

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2097

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FINESTRE Coralie

**LE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Lundi 02 décembre 2013

Directrices de thèse : Docteur FABRE Nelly et Mme SALLERIN Brigitte

JURY

Président : Mme SALLERIN Brigitte
1^{er} assesseur : Dr FABRE Nelly
2^{ème} assesseur : Dr LASSEUGUETTE Olivier

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2097

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FINESTRE Coralie

**LE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Lundi 02 décembre 2013

Directrices de thèse : Docteur FABRE Nelly et Mme SALLERIN Brigitte

JURY

Président : Mme SALLERIN Brigitte
1^{er} assesseur : Dr FABRE Nelly
2^{ème} assesseur : Dr LASSEUGUETTE Olivier

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

A Madame Brigitte SALLERIN

Professeur à l'Université des Sciences Pharmaceutiques, Praticien Hospitalier,
CHU Ranguéil

Vous m'avez fait l'honneur d'être la présidente de ce jury et de m'aider dans l'élaboration de cette thèse.

Merci pour votre constante disponibilité, votre écoute, vos conseils, votre attention et votre compréhension.

Merci aussi pour le savoir que vous nous avez transmis avec gentillesse, simplicité et efficacité pendant ces six années d'étude.

Soyez assurée de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Nelly FABRE

Neurologue, Praticien hospitalier, CHU Ranguéil

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce sujet de thèse, d'accepter de juger mon travail et de siéger dans ce jury.

Merci pour l'attention que vous avez portée à cette thèse et pour le temps que vous y avez consacré malgré vos nombreuses occupations.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur Olivier LASSEUGUETTE

Docteur en pharmacie

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail et de siéger dans ce jury de thèse. Mais vous m'avez, avant tout, guidée depuis le début des mes études, transmis vos connaissances et permis de travailler dans vos officines.

Merci infiniment pour votre gentillesse, votre accessibilité et votre dynamisme.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon amitié sincère.

A mes titulaires et collègues,

A la Pharmacie Centrale de Bruguières,

A Anne et Olivier LASSEUGUETTE

Respectivement chef et grand chef depuis mes débuts officinaux

Merci à vous deux de m'avoir permis de travailler à vos côtés avec autant de gentillesse et de bienveillance, merci pour la qualité de votre formation, merci pour votre patience !

A Marjorie ROSE, Delphine GRIALOU, Christine DUPRAT, Nathalie MILAN
Des collègues formidables

Merci pour tout le savoir que vous me transmettez dans vos domaines respectifs et pour votre énergie au quotidien.

A cette superbe équipe officinale, à sa bonne humeur, à la qualité de son travail.
Evoluer à vos côtés est un vrai privilège.

A la Pharmacie de CADOURS

A Brigitte et Joël FRIC

Rencontrés par hasard sur les terrains de l'ovalie, preuve que le sport est fédérateur.

Vous m'avez également intégrée avec gentillesse et bonne humeur dans votre équipe officinale.

Merci pour votre bienveillance et votre énergie.

Merci de m'avoir offert une place dans votre officine.

A Sylviane, Nathalie, Virginie et Carole

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe.

A la Pharmacie Principale de Mauvezin

A Fabienne DANY et Nicole SAINT-MARTIN

Collègues des tous débuts

Merci pour votre bonne humeur lors de ces années de travail communes. Merci pour votre amitié durable, pour ces moments que nous continuons à partager.

A ma famille,

A mes parents

Merci de m'avoir toujours soutenue, de m'avoir donné l'opportunité de faire des études et d'exercer la profession de mon choix. Mais avant tout merci pour la famille que vous avez construite.

A Aurore

Merci pour tous tes conseils, pour tes mots toujours très justes. Merci d'être toujours à mes côtés avec cette bienveillance de grande sœur. Et surtout merci de m'avoir conseillée, un soir de concours, de boire un thé.

A Christophe, Clément & Cloé

Merci pour le cocon familial que vous formez et pour la source de bonheur que vous représentez pour moi.

A Florent

Merci pour ton soutien au quotidien, pour ta patience lors de l'élaboration de cette thèse. Mais merci avant tout pour le bonheur intense et la sérénité que m'apporte la vie à tes côtés.

A mes grands-parents

Merci d'être toujours à mes côtés, physiquement ou dans mon cœur. Merci de m'avoir aidée à grandir.

A Anne & Phitoune, Maïté & Michel, aux garçons et à leurs familles

Merci pour cette jolie petite famille que nous formons et pour tous ces bons moments partagés.

Soyez tous assurés de tout mon amour.

A mes amis,

A Cécile & Sophie,

A cette superbe équipe, à cette amitié tardive, certes, mais durable ! Merci pour tous ces bons moments partagés, à la fac mais surtout en dehors. A tous les jeudis soirs du trio, passés et à venir.

A ma binôme Virginie,

A nos TP légendaires, au savoir que tu as apporté à ce duo ! Merci pour cette amitié fidèle débutée autour d'un tube à essais et poursuivie dans le Gers.

A Floriane

A notre amitié fidèle débutée sur les bancs des cours Major et poursuivie dans bien d'autres circonstances très sympathiques ! Et merci encore pour l'explication de chimie organique une veille de concours !

A Céline & Elodie

Aux sœurs bonne humeur et au plaisir de les retrouver régulièrement. Merci Céline pour ces séances de révisions partagées. Merci pour cette amitié fidèle malgré la distance.

A Dinah

A ces bons moments partagés durant ces années de fac.

A Hélène & Max

A notre complicité qui commence à dater ! Merci encore pour l'herbier de 3^{ème} année. Merci de toujours avoir été à mes côtés, pour tous ces superbes moments passés ensemble et à venir.

A Maud & Nico

A ces deux amitiés, à la plus folle et à la plus ancienne (près de 25 ans déjà) !
Merci d'avoir été à mes côtés en toutes circonstances.

A Sonia & David, Hélène & Laurent, Moc & Audrey

A nos amitiés depuis de nombreuses années. Merci à tous de constituer ce noyau amical qui représente un repère pour moi.

A Sandra & Fabien

A cette amitié débutée autour de tables toulousaines et poursuivie lors de bien d'autres aventures, malgré la distance. Merci pour ce lien qui perdure.

A Cassa & Joce, Sophie & Benben, Radis & Audrey

A ce lien né autour du terrain du stade Marcel Gilard devenu une amitié qui m'est chère. Merci à tous pour toutes ces soirées.

A Marlène

A ton amitié plus toute jeune. Merci pour ce petit grain de folie que tu transmets autour de toi et pour ce lien que nous partageons.

A Bernard, Marie-Line, au petit Mathieu, à Picou & à la grande famille du handball castelsarrasinois

A tous ces bons moments déjà passés à vos côtés. Merci sincèrement à tous de m'avoir accueillie dans vos vies avec autant de chaleur.

Soyez tous assurés de mon amitié sincère.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON	13
I. Epidémiologie	13
II. Physiopathologie.....	13
A. Etiopathogénie	13
1. Lésions neuronales.....	13
2. Facteurs de risque.....	14
a. Facteurs génétiques	14
b. Facteurs environnementaux	14
B. Anatomophysiologie.....	15
1. Noyaux gris centraux	15
2. Système de la récompense	17
3. Rôle et organisation	17
a. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale	18
b. Modulation de la boucle	18
C. Physiopathologie de la maladie de Parkinson	19
1. Dénervation neuronale.....	19
2. Anomalies histologiques.....	21
D. Rôle de la dopamine	21
III. Signes cliniques	23
A. Signes moteurs : la triade symptomatique	24
1. Tremblements de repos.....	24
2. Hypertonie extra-pyramidale ou rigidité	25
3. Akinésie	25
4. Evolution des signes moteurs	26
B. Signes associés	27
1. Troubles neurovégétatifs	27
2. Troubles psychiques	28
a. Syndrome comportemental hypodopaminergique	28
b. Troubles cognitifs sans démence	29
c. Démence	30
d. Hallucinations.....	30
e. Confusions et état psychotique	30

IV. Diagnostic.....	31
A. Diagnostic de la maladie de Parkinson	31
B. Diagnostics différentiels	31
V. Thérapeutique.....	32
A. Traitements médicamenteux	32
1. L-Dopa	32
2. Agonistes dopaminergiques.....	35
a. Non dérivés de l’ergot de seigle	35
b. Dérivés de l’ergot de seigle	36
3. Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase B	36
4. Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT) ..	37
5. Anticholinergiques.....	37
6. Amantadine.....	38
B. Traitement chirurgical	39
C. Stratégie thérapeutique	40
1. En fonction de l’âge du patient.....	41
2. En fonction de l’état du patient.....	42
3. Modification de traitement	43
VI. Evolution de la maladie	44
A. « Lune de Miel »	44
B. Phase de déclin	44
C. Prise en charge thérapeutique.....	45

PARTIE II. SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE

46

I. Définition et épidémiologie.....

46

II. Troubles du contrôle des impulsions.....

46

A. Modifications de l’humeur.....	47
B. Troubles alimentaires compulsifs	48
C. Achats compulsifs	49
D. Jeu pathologique	50
E. « Punding »	52
F. Hypersexualité.....	54
G. G. Prodigalité	55
H. Autres troubles compulsifs du comportement	55

III. Dépendance aux médicaments.....	56
A. Définition de la dépendance.....	56
B. Observations chez le patient parkinsonien.....	56
C. Limites de la notion de dépendance chez le patient parkinsonien....	57
IV. Physiopathologie	58
A. Le circuit de la récompense	58
1. Structures impliquées	58
2. Rôle du noyau accumbens	59
3. Rôle de la dopamine	60
B. Les facteurs exogènes et endogènes intervenant sur le circuit de la récompense	62
1. Drogues.....	62
2. Stress.....	63
3. Vie courante.....	63
C. Les circuits liés à celui de la récompense	63
D. Addiction aux traitements dopaminergiques	64
1. Dérégulation du système de la récompense.....	64
2. Dérégulation des régions annexes	66
3. Chronologie de l'addiction	68
a. La mémoire	69
b. Le craving.....	69
c. Le sevrage.....	70
d. La rechute	71
4. Plasticité moléculaire.....	72
E. Troubles du contrôle des impulsions.....	73
F. Théories de l'addiction	74
1. Théorie du plaisir.....	74
2. Théorie de sensibilisation incitative.....	74
3. Théorie de l'homéostasie hédonique	78
4. Théorie de l'habitude.....	79
IV. Facteurs de risque prédisposants	81
A. Patient.....	82
1. Age et précocité de la maladie.....	82
2. Sexe.....	82
3. Génétique	82
4. Personnalité et vécu du patient	83
a. Personnalité du patient	83
b. Co-morbidités associées	84
c. Vécu du patient.....	84
B. Traitements.....	84
1. Action sur les Troubles du Contrôle des Impulsions	84

a. Rôle majeur des agonistes dopaminergiques	84
b. Intérêt de l'étude du Syndrome des Jambes Sans Repos	85
c. Action de la Stimulation Cérébrale Profonde.....	86
2. Action sur les dépendances aux médicaments.....	87
V. Prise en charge du SDD	88
A. Prévention du SDD	88
1. Information	88
a. Information par les professionnels de santé.....	88
b. Information par les laboratoires pharmaceutiques.....	89
c. Information par les autorités de santé	90
d. Information par les associations de patients	91
2. Adaptation du traitement initial au profit du patient	91
B. Diagnostic.....	92
1. Importance d'un diagnostic précoce.....	92
2. Outils diagnostiques	92
C. Traitement	98
1. Modification du traitement anti-parkinsonien.....	98
a. Pour un traitement par agoniste dopaminergique.....	98
b. Pour un traitement par dopamine	99
2. Autres traitements médicamenteux	99
3. Traitement chirurgical	100
4. Prise en charge complémentaire.....	101
a. Prise en charge des symptômes psychologiques	101
b. Mesures de prévention des excès	101
D. Rôle du pharmacien.....	101
a. Troubles du contrôle des impulsions.....	102
b. Addiction au traitement dopaminergique.....	103
c. Conduite à tenir en cas de suspicion de SDD.....	104
 CONCLUSION	 106
 BIBLIOGRAPHIE	 107
 ANNEXES	 123

ABREVIATIONS

ACTH : AdénoCorticoTrophine
AD : Anti-Dépresseur
AMS : Atrophie Multi-Systematisée
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM : Autorisation de Mise sur la Marché
ATV : Aire Tegmentaire Ventrale
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CIM : Classification statistique Internationale des Maladies et problèmes de santé connexes
COMT : Catéchol-O-Methyl-Transferase
CRF : Corticotrophin Releasing Factor
DA : Dopamine
DDC : Dopa DeCarboxylase
DDT : DichloroDiphénylTrichloroéthane
DHH : Dysrégulation de l'Homéostasie Hédonique
DRT : Dopamine Replacement Therapy
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique
GPe : Globus Pallidus externe : noyau externe du pallidum
GPi : Globus Pallidus interne : noyau interne du pallidum
IDCC : Inhibiteur de la DopaDeCarboxylase
IMAO A : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase A
IMAO B : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase B
IRS : Inhibiteur de Recapture de la Serotonine
ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine
ISRNA : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Noradrénaline
L-Dopa : LévoDopa : dihydroxy-phenyl-alanine
LP : Libération Prolongée
LSD : Diéthylamide de l'acide Lysergique
MP : Maladie de Parkinson
MPTP : Méthyl-Phenyl-TetrahydroxyPeridyne
MSA : Atrophie Multi-Systematisée
NFS : Numération de Formule Sanguine
NMDA : N-Methyl-D-Aspartate
NT : NeuroTransmetteur
PET-SCAN : Scanner-Tomographie par Emission de Positons
PGi : Protéine G inhibitrice
PGs : Protéine G excitatrice
PSP : Paralyse Supra-nucléaire Progressive
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
SCP-NST : Stimulation Cérébrale Profonde du Noyau Sous-Thalamique
SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos
SMCL : Système MésoCorticoLimbique
SMN : Syndrome Malin de Neuroleptiques
SNpc : Substance Noire pars Compacta
SNpr : Substance Noire pars Reticulata
STN : Noyau Sous-Thalamique
TCI : Troubles du Contrôle des Impulsions
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TH : Tyrosine Hydroxylase
UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est décrite pour la 1^{ère} fois en 1817 par un médecin anglais qui lui donne son nom. Depuis 1960 il est admis qu'il s'agit d'une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, atteignant spécifiquement le système dopaminergique (70) et pour laquelle le premier traitement substitutif par L-Dopa est instauré au début des années 1970. Ses étiologies ne sont cependant pas clairement établies.

L'arsenal thérapeutique médicamenteux s'est depuis étoffé, la chirurgie connaît un renouveau vers 1990. Malgré un large panel de molécules, le traitement de la maladie de Parkinson reste purement symptomatique.

Mais depuis quelques années, le traitement médicamenteux pose un nouveau problème, celui d'effets indésirables méconnus jusqu'à peu. Il s'agit de phénomènes d'addictions à la fois comportementales et aux traitements dopaminergiques eux-mêmes. L'ensemble de ces symptômes peut se regrouper sous le terme de « Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique » (SDD). Les alternatives thérapeutiques au traitement dopaminergique résidant uniquement dans des solutions chirurgicales, il devient donc indispensable d'appréhender ce syndrome, d'apprendre à comprendre son mécanisme, de le diagnostiquer et de le traiter.

Cette thèse comporte deux parties :

La première reprend les généralités de la maladie de Parkinson, son épidémiologie, son étiopathologie, ses signes cliniques et les différents traitements utilisés à l'heure actuelle.

La deuxième partie développe le syndrome de dysrégulation dopaminergique : la définition des différents signes cliniques qui le composent, leur origine, et surtout leur traitement et la stratégie de prise en charge de ce syndrome. Sera enfin étudié le rôle que peut jouer le pharmacien auprès du patient parkinsonien concernant le SDD, notamment en matière de prévention et de dépistage.

PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON

I. Epidémiologie

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (177). Sa prévalence dans la population générale est de 827,5 pour 100 000 (197), s'élevant à 2 % au-delà de 65 ans (186). En France, son incidence est de 10 à 17 cas pour 100 000 habitants par an, augmentant avec l'âge ; soit au total environ 100 000 à 150 000 sujets parkinsoniens sur le territoire (177). Le risque vie entière de MP est d'environ 1,5 % (177).

Compte tenu du vieillissement de la population mondiale et sous l'hypothèse d'une incidence constante, une nette augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson est attendue (177).

La MP peut survenir à tout âge mais débute en moyenne entre 55 et 65 ans (186). Dans 10 % des cas le début est précoce, avant 40 ans (167). Sa fréquence est 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (177), ce qui pourrait être expliqué par l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques supérieure chez les hommes (170).

C'est la 2^{ème} cause de handicap moteur chez les sujets âgés après les AVC (186).

La MP est source d'une dépendance importante : on observe une dépendance pour les activités quotidiennes 3 à 4 fois plus importante chez un sujet parkinsonien âgé que chez un sujet sain du même âge, ce qui nécessite une institutionnalisation beaucoup plus fréquemment, dans les mêmes proportions. La mobilité est également gravement affectée par la maladie, environ 13 fois réduite chez le sujet parkinsonien (195). Ceci conduit à un risque de mortalité 1,5 à 3 fois supérieur (196).

La durée moyenne de la maladie était de 9 à 10 ans avant la mise en place des traitements par Lévodopa (L-Dopa). Elle est actuellement de 14 à 15 ans (222).

II. Physiopathologie

A. Etiopathogénie

1. Lésions neuronales

La maladie de Parkinson est la conséquence d'une destruction relativement sélective du système dopaminergique. On accorde une large part au stress oxydatif dans cette destruction neuronale, effet nocif dû à la production de

radicaux libres ou à leur défaut d'élimination. Les zones principalement impliquées sont la substantia nigra (pars compacta), l'aire tegmentaire ventrale et la région périaqueducule (182).

La maladie de Parkinson débute 5 à 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (187).

Dans la plupart des cas, la cause est vraisemblablement complexe ou multifactorielle et fait intervenir de multiples facteurs de risques, qu'ils soient génétiques ou environnementaux. (177).

2. Facteurs de risque

a. Facteurs génétiques

Seule une minorité des cas de Parkinson est expliquée par des facteurs uniques, en particulier des facteurs génétiques, les formes « familiales » ne représentant que 5 à 15 % des cas, essentiellement des formes précoces pour lesquelles quelques locus et gènes ont été identifiés (170). Il s'agit de treize loci et neuf gènes, soit à des formes autosomiques dominantes (SNCA/PARK1 et PARK 4 pour le gène de l' α -synucléine; UCHL1/PARK5; LRRK2/PARK8 codant pour la protéine kinase dardarine; GIGYF2/PARK11; Omi/HTRA2/PARK13), soit à des formes autosomiques récessives (Parkine/PARK2 pour l'enzyme ligase E3 de l'ubiquitine; PINK1/PARK6 pour une kinase des mitochondries; DJ-1/PARK7; ATP13A2/PARK9). Ces mutations sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de Lewy.

b. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux les plus fréquemment cités sont les substances neurotoxiques. La plus classique est le MPTP (1 méthyl-1,2,4,6 tétrahydropyridine), substance dérivée de la mépéridine (proche du LSD) présente dans une forme d'héroïne frelatée, qui entraîne des symptômes typiques de la maladie de Parkinson. Le MPTP est un toxique sélectif pour les neurones dopaminergiques par inhibition du complexe 1 de leur chaîne respiratoire mitochondriale. Des substances proches du MPTP, comme le paraquat ou la roténone, respectivement herbicide et pesticide sont également en cause, de même que les insecticides organochlorés tels que le lindane et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). Ces composants conduiraient à la mort neuronale par augmentation du stress oxydatif et formation de corps de Lewy. La maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs par décret au journal officiel le 6 mai 2012.

L'exposition aux solvants organiques, aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et au manganèse (profession de soudeur) est également en cause dans le déclenchement d'une maladie de Parkinson (1).

Mais le rôle des facteurs environnementaux pourrait être modulé par des facteurs de susceptibilité génétique. Ainsi le polymorphisme génétique des gènes intervenant dans le métabolisme des pesticides modulerait les effets de l'exposition à ceux-ci.

B. Anatomophysiologie

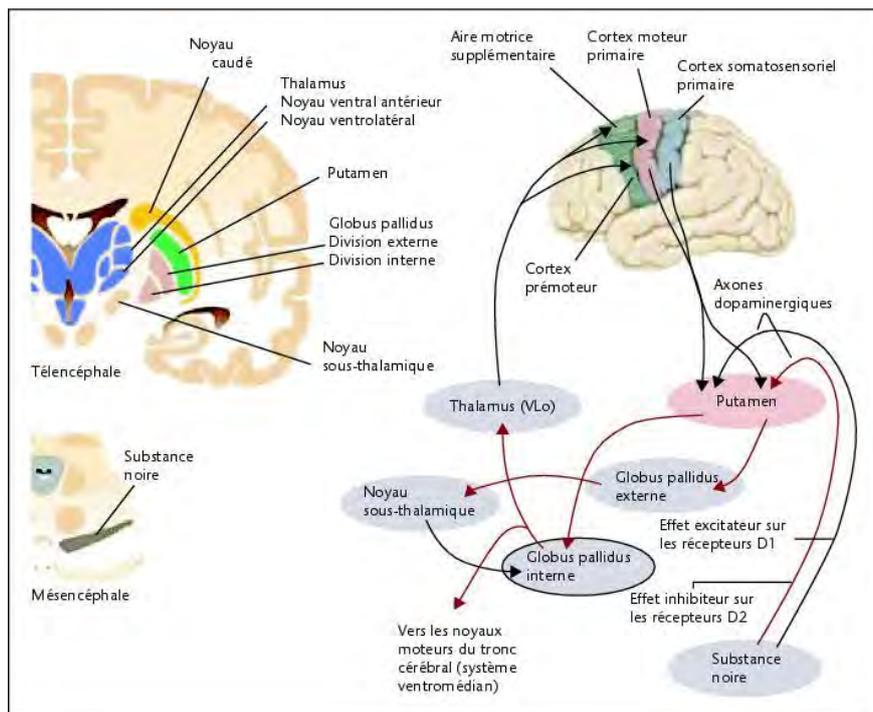
En 1919, Trietiakoff confirme la localisation cérébrale de la maladie et l'atteinte de la substance noire. Les neurones dopaminergiques de cette dernière se projettent de façon ascendante sur une autre structure : le striatum (170). Substance noire et striatum appartiennent aux « noyaux gris centraux », formations sous-corticales situées à la base du cerveau. Ce système a pour fonction principale d'organiser les mouvements, traitant les informations motrices qui viennent de l'ensemble du cerveau via le striatum, système d'entrée des ganglions de la base. En position centrale, les noyaux gris centraux agissent sur le cortex moteur par le biais du thalamus et possèdent également des voies de sortie descendantes, allant vers la partie inférieure du tronc cérébral. Par ces voies ascendantes et descendantes, les noyaux gris centraux contrôlent la motricité. L'importance des signes moteurs est en rapport avec l'étendue de la perte neuronale dans la substance noire et les zones touchées (170). Les principales zones cérébrales dopaminergiques intervenant dans la maladie de Parkinson sont les suivantes :

1. Noyaux gris centraux

Le système extra-pyramidal, primordial pour l'exécution motrice, est composé de 6 noyaux gris centraux, les ganglions de la base, impliqués dans les mouvements :

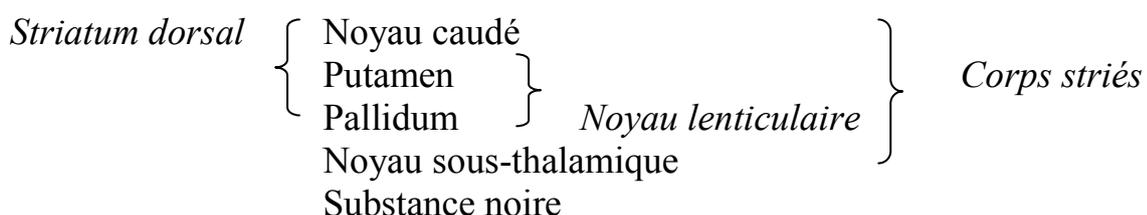
- le noyau caudé.
- le noyau lenticulaire, de forme pyramidale, constitué :
 - o du putamen en localisation externe, étroitement lié au noyau caudé et formant avec lui le striatum dorsal, recevant une afférence limbique et du cortex cérébral. Le putamen est une entité riche en neurones gabaergiques et cholinergiques recevant des informations de tout le cortex cérébral via des afférences glutamatergiques excitatrices du thalamus et dopaminergiques du SNC par la voie nigro-striée,
 - o du pallidum, en localisation interne divisé en noyau externe (GPe : Globus Pallidus Externe) et noyau interne (GPi : Globus Pallidus Interne). Le striatum et le GPi sont localisés dans le télencéphale.
- le noyau sous-thalamique (corps de Luys), sous le thalamus, constitué de neurones glutamatergiques, situé dans le diencéphale.

- le locus niger ou substance noire, masse volumineuse de neurones située entre chacun des pédoncules cérébraux, constituée de 2 régions :
 - o la partie compacte, pars compacta, dorsale, riche en neurones dopaminergiques. Sa pigmentation noire est due à sa richesse en mélanine, produit de dégradation de la dopamine. Cette partie projette ses neurones dopaminergiques vers le striatum (noyau caudé et putamen), formant ainsi la voie nigrostriée (A9) (substance noire-striatum),
 - o la partie réticulée, ou pars reticulata, ventrale, riche en neurones gabaergiques et liée au pallidum interne, qui projette au thalamus.
 La substance noire est localisée dans le mésencéphale.
- le noyau rouge, jouant un rôle dans la synergie des mouvements du corps, dans l'attitude, la posture et les réflexes labyrinthiques.
- le thalamus, de forme ovoïde, situé de part et d'autre du 3^{ème} ventricule, le plus volumineux des noyaux gris. Chacun est divisé en 3 masses : les noyaux antérieur, latéral et postérieur. C'est le noyau ventro-latéral qui est concerné par l'organisation motrice, il est activateur du programme moteur.



Localisation spatiale et organisation des ganglions de la base (223)

Les noyaux gris centraux sont regroupés, par leur fonction, en entité neuronales :



2. Système de la récompense

Il s'agit d'un circuit anatomique correspondant au système mésocortico- limbique, issu de l'aire tegmentaire ventrale (ATV), productrice de dopamine, et composé de deux circuits fortement liés entre eux et liés aux noyaux gris centraux :

- Circuit mésolimbique :

Ensemble de neurones dopaminergiques du groupe A10 situés dans le tronc cérébral, au niveau de l'ATV, et projetant, via le faisceau médian, vers :

- les structures du système limbique :
 - amygdale (sensations agréables et désagréables)
 - hippocampe (mémoire de la sensation agréable),
- le noyau accumbens (partie des noyaux gris centraux), aussi appelé striatum ventral, modulé par la sérotonine et la dopamine, centre du plaisir.

Le noyau accumbens et l'amygdale sont des groupes nucléaires localisés dans le télencéphale mais ne faisant pas partie des ganglions de la base, bien que reliés anatomiquement à ces ganglions.

Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin.

- Circuit mésocortical :

Il s'agit d'un ensemble de projections de l'ATV vers :

- Le cortex préfrontal (planification, motivation de l'action),
- Le cortex orbito-frontal (attribution de la saillance, contrôle émotions, empathie),
- Le cortex cingulaire antérieur (anticipation de la récompense, motivation des comportements).

Le cortex préfrontal médial est le 3^{ème} composant du système limbique, système impliqué dans le plaisir et la dépendance. Le ventral concerne les actions motivées et est modulé par la dopamine.

Le circuit mésocortical est impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et, en ce qui concerne la prise de drogues, dans la recherche compulsive des drogues au détriment des autres intérêts et désirs (211).

Le système mésocorticolimbique se compose de récepteurs D2, D4, D5 mais surtout de récepteurs D3.

3. Rôle et organisation

Les noyaux gris centraux permettent de moduler les mouvements volontaires, en particulier les mouvements appris et exécutés de façon

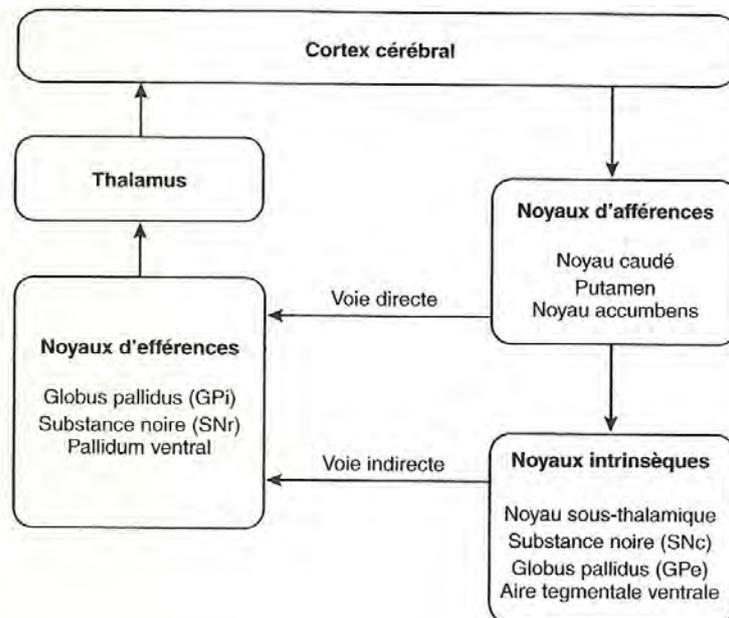
automatique. (181). Il est sous l'influence d'informations sensorielles, proprioceptives, mnésiques et émotionnelles. Il intègre ces informations et permet à chaque instant d'anticiper, d'initier, de modifier un mouvement aussi automatisé soit-il, de l'adapter à toutes circonstances environnementales.

a. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale

Le striatum (noyau caudé + putamen) reçoit des influx du cortex cérébral et les transmet au pallidum (GPe + GPi). De là les informations sont envoyées au thalamus qui projette sur le cortex cérébral qui initie le mouvement par les voies descendantes. Il s'agit donc d'une boucle fermée sur elle-même (165).

La stimulation du GPi via le putamen emprunte deux voies :

- la voie directe : activatrice et modulée par la dopamine qui stimule les récepteurs D1 activés par la substance P. L'effet global est stimulant sur le cortex.
- la voie indirecte : inhibitrice et modulée par la dopamine qui stimule les récepteurs D2 activés par l'enképhaline. La modulation de la dopamine sur la voie indirecte inhibitrice elle-même se transforme en effet stimulant. (165)

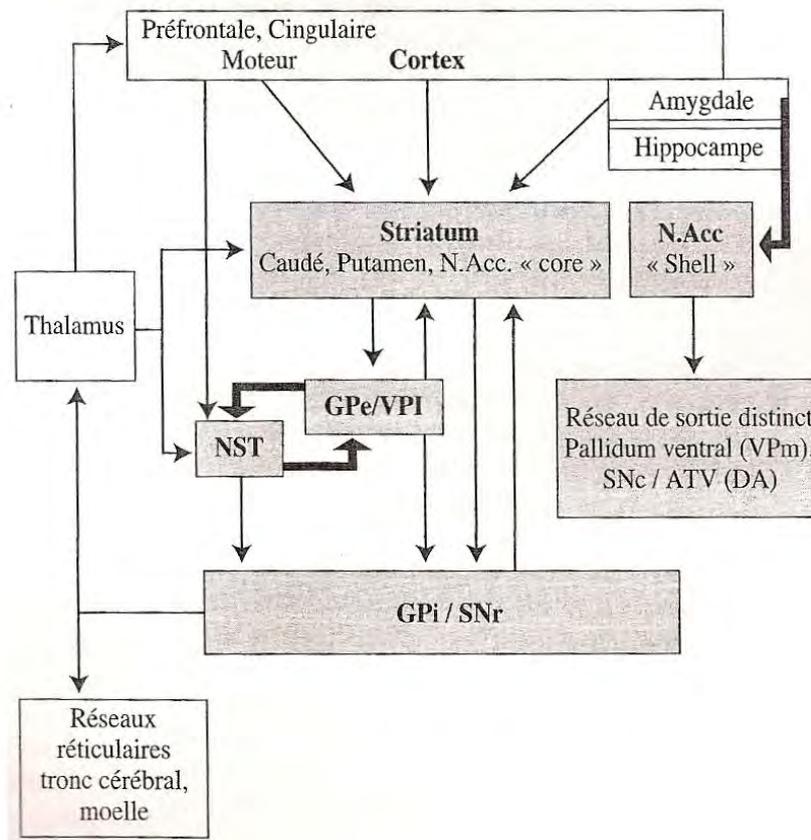


Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale (224)

b. Modulation de la boucle

Plusieurs régions associatives corticales (pré-frontale, temporale, pariétale, cingulaire) projettent sur le noyau caudé. L'aire motrice projette sur la partie dorsale et moyenne du putamen. Le cortex limbique (émotions), notamment l'amygdale et l'hippocampe projettent sur la partie ventrale du putamen. L'efférence du striatum s'effectue vers le GPe et le GPi mais une partie de

l'efférence peut gagner le noyau sous-thalamique (corps de Luys) avant de projeter sur le GPi. L'efférence du globus pallidus se fait vers le noyau ventrolatéral du thalamus qui projette vers le cortex. (165)



Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale et des afférences modulatrices (169)

L'activité du striatum est contrôlée par des efférences de la pars compacta de la substance noire dont l'efférence est dopaminergique. Le système associant les noyaux de la base et la substance noire constitue la voie extrapyramidale. La dopamine dont a besoin le système extrapyramidal pour fonctionner est produite quasi-exclusivement par le locus niger, structure neuronale située dans la partie haute du tronc cérébral. (165, 181).

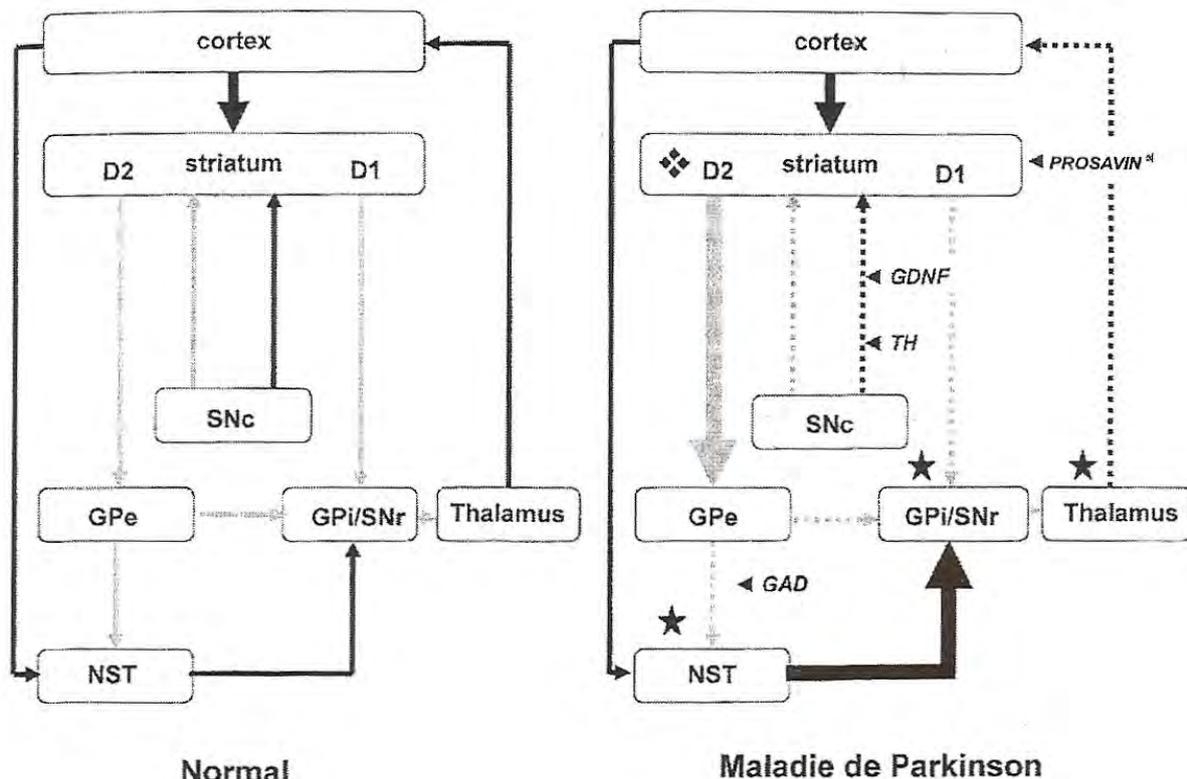
C. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

1. Dénervation neuronale

Dans le cas de la maladie de Parkinson, la perte de cellules dopaminergiques la plus frappante se situe dans l'aire nigrostriée A9, dans le mésencéphale, au niveau ventrolatéral de la substance noire pars compacta, zone innervant le putamen. Une perte moins prononcée et variable s'effectue aussi au niveau dorsal de la substance noire (qui projette dans le noyau caudé), au niveau des neurones A10 de l'aire tegmentaire ventrale (qui projette dans le noyau

accumbens, l'hippocampe, l'hypothalamus et dans les cortex pré-moteur, moteur et frontal) et de l'aire rétro-rubrale A8 (qui projette dans l'hypothalamus) (46).

Une destruction des noyaux de la substance noire va créer une dénervation du striatum, dans un premier temps dans sa région dorsale, et un déficit de sécrétion de la dopamine provoquant ainsi un syndrome parkinsonien caractérisé par une diminution de l'inhibition sur la voie indirecte qui renforce ses capacités d'inhibition sur le thalamus et une perte de facilitation sur la voie directe qui stimule donc moins le thalamus.



Organisation fonctionnelle des ganglions de la base en situation normale et pathologique (122)
(SNC : Substance Noire pars Compacta ; SNr : Substance Noire pars Reticulata ; GPi : Globus Pallidus Externe ; NST : Noyau Sous Thalamique ; D1 et D2 : récepteurs dopaminergique) . Les flèches noires représentent les voies excitatrices, les flèches grises les voies inhibitrices. Les flèches larges traduisent une hyperactivité, les flèches pointillées une hypoactivité. * : Cible de la stimulation cérébrale profonde.

On assiste au même tableau clinique si les récepteurs dopaminergiques sont inhibés par certaines substances comme les neuroleptiques ou détruits par une affection dégénérative. Les perturbations du système extra-pyramidal donnent lieu à deux principaux syndromes : le syndrome parkinsonien va se traduire par une akinésie, une hypokinésie, un tremblement de repos et une rigidité. Les syndromes hyperkinétiques comprennent la dyskinésie, la chorée, associée à une hypotonie musculaire. (165, 181).

La substance noire parscompacta est considérée comme le relais principal entre les différentes boucles : la boucle sensitivo-motrice (voie nigro-striée), la boucle cognitive (mésocorticale) et la boucle limbique (voie mésolimbique). Ainsi un dysfonctionnement dopaminergique de la substance noire semble pouvoir déséquilibrer, à différents degrés, l'ensemble des circuits baso-thalamo-corticaux. (119)

2. Anomalies histologiques

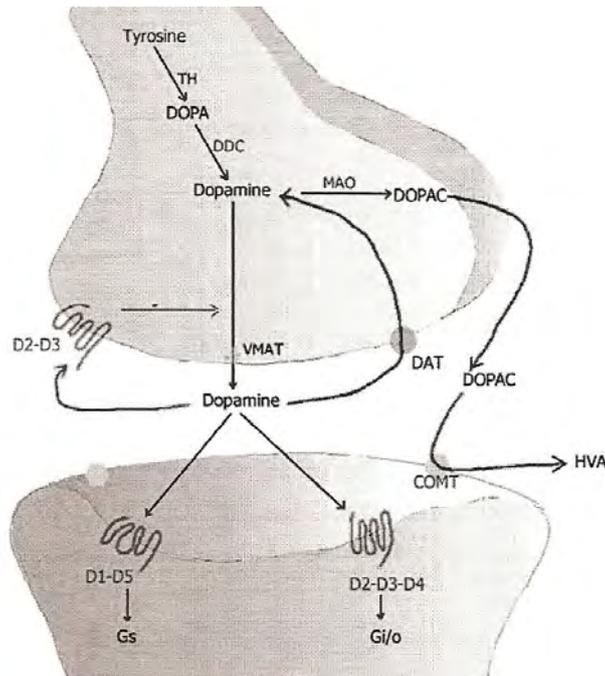
La dépopulation neuronale s'accompagne d'anomalies histologiques, les corps de Lewy (119). Il s'agit d'agrégats d' α -synucléine formant des inclusions neuronales éosinophiles intracytoplasmiques. L'agrégation anormale de ce composant au sein des corps neuronaux déborde les capacités des systèmes d'épuration cellulaire (système d'ubiquitine et du protéasome principalement) à évacuer cette protéine. Les agrégats peuvent se transformer en protofibrilles à fort pouvoir toxique car perforant les membranes cellulaires. Des lésions de ce type, non dopaminergiques, pourraient être très précocement observées dans le tronc cérébral. Elles toucheraient le noyau dorsal du nerf vague et du glosso-pharyngien, ainsi que le bulbe olfactif. Plus tard, au décours du processus neurodégénératif, les parties supérieures du tronc cérébral et les structures corticales seraient atteintes, et ce de façon ascendante. Ces lésions seraient étayées par l'observation de troubles olfactifs et de troubles de sommeil paradoxal chez un certain nombre de parkinsoniens au cours du stade pré-moteur de la maladie (119).

