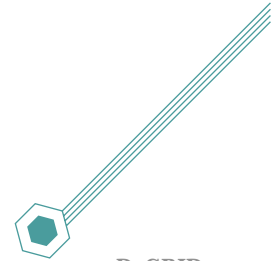


# Maladie de Parkinson :

## La mutation LRRK2 Gly2019Ser revisitée



D. GRID  
(Généthon, Paris)

### Résumé

Parmi les formes génétiques de la maladie de Parkinson, la plus fréquente est liée aux mutations de la leucine rich repeat kinase2. La plus répandue de ces mutations, la G6055A (Glycine1920Sérine) est retrouvée au Maghreb avec une fréquence extrêmement élevée. Elle a fait et continue à faire l'objet de nombreuses études aux plans épidémiologique, clinique et thérapeutique. Le phénotype de cette forme est comparable à la maladie de Parkinson idiopathique. Certaines données concernant cette mutation, sont incomplètes et pour certaines d'entre elles, erronées. Quelques questions restent sans réponse comme : pourquoi cette fréquence ? Quelle est l'origine et la datation de cette mutation ? Le vieillissement de la population algérienne (l'espérance de vie en Algérie est passée de 46 ans en 1960 à 75 ans en 2015) laisse présager une forte augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson. La physiopathologie de cette forme de maladie de Parkinson liée à l'action de la kinase laisse entrevoir une voie thérapeutique prometteuse. L'abaissement du coût du séquençage et du diagnostic moléculaire devrait significativement faire évoluer les données concernant le diagnostic et le pronostic de cette maladie. Les perspectives thérapeutiques offertes par la pathogenèse du Parkinson induit par cette mutation, pose désormais la question du conseil génétique chez les sujets porteurs de la mutation G2019S.

#### >>> Mots-clés :

Parkinson, mutation Lrkk2 G20-19S, maghreb.

### Abstract

Among hereditary forms of Parkinson's disease, the most frequent is due to mutation in Leucine rich repeat kinase 2. One of these mutations, Gly19-20-Ser is particularly frequent in North African population. The phenotype is quite similar to classical form of Parkinson disease. Some data are inaccurate particularly these concerning the origin and the date of occurrence of this mutation. These data raise many questions about the frequency, the true prevalence, and therapeutic perspectives. A better comprehension of mechanisms of the neurodegeneration in leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) make this form, one of the most promising therapeutic targets in a next future.

#### >>> Key-words :

Parkinson, mutation Lrkk2 G20-19S, maghreb

### Introduction :

La maladie de Parkinson est la seconde cause la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Les formes familiales de la maladie de Parkinson sont évaluées dans certaines études à environ 10% des cas. Bien que se présentant avec des signes principalement moteurs, cette pathologie comprend des composantes cognitives, autonomes et sensitives et des troubles du sommeil. Elle est due à une dégénérescence du système striatal dopaminergique due à une dépopulation neuronale du locus niger avec présence de corps de Lewy à l'étude neuropathologique. À ce jour, plus de 30 gènes ont été découverts, responsables de formes sporadiques, de transmission mendélienne ou plus complexe de la maladie. Parmi ces gènes la leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) découverte en 2004 <sup>(1)</sup> offre le plus de sujets à étudier. Parmi la cinquantaine de

mutations décrites dans le monde (Figure 1), la LRRK2-Gly2019Ser est de très loin, la plus fréquente avec une répartition universelle (Figure 2 et Tableau 1). La première famille, qui s'avérera plus tard porter la mutation, a été décrite en 1995 aux États unis <sup>(2)</sup>. Elle est retrouvée avec une très grande fréquence dans la population du Maghreb (41%) et dans une moindre mesure chez les Ashkénazes (15–20%) <sup>(14,21,22,23)</sup>. Pour répondre aux questions suivantes : Pourquoi cette fréquence inhabituelle au Maghreb ? Est-elle liée à la pénétrance ? Cette forme de maladie de Parkinson est-elle différente de la maladie sporadique classique ? S'agit-il d'une mutation fondatrice au Maghreb ? Le mécanisme étant connu, peut-on espérer un traitement étiopathogénique dans cette forme de maladie de Parkinson ? Il nous faut revisiter la mutation LRRK2 Gly2019Ser.

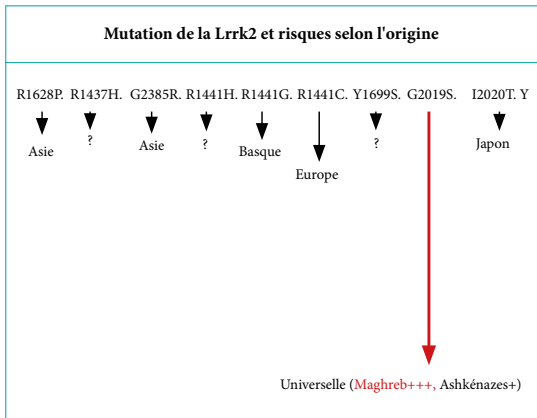


Figure 1 : Fréquence des mutations pathogènes de la LRRK2



Figure 2 : Fréquence de la mutation G2019S

Pays	Fréquence	Références
Asie	0	17
Espagne	7,6	19
Portugal	8,7	10
Grèce	0	11,16
France	3	13
Italie	0,8	2,3
GB	0,4	8
Inde	0	4
Canada (Québec)	0,5	12
USA	5,6	14
Mexique	0,7	9
Chili	3	15
Brésil	2	5
Argentine	5	6
Pérou	0,4	7
Uruguay	5	7
New York (Ashkénazes)	18	18
Maghreb	42	13

Tableau 1 : Fréquence de la population selon les études

### Données épidémiologiques :

La prévalence de la mutation G2019S varie de 0 à 42 % des formes génétiques de la maladie de Parkinson (Figure 2 et Tableau 1). Tous les auteurs soulignent la fréquence élevée de cette mutation au Maghreb et s'en étonnent, allant de 36 à 41 % des cas observés (Figure 2) <sup>(14, 21, 22, 23)</sup>. Cette fréquence pourrait probablement être supérieure si la recherche de cette mutation était effectuée chez tous les apparentés et dans un échantillon important de la population générale : en effet elle peut exister, sans phénotype apparent ou non encore apparent : ces variations étant dues à la pénétrance variable selon différents facteurs (Figure 3). Il est à noter que le phénotype des homozygotes n'est guère différent de celui des hétérozygotes, forme habituelle de la maladie <sup>(26)</sup> puisque de transmission autosomique dominante. Pour tous les auteurs, la pénétrance de cette mutation est considérée comme réduite <sup>(25)</sup>, l'étude la plus récente suggère une pénétrance estimée à 30% à l'âge de 80 ans <sup>(36)</sup>. D'autres, la situent entre 24 à 100 % à l'âge de 80 ans <sup>(31)</sup>. Cependant, on a rapporté plusieurs cas de porteurs de la mutation, asymptomatiques à plus de 80 ans. Elle dépend, outre les facteurs sus-mentionnés (Figure 3), de facteurs ethniques <sup>(28,32,33)</sup> mais aussi de la méthodologie utilisée <sup>(27)</sup>.

Au Maghreb, Lesage<sup>(32)</sup> rapporte une pénétrance de 30 % à l'âge de 50 ans, pour aller à 100% à l'âge de 80 ans dans 13 familles françaises et nord africaines. Dans cette étude, le risque de maladie de Parkinson chez les apparentés de porteurs de la mutation était de 7% seulement à l'âge de 80 ans, ce résultat permet à l'auteur de conclure à une pénétrance faible ne dépassant pas 14%. Lesage estime cependant que l'évaluation de cette pénétrance est sous-estimée, l'enquête n'ayant concerné que peu d'apparentés des patients. En Tunisie, elle est évaluée dans les mêmes proportions<sup>(23,33)</sup>.

À l'inverse de la maladie de Parkinson classique, on retrouve une prédominance féminine dans la forme liée à G2019S<sup>(37,61)</sup> si bien qu'on a pu parler d'influence du sexe dans la pénétrance dans les études en Italie et chez les Ashkénazes<sup>(34,35,36,53)</sup>. Il est possible que la longévité féminine plus grande puisse constituer un biais d'analyse. La variabilité de l'âge de début est plus grande chez les porteurs de la mutation LRRK2 que dans les autres formes génétiques de la maladie, celui-ci allant de 32 à 79 ans dans la même famille<sup>(38)</sup>. Dans l'étude tunisienne, l'âge de début est de 5 ans moindre que chez les hommes<sup>(39)</sup>.

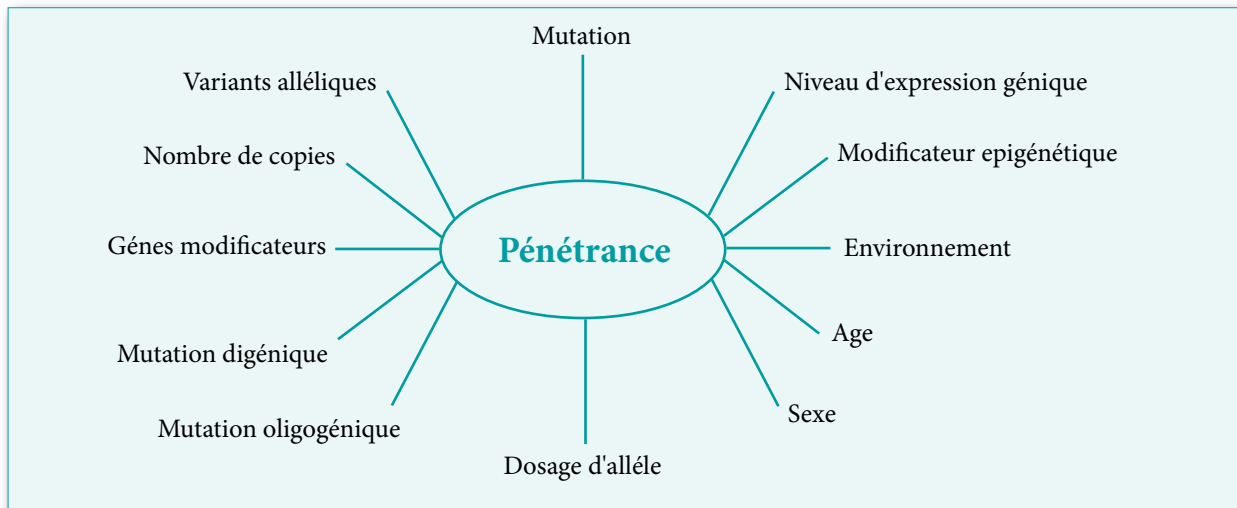


Figure 3 : Facteurs influençant la pénétrance d'un gène

## Phénotype :

La très grande majorité des travaux s'accordent à ne pas noter de différences entre cette forme et la forme idiopathique de la maladie de Parkinson<sup>(40,47)</sup>. D'ailleurs, la première famille décrite dans le Nebraska en 1995<sup>(2)</sup> et porteuse de la mutation G2019S, fut considérée comme ayant une maladie de Parkinson classique. Cependant, quelques différences sont relevées. Certaines sont controversées comme la fréquence plus grande du tremblement ou une évolution plus bénigne. D'autres plus admises comme les troubles de l'olfaction moins importants dans la forme liée à la G2019S<sup>(48-50)</sup> ou les troubles posturaux et de la marche (postural instability and gait difficulty<sup>(51-57)</sup>). Les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson sont fréquents et souvent invalidants : les résultats concernant celle liée à la mutation G2019S sont contradictoires. Certains auteurs, comme Belarbi soulignent une plus grande fréquence de dépression, d'hallucinations suggérant une atteinte limbique<sup>(58)</sup> ou une fréquence plus grande de troubles psychiatriques et de l'humeur<sup>(59)</sup>. Inversement, d'autres travaux montrent une moindre atteinte de fonctions supérieures que dans

le Parkinson idiopathique<sup>(61,62)</sup>. Enfin, d'autres auteurs ne trouvent aucune différence entre les deux formes<sup>(63)</sup> et même pour certains de meilleures performances cognitives<sup>(60,64,65)</sup>. Certains résultats sont sous-évalués comme l'ont montré des études cliniques<sup>(66)</sup> ou en imagerie fonctionnelle révélant des atteintes corticales chez des porteurs asymptomatiques<sup>(70)</sup>. Il est à noter que les corps de Lewy sont absents dans les formes où prévalent les signes non moteurs comme dans le Parkinson classique<sup>(71,72)</sup>. Les méthodologies utilisées pourraient expliquer ces contradictions et la validité des tests plus ou moins adaptés selon les cultures. Parmi les 15 tests d'évaluation des fonctions cognitives (Tableau 2) les plus utilisés, l'UPDRS et le MMSE peuvent pour certains auteurs se révéler insuffisants pour dépister les atteintes cognitives modérées, les troubles de l'humeur ou ceux du comportement. Par exemple : le test MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*), PANDA (*Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*), l'ACE (*Adenbrooke's Cognitive Examination*) permettent des résultats plus précis que le MMSE<sup>(72-75)</sup>. Ils offrent l'avantage par rapport à celui-ci de toucher à différentes sphères de la cognition, dont les fonctions exécutives alors que le MMSE

peut surestimer le fonctionnement cognitif d'un patient si la mémoire est bien conservée. Une étude récente montre l'intérêt du dosage du taux de Sérine phosphorylée dans l'urine qui pourrait prédire le phénotype clinique chez les porteurs de la mutation <sup>(76)</sup>. La réponse au traitement est diversement appréciée : les dyskinésies dues à la dopathérapie seraient plus importantes chez les porteurs de la mutation que dans la forme idiopathique dans les études algériennes <sup>(76)</sup> mais sans particularités chez d'autres auteurs <sup>(77)</sup>.

Mini Mental State Exam	(MMSE)
Unified Parkinson Disease Rate Scale	(UPDRS-part I)
Hopkins Verbal Learning Test	(HVLTL-R)
Frontal Assessment Battery	(FAB)
Beck Anxiety and Beck Depression	(BDI-BAD)
Montreal Cognitive Assessment	(MoCA)
Geriatric Depression Scale	(GDS-1518)
Mattis dementia rating Scale	(MDRS)
Hamilton Depression Rating Scale	(HDRS)
Lille Apathy Rating Scale	(LARS)
Diagnostic Statistical Manual of Mental D	(DSM-V)
Clinical Dementia Rating Scale	(CDR)
PD Cognitive Functional Rating Scale	(PD-CFRS)
Memory Impairment Screen	(MIS)
Addenbrooke's Cognitive Examination	(ACE)
Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment	(PANDA)

Tableau 2 : Fonctions cognitives/Troubles de l'humeur et du comportement : outils d'évaluation

### Génétique des populations :

C'est l'aspect de cette mutation qui a donné lieu à plus d'approximations ou d'inexactitudes. En effet, la plupart des données concernant l'origine de cette mutation ne correspondent pas à la réalité. La rareté de cette mutation dans le monde par rapport à la grande fréquence dans 2 groupes de populations Ashkénazes et Nord Africaines qui n'ont rien de commun au plan génétique ni historique soulève les questions suivantes : s'agit-il d'un effet fondateur dans ces 2 populations ? L'ancêtre est-il commun ? À quel âge est survenue cette mutation ?

On a d'abord considéré que l'ancêtre était commun <sup>(80)</sup> puisque l'origine était commune aux populations d'Europe et d'Afrique du nord <sup>(81)</sup>, puisqu'elle était due à un effet

fondateur au Moyen Orient, Europe, États Unis et Afrique du Nord <sup>(83)</sup>, que deux <sup>(85)</sup> ou plusieurs <sup>(86)</sup> événements distincts sont à l'origine de cette mutation. La confusion entre les termes d'arabe et nord-africain a largement contribué à ces conclusions erronées. Pour la très grande majorité des auteurs, l'origine des populations nord africaines est arabe, comme l'atteste les appellations non contrôlées qui foisonnent dans la littérature (*North African Arabs, Arab populations, Arab-Berber Tunisians, Arabs patients from North Africa, Arab-Berber, Berber-Arabs*). Il faut attendre 2014, pour une première publication <sup>(87)</sup> qui parle de Nord Africains berbères. Benamer <sup>(88,89)</sup> posait déjà en 2008 la bonne question : est ce que cette mutation est fréquente chez les berbères, chez les arabes ou chez les deux groupes ethniques ? La réponse sera apportée en 2015 <sup>(90)</sup> où la recherche de mutation chez des patients saoudiens ne sera pas retrouvée comme n'ont pas été retrouvées les douze mutations fondatrices responsables d'affections neurologiques ou d'autres affections non neurologiques. À l'évidence, il s'agit d'un effet fondateur propre aux Nord Africains. Depuis plus d'une vingtaine d'années les travaux portant sur le chromosome Y, l'ADN mitochondrial, le système HLA ont conclu à l'homogénéité du pool génétique maghrébin dans lequel seuls 10 à 15 % seraient allogènes, principalement d'origine moyen orientale <sup>(85-93)</sup>. Quant à la datation de la survenue de la mutation, les résultats sont contradictoires, parfois chez les mêmes auteurs, attestant d'erreurs méthodologiques ou d'insuffisance de données. Ainsi, différents lieux et âges de survenue ont successivement été avancés : 1.500 à 1.800 ans chez les Ashkénazes <sup>(84)</sup>, 2.000 ans lors de la diaspora juive <sup>(82)</sup> en Europe, Afrique du nord et Moyen Orient 2.600 ans <sup>(83)</sup> et au Moyen Orient il y a 4.000 ans <sup>(94)</sup>. En 2005 on avait même avancé la date du 13<sup>ème</sup> siècle <sup>(99)</sup>. Ce qui donnerait une aire de dispersion de cette mutation plus restreinte comme le montre l'aire de dispersion de la forme de Charcot-Marie-Tooth CMT2B1, dont la mutation maghrébine reste confinée au Maroc et l'Ouest Algérien <sup>(100)</sup>. La date de la mutation se rapprocherait plutôt de celle de la maladie d'Unverricht-Lundborg (2.500 ans, 100 à 150 générations) <sup>(101)</sup>. Seule une étude avec un large échantillonnage de porteurs de la mutation et un nombre de marqueurs suffisants pourra déterminer l'âge de la mutation maghrébine de façon plus précise.

### Conclusion :

Depuis la découverte de la mutation LRRK2 G209S, cibler l'activité de la Kinase a été envisagé pour le traitement de la maladie de Parkinson. Les travaux expérimentaux sur la souris transgénique LRRK2 G2019S ont permis de comprendre le processus physiopathologique de la maladie et

démontré les effets positifs des inhibiteurs de la LRRK2 kinase <sup>(102-105)</sup>. Des effets secondaires indésirables dus aux effets de la kinase dans de nombreux domaines, retardent les essais cliniques. La mise en évidence récente de nouvelles molécules inhibitrices de la kinase <sup>(106-109)</sup> laisse espérer dans un proche avenir une avancée thérapeutique pour cette forme mais également pour la maladie de Parkinson classique, les deux formes étant quasi similaires.

Cette mise au point sur la mutation G2019S de la LRRK2, a surtout pour but de souligner la ressemblance de cette forme avec la forme classique de la maladie de Parkinson malgré quelques différences minimales, sur les promesses thérapeutiques qu'elle suscite et sur sa singularité épidémiologique due à un effet fondateur au Maghreb comme ceux de plus cent autres impliquant d'autres pathologies. À cet égard, il est impératif d'établir une base de données des mutations et des polymorphismes algériens à destination de la communauté scientifique comme l'ont déjà fait nos voisins Tunisiens et Marocains <sup>(110-112)</sup>. Enfin, la perspective de réelles avancées thérapeutiques pourrait singulièrement améliorer le pronostic de cette maladie particulièrement invalidante.

## Date de soumission :

17 Novembre 2017

## Références

- 1 Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology *Neuron*. 2004 Nov 18;44(4):601-7
- 2 Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology*. 1995 Mar;45
- 2 Genetic screening for LRRK2 gene G2019S mutation in Parkinson's disease patients from Southern Italy *Parkinsonism and Related Disorders* 15 (2009)
- 3 Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;11:322-325
- 4 LRRK2 G2019S mutation does not contribute to Parkinson's disease in South India *Neurol India*. 2011 Mar-Apr;59(2):157-60.
- 5 Frequency of the LRRK2 G2019S mutation in late-onset sporadic patients with Parkinson's disease *Arq Neuropsychiatr* 2014;72(5):356-359
- 6 The LRRK2 G2019S mutation in a series of Argentinean patients with Parkinson's disease: Clinical and demographic characteristics *Emilia Mabel*
- 7 LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease from Peru and Uruguay *Ignacio F. Mata a,b, Parkinsonism and Related Disorders* 15 (2009) 370-373
- 8 Prevalence of the LRRK2 G2019S mutation in a UK community-based idiopathic Parkinson's disease cohort *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 665-67
- 9 Low frequency of common LRRK2 mutations in Mexican patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010 Nov 19;485(2):79-82.
- 10 Analysis of Parkinson disease patients from Portugal for mutations in SNCA, PRKN, PINK1 and LRRK2 *BMC Neurol*. 2008; 8: 1.
- 11 The G2019S LRRK2 mutation is uncommon amongst Greek patients with sporadic Parkinson's disease *Eur J Neurol*. 2007 Oct;14(10)
- 12 LRRK2 is not a significant cause of Parkinson's disease in French-Canadians. *Can J Neurol Sci*. 2007 Aug;34(3):333-5.
- 13 G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):784-7.
- 14 Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1786-91
- 15 Lrrk2 mutations in South America: A study of Chilean Parkinson's disease *Neurosci Lett*. 2007 Jul 18;422(3):193-7
- 16 Is the G2019S LRRK2 mutation common in all southern European populations? *Journal of Clinical Neuroscience* 15 (2008) 1027-1030
- 17 LRRK2 G2019S founder haplotype in the Chinese population. *Mov Disord*. 2007 Jan;22(1):105-7.
- 18 LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 6 Jan 2006;354(4):424-5
- 19 LRRK2 G2019S is a common mutation in Spanish patients with late-onset Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2006 Mar 13;395(3):224-6.
- 21 Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005;
- 22 LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006; 354: 424-25
- 23 LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic screen. *Lancet Neurol* 2008; 7: 591-94
- 24 Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):583-90. *Genome Medicine* 2014, 6:48
- 25 The Gly2019Ser mutation in LRRK2 is not fully penetrant in familial Parkinson's disease: the GenePD study *BMC Med*. 2008; 6: 32.
- 26 Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1250-4
- 27 LRRK2 in Parkinson's disease : Drawing the curtain of penetrance: a commentary *BMC Medicine* 2008, 6:33
- 28 Age-specific penetrance of LRRK2 G2019S in the Michael J. Fox Ashkenazi Jewish LRRK2 Consortium *Neurology* 2015 Jul 7;85(1):89-95.
- 29 Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance : relevance for genetic counselling in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1141-43
- 30 G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease *Annals of neurology* 2005, 58(5):784-787.
- 31 Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008 Jul;7(7):583-90
- 32 Low disease risk in relatives of North African LRRK2 Parkinson patients *Neurology* September 21, 2010, 75:12 1118-1119
- 33 LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):591-4
- 34 LRRK2 mutations in Parkinson's disease: confirmation of a gender effect in the Italian population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Aug;20(8):911-4
- 35 Gender differences in the risk of familial parkinsonism: beyond LRRK2? *Neurosci Lett*. 2011 Jun 1; 496(2): 125-128.
- 36 LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? *Neurology*. 2007; 69(16):1595-1602
- 37 Parkinson Disease Phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations *Mov Disord*. 2014 December 1
- 38 Genetic factors influencing age at onset in LRRK2-linked Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Aug;15(7):539-41.
- 39 LRRK2 parkinsonism in Tunisia and Norway: a comparative analysis of disease penetrance *Neurology*. 2014 Aug 5;83(6):568-9
- 40 LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(7):410-419.
- 41 Lrrk2 R1441C parkinsonism is clinically similar to sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1456-60.
- 42 Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7):583-590.
- 43 Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 407-415
- 44 Clinical features of LRRK2 parkinsonism *Parkinsonism and Related Disorders* 15S3 (2009) S205-S208
- 45 LRRK2: bridging the gap between sporadic and hereditary Parkinson's disease *lancet neurology* 2008
- 46 Comparative study of Parkinson's disease and leucine-rich repeat kinase 2 p.G2019S parkinsonism. *Neurobiol Aging*. 2014 May;35(5):1125-31. cl=
- 47 Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers *Neurology*. 2011 July 26;
- 48 Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease *Neurology*. 2013 Feb 12;80(7)
- 49 Olfactory identification in LRRK2 G2019S mutation carriers: a relevant marker? *Ann Clin Transl Neurol* (2014) 1:670-8.
- 50 Olfactory dysfunction in LRRK2 G2019S mutation carriers *Neurology* 77 July 26, 2011
- 51 Motor phenotype of LRRK2 G2019S carriers in early onset Parkinson disease.

- Arch Neurol. 2009; 66(12):1517–1522 PIGD
- 52 Fall risk and gait in Parkinson's disease: the role of the LRRK2 G2019S mutation. *Mov Disord* (2013) 28:1683–90.
- 53 Parkinson Disease Phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations *Mov Disord*. 2014 December
- 54 Nonmotor Symptoms in LRRK2 G2019S Associated Parkinson's Disease *PLOS ONE* October 2014 Volume 9 Issue 10 g20
- 55 Parkinson disease phenotype in Ashkenazi jews with and without LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord* (2013) 28:1966–71.
- 56 Motor phenotype of LRRK2-associated Parkinson's disease: a Tunisian longitudinal study. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):253–8.
- 57 Greater motor progression in patients with Parkinson disease who carry LRRK2 risk variants. *Neurology*. 2015 Sep 22;85(12):1039–42
- 58 LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: A neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort *Parkinsonism and Related Disorders* 16 (2010) Parkinson's Disease *Mov Disord*. 2011 August 15; 26(10): 1875–1880.
- 59 Mood and Cognition in Leucine-rich Repeat Kinase 2 G2019S +
- 60 Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease *Parkinsonism and Related Disorders* 21 (2015) 106e110
- 61 Cognitive dysfunction in Tunisian LRRK2 associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Mar;18(3):243–6.
- 62 Cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease patients with the G2019S and R1441G mutations *Parkinsonism and Related Disorders* 21 (2015) 494e499
- 63 A comparative study of Parkinson's disease and leucine-rich repeat kinase 2 p.G2019S parkinsonism. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(5):1125–1131.
- 64 Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 February
- 65 Cognitive Profile of LRRK2-related Parkinson's Disease *Mov Disord*. April 15 ;30(5):728–33
- 66 Lower cognitive performance in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers *Neurology*. 2012 September 4; 79(10): 1027–1032
- 67 MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Apr;123(4):431–8.
- 68 Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):399–406.
- 69 Clinical and imaging markers in premotor LRRK2 G2019S mutation carriers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Oct;21(10):1170–6
- 70 Neural correlates of executive functions in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers *5 c o r t e x 4 9 ( 2 0 1 3 ) 2 5 0 1*
- 71 Clinical Correlations With Lewy Body Pathology in LRRK2-Related Parkinson Disease *JAMA Neurol*. 2015 January; 72(1): 100–105.
- 72 MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Apr;123(4):431–8.
- 73 Which figure copy test is more sensitive for cognitive impairment in Parkinson's disease: Wire cube or interlocking pentagons? *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Dec;139:244–6.
- 74 Sensitivity and specificity of ACE, MDRS, FAB Battery and MMSE Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):553–6.75
- 75 LRRK2 phosphorylation predicts parkinsonian phenotypes in G2019S LRRK2 carriers. *Neurology*. 2016 Mar 15;86(11):994–9.74
- 76 Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? *Neurology*. 2008 71, 1550–1552
- 77 Dyskinesias in patients with Parkinson's disease: effect of the leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Nov;18(9):1039–41.
- 78 Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):583e90.
- 79 LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006; 354: 424–25
- 80 The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *J Med Genet* 42:112005 Nov
- 81 Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 76:672–680(2005)
- 82 LRRK2 G2019S in Families with Parkinson Disease Who Originated from Europe and the Middle East: Evidence of Two Distinct Founding Events Beginning Two Millennia Ago *Am J Hum Genet*. 2006 October; 79(4): 752–758.
- 83 A founding LRRK2 haplotype shared by Tunisian, US, European and Middle Eastern families with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 14, 77–80(2008)
- 84 Ashkenazi Parkinson's disease patients with the LRRK2 G2019S mutation share a common founder dating from the second to fifth centuries. *Neurogenetics*. 2009 Oct;10(4):355–8
- 85 Founder mutations in Tunisia: implications for diagnosis in North Africa and Middle East *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:52
- 86 North African Populations Carry the Signature of Admixture with Neandertals. *PLoS ONE* 7(10)2012
- 87 HLA Class II DNA polymorphism in a Moroccan population from the Souss, Agadir 88 Area, *Tissue Antigens*, vol. 51, p. 106–110.1998,
- 89 Anthropological study of west Algerian population, in *Genetic diversity of HLA, Functional and Medical Implication*, Ed. D. Charron, EDK, Paris ; vol. 1, p. 181–182,1997,
- 90 Genetic structure of north-west Africa revealed by STR analysis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 8, 360–366 2000
- 92 Genetic structure of Tunisian ethnic groups revealed by paternal lineages *Am J Phys Anthropol*. 2011 Oct;146(2):271–80
- 93 Coudray, C. Histoire génétique et évolution des populations berbérophones nord-africaines. Thèse de Doctorat, Laboratoire CNRS d'Anthropologie biologique, Université Toulouse III. 2006
- 94 Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 10
- 95 Michael J. Fox Foundation LRRK2 Consortium: geographical differences in returning genetic research data to study participants. *Genet Med*. 2014 Aug;16(8):644–5.
- 96 The ancestry of LRRK2 Gly2019Ser Parkinsonism *Lancet of neurology* Vol 7 September (2008)
- 97 LRRK2 G2019S in the North African population: a review. *Eur Neurol*. 2010;63(6):321–5.
- 98 Parkinson's Disease in Saudi Patients: A Genetic Study *PLOS* August 14, 2015
- 99 LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am J Hum Genet* 2005 Aug;77(2):330–2.
- 100 Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot-Me-Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa *Ann Hum Genet*. 2008 Sep;72
- 101 Haplotype study of West European and North African Unverricht-Lundborg chromosomes: evidence for a few founder mutations. *Hum Genet*. 2002 Sep;111(3):255–62
- 102 Inhibitions of Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Protect Against LRRK2-Models of Parkinson's Disease *Nat Med*. 2010 September
- 103 Selective expression of Parkinson's disease-related Leucine-rich repeat kinase 2 G2019S missense mutation in midbrain dopaminergic neurons impairs dopamine release and dopaminergic gene expression. *Hum Mol Genet*. 2015 Sep 15;24(18):5299–312.
- 104 Antioxidants inhibit neuronal toxicity in Parkinson's disease-linked LRRK2 *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Mar 2;3(4):288–94.
- 105 LRRK2 G2019S transgenic mice display increased susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-mediated neurotoxicity *J Chem Neuroanat*. 2016 (Jan 22.15)30038–7
- 106 Leucine-rich repeat kinase 2 inhibitors: a review of recent patents (2011–2013) *Expert Opin Ther Pat*. 2014 Jul;24(7):745–57. .
- 107 Inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2): progress and promise for the treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(10):927–38.
- 108 Potent, selective and orally bioavailable leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) inhibitors *Bioorg Med Chem Lett*. 2016 Jun 1;26(11):2631–5
- 109 LRRK2 Kinase Inhibition as a Therapeutic Strategy for Parkinson's Disease, Where Do We Stand? *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(3):214–25.
- 110 Mediterranean Founder Mutation Database (MFMD): Taking Advantage from Founder Mutations in Genetics Diagnosis, Genetic Diversity and Migration History of the Mediterranean Population. *Hum Mutat*. 2015 Nov;36
- 111 Founder mutations in Tunisia: implications for diagnosis in North Africa and Middle East. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Aug 21;7:52.
- 112 The Moroccan Genetic Disease Database (MGDD): a data base for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility *Eur J Hum Genet*. 2014 Mar; 22(3): 322–326.

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION : DOZAX®** 20mg, comprimé pelliculé sécable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé sécable contient : Paroxétine 20mg Sous forme de chlorhydrate de paroxétine hémihydraté. Excipients : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, pelliculage : Opadry blanc (composition : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé sécable, boîte de 30. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Troubles Obsessionnels Compulsifs. Troubles Paniques avec ou sans agoraphobie. Troubles Anxieux Sociale / Phobie sociale. Troubles Anxiété Généralisée. Etats de stress post-traumatique. Posologie et mode d'administration : Mode d'administration : Voie orale. Il est recommandé d'administrer la paroxétine en une prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner. Les comprimés doivent être avalés plutôt que croqués. Posologie : Episode dépressif majeur : La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine. Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Chez certains patients présentant une réponse insuffisante sous 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes. Troubles obsessionnels compulsifs : La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois voire même plus longtemps. Trouble panique : La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée. Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Les patients atteints de trouble panique doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois voire même plus longtemps. Trouble anxiété sociale/ Phobie sociale : La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par palier de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée. Trouble anxiété généralisée : La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée. Etats de stress post-traumatique : La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par palier de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée. Information générale : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la Paroxétine : Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Le schéma utilisé au cours des essais cliniques comportait une interruption progressive de traitement avec diminution de la dose journalière par palier de 10 mg par semaine. La survenue de symptômes gênants lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite poursuivre la diminution de la dose à un rythme plus progressif. Populations particulières : Sujets âgés : Une augmentation des concentrations plasmatiques est observée chez les sujets âgés mais elles demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La posologie initiale est la même que chez l'adulte. Une augmentation de dose pourra être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne devra pas excéder 40 mg par jour. Enfants et adolescents (7-17 ans) : La paroxétine est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais. Enfants âgés de moins de 7 ans : L'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge. Insuffisance hépatique ou rénale : Une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez l'insuffisant hépatique. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients. Contre-indications : Hypersensibilité connue à la paroxétine ou à l'un des excipients. La paroxétine est contre-indiquée en association aux Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO). Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique IMAO non sélectif réversible) peut être utilisé en association avec la paroxétine à condition d'être en mesure d'assurer une surveillance étroite permettant de détecter les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique et un suivi de la pression artérielle. Le traitement avec la paroxétine pourra être instauré : 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible, ou au moins 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible (ex : moclobémide, linézolide, chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène ; agent de marquage préopératoire qui est un IMAO non sélectif réversible). Respecter un délai d'au moins une semaine entre l'arrêt de la paroxétine et le début du traitement par un IMAO. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec la thioridazine. En effet, comme les autres inhibiteurs du CYP450 2D6, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine. L'administration de thioridazine seule peut conduire à un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite. La paroxétine ne doit pas être associée au pimozide. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Le traitement par la paroxétine doit être initié avec prudence 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible ou 24 heures après l'arrêt d'un IMAO réversible. La dose de paroxétine doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans : L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicides et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés aux cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental. Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique. La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la paroxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles prises pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques. Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent. Akathisie/agitation psychomotrice : L'utilisation de la paroxétine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une sensation intérieure d'impatience et d'agitation psychomotrice, telle qu'une impossibilité de rester assis ou debout tranquillement, associée en général à un sentiment de désarroi. Ces symptômes surviennent plutôt dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable. Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peuvent survenir lors du traitement par la paroxétine, en particulier lorsque celle-ci est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant menacer le pronostic vital, le traitement par la paroxétine devra être arrêté si de tels effets surviennent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels que : hyperthermie, rigidité, myoclonies, dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma). Un traitement symptomatique devra être instauré. La paroxétine ne doit pas être utilisée en association avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Manie : Comme pour tous les antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épisode maniaque. En cas de virage maniaque, le traitement par la paroxétine devra être arrêté. Insuffisance rénale/hépatique : Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique. Diabète : Les traitements par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire. De plus, des études suggèrent qu'une augmentation de la glycémie peut survenir lors de l'administration concomitante de paroxétine et pravastatine. Epilepsie : Comme d'autres antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques. Convulsions : L'incidence globale des crises convulsives est inférieure à 0,1 % chez les patients traités par la paroxétine. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement. Electroconvulsivothérapie (ECT) : Il existe peu de données cliniques sur l'administration concomitante de paroxétine et d'électroconvulsivothérapie. Glaucome : Comme d'autres ISRS, la paroxétine peut provoquer une mydriase et devra être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle étroit ou un antécédent de glaucome. Pathologies cardiaques : Les précautions d'usage doivent être observées chez les patients présentant des pathologies cardiaques. Hyponatrémie : Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé. Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié à un traitement concomitant ou à une cirrhose. L'hyponatrémie est généralement réversible à l'arrêt de la paroxétine. Hémorragies : Des saignements cutanés tels des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales et gynécologiques ont été rapportées. Le risque de saignement d'origine non menstruelle peut être accru chez les patients âgés. La prudence est conseillée chez les patients traités simultanément par des ISRS et des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que le clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2) ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements. Interaction avec le tamoxifène : La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène. Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine : Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal. Dans les essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez 30 % des patients traités par la paroxétine contre 20 % des patients recevant un placebo. La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme d'addiction ou de dépendance. Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose. Ont été rapportés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, et sensations à type de décharge électrique et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblement, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations,

instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolus en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2-3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins des patients. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Médicaments sérotoninergiques : Comme avec les autres ISRS, l'association de la paroxétine à des médicaments sérotoninergiques peut entraîner une majoration des effets de la sérotonine (syndrome sérotoninergique). Une attention particulière et une surveillance clinique étroite sont recommandées lorsque ces médicaments sérotoninergiques (incluant L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), ISRS, lithium, péthidine et préparations à base de millepertuis – *Hypericum perforatum*) sont associés à la paroxétine. La prudence est également de mise avec le fentanyl, utilisé en anesthésie générale ou comme traitement de la douleur chronique. L'utilisation en association de paroxétine et d'IMAOs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Pimozide : Une augmentation des concentrations de pimozide d'environ 2,5 fois en moyenne a été mise en évidence dans une étude d'interaction entre une faible dose de pimozide (2 mg) et une dose de 60 mg de paroxétine. Cela peut être dû aux propriétés inhibitrices connues de la paroxétine sur le CYP2D6. Le pimozide ayant un index thérapeutique étroit et pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, l'association de paroxétine et de pimozide est contre-indiquée. Enzymes du métabolisme : Le métabolisme et la pharmacocinétique de la paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes du métabolisme. Lorsque la paroxétine doit être associée à un inhibiteur enzymatique connu, les doses recommandées les plus faibles seront utilisées. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque la paroxétine est co-administrée avec des inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne) ou avec une association fosamprénavir/ritonavir. Tout ajustement de posologie de la paroxétine (soit après l'instauration du traitement, soit au décours de l'arrêt d'un inducteur enzymatique) sera basé sur l'effet clinique observé (tolérance et efficacité). Curares : Des ISRS peuvent diminuer l'activité de la cholinestérase plasmatique induisant une prolongation de l'inhibition neuromusculaire du mivacurium et du suxaméthonium. Association fosamprénavir/ritonavir : La co-administration d'une association fosamprénavir/ritonavir à la posologie de 700/100 mg 2 fois par jour, avec 20 mg par jour de paroxétine, chez des volontaires sains pendant 10 jours, a entraîné une diminution significative de la concentration plasmatique de paroxétine d'environ 55 %. Lors de cette co-administration avec la paroxétine, les concentrations plasmatiques de fosamprénavir/ritonavir étaient similaires aux valeurs de référence issues d'autres études, indiquant que la paroxétine n'avait pas d'effet significatif sur le métabolisme de l'association fosamprénavir/ritonavir. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets à long terme de la co-administration de paroxétine et d'une association fosamprénavir/ritonavir au-delà de 10 jours. Procyclidine : L'administration journalière de paroxétine accroît significativement les concentrations plasmatiques de procyclidine. Si des effets anti-cholinergiques sont observés, la dose de procyclidine devra être réduite. **Anti-convulsivants :** Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium. L'administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/dynamique chez les patients épileptiques. Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine : Comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine), la rispéridone, l'atomoxetine, certains antiarythmiques de type 1c (ex : propafénone et flécaïnone) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication. Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques de tamoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée. Alcool : Comme avec les autres traitements psychotropes, les boissons alcoolisées sont déconseillées pendant le traitement. Anticoagulants oraux : Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les anticoagulants oraux. L'administration concomitante de paroxétine avec ces médicaments peut entraîner une augmentation de l'activité anticoagulante et du risque hémorragique. La paroxétine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients traités par anticoagulants oraux. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique, autres agents antiplaquettaires : Une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la paroxétine et les AINS/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut augmenter le risque hémorragique. La prudence est conseillée chez les patients traités par des ISRS en association avec des anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex : antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2) ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent aux saignements. Pravastatine : Une interaction entre la paroxétine et la pravastatine a été observée dans des études suggérant que l'administration concomitante de paroxétine et de pravastatine pouvait conduire à une augmentation de la glycémie. Un ajustement de la posologie des hypoglycémisants oraux et/ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire chez les patients diabétiques recevant de la paroxétine et de la pravastatine. **Grossesse et allaitement :** Fertilité : Des données chez l'animal ont montré que la paroxétine pourrait affecter la qualité du sperme. Des données in vitro obtenues avec du matériel humain laissent suggérer une modification de la qualité du sperme. Cependant, des cas rapportés chez l'homme sous traitement par certains ISRS (dont la paroxétine) ont montré que cet effet relatif à la qualité du sperme semble être réversible. L'impact sur la fertilité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent. Grossesse : Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale. La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse. Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre. Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertension, hyperreflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures). Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryologique/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. Allaitement : De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel. Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons. Aucun effet n'étant attendu, l'allaitement est envisageable. **Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** L'expérience clinique a montré qu'un traitement par paroxétine n'entraîne pas d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices. Néanmoins, comme avec tout médicament psychoactif, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être mis en garde concernant leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Bien que la paroxétine n'augmente pas les atteintes mentales et motrices causées par l'alcool, l'utilisation concomitante de la paroxétine et de l'alcool est déconseillée. **Effets indésirables :** Certains des effets indésirables listés ci-dessous peuvent diminuer en intensité et en fréquence en cas de poursuite du traitement et ne nécessitent pas, en général, l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ , < 1/10), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), rares ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000) et très rares (< 1/10000), incluant des observations isolées. Troubles hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquents : saignements anormaux, principalement cutanéomuqueux (incluant des ecchymoses et des saignements d'origine gynécologique). Très rare : thrombocytopénie. Troubles du système immunitaire : Très rare : réactions allergiques sévères et potentiellement fatales (incluant réactions anaphylactoides et oedème de Quincke). Troubles endocriniens : Très rare : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'appétit. Peu fréquents : une modification du contrôle glycémique a été rapportée chez les patients diabétiques. Rare : hypotension. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et sont parfois dus à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). Troubles psychiatriques : Fréquents : somnolence, insomnie, agitation, rêves anormaux (y compris cauchemars). Peu fréquents : confusion, hallucinations. Rares : réactions maniaques, anxiété, dépersonnalisation, attaques de panique, akathisie. Fréquence indéterminée : idées et comportements suicidaires, agression. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la paroxétine ou peu après son arrêt. Des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché. Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente. Troubles du système nerveux : Fréquents : sensations vertigineuses, tremblements, céphalées, difficultés de concentration. Peu fréquents : syndromes extrapyramidaux. Rares : convulsions, syndrome des jambes sans repos. Très rare : syndrome sérotoninergique (les symptômes peuvent inclure agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperreflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements). Des syndromes extrapyramidaux incluant des dyskinésies bucco-faciales ont été rapportés chez des patients ayant parfois des mouvements anormaux sous-jacents ou chez des patients traités par des neuroleptiques. Troubles oculaires : Fréquent : vision trouble. Peu fréquent : mydriase. Très rare : glaucome aigu. Troubles de l'oreille et du labyrinthe. Fréquence indéterminée : acouphènes. Troubles cardiaques : Peu fréquent : tachycardie sinusale. Rare : bradycardie. Troubles vasculaires : Peu fréquents : élévations ou diminutions transitoires de la pression artérielle, hypotension orthostatique. Des cas d'élévations ou de diminutions transitoires de la pression artérielle ont été rapportés à la suite d'un traitement par la paroxétine, habituellement chez des patients ayant une hypertension artérielle ou une anxiété préexistante. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquent : bâillements. Troubles gastro-intestinaux : Très fréquent : nausées. Fréquents : constipation, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale. Très rares : saignements gastro-intestinaux. Troubles hépato-biliaires : Rare : élévation des enzymes hépatiques. Très rare : atteintes hépatiques (telles que hépatites, parfois associées à un icteré et/ou une insuffisance hépatocellulaire). Des cas d'élévation d'enzymes hépatiques ont été rapportés. Très rarement, des cas d'hépatites, parfois associées à un icteré et/ou une insuffisance hépatocellulaire ont été rapportés lors de la commercialisation de la paroxétine. En cas d'élévation prolongée des résultats des tests de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Troubles cutanés et du tissu sous-cutané : Fréquent : hypersudation. Peu fréquents : éruption cutanée, prurit. Très rares : réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilisation. Troubles du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : rétention urinaire, incontinence urinaire. Troubles des organes de reproduction et du sein. Très fréquent : dysfonction sexuelle. Rare : hyperprolactinémie/galactorrhée, troubles menstruels (incluant ménorragie, métrorragie, aménorrhée, retard de règles et règles irrégulières). Très rare : priapisme. Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Rare : arthralgie, myalgie. Des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquents : asthénie, prise de poids. Très rares : oedèmes périphériques. Symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement : Fréquents : sensations vertigineuses, troubles sensoriels, troubles du sommeil, anxiété, céphalées. Peu fréquents : agitation, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, diarrhée, irritabilité. L'arrêt du traitement par la

paroxétine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage. Ont été observés : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations à type de décharges électriques et acouphènes), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblements, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Généralement ces effets sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolus ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de paroxétine lorsque le traitement n'est plus nécessaire. Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques : Les événements indésirables suivants ont été observés : une augmentation des comportements suicidaires (y compris des tentatives de suicides et des pensées suicidaires), des comportements auto-agressifs et une hostilité plus importante. Des pensées suicidaires et des tentatives de suicide ont été principalement observées dans le cadre d'études cliniques portant sur des adolescents présentant un trouble dépressif majeur. Une hostilité accrue survenait en particulier chez des enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs et principalement chez des enfants de moins de 12 ans. Autres événements observés : diminution de l'appétit, tremblements, transpiration excessive, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (y compris pleurs et humeur fluctuante), événements indésirables en relation avec des saignements, principalement au niveau de la peau et des muqueuses. Les événements observés après l'arrêt / la diminution de la paroxétine sont les suivants : labilité émotionnelle (y compris pleurs, modifications de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales. **Surdosage :** Symptômes et signes : Les informations disponibles sur les cas de surdosage à la paroxétine démontrent qu'il existe une marge de sécurité importante. Lors de surdosages avec la paroxétine, à côté des symptômes mentionnés précédemment, les symptômes suivants ont été observés : fièvre et contractions musculaires involontaires. Les patients se sont généralement rétablis sans séquelles sérieuses, même dans les cas où des doses allant jusqu'à 2000 mg avaient été prises, seules. Des effets tels que coma ou modifications de l'ECG, d'évolution très rarement fatale, ont été rapportés occasionnellement, généralement en cas de polytoxications avec d'autres médicaments psychotropes, voire de l'alcool. Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique de la paroxétine. Le traitement comporte les mêmes mesures générales que pour tout surdosage avec des antidépresseurs. L'administration de 20 à 30 g de charbon activé peut être envisagé, si possible dans les heures qui suivent le surdosage, pour diminuer l'absorption de paroxétine. Une surveillance régulière des constantes vitales et une observation étroite des patients sont indiquées. La prise en charge sera fonction de l'état clinique du patient. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06 AB 05. Mécanisme d'action : La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5HT, sérotonine). Son action antidépresseive et son efficacité dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs, du trouble Anxiété Sociale/Phobie Sociale, du trouble Anxiété Généralisée, de l'Etat de stress post-traumatique et du trouble Panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux. La paroxétine n'est pas chimiquement apparentée aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et autres antidépresseurs disponibles. La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique. En relation avec cette action sélective, des études in vitro ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2, et bêta adrénergiques, dopaminergiques (D2), 5HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques in vitro est corroborée par des études in vivo qui démontrent l'absence d'effet dépressur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives. Effets pharmacodynamiques : La paroxétine n'altère pas les fonctions psychomotrices et ne potentialise pas les effets dépressifs de l'éthanol. Comme avec les autres ISRS, la paroxétine entraîne des symptômes de stimulation excessive des récepteurs à la sérotonine lorsqu'elle est administrée chez l'animal ayant reçu au préalable des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou du tryptophane. Les études comportementales et électroencéphalographiques (EEG) montrent que la paroxétine est faiblement activatrice à des doses généralement supérieures à celles entraînant l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Ces propriétés activatrices ne sont pas de nature amphétaminique. Les études chez l'animal indiquent que la paroxétine est bien tolérée au niveau cardiovasculaire. Chez le volontaire sain, la paroxétine n'entraîne pas de modification clinique significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme. Contrairement aux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline, les études indiquent que la paroxétine a une faible propension à inhiber les effets anti-hypertenseurs de la guanéthidine. Dans le traitement des troubles dépressifs, la paroxétine montre une efficacité comparable aux antidépresseurs standards. La paroxétine peut avoir un intérêt thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux thérapeutiques standards. La prise matinale de la paroxétine n'a pas d'effet préjudiciable sur la qualité ou la durée du sommeil. De plus, les patients sont susceptibles d'améliorer leur sommeil quand ils répondent au traitement par la paroxétine. Analyse de la suicidalité chez l'adulte : Une analyse spécifique des études comparant la paroxétine à un placebo chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré une fréquence de comportement suicidaire plus élevée chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 24 ans) traités par paroxétine que chez ceux recevant un placebo (2,19 % vs 0,92 %). Aucune différence de ce type n'a été observée dans les groupes de sujets plus âgés. Chez les adultes présentant un épisode dépressif majeur (tous âges confondus), une augmentation de la fréquence des comportements suicidaires a été observée chez les patients traités par paroxétine, par rapport à ceux recevant un placebo (0,32 % vs 0,05 %) ; tous les événements observés étaient des tentatives de suicide. Cependant, la majorité des tentatives observées sous paroxétine (8 sur 11) concernaient des adultes plus jeunes. Dose réponse : Dans les études à dose fixe, la courbe de dose-réponse est aplatie, suggérant l'absence de bénéfice à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées en termes d'efficacité. Cependant, quelques données cliniques suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique chez certains patients. Efficacité long terme : L'efficacité à long terme de la paroxétine dans la dépression a été démontrée dans une étude de maintien d'efficacité sur 52 semaines (suivant un schéma de type « prévention des rechutes ») : 12 % des patients recevant de la paroxétine (20-40 mg par jour) ont rechuté versus 28 % des patients dans le bras placebo. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans les troubles obsessionnels compulsifs a été démontrée par 3 études de maintien d'efficacité sur 24 semaines, de type « prévention des rechutes ». L'une des 3 études a montré une différence significative entre la proportion des rechutes sous paroxétine (38 %) et celle sous placebo (59 %). L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble Panique a été démontrée par une étude de maintien d'efficacité sur 24 semaines de type « prévention des rechutes » : 5 % des patients sous paroxétine (10-40 mg) ont rechuté versus 30 % des patients sous placebo. Cela a été confirmé dans une étude de maintien d'efficacité sur 36 semaines. L'efficacité à long terme de la paroxétine dans le traitement du trouble Anxiété Sociale, du trouble Anxiété Généralisée et de l'Etat de stress post-traumatique n'a pas été suffisamment démontrée. Effets indésirables au cours des essais cliniques pédiatriques : Au cours d'essais cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par la paroxétine avec une fréquence <sup>3</sup> à %2 et au moins deux fois supérieure à celle observée dans le groupe placebo : augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements auto-agressifs et hostilité accrue. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des essais cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs. L'augmentation de l'hostilité a notamment été observée chez les enfants présentant des troubles obsessionnels compulsifs en particulier chez les enfants de moins de 12 ans. Les autres effets indésirables observés plus souvent dans le groupe paroxétine comparativement au groupe placebo étaient : diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hyperkinésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et fluctuations de l'humeur). Dans les études comportant un schéma d'arrêt progressif du traitement, les symptômes rapportés durant la phase de réduction de posologie ou à l'arrêt du traitement, avec une fréquence ≥ 2 % et au moins double de celle observée dans le groupe placebo étaient : labilité émotionnelle (incluant pleurs, fluctuations de l'humeur, auto-agressivité, pensées suicidaires et tentatives de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs abdominales. Dans cinq études en groupes parallèles comportant une durée de traitement allant de 8 semaines à 8 mois, des événements indésirables en relation avec des saignements touchant principalement la peau et les muqueuses, ont été observés chez des patients traités par la paroxétine à une fréquence de 1,74%, tandis que leur fréquence dans le groupe traité par placebo était de 0,74%. **Propriétés pharmacocinétiques :** Absorption : La paroxétine est bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique et une diminution de la clairance plasmatique surviennent quand l'exposition de l'organisme au produit augmente après la prise de doses uniques plus élevées ou de doses répétées. Il en résulte une augmentation disproportionnée des concentrations plasmatiques, entraînant des paramètres pharmacocinétiques non constants et par conséquent, une cinétique non linéaire du produit. Cependant, cette non linéarité est généralement faible et limitée aux sujets présentant des taux plasmatiques bas lors de l'administration de faibles doses. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 14 jours de traitement avec les formes à libération immédiate ou prolongée et les paramètres restent stables lors d'un traitement à long terme. Distribution : La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus et les résultats de pharmacocinétique montrent que seulement 1 % de la paroxétine absorbée reste dans le compartiment plasmatique. Environ 95 % de la paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques. Aucune corrélation n'a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et les effets cliniques observés (effets indésirables et efficacité). Biotransformation : Les principaux métabolites de la paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation, facilement éliminés. Considérant leur faible activité pharmacologique, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la paroxétine. Le métabolisme de la paroxétine ne compromet pas l'action sélective de la paroxétine sur la recapture de la sérotonine. Elimination : L'élimination urinaire de la paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2 % de la dose initiale tandis que celle des métabolites atteint environ 64 %. Environ 36 % de la dose, dont moins de 1 % est sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire. L'élimination de la paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée. L'élimination des métabolites est biphasique : elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la paroxétine. La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures. Populations particulières : Sujets âgés, sujets insuffisants rénaux/ hépatiques : Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux sévères et les insuffisants hépatiques, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine, qui demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les sujets adultes sains. **Données de sécurité préclinique :** Des études de toxicologie ont été conduites chez le singe rhésus et chez le rat albinos ; dans les 2 espèces, les voies métaboliques sont similaires à celles décrites chez l'homme. Comme cela est attendu avec les amines lipophiles (incluant les antidépresseurs tricycliques), une phospholipidose a été observée chez le rat. Aucune phospholipidose n'a été décrite chez les primates lors d'études ayant duré jusqu'à un an, à des doses 6 fois supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. Carcinogénèse : la paroxétine n'a pas montré d'effet carcinogène lors d'études réalisées sur 2 ans chez le rat et la souris. Génotoxicité : aucun effet génotoxique n'a été observé au cours de tests réalisés in vitro et in vivo. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que la paroxétine affecte la fertilité chez le mâle et la femelle en réduisant l'indice de fertilité et le taux de grossesse. Chez les rats, une augmentation de la mortalité des jeunes ainsi qu'un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à la toxicité maternelle et ne sont pas considérés comme des effets directs sur le fœtus et/ou le nouveau-né. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** Durée de conservation : 24 mois. **Précautions particulières de conservation :** Conserver à une température inférieure à 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Nature et contenance du récipient : Plaquettes en Aluminium/aluminium en boîtes de 30 comprimés pelliculés sécables. Mode d'emploi : Voie orale. Condition de délivrance : Liste I. Présentation : Boîte de 30 comprimés pelliculés sécables. Numéro d'identification administrative : 17/16A 095/263. Titulaire de la décision d'enregistrement : Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie.