

Hallucinations, psychose parkinsonienne

Les repérer, les prendre en charge

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

LES PHÉNOMÈNES HALLUCINATOIRES MINEURS

Ils regroupent les illusions visuelles, les hallucinations de "passage" et les hallucinations de "présence" (1-2).

- **Les illusions visuelles** se définissent par la déformation et/ou la mauvaise interprétation d'un stimulus existant. Ainsi, un lampadaire ou un arbre seront perçus comme un personnage alors que le coussin sur la fauteuil pourra être reconnu comme un animal de compagnie. Ces illusions ne sont pas nécessairement interprétées comme pathologiques par le patient et ne génèrent habituellement pas d'anxiété.

- **Les hallucinations dites de "passage"** se distinguent par leur caractère transitoire. Elles se présentent comme des ombres imprécises, fugaces, parfois interprétées comme une forme humaine ou animale, et perçues dans le champ visuel périphérique (1).

- **Les hallucinations dites de**

"**présence**" se définissent par la conviction du patient qu'une présence, le plus souvent humaine et bienveillante, se situe dans sa proximité immédiate (dans la pièce ou dans son dos). Ce phénomène ne constitue pas à proprement parler une hallucination (3).

Dans leur expression plus sévère, les hallucinations rencontrées dans la maladie de Parkinson sont le plus souvent stéréotypées et visuelles. Cependant, elles concernent parfois les autres modalités et peuvent s'associer à un délire.

LES HALLUCINATIONS

- **Les hallucinations visuelles** surviennent généralement dans un environnement calme, sans stimulus, avec une nette prédominance vespérale et nocturne. Elles sont complexes, détaillées, stéréotypées, et concernent habituellement des personnages familiers ou non, des animaux (domestiques ou non), des objets inanimés ou, plus rarement, des formes géométriques (lignes tracées sur les murs ou sur le sol). Ces phénomènes

hallucinatoires peuvent être anxiogènes bien qu'il n'y ait généralement pas d'interaction avec l'individu. En effet, elles disparaissent classiquement à l'approche du patient ou lors de la modification de l'ambiance (luminosité, entourage actif) (4-5).

- Plus rares, **les hallucinations auditives** sont rapportées de façon isolée ou associée aux hallucinations visuelles (dans 10 à 15 % des cas). Le patient perçoit alors des conversations, de la musique ou des sons lointains, indistincts, dans une pièce attenante. Exceptionnellement verbales, elles se distinguent ainsi des hallucinations décrites dans les psychoses hallucinatoires chroniques.

- Bien que rapportées, **les hallucinations tactiles** (contact avec un animal ou une personne), olfactives (perception d'odeurs bizarres) et gustatives sont exceptionnelles.

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

* Département de Neurologie, CHU Charles-Nicolle, Rouen

• Dans certains cas, le patient développe **des idées fixes, des convictions, des suspicions qui revêtent le caractère d'un authentique délire de type paranoïde** (6). Dans ces situations, les thématiques récurrentes concernent le conjoint auquel sont attribués infidélité et abandon, conduisant au délire de jalousie. Persécuté, le patient évoque des vols ou l'intrusion à son domicile d'individus malveillants qui ne sont parfois qu'une perception erronée du passage des personnels paramédicaux. Ces convictions délirantes sont vécues avec angoisse et source de conflits conjugaux avec un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient et de l'aidant.

PSYCHOSE ASSOCIÉE À LA MALADIE DE PARKINSON

Pendant de nombreuses années, la psychose associée à la maladie de Parkinson était considérée comme la conséquence directe des effets iatrogènes du traitement antiparkinsonien survenant principalement chez des patients avec une détérioration cognitive. Cependant, les critères ont été redéfinis par un consensus d'experts (Tab. 1) : cette nouvelle définition distingue désormais trois types de psychoses :

- avec ou sans démence associée ;
 - avec ou sans critique des phénomènes de la part du patient ;
 - avec ou sans traitement médicamenteux ;
- remettant ainsi directement en cause le concept de psychose dopaminergique (1).

QUELLE PRÉVALENCE ?

Les hallucinations sont souvent vécues de façon honteuse, c'est pourquoi elles sont rarement évo-

Tableau 1 - Psychose associée à la maladie de Parkinson.

• Présence d'au moins 1 des symptômes suivants : - illusion - hallucinations - sensation de présence - idées délirantes
• Continue ou récurrente, période de 1 mois
• Apparition succède au diagnostic de la maladie de Parkinson
• En l'absence d'une autre étiologie

quées spontanément par le patient (10 à 20 % des cas seulement). Par conséquent, c'est au prix d'un interrogatoire soigneux qu'elles pourront être identifiées précocement pour une prise en charge optimale.

Dans les principales études qui ont évalué la fréquence de la psychose associée à la maladie de Parkinson, les échelles et les questionnaires administrés au patient sont souvent très divers et spécifiques de la maladie de Parkinson (UPDRS I, *Neuropsychiatric Inventory*, *Parkinson Psychosis Rating Scale*, SCOPA-PC). Cette variabilité des méthodes d'évaluation explique en partie la grande amplitude des chiffres de prévalence de ces manifestations. Ainsi, la fréquence de la psychose associée à la maladie de Parkinson est estimée entre 43 à 60 %, alors que celle des phénomènes hallucinatoires mineurs varie entre 17 et 72 %. Les hallucinations visuelles sont décrites chez 22 à 38 % des patients, mais pourraient atteindre 40 à 90 % en cas de démence associée. La fréquence des hallucinations auditives demeure rare, entre 0 et 22 % (7-8).

LES FACTEURS ASSOCIÉS

Ils sont nombreux, intriqués, et concernent non seulement les traitements médicamenteux, mais aussi des facteurs liés à la maladie de Parkinson.

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

- Le rôle aggravant des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques est parfaitement établi (9). De même, l'imputabilité des principaux traitements antiparkinsoniens, tels que la lévodopa, l'amantadine et la sélégiline, est reconnue. En général, les phénomènes hallucinatoires peuvent apparaître dès l'initiation du traitement, y compris à des doses modérées, par exemple pour les agonistes dopaminergiques. L'aggravation de la psychose est ensuite corrélée à l'augmentation de la dose du traitement incriminé et de façon plus générale, à la dose totale d'équivalent dopa. Dans la plupart des cas, le sevrage médicamenteux permet une régression complète des manifestations. Cependant, dans les formes sévères de la maladie, les hallucinations peuvent être présentes en absence de traitement médicamenteux suggérant alors l'implication de mécanismes liés à l'affection neurodégénérative.
- Les traitements adjuvants psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques) et antalgiques (opiacés) devront être systématiquement relevés car ils peuvent également contribuer à la genèse des hallucinations.

LES FACTEURS LIÉS À LA MALADIE

Ils orientent classiquement vers une forme sévère et avancée de l'affection.

- Ainsi, l'existence de **troubles cognitifs sévères** (facteur principal), l'âge et la durée d'évolution avancés, la sévérité de la maladie (stade de Hoehn & Yahr élevé en ON) et la présence de signes axiaux sont les principaux signes corrélés à la survenue d'hallucinations (2, 5).
 - On retiendra également l'association fréquente aux **troubles du sommeil**, tels que la fragmentation du sommeil, les rêves ou cauchemars vivides, la somnolence diurne excessive et les intrusions diurnes de sommeil paradoxal (10).
 - Chez certains patients, les **troubles visuoperceptifs**, inhérents à la maladie de Parkinson, favorisent ou aggravent les hallucinations visuelles (11).
 - De même, toutes les **comorbidités ophtalmologiques** (cataractes, DMLA) sont susceptibles d'induire ou de majorer les phénomènes hallucinatoires.
- Enfin, certaines études suggèrent que la dépression pourrait être un facteur favorisant de la psychose associée à la maladie de Parkinson.

LA PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques de la psychose associée à la MP ne sont pas complètement élucidés.

Actuellement, les principales hypothèses évoquées concernent l'existence d'une altération de la perception visuelle, une dysfonction du tronc cérébral et/ou une dysrégulation corticale. Plusieurs études ont ainsi démontré que les patients parkinsoniens affligés d'hallucinations avaient non seulement une baisse de l'acuité visuelle mais également une altération de la discrimination de la vision des contrastes et des couleurs (12). Certains auteurs attribuent ce dysfonctionnement de la perception

visuelle à l'atteinte des neurones dopaminergiques de la rétine (13). L'hypothèse d'une atteinte du tronc cérébral repose essentiellement sur l'existence d'une association entre hallucinations et intrusions de sommeil paradoxal diurne (10). L'implication du cortex repose sur des données anatomopathologique, d'imagerie et de dysrégulation des neurotransmetteurs. En effet, des études en imagerie fonctionnelle, comparant des patients hallucinés à des patients n'ayant jamais halluciné, révèlent une différence dans l'analyse des stimuli visuels au niveau cortical. Chez les patients hallucinés, l'analyse est aberrante puisqu'elle semble être effectuée principalement au niveau du lobe frontal au détriment du cortex occipital (14). Ces données sont corroborées par les études en SPECT et PET (15-16). Par ailleurs, les études anatomopathologiques révèlent que la distribution des corps de Lewy prédomine dans les régions limbiques (temporal, hippocampe et amygdale) chez les patients parkinsoniens avec des hallucinations visuelles. Enfin, certains auteurs suggèrent une surstimulation de la voie dopaminergique mésocorticolimbique et un déficit de la transmission cholinergique cortical.

QUELLE PRISE EN CHARGE ?

Elle sera guidée par la sévérité et le retentissement des hallucinations (17). En pratique, on peut distinguer trois situations.

SI LES HALLUCINATIONS SONT BÉNIGNES (PHÉNOMÈNES MINEURS), DEMEURENT PARFAITEMENT CRITIQUÉES ET BIEN TOLÉRÉES

Dans ce cas, la prise en charge consistera à informer le patient et

l'aidant principal.

Des stratégies de *coping* visant à rassurer le patient pourront être envisagées : par exemple réduire la pénombre propice aux phénomènes hallucinatoires ou se réassurer auprès d'un proche.

Une réévaluation du traitement sera parfois indiquée, visant le plus souvent à la simplification pour privilégier la L-dopa. Les comorbidités, telles que la dépression, seront recherchées et traitées le cas échéant. En fonction du contexte, une évaluation cognitive et/ou ophtalmologique pourra être justifiée.

SI LES HALLUCINATIONS SONT MAL TOLÉRÉES, ANXIOGÈNES ET ASSOCIÉES À DES TROUBLES DU COMPORTEMENT

- Dans un premier temps, il est nécessaire de rechercher les causes d'un éventuel syndrome confusionnel (trouble métabolique, infectieux, modifications récentes de traitement, suites chirurgicales, affections somatiques diverses). Une réduction des traitements, qui concernera non seulement les antiparkinsoniens, mais aussi les psychotropes, antalgiques et/ou classiques anticholinergiques, sera souvent nécessaire (Tab. 2).

- Une évaluation des performances cognitives sera réalisée à distance de la phase aiguë. En présence d'une démence associée à la maladie de Parkinson un traitement par rivastigmine pourra être initié. L'efficacité de cet anticholinestérasique sur les troubles cognitifs (ADAS-cog) a été démontrée dans une étude contrôlée vs placebo (18).

- Il n'existe pas d'étude ayant évalué spécifiquement l'effet des anticholinestérasiques sur les manifestations psychotiques. Néanmoins, certains auteurs suggèrent que les meilleurs répondants au

Tableau 2 - Réduire le traitement, en pratique.

- Dernier traitement introduit ou modifié
- Réduction progressive et successive
- Privilégier la dopathérapie
- Ordre du retrait : anticholinergiques > amantadine > IMAO > agonistes dopaminergiques > ICOMT > L-dopa

traitement anticholinestérasiques sont les patients qui présentent une démence associée à la maladie de Parkinson et des hallucinations (19). Dans cette étude, on évoque également un effet modéré sur les phénomènes hallucinatoires mesuré à l'aide de la *Neuropsychiatric Inventory*.

LES HALLUCINATIONS SONT PERSISTANTES OU MENAÇANTES MALGRÉ LES AJUSTEMENTS PRÉCÉDENTS

• Le recours à la clozapine (Lepo-nex®), neuroleptique atypique, est souvent indispensable. Ce traitement a l'AMM pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la MP, en cas d'échec de la stratégie

thérapeutique habituelle (20). Les principales complications sont l'agranulocytose et les myocardiopathies. Les modalités de prescription sont drastiques, soumises à une surveillance de la numération formule sanguine hebdomadaire pendant les 18 premières semaines, puis mensuellement. Les doses habituelles recommandées sont de 12,5 mg/j le soir en initiation de traitement puis l'augmentation se fait par palier de 12,5 mg avec une dose moyenne efficace située entre 25 et 37,5 mg. La dose de 50 mg/j ne doit être dépassée que dans des cas exceptionnels. Chez les sujets âgés, des doses plus faibles sont préconisées, en raison d'une tolérance médiocre (sommolence, hypotension).

- Les autres neuroleptiques atypiques (rispéridone, olanzapine) sont généralement mal tolérés en raison de l'aggravation du syndrome extrapyramidal (21-22).
- La quetiapine est mieux tolérée sur le plan moteur mais son efficacité demeure controversée (23); elle est néanmoins recommandée par l'AAN dans cette indication.
- Enfin, les données concernant l'aripiprazole sont insuffisantes. ■

Correspondance

Dr David Maltête

Département de Neurologie

CHU Charles-Nicolle

1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex

E-mail : david.maltete@chu-rouen.fr

Mots-clés :

Maladie de Parkinson, Psychose, Hallucinations, Physiopathologie, Troubles cognitifs, Troubles visuels, L-dopa, Agonistes dopaminergiques, Anticholinergiques, Anticholinestérasique, Neuroleptiques

BIBLIOGRAPHIE

1. Ravina B, Marder K, Fernandez HH et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2007; 22 : 1061-8.
2. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289 : 12-7.
3. Fénelon G, Soulas T, de Langavant LC et al. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 : 1219-24.
4. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in Parkinson's disease: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005; 64 : 81-6.
5. Fénelon G, Mahieux F, Huon R et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123 : 733-45.
6. Chou KL, Messing S, Oakes D et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28 : 215-9.
7. Fénelon G, Soulas T, Zenasni, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010; 25 : 763-6.
8. Holroyd S, Currie L, Wooten G. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 : 734-8.
9. Baker WL, Silver D, White CM et al. Dopamine agonist in the treatment of early Parkinson disease: a meta analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 : 287-94.
10. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55 : 281-8.
11. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R et al. Impaired visual processing preceding visual recognition in Parkinson's disease patient with visual hallucinations. *Brain* 2009; 132 : 2980-93.
12. Diederich NJ, Goetz CG, Raman R et al. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21 : 289-95.
13. Neil KA, Michael PC, Urs PM et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132 : 1128-45.
14. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC et al. Altered cortical visual processing in Parkinson's disease with hallucinations: an fMRI study. *Neurology* 2004; 63 : 1409-16.
15. Matsui H, Nishinaka K, Oda M et al. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006; 21 : 2140-4.
16. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D et al. Metabolic alterations in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 2007; 64 : 984-8.
17. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Park Relat Disord* 2010; 16 : 553-60.
18. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351 : 2509-18.
19. Burn D, Emre M, McKeith I et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 : 1899-907.
20. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 : 757-63.
21. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17 : 1031-5.
22. Ellis T, Cudkovic ME, Sexton PM et al. Clozapine and risperidone in treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12 : 364-9.
23. Kurlan R, Cummings J, Raman R et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68 : 1356-63.

Quetiapine efficace sur les signes psychotiques

>>> Le traitement des signes psychotiques du parkinsonien reste problématique. La clozapine expose aux risques d'agranulocytose ; la rispéridone et l'olanzapine entraînent une aggravation significative des symptômes moteurs. La quetiapine, commercialisée seulement aux États-Unis depuis 1998, apparaît comme une alternative intéressante. Reddy et al. rapportent l'analyse rétrospective des données concernant 43 patients traités par quetiapine. Ces résultats sont concordants avec ceux des différents essais ouverts publiés. Ils témoignent d'une amélioration des symptômes psychotiques dans 80 % des cas associés à une aggravation de la symptomatologie motrice dans 13 % des cas. La dose moyenne utilisée était ici de 53 mg/j et la durée du traitement de 10 mois à des doses inférieures à 100 mg/j. L'aggravation du syndrome parkinsonien était corrélée à la présence d'une démence. La commercialisation de la quetiapine permettrait donc d'améliorer la prise en charge des symptômes psychotiques du parkinsonien. ● S.B.

Reddy, et al. Mov Dis 2002;17:679-81.