D. Rôle de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant au groupe des monoamines et plus particulièrement à la classe des catécholamines (222). Elle est synthétisée par deux enzymes à partir de la tyrosine, acide aminé apporté par l'alimentation. Elle est d'abord hydroxylée par la Tyrosine Hydroxylase (TH) en L-Dopa, elle-même décarboxylée en dopamine par la Dopa-décarboxylase (DDC). Formée dans le cytoplasme, la dopamine va être chargée dans des vésicules synaptiques par le transporteur VMAT-2. Ces vésicules se libèrent à l'arrivée d'un potentiel d'action et déversent la dopamine par exocytose dans la fente synaptique.

Cette dernière va ensuite être captée par les récepteurs post-synaptiques pour transmettre le signal neuronal. Mais 80 % de la dopamine libérée est recaptée au niveau pré-synaptique par les Dopamine Active Transporter (DAT) et des récepteurs dopaminergiques (183).

La dégradation de la dopamine va s'effectuer soit dans la fente synaptique par la Cathécol-O-Methyl Transférase (COMT), soit à l'intérieur du neurone par les MonoAmine-Oxydase (MAO A et B).



Synapse dopaminergique (122)

(D1, D2, D3, D4, D5: récepteurs dopaminergiques ; Gs, Gi: Protéines G couplées aux récepteurs ; HVA : Acide HomoVanillique ; DOPAC : Acide DihydroxyPhénylAcétique)

Les récepteurs dopaminergiques :

Les diverses actions physiologiques de la dopamine sont médiées par au moins cinq sous-types de récepteurs couplés à la protéine G (Fig. 5). Ils sont regroupés en deux grandes familles, les D 1 et les D2. Cette classification est basée sur les profils moléculaires et pharmacologiques des récepteurs dopaminergiques, sur la nature de la protéine G de couplage. Bien qu'ayant des effets opposés sur les systèmes de seconds messagers, les récepteurs médient chacun des effets renforçants directs, indépendamment les uns des autres.

La famille D 1 comprend les sous-types de récepteurs D1 et D5 qui sont couplés à la protéine Gs et activent l'AMP cyclique. Ces réactions conduisent à une dépolarisation pour une meilleure fréquence des potentiels d'action donc une excitation du neurone post-synaptique. La DA a une plus grande affinité (dix fois plus) pour le sous-type de récepteur D5 mais le D 1 est présent en plus grande concentration. Les récepteurs du groupe D1 ne sont présents qu'en post-synaptique et ne peuvent donc pas moduler la libération de dopamine.

Les récepteurs D1 sont localisés dans le noyau caudé et putamen. Ces cellules striatales projettent sur le Gpi et expriment le GABA, la dynorphine et la substance P. On les retrouve également dans le noyau accumbens, l'amygdale, le cortex cérébral, l'hypothalamus et le thalamus.

Les D5 se trouvent dans l'hippocampe (dans l'interneurone cholinergique striatal).

La famille D2 comprend les sous-types de récepteurs D2, D3, D4 qui sont couplés à la protéine Gi et inhibent l'AMP cyclique. Ils conduisent à une hyperpolarisation, limitant la fréquence des potentiels d'actions et inhibant le neurone post-synaptique.

Leur distribution est hétérogène. Ils peuvent être localisés en pré-synaptique, sur les cellules dopaminergiques de la SNc et du système mésolimbique par exemple. Ils agissent alors comme autorécepteurs somato-dendritique qui diminuent la formation et la libération de DA. Ils peuvent aussi être localisés en post-synaptique. C'est le cas sur les terminaisons nerveuses dopaminergiques striatales qui projettent au GPe et expriment le GABA et l'enképhaline. Ils se retrouvent aussi dans les interneurons cholinergiques du striatum, de même que dans certaines structures limbiques (noyau accumbens, amygdale).

Les D2 sont présents dans le striatum et l'hypophyse (2 isoformes, D2 courts et longs).

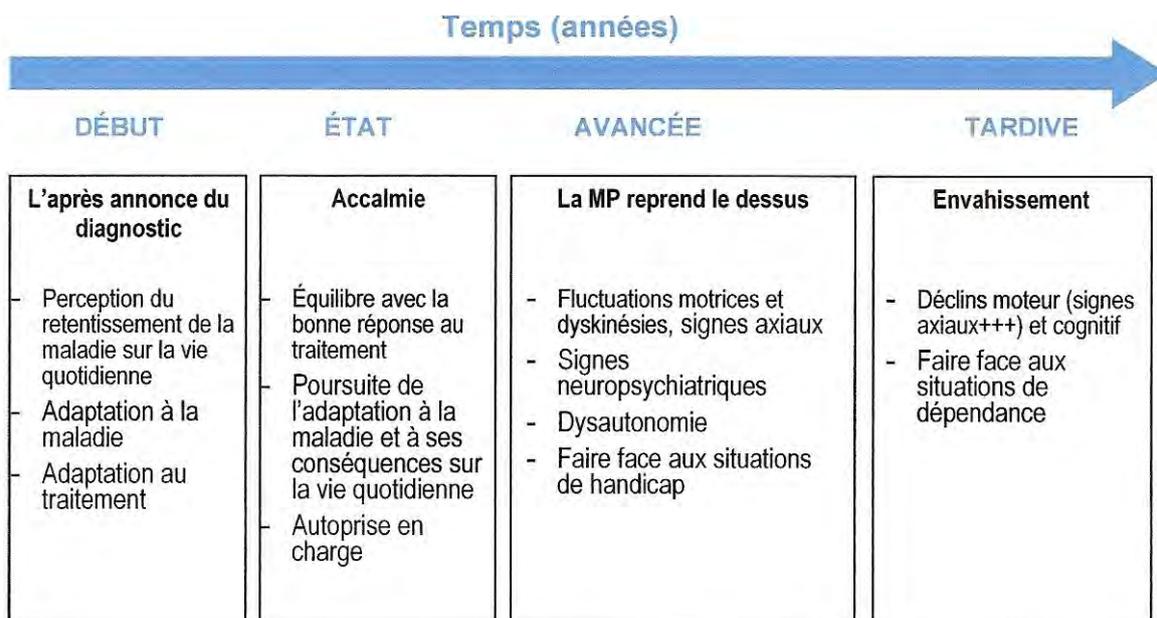
Les D3 se situent au niveau du noyau accumbens, de l'hypothalamus. Ils sont inhibés par l'haloperidol. Ils interviennent autant au niveau moteur qu'au niveau motivationnel et psychologique.

Les D4 se trouvent dans le cortex préfrontal, l'hypophyse, le globus pallidus et le mésencéphale. Ils sont inhibés par clozapine.

Ainsi les récepteurs DA sont très fortement exprimés dans le système nerveux central où ils interviennent dans la locomotion, la cognition, l'émotion et la sécrétion neuro-endocrine.

III. Signes cliniques

On distingue 4 étapes principales de l'évolution progressive au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le contexte de prise en charge seront différents. La période « de novo » va se prolonger insensiblement en période dite de « lune de miel » thérapeutique, une évolution relativement maîtrisée lors de réponse de bonne qualité aux traitements. Elle fera place à la maladie installée où les signes axiaux d'une part et les symptômes liés aux traitements d'autre part vont se développer. Enfin, la maladie avancée, dite « de déclin » correspond à une perte d'autonomie et l'émergence de complications invalidantes (167).



Evolution de la maladie de Parkinson schématiquement dissociée en 4 phases (197)

La MP se traduit par des symptômes moteurs, particulièrement visibles, mais également neurovégétatifs, sensitifs, psychiques et cognitifs tout aussi handicapants (182).

A. Signes moteurs : la triade symptomatique

Les premiers signes apparaissent souvent de manière insidieuse avec un caractère intermittent entraînant des difficultés pour dater précisément le début réel de la phase symptomatique (169). Les trois caractéristiques motrices principales sont regroupées sous le terme de « triade parkinsonienne » (172) :

1. Tremblement de repos

Il est le signe initial dans 60 à 70 % des cas. D'abord décrit comme une sensation de vibration interne, puis visible, ce tremblement se majore au fil des années. Il apparaît lors de relâchement musculaire partiel (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion) ou à l'émotion, en cas de stress, de fatigue ou d'effort intellectuel (169). Il est fait d'oscillations rythmiques régulières (180) unilatérales ou asymétriques qui débutent classiquement aux membres supérieurs (index, pouce, main) et intéresse parfois de façon isolée le pied, les lèvres, la langue (167). Il épargne l'extrémité céphalique, les muscles du cou étant en permanence contractés (169). Le tremblement fin, lent et distal est souvent comparé à un émiettement de pain. Il cesse lors de l'exécution de mouvements volontaires pour réapparaître quelques secondes ensuite ; de même que dans le relâchement musculaire complet (signe du « fauteuil colonial ») et dans le sommeil (175). L'analyse électrophysiologique confirme la fréquence

« lente », entre 4 et 6 cycles par seconde (4 à 6 Hz) du phénomène oscillatoire et de la contraction alternée des muscles agonistes/antagonistes.

2. Hypertonie extrapyramidale ou rigidité

Egalement asymétrique au début, prédominant à l'extrémité où siège le tremblement (167), l'hypertonie musculaire se traduit par une résistance aux mouvements passifs (166). Elle est généralisée, touchant les muscles axiaux, proximaux et distaux, mais elle est plus particulièrement évidente dans les mouvements de flexion-extension ou de pronation-supination du poignet et de la cheville (166). Cette résistance « plastique », uniforme pendant tout le mouvement de mobilisation de l'articulation, est dite « en tuyau de plomb » lorsque le membre conserve l'attitude exercée à la fin du mouvement (181). La constance de la rigidité la distingue de la spasticité que l'on peut retrouver dans certains syndromes pyramidaux (sclérose en plaque...). Lorsque la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups on retrouve des phases de relâchement saccadé du muscle appelée « roue dentée » (170, 175). Ce phénomène s'observe lors de la manœuvre de Froment qui consiste à demander au patient de réaliser un mouvement avec le membre controlatéral.

Cliniquement, l'hypertonie extrapyramidale est responsable des déformations posturales et des douleurs participant à la perturbation du mouvement (169) :

Lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis. Les réactions posturales correctrices après perturbations peuvent être réduites ou retardées (175).

Les phénomènes sensitifs s'expriment sous la forme de paresthésies, de sensations de serrement voire de douleurs musculaires soit paroxystiques localisés à type de crampes soit diffuses et continues (175). Intéressant plus souvent le membre inférieur que le supérieur, ces phénomènes douloureux sont responsables d'une présentation « pseudorhumatologique » (175).

3. Akinésie

L'akinésie « vraie » traduit la difficulté, parfois l'impossibilité, d'initiation d'un acte volontaire, en l'absence de toute paralysie, ainsi que de l'arrêt en cours d'exécution. Elle s'observe sur des mouvements volontaires, automatiques, de la vie courante (180). La bradykinésie correspond quant à elle à la lenteur d'exécution des gestes (166). L'hypokinésie se manifeste plus par une réduction de l'amplitude des gestes. Le parkinsonien est donc lent dans toute sa gestualité.

Les mouvements automatiques disparaissent. C'est le cas de la mimique faciale, du clignement palpébral, du balancement automatique du bras lors de la marche. La mastication et la déglutition deviennent plus compliquées, la voix plus monocorde, le volume de parole moins intense et le débit plus irrégulier.

Les mouvements volontaires s'effectuent avec du retard, lentement et incomplètement. Une gêne particulière se manifeste pour les mouvements fins, alternatifs et rapides. En découle une difficulté dans l'exercice de gestes quotidiens comme l'écriture (micrographie s'accroissant au fur et à mesure du tracé), de l'habillage, de la marche (hésitation au démarrage, réduction de l'amplitude du pas) (166, 172, 175).

4. Evolution des symptômes moteurs de la maladie

Les troubles posturaux tendent à se développer, indépendamment des traitements, exagérant l'attitude générale en demi-flexion à la station debout et favorisant l'émergence de déformations articulaires pseudo-rhumatismales au niveau de la main (« main d'écrivain » ou « de fakir ») ou du pied (orteils en « griffe », extension tonique du gros orteil). Des atteintes rachidiennes sont possibles avec cyphoses ou inflexions latérales en position debout ou assise (175).

Les troubles de la marche et de la parole deviennent plus complexes, notamment avec l'apparition du phénomène de *freezing*, encore appelé « enrayage cinétique » ou « blocage moteur ». Initialement décrit au cours de l'initiation de la marche, le *freezing* correspond au déclenchement du premier pas (pieds collés au sol) ou à l'ébauche de ce déclenchement interrompu par une sorte de piétinement (abasia trépidante). Il peut aussi survenir pendant la marche (franchissement d'une porte, changement de direction ou demi-tour). L'attitude générale du patient, le corps penché en déséquilibre axial vers l'avant pour accélérer son centre de gravité et provoquer un pas destiné à rattraper son équilibre, donne l'image d'un patient qui « court après son centre de gravité ». (175).



Attitude physique générale du patient parkinsonien (224)

B. Signes associés

Ils apparaissent à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie. Ils peuvent même précéder la déclaration de la maladie de quelques mois à quelques années mais, isolés, ils peuvent être oubliés ou sous-estimés.

1. Troubles neurovégétatifs

Très inconstants d'un patient à l'autre, ils témoignent de l'extension des lésions au système nerveux autonome, au noyau dorsal du vague, au locus coeruleus, à l'hypothalamus et aux ganglions sympathiques périphériques (167) ; Ils apparaissent dans la phase installée de la maladie (175).

La perte d'appétit peut être primaire (atteinte hypothalamique latérale) ou secondaire à des difficultés d'alimentation, au traitement médical, au contexte dépressif... (166)

Les troubles de la déglutition (80% des cas) sont favorisés par un ralentissement des mouvements de la langue et un traitement anticholinergique (166).

La vidange gastrique est perturbée (50% des cas) par une atteinte vagale, ainsi que par la L-Dopa (166). Elle se manifeste par une gêne épigastrique post-prandiale, de nausées ou vomissements (169)

L'hypersialorrhée (80 % des cas) résulte d'une stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition et d'une cyphose cervicale qui place le cou en antécolis (167). Les anticholinergiques peuvent réduire la production salivaire.

La constipation (50 à 70 % des cas) est plus multi-factorielle chez ces patients moins actifs, buvant et mangeant moins, dont la sécrétion digestive est amoindrie, dont le péristaltisme colique est ralenti et sous traitement anticholinergiques et dopaminergiques (166).

L'hyperséborrhée donne un aspect pommadé au visage.

L'hypotension artérielle (60 % des cas) orthostatique ou post-prandiale (175) peut être spontanée, responsable des mouvements lipothymiques, de sensation d'asthénie et de vertiges. Elle est aggravée par les anticholinergiques et la L-Dopa (169) et due à une atteinte des structures sympathiques centrales.

Les troubles vésico-sphinctériens s'expliquent par la perte du contrôle exercée par les noyaux gris centraux et l'hypothalamus. Elle se traduit par des contractions désinhibées du détrusor donc des impériosités mictionnelles. Ces dernières surviennent essentiellement lors des phases de blocage ou la nuit. L'hyperactivité du détrusor est améliorée par la L-Dopa (166, 167, 169).

L'altération de la fonction pulmonaire et des muscles respiratoires est fréquente chez le parkinsonien se plaignant de simples difficultés respiratoires à l'effort, parfois d'oppression thoracique ou des blocages avec dyspnées. Ils sont

liés à une mauvaise coordination entre les muscles respiratoires et les voies aériennes supérieures (167, 169).

Des anomalies de la thermorégulation proviennent de l'atteinte des systèmes dopaminergiques et entraîne des sensations de froid ou de chaud et des troubles de la sudation (hyper ou hypohydrose) en particulier de la tête, du cou, du tronc et des mains, parfois de façon asymétrique (169). Des crises sudorales peuvent apparaître dans les stades évolués avec hyperthermie, thermophobie, tachycardie et tachypnée, notamment lors des périodes de blocage sévère ou de tremblements généralisés (166, 167, 169).

Des troubles vasomoteurs se caractérisent par une froideur des extrémités associée à un œdème des membres inférieurs facilité par la station assise prolongée et le manque d'activité. (169)

Lorsque les symptômes dysautonomiques sont concomitants des périodes *on* et *off*, un ajustement du traitement peut permettre de les contrôler. En cas d'échec, on a recours à des thérapies classiques avec une efficacité limitée.

2. Troubles psychiques

Au début de la maladie, ils se limitent à la dépression (50 % des cas) et l'anxiété, essentiellement des épisodes d'attaque panique. La dépression apparaîtrait même plusieurs années avant les signes moteurs.

Plus tardivement peuvent apparaître une démence (20 % des cas), ainsi que des troubles des fonctions exécutives par syndrome dys-exécutif sous-cortical (175, 166).

a. Syndrome comportemental hypodopaminergique

Il correspond à des symptômes qui précèdent parfois les troubles moteurs de la maladie de Parkinson, jusqu'à 5 ans. Le phénotype de la maladie de Parkinson varie selon la topographie exacte de la dénervation dopaminergique. L'ensemble du syndrome hypodopaminergique peut être atténué par l'instauration d'un traitement par agoniste dopaminergique. Etant directement liés à la maladie ils ne sont que peu contrôlés par les anti-dépresseurs et anxiolytiques classiques.

* Apathie

Il s'agit du trouble comportemental le plus fréquent dans la maladie de Parkinson. Les patients la décrivent comme une fatigue « mentale » ou « intellectuelle » (146). Elle se caractérise comme un manque de désirs, d'idées, d'envies, des difficultés à concrétiser un projet, une platitude émotionnelle. Ce manque d'entrain ne s'accompagne ni d'ennui ni de souffrance, ce qui explique

que les plaintes exprimées par le patient lui-même sont rares. L'apathie se décompose en trois composantes, cognitive, comportementale et émotionnelle, se traduisant toutes par une réduction des activités volontaires. L'apathie parkinsonienne serait relativement fréquente, de 16 à 42 % selon les études, souvent sous-évaluée au profit de la dépression. La distinction entre une apathie, une dépression et une inhibition anxieuse est compliquée. L'apathie serait due à une dénervation dopaminergique mésocorticolimbique qui semble répondre au traitement dopaminergique, notamment par le ropinirole (146).

* Dépression

Elle est fortement impliquée dans la détérioration de la qualité de vie du patient parkinsonien, au même titre que les troubles moteurs. Elle associe humeur triste, perturbation de l'appétit et du sommeil, tension nerveuse et perte de motivation. Il s'avère difficile de la séparer de la bradyphrénie, expression de troubles cognitifs mineurs liés à la maladie, tels ralentissement de la pensée, diminution de l'attention (175). Les antidépresseurs tricycliques semblent plus efficaces que les IRS.

* Anxiété

Les patients décrivent un sentiment excessif ou inapproprié d'appréhension, de nervosité, d'agitation ou de tension qui persiste ou est récurrent. Elle peut se présenter sous trois formes différentes : l'attaque panique, l'anxiété généralisée ou les phobies (222). Certains ISRS ou IRSNA sont recommandés en cas de troubles anxieux graves. Les benzodiazépines sont indiquées lorsqu'un contrôle rapide du trouble anxieux est crucial, mais la durée de traitement ne doit pas excéder 12 semaines, sevrage inclus, du fait de la dépendance physique et psychique mais surtout de l'amnésie rétrograde, d'une baisse de la vigilance et des confusions qu'elles engendrent.

b. Troubles cognitifs sans démence

Le ralentissement moteur de la maladie de Parkinson semble se constater également au niveau psychique avec une bradyphrénie, c'est-à-dire une lenteur à réagir et réfléchir. Le patient présente des difficultés à résoudre des problèmes, des changements, à prendre des décisions, à maintenir des attitudes mentales, à apprécier une situation visio-spatiale. Ces troubles cognitifs apparaissent chez 40 % des parkinsoniens et ne sont pas améliorés par les antiparkinsoniens. Ils sont d'origine sous-corticale, pathologique ou médicamenteuse, et semblent précurseurs d'une évolution démentielle.

c. Démence

Au moins 30 % des parkinsoniens répondront tôt ou tard aux critères diagnostiques de démence. La démence de la MP est progressive, de survenue tardive (l'âge est le facteur de risque essentiel) et caractérisée par une majoration du syndrome dys-exécutif, des difficultés de concentration, une somnolence diurne, des hallucinations visuelles et des épisodes délirants, en plus du déclin cognitif. Des troubles mnésiques apparaissent parfois, la mémoire à court terme et le rappel immédiat étant plus affectés que le passé éloigné (épreuves de reconnaissance mieux réalisées) (166).

L'utilisation d'un inhibiteur de la cholinestérase (rivastigmine) est envisageable dans les formes légères à modérément sévères, malgré ses effets indésirables cholinergiques (nausées, vomissements, aggravation motrice à type de tremblements) (168).

d. Hallucinations

Les hallucinations dues à la maladie apparaissent plutôt tardivement. On observe une prédominance vespérale ou nocturne. Elles sont surtout visuelles (présence de personnes à ses côtés), d'illusions, de transformation d'objets en sujets animés. Les hallucinations mineures isolées toucheraient à terme 40 % des parkinsoniens. Lorsque leur apparition est précoce, on pensera plutôt à des hallucinations et idées délirantes dépendantes du traitement, notamment par anticholinergiques et agonistes dopaminergiques stimulant le système limbique.

On devra alors envisager une réduction des posologies. En cas d'échec, il est possible d'instaurer un traitement neuroleptique par clozapine (Leponex®), avec une surveillance accrue de la NFS. Les autres neuroleptiques atypiques, antagonistes D3, l'olanzapine (Zyprexa®) et la risperidone (Risperdal®), ont une efficacité équivalente mais peuvent aggraver le syndrome extrapyramidal.

e. Confusions et états psychotiques

Leur prévalence chez les patients traités par la L-Dopa depuis plus de 5 ans oscille entre 16 et 60 % (168). Il peut s'agir d'états confusionnels chez un patient non dément ou bien provoqués par la démence. Il peut également se présenter des troubles psychotiques aigus avec agitation et hallucinations (visuelles, auditives, somesthésiques ou olfactives). Les épisodes délirants sont beaucoup moins fréquents (5 à 10 %) ; lorsqu'ils se produisent, ils peuvent prendre l'aspect de délire de persécution, d'infidélité ou de jalousie.

La durée de l'épisode est variable, en moyenne de quelques jours. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé, tel qu'une prise médicamenteuse (anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, anti H2 comme la ranitidine, benzodiazépines, agonistes dopaminergiques, oxybutinine, amantadine) une

intervention chirurgicale, de la fièvre, des troubles hydroélectrolytiques, une infection (168).

En cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle, il est possible de traiter avec la clozapine avec NFS régulier et réalisation d'un électrocardiogramme avant la mise en route du traitement.

IV. Diagnostic

A. Diagnostic de la maladie de Parkinson

Le diagnostic se fonde sur les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) :

- diagnostic du syndrome parkinsonien (tremblements de repos, hypertonie extrapyramidale, akinésie) ;
- absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson ;
- critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson.

B. Diagnostics différentiels

D'autres pathologies peuvent conduire à des syndromes parkinsoniens et doivent être distinguées de la maladie de Parkinson. Il s'agit de l'Atrophie Multi-Systématisée (AMS), de la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP), de la démence à corps de Lewy, de la maladie de Wilson... La différenciation peut se faire par :

- L'asymétrie d'apparition des symptômes moteurs, typique de la maladie de Parkinson.
- La précocité des symptômes :

Les signes axiaux (troubles de la posture, de la marche...) sont beaucoup plus précoces et moins évolutifs dans le cadre d'une AMS ou d'une PSP. Lorsque leur évolution est beaucoup plus notable, on penchera plutôt vers un diagnostic de maladie de Parkinson.

Les hallucinations sont également plus tardives quand elles sont propres à la maladie de Parkinson. Si elles se manifestent rapidement, environ un an après l'apparition du syndrome parkinsonien et sans cause iatrogène, elles feront évoluer vers un diagnostic de maladie à corps de Lewy (122).

- La réponse à la L-Dopa :

La prise de L-Dopa améliore de plus de 50 % les symptômes lors d'une maladie de Parkinson. L'absence de réponse constitue un élément en faveur d'un diagnostic différentiel.

V. Thérapeutique

Le but optimal du traitement médical est de compenser le déficit dopaminergique au niveau du striatum en administrant soit un précurseur de dopamine, soit un agoniste dopaminergique ou en inhibant le métabolisme de la dopamine par la MonoAmine-Oxydase B (MAO B) ou la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (COMT). Des médications à visée anticholinergiques sont justifiées par l'altération de la boucle nigrostriée et particulièrement la perte du contrôle dopaminergique sur les neurones cholinergiques striataux. Depuis les années 1990 on observe un regain d'intérêt pour la neurochirurgie, premier traitement connu de la maladie de Parkinson, avec l'évolution des techniques d'explorations cérébrales.

Quoi qu'il en soit, tous les traitements sont symptomatiques. La stratégie thérapeutique sera envisagée en fonction de la forme clinique et du stade évolutif de la maladie (168).

A. Traitement médicamenteux

1. L-Dopa

* Mécanisme d'action, pharmacocinétique

On utilise le précurseur de la dopamine, la lévo-dopa (L-Dopa) car lui seul franchit la barrière hématoencéphalique. C'est une prodrogue qui ne doit être métabolisée en dopamine qu'au niveau central pour deux raisons : la dopamine seule ne passe pas la BHE ; de plus, si elle était disponible au niveau périphérique, elle serait utilisée par les récepteurs à ce niveau et serait à l'origine d'effets indésirables, notamment nausées et vomissements par son action sur les récepteurs de l'*area postrema* au niveau bulbaire. Elle est donc toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase pour réduire les doses employées et améliorer la tolérance.

Le Modopar® associe la L-Dopa au bensérazide, le Sinemet® à la carbidopa, deux inhibiteurs de la DDC périphérique. Le Stalevo est une association levodopa + carbidopa + entacapone (ICOMT).

L'absorption de la L-Dopa est médiée par un transport actif, elle peut donc entrer en compétition avec certains acides aminés. La prise du médicament pendant le repas peut donc diminuer le pic plasmatique de la prodrogue. Elle est rapidement absorbée par le jéjunum en 30 à 120 min, $\frac{3}{4}$ d'heure en moyenne pour une forme à libération normale. La forme dispersible présente un délai d'action mais aussi un temps d'efficacité réduits. A l'opposé, les formes à libération prolongée maintiennent des concentrations de dopamine plus durables et plus régulières en réduisant les pics sériques. Leur intérêt est de prolonger la durée d'action de chaque prise afin de limiter la durée et la sévérité des

fluctuations motrices. L'emploi de la forme LP permet de diminuer le nombre de prise mais leur posologie doit être augmentée du fait de leur biodisponibilité réduite. La demi-vie de la L-Dopa est de 1 à 3 heures ; elle est éliminée par voie rénale à 80 % (168).

La Duodopa® offre une stimulation dopaminergique continue par administration par l'intermédiaire d'une sonde gastroduodénale mise en place par gastrostomie endoscopique percutanée. Elle est instaurée pour une maladie de Parkinson avancé, avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères contrôlées par levodopa lorsque le traitement par voie orale ne donne pas de résultats suffisants, chez les patients non éligibles pour la stimulation cérébrale profonde (SCP), et pour lesquels l'apomorphine est contre-indiquée ou inefficace.

Sous-classe	Dénomination	Dosage	Nom	Posologie	Nbre de prises	Conseils
L-DOPA +	L-Dopa + bensérazide	gél 50/12,5mg	Modopar 62,5® ou Téva®	200-700 mg/j	3 à 4	30 min avant ou 1h après le repas
		cp disp 100mg/ 25mg	Modopar disp 125®			
		gél 100mg/25mg	Modopar gél 125® ou Téva®			
		gél LP 100mg/25mg	Modopar LP 125®			
		gél 200mg/50mg	Modopar 250 ou Téva®			
IDDC	L-Dopa + carbidopa	cp nn séc 100mg/10mg	Sinemet 100® (non sécable)	875-2200 mg/j	3 à 6 max 8	en fin de repas ou avec un peu de nourriture
		cp séc 10mg/100mg	Carbidopa/levodopa 100 Téva®(séc)			
		cp nn séc 250/25mg	Sinemet 250® (non sécable)			
		cp séc 25/250mg	Carbidopa/levodopa 250 Téva®(séc)			
		cp LP 100mg/25mg	Sinemet LP 100/25® ou Téva®			
		cp LP 200/50mg	Sinemet LP 200/50® ou Téva®			
L-DOPA + IDDC + ICOMT	L-Dopa + carbidopa + entacapone	cp 50mg/12,5mg/200mg	Stalevo 50mg/12,5mg/200mg®	Max 2000 mg entacapone ou 375 mg carbidopa	1	pendant ou en dehors du repas
		cp 75mg/18,75mg/200mg	Stalevo 75mg/18,75mg/200mg®			
		cp 100mg/25mg/200mg	Stalevo 100mg/25mg/200mg®			
		cp 125mg/31,25mg/200mg	Stalevo 125mg/31,25mg/200mg®			
		cp 150mg/37,5mg/200mg	Stalevo 150mg/37,5mg/200mg®			
cp 175mg/43,75mg/200mg	Stalevo 175mg/43,75mg/200mg®					
cp 200mg/50mg/200mg	Stalevo 200mg/50mg/200mg®					

Traitements à base de L-Dopa

* Indications

La L-Dopa est le traitement le plus efficace, simple et peu coûteux de la maladie de Parkinson avec des effets généralement spectaculaires sur le tremblement, la rigidité et l'akinésie. Elle est cependant moins efficace sur les troubles axiaux et posturaux quoique améliorant nettement la marche (165).

* Précautions d'emploi

Une vigilance certaine doit être portée sur la prise des traitements, un arrêt brutal pouvant être à l'origine de l'équivalent d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN), se caractérisant par une rhabdomyolyse, une hyperthermie, des troubles moteurs à type de rigidité, myoclonies et tremblements, des troubles psychiques tels que agitation, confusion mentale, ainsi que des troubles végétatifs comme une tachycardie et une variation de la pression artérielle, qui peuvent menacer le pronostic vital.

* Effets indésirables

La L-Dopa est très bien tolérée et possède peu d'effets indésirables digestifs et cognitifs, sa seule contre-indication étant l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

Cependant, après quelques années d'excellents résultats avec des doses faibles à moyennes et pas nécessairement étalées sur la journée, période dite de « lune de miel », la L-Dopa pose des problèmes de résistance secondaire. En effet, après 4 à 12 ans quasiment chez tous les parkinsoniens sous L-Dopa on observe une perte d'efficacité, se marquant par une perte d'effet de fin de dose puis des fluctuations motrices, dyskinésies (mouvements choréiformes) et parfois de dystonies (contractures brèves). Ces complications sont à mettre sur le compte d'une demi-vie courte et de lésions nigrostriées évolutives (165). Les cellules dopaminergiques meurent, ne stockent plus la dopamine exogène et ne produisent plus de L-dopa endogène. L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément l'évolution des concentrations plasmatiques en L-Dopa. Il justifie la nécessité d'augmentation très progressive des doses, dans la recherche d'une dose minimale efficace. Les hautes posologies aggravant la perte neuronale striée, il est nécessaire d'utiliser une stimulation dopaminergique à doses minimales, instaurée le plus tardivement possible afin de reculer la survenue de complications motrices.

Des mouvements pseudochoréiques des extrémités peuvent apparaître en milieu de dose. Ils sont dus à une hypersensibilité des terminaisons nerveuses dopaminergiques.

On retrouve également à cette période des troubles psychiques (illusions visuelles, hallucinations, désorientation, confusion) voire un état psychotique souvent paranoïde, symptômes d'autant plus marqués chez les parkinsoniens âgés et en stade avancé.

On observe enfin des troubles digestifs du fait du déséquilibre avec d'acétylcholine (nausées, vomissements, sécheresse buccale, constipation), des troubles du rythme cardiaque, une hypotension orthostatique.

* Interactions médicamenteuses

Les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine Leponex®, neuroleptique atypique) et anti-émétiques (métoclopramide Primpéran®, metopimazine Vogalène®) sont contre-indiqués en association, à cause de leur mécanisme d'action antagoniste D2. Il convient de préférer l'utilisation du dompéridone Motilium® qui ne passe pas la BHE donc sans effets extrapyramidaux.

La réserpine inhibe les effets de la levodopa.

Il faut également prêter une vigilance particulière à l'association avec la selegiline (hypotension orthostatique), les IMAO non sélectifs (inhibition du

catabolisme des catécholamines au niveau extra-cérébral) et la spiramycine (inhibition de l'absorption de la carbidopa).

Il est à noter que le pharmacien doit rappeler les moments de prise corrects des médicaments : 30 minutes avant ou une heure après pour le Modopar®, à la fin du repas ou avec un peu de nourriture pour le Sinemet®, pendant ou en dehors du repas pour le Stalevo®.

2. Agonistes dopaminergiques

Ces molécules ont une forte affinité pour les récepteurs D2 pré et post-synaptiques. Par leur action post-synaptique elles agissent de façon indépendante des capacités de stockage de dopamine et du nombre de neurones en amont sans nécessiter de métabolisation (165). Une dégénérescence des neurones du striatum au cours de l'évolution de la maladie explique en partie leur perte d'efficacité à long terme. Par leur action pré-synaptique elles modulent la libération de dopamine dans la fente synaptique.

Les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés en monothérapie dans une maladie de Parkinson *de novo* chez le sujet de moins de 65 ans. Ils traitent les signes moteurs en entraînant moins de dyskinésies et évitent les périodes *off* par leur longue durée d'action. En revanche, leur utilisation à forte dose est limitée par leurs effets indésirables dus à leur action dopaminergique périphérique (nausées, vomissements, somnolences diurnes excessives, accès de sommeil brusques, hypotension orthostatique, confusion). C'est pourquoi ils sont toujours initialement associés à de la dompéridone à 60mg/j. Lorsqu'ils sont associés à la L-Dopa ils permettent la réduction de sa posologie de 30 % et une nette diminution des fluctuations motrices.

a. Non dérivés de l'ergot de seigle

Le ropinirole n'a l'AMM que sous la spécialité de Réquip® 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg, LP 2mg, LP 4mg et LP 8mg. L'Adartrel® à 0,25mg, 0,5mg et 2mg ne la possède que pour le syndrome des jambes sans repos.

Le pramipexole (Sifrol®) 0,18 et 0,7 mg possède l'AMM à la fois pour le syndrome des jambes sans repos et pour la maladie de Parkinson. Ses formes à libération prolongée LP 0,26mg, LP 0,52mg, LP 1,05mg et LP 2,10mg ne sont indiquées que dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Ropinirole et pramipexole, agonistes D2, sont tous deux sans effet D1. Le pramipexole possède une affinité D3 supérieure à celle du ropinirole, ce qui pourrait faire envisager une action sur les troubles cognitifs et de l'humeur.

Le piribédil (Trivastal®) 20mg et LP 50 mg possède l'AMM dans le cadre de la maladie de Parkinson par son effet agoniste D2. Depuis le 18/09/13, son AMM pour les indications vasculaires, l'artériopathie oblitérante des

membres inférieurs, les manifestations ischémiques en ophtalmologie et les déficits cognitifs et neurosensoriels du sujet âgé, a été retirée. Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfices/risques par l'ANSM, il est apparu que son effet vasodilatateur périphérique entraîne trop de risque d'hypotension orthostatique. Il est surtout également impliqué dans trop de notifications de pharmacovigilance d'ordre neuropsychiatrique (hallucinations, syndrome confusionnel, accès de sommeil).

L'apomorphine (Apokinin®) est commercialisée en solution injectable sous-cutanée en stylo prérempli ou en ampoule pour pompe pour perfusion continue. L'apomorphine est également un agoniste D1. Par son action sur l'*area postrema* elle a un fort pouvoir émétisant nécessitant l'association de dompéridone. Son délai d'action de 2 à 10 minutes permet un déblocage moteur rapide.

La rotigotine (Neupro®) se présente sous la forme de dispositifs transdermiques de 2, 4, 6 ou 8mg/24h. Il convient de respecter un intervalle de 14j pour une nouvelle application sur un même site d'action. Il a une action sur tous les récepteurs dopaminergiques.

b. Dérivés de l'ergot de seigle

Ces molécules dérivées d'un alcaloïde de l'ergot de seigle sont des antagonistes D1 ainsi que des α -bloquants et des agonistes sérotoninergiques. Ils peuvent occasionner des vasospasmes, des oedèmes des membres inférieurs, un syndrome de Raynaud, et sont pourvus de risque de fibrose pulmonaire ou cardiaque. Ils ne sont donc utilisés qu'en deuxième intention, après les non-ergotés.

Trois spécialités sont l'AMM pour une indication dans le cadre de la maladie de Parkinson : Il s'agit de Parlodel® et Bromocriptine Zentiva® (bromocriptine), ainsi que Dopergine® (lisuride).

Dostinex® (cabergolide) 0,2 et 0,5 mg et Arolac® (lisuride) 0,2mg sont également dérivés de l'ergot qui par leur action agoniste D2 ont une AMM pour l'hyperprolactinémie mais pas dans le cadre de la maladie de Parkinson.

3. Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase B (IMAO B)

La rasagiline (Azilect®) est un inhibiteur irréversible donc durable, jusqu'à 14 jours, de l'enzyme de dégradation de la dopamine, plus sélectif et 10 fois plus puissant que la sélégiline (Deprenyl®, Sélégiline Mylan®, Otrassel®, ce dernier étant une forme sublinguale, il nécessite une prise au moins 5 minutes avant toute absorption alimentaire ou hydrique pour assurer l'absorption prégastrique). En une prise journalière, elle augmente les concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum. Elles sont utilisées en monothérapie

dans les formes débutantes de MP par augmentation des concentrations de dopamine endogène ou en association aux traitements dans les formes fluctuantes, permettant de diminuer les doses de L-Dopa (168), en évitant sa dégradation. Les IMAO sont aussi inhibiteurs de dégradation des autres catécholamines (noradrénaline et sérotonine) et sont donc contre-indiqués avec d'autres substances vasoconstrictrices comme les triptans, la pseudoéphédrine. Ils le sont aussi avec les ISRS car cette association peut être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique, ainsi qu'avec les antidépresseurs IMAO.

4. Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT)

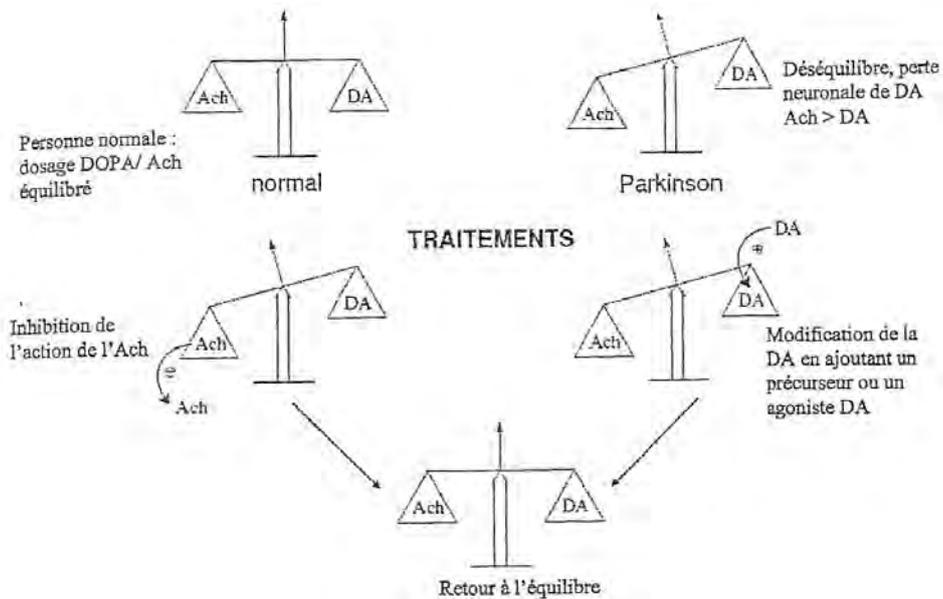
L'entacapone est un inhibiteur périphérique sélectif et réversible de la COMT. Il bloque le catabolisme de la L-Dopa, augmente de façon dose-dépendante sa biodisponibilité périphérique (car il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique) et son transfert au niveau cérébral. Ils permettent, en plus, d'en allonger la durée d'action. Comtan® est donc toujours utilisé en association à la L-Dopa chez les patients souffrant de fluctuations motrices de fin de dose. Stalevo® associe l'entacapone à la L-Dopa et la carbidopa, inhibiteur de la DopaDécarboxylase périphérique (165, 168).

Le tolcapone (Tasmar®) est un inhibiteur central et périphérique de la COMT qui, du fait de sa toxicité hépatique n'est utilisé qu'en cas d'intolérance à l'entacapone.

Etant des inhibiteurs réversibles, les ICOMT ont une durée d'action plus courte mais, comme avec les IMAO, ils nécessitent, en association à la levodopa, une diminution des doses de cette dernière de 10 à 30 %.

5. Anticholinergiques

Par un antagonisme des récepteurs muscariniques, ils inhibent l'action des neurones cholinergiques du striatum désinhibés par la perte des neurones dopaminergiques. Ils sont utilisés en première intention pour réguler l'équilibre Dopamine/Acétylcholine, lorsque le tremblement prédomine le tableau clinique, uniquement chez les patients jeunes, de moins de 70 ans, sans altération cognitive, du fait de leurs effets confusiogènes.



But du traitement anticholinergique : L'équilibre acétylcholine/dopamine(122)

On retrouve le bipéridène (Akineton LP®), le trihexyphénidile (Artane®, Parkinane LP®) (168). Leur titration doit être très progressive. Leurs effets atropiniques (sécheresse buccale, somnolence, troubles de l'accommodation, troubles mictionnels, constipation, troubles de la mémoire, confusions) limitent leur emploi.

6. Amantadine

Mantadix® agirait en favorisant la libération de dopamine striatale selon un mécanisme d'action mal défini. L'amantadine, découverte comme antiviral, serait à la fois agoniste D1 et D2 et antagoniste cholinergique et glutamatergique. En découlent principalement des effets indésirables anticholinergiques à type d'insomnies et nervosité principalement et, plus rarement, sécheresse buccale, anorexie, constipation. Il est utilisé en deux prises quotidiennes, en monothérapie ou en association à la levodopa. Il se positionne comme un traitement d'appoint intéressant.

Classe pharmacologique	Sous-classe	Dénomination	Dosage	Nom	Posologie	Nbre de prises	Conseils
Agonistes dopaminergique	Dérivés ergotés	bromocriptine	cp séc 2,5mg	Parlodel® ou bromocriptine	7,5-30 mg/j	3	pendant le repas (tolérance)
			gélule 5mg	Zentiva®			
			gélule 10 mg				
		lisuride	cp séc 0,2 mg	DoperGINE®	0,8-5 mg/j	3 à 4	pendant le repas
	cp séc 0,5 mg						
	Dérivés non ergotés	ropinirole	cp 0,25 mg	Réquip® ou ropinirole	6-24 mg/j	3 à 4 ou 1 pour la forme LP	à la même heure pour forme LP
			cp 0,5 mg	Actavis®, Qualimed®, Mylan®, EG®, Sandoz®, Teva®, Arrow®, Zentiva®			
			cp 1 mg				
			cp 2 mg				
			cp 5 mg				
			cp LP 2 mg				
			cp LP 4 mg				
			cp LP 8 mg				
		pramipexole	cp séc 0,18 mg	Sifrol® ou pramipexole	0,54 - 3,3 mg/j	3 ou 1 pour la forme LP	vers la même heure 12h
			cp séc 0,7 mg	Teva®, Sandoz®			
			cp LP 0,26 mg	Mylan®, EG®, Zydus®, BGR®, Zentiva®			
			cp LP 0,52 mg				
			cp LP 1,05 mg				
piribédil		cp 20 mg	Trivastal®	60 - 300 mg/j	3 à 5	fin du repas	
	cp LP 50 mg						
rigotine	patch 2 mg/24h	Neupro®	6-8 mg/j	1			
	4 mg/24h						
	6 mg/24h						
	8 mg/24h						
apomorphine	stylo SC 1%	Apokinin®	1 mg AR	à définir pour chaque patient			
	amp SC 5 ou 10 mg/ml		1 mg/h				
IMAO-B	sélégiline	cp 5 mg	Déprenyl® ou Sélégiline Mylan®	5-10 mg/j	1 à 2 (petit déj et déjeuner)		
		lyoc 1,25 mg	Otrasek®	1,25 mg/j	1	5' avt pt-déj	
	rasagiline	cp 1 mg	Azilect®	1 mg/j	1		
ICOMT	entacapone	cp 200 mg	Comtan®	200-2000mg/j	1 à 10	avec L-Dopa	
	tolcapone	cp 100 mg	Tasmar®	100-300 mg/j	1 à 3	prise 1 avec	
Amantadine	amantadine	caps 100 mg	Mantadix®	100-300 mg/j	1 à 3		
Anti-cholinergiques	bipéridène	cp LP 4 mg	Akineton®	4-8 mg/j	1 à 2		
	trihexyphénidyle	sol buv 0,4 %	Artane®	4-10 mg/j	2 à 3		
		amp IM 2mg/ml					
		cp 2 mg					
		cp 5 mg					
gélule LP 2 mg	Parkinane®	4-15 mg/j	1				
					gélule LP 5 mg		

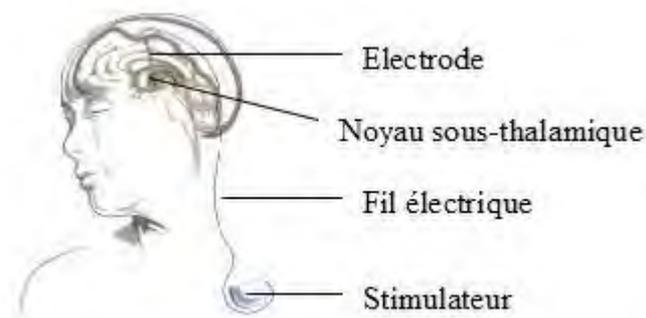
Les traitements dopaminergiques hors levodopa

B. Traitement chirurgical

Une stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être exercée par l'intermédiaire d'une ou deux électrodes placées dans le cerveau par chirurgie stéréotaxique sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique. Ces électrodes sont reliées à un neurostimulateur implanté en sous-claviculaire, sous-cutané, délivrant une stimulation électrique réglable. La SCP est préférée à la chirurgie lésionnelle irréversible. Cette stimulation est modulable et réversible.

La SCP est réservée aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique), dont la maladie évolue depuis plusieurs années, avec persistance d'une bonne sensibilité à la L-Dopa, tremblement excepté, et indemne de détérioration cognitive et/ou de troubles psychiatriques non contrôlés.

L'effet de la stimulation cérébrale profonde sur les signes moteurs de la maladie de Parkinson dépend essentiellement de la cible utilisée parmi les 3 possibles. La SCP du noyau ventral intermédiaire du thalamus traite essentiellement le tremblement ; celle du Pallidum interne (GPi) est efficace sur les dyskinésies et, variablement, sur les signes majeurs de la MP. Enfin la SCP du noyau sous-thalamique (NST) améliore l'ensemble des signes majeurs de la MP (akinésie, tremblement et rigidité). Elle permet une diminution importante du traitement médical (50 à 80 %), voire son arrêt, et améliore ainsi les dyskinésies dopa-induites. C'est la technique actuellement la plus pratiquée. L'efficacité de la SCP-STN sur les signes parkinsoniens est fortement corrélée à leur réponse à la lévodopa (hormis pour le tremblement qui répond mieux à la stimulation).



Mise en place de la SCP

En traitant les symptômes moteurs de la maladie elle permet un quasi arrêt des traitements dopaminergiques à un stade avancé de la maladie et peut ainsi conduire à un syndrome de sevrage, syndrome hypodopaminergique pouvant être corrigé par l'adjonction d'agonistes dopaminergiques faible dose en post-opératoire (122).

C. Stratégie thérapeutique

Le traitement, uniquement symptomatique, ne doit être instauré que lorsque la plainte fonctionnelle le justifie. Selon la conférence de Consensus de 2000 (200), il tient compte essentiellement de l'âge et de la gêne fonctionnelle du patient. Il s'agit d'un traitement palliatif, à vie, qui nécessitera de nombreux ajustements. L'adaptation thérapeutique doit être progressive, en débutant par de petites doses afin de trouver la posologie minimale efficace et de limiter les effets indésirables. Il faut tenir compte des bénéfices à court terme et des risques éventuels à long terme (168).

La L-Dopa est le traitement le plus fiable, le plus efficace et le plus durable. Mais elle favorise la survenue des fluctuations motrices, en particulier de dyskinésies, par sensibilisation des récepteurs dopaminergiques par modification de leurs gènes de régulation.

Les agonistes dopaminergiques ont une efficacité moindre qui nécessite des posologies élevées et qui s'épuise rapidement. Cependant, en stimulant les récepteurs de façon continue, et non pulsatile, les agonistes retardent et divisent par 2 à 4 le risque de fluctuations motrices. Mais ils présentent de nombreux effets indésirables, essentiellement des troubles cognitifs, hallucinations et psychose.

1. En fonction de l'âge du patient

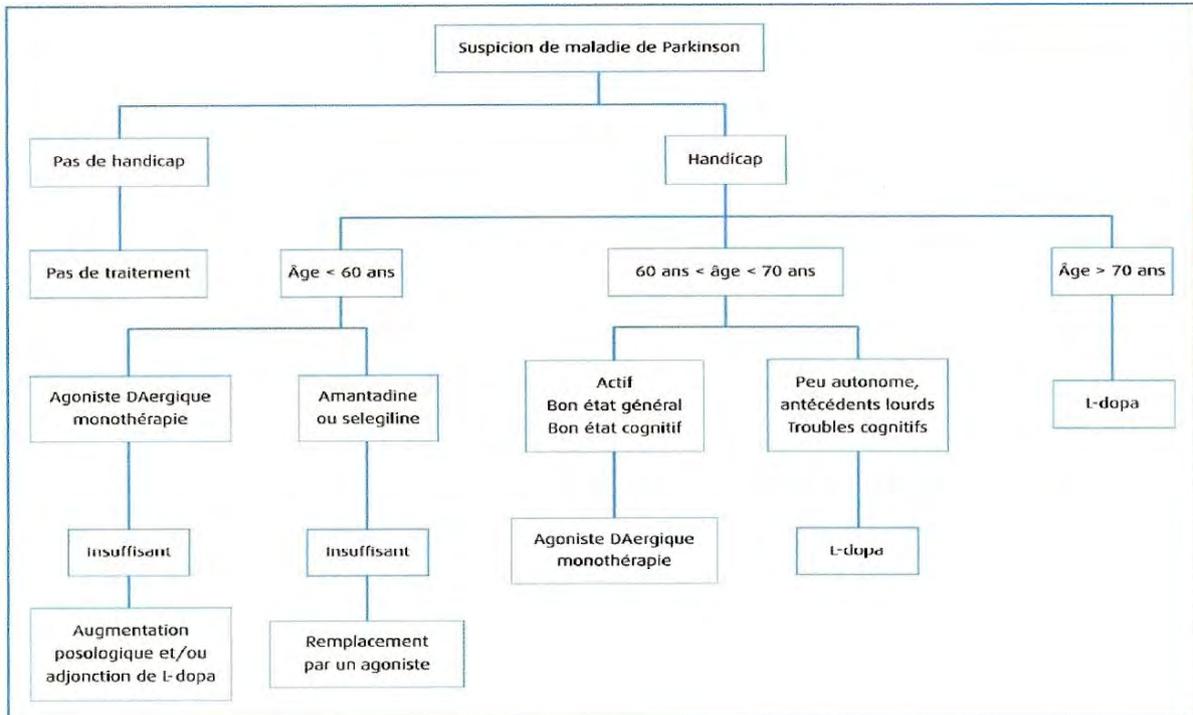
La survenue des fluctuations motrices étant corrélée à la pente évolutive de dénervation, et celle-ci étant plus importante en début de maladie, il est justifié d'utiliser les agonistes dopaminergiques en début de traitement afin de limiter la survenue de dyskinésies.

C'est pourquoi chez un sujet de moins de 60 ans, plus à risque de développer des complications motrices, on privilégie en première intention les agonistes dopaminergiques de demi-vie longue (Parlodel®, Réquip®, Sifrol®) en monothérapie. Ces derniers peuvent même être précédés de Déprényl® pendant quelques mois. De faibles doses de L-Dopa ne sont associées que si cela s'avère indispensable.

Chez le sujet de plus de 70 ans, les troubles cognitifs sont fréquents, la sensibilité aux effets indésirables des agonistes est augmentée, l'espérance de vie est plus courte, le risque de voir apparaître des complications motrices tardives est plus faible. On débute donc d'emblée par de faibles doses de L-Dopa avec une augmentation progressive de posologie.

Entre 60 et 70 ans, situation la plus fréquente, le choix se fait en fonction de l'état cognitif du patient, de son statut socio-professionnel et de sa demande.

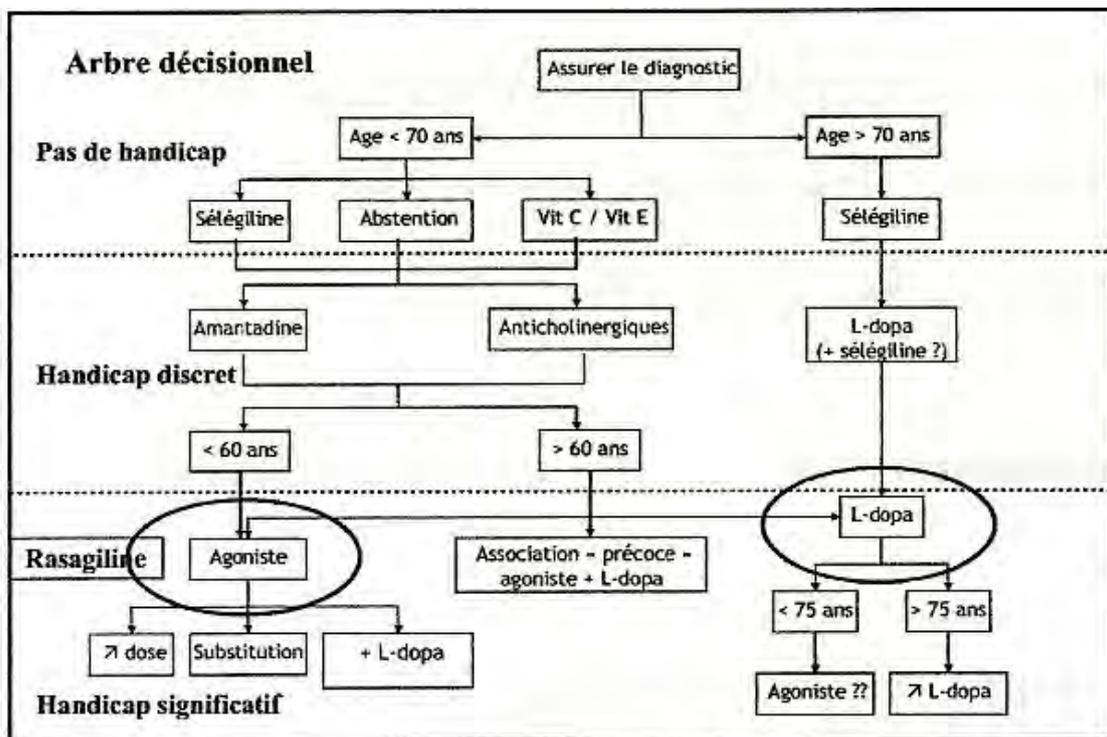
On débute par une monothérapie, soit d'agoniste, soit de L-Dopa ou par une bithérapie d'emblée associant de faibles doses afin de cumuler leur efficacité et de limiter les effets indésirables (168, 199).



Stratégie thérapeutique dans la MP en fonction de l'âge puis de l'état du patient (199)

2. En fonction de l'état du patient

La tendance actuelle tend à tenir plus compte des signes cliniques que de l'âge du patient. Les agonistes sont plutôt prescrits en première intention si les signes psychiques hypodopaminergiques sont au premier plan et la L-Dopa si les signes moteurs prédominent.



Stratégie thérapeutique dans la MP en fonction de l'état puis de l'âge du patient (198)

Chaque classe de médicament a donc sa place spécifique. Les doses d'agonistes sont à adapter de façon très individuelle en surveillant leur tolérance comportementale. Le traitement par L-Dopa vise l'amélioration des symptômes moteurs avec un traitement d'emblée fractionné insistant sur la recherche d'une dose unitaire adaptée pour chaque patient afin d'éviter aux mieux les dyskinésies. Ainsi le traitement sera adapté au phénotype du patient qui varie en fonction de l'étendue de la dénervation nigrostriatale et mésolimbique sous-jacentes.

La recherche de traitements neuroprotecteurs en cours permettrait d'envisager la mise en place d'un traitement en l'absence de symptômes et de différer l'instauration du traitement symptomatique et les effets indésirables qui en découlent. Elle concerne pour l'instant la sélétiline mais aussi la vitamine E et la vitamine C, dont l'action préventive sur le stress oxydatif et la mort neuronale dopaminergique reste encore à démontrer.

3. Modification de traitement

Lorsqu'un changement d'agoniste ou un relai par la levodopa est nécessaire, on utilise le tableau des équivalences de dose par rapport à la L-Dopa. La LED (Levodopa Equivalence Dose) est la dose d'autres traitements produisant le même contrôle symptomatique que 100mg de libération immédiate de lévodopa, obtenue de façon empirique. La dose totale quotidienne en équivalents dopaminergiques d'un patient est obtenue en multipliant chaque molécule par son facteur de LED et en faisant la somme des valeurs ainsi obtenues.

Drug class	Drug	Number of studies reporting conversion formulae	Total LED (mg/100 mg L-dopa)
L-Dopa	L-Dopa	∞	100
	Controlled release L-dopa	29	133
	Duodopa	0	90
COMT inhibitors	Entacapone	8	LD × 0.33
	Tolcapone	2	LD × 0.5
Nonergot-derived dopamine receptor agonists	Pramipexole	24	1 mg salt
	Ropinirole	34	5
	Rotigotine	1	3.3
	Piribedil	7	100
Ergot-derived dopamine receptor agonists	Lisuride	9	1
	Bromocriptine	30	10
	Pergolide	28	1
	Cabergoline	14	1.5
MAOB inhibitors	DHEC	6	20
	Selegiline 10 mg (oral)	2	10
	Selegiline 1.25 mg (sublingual)	0	1.25
Other	Rasagiline	0	1
	Amantadine	1	100
	Apomorphine (infusion or intermittent injections)	14	10

Equivalences de doses pour les traitements dopaminergiques (226)

VI. Evolution de la maladie

A. « Lune de Miel »

Après le diagnostic et l'instauration du traitement, la maladie est discrète et bien contrôlée par quelques ajustements thérapeutiques pendant 2 à 5 ans. Puis, insensiblement, le traitement augmente et se complique, l'efficacité d'une prise s'affaiblit, moins puissante et moins durable.

Si le traitement est la L-Dopa, mieux vaut augmenter le nombre de prises que la posologie de chacune et avoir recours à des formes galéniques adaptées (formes dispersibles, à libération prolongée...).

Si le traitement est à base d'agonistes dopaminergiques, il faut en augmenter la posologie jusqu'au maximum toléré. En cas d'échec il convient de remplacer un agoniste par un autre : remplacer agoniste ergoté/non ergoté si l'échec est lié aux effets indésirables ; si le problème vient d'un défaut d'efficacité, remplacer la bromocriptine par le ropinirole ou le ropinirole par le pramipexole (168).

B. Phase de déclin

Elle est très variable d'un malade à un autre. Elle associe déclin moteur, cognitif, végétatif et psychologique. Au sujet jeune avec un syndrome parkinsonien relativement pur, sensible à la dopathérapie mais rapidement sensible aux fluctuations d'efficacité s'oppose le sujet plus âgé, moins sensible au traitement, aux symptômes moins fluctuants, avec peu de signes axiaux. Les formes tremblantes semblent de meilleur pronostic de façon générale.

La symptomatologie se majore, les premières complications apparaissent.

Akinésie et hypertonie sont plus intenses, conduisant à un ralentissement net de la motricité. Les fluctuations motrices sont souvent à ce stade des akinésies de fin de dose. Le tremblement, lui, ne s'amplifie toujours pas. Le patient prend une attitude générale en flexion, genoux et coudes semi-fléchis, bras collés au corps.

Tous les gestes de la vie quotidienne sont plus difficiles, plus lents, moins amples, l'écriture devient difficilement lisible. L'hésitation au démarrage et la réduction d'amplitude des gestes et de la vitesse des mouvements apparaissent. Le faciès est inexpressif, avec une impression d'hébétude renforcée par la position entrouverte des lèvres et le ralentissement des mouvements oculaires. La voix monocorde reste compréhensible, quelques troubles de la déglutition peuvent apparaître. Les dyskinésies faciales sont accentuées par les émotions (rejet de la tête en arrière, spasmes).

Les troubles psycho-intellectuels peuvent débiter à ce stade. Il s'agit de lenteur idéatoire, de difficultés mnésiques, d'un discret syndrome frontal avec

réduction de l'attention, plus rarement des hallucinations et des excès de somnolence.

C. Prise en charge thérapeutique

Il convient à ce stade d'apprécier les effets bénéfiques et délétères des traitements. L'évaluation de l'état clinique en phase "on" et "off" s'effectue à l'aide de l'échelle UPDRS. Elle permet d'estimer le bénéfice de la prise de L-Dopa sur l'état moteur, son délai d'action, son degré d'efficacité. Face à l'aggravation de la maladie et l'apparition de nouveaux symptômes, la prise en charge se modifie. Il faut avoir recours aux différentes formes galéniques de L-Dopa, les associer à un agoniste dopaminergique, à un I-COMT. L'augmentation de doses de L-Dopa engendrant l'apparition de dyskinésies, il faut en réduire la posologie ou répartir différemment les prises. Petit à petit l'efficacité des traitements se restreint.

PARTIE II. SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE

Les troubles psychiques liés à la maladie de Parkinson elle-même concernent essentiellement la dépression, l'anxiété et l'apathie, faisant du patient parkinsonien un personnage rigide et introverti (222).

De nouveaux troubles psychiques liés au traitement antiparkinsonien, lui-même, ont été décrits dans la littérature pour la première fois en 2000 sous le terme de "Hedonistic Homeostatic Dysregulation" par Giovanni et al. Ils rendent, quant à eux, le patient jovial, créatif et interactif. Ils ont depuis été regroupés sous le terme de "Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique" (SDD).

La dégénérescence du système dopaminergique lié à la maladie et une exposition de longue durée à des traitements dopaminergiques entraînent ces troubles du fonctionnement du système de la récompense aux conséquences dévastatrices sur le quotidien des malades (5).

Après avoir défini les symptômes du SDD, nous en envisagerons l'origine physiopathologique ainsi que les facteurs personnels et environnementaux prédisposants. Pour finir nous étudierons la prévention et la prise en charge de ce syndrome, parmi lesquelles le pharmacien trouve sa place.

I. Définition et épidémiologie

Environ 13 % (119) des patients parkinsoniens traités développeraient un SDD (2) mais cette prévalence est sans doute sous-estimée du fait de l'absence de recherche lors de l'interrogatoire du patient et d'outils de mesure spécifiques (182). La fréquence des troubles du comportement dans la maladie de Parkinson, à l'origine décrite comme essentiellement motrice, fait qu'elle est aujourd'hui considérée comme une maladie neuropsychiatrique (119).

Pezzela développa le premier questionnaire relatif au SDD (44) (annexe 1) puis en établit les critères diagnostiques en 2005 (3). Ce syndrome du patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques ou L-Dopa est dissocié en deux symptômes distincts : Les Troubles du Contrôle des Impulsions (TCI) et les phénomènes d'addictions aux traitements dopaminergiques.

II. Troubles du contrôle des impulsions (TCI)

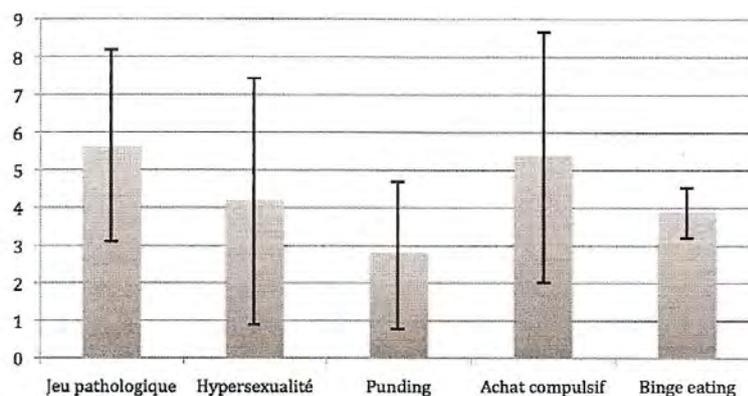
Le SDD regroupe un ensemble de symptômes aux mécanismes physiopathologiques semblables (3, 5), inconnus préalablement au traitement et à caractère impulsif, regroupés sous le terme de TCI. Ils sont répétés dans le

temps, procurent du bien-être au patient et pourraient être qualifiés d'addictions comportementales.

On parle d'impulsions et non de compulsions comme les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) car chez les parkinsoniens atteints de SDD, l'impulsion se manifeste sous une forme de tension nerveuse qui grandit jusqu'au besoin de réaliser l'acte désiré qui, sur le fait, entraîne une sensation de bien-être, de plaisir ou tout du moins de soulagement. A l'opposé des TOC, le patient devient par la suite conscient de l'inutilité de ce geste et peut le regretter même s'il ne pourra pas mieux s'y soustraire la fois suivante.

Plus de 10 % des patients parkinsoniens souffriraient de TCI (120).

Ils regroupent des modifications importantes d'humeur, les troubles alimentaires compulsifs, les achats compulsifs, le jeu pathologique, la réalisation d'actes répétitifs (punding), l'hypersexualité... Ils peuvent aussi concerner des troubles bénins voire bénéfiques telles qu'une frénésie créatrice et artistique



Prévalence et écart-types des symptômes de type TCI (122)

A. Modifications de l'humeur

Des fluctuations sévères de l'humeur et du comportement ont été observées chez certains patients parkinsoniens, caractérisées par une alternance entre états dysphoriques (période « off ») et états euphoriques (période « on »). Ils sont respectivement liés à une dénervation dopaminergique due à la maladie à l'origine de troubles hypodopaminergiques (« off ») et à une hypersensibilité des récepteurs mésocorticolimbiques induite par l'administration chronique de médicaments dopaminergiques (« on »). Ce tableau se rapproche ainsi fortement de celui de troubles bipolaires.

Les phases dysphoriques se traduisent par une apathie, une dépression (40% des parkinsoniens présentent un syndrome dépressif), une anxiété pouvant aller jusqu'à la crise panique (129), un isolement et une fatigue certaine. Les patients développant de telles fluctuations de l'humeur sont plus à risque de présenter une addiction dopaminergique, en partie alimentée par la crainte d'une période « off » (129).

L'euphorie se manifeste par un sentiment d'invulnérabilité, d'enthousiasme, d'hyperactivité, d'hypomanie et est accompagnée d'un état moteur correct (182). Elle peut conduire à des comportements à risque : Avanzi a décrit en 2008 le cas de deux patients aux conduites automobiles à risque en phase « on » et non coutumières avant le traitement parkinsonien. Cette prise de risque volontaire ne serait pas liée à un trouble du jugement mais plutôt à une recherche de plaisir. Les patients peuvent ressentir un sentiment de pouvoir et de dominance qui peut parfois se traduire par une agressivité, une explosion de colère, une forte irritabilité et jusqu'à des troubles d'ordre psychotiques tels que des hallucinations.

B. Troubles alimentaires compulsifs

La nourriture ressentie comme agréable active le système de la récompense de la même manière que certains psychostimulants (133). Davis constate que la consommation de drogue entraîne une anorexie avec perte d'appétit et, qu'à l'inverse, en cas de boulimie ou de grignotage compulsifs, la nourriture est consommée comme une drogue. Il parle respectivement de « *drug as food* » et de « *food as drug* ». L'arrêt de consommation de nourriture conduit dans ce cas à un syndrome de sevrage avec perte de contrôle, recherche ardente de nourriture et rechute (134).

Les troubles alimentaires observés dans le SDD ont été classés sous le terme de *Binge Eating Disorders (BED)* par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV (annexe 2), qui les a défini par trois des critères suivants : épisode rapide, sensation de mal-être car ayant trop mangé, absorption de grandes quantités sans sensation de faim, isolation lors de l'épisode par gêne des quantités mangées ou sentiment de culpabilité après. Ces troubles, tout comme dans la boulimie, doivent être récurrents pendant au moins 6 mois.

Concrètement, le BED se manifeste par un changement des habitudes alimentaires : on peut observer une augmentation de l'appétit, une tendance au « grignotage » à prédominance nocturne, sans sensation de faim sous-jacente. Ce comportement se rapproche de la boulimie, en excluant les gestes compensatoires, ce qui conduit à une prise de poids culpabilisante (8).

Nirenberg et Waters ont décrit les 1^{er} ce type de symptômes (7) : alors que la plupart des parkinsoniens perdent du poids (dépense excessive d'énergie liée à la rigidité, aux tremblements, aux dyskinésies, satiété précoce due à une vidange gastrique ralentie, troubles de l'olfaction ou de la déglutition, anorexie d'origine dépressive) (121), ils ont observé le cas de 7 patients sous pramipexole consommant de façon incontrôlable de grandes quantités de nourriture, bien au-delà de celle nécessaire à leur satiété depuis la mise en place de leur traitement. Un attrait particulier a été décelé pour tous pour le sucré et le salé. Cette préférence pour le sucré correspond à une auto-médication contre la dépression

souvent associé à la maladie de Parkinson, le sucré augmentant le taux de tryptophane dans l'organisme et par conséquent la production de sérotonine dans le système nerveux central. 6 des 7 patients sous pramipexole ont constaté une manifestation nocturne des leurs pulsions alimentaires. Sur les 5 patients ayant réduit les doses ou les fréquences de pramipexole, tous ont observé une cessation de leurs pulsions et une perte de poids, de même que pour le patient passé sous pergolide (agoniste dopaminergique retiré du marché français en mai 2011). Le seul patient ayant continué son traitement a conservé son poids. Il est à noter que 4 patients possédaient un autre trouble compulsif du comportement (5).

3 à 4 % des parkinsoniens présenteraient ce type de symptômes (5). Cette compulsion est plus fréquente sous agonistes dopaminergiques, notamment sous pramipexole, de longue durée d'action, que sous lévodopa. Ceci est dû à une meilleure sensibilisation du système de récompense mésocorticolimbique par les agonistes. Un gain de poids a également été observé chez les patients traités par stimulation cérébrale profonde (5). Même s'il peut être en partie expliqué par une diminution d'activité physique liée à une persistance des tremblements ou dyskinésies, il semblerait qu'un impact post-chirurgical sur le système de la récompense pourrait être en partie responsable de ces phénomènes de boulimie.

C. Achats compulsifs

Une véritable « fièvre acheteuse » en magasin ou sur internet s'observe chez 3 à 6 % des patients parkinsoniens traités par dopathérapie (5). Ce sont des achats excessifs, répétitifs et impulsifs qui sont associés dans plus de 50 % des cas à des troubles de l'humeur et sont généralement contrôlés par la mise en place d'un traitement anti-dépresseur (6).

Mac Elroy et al. en ont proposé une définition dès 1994 (Annexe 3). Dans la plupart des cas, ce comportement s'accompagne également d'autres troubles impulsifs, de troubles obsessionnels compulsifs et d'autres dépendances (19).

Ces patients sont souvent satisfaits de leurs achats sur le moment ; achats irrépressibles et insensés qu'ils effectuent pour des raisons qu'eux-mêmes n'expliquent pas, sans besoin particulier. C'est pourquoi ils montrent très vite un manque d'intérêt pour ces derniers et peuvent même être pris de remords. En cela ils se différencient des TOC pour lesquels l'achat s'effectue après une période de réflexion et pour lesquels ce n'est pas l'achat en lui-même qui est valorisant mais l'accumulation et la collection d'objets acquis (122). Ces achats fréquents, sur une durée excessive, deviennent rapidement chronophages et source de détresse visible. Ils interagissent sur la vie quotidienne, les relations sociales et posent vite des problèmes d'ordre financier. Un besoin irrépressible de faire des cadeaux est souvent révélateur du symptôme d'achats compulsifs (10).

L'environnement et l'acquis social semblent influencer sur ce comportement dans le sens où les femmes sont plus touchées par ce trouble de l'impulsion, les latines plus que les anglo-saxones qui auront plutôt tendance au jeu pathologique. (3)

D. Jeu pathologique

Il est défini par le DSM IV (Annexe 4) et la Classification statistique Internationale des Maladies, CIM-10, comme un « trouble du contrôle des impulsions » consistant en une « pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu qui perturbe l'épanouissement personnel, familial ou professionnel » dont souffriraient 4,4 % des parkinsoniens traités.

Là encore les moyens sont variés, il peut s'agir de jeu sur internet, de casino, de jeux à gratter, de loto, de paris hippiques selon les patients, l'argent entrant cependant quasiment toujours en compte, les sommes spéculées augmentant souvent progressivement. Un seul et même patient se concentre cependant sur un seul mode de jeu (11).

L'équipe de Voon (123) a constaté une importante proportion de patients attirés par les machines à sous à cause de la grande incertitude sur le gain, sa rapidité d'obtention, la nécessité de peu d'attention et de compréhension et la nature répétitive du jeu, non sans rappeler la tendance au punding dans le SDD (190).

Larner décrit en 2006 le cas d'un homme traité pendant 2 ans par pergolide. Son état moteur se dégradant, les doses de pergolide ont été augmentées et associées à de la levodopa. Très peu de temps après cette modification, le patient commença à se lever la nuit et à jouer sur internet, alors qu'il n'avait jamais eu au préalable d'attrait pour le jeu. Il s'inscrivit également à de nombreux services payant sur internet, notamment à une chaîne pornographique. Après avoir vidé son compte sur un site de paris en ligne, son médecin décida de stopper le traitement par pergolide et de compenser par de plus hautes doses de L-Dopa, les problèmes de jeu ont ainsi cessé. Ce cas justifie également l'association de l'addiction à internet à la liste des addictions sous traitements dopaminergiques, essentiellement par des agonistes.

Seedat et collaborateurs (13), décrivent le cas d'une femme de 59 ans parkinsonienne depuis 12 ans et traitée par pergolide et selegiline depuis 2 ans, période à laquelle ont commencé des dépenses excessives, notamment au casino où la patiente pouvait passer jusqu'à 12h par jour. Elle commence petit à petit à voler sa famille, à emprunter de l'argent, à vendre ses bijoux pour financer ses excès. Elle répondait aux critères de jeu pathologique fixés par le DMS IV (8). L'introduction de rispéridone, antagoniste D2, à faible dose, à son traitement a détérioré son état parkinsonien mais a considérablement amélioré son addiction. Cette constatation corréle l'action de son traitement dopaminergique à son symptôme addictif. Molina et collaborateurs (12) confirmèrent cette corrélation

en constatant que 11 des 12 patients qu'ils étudièrent pour jeu pathologique sous traitement à la lévodopa présentaient ce symptôme durant leur période « on ».

	Case no. 1	Case no. 2	Case no. 3	Case no. 4	Case no. 5	Case no. 6	Case no. 7	Case no. 8	Case no. 9	Case no. 10	Case no. 11	Case no. 12
Sex (M/F)	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Age (yrs)	44	42	66	68	65	52	49	50	63	65	53	49
Age of onset PD (yrs)	36	32	54	60	59	40	41	39	48	41	30	41
Age of onset gambling	40	38	60	66	60	44	37	40	53	57	33	35
Hochm & Yahr (off)	3	4	2	2	2	3	3	4	4	3	4	3
UPDRS (off)	41	50	37	32	28	34	36	44	52	32	50	35
Onset after levodopa	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Gambling in	On > off	On > off	On	Unknown	On	On > off	On	On	On	On	On	On
Psychiatric history (before PD)	None	Alcohol abuse	None	Pathologic jealousy	None	Alcohol abuse	Alcohol abuse	Alcohol dependence	None	None	Anxiety disorder	Alcohol dependence
Psychiatric symptoms (after PD)	MD	Compulsions	Compulsion	MD	Binge-eating	MD alcohol dependence	Compulsion	None	MD	None	MD	Anxiety disorder
Improved with	Antidepressant therapy	Subthalamic stimulation	Stop Sinemet Retard	Psychotherapy	Family control	Self-prohibition	Family control	Subthalamic stimulation	Family control	Adjustment of treatment	Family control	Controlled gambling

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PD, Parkinson's disease; MD, major depression.

Caractéristiques cliniques de 12 patients parkinsoniens atteints de jeu pathologique (12)

L'équipe de Dood (124, 122) a mené une étude de 3 ans sur onze de ses patients atteints de jeu pathologique. Ce trouble semble toucher une majorité d'hommes, malades en moyenne depuis 5 à 7 ans. Pour quelques patients des antécédents psychiatriques ou de dépendance à l'alcool ont pu être rapportés. Avant l'apparition de ces troubles, le comportement de jeu était classé d'inexistant à occasionnel avec des pertes minimales. En périodes de troubles, il passe de très fréquent voire quotidien avec des pertes incontrôlables et très importantes (200.000 dollars en 6 mois). Ils ont pu constater que le jeu était souvent en relation avec l'initiation ou la modification d'un traitement par agonistes dopaminergiques ; le temps de latence observé après la mise en place du traitement par agoniste est en moyenne de 6 mois, contre 9 ans pour un traitement par lévodopa. Les troubles sont globalement corrigés 1 à 2 mois après diminution des doses d'agoniste ou remplacement de molécule.

La FDA AERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) a estimé l'implication des différents traitements dans la survenue de jeu pathologique. Les traitements dopaminergiques, agonistes et levodopa, se sont révélés être les plus inducteurs de jeu pathologique (5). Le pramipexole vient en tête, devant la bromocriptine. Vient ensuite la lévodopa, seule ou en association à la carbidopa, puis le ropinirole et le pergolide. Or le pramipexole est plus un agoniste des récepteurs D3 que D2, les D3 étant impliqués dans le système de récompense mésolimbique (14).

Source	No. of cases	Patient sex, M/F	Average age (yr)	Average Parkinson disease duration (yr)	Medication	Other behavioral symptoms	Outcome of gambling after drug dose reduction
Seedat et al. [2] ^a	1	0/1	59	12	Pergolide, selegiline	Hypomania	Stopped
Molina et al. [3]	12	11/1	55	12	All patients took levodopa, no information about DA therapy	Depression, compulsions, alcohol dependence disorder	Stopped in 2 patients after reduction of levodopa
Kurlan [4]	2	1/1	60	10	Levodopa, pramipexole	Depression, repetitive behavior	No change
Gschwandtner et al. [5]	2	2/0	56	5	Levodopa, tolcapone, pergolide, ropinirole	Depression	Stopped in 1 patient
Driver-Dunckley et al. [6] ^a	9	7/2	57	11	Levodopa, pramipexole, pergolide	2 have psychiatric problems	Stopped
Avanzi et al. [7]	2	2/0	62	12	Levodopa, ropinirole, cabergoline, entacapone, tolcapone	Euphoria	Stopped
Dodd et al. [8] ^a	11	9/2	53	6	Levodopa, pramipexole, ropinirole, amantadine	Pathological shopping, hypersexuality, compulsive appetite, delusions, alcohol consumption	Stopped in 8 of 11 patients
Present cases, 2005	6	6/0	61	10	Levodopa, pramipexole, ropinirole, cabergoline	Hypersexuality, insomnia	Stopped in 4 patients

DA, dopamine agonist.

Résumé des études sur le jeu pathologique associé à la maladie de Parkinson (14)

Case/age (yr)/sex	Parkinson disease duration (yr)	Medication/daily dose/therapy duration (yr)	Other behavioral symptoms	Outcome of gambling after levodopa/DA dose reduction
1/63/M	3	Pramipexole/6 mg/3; levodopa/600 mg/3	None	No data
2/55/M	21	Pramipexole/3 mg/NA; levodopa/100–300 mg/21	Insomnia, hypersexuality	No data
3/71/M	8	Pramipexole/4.5 mg/5; levodopa/300 mg/1	None	Stopped
4/65/M	3	Pramipexole/3 mg/3	None	Stopped
5/53/M	11	Ropinirole/4.5 mg/NA; levodopa/1000 mg/NA	None	Stopped
6/72/M	18	Cabergoline/NA/NA	None	Stopped

DA, dopamine agonist; NA, not available.

Données démographiques et thérapeutiques des patients parkinsoniens atteints de comportements de jeu pathologique dans l'étude de Imamura *et al.* (14)

E. « Punding »

Ce symptôme a été décrit pour la première fois en 1970 chez des personnes sous amphétamines (71, 72) et nommé ainsi, littéralement « tête bloquée » pour définir des mouvements stéréotypés. Il est sous-diagnostiqué dans la maladie de Parkinson, sa prévalence est estimée à 14 % (135). Evans et al. en propose une définition en 2004 (Annexe 5).

C'est un comportement moteur répétitif et stéréotypé, peu productif et sans but précis, qui consiste en toucher, examiner, trier des objets communs, les « réparer », les collectionner, les compter, réciter des discours sans fin et sans

contenus. Parfois le sujet marche, sans but, en continu, en oubliant toute notion du temps écoulé.

Les activités sont idiosyncratiques, c'est-à-dire propres à chaque patient en fonction de son vécu et varient très peu dans le temps. Il fait appel à des procédures automatisées, précédemment apprises dans le passé et traitées au travers du striatum (136). Ce sont souvent des activités de la vie courante qui deviennent omniprésentes : les hommes bricolent, démontent et réparent des objets ; les femmes rangent sans arrêt leur sac à main, se coiffent, se manucurent ; un comptable aura plus tendance à chiffonner du papier... Là encore on observe une recrudescence nocturne de l'impulsion et une négligence des activités quotidiennes, même vitales, comme manger, boire, dormir ainsi des relations sociales et familiales. Le patient est là encore conscient du problème mais toute tentative de modulation est vaine.

Le punding peut être comparé aux Troubles Obsessionnels Compulsifs car si le patient est contrarié dans l'exécution de son activité, il peut vite devenir irritable et agressif, alors que l'accomplissement est satisfaisant et apaisant. Cependant l'accomplissement dans le punding est plus un acte de fascination et de curiosité et non un acte déstressant, un soulagement d'une angoisse comme dans le TOC. Le punding se différencie aussi de l'hypomanie dans le sens où il ne provoque pas un enthousiasme particulier.

L'*hobbyisme* est une forme complexe de punding caractérisée par une intense fascination pour une activité spécifique. Il peut s'agir de jardinage, de nettoyage, d'utilisation de l'informatique et d'internet, de pêche (157). Il s'agit parfois d'une activité créatrice et artistique comme l'écriture, la musique ou le dessin. Dans ce cas on observe non seulement un intérêt accru pour l'activité artistique mais aussi souvent une véritable révélation d'un potentiel, voire un don créatif ou artistique.

Blinder a rapporté le cas de 3 patients ayant développé une passion et un don artistique sous traitement dopaminergique. Un premier patient, un gendarme de 49 ans atteint de Parkinson depuis 16 ans, a débuté une activité d'écriture de façon concomitante avec l'introduction de ropinirole et gagné un prix littéraire pour un de ses romans. Une deuxième patiente, éducatrice spécialisée âgée de 55 ans et atteinte depuis 10 ans développe un intérêt pour la broderie après un an de traitement. Après avoir confectionné napperons, abat-jours et de nombreux autres objets, elle se met également à écrire des textes sur des sujets d'actualité, qu'elle aura l'occasion de lire à la radio. Un dernier patient, menuisier à la retraite de 75 ans malade depuis 13 ans, accentue notablement ses activités de bricolage et se met à confectionner des casse-tête en bois ou même un système de soulève-malade actionnable par une télécommande. Tous ces talents ont disparu à l'arrêt du traitement. Un architecte traité depuis 12 ans par traitement dopaminergique a vu son activité de dessin architectural se transformer en véritable virtuosité artistique pour la peinture.

Contrairement à la plupart des TCI favorisés par les traitements agonistes et leur action sur les récepteurs D3 du système mésocorticolimbique, le punding est principalement décrit chez des patients sous L-Dopa. La L-Dopa agit sur les récepteurs D1 et D2, tous deux impliqués dans la genèse des mouvements stéréotypés. Elle sensibiliserait le système neuronal responsable des fonctions motrices et comportementales. C'est pourquoi le punding est fréquemment observé chez le patient parkinsonien présentant des dyskinésies importantes, les systèmes neuronaux en jeu se recouvrant. De même, la sévérité du punding serait accrue chez les patients sous L-Dopa réclamant un nombre plus important de doses de secours par jour car ces doses additionnelles sensibilisent d'autant plus les voies centrales de contrôle volontaire des actes. Cette incapacité à moduler les comportements automatiques explique également que le punding soit associé dans 59% des cas à la tendance compulsive à la surmédication, autre symptôme du SDD (222).

F. Hypersexualité

La définition d'un comportement sexuel au-delà des limites dites « normales » est assez difficile à établir et variable selon les populations, les couples (5). Elle a été décrite pour la première fois dans la maladie de Parkinson par Vogel et Schiffer (45) puis par Voon et al (162) (annexe 6). Sa prévalence varierait de 2,4 à 8,4 % selon les études.

Elle se manifeste par des pensées accrues pour le sexe, une augmentation de la libido, de la fréquence des érections, des requêtes auprès des compagnes, parfois accompagnées d'agressivité, de masturbations excessives (1, 4, 47, 48, 49, 50, 51). L'utilisation de lignes téléphoniques ou de sites internet pornographiques est parfois observée, de même que l'apparition de relations extraconjugales. Les déviances peuvent devenir plus graves : Ont parfois été observés des comportements de paraphilies, violences sexuelles, actions immorales (exhibitionnisme...).

*Troubles de la sexualité liés à la maladie de Parkinson :

Le syndrome dysautonomique de la MP comprend des troubles sexuels se manifestant par une baisse de la libido, une difficulté à atteindre l'orgasme, par des troubles de l'érection chez l'homme. Au niveau moteur, l'akinésie entraîne des difficultés à réaliser des mouvements fins, alternatifs et rapides ; les tremblements rendent difficile l'acte sexuel (122). Une diminution de l'estime de soi due à ces troubles moteurs et de l'autonomie associée à un comportement parfois paranoïaque envers le conjoint favoriserait ainsi le comportement d'hypersexualité.

* Troubles de la sexualité liés aux traitements parkinsoniens :

Il a été remarqué de manière empirique que les traitements dopaminergiques peuvent contrôler la dysfonction sexuelle rencontrée dans MP par stimulation des récepteurs D2. 8 à 37 % des patients traités par lévodopa rapportent une amélioration de cette dysfonction après la prise de leur traitement (125). Quant aux agonistes dopaminergiques qui ciblent encore plus ces récepteurs, ils peuvent induire des érections dans les 30 min qui suivent l'administration du traitement et peuvent durer au moins 15 minutes. Selon que les patients éprouvent des dysfonctionnements sexuels ou non, les inductions d'érections sont reçues volontiers ou bien, au contraire, peuvent être très gênantes et invalidantes (126). Plus récemment ont été réalisées des études montrant que l'injection d'apomorphine par son action sur les récepteurs D3 induit des érections (127, 128, 122).

G. Prodigalité

Ce symptôme récemment découvert chez les parkinsoniens sous traitement se manifeste par une distribution excessive d'argent ou de cadeaux à l'entourage, plus ou moins proche. Ces dons entraînent une certaine satisfaction, voire du plaisir et seraient justifiés comme un moyen de dépenser l'argent autrement que par des impulsions du SDD (jeu pathologique, achats compulsifs). L'arrêt du traitement dopaminergique permet de stopper ce syndrome (137).

H. Autres troubles compulsifs du comportement

Les troubles addictifs du comportement observés sont nombreux et variables, selon les préférences et personnalités des malades.

Une utilisation excessive d'internet est également très commune. Surfer devient indispensable pour le patient, au point de ne plus pouvoir quitter son ordinateur, ne plus prendre le temps de manger ni de dormir.

Les activités sportives peuvent également devenir nécessaires et incontrôlables. Certains patients de Merim & Giladi pouvaient passer 10 à 12h par jour, sept jours sur sept à pratiquer du sport et pouvaient présenter tous les signes typiques de manque liés à une addiction quand ils cessaient leur activité pendant un temps trop long. Comme pour les autres troubles, il est difficile de définir les limites d'un « sport pathologique », de déterminer à quel moment la pratique sportive n'est plus bénéfique et devient excessive.

III. Dépendance aux médicaments

A. Définition de la dépendance

Le DSM IV (annexe 7) présente la dépendance comme « un mode d'utilisation inapproprié d'un produit entraînant des signes physiques et psychiques. Elle se manifeste par l'apparition d'au moins trois des sept signes ci-après sur une période d'un an : tolérance ou accoutumance, syndrome de sevrage à l'arrêt, incapacité à gérer sa propre consommation, efforts de contrôle de consommation infructueux, augmentation du temps consacré à la recherche du produit, abandon des activités sociales et de loisir et poursuite de la consommation malgré les problèmes engendrés ».

L'ICD-10 (64) de l'OMS présente la dépendance comme un « ensemble de comportements, des phénomènes cognitifs et psychologiques qui se développent après la répétition de l'utilisation d'une substance et qui tend à se répéter. Elle se définit par un fort désir de consommer la substance psychoactive, des difficultés croissantes à contrôler l'intervalle entre les prises, un désintérêt progressif pour les autres formes de plaisir, une tolérance nécessitant une augmentation des doses, un syndrome de manque qui oblige à une consommation répétée, davantage pour contrecarrer les effets de manque que pour la substance en elle-même ».

Azulay résume l'addiction à un médicament à une compulsion à le désirer et à le prendre, à une perte de contrôle pour se limiter dans sa prise et à l'émergence d'un état émotionnel négatif (anxiété, état dysphorique de sevrage, irritabilité) quand l'accès au médicament est impossible (201).

Giovannoni et al. proposent quant à eux les critères diagnostiques de l'addiction aux traitements dopaminergiques eux-même (annexe 8). Cette addiction s'inscrit dans le cadre du SDD et apparaît chez 3,5 à 4 % des parkinsoniens traités par DRT (1).

B. Observations chez le patient parkinsonien

Après une période de traitement par lévodopa très bénéfique, appelée « lune de miel », les patients développent non seulement des troubles moteurs, avec des phénomènes de on-off de plus en plus marqués, mais aussi fréquemment des variations de l'humeur et du comportement (5, 57). Ils sont plutôt agités, agressifs, dépressifs et anxieux en période « off », symptômes semblables à un syndrome de manque observés fréquemment chez les sujets toxicomanes, parfois même accompagné de transpiration et nausées (46). Ces derniers sont dus à une déplétion dopaminergique dans les régions mésolimbiques, notamment dans le noyau accumbens (5, 58).

D'autres éléments corrélaient une véritable addiction à la lévodopa : un besoin accru de consommation de lévodopa, une incapacité à sauter une dose (5, 59, 60, 61). La dépendance devient physique et psychique, au-delà du soulagement moteur apporté par la lévodopa (5, 60, 61, 62, 63). Un besoin de consommation de la dose suivante s'instaure dès que les effets de la précédente s'estompent, avec un délai de capacité d'attente de plus en plus réduit. La sollicitation morale, au-delà du bénéfice moteur, a été illustrée par le cas d'un patient parkinsonien totalement paralysé par un syndrome de Guillain-Barré continuant à demander régulièrement ses doses de lévodopa (60).

La fréquence et les doses régulièrement augmentées de lévodopa (1 à 4g/j) exposent les patients à des effets dévastateurs, des dyskinésies incessantes, paradoxalement bien supportées par le patient, et un état de psychose. En effet apparaissent en périodes hyperdopaminergiques, avec une certaine euphorie, une hypomanie, des prises de risque inappropriées et une activité excessive avec sentiment d'invulnérabilité (122).

Pour obtenir des doses supérieures de DRT, les patients n'hésitent pas à mentir à leur médecin quant aux doses nécessaires pour obtenir un soulagement moteur, à consulter des médecins différents, voire à acheter leur traitement sur internet (46).

C. Limites de la notion de dépendance chez le patient parkinsonien

Il est difficile de poser un diagnostic de dépendance chez un patient atteint d'une maladie neurologique incurable. La tolérance est le fait que les récepteurs de la substance soient désensibilisés et qu'une quantité constante engendre des effets de plus en plus faibles, nécessitant une augmentation des doses pour obtenir un même effet dans le temps (122). Le développement d'une telle tolérance est difficile à détecter quand un traitement symptomatique soulage réellement une incapacité physique. Les besoins en traitement de substitution augmentent forcément à mesure que les troubles moteurs progressent, les neurones dopaminergiques se désensibilisant et stockent de moins en moins de dopamine avec l'évolution de la maladie.

Il en est de même pour le syndrome de sevrage, ou ensemble des symptômes qui caractérisent les troubles ressentis par l'individu s'il ne prend pas une substance. Il illustre lui-même la maladie de Parkinson au sens où il provoque des blocages, des tremblements, une apathie, nécessitant de nouvelles doses de traitement.

Giovannoni a proposé de définir la dépendance au traitement dans le cadre d'une maladie de Parkinson dopasensible par la persistance de l'ensemble des symptômes de dépendance sur une période d'au moins 6 mois (1).

IV. Physiopathologie

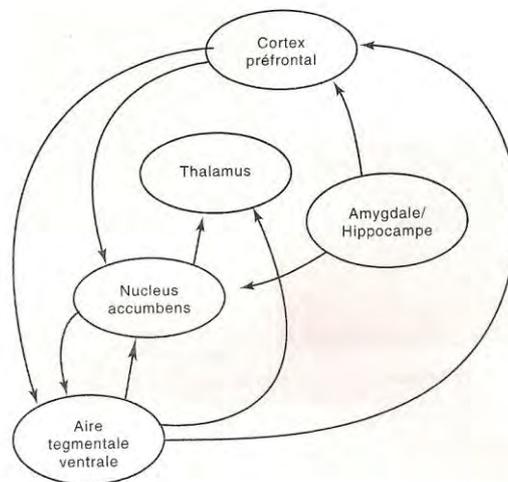
L'hypothèse est que la survenue du SDD résulte d'une stimulation excessive des structures cibles du système mésocorticolimbique (SMCL) devenues hypersensibles à la dopamine. Le SMCL ne dégénère que tardivement dans la MP contrairement à la voie nigro-striée dont il est distinct mais avec laquelle il est tout de même connecté.

A. Le circuit de la récompense

1. Structures impliquées

Depuis l'incitation et l'envie jusqu'à la perception du plaisir, le système dopaminergique mésocorticolimbique intègre les perceptions sensorielles liées à l'objet désiré qui se connectent dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale. Celle-ci projette ensuite au niveau du noyau accumbens, de l'hippocampe et de l'amygdale (système mésolimbique) et au niveau des cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire (système mésocortical).

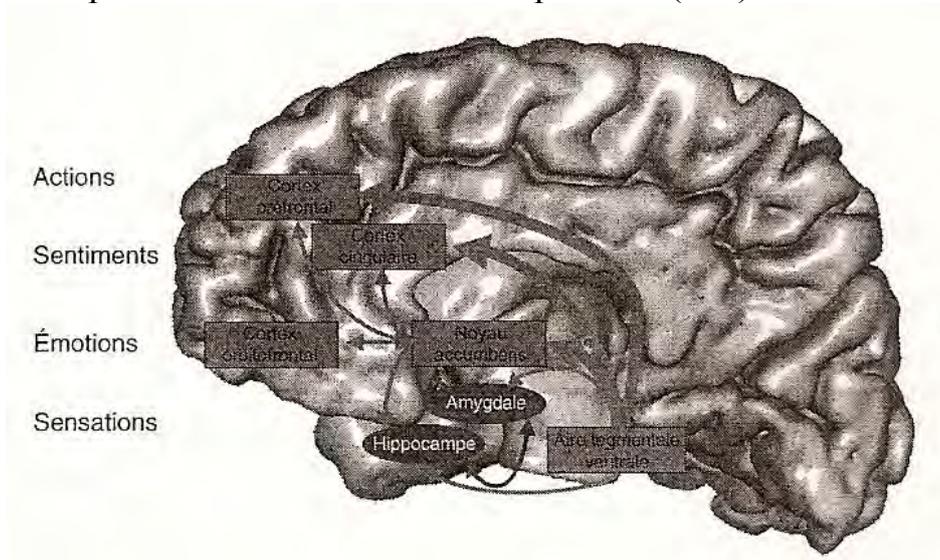
Le noyau accumbens est un élément clé du circuit du désir car il active de nombreuses régions comme l'amygdale, le système limbique et le cortex frontal, qui vont participer à déclencher la sensation de plaisir.



Interactions entre les structures des circuits mésocortical et mésolimbique dans la récompense (209)

Le thalamus, en lien étroit avec ces deux circuits, gère les perceptions internes et externes. Il reçoit des projections du noyau accumbens (impliqué dans les propriétés de renforcement de la drogue) et du cortex orbitofrontal (impliqué dans l'attribution de la saillance). Il renvoie ces projections à ces différentes structures cérébrales, formant ainsi la boucle cortico-striato-thalamique.

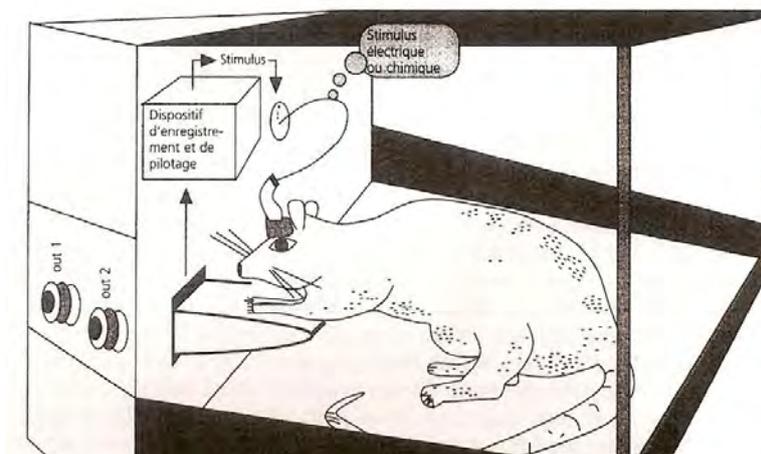
L'axe corticotrope de gestion du stress est, tout comme le thalamus, en lien étroit avec les systèmes mésolimbique et mésocorticaux et sous-tendrait donc aussi les phénomènes d'aversion et de punition (211).



Les voies dopaminergiques du plaisir et de la souffrance en coupe cérébrale : de l'approche à l'évitement(215)

2. Rôle du noyau accumbens

On doit la découverte du noyau accumbens comme relai du circuit du désir à deux chercheurs, James Olds et Peter Milner, au début des années 1950. Implantant des électrodes à demeure dans ce noyau chez le rat, ils démontrent que la stimulation électrique de cette zone déclenche un comportement immédiat de motivation vers l'objet désiré. Le rat appuie sur un levier qui déclenche l'électrode provoquant un stimulus électrique ou déclenchant la libération d'une substance euphorisante. Mémorisant ainsi ce comportement il le reproduit sans cesse pour devenir dépendant à cette action et perdre progressivement l'envie de profiter de la récompense attendue (210).



Autostimulation selon Olds (219)

Les sites de stimulation les plus efficaces pour obtenir l'autostimulation se trouvent le long du trajet des fibres dopaminergiques provenant de l'aire tegmentaire ventrale et projetant vers le cerveau antérieur.

Si on déplace les électrodes à l'arrière de cette région, c'est-à-dire la région médiale de l'hypothalamus, l'animal se détourne de la récompense et commence à fuir.

