de la MP de $12,8 \pm 9,6$ ans et un score moyen de Hoehn & Yahr de $2,1 \pm 0,9$ lors de la consultation ont été inclus dans l'étude. Deux cent quarante-huit patients (78,7%) présentaient une forme akinéto-rigide prédominante. Des troubles cognitifs majeurs étaient présents chez 51 patients (16,2%), des troubles du comportement en sommeil paradoxal chez 87 patients (27,6%), une somnolence diurne excessive chez 116 patients (36,8%), un syndrome anxio-dépressif chez 146 patients (46,3%) et des troubles du contrôle des impulsions chez 51 patients (16,2%). La plupart des patients présentaient des complications motrices liées à la L-Dopa, en particulier 210 patients (66,7%) avaient des fluctuations

motrices et 108 (34,3%) patients avaient des dyskinésies. Une symptomatologie axiale était présente chez 119 patients (37,8%) parmi lesquels 97 patients (30,8%) présentaient des chutes et 66 patients (20,9%) une dysautonomie. Douze patients résidaient en institution (3,8%) et 21 (6,7%) patients avaient été hospitalisés récemment.

La **dose moyenne quotidienne des traitements antiparkinsoniens**, exprimée en équivalent dopa, était de $820,9 \pm 539,7$ mg. La durée moyenne de traitement par dopathérapie était de $8,6 \pm 6,9$ ans. Le détail des différents traitements était le suivant : la lévodopa chez 286 patients (90,8%) ; un agoniste dopaminergique chez 259 patients (82,2%) ; un ICOMT chez 102 patients (32,4%) ; un IMAO B chez 74 patients (23,5%) ; l'amantadine chez 59 patients (18,7%) ; une stimulation cérébrale profonde chez 77 patients (24,4%) ; une pompe à Apomorphine chez 29 patients (9,2%) et une pompe à Duodopa chez 5 patients (1,6%). Par ailleurs, les patients recevaient différents traitements : un anticholinergique chez 39 patients (12,4%) ; un antidépresseur chez 112 patients (35,5%) ; une benzodiazépine chez 73 patients (23,2%) ; un anticholinestérasique chez 9 patients (2,8%) ; de la Clozapine chez 19 patients (6%) ou encore d'autres anti-psychotiques comme par exemple de la Quetiapine chez 2 patients (0,6%).

Enfin, **136 patients (43,2%) présentaient ou avaient présenté une psychose associée à la MP**, caractérisée diversement par des phénomènes mineurs, des hallucinations visuelles ou auditives ou des phénomènes délirants, **au cours de leur suivi**.

Les caractéristiques démographiques de la population étudiées sont présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau n°1. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude, n = 315

Caractéristiques	Valeurs
Sexe (Homme/Femme)	174/141
Age	66,5 ± 9,6
Age de début de la maladie	53,6 ± 12,7
Durée maladie (années)	12,8 ± 9,6
Score Hoehn & Yahr	2,1 ± 0,9
Phénotype akinéto-rigide	248 (78,7%)
Placement en institution	12 (3,8%)
Hospitalisation récente	21 (6,7%)
Troubles cognitifs majeurs	51 (16,2%)
TCSP	87 (27,6%)
Somnolence diurne excessive	116 (36,8%)
Syndrome anxio-dépressif	146 (46,3%)
Dysautonomie	66 (20,9%)
Signes axiaux	119 (37,8%)
Dyskinésies	108 (34,3%)
Fluctuations motrices	210 (66,7%)
Chutes récentes	97 (30,8%)
TCI	51 (16,2%)
Dopathérapie	286 (90,8%)
Durée de la dopathérapie (année)	8,6 ± 6,9
LEDD (mg)	820,9 ± 539,7
Agonistes dopaminergiques	259 (82,2%)
ICOMT	102 (32,4%)
IMAO-B	74 (23,5%)
Anti-cholinergiques	39 (12,4%)
Anti-dépresseurs	112 (35,5%)
Benzodiazépines	73 (23,2%)
Anti-cholinestérasiques	9 (2,8%)
Amantadine	59 (18,7%)
Pompe à apomorphine	29 (9,2%)
Pompe à Duodopa	5 (1,6%)
SCP	77 (24,4%)
Clozapine	19 (6%)
Autres anti-psychotiques	2 (0,6%)

TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal ; TCI : Troubles du contrôle des impulsions ; LEDD : Dosa d'équivalent dopa quotidienne ; ICOMT : Inhibiteurs de la cathécol-O-Méthyl-Transférase ; IMAO-B : Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase B ; SCP : Stimulation cérébrale profonde

3) Description de la psychose associée à la MP dans la population étudiée

De manière générale, les manifestations psychotiques présentes dans la population étudiée survenaient à un âge moyen de 66,8 ± 8,3 ans ; elles avaient un caractère vespéral prédominant chez 49 patients (36%) et étaient anxiogènes chez 51 patients (37,5%). Quatre-vingt-quatre patients (61,8%) critiquaient ces manifestations.

La psychose associée à la MP se manifestait le plus souvent par des **hallucinations (98 patients, soit 72%)**, majoritairement visuelles (94 patients, soit 96%) impliquant des personnages (53 patients, soit 56,4%) ou des animaux (39 patients, soit 41,5%). Les personnages étaient la plupart du temps des membres de la famille (conjoint ou enfants). Les animaux aperçus étaient surtout des animaux domestiques comme des chats ou des chiens ; la visualisation d'insectes apparaît en second, plus rarement celle de rongeurs, de serpents ou d'oiseaux. Un seul patient décrivait la visualisation de vaches. Les hallucinations visuelles pouvaient également impliquer d'autres éléments comme des ombres, des fleurs ou des plumes. Par ailleurs, 18 patients (18,4%) présentaient des hallucinations auditives impliquant des sons variés comme des voix humaines, des bruits de voiture ou encore des notes de musique. Un individu isolé décrivait des hallucinations olfactives à type d'odeur de café environnante. L'âge de survenue moyen des hallucinations était de $68,2 \pm 7,7$ ans. Les hallucinations avaient une prédominance vespérale chez 43 patients (43,9%) ; elles étaient anxiogènes chez 46 patients (46,9%) et critiquées par 56 patients (57,1%). Enfin, 43 patients présentaient des hallucinations isolées sans phénomènes mineurs ni idées délirantes associés.

Les **phénomènes mineurs** rapportés par **81 patients (59,5%)** représentaient la deuxième manifestation la plus fréquente de la psychose associée à la MP. Parmi ces patients : 47 (58%) décrivaient des illusions visuelles, 32 (39,5%) des sensations de présence et 29 (35,8%) des sensations de passage. Trente-deux patients présentaient des phénomènes mineurs de façon isolée sans association avec des hallucinations ou des délires. L'âge moyen de survenue de ces phénomènes mineurs était de $65,5 \pm 8,7$ ans. Ces phénomènes mineurs avaient une prédominance vespérale chez 26 patients (31,1%) ; ils étaient anxiogènes chez 26 patients (31,1%) et critiqués par 54 patients (66,7%).

Enfin **21 patients (15,4%)** avaient des **idées délirantes**. Parmi ces patients : 17 (81%) présentaient un délire de persécution, 9 (42,8%) un délire de jalousie, 1 (4,8) patient présentait un délire mégalomane dans un contexte de syndrome de dysrégulation dopaminergique associé à des hallucinations et un phénomène de gambling. Dans ce groupe seuls 2 patients présentaient des idées délirantes isolées sans hallucinations ou phénomènes mineurs associés. L'âge moyen de survenue des idées délirantes était de $64,4 \pm 8,1$ ans. Les idées délirantes avaient une prédominance vespérale chez 8 patients (38,1%) ; elles étaient anxiogènes chez 14 patients (66,7%) et critiquées par 3 patients (14,3%).

Sept patients présentaient de façon concomitante les trois phénotypes de la psychose associée à la MP, i.e. hallucinations, des phénomènes mineurs et idées délirantes.

Le détail des manifestations psychotiques est présenté dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Détail des manifestations psychotiques

Manifestations de la Psychose	n (%)
Hallucinations visuelles	94 (96)
Personnages	53 (56,4)
Animaux	39 (41,5)
Hallucinations auditives	18 (18,4)
Hallucinations olfactives	1 (1)
Illusions visuelles	47 (58)
Sensations de passage	29 (35,8)
Sensations de présence	32 (39,5)
Délire de persécution	16 (81)
Délire de jalousie	9 (42,8)
Autre délire	1 (4,8)

4) Comparaisons des patients avec et sans psychose associée à la MP

a) Population générale des patients psychotiques

Comparativement aux patients sans psychose associée à la MP, **les patients psychotiques** se distinguaient de manière significative sur plusieurs points : un âge plus élevé, une durée d'évolution de la MP plus longue, une plus grande sévérité du handicap moteur (Score Hoehn & Yahr), une prédominance du phénotype akinéto-rigide et des hospitalisations récentes ou un placement en institution plus fréquents. De même, les patients psychotiques présentaient significativement plus troubles cognitifs majeurs, de somnolence diurne excessive, de dysautonomie, de signes axiaux, de dyskinésies, de fluctuations motrices et de chutes récentes. D'autre part, la proportion de patients sous dopathérapie était plus importante dans le groupe psychotique (avec une durée de dopathérapie et des équivalents journaliers de L-Dopa également plus élevés), tout comme celle des patients traités par agonistes dopaminergiques, ICOMT, anti-dépresseurs, benzodiazépines, anti-cholinestérasiques, amantadine, pompe à apomorphine, infusion intra-jéjunale de DUODOPA ou clozapine.

En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de sex-ratio, de fréquence des troubles du comportement en sommeil paradoxal ou de fréquence des troubles du contrôle des impulsions. De même, on observait aucune différence significative en ce qui concerne la prescription d'IMAO-B, d'anti-cholinergiques, d'autres antipsychotiques ou encore la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde.

Les données concernant la comparaison des populations avec et sans psychose sont détaillées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Comparaisons des patients avec et sans psychose associée à la MP

Populations	Non psychotiques (n=179)	Psychotiques (n=136)	p value
Sexe (Homme/Femme)	99/80 (1,2)	75 /61 (1,2)	0,98
Age	63,8 ± 10	70,1 ± 7,8	<0,05
Age de début de la maladie	52,3 ± 13,9	55,2 ± 10,6	0,04
Durée maladie (années)	11 ± 9,5	15,2 ± 9,3	<0,05
Score Hoehn & Yahr	1,8 ± 0,7	2,4 ± 0,9	<0,05
Phénotype akinéto-rigide/tremblant	131/48 (2,7)	117/19 (6,2)	0,006
Placement en institution	3 (1,7%)	9 (6,6%)	0,02
Hospitalisation récente	2 (1,1%)	19 (13,9%)	<0,05
Démence	4 (2,2%)	47 (34,5%)	<0,05
TCSP	44 (24,6%)	43 (31,6%)	0,05
Somnolence diurne excessive	45 (25,1%)	71 (52,2%)	<0,05
Syndrome anxio-dépressif	67 (37,4%)	79 (58,1%)	<0,05
Dysautonomie	21 (11,7%)	45 (33,1%)	<0,05
Signes axiaux	39 (21,8%)	80 (58,8%)	<0,05
Dyskinésies	49 (27,4%)	59 (43,4%)	0,003
Fluctuations motrices	98 (54,7%)	112 (82,3%)	<0,05
Chutes récentes	39 (21,8%)	58 (42,6%)	<0,05
TCI	25 (14%)	26 (19,1%)	0,2
Dopathérapie	152 (84,9%)	134 (95,6%)	<0,05
Durée de la dopathérapie (année)	6,5 ± 5,9	11,5 ± 7,2	<0,05
LEDD (mg)	710,2 ± 558,2	966,7 ± 478,5	<0,05
Agonistes dopaminergiques	137 (76,5%)	122 (89,7%)	0,002
ICOMT	49 (27,4%)	53 (39%)	0,03
IMAO-B	38 (21,8%)	36 (24,5%)	0,3
Anti-cholinergiques	17 (9,5%)	22 (16,2%)	0,07
Anti-dépresseurs	47 (26,3%)	65 (47,8%)	<0,05
Benzodiazépines	27 (15,1%)	46 (33,8%)	<0,05
Anti-cholinestérasiques	1 (0,5%)	8 (5,9%)	0,006
Amantadine	26 (14,5%)	33 (24,3%)	0,03
Pompe à apomorphine	7 (3,9%)	22 (16,2%)	<0,05
Pompe à Duodopa	0	5 (3,7%)	0,01
SCP	40 (22,3%)	37 (27,2%)	0,3
Clozapine	0	19 (13,9%)	<0,05
Autres anti-psychotiques	1 (0,5%)	1 (0,7%)	1

TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal ; TCI : Troubles du contrôle des impulsions ; LEDD : Dosa d'équivalent dopa quotidienne ; ICOMT : Inhibiteurs de la cathécol-O-Méthyl-Transférase ; IMAO-B : Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase B ; SCP : Stimulation cérébrale profonde

Résultats exprimés sous forme d'effectifs (pourcentage) pour les variables qualitatives et sous forme de moyenne avec les écarts types pour les variables quantitatives

Différence statistiquement significative quand $p < 0,05$ (utilisation du test du Chi-2 ou Fischer pour variables qualitative ; utilisation d'un test de Student pour les variables quantitatives)

b) Patients avec hallucinations

Comparativement aux patients sans psychose associée à la MP, les **patients avec hallucinations** se distinguaient de manière significative sur les points identiques à la population générale des patients psychotiques : un âge plus élevé, une durée d'évolution de la MP plus importante, une plus grande sévérité du handicap moteur (Score Hoehn & Yahr), une prédominance du phénotype akinéto-rigide et des hospitalisations récentes ou un placement en institution plus fréquents, une plus grande fréquence des troubles cognitifs majeurs, de somnolence diurne excessive, de dysautonomie, de signes axiaux, de dyskinésies, de fluctuations motrices et de chutes récentes. De même, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de sex-ratio, de fréquence des troubles du comportement en sommeil paradoxal ou de fréquence des troubles du contrôle des impulsions. Les remarques concernant les différents traitements sont également identiques.

c) Patients avec phénomènes mineurs

Des observations similaires sont recueillies en comparant le groupe de **patients avec des phénomènes mineurs** à celui des patients sans manifestations psychotiques à l'exception de la fréquence des placements en institution et du traitement par infusion intra-jéjunale de DUODOPA qui ne diffèrent pas entre les 2 groupes.

d) Patients avec idées délirantes

Comparativement aux patients sans psychose associée à la MP, les **patients avec idées délirantes** se distinguaient de manière significative sur plusieurs points : un âge plus élevé, une plus grande sévérité du handicap moteur (Score Hoehn & Yahr) et des hospitalisations récentes plus fréquentes. De même, les patients avec idées délirantes présentaient significativement plus troubles cognitifs majeurs, de somnolence diurne excessive, de syndrome anxiodépressif, de dysautonomie, de signes axiaux, de fluctuations motrices, de chutes récentes et de troubles du contrôle des impulsions. En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour ce qui concerne le sex-ratio, la durée d'évolution de la MP, le phénotype clinique, la fréquence des troubles du comportement en sommeil paradoxal, des dyskinésies et du placement en institution. D'un point de vue thérapeutique, les patients délirants étaient plus souvent sous dopathérapie (avec une durée de traitement plus longue et des équivalents quotidiens en L-Dopa plus élevés), anti-dépresseurs, benzodiazépines, pompe à apomorphine et clozapine. Par contre, il n'y avait aucune différence

significative entre les deux groupes concernant la prescription des agonistes dopaminergiques, des ICOMT, des IMAO-B, des anti-cholinergiques, des anti-cholinestérasiques, de l'amantadine, de l'infusion intra-jéjunale de DUODOPA, de la stimulation cérébrale profonde et des autres antipsychotiques.

e) Comparaison entre les différents groupes de patients psychotiques

Lorsque l'on compare les patients présentant des hallucinations à ceux présentant des phénomènes mineurs, on constate que les patients ayant des hallucinations sont de façon significative plus âgés, ont une durée de la maladie et de traitement par dopathérapie plus longue, un état moteur plus sévère ainsi que davantage de troubles cognitifs et de chutes que les patients ayant des phénomènes mineurs.

Par rapport aux patients ayant des hallucinations, les patients ayant des délires ont significativement plus de troubles du contrôle des impulsions et sont plus souvent traités par Clozapine. En revanche, les patients ayant des hallucinations sont significativement plus âgés que les patients ayant des délires.

Enfin, les patients présentant des délires sont significativement plus souvent traités par Clozapine que les patients ayant des phénomènes mineurs.

Les données concernant la comparaison des différentes populations sont détaillées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Comparaisons des différentes populations avec et sans psychose.

Populations	Hallucinations (n=98)	Phénomènes mineurs (n=81)	Délires (n=21)
Sexe (Homme/Femme)	51/47 (1,1)	46/35 (1,3)	10/11 (0,9)
Age	71,8 ± 6,8* ^{£§}	68,9 ± 8,4*	68 ± 7,14*
Age de début de la maladie	55,1 ± 11,1	55,6 ± 10,9*	52,8 ± 11,2
Durée maladie (années)	16,9 ± 9,8* [£]	13,5 ± 8,6*	15,2 ± 1,0
Score Hoehn & Yahr	2,65 ± 0,8* [£]	2,3 ± 0,8* [§]	2,8 ± 0,84*
Phénotype akinéto-rigide/tremblant	84/14*	70/11*	19/2
Placement en institution	9 (9,2%)*	4 (4,9%)*	1 (4,8%)
Hospitalisation récente	17 (17,3%)*	10 (12,3%)*	6 (28,6%)*
Démence	43 (43,9%)* [£]	24 (29,6%)*	10 (47,6%)*
TCSP	32 (32,6%)*	28 (34,6%)*	3 (14,3%)*
Somnolence diurne excessive	51 (52%)*	48 (59,2%)*	13 (61,9%)*
Syndrome anxio-dépressif	58 (59,2%)*	46 (56,8%)*	16 (76,2%)*
Dysautonomie	36 (36,7%)*	24 (29,6%)*	9 (42,9%)*
Signes axiaux	66 (67,3%)*	43 (53,1%)*	16 (76,2%)*
Dyskinésies	41 (41,8%)*	38 (46,9%)*	9 (42,9%)*
Fluctuations motrices	82 (83,7%)*	66 (81,5%)*	18 (85,7%)*
Chutes récentes	52 (53,1%)* [£]	29 (35,8%)*	10 (47,6%)*
TCI	14 (14,3%)*	14 (17,3%)*	8 (38,1%)* [¥]
Dopathérapie	98 (100%)*	79 (97,5%)*	21 (100%)*
Durée de la dopathérapie (année)	13,4 ± 7,1* [£]	9,3 ± 5,8*	11 ± 5,5*
LEDD (mg)	964,6 ± 464,5*	991,2 ± 497,3*	1066 ± 499,8*
Agonistes dopaminergiques	86 (87,7%)*	72 (88,9%)*	19 (90,5%)*
ICOMT	39 (39,8%)*	34 (42%)*	10 (47,6%)*
IMAO-B	28 (28,6%)*	20 (24,7%)*	8 (38,1%)*
Anti-cholinergiques	17 (17,3%)*	11 (13,6%)*	2 (9,5%)*
Anti-dépresseurs	47 (47,9%)*	41 (50,6%)*	14 (66,7%)*
Benzodiazépines	38 (38,8%)*	23 (28,4%)*	10 (47,6%)*
Anti-cholinestérasiques	7 (7,1%)*	4 (4,9%)*	0
Amantadine	24 (24,5%)*	20 (24,7%)*	6 (28,6%)*
Pompe à apomorphine	18 (18,4%)*	16 (19,7%)*	8 (38,1%)*
Pompe à Duodopa	3 (3,1%)*	2 (2,5%)*	1 (4,8%)*
SCP	29 (29,6%)*	16 (19,7%)*	5 (23,8%)*
Clozapine	17 (17,3%)*	10 (12,3%)*	9 (42,8%)* ^{£¥}
Autres anti-psychotiques	1 (1%)*	0	0

TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal ; TCI : Troubles du contrôle des impulsions ; LEDD : Dosa d'équivalent dopa quotidienne ; ICOMT : Inhibiteurs de la cathécol-O-Méthyl-Transférase ; IMAO-B : Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase B ; SCP : Stimulation cérébrale profonde

* Statistiquement significatif par rapport à la population sans psychose ($p < 0,05$)

£ Statistiquement significatif par rapport au groupe ayant des phénomènes mineurs ($p < 0,05$)

§ Statistiquement significatif par rapport à la population ayant des délires ($p < 0,05$)

¥ Statistiquement significatif par rapport à la population ayant des hallucinations ($p < 0,05$)

f) Prise en charge de la psychose associée à la MP

De manière générale, le constat d'une psychose associée à la MP pouvait conduire soit à une surveillance simple, soit à un ajustement de traitement, i.e. réduction, arrêt d'un traitement en cours ou introduction d'un traitement antipsychotique.

Le choix de la **surveillance simple** des manifestations psychotiques concernait 59 patients (44,1%) dont 32 (54.2%) présentaient des hallucinations et 41 (69.5%) présentaient des phénomènes mineurs. Parmi ces patients, 8 (13.5%) ressentaient de l'anxiété vis-à-vis de ces manifestations et 48 (81.3%) les critiquaient. Aucun d'entre eux ne présentait des éléments délirants.

Le choix de l'**ajustement de traitement** concernait 77 (55.9%) patients dont 66 patients avec des hallucinations (85,7%) ; 40 patients avec des phénomènes mineurs (51,9%) ainsi que la totalité des patients ayant des délires (27,3%). Parmi ces patients, 43 (55.8%) ressentaient de l'anxiété vis-à-vis de ces manifestations (55,8%) et 36 (46.7%) les critiquaient. Dans la majorité des cas (48 patients, soit 62,3%) **une ou plusieurs classes thérapeutiques ont été arrêtées** : les agonistes dopaminergiques étaient supprimés chez 34 patients (70,8%) ; l'amantadine interrompue chez 6 patients (12,5%) ; la pompe à apomorphine et les anti-cholinergiques ont été stoppés chez 5 patients (10,4%) ; les ICOMT, les IMAO-B et les anti-dépresseurs ont été supprimés chez 2 patients (4,2%). Chez un patient présentant des hallucinations visuelles, l'atarax a été arrêté en complément de l'arrêt des agonistes dopaminergiques.

La **réduction de posologie d'une ou plusieurs classes thérapeutiques** a été effectuée chez 34 patients (44,1% du groupe ou les manifestations n'étaient pas tolérées) : les agonistes dopaminergiques étaient réduits chez 29 patients (85,3%) ; le débit de l'apomorphine sous cutanée a été diminuée chez 4 patients (11,8%) ; les doses d'ICOMT et de l'amantadine ont été réduites 3 patients (8,8%) ; les anti-dépresseurs et la Lévodopa chez 2 patients (5,9%).

Un **traitement antipsychotique par clozapine** a été instauré chez 25 patients (32,5%) avec une dose moyenne de 27 mg par jour (dose minimale de 12,5 mg par jour et dose maximale de 100 mg par jour). Parmi ces patients : 23 (92%) présentaient des hallucinations, 13 (52%) avaient des phénomènes mineurs et également 13 (52%) patients présentaient des délires.

Au terme de ces différents ajustements, 37 (48%) patients ont vus les manifestations psychotiques totalement disparaître ; 31 (40,2%) patients étaient améliorés de façon partielle ; 7 (9,1%) patients n'ont vu aucune modification. Chez 2 patients (2.6%), l'évolution des troubles n'était pas connue (patient non revu en consultation à la suite de ces différentes prises en charge).

Chez ceux ayant vus les troubles disparaître : 29 (78,4%) avaient des hallucinations, 20 (54%) patients présentaient des phénomènes mineurs et 8 (21,6%) avaient des délires.

On constate que parmi les patients qui se sont partiellement améliorés : 30 (96,8%) patients avaient des hallucinations, 15 (48,4%) présentaient des phénomènes mineurs et 8 (25,8%) avaient des délires.

Enfin nous n'avons observés aucune amélioration chez 5 (71,4%) patients ayant des hallucinations, 4 (57,1%) patients avec des phénomènes mineurs et également 4 (57,1%) patients présentant des délires.

V) DISCUSSION

1) Synthèse des résultats

Dans ce travail nous avons recueilli de manière prospective l'ensemble des manifestations psychotiques présentes chez 315 patients parkinsoniens suivis en consultation dans le Centre Expert Parkinson du CHU de Rouen sur le second semestre 2021. Dans cette population, la prévalence de la psychose associée à la MP était de 43% avec un âge moyen de survenue de 67 ans. Les manifestations les plus fréquentes étaient les hallucinations (72%) suivies des phénomènes mineurs (59,5%) et des idées délirantes (15,4%). Elles prédominaient de manière vespérale et généraient une anxiété dans environ un tiers des cas ; elles étaient critiquées par environ 62% des patients. En comparaison des patients sans psychose, les patients psychotiques étaient plus âgés avec une maladie plus avancée souvent compliquée de troubles cognitifs majeurs, d'une somnolence diurne excessive, d'un syndrome anxio-dépressif, de signes axiaux et de complications motrices. Dans notre population, la prise en charge de la psychose associée à la MP a consisté à une surveillance simple dans 44% des cas, à un ajustement du traitement dans 56% des cas et à l'introduction d'un antipsychotique (clozapine) dans 32 % des cas. Ces prises en charges se sont accompagnées d'une disparition de la psychose dans presque la moitié des cas et d'une amélioration partielle dans 40 % des cas.

La population de notre étude était exclusivement constituée de patients parkinsoniens suivis en consultation. Ce point distingue notre travail des précédents qui ont évalué la psychose associée à la MP dans des populations plus larges incluant généralement des patients à la fois suivis en consultation ou hospitalisés dans des centres spécialisés des pathologies du mouvement [159-160]. Par conséquent, notre population aurait pu être moins sévère que celles des travaux précédents. Cependant, les caractéristiques de nos patients, c'est-à-dire l'âge, la durée d'évolution et la sévérité de la maladie, la forme prédominante akinéto-rigide, sont assez similaires à celles décrites dans la majorité des études [86-161]. De plus, nous avons lors de notre recueil recherché si les patients avaient été hospitalisés récemment et s'ils résidaient en institution. La présence de l'un de ces deux éléments chez l'un de nos sujets constituait un indice sur la sévérité de leur maladie. Dans notre étude : 6,7% des patients avaient été hospitalisés récemment et 3,8% vivaient en institution. Par ailleurs, nous avons été le plus exhaustifs possible pour notre recueil de données concernant les caractéristiques des patients étudiés. Notamment, nous avons inclus des patients bénéficiant des traitements de seconde ligne tel que la stimulation cérébrale profonde, ce qui est rarement indiqué dans la littérature traitant de la psychose associée à la MP. De même, nous avons évalué l'ensemble des patients de façon consécutive sans limite d'âge quel que soit le stade de la maladie, alors que certains auteurs ont choisi d'exclure les patients qui présentaient des troubles cognitifs ou des troubles du contrôle des impulsions [80-163]. Il

est vraisemblable que ces études concernant des populations plus restreintes aient sous-estimé la prévalence de la psychose, en particulier en excluant les patients ayant des troubles cognitifs majeurs (qui constituent un facteur de risque important [88-89]). Enfin, l'effectif de notre population (315 patients) supérieur à la plupart des études antérieures, 245 dans le travail de Aarsland et al [164] ou encore 216 dans l'étude de Fénélon et al [161], constitue un point remarquable de notre recueil en ce sens qu'il renforce la puissance statistique de nos analyses.

Les nombreuses études qui ont évalué la prévalence de la psychose associée à la MP ont utilisé des méthodologies variées. En effet, cette entité désigne une combinaison variable de manifestations comprenant les illusions, les hallucinations et les délires. C'est pourquoi, la plupart des auteurs ont souvent concentré leur recueil sur un aspect unique et précis tels que les illusions [61], les phénomènes mineurs [64-81], les hallucinations visuelles [160-167] ou auditives [69], les idées délirantes [73]. D'autres regroupaient les hallucinations et les phénomènes mineurs au sein d'un même groupe homogène alors que des différences notables existent entre les deux phénomènes [84]. En outre, les critères retenus pour définir la psychose variaient considérablement suivant les séries. Dans notre travail, nous avons choisi les critères proposés en 2007 par Ravina [58]. Ces derniers incluent l'ensemble des manifestations depuis les illusions jusqu'au délire, permettant ainsi d'évaluer la prévalence globale de la psychose. Ainsi, nous avons pu non seulement évaluer la psychose dans sa globalité mais aussi distinguer les différents phénotypes psychotiques rencontrés en pratique clinique (« phénomènes mineurs », hallucinations et délires). D'autre part, la majorité des patients parkinsoniens qui présentent des troubles psychotiques ne les rapportent généralement pas spontanément car ces phénomènes sont souvent transitoires et non anxiogènes [16]. Par conséquent, l'expérience et l'implication du clinicien demeure un enjeu majeur dans le dépistage et la prise en charge de ces troubles. Dans ce travail, le recueil des données était réalisé de façon prospective par le neurologue du Centre Expert Parkinson au moment de la consultation pour l'ensemble des patients parkinsoniens. Afin d'établir un recueil homogène, un questionnaire avait été structuré sur lequel figuraient les informations à collecter, en particulier la description de la psychose et de ses principaux facteurs de risque. Par conséquent, nous avons pu recenser l'ensemble des phénomènes présents au moment de la consultation ou antérieurement sans limite de temps contrairement à certaines études qui avaient défini une période de recueil sur la semaine précédente [164-165]. Cette procédure nous a permis de mesurer une prévalence de la psychose associée à la MP (43%) comparable à celle qui est rapportée dans la littérature, étant entendu que les valeurs oscillent considérablement, entre 16 et 74%, en fonction de la méthodologie adoptées [77-78-79]. Il est indéniable que la prévalence de la psychose retrouvée dans notre étude aurait été moins importante si nous nous étions astreints à rechercher les manifestations psychotiques apparus durant une période limitée. En effet les symptômes bien que récurrents sont parfois transitoires, certaines ont pu d'ailleurs être maîtrisées par le passé via une intervention thérapeutique. Pour rappel en suivant les critères de Ravina [59] les symptômes devaient

exister depuis au moins un mois et hors contexte médico-chirurgical intercurrent. Au sein de notre recueil, deux patients ont présenté des troubles compatibles avec ceux de la psychose associée à la MP au décours d'un geste chirurgical : le premier dans les deux premiers jours suivant la pose d'une stimulation cérébrale profonde, le second dans les suites d'une prostatectomie. Chez ces deux sujets les troubles se sont spontanément amendés par la suite, il n'y a pas eu de récurrence ultérieure. Par conséquent, il nous était impossible de les considérer comme psychotiques. Les manifestations psychotiques présentes dans la population étudiée survenaient à un âge moyen de 67 ans. Dans ce groupe de patients psychotiques, nous avons recueilli que la majorité étaient capable de critiquer leurs symptômes et qu'ils ne les considéraient pas comme anxiogènes. Ces données sont concordantes avec celle des travaux précédents [65]. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de franche prédominance vespérale des troubles psychotiques alors qu'elle est classiquement décrite [58]. Cette discordance pourrait être liée au fait que nous avons considéré la psychose dans son ensemble alors que cette caractéristique semble plus importante chez les patients avec hallucinations visuelles. Cette hypothèse semble corroborée par le fait que 44% des patients avec hallucinations visuelles dans notre série décrivaient une prédominance vespérale. De plus, la majeure partie des patients inclus présentaient ou ont déjà présentés plusieurs symptômes différents de la psychose associée à la MP de façon concomitante ou différée (« phénomènes mineurs » et hallucinations par exemple). Cet aspect souligne l'hétérogénéité de la psychose associée à la MP ainsi que la difficulté à classer les différents phénotypes cliniques de façon stricte, ces derniers étant souvent associés entre eux.

A l'instar des études précédentes nous avons rapporté que les hallucinations (en particulier visuelles [85]) et les phénomènes mineurs constituaient les manifestations les plus fréquentes [63-81]. Les hallucinations visuelles étaient isolées dans 44% des cas et concernaient sans surprise des personnages ou des animaux. Dans plusieurs études précédentes, les auteurs ne recensaient que les hallucinations visuelles (au détriment des autres modalités comme les hallucinations auditives) tandis que d'autres excluaient de leur population d'intérêt les patients ayant des troubles cognitifs ou un syndrome démentiel. Par conséquent, il est vraisemblable que la prévalence des hallucinations était sous-estimée [132]. Dans ce travail, nous avons considéré l'ensemble des modalités et retrouvé quasiment 20% des patients hallucinés avec des manifestations auditives. Cette valeur rejoint celle de certaines études qui évaluent leur fréquence à 22% [65]. Par ailleurs, nos résultats confirment la rareté des hallucinations olfactives qui ne concernaient qu'un unique patient alors qu'elles étaient recherchées de manière systématique. Les phénomènes mineurs présents chez environ 60% des patients psychotiques étaient rarement isolés, peu anxiogènes et parfaitement critiqués. Ils étaient caractérisés par des illusions visuelles (58%) et plus rarement par des sensations de présence (39%) ou de passage (36%). La fréquence élevée des phénomènes mineurs semble cohérente avec la durée d'évolution de la maladie de la population étudiée puisque ces phénomènes sont rapportés chez 50%

des patients dès les premières années avec une recrudescence au cours de l'évolution de l'affection dégénérative [168]).

Dans notre population, les troubles délirants étaient les manifestations les moins fréquentes (15%) du spectre de la psychose associée à la MP. Cette fréquence est en accord avec une étude qui estime la fréquence des idées délirantes entre 16 et 47% [169]. Les mécanismes étaient fidèles aux descriptions habituelles, c'est-à-dire le plus souvent un délire de persécution (81% des sujets délirants) suivi du délire de jalousie (43%). Ces idées délirantes étaient le plus souvent associées à des hallucinations ou à des phénomènes mineurs. Elles étaient rarement critiquées et le plus souvent anxiogènes. Il n'existait pas de prépondérance des idées délirantes en fonction du sexe alors que certaines études rapportent une fréquence plus élevée des délires de jalousie chez les hommes [170]. Cette tendance à la plus grande représentation masculine chez les patients délirants s'observe également hors du cadre la maladie de Parkinson. C'est en particulier le cas dans les troubles délirants persistants ayant pour thème la jalousie qui est plus fréquent chez les hommes (également favorisés par un contexte alcool-dépendant [171-172]). Les syndromes délirants associés à la MP peuvent survenir précocement, en particulier chez les sujets avec un début précoce de la maladie, traités par agonistes dopaminergiques, avec des troubles du contrôle des impulsions voire un syndrome de dysrégulation dopaminergique, sans trouble cognitif [70]. Dans ces cas, ils sont généralement isolés sans autre manifestation psychotique. Dans notre cohorte, seuls 2 patients présentaient des idées délirantes sans autres symptômes psychotiques associés. Il s'agissait de patients plus jeunes que la moyenne ayant débuté leur maladie avant soixante ans présentant l'un et l'autre un délire de jalousie. Ces deux patients étaient traités par agonistes dopaminergiques. La réduction du traitement par agoniste pour l'un et son arrêt pour l'autre ont permis une amélioration jugée satisfaisante des troubles délirants.

De nombreux facteurs de risques de survenue de troubles psychotiques associés à la MP ont été rapportés. Cependant il faut souligner que la plupart des études ne font pas la distinction entre les phénomènes mineurs/hallucinations et idées délirantes au sein du spectre des psychoses parkinsoniennes [84] si bien qu'il n'est pas toujours possible de distinguer de façon claire, isolée et précise les facteurs de risques de chaque phénotype clinique. Cependant, les différentes manifestations (des illusions aux délires) semblent plus fréquemment associées à âge avancé, une plus grande sévérité sur le plan moteur avec davantage de fluctuations motrices, de troubles neuro-cognitifs, de somnolence diurne, de syndrome anxio-dépressif, de dysautonomie et des doses de traitements dopaminergiques plus élevées [84-89-92]. En effet, il existe un continuum entre les diverses manifestations de la psychose, les phénomènes mineurs apparaissant dès les stades précoces alors que les hallucinations et les idées délirantes sont plus fréquentes avec la progression de la maladie [100]. Cette idée de continuum rejoint la théorie de Braak [6] selon laquelle plus le processus « synucléiopathique » avance, plus la maladie progresse sur le plan moteur et non moteur avec apparition de symptômes tels

que les troubles cognitifs ou psychotiques [7]. Dans notre cohorte de patients suivis en consultation, nous avons observé que ceux qui présentaient une psychose dans sa définition globale (phénomènes mineurs, hallucinations et délires) étaient plus âgés avec une forme plus avancée de leur maladie associée à un handicap moteur plus sévère. De plus, nous avons retrouvé une fréquence plus élevée de forme akinéto-rigide, de troubles cognitifs majeurs, de somnolence diurne excessive, de dysautonomie, de signes axiaux, de complications motrices et de chutes récentes. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature [88-93-94]. A ce jour aucune association statistique n'a été retrouvée entre la prédominance du syndrome akinéto-rigide et la psychose n'a pu être identifiée à ce jour. Cependant la prédominance du syndrome akinéto-rigide chez nos patients psychotiques reflète un état moteur et plus généralement un stade de la maladie plus sévère que ceux n'ayant pas de troubles psychotiques. De même, nous avons recueilli que les patients psychotiques étaient plus souvent hospitalisés ou placés en institution. Cette observation est cohérente puisque la présence de psychose associée à la MP est souvent associée à des troubles cognitivo-comportementaux ayant un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient et de l'aidant rendant le maintien à domicile difficile [57-87]. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes pour ce qui concerne le sex-ratio, la fréquence des troubles du comportement en sommeil paradoxal et des troubles du contrôle des impulsions.

D'autre part, nous avons observés que les patients psychotiques recevaient ou avaient reçu davantage de traitement que les patients sans psychose. En particulier, nous avons recueilli qu'ils étaient traités par des doses d'équivalents journaliers de L-Dopa plus élevés depuis une plus longue durée. Dans l'ensemble, ils avaient également été plus souvent exposés à la prescription d'agonistes dopaminergiques, d'ICOMT, d'antidépresseurs, de benzodiazépines et d'amantadine. Le recours à la pompe à Apomorphine ou à la pompe à Duodopa était également plus fréquent dans ce groupe alors qu'il n'y avait pas de différence pour le traitement par la stimulation cérébrale profonde. En outre, ces patients étaient plus souvent traités par anti-cholinestérasiques et clozapine. Les traitements anti-parkinsoniens sont considérés comme un facteur de risque majeur de survenue troubles psychotiques [96] même si des phénomènes mineurs ont été décrits chez des patients non traités [98]. Cependant, les experts s'accordent sur le fait que la plupart des traitements antiparkinsoniens (levodopa, agonistes dopaminergiques, ICOMT et IMAO-B) constituent un facteur prédisposant voire aggravant des troubles psychotiques [96-97]. D'autre part, si nous considérons que les patients avec psychose sont souvent plus âgés avec une forme plus ancienne, il paraît logique qu'ils aient reçu davantage de traitement au cours des années précédentes. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la psychose et le traitement par stimulation cérébrale profonde. Ce résultat pourrait être lié aux critères stricts de sélection des patients orientés vers le traitement chirurgical, i.e. patients plus jeunes (moins de soixante-dix ans) et dénués de troubles cognitifs [47-48]. A l'inverse, nous avons retrouvé une

association entre les traitements par pompe à Apomorphine ou à Duodopa qui sont des traitements de seconde ligne qui peuvent être proposés aux patients récusés pour la SCP.

Par ailleurs, la comparaison des différents phénotypes de psychose entre eux révèle que les patients ayant des hallucinations sont globalement plus âgés que ceux ayant des phénomènes mineurs ou des délires. De même, les patients avec hallucinations présentent une durée de la maladie et de traitement par la dopathérapie plus longue, un handicap moteur plus sévère, des troubles cognitifs et des chutes plus fréquents que ceux qui rapportent des phénomènes mineurs. Ces résultats corroborent l'hypothèse du continuum entre les différentes manifestations psychotiques évoqué précédemment. Les patients ayant des éléments délirants ont davantage de troubles du contrôle des impulsions que ceux ayant des phénomènes mineurs. Enfin, ils sont naturellement plus souvent traités par Clozapine que les autres patients avec psychose. L'utilisation plus fréquente de la Clozapine chez les patients ayant des délires tous thèmes confondus s'explique assez facilement par les possibles conséquences physiques, psychiques et médico-légales pouvant en découler pour le patient et son entourage [56-57]. D'une part, ces troubles sont volontiers plus anxiogènes et envahissants. D'autre part, ces manifestations peuvent rarement être dissimulées comme ce que l'on peut parfois observer avec les « phénomènes mineurs » et les hallucinations.

Bien qu'il n'existe pas de recommandations officielles, la prise en charge de la psychose associée à la MP demeure assez stéréotypée et fait largement consensus [147-148]. Dans notre cohorte, une surveillance rapprochée et attentive était proposée dans 44% des cas, en particulier chez les patients qui présentaient des hallucinations (54%) et des phénomènes mineurs (69%) non anxiogènes et bien critiqués. Cette attitude est habituellement recommandée à condition d'expliquer les phénomènes au patient et à son entourage [148]. L'évaluation régulière aux cours des consultations suivantes permet de rechercher une éventuelle aggravation, telle qu'une anxiété ou l'apparition d'idées délirantes, qui pourrait conduire à des ajustements de traitement.

Une prise en charge spécifique a été requise pour les autres patients (56%). Ces derniers présentaient le plus souvent des hallucinations (85%) ou des phénomènes mineurs (52%) anxiogènes et inconstamment critiqués. De même, des modifications thérapeutiques ont été réalisées pour l'ensemble des patients délirants. Les ajustements concernaient généralement la diminution (62%) ou l'arrêt (44%) d'une ou plusieurs molécules. Les agonistes dopaminergiques étaient la cible préférentielle de ces modifications dans la majorité des cas (réduction dans 85% et arrêt dans 71% des cas). Ces allègements de prescription sur un ou plusieurs des traitements relatifs ou non à la prise en charge de la MP sont classiquement proposés lorsque les manifestations deviennent anxiogènes [30-55]. Dans notre étude ainsi que dans la littérature, les agonistes dopaminergiques sont les plus concernés par ces ajustements thérapeutiques [102]. Comme pour les TCI [42-43] la réduction ou l'arrêt de l'agoniste dopaminergique permet une amélioration des troubles. Il est généralement

conseillé de réduire progressivement le traitement afin d'éviter d'éventuelles complications de sevrage [173]. Dans un tiers des cas, le recours à un antipsychotique, le plus souvent la clozapine, a été nécessaire. Il s'agissait de l'ensemble des patients délirants mais aussi d'individus présentant des hallucinations (92%) ou des phénomènes mineurs (52%) anxiogènes persistants malgré la réduction ou l'arrêt de traitement. La dose moyenne prescrite était de 27 mg par jour, oscillant entre 12,5 mg et 100 mg par jour. Dans la majorité des cas, la posologie était faible avec un effet rapide et remarquable sur les symptômes comme elle est décrite dans la littérature [150-152-153]. La Clozapine demeure l'antipsychotique de référence dans cette indication, c'est pourquoi le choix d'une alternative telle que la quetiapine est demeuré très minoritaire [149]. Ces différents ajustements ont permis d'améliorer la symptomatologie chez la majorité des patients avec hallucinations et la plupart des patients avec des manifestations mineures.

2) FORCES ET FAIBLESSES

Ce travail original, réalisé sur une population de patients suivis régulièrement en consultation, rappelle que la psychose associée à la MP est fréquente. L'interrogatoire orienté permet de recenser de nombreux symptômes souvent méconnus par l'entourage du patient. L'identification des différentes manifestations est cruciale car elle constitue un indice de l'état cognitif sous-jacent. En outre, elle permet d'anticiper les ajustements de traitement afin d'éviter l'aggravation ou la recrudescence des manifestations dont on sait qu'elles ont des conséquences majeures sur la qualité de vie. Par ailleurs, nous avons pu confronter notre pratique quotidienne de prise en charge à celle de la littérature. Le recours à la clozapine prescrite à des doses modérées ne doit pas être source d'inquiétude car son efficacité est indéniable, en particulier sur les hallucinations, alors que les effets indésirables demeurent rares.

Les limites de notre étude résident principalement dans son caractère monocentrique et dans le choix d'un questionnaire non validé pour le recueil des données concernant la psychose. Cette méthodologie a pu être à l'origine d'un biais d'évaluation subjective de la part de l'examineur. Par ailleurs, de nombreux patients se présentaient seul en consultation. Par conséquent, lors de l'interrogatoire concernant l'ensemble de l'histoire de la maladie, il est vraisemblable que certains patients ont pu oublier des épisodes psychotiques antérieurs ou même désirer dissimuler des événements. Cet écueil a pu concerner quelques nouveaux patients ; cependant, le neurologue avait accès au dossier des patients suivis depuis plusieurs années dans le centre afin de combler d'éventuels oublis. D'autre part, bien que nous disposions d'un échantillon de patients conséquent, nous n'avons retrouvé que 21 patients ayant des éléments délirants. Cette valeur est concordante avec les données de la littérature (les délires étant en pratique clinique la manifestation de la psychose associée à la MP la moins fréquente) ; toutefois, ce faible effectif réduisait la puissance statistique pour l'étude de ce sous-groupe. De même, nous avons souhaité comparer les caractéristiques des différents phénotypes psychotiques entre eux. De nombreux patients présentaient de façon simultanée plusieurs manifestations de la psychose associée à la MP limitant ainsi la validité de telles comparaisons. Enfin, la méthodologie adoptée pour notre étude ne nous permettait pas de réaliser de modèle prédictif ou d'identifier des facteurs de risque. En effet, la sélection de cas prévalent ne nous permettait seulement que la description d'associations statistiques transversales.

VI) CONCLUSION

Cette étude confirme la prévalence élevée de la psychose associée à la MP, en particulier chez les patients plus âgés qui présentent une forme avancée et sévère de la maladie. Elle confirme également le lien établi entre les doses des traitements dopaminergiques et la survenue de ces manifestations. Par conséquent, elle souligne l'importance d'un interrogatoire minutieux au moment de chaque consultation pour dépister les symptômes même mineurs susceptibles d'évoluer vers un syndrome délirant. Enfin, cette étude de pratique démontre que l'ajustement des traitements et/ou le recours à un antipsychotique validé, en l'occurrence la clozapine, permet de contrôler les symptômes dans la majorité des cas.

Cependant, la méthodologie choisie dans ce travail n'était pas adaptée pour la détermination de facteurs de risque associés à la psychose. Certains d'entre eux liés à la survenue des hallucinations et de phénomènes mineurs sont bien connus alors qu'il existe peu de données concernant les troubles délirants. Une évaluation précise de cette population pourrait constituer une prolongation de ce travail. De même, nous avons constaté que la réponse aux ajustements thérapeutiques était variable en fonction de la manifestation psychotique. Nous avons également convenu qu'il existait un continuum dans l'expression de la psychose. Par conséquent, nous pourrions évaluer si la prise en charge précoce, notamment le recours à la clozapine, serait susceptible de prévenir l'évolution vers les manifestations les plus sévères souvent synonymes d'une institutionnalisation.

VII) SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003 ; 348(14) : 1356-1364.
2. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. Juin 2006 ; 5(6) : 525-535.
3. Raza C, Anjul R and Shakeel NUA. Parkinson's disease : Mechanisms, translational models and management strategies. *Life sciences*. 2019 ; 226 : 77-90.
4. R.K. Chaturvedi, M.F. Beal, Mitochondrial approaches for neuroprotection, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147 (2008) 395–412.
5. V. Dias, E. Junn, M.M. Mouradian, The role of oxidative stress in Parkinson's disease, *J. Park. Dis.* 3 (4) (2013) 461–491.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen ENH and Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003 ; 24 : 197-211.
7. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H and Del Redici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* (2004) 318 : 121–134.
8. Braak H, Rüb U, Gai WP and Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease : possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* (2003) 110 : 517–536.
9. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, Van Wezel RJA and Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2017 Feb 13, 8 :37.
10. P. Maiti, J. Manna, G.L. Dunbar, Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease : targets for potential treatments, *Translational neurodegeneration* 6 (1) (2017) 28.
11. X. Zeng, et al., Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease, *Front. Aging Neurosci.* 10 (2018) 109.
12. C. Arkinson, H. Walden, Parkin function in Parkinson's disease, *Science* 360 (6386) (2018) 267–268.
13. Y. Tong, et al., Loss of leucine-rich repeat kinase 2 causes impairment of protein degradation pathways, accumulation of alpha-synuclein, and apoptotic cell death in aged mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (21) (2010) 9879–9884.
14. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;275:321-8.
15. Tagliavini F, Pillen G, Bouras G, Constantidinis J. The basal nucleus of Meynert in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1984;69:20-8
16. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;288:213-8.
17. Jankovic J. Parkinson's disease : clinical features and diagnostic. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2008 ; 79 : 368-376.
18. Reich SG and Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):337-350.
19. Hayes MT. Parkinson's disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019 Jul;132(7):802-807.
20. Beitz JM. Parkinson's disease : a review. *Frontiers in Bioscience*.6 (2014) 65-74.
21. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London : Whittingham and Rowland; 1817.
22. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2019 Jul; 18 (7): 697-708.
23. Chaudhuri KR, Healy DG and Shapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*. 2006 March; 5: 235-245.

24. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*. 2016 Jan; 22 (5): 119-122.
25. Schapira AHV, Chaudhuri KR and Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurisci*. 2017 Jul; 18 (7): 435-450.
26. Armstrong RA. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*. 2017 (134) : 921-946.
27. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ and Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 2016 Nov 1 ;139(11) : 2827-2843.
28. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2010; 25: 98-103.
29. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS and Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 1986; 1 (1): 45-9.
30. Ruth B Schneider, Julia Iourinets, Irene H Richard. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Management* 2017 Dec;7(6):365-376.
31. Zeyad T Sahli, Frank I Tarazi Pimavanserin : Novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2018 Jan;13(1):103-110.
32. Stefani A and Högi B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):121-128.
33. Schrempf W, Brandt MD, Storch A and Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2014 (4) : 211-221.
34. Manyovani S, Smith SS, Gordon R and O'Sullivan JD. *Journal of Sleep Research*. 2018 Jun;27(3).
35. Palma JA and Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease. *Clinical geriatric medicine*. 2020 Feb; 36 (1): 53-67.
36. Tysnes OB and Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017 Aug; 124 (8): 901-905.
37. Ahlskog JE, Muenter MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 16:448–458.
38. Franke C and Storch A. Non motor fluctuations in Parkinson's disease. *Int rev neurobiol*. 2017; 134: 947-071
39. Tran TN, N Vo TN, Frei K and Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Aug;125(8):1109-1117.
40. Salomon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P and Véscei L. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 May;127(5):821-829
41. Wood LD. Clinical review and treatments of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs aging*. 2010 ; 27 (4) : 295-310.
42. Lizarraga K, Fox SH, Strafella A and Lang AE. Hallucinations, delusions and impulse control disorders in Parkinson disease. *Clinical and Geriatry Medecine*. 2020 (36) : 105-118.
43. Weintraub D and Claassen DO. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*. 2017;133:679-717.
44. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. Oct 18 2012(376).
45. Kogan M, McGuire M and Riley J. Deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurosurgery Clinical N Am*. 30 (2020) 137-146.
46. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Rajesh P et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304.
47. Appleby BS, Duggan PS, Regenber A and Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation : a meta-analysis of ten years experience. *Movements Disorders*. 2007 ; 22 (12) : 1772-1728.
48. Anderson KE and Mullins J. Behavioural changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2003; 3: 306-313.

49. S Ruggieri, F Stocchi, A Carta, A Agnoli. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989 Mar 11;1(8637):566
50. Nyholm D. Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep; 18 (8): 916-29.
51. Wirdefeldt K, Odin P and Dag Nyholm D. Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drug*. 2016 May;30(5):381-404.
52. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzone MG, Zibetti M and Lopiano L. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Movement disorders clinical practice*. 2019; 6 (2): 96-103.
53. Loens S, Chorbazhieva E, Kleimann A, Dressler D and Schrader C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav*. 2017 Apr ; 7;7(5)
54. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease : evidence from a multicenter study. *Movement disorders*. 2013 ; 28 (10) : 1391-97.
55. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V and Bruschini H. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurology and urodynamics*. 2016 ; 35 : 551-563.
56. Kulick CV, Montgomery KM, Nirenberg MJ. Comprehensive identification of delusions and olfactory, tactile, gustatory, and minor hallucinations in Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;54:40–45.
57. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T and Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease ? A prospective population-based long-term study. *Neurology* (2010) 75 :1270-1276.
58. elon.G, Alves.G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 289 (2010) : 12-17.
59. Ravina B ,Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Diane Murphy D and al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1061-8.
60. Bhattacharya A, Lenka A, Stezin A, Kamble N, Kumar PP. Overview of sleep disturbances and their management in Parkinson plus disorders. *J Neurol Sci*, 2020 Aug 15;415:116891.
61. Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, et al. Defining visual illusions in Parkinson's disease: kinetopsia and object misidentification illusions. *Park Relat Disord* 2018;55:111–116.
62. Ebersbach G. An artist view of drug-induced hallucinosis. *Mov Disorders*. 2003 Jul; 18 (7): 833-4
63. Kasahara H, Tsumura M, Kada H, et al. Perspectives on phantom boarder symptom. *Psychogeriatrics* 2005;5:103–107.
64. Abhishek Lenka, Javier Pagonabarraga, Pramod Kumar Pal, DM,Helena Bejr-Kasem, and Jaime Kulisvesky. Minor hallucinations in Parkinson's disease : a subtle symptom with major clinical. *Neurology* 2019;93:1-8.
65. Ruth B Schneider, Julia Iourinets, Irene H Richard. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Management* 2017 Dec;7(6):365-376.
66. Clegg BJ, Duncan GW, Khoo TK, Barker RA, Burn DJ, Yarnall AJ, Lawson RA. Categorising visual hallucinations in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(3):447-453.
67. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG and Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease : a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 ; 76 (12) :840-848.
68. Fénelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249: 1699–703.
69. Eversfield CL, Orton LD (2018). Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 1–12 ;
70. Warren N, O'Gorman C, Hume Z, Kisely S, Siskind D (2018). Delusions in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *Neuropsychol Rev* 28(3):310–316

71. De Michele G, Palmieri GR, Pane C, Dello Iacovo CDP, Perillo S, Saccà F et al. Othello syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and report of a case series. *Neurological Science*. 2021 Jul;42 (7):2721-2729.
72. Kingham M, Gordon H (2004) Aspects of morbid jealousy. *Adv Psychiatr Treat* 10:207–215
73. Moro A, Munhoz RP, Moscovich M, Arruda WO and Teive HAG. Delusional misidentification syndrome and other unusual delusions in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* (2013) 19 : 751-754.
74. Groth CL, Pusso A, Sperling SA, Huss DS, Elias JW, Wooten F et al. Capgras syndrome in advanced Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Spring 2018;30(2):160-163.
75. Davis JL, Kurek JA, Sethi KD and Morgan JC. Delusional infestation in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Mar 31;4(1):111-115
76. Stefanis N, Bozi M, Christodoulou C, Douzenis A, Gasparinatos G, Stambouli E et al. Isolated delusional syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*. 2010 ; 16 : 550-2.
77. McNamara P and Durso R. Reversible pathology jealousy (Othello syndrome) associated with Amantadine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (July-September 1991) 4: 157-159.
78. Chang A and H.Fox S. Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathology and management. *Drugs* 2016;76:1093–1118.
79. Sanchez-Ramos JR ; Ortoll R and Paulson GW. Visual hallucinations associated with parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996 Dec ; 53 (12) : 1265-8.
80. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based parkinson disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Feb;20(2):123-32.
81. H Bejr-Kasem, F Sampedro, J Marín-Lahoz, S Martínez-Horta, J Pagonabarraga, J Kulisevsky. Minor hallucinations reflect early gray matter loss and predict subjective cognitive decline in Parkinson's disease. 2021
82. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study.
83. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605–610. *Neurology* 2005;64:81–86.
84. Zhu K, vanHilten JJ, PutterH, Marinus J. Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study. *Mov Disord* 2013;28:755–762.
85. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837–844.
86. Fenelon.G, Alves.G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 289 (2010) : 12-17.
87. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E and Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease : a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Aug;48(8):938-42.
88. Goetz CG, Fan W, Leurgans S et al. The malignant course of « benign » hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol* (2006) ;63 (5) :713-6.
89. Sawczak CM, Barnett AJ and Cohn M. Increased cortical thickness in attentional networks in Parkinson's disease with minor hallucinations. *Parkinsons Disease* 2019 May 2;2019:5351749.
90. Krista Specketer , Cyrus P Zabetian, Karen L Edwards, Lu Tian, Joseph F Quinn, Amie L Peterson-Hiller, Kathryn A Chung, Shu-Ching Hu, Thomas J Montine, Brenna A Cholerton: Visuospatial functioning is associated with sleep disturbance and hallucinations in non demented patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019 Oct;41(8):803-813.
91. Kurira A, Koshikawa H, Akiba T, Seki K, Ishikawa H and Suzuki M. Visual hallucinations and impaired conscious visual perception in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2020 Nov;33(6):377-385.

92. Alana J. Muller, James M, Glenda M. Halliday and Simon J.G. Lewis. Visual hallucinations in Parkinson's disease : theoretical models. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 13, 2014
93. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology* 2004;63:293–300.
94. Arnulf, A.-M. Bonnet, P. Damier, B.-P. Bejjani, D. Seilhean, J.-P. Derenne and Y. Agid. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease : a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-288
95. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1439–48.
96. Moskovitz C, Moses and Klawans HL. Levodopa-induced psychosis : a kindling phenomenon. *American psychiatry association* 1978 June, 135 :6 : 669-74.
97. Merims.D, Shabtai.H, Korczyn. AD, Peretz.C, Weizman.N and Giladi.N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* (2004) 111 : 1447-1453
98. Fénelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* (2006) ; 66 : 93-98
99. Frideman A, Sienkiewicz. Psychotic complications of long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1991 : 84 : 111-113.
100. Dominic H. ffytche, Byron Creese, Marios Politis, K. Ray Chaudhuri, Daniel Weintraub, Clive Ballard, Dag Aarsland. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb; 13(2): 81–95.
101. Kataoka H, Sawa N, Sugie K and Ueno S. Can dopamine agonists trigger tactile hallucinations in patients with Parkinson's disease ? *Journal of Neurological Sciences*. 2014 Dec 15;347(1-2).
102. Ecker D, Unrath A, Kassubek J and Sabolek M. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease : a case-control study. *BMC Neurology*. 2009 ; 9 (23) : 1-6.
103. Alegret M, Valldeoriola F, Marti MJ, Pilleri M, Junqué C, Rumià J et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Movements disorders* (2004) 19 (12) : 1463-9.
104. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG and Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease : a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 ; 76 (12) :840-848.
105. Todorova A and Chaudhuri KR. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Apr;30(4):510-6.
106. Borgemeester RWK, Lees AJ and Van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine : A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:35-40.
107. Borgemeester RWK, Drent M and Van Laar. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism and related disorders* 2016 (23): 17-22.
108. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, Tezenas du Moncel et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 ; 72 : 701-707.
109. Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Movements Disorders*. 2003; 18:1382-4.
110. Diederich NJ, Alesch F and Goetz CG. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 2000; 23 (5): 287-289.
111. Macerollo A, Hammersley B, Foy K, Panicker J, Fletcher N, Byrne P et al. Peduncular hallucinations after STN-DBS: an unusual case and review of the literature. *Neurological Sciences*. 2020 April; 41: 2639-40.

112. Widge AS, Agarwal P, Giroux M, Farris S, Kimmel RJ and Hebb AO. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion. *Surgical neurology international*. 2013; 4: 1-7
113. Chen SY and Lin SZ. Subthalamic nucleus stimulation and the development of delusion. *Journal of psychiatric research*. 2004, 38: 637-638.
114. Qureshi AA, Cheng JJ, Sunshine AN, Wu A, Pontone GM, Cascella N et al. Postoperative symptoms of psychosis after deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurosurg Focus*. 2015 Jun;38(6): 1-9.
115. Radziunas A, Deltuva WP, Tamasauskas A, Gleizniene R, Pranckeviciene A, Surkiene D et al. Neuropsychiatric complications and neuroimaging characteristics after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav*. 2020 Feb;14(1):62-71.
116. Chen PJ. Will deep brain stimulation increase the incidence of induced psychosis? Post-operation follow-ups for one hundred patients from 2004-2017. *Biomedicine*. 2018 Dec; 8 (4):1-4.
117. Umemura A, Oka Y, Okita K, Matsukawa N and Yamada K. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease with severe medication-induced hallucinations or delusions. *J Neurosurgery*. 2011 June, 114: 1701-1705.
118. Yoshida F, Miyagi Y, Kishimoto J, Morioka T, Murakami N, Hashiguchi K et al. Subthalamic nucleus stimulation does not cause deterioration of pre existing hallucinations in Parkinson's disease patients. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2009; 87: 45-49
119. Zarzycki MZ and Domitrz I. Stimulation-induced side effects after deep brain stimulation: a systematic review. *Acta Neuropsychiatry*. 2020 Apr;32(2):57-64.
120. Oeda T, Umemura A, Mori Y, Tomita S, Kohsaka M, Park K et al. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2015 (36): 3306-3313.
121. Malec-Litwinowicz M, Rudzinska M, Szubiga M, Michalski M, Tomaszewski T and Szczudlik A. Cognitive impairment in carriers of glucocerebrosidase gene mutations in Parkinson disease patients. *Neurologica Neurochirurgia Polska*. 2014 (47): 258-261.
122. Belarbi S, Hecham N, Lesage S, Kediha MI, Smail N, Benhassine T et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism and related disorders* 16 (2010): 676-679.
123. Somme JH, Salazar AM, Gonzalez A, Tijero B, Berganzo K, Lezcano E et al. Cognitive and behavioural symptoms in Parkinson's disease patients with G2019S and R1441H mutations of the LRRK2 gene. *Parkinsonism and related disorders* (2015) 21 (5) : 494-499.
124. Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A, De Gaspari D, Siri C, Simons EJ et al. LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease : a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. *Parkinsonism and related disorders*. 2006, 12 : 410-419.
125. Shusaku O, Hidetomo M, Tomotaka S, Keiko B, Tadashi U, Yasuyuki I. Risk factor for minor hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2021 May;143(5):538-544.
126. Warren N, O'Gorman C, Hume Z, Kisely S, Siskind D (2018). Delusions in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *Neuropsychol Rev* 28(3):310-316
127. W-W Lee, E-J Yoon, J-Y Lee, S-W Park and Y-K Kim. Visual hallucination and pattern of brain degeneration in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2017;17:63-72
128. Graff-Radford J, Whitxell JL, Geda YE and Josephs KA. Clinical and imaging features of Othello's syndrome. *European Journal of Neurology*, 2012 (19): 38-46.
129. Ylikoski A, Martikainen K, Sarkanen T, Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med*. 2015 Apr;16(4):540-4.
130. Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2017 Mar 15;374:56-62.

131. Nico J. Diederich, Gilles Fénelon, Glenn Stebbins and Christopher G. Goetz. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 5, 331–342 (2009);
132. Nico J. Diederich, Christopher G. Goetz and Glenn T. Stebbins. Repeated visual hallucinations in Parkinson’s disease as disturbed external/internal perceptions : focused review and new integrative model. *Movement Disorders* Vol. 20, No. 2, 2005, pp. 130 –140
133. Goetz CC. Scales to evaluate psychosis in Parkinson’s disease. *Parkinsonism and related disorders.* 2009 ; 1553 : 538-541.
134. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:996–1002.
135. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, Friedman JH, Marsh L, Troster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson’s disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23:484–500.
136. Cummings JL. The neuropsychiatric inventory : assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997 ; 48 : 10-16.
137. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA and Gornbein J. The neuropsychiatric inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994 ; 44 : 2308-2314.
138. Saari T, Koivisto A, Hintsala T, Hänninen T and Hallikainen. Psychometric properties of the neuropsychiatric inventory : a review. *Journal of Alzheimer’s disease.* 2020.
139. Overall JE, Gorham DR, The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799 – 812
140. Dazzi F, Shafer A and Lauriola. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale e Expanded (BPRS-E) structure and arguments for a new version. *Journal of Psychiatric research.* 2016 ; 81 : 140-151.
141. Shafer A. Meta-analysis of the brief psychiatric rating scale factor structure. *Psychol Assess* 2005;17:324 –335
142. Umemura A, Oka Y, Okita K, Matsukawa N and Yamada K. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease with severe medication-induced hallucinations or delusions. *J Neurosurgery.* 2011 June, 114: 1701-1705.
143. Yoshida F, Miyagi Y, Kishimoto J, Morioka T, Murakami N, Hashiguchi K et al. Subthalamic nucleus stimulation does not cause deterioration of pre existing hallucinations in Parkinson’s disease patients. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 2009; 87: 45-49.
144. Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res* 1999;38:13–26.
145. Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: University of Iowa; 1984.
146. Fahn S, Elton RL. UPDRS program members. Unified Parkinson’s disease rating scale. In Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne D, editors. *Recent developments in Parkinson’s disease*, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163.
147. Ebersbach G, Wang Ip C, Klebe S, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, Winkler C, Franke C. Management of delirium in Parkinson’s disease. *Journal of Neural Transmission,* 2019
148. Samudra N, Patel N, Womack KB, Khemani P, Chitnis S. Psychosis in Parkinson’s disease : a review of etiology, phenomenology and management. *Drugs Aging.* 2016 Dec; 33(12): 855–863
149. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson’s disease. *Drug safety* 2003, 26 (9) : 643-659
150. Friedman J, Lannon M, Cormella C, Factor S, Kurlan R, Richard I et al. Low-dose of Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine.* 1999 March ; 340(10) : 757-763

151. Han Zhang, Limin Wang, Yafei Fan, Lianhong Yang, Xiaojun Wen, Yunyun Liu, Zhonglin Liu. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease Treatment* 2019 Jul 29;15:2137-2149.
152. Musser WS and Akil M. Clozapine as a treatment for psychosis in Parkinson's disease : a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996 ;8 : 1-9.
153. Factor SA and Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* (1992) 7 (2) :125-131.
154. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010 : a review article. *Parkinsonism and Related Disorders* 16 (2010) : 553-560
155. Kyle John Wilby , Eric G Johnson , Hannah E Johnson , Mary H H Ensom. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2017 Aug;51(8):682-695
156. Zeyad T Sahli , Frank I Tarazi Pimavanserin : Novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2018 Jan;13(1):103-110.
157. R Bullock and A Cameron. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease : a case series. *Current Medical Research Opinion* 2002;18(5):258-64.
158. Reading PJ, Luce AK and McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of Parkinsonian psychosis and cognitive impairment : preliminary findings from an open trail. *Movement Disorders* 2001 Nov 16 (6) : 1171-1174.
159. Doé de Maindreville A, Fénelon G and Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorders*. 2005 (20): 212-216.
160. Zhu J, Shen B, Lu L, Lan W, Pan Y, Zhang L et al. Prevalence and risk factors for visual hallucinations in Chinese patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*. 2017 Jan 15;372:471-476.
161. Fénelon G, Mahieux F, Huon R and Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease : prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* (2000), 123, 733–745
162. Rana AQ, Vaid HM, Edun A, Dogu O, Rana MA. Relationship of dementia and visual hallucinations in tremor and non-tremor dominant Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;323:158–61
163. J. Barnes, L. Boubert, J. Harris, A. Lee , A.S. David. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41 (2003) 565–574
164. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL and Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease : a community-based study. *Arch Neurology*. 1999 May, 56 : 595-601
165. Holroyd S, Currie L and Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2001 (70): 734-738.
166. Gilles Fénelon, Florence Mahieux, Renaud Huon and Marc Ziégler. Hallucinations in Parkinson's disease : prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* (2000), 123, 733–745
167. Barnes J and David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenology survey. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2001 (70): 727-733.
168. Wood RA, Hopkins SA, Moodley KK and Chan D. Fifty percent prevalence of extracampine hallucinations in Parkinson's disease patients. *Front Neurol*.2015; 6:263.
169. Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, Land JO, Wood-Siverio C, Zanders L et al. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of neurological sciences*. 2014 ; 347 : 316-321.
170. Kataoka H and Sugie K. Delusional jealousy (Othello syndrome) in 67 patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology* (2016, March) 9: 129-134.
171. Hsiao MC , Liu CY, Yang YY and EK. Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* . 1999 Dec;53(6):673-6.

172. Ertekin E, Ercis M, Aliyeva G and Gürşahbaz OG. Clinical profile of delusional disorder and its subtypes: a descriptive study from Turkey. Riv Psichiatr . 2021 Nov-Dec;56(6):328-333
173. Yu XX and Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome : a comprehensive review. Journal of Neurological Sciences. 2017 Mar 15 ; 374 (53-55).

VIII) ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DE DONNEES : ETUDE SUR LE PREVALENCE DE LA PSYCHOSE ASSOCIEE A LA MALADIE DE PARKINSON EN CONSULTATION

- ETIQUETTE PATIENT/ IDENTITE
- SEXE : Masculin Féminin
- PHENOTYPE PREDOMINANT : AKINETO-RIGIDE / TREMBLANT
- DEMENCE : Oui Non
- TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL : Oui Non
- SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE : Oui Non
- SYNDROME ANXIO-DEPRESSIF : Oui Non
- DYSAUTONOMIE : Oui Non
- CHUTE : Oui Non / SIGNES AXIAUX : Oui Non
- DOPATHERAPIE : Oui Non
- AGONISTES DOPAMINERGIQUES : Oui Non
- ANTI-CHOLINERGIQUES : Oui Non
- ICOMT : Oui Non / IMAO-B : Oui Non
- ANTIDEPRESSEURS : Oui Non BENZODIAZEPINES : Oui Non
- ANTI-CHOLINESTERASIQUES : Oui Non
- Amantadine / Apomorphine / Duodopa / Stimulation cérébrale profonde
- CLOZAPINE : Oui Non / AUTRES ANTI-PSYCHOTIQUES : Oui Non
- DYSKINESIES : Oui Non / FLUCTUATIONS MOTRICES : Oui Non
- PLACEMENT EN INSTITUTION : Oui Non
- HOSPITALISATION RECENTE : Oui Non
- Trouble du contrôle des impulsions
- PSYCHOSE : Absente Présente Age de survenue :
Caractère vespéral
Anxiogène : Oui Non Critiquée : Oui Non
Illusions Sensations de passage Sensations de présence
Hallucinations visuelles Personnages Animaux
Hallucinations auditives Hallucinations d'autres modalités
Délire Jalousie Autre thème
- CAT vis-à-vis de la PSYCHOSE :
Arrêt de traitement Réduction du traitement
Introduction Clozapine Introduction Anticholinestérasique Autre

ANNEXE 2 : Echelle NPI

Name of patient: _____ Date: _____

Informant: Spouse: _____ Child: _____ Other: _____

Please answer the following questions based on *changes* that have occurred since the patient first began to experience memory problems. Circle "yes" only if the symptom has been present in the *past month*. Otherwise, circle "no".

For each item marked "yes":

Rate the *severity* of the symptom (how it affects the patient):

- 1 = Mild (noticeable, but not a significant change)
- 2 = Moderate (significant, but not a dramatic change)
- 3 = Severe (very marked or prominent; a dramatic change)

Rate the *distress* you experience because of that symptom (how it affects you):

- 0 = Not distressing at all
- 1 = Minimal (slightly distressing, not a problem to cope with)
- 2 = Mild (not very distressing, generally easy to cope with)
- 3 = Moderate (fairly distressing, not always easy to cope with)
- 4 = Severe (very distressing, difficult to cope with)
- 5 = Extreme or very severe (extremely distressing, unable to cope with)

Please answer each question honestly and carefully. Ask for assistance if you are not sure how to answer any question.

Delusions	Does the patient believe that others are stealing from him or her, or planning to harm him or her in some way?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Hallucinations	Does the patient act as if he or she hears voices? Does he or she talk to people who are not there?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Agitation or aggression	Is the patient stubborn and resistive to help from others?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Depression or dysphoria	Does the patient act as if he or she is sad or in low spirits? Does he or she cry?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Anxiety	Does the patient become upset when separated from you? Does he or she have any other signs of nervousness, such as shortness of breath, sighing, being unable to relax, or feeling excessively tense?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Elation or euphoria	Does the patient appear to feel too good or act excessively happy?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Apathy or indifference	Does the patient seem less interested in his or her usual activities and in the activities and plans of others?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Disinhibition	Does the patient seem to act impulsively? For example, does the patient talk to strangers as if he or she knows them, or does the patient say things that may hurt people's feelings?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Irritability or lability	Is the patient impatient and cranky? Does he or she have difficulty coping with delays or waiting for planned activities?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Motor disturbance	Does the patient engage in repetitive activities, such as pacing around the house, handling buttons, wrapping string, or doing other things repeatedly?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Nighttime behaviors	Does the patient awaken you during the night, rise too early in the morning, or take excessive naps during the day?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5
Appetite and eating	Has the patient lost or gained weight, or had a change in the food he or she likes?	
Yes	No	Severity: 1 2 3 Distress: 0 1 2 3 4 5

Adapted with permission from: Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P et al. J Neurosychiatry Clin Neurosci 2000; 12:233-9. 2000 © American Psychiatric Press, Inc.⁵⁷

ANNEXE 3 : Echelle BPRS

NAME: _____
 PATIENT ID#: _____

DATE: _____
 MD: _____

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

Please enter the score for the term which best describes the patient's condition.

0 = not assessed, 1 = not present, 2 = very mild, 3 = mild, 4 = moderate, 5 = moderately severe, 6 = severe, 7 = extremely severe

<p>1. SOMATIC CONCERN Degree of concern over present bodily health. Rate the degree to which physical health is perceived as a problem by the patient, whether complaints have a realistic basis or not.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>10. HOSTILITY Animosity, contempt, belligerence, disdain for other people outside the interview situation. Rate solely on the basis of the verbal report of feelings and actions of the patient toward others; do not infer hostility from neurotic defenses, anxiety, nor somatic complaints. (Rate attitude toward interviewer under "uncooperativeness").</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>2. ANXIETY Worry, fear, or over-concern for present or future. Rate solely on the basis of verbal report of patient's own subjective experiences. Do not infer anxiety from physical signs or from neurotic defense mechanisms.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>11. SUSPICIOUSNESS Brief (<i>delusional or otherwise</i>) that others have now, or have had in the past, malicious or discriminatory intent toward the patient. On the basis of verbal report, rate only those suspicions which are currently held whether they concern past or present circumstances.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>3. EMOTIONAL WITHDRAWAL Deficiency in relating to the interviewer and to the interview situation. Rate only the degree to which the patient gives the impression of failing to be in emotional contact with other people in the interview situation.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>12. HALLUCINATORY BEHAVIOR Perceptions without normal external stimulus correspondence. Rate only those experiences which are reported to have occurred within the last week and which are described as distinctly different from the thought and imagery processes of normal people.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>4. CONCEPTUAL DISORGANIZATION Degree to which the thought processes are confused, disconnected, or disorganized. Rate on the basis of integration of the verbal products of the patient; do not rate on the basis of patient's subjective impression of his own level of functioning.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>13. MOTOR RETARDATION Reduction in energy level evidenced in slowed movements. Rate on the basis of observed behavior of the patient only; do not rate on the basis of patient's subjective impression of own energy level.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>5. GUILT FEELINGS Over-concern or remorse for past behavior. Rate on the basis of the patient's subjective experiences of guilt as evidenced by verbal report with appropriate affect; do not infer guilt feelings from depression, anxiety or neurotic defenses.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>14. UNCOOPERATIVENESS Evidence of resistance, unfriendliness, resentment, and lack of readiness to cooperate with the interviewer. Rate only on the basis of the patient's attitude and responses to the interviewer and the interview situation; do not rate on basis of reported resentment or uncooperativeness outside the interview situation.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>6. TENSION Physical and motor manifestations of tension "nervousness", and heightened activation level. Tension should be rated solely on the basis of physical signs and motor behavior and not on the basis of subjective experiences of tension reported by the patient.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>15. UNUSUAL THOUGHT CONTENT Unusual, odd, strange or bizarre thought content. Rate here the degree of unusualness, not the degree of disorganization of thought processes.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>7. MANNERISMS AND POSTURING Unusual and unnatural motor behavior, the type of motor behavior which causes certain mental patients to stand out in a crowd of normal people. Rate only abnormality of movements; do not rate simple heightened motor activity here.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>16. BLUNTED AFFECT Reduced emotional tone, apparent lack of normal feeling or involvement.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>8. GRANDIOSITY Exaggerated self-opinion, conviction of unusual ability or powers. Rate only on the basis of patient's statements about himself or self-in-relation-to-others, not on the basis of his demeanor in the interview situation.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>17. EXCITEMENT Heightened emotional tone, agitation, increased reactivity.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>
<p>9. DEPRESSIVE MOOD Despondency in mood, sadness. Rate only degree of despondency; do not rate on the basis of inferences concerning depression based upon general retardation and somatic complaints.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>	<p>18. DISORIENTATION Confusion or lack of proper association for person, place or time.</p> <p>SCORE <input type="text"/></p>

ANNEXE 4 :

Table 1: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)		
Positive (p)	Negative (n)	Cognitive or general psychopathology (g)
P1. delusions	N1. Blunted affect	G1. somatic concern
P2. conceptual disorganization	N2. emotional withdrawal	G2. anxiety
P3. hallucinatory behavior	N3. poor rapport	G3. guilt feelings
P4. excitement	N4. passive / apathetic social withdrawal	G4. tension
P5. grandiosity	N5. difficulty in abstract thinking	G5. mannerism and posturing
P6. suspiciousness / persecution	N6. lack of spontaneity and flow of conversation	G6. depression
P7. hostility	N7. stereotyped thinking	G7. motor retardation
		G8. uncooperativeness
		G9. unusual thought content
		G10. disorientation
		G11. poor attention
		G12. lack of judgment and insight
		G13. disturbing of volition
		G14. poor impulse control
		G15. preoccupation
		G16. active social avoidance

ANNEXE 5 : Echelle SAPS

V. SAPS (Cont'd)

		<u>NONE</u>							<u>SEVERE</u>	<u>UNK</u>
12.	Religious Delusions The patient is preoccupied with false beliefs of a religious nature.	0	1	2	3	4	5			U
13.	Somatic Delusions The patient believes that somehow his body is diseased, abnormal, or changed.	0	1	2	3	4	5			U
14.	Delusions of Reference The patient believes that insignificant remarks or events refer to him or have special meaning.	0	1	2	3	4	5			U
15.	Delusions of Being Controlled The patient feels that his feelings or actions are controlled by some outside force.	0	1	2	3	4	5			U
16.	Delusions of Mind Reading The patient feels that people can read his mind or know his thoughts.	0	1	2	3	4	5			U
17.	Thought Broadcasting The patient believes that his thoughts are broadcast so that he himself or others can hear them.	0	1	2	3	4	5			U
18.	Thought Insertion The patient believes that thoughts that are not his own have been inserted into his mind.	0	1	2	3	4	5			U
19.	Thought Withdrawal The patient believes that thoughts have been taken away from his mind.	0	1	2	3	4	5			U
20.	Global Rating of Delusions This rating should be based on the duration and persistence of the delusions and their effect on the patient's life.	0	1	2	3	4	5			U

BIZARRE BEHAVIOR

21.	Clothing and Appearance The patient dresses in an unusual manner or does other strange things to alter his appearance.	0	1	2	3	4	5			U
22.	Social and Sexual Behavior The patient may do things considered inappropriate according to usual social norms (e.g., masturbating in public).	0	1	2	3	4	5			U

SAPS CODES		
0 = None/Not at All	3 = Moderate	U = Unknown/
1 = Questionable	4 = Marked	Cannot Be Assessed/
2 = Mild	5 = Severe	Not Assessed

RESUME

INTRODUCTION : La psychose représente l'une des manifestations non motrices les plus handicapantes de la maladie de Parkinson. Elle peut se manifester sous forme de phénomènes mineurs (comprenant illusions, sensations de passage et de présence), d'hallucinations ou de délires. Sa prévalence varie de 16% à 74% selon les études. Ses principaux facteurs de risques sont l'âge, les formes avancées de la maladie associant des troubles neurocognitifs sévères, un handicap moteur marqué, la présence d'une somnolence diurne excessive ou de TCSP et un syndrome anxio-dépressif. Si les agonistes sont reconnus comme possiblement responsables de la survenue de certaines manifestations, l'imputabilité des autres traitements anti-parkinsoniens reste débattu. Bien qu'aucune recommandation officielle n'existe, la prise en charge des troubles reste stéréotypée : recherche d'une cause secondaire, surveillance simple si absence de retentissement puis allègement du traitement voire introduction d'antipsychotique si nécessaire.

OBJECTIFS : L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence de la psychose associée à la MP au sein d'une cohorte de patients suivis en consultation dans le Centre Expert Parkinson au CHU de Rouen. Les objectifs secondaires étaient : i) d'analyser les associations éventuelles entre la psychose et les caractéristiques de nos patients ; ii) de décrire la prise en charge de la psychose associée à la MP.

PATIENTS ET MÉTHODES : Tous les patients reçus en consultation dans le Centre Expert Parkinson sur la période du 9 juin au 6 décembre 2021 ont été évalués. Les données cliniques et démographiques ont été recueillies de façon prospective à l'aide d'un questionnaire permettant de recenser la présence des principales manifestations psychotiques et de leurs principaux facteurs de risques. Les données manquantes étaient recueillies de façon rétrospective par l'étude des dossiers médicaux ou par l'interrogatoire des praticiens extérieurs.

RÉSULTATS : Trois cent-quinze patients ont été inclus. Cent trente-six patients (43,2%) présentaient les critères de psychose associée à la MP. Les manifestations les plus fréquentes étaient les hallucinations (98 patients, soit 72%) suivies des phénomènes mineurs (81 patients, soit 59,5%) puis des délires (21 patients, soit 15,4%). Les hallucinations étaient majoritairement visuelles (94 patients, soit 96%) impliquant des personnages ou des animaux. Les illusions prédominaient parmi les phénomènes mineurs (47 patients, soit 58%). La persécution était le thème délirant le plus fréquent (17 patients, soit 81%). Les patients psychotiques se distinguaient de manière significative sur plusieurs points : un âge plus élevé, une durée d'évolution de la MP plus importante, une plus grande sévérité du handicap moteur, une prédominance du phénotype akinéto-rigide, des hospitalisations récentes ou un placement en institution plus fréquent, davantage de troubles cognitifs majeurs, de somnolence diurne excessive, de dysautonomie, de signes axiaux, de dyskinésies, de fluctuations motrices et de chutes récentes, de traitement par dopathérapie (avec une durée de dopathérapie et des équivalents journaliers de L-Dopa également plus élevés), par agonistes dopaminergiques, ICOMT, anti-dépresseurs, benzodiazépines, anti-cholinestérasiques, amantadine, pompe à apomorphine, infusion intra-jéjunale de DUODOPA ou clozapine.

CONCLUSION : La psychose représente une complication fréquente de la maladie de Parkinson. Ses manifestations sont variées. Elle nécessite une surveillance attentive afin de la prendre en charge au bon moment de façon adaptée.

MOTS-CLES : Maladie de Parkinson – Psychose – Agonistes dopaminergiques - Clozapine