



©YvesTalensac/Photononstop

Traitement de la maladie de Parkinson

Troisième partie

Troubles psychiques : optimiser le traitement antiparkinsonien en cherchant un compromis

Résumé

● Certains troubles psychiques sont fréquemment associés à la maladie de Parkinson, notamment des dépressions, des troubles d'allure psychotique et des démences.

● Les particularités de la maladie de Parkinson modifient-elles l'emploi des psychotropes et les stratégies de traitement des troubles psychiques ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible selon la méthode habituelle de *Prescrire*.

● Les hallucinations visuelles affectent environ un tiers des patients atteints de maladie de Parkinson. D'autres hallucinations, et plus rarement des interprétations délirantes, surviennent parfois au cours de la maladie.

● La réduction des doses, voire l'arrêt de certains antiparkinsoniens, parviennent parfois à rendre les troubles psychotiques acceptables. La *clozapine* a été efficace sans augmenter les symptômes parkinsoniens, mais elle expose à des effets indésirables graves, dont des agranulocytoses. Les autres neuroleptiques testés ont été soit inefficaces, soit ont aggravé les troubles moteurs.

● Les troubles de l'humeur ou une dépression sont fréquents au cours de la maladie de Parkinson. Le *pramipexole*, un antiparkinsonien agoniste dopaminergique, a amélioré des symptômes dépressifs de patients parkin-

soniens dans un essai. Il expose notamment à des troubles oculaires.

● Certains imipraminiques ont eu une efficacité antidépressive chez des patients parkinsoniens dans plusieurs essais. Ils exposent à des aggravations des troubles cognitifs et à des hypotensions orthostatiques. L'évaluation des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) n'est pas probante. Selon une méta-analyse de trois essais, les arrêts de traitements pour événements indésirables ont été aussi fréquents sous imipraminique que sous IRS.

● La démence est fréquente en fin de vie chez les patients parkinsoniens. La survenue de troubles cognitifs sévères justifie d'arrêter les médicaments susceptibles de les aggraver, notamment les médicaments ayant des effets atropiniques et les benzodiazépines. Les anticholinestérasiques ont une balance bénéfico-risques défavorable dans cette situation.

● Lorsque des troubles psychiques surviennent chez un patient parkinsonien, mieux vaut d'abord optimiser le traitement antiparkinsonien en cherchant un compromis entre le contrôle des troubles moteurs et les effets indésirables psychiques. Dans les quelques situations où un traitement médicamenteux paraît utile pour soulager les patients, les psychotropes ont une efficacité au mieux modérée et sont à manier avec prudence, en prenant garde à la survenue d'effets indésirables.

Rev Prescrire 2011 ; 31 (332) : 441-444.

Préambule

Dans les deux premières parties de ce dossier, nous avons abordé le traitement des troubles moteurs de la maladie de Parkinson, à un stade précoce et à un stade évolué.

Dans cette dernière partie, nous abordons le traitement des troubles psychiques dont souffrent parfois les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

©Prescrire

Certains troubles psychiques sont fréquents au cours de la maladie de Parkinson : troubles de l'humeur (dépressions surtout, mais aussi épisodes maniaques), troubles anxieux, troubles d'allure psychotique, troubles du sommeil, apathie, conduites d'addiction, troubles cognitifs, dont des démences (1,2).

La maladie de Parkinson présente certaines particularités physiopathologiques (déficit des circuits neuro-naux dopaminergiques et hyperactivité cholinergique relative), qui sont susceptibles d'interférer avec les mécanismes d'action des psychotropes. Les traitements antiparkinsoniens sont eux-mêmes à l'origine de troubles psychiques, et interfèrent avec les médicaments psychotropes.

Ces particularités liées à la maladie de Parkinson modifient-elles l'emploi des psychotropes et les stratégies de traitement des troubles psychiques par rapport à la population générale ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible selon la méthode habituelle de *Prescrire* (rap- pelée page 444).

Nous n'abordons ici que le traitement des troubles d'allure psychotique, des dépressions, et des démences.

Troubles d'allure psychotique : chercher une cause, adapter le traitement antiparkinsonien

Les hallucinations visuelles sont la manifestation d'allure psychotique la plus fréquente de la maladie de Parkinson. Selon des données hospitalières, elles affectent environ un tiers des patients atteints de Parkinson (3). Certains patients ont aussi d'autres hallucinations, notamment auditives et, plus rarement, des interprétations délirantes (persécution, jalousie, etc.) (1).

Beaucoup de médicaments antiparkinsoniens sont susceptibles d'aggraver ces troubles. Et les neuroleptiques classiques, utilisés dans la population générale contre les symptômes psychotiques, exposent à une aggravation des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (3).

Éliminer un facteur déclenchant. Une infection, une déshydratation, un trouble métabolique tel qu'une hyponatrémie, sont parfois à l'origine de troubles psychiques. Mieux vaut les rechercher en premier lieu (2).

Réduire les doses de certains antiparkinsoniens. Les antiparkinsoniens les plus susceptibles de provoquer des troubles d'allure psychotique sont les atropiniques (*bipéridène*, *trihexyphénidyle*, *tropatépine*), les IMAO-B (*sélégiline*, *rasagiline*), l'*amantadine* et les agonistes dopaminergiques (1,4). Quand des troubles d'allure psychotique surviennent, il est souhaitable de réduire progressivement les doses de ces médicaments, jusqu'aux doses les plus faibles nécessaires pour contrôler suffisamment les symptômes moteurs (5).

Un traitement spécifique des symptômes psychotiques n'est justifié que s'il persiste des troubles qui gênent le patient ou son entourage après élimination des facteurs déclenchants et la diminution, voire l'arrêt des médicaments incriminés (1).

Clozapine : efficace mais des effets indésirables hématologiques. Dans les cas où les symptômes d'allure psychotique sont gênants malgré la tentative d'adaptation du traitement antiparkinsonien, quelques neuroleptiques ont été testés dans des essais versus placebo, en termes d'efficacité sur ces symptômes et d'aggravation des symptômes parkinsoniens.

La *clozapine* a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour cette situation. En 2001, son dossier d'évaluation initial était centré sur deux essais versus placebo, chez 60 patients chacun, qui avaient mis en évidence une disparition des troubles d'allure psychotique chez environ 40 % d'entre eux, quasiment sans aggravation des symptômes moteurs (6).

La *clozapine* expose à un risque d'atteinte hématologique grave : l'incidence des neutropénies imposant l'arrêt de la *clozapine* semble être de l'ordre de 2 % et celle des agranulocytoses de l'ordre de 0,5 % (7). La *clozapine* entraîne aussi des myocardites, des cardiopathies, des syndromes malins des neuroleptiques, des diabètes (6,8).

Notre documentaire n'a pas montré d'évolution tangible de ce dossier d'évaluation (1,9 à 12).

Autres neuroleptiques : peu évalués. Deux essais concernant l'*olanzapine* n'ont pas mis en évidence d'efficacité, mais au contraire une aggravation des symptômes parkinsoniens (10,11,13).

L'évaluation de la *quétiapine* dans la maladie de Parkinson est parcellaire et a abouti à des résultats contradictoires (9,12).

La *rispéridone* n'a pas fait l'objet d'essai comparatif versus placebo de taille suffisante. Selon quelques essais non comparatifs, elle a amélioré les hallucinations de patients parkinsoniens, au prix d'une aggravation des troubles moteurs (9,13).

En pratique. Quand la simple adaptation du traitement de la maladie de Parkinson ne suffit pas à réduire les troubles psychotiques, seule la *clozapine* a une efficacité démontrée sans augmenter les symptômes parkinsoniens. Mais elle expose plus que les autres neuroleptiques à des effets indésirables graves. Mieux vaut en restreindre l'utilisation aux situations où les symptômes sont très gênants.

Dépression : d'abord un imipraminique

Selon certaines études épidémiologiques, 40 % à 50 % des patients atteints de la maladie de Parkinson ont un trouble de l'humeur ou une dépression au cours de leur maladie (1,3,9).

Pramipexole : peut-être un certain effet antidépresseur. Le *pramipexole* est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle. Sa balance bénéfices-risques est favorable pour le traitement de première ou deuxième ligne des troubles moteurs de la maladie de Parkinson. Il semble avoir en outre un certain effet antidépresseur (14). Il expose cependant à des troubles oculaires, qui n'ont pas été décrits avec le *ropinirole*, un autre agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle (15,16).

Notre recherche documentaire a recensé un essai randomisé en double aveugle versus placebo spéci-

quement conçu pour évaluer l'effet antidépresseur du *pramipexole* chez des patients atteints de maladie de Parkinson (a)(17). Après tirage au sort, 296 patients souffrant de dépression, sans idée suicidaire et sans fluctuation motrice ont reçu soit du *pramipexole*, soit un placebo. Le critère principal d'évaluation était fondé sur une échelle mesurant l'intensité des symptômes de dépression, l'échelle de Beck, pour laquelle le score maximal est théoriquement de 63.

Après un traitement de 12 semaines, le score sur l'échelle de Beck, qui était en moyenne de 19 à l'inclusion, a été réduit de 5,9 points en moyenne dans le groupe *pramipexole*, versus 4 points dans le groupe placebo (différence statistiquement significative, $p = 0,01$). Les investigateurs, qui ne connaissaient pas le traitement attribué, ont considéré que 33 % des patients du groupe *pramipexole* ont eu une amélioration cliniquement tangible de leur dépression, versus 22 % des patients du groupe placebo (17).

Au vu de ces résultats, l'effet antidépresseur du *pramipexole* chez les patients atteints de maladie de Parkinson paraît être de faible ampleur. Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'autre essai comparatif conçu pour évaluer spécifiquement dans cette population l'efficacité antidépressive du *pramipexole* ou d'autre agoniste dopaminergique.

Antidépresseurs : quelques données, en faveur de certains imipraminiques. Une dizaine d'essais randomisés de faible effectif ont comparé un antidépresseur versus placebo ou deux antidépresseurs entre eux, chez des patients parkinsoniens (3,10,18). Les essais versus placebo ont montré une certaine efficacité antidépressive à court terme de l'*amitriptyline* et de la *dé-sipramine*, des antidépresseurs imipraminiques (3,10). Un effet antidépresseur des inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) n'a pas été mis en évidence par les quelques essais versus placebo, d'effectifs réduits, réalisés chez des patients parkinsoniens (18).

Trois essais ont comparé un imipraminique versus un IRS chez 114 patients parkinsoniens au total. Un de ces essais est en faveur d'une efficacité supérieure de la *nortriptyline*,

un imipraminique, par rapport à la *paroxétine*, un IRS (18).

IRS, imipraminiques : des effets indésirables différents, mais aussi gênants. Les antidépresseurs imipraminiques ont des effets indésirables atropiniques susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs ou psychotiques. Ils aggravent aussi parfois les hypotensions orthostatiques dues à la maladie (5,10).

Les IRS ont parfois des effets indésirables extrapyramidaux susceptibles d'aggraver les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (19).

Selon une méta-analyse des trois essais ayant comparé un imipraminique versus un IRS chez 114 patients atteints de maladie de Parkinson, les sorties d'essai pour événement indésirable ont été aussi fréquentes dans les groupes imipraminiques que dans les groupes IRS (environ 30 %) (18).

Méthodes physiques. L'évaluation de la stimulation magnétique transcrânienne et de l'électroconvulsothérapie est insuffisante dans cette indication pour porter une conclusion sur leur efficacité (9,10).

En pratique. Fin 2010, l'évaluation des traitements de la dépression chez les patients parkinsoniens est très limitée. Les antidépresseurs exposent à des effets indésirables fréquents et gênants. Mieux vaut d'abord choisir un antidépresseur imipraminique. Selon un seul essai, le *pramipexole* semble avoir un effet antidépresseur de faible ampleur. Il a l'intérêt d'avoir par ailleurs un effet favorable sur les troubles moteurs de la maladie de Parkinson.

Démence : ne pas compter sur les anticholinestérasiques

Les troubles cognitifs (altération de la mémoire ou des processus intellectuels) sont fréquents aux stades avancés de la maladie de Parkinson. La démence est fréquente en fin de vie des patients parkinsoniens (b)(1,3,5,9).

Réviser le traitement. Deux guides de pratique clinique recommandent de commencer par prendre en compte les causes curables de

troubles neurologiques qui se manifestent parfois par un déficit cognitif (infection, déshydratation, trouble électrolytique, hématome sous-dural, etc.), une dépression. Divers médicaments aggravent parfois les symptômes de démence, notamment : les atropiniques (*oxybutynine*, *toltérodine*, etc.), l'*amantadine*, les antidépresseurs imipraminiques, les benzodiazépines, et éventuellement les IMAO-B et les agonistes dopaminergiques (3,5,9).

Anticholinestérasiques : balance bénéfices-risques défavorable. Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, l'excès relatif d'acétylcholine participe aux symptômes de la maladie (20). Employer chez ces patients un anticholinestérasique, qui tend à augmenter les quantités d'acétylcholine cérébrale, est peu cohérent. Lors d'essais cliniques versus placebo évaluant la *rivastigmine* et le *donépézil* chez des patients parkinsoniens, une exacerbation des tremblements et des symptômes moteurs a été observée (21).

Dans l'Union européenne, en 2011, la *rivastigmine* est le seul anticholinestérasique autorisé dans les démences chez les patients parkinsoniens. En 2006, son dossier d'évaluation clinique ne montrait qu'une efficacité modeste chez des patients parkinsoniens : environ 5 % des patients sont améliorés transitoirement du point de vue cognitif. Mais environ 15 % des patients subissent, à cause d'elle, des effets indésirables à type de nausées-vomissements et, environ 6 %, des tremblements (22).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé de donnée montrant une efficacité notable des anticholinestérasiques chez les patients parkinsoniens atteints de démence. En cas de démence, mieux vaut se passer des anticholinestérasiques. ▶▶

.....
a- Un essai randomisé non aveugle, de moindre niveau de preuves, a comparé *pramipexole* versus *sertraline*, un inhibiteur dît sélectif de la recapture de la sérotonine, chez 67 patients atteints de maladie de Parkinson et souffrant de dépression. Après 14 semaines de traitement, le taux de rémission de la dépression a été de 61 % dans le groupe *pramipexole* versus 27 % dans le groupe *sertraline* ($p = 0,006$) (réf. 23).

b- Le principal diagnostic différentiel est la démence à corps de Lewy (réf. 5). Dans cette affection, la démence débute habituellement en même temps ou avant les signes moteurs extrapyramidaux. Dans la démence à corps de Lewy, la détérioration cognitive est habituellement plus rapide que dans la maladie de Parkinson avec démence, et la *lévodopa* est moins efficace sur les troubles moteurs. Mais la frontière entre ces deux affections est ténue (réf. 24).

En pratique, chercher un compromis entre efficacité antiparkinsonienne et troubles psychiques

Les symptômes de la maladie de Parkinson ne sont pas uniquement moteurs. Aux stades avancés de la maladie, les troubles psychiques sont une gêne pour les patients et leur entourage. Les seules interventions utiles sont souvent de rechercher et prendre en charge les facteurs déclenchants, et d'optimiser le traitement antiparkinsonien en cherchant un compromis entre le contrôle des troubles moteurs et les effets indésirables psychiques.

Dans les quelques situations où un traitement médicamenteux spécifique est utile pour soulager un patient parkinsonien souffrant d'un trouble psychique, mieux vaut manier très prudemment ce traitement et être particulièrement attentif à la survenue d'éventuels effets indésirables, fréquents chez ces patients.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Nous avons recherché les synthèses méthodiques, et les guides de pratique clinique publiés depuis 2004. Nous avons sélectionné les synthèses et les guides de pratique clinique réunissant les critères de qualité suivants : méthode de recherche bibliographique et critères de sélection des articles retenus explicites, analyse critique des documents retenus, niveau de preuves des recommandations explicite. Nous avons recherché les essais randomisés publiés après ces synthèses. Cette recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du Centre de documentation *Prescrire*. Par ailleurs, pour la dernière fois, le 6 décembre 2010, nous avons interrogé les bases de données BML, Embase/Excerpta Medica (1980-2010, week 48), Infobanque AMC, NHS Evidence - NLG, NGC, Medline (1950-November week 3, 2010), The Cochrane Library (CDSR : 2010, issue 11; Central, DARE, HTA : 2010, issue 4), et avons consulté les sites internet des organismes suivants AHRQ, Cadth, CVZ, DERP, HAS, Inami, Iqwig, NICE, NIH, Scottish Consortium, SIGN.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de *Prescrire* : notamment vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

- 1- National Collaborating Centre for Chronic Conditions "Parkinson's disease" 2006 : 237 pages.
- 2- Bonnet AM et Hergueta T "La maladie de Parkinson au jour le jour" John Libbey Eurotext, Paris 2006 : 186 pages.
- 3- Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease" January 2010 : 61 pages.

- 4- Prescrire Rédaction "12-4-Patients parkinsoniens" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326 suppl. interactions médicamenteuses).
- 5- Wood LD et coll. "Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease" *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 ; **8** (4) : 294-315.
- 6- Prescrire Rédaction "clozapine-Leponex^o ou autre. En dernier recours, en cas de psychose chez les patients parkinsoniens" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 565-570.
- 7- Prescrire Rédaction "Neutropénies sévères et agranulocytoses d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 110-115.
- 8- Prescrire Rédaction "Neuroleptiques dits atypiques et troubles de la glycémie" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (301) : 831.
- 9- Horstink M et coll. "Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society - European Section (MDS-ES). Part II : late (complicated) Parkinson's disease" *Eur J Neurol* 2006 ; **13** : 1186-1202.
- 10- Miyasaki JM et coll. "Practice parameter : evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology" *Neurology* 2006 ; **66** : 996-1002.
- 11- Frieling H et coll. "Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease : structured review and meta-analysis" *Eur Neuro Psychopharmacol* 2007 ; **17** (3) : 165-171.
- 12- Eng ML et Welty TE "Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease" *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 ; **8** (4) : 316-330.
- 13- Prescrire Rédaction "Quel neuroleptique chez les parkinsoniens ?" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 567-568.
- 14- Leentjens AFG et coll. "The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkin-

- son's disease : a meta-analysis of placebo-controlled studies" *Clin Ther* 2009 ; **31** (1) : 89-98 + **31** (3) : 677.
- 15- Prescrire Rédaction "Traitement de la maladie de Parkinson. Première partie. D'abord une monothérapie par lévodopa ou agoniste dopaminergique" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 200-205.
 - 16- Prescrire Rédaction "Traitement de la maladie de Parkinson. Deuxième partie. Le traitement des fluctuations motrices sous lévodopa" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (330) : 273-279.
 - 17- Barone P et coll. "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet Neurol* 2010 ; **9** : 573-580.
 - 18- Skapinakis P et coll. "Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials" *BMC Neurology* 2010 ; **10** : 49.
 - 19- Prescrire Rédaction "Effets extrapyramidaux des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (215) : 201-203.
 - 20- Prescrire Rédaction "Maladie de Parkinson : une dégénérescence des neurones dopaminergiques" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 202.
 - 21- Prescrire Rédaction "Anticholinestérasiques : tremblements et aggravation de symptômes parkinsoniens" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 824-826.
 - 22- Prescrire Rédaction "rivastigmine-Exelon^o. Démence et maladie de Parkinson : non merci !" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 809.
 - 23- Barone P et coll. "Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease : a national multicenter parallel-group randomized study" *J Neurol* 2006 ; **253** (5) : 601-607.
 - 24- McKeith IG et coll. "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium" *Neurology* 2005 ; **65** (12) : 1863-1872.

DCI	France	Belgique	Suisse
amantadine	MANTADIX ^o	—	SYMMETREL ^o ou autre
amitriptyline	ELAVIL ^o , LAROXYL ^o	REDOMEX ^o	TRYPTIZOL ^o ou autre
bipéridène	AKINETON ^o LP	AKINETON ^o	AKINETON ^o
clozapine	LEPONEX ^o ou autre	LEPONEX ^o ou autre	LEPONEX ^o ou autre
désipramine	ex-PERTOFRAN ^o	ex-PERTOFRAN ^o	ex-PERTOFRAN ^o
donépézil	ARICEPT ^o	ARICEPT ^o	ARICEPT ^o
lévodopa + benserazide	MODOPAR ^o ou autre	PROLOPA ^o ou autre	MADOPAR ^o
lévodopa + carbidopa	SINEMET ^o ou autre	SINEMET ^o	SINEMET ^o ou autre
nortriptyline	— (a)	NORTRILEN ^o	NORTRILEN ^o
olanzapine	ZYPREXA ^o , ZYPREXA VELOTAB ^o	ZYPREXA ^o , ZYPREXA, VELOTAB ^o	ZYPREXA ^o , ZYPREXA VELOTAB ^o
oxybutynine	DITROPAN ^o ou autre	DITROPAN ^o ou autre	DITROPAN ^o ou autre
paroxétine	DEROXAT ^o ou autre	SEROXAT ^o ou autre	DEROXAT ^o ou autre
pramipexole	SIFROL ^o ou autre	SIFROL ^o ou autre	SIFROL ^o ou autre
quétiapine libération prolongée	XEROQUEL LP ^o	SEROQUEL XR ^o	SEROQUEL XR ^o
rasagiline	AZILECT ^o	AZILECT ^o	AZILECT ^o
rispéridone	RISPERDAL ^o , RISPERDALORO ^o ou autre	RISPERDAL ^o ou autre	RISPERDAL ^o ou autre
rivastigmine	EXELON ^o	EXELON ^o	EXELON ^o
ropinirole	REQUIP ^o ou autre	REQUIP ^o ou autre	REQUIP ^o ou autre
sélégiline	DEPRENYL ^o ou autre	ELDEPRYL ^o	JUMEXAL ^o ou autre
sertraline	ZOLOFT ^o ou autre	SERLAIN ^o ou autre	ZOLOFT ^o ou autre
toltérodine	DETRUSITOL ^o	DETRUSITOL ^o	DETRUSITOL ^o
trihexphénidyle	ARTANE ^o ou autre	ARTANE ^o	ex-ARTANE ^o
tropatépine	LEPTICUR ^o	—	—

a- Dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives : Nortrilen^o.