3. Rôle de dopamine

Dans l'expérience d'Olds, les agents pharmacologiques bloquant les récepteurs dopaminergiques provoquent une réduction de ce comportement d'autostimulation quand l'électrode est au niveau du trajet ATV/nyx accumbens, suggérant que les animaux tentaient en fait de stimuler la libération de dopamine dans le cerveau.

Il existe donc des neurones activateurs de la libération de dopamine qui provoquent le plaisir et, à proximité, des neurones inhibiteurs qui vont bloquer la libération de dopamine et ainsi déclencher la sensation de déplaisir. Ces deux possibilités, activation ou blocage de la libération de dopamine, sont en équilibre dans le circuit de la récompense.

Pendant de nombreuses années, les neurobiologistes sont restés opposés à l'idée que la dopamine pouvait être à la fois hormone du désir et hormone du plaisir. Ainsi en 1982, Wise observait chez les animaux où l'action de la dopamine était bloquée par les antidotes, un comportement « anhédonique », c'est-à-dire celui d'animaux blasés par la perception de la récompense sans ressentiment de plaisir apparent. Cependant d'autres chercheurs sont parvenus à contredire cette théorie proposant alors un rôle beaucoup plus indirect de la dopamine dans la perception du plaisir. La dopamine est impliquée dans la phase motivationnelle de recherche de la récompense et non pas dans la perception elle-même du résultat et du plaisir procuré par l'obtention de celle-ci. Pour aller du désir à la récompense, différentes entrées sensorielles (visuelles, gustatives, tactiles, auditives, olfactives...) parviennent à l'ATV puis au noyau accumbens, stimulant la sécrétion de dopamine. Celle-ci permet d'activer le système limbique qui va analyser l'affect émotionnel de l'objet du désir. En même temps des informations sont envoyées au cortex préfrontal pour analyser la décision à prendre : on agit, ou pas. Le noyau accumbens envoie alors ces informations concernant la décision au tronc cérébral et aux voies motrices via la moelle épinière : on démarre l'action qui mènera à l'obtention de la récompense. Ainsi le noyau accumbens active l'hypothalamus, sorte de cave chimique. Là différents groupes de neurones localisés dans différents « noyaux », enverront des messages qui par l'intermédiaire du système nerveux autonome nous permettront enfin de ressentir corporellement la perception des effets du plaisir : chaleur, joie intense, vision très colorée, sensation de bien-être... Tous

ces éléments vont contenir à la fois des affects subjectifs et des perceptions objectives du corps que l'on interprètera comme la jouissance.

* Les récepteurs dopaminergiques du système de la récompense

Les récepteurs D1 et D2 sont ubiquitaires dans toutes les aires de projection dopaminergique (striatum, cortex...) alors que D3 est surtout présent dans le système limbique, notamment dans le noyau accumbens. Les récepteurs D4 et D5, exprimés en faible quantité, sont impliqués dans l'inhibition des comportements.

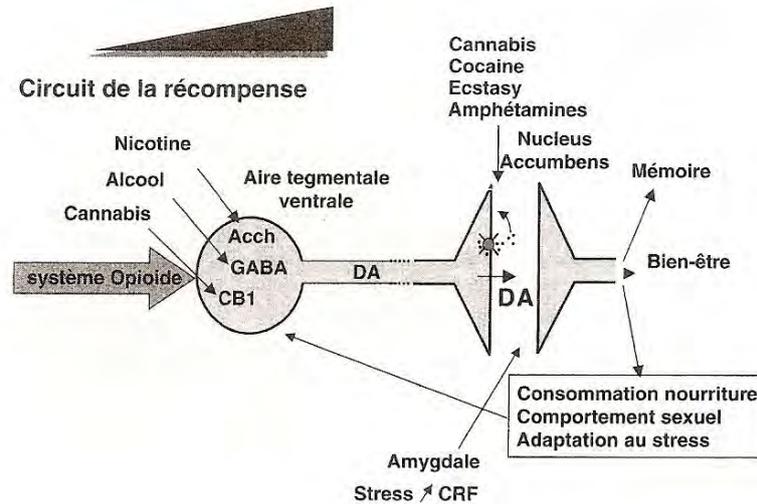
Les récepteurs D1 et D2 se retrouvent dans le striatum, le noyau accumbens. D1 a une part de responsabilité dans la potentialisation à long terme et facilite l'apprentissage de la récompense. Les auto-récepteurs D2 diminuent l'activité des neurones dopaminergiques et abaissent donc la synthèse et la libération de dopamine. Les récepteurs D2 post-synaptiques modulent les réponses subjectives aux stimuli. L'utilisation de ligand des récepteurs D2, 11C-raclopride, et l'observation de ses effets en TEP ont permis de constater que les effets de récompense étaient corrélés en partie au niveau des récepteurs D2. Le taux de ces récepteurs accorde un caractère plaisant ou déplaisant à une substance. L'exposition chronique aux drogues induit une réduction significative de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum donc une baisse de l'activité dopaminergique en post-synaptique.

Le récepteur D3 de la dopamine, fortement présent dans le noyau accumbens, jouerait un rôle important dans la récompense. Il serait impliqué dans le contrôle de la motivation et des stimuli conditionnés. Le mécanisme cellulaire potentiel impliquant D3 consisterait en une activation de D3, qui inhiberait la transmission synaptique inhibitrice en augmentant l'endocytose phospho-dépendante des récepteurs GABA (27).

Des expériences ont testé l'efficacité d'antagonistes sélectifs des récepteurs D3 sur des rats et ont ainsi trouvé une approche pharmacothérapeutique du traitement de la dépendance à la cocaïne et à la nicotine (28, 29). Des agonistes D3 pourraient également être utilisés comme substituts aux drogues mais présenteraient un risque de pharmacodépendance. Des agonistes partiels pourraient, eux, avoir un effet significatif sur les circuits de la récompense régulés par la dopamine, en normalisant la transmission synaptique dopaminergique, mais sans posséder les effets renforçants des agonistes pleins (222).

B. Les facteurs exogènes et endogènes intervenant sur le circuit de la récompense

Tous les plaisirs ont une même base neurochimique : une inondation dopaminergique du cerveau. Di Chiara et Imperato ont montré que tous les produits conduisant à une dépendance chez l'homme augmentent la stimulation dopaminergique du noyau accumbens par l'ATV (227).



Le circuit de la récompense : Lien ATV/noyau accumbens (209)

1. Drogues

De façon physiologique ou exogène, la libération de dopamine par le noyau accumbens est stimulée :

- directement, par inhibition de la recapture de la dopamine, par la cocaïne, l'ectasy ou les amphétamines ;
- indirectement, par action sur les interneurons et les récepteurs spécifiques : récepteurs nicotiques à l'acétylcholine des neurones dopaminergiques et des interneurons glutamatergiques pour la nicotine et récepteurs CB1R, opioïdes et GABA des interneurons GABAergiques respectivement pour le cannabis, les opioïdes et l'alcool. Glutamate et GABA activent ensuite leurs récepteurs sur les neurones dopaminergiques de l'ATV.

Cette neuromodulation permet, quand elle est physiologique, d'adapter finement la sécrétion de dopamine aux différentes situations susceptibles de stimuler le circuit de la récompense. Les produits psychoactifs peuvent, quant à eux, agir comme des leurres pharmacologiques venant prendre la place de nos modulateurs naturels et endogènes car ils ont une plus grande affinité pour les récepteurs. Ils affectent ainsi la transmission dopaminergique de l'ensemble du système mésocorticolimbique.

2. Stress

Une modulation essentielle provient de l'axe du stress et de la corticostérone, dont les récepteurs ont été identifiés dans les neurones à dopamine des régions du noyau accumbens et amygdalienne. Chroniquement sollicitée, la corticostérone modifie structurellement le système de la récompense, le rendant plus sensible aux drogues et aux autres objets d'addiction. Elle participe à la dérégulation des mécanismes d'appétence et de plaisir.

L'imagerie cérébrale a montré la participation de l'hippocampe, impliqué dans le processus cognitif et de contrôle, zone riche en récepteurs des hormones du stress.

3. Vie courante

Le circuit dopaminergique mésocorticolimbique est donc modulé en permanence par les neuromédiateurs endogènes agissant sur les récepteurs spécifiques.

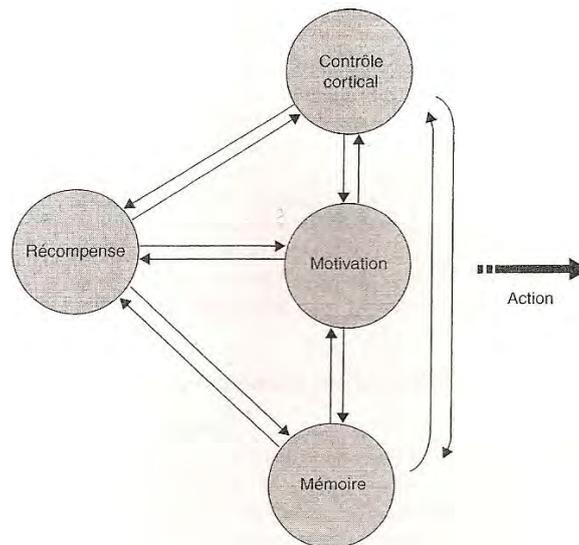
La faim, la soif, le désir sexuel créent une modulation naturelle de nos neuromédiateurs endogènes mais de durée et d'amplitude limitée, de l'ordre de quelques millisecondes.

En forçant, directement ou indirectement, par l'intermédiaire de neurones gabaergiques, opioïdiques, ou par hyperactivité de l'axe cortico-hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (stress), les neurones dopaminergiques, une dépendance se crée. Dans le cas d'une récompense naturelle, cette modulation est fine et souple, l'activité dopaminergique ne dure que quelques instants. Mais dans le cas de la prise de drogue, la neuromodulation est beaucoup plus brutale et prolongée car la libération de dopamine est beaucoup plus longue.

C. Les circuits liés à celui la récompense

Le système mésocorticolimbique est en relation étroite avec le circuit de la motivation (circuit moteur de l'action), de la mémoire, du sens, du contrôle cortical et intellectuel.

L'équilibre entre ces quatre circuits aboutit aux actions adaptées à notre situation émotionnelle ou de besoin. Chacun de ces circuits a une attribution extrêmement importante. Le circuit de la récompense donne la saillance et la valeur d'un besoin, celui de la motivation répond aux états internes. Le circuit de la mémoire met en jeu les associations apprises, mémorise le besoin et celui du contrôle permet d'avoir une analyse corticale évoluée, d'apporter une réponse adaptée, d'inhiber certaines réponses.



Equilibre des structures liées au circuit de la récompense chez un sujet normal (215)

D. Addiction aux traitements dopaminergiques

1. Dérégulation du système de la récompense

La physiopathologie du SDD serait liée à une dysrégulation du circuit de la récompense, essentiellement de la voie mésocorticolimbique impliquée dans la sensation de plaisir. Cette voie est dans un premier temps épargnée par l'atteinte parkinsonienne. Petit à petit, l'hypodopaminergie, liée à la dénervation mésocorticolimbique, induit une diminution de la réactivité des terminaisons neuronales dopaminergiques. L'état d'hyperdopaminergie consécutif à l'administration chronique de médicaments dopaminergiques crée une hypersensibilisation des récepteurs mésocorticolimbiques, responsable de troubles du comportement. L'addiction résulterait d'une sensibilisation des systèmes de la récompense, conférant au médicament une valence plus positive. C'est l'hyperdopaminergie causée par le médicament puis l'hypodopaminergie consécutive au retrait de la dopamine de ses récepteurs, avec un laps de temps sans stimulation, qui induit la sensibilisation. Une intensification du désir du médicament s'instaure et conduit le passage d'une consommation du médicament à la chronicité.

Dans les conditions physiologiques, l'innervation dopaminergique joue un rôle d'amortisseur sur les influx glutamatergiques de l'ATV. Il y a une modulation des influx glutamatergiques par le système dopaminergique avec une sélection des stimuli excitateurs provenant de différentes régions du complexe cortex préfrontal/système limbique. Par déplétion dopaminergique liée à la maladie, ce système de filtration est altéré et des plasticités synaptiques anormales favorisent le détournement du système de renforcement et la production de comportements anormaux.

Le noyau accumbens (striatum ventral) conduit donc à un renforcement positif similaire à celui observé dans la prise de substance illicite. Ceci a été démontré chez le rat où l'utilisation de levodopa conduit à des comportements de récompense identiques à ceux obtenus avec des amphétamines, comportements bloqués lors de lésions de l'ATV, du noyau accumbens, ou de la liaison entre ces deux structures. La sensibilisation du système dopaminergique striatal ventral va déterminer des modifications de la plasticité neuronale, surtout si elle se fait de façon intermittente et pulsatile. Elle entraîne des modifications biologiques et cellulaires, responsables d'une attraction inhabituelle vers la dopa.

Le traitement devient à la fois la cause de ce processus et la conséquence (en tant que moyen de transmission du système) en déclenchant par auto-entraînement le besoin compulsif en cette substance. Le produit va d'abord être utilisé pour éviter les manifestations cliniques du manque plus que pour le bienfait qui pourrait être obtenu. Loin d'un contrôle cognitif, l'addiction aux traitements dopaminergiques devient un phénomène réflexe de nature sous-cortical, que le patient a du mal à maîtriser.

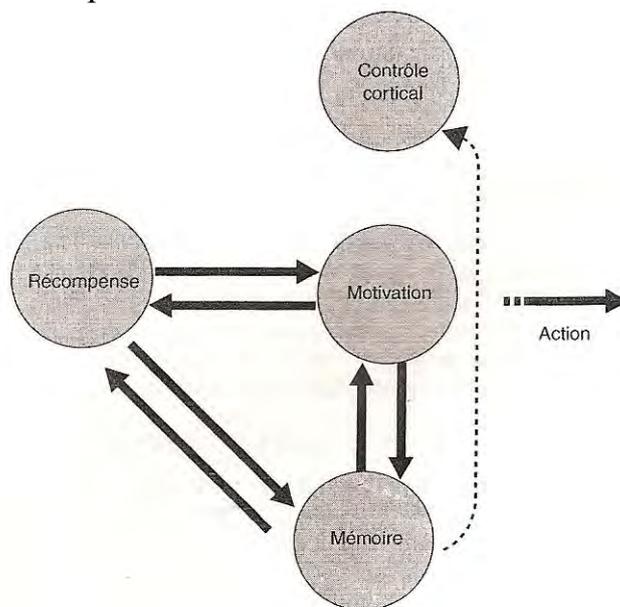
Les traitements de substitution de la dopamine activent le système de la récompense de la même manière que les substances psychoactives, comme l'a démontré la Préférence de Place Conditionnée.

C'est une procédure permettant de mettre en valeur les effets appétitifs, renforçants, inducteurs de récompense d'une substance chez le rat. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un modèle de toxicomanie car il n'est pas donné à l'animal la possibilité de s'auto-administrer une drogue, mais il permet d'évaluer l'intensité du souvenir, de la valeur hédonique que les effets d'une substance laissent à l'animal. Ce protocole expérimental permet en outre de tester un animal longtemps après la phase de conditionnement. Dans un compartiment d'une cage va être administrée une drogue, dans l'autre du sérum physiologique. Un rat reviendra de façon préférentielle dans le compartiment où il a reçu la drogue plusieurs mois après son administration, révélant ainsi l'intensité des effets et du souvenir laissée par la drogue. La modification de la préférence du rat pour les divers compartiments selon la présence de substance avec lesquelles il a été précédemment stimulé révélera la valeur renforçante, récompensante, de la substance testée. Cette étude a permis de mettre en évidence des effets similaires de l'association lévodopa + entacapone à ceux des amphétamines (65). L'apomorphine (66, 67) et la bromocriptine (68) se sont ainsi révélées être aussi récompensantes. La Préférence de Place Conditionnée est associée à une augmentation du turnover dopaminergique et des lésions dans le noyau accumbens du rat. Le pramipexole a également augmenté l'activité du noyau accumbens. Le traitement de substitution dopaminergique présente donc au moins quelques propriétés addictives de potentielles drogues (46).

L'usage compulsif des médicaments dopaminergiques s'effectue lors de stimulation pulsatile, essentiellement sous L-Dopa, selon le même mécanisme que les dyskinésies. Ces dernières sont la conséquence motrice d'une même dérégulation dopaminergique mais au niveau dorsolatéral du striatum. C'est pourquoi usage compulsif des médicaments et dyskinésies sont souvent retrouvés chez les mêmes patients, de même que le punding, résultante d'un comportement moteur répétitif compulsif (235).

2. Dérégulation des régions annexes

Par le lien du système mésocorticolimbique avec les structures proches, on assiste en cas d'addiction, à un renforcement de la valeur du produit, de la motivation pour s'en procurer, à l'envahissement des circuits de la mémoire, à une déconnexion au moins partielle du circuit du contrôle inhibiteur du cortex préfrontal. Le cerveau devient hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli environnementaux associés, accorde moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations qui deviennent secondaires.



Déséquilibre des structures liées au circuit de la récompense chez un sujet addict (215)

* Récompense :

- Noyau accumbens dans sa partie externe, périphérique (Shell)
- Amygdale (noyau central)
- Noyau de la strie terminale (sortie amygdalienne)

Le noyau accumbens attribue les valeurs de renforcement et de plaisir aux drogues. L'amygdale joue un rôle dans l'intégration du stimulus de récompense ou des stimuli ayant une valence incitative positive ou aversive négative. Durant l'intoxication aiguë, les stimuli sont évalués en raison de valeurs positive, mais au fur et à mesure que la dépendance se développe, les stimuli à valence aversive dominant.

Un grand nombre de neurotransmetteurs module ce circuit, en fait partie et provient de l'ATV, du noyau arqué de l'hypothalamus et de noyaux pontiques. Cette région est fortement modulée structurellement par le stress (le sensibilisant aux drogues) et les drogues.

* Contrôle cortical :

- Certaines régions du cortex préfrontal (cingulaire antérieur, prélimbique, orbitofrontal)
- Région basolatérale de l'amygdale

Les régions corticales modulent le besoin impérieux et régulent la prise de drogue. La région basolatérale de l'amygdale crée l'association entre la drogue et des stimuli extérieurs. Cette région est responsable des rechutes et du craving, besoin impérieux de prendre la substance, déclenché par un indice ou un stimulus environnemental ou même une prise faible de produit.

* Motivation :

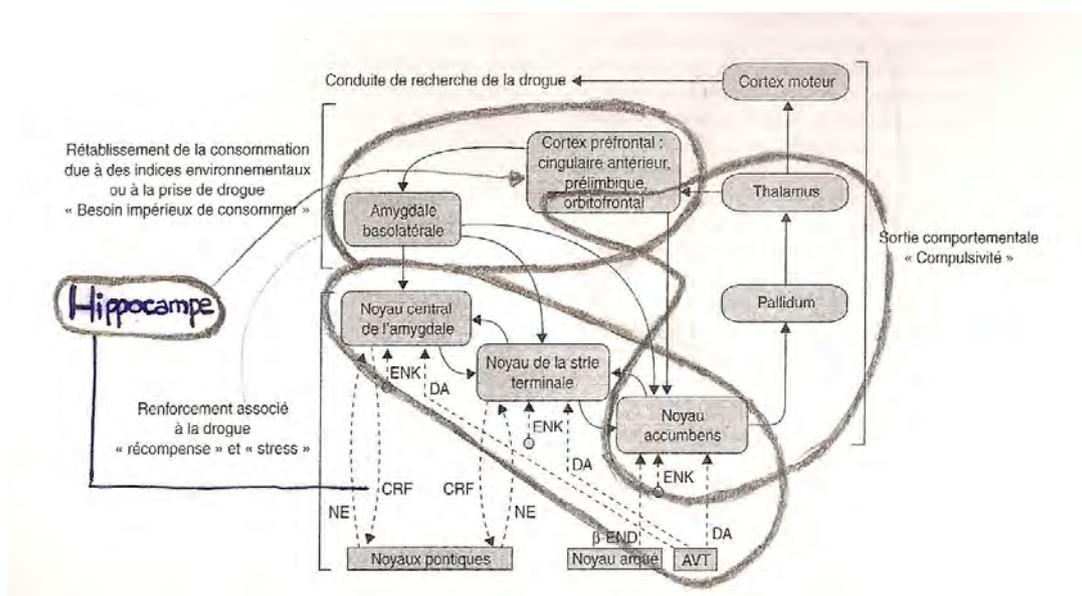
- Noyau accumbens
- Pallidum ventral
- Thalamus
- Cortex orbitofrontal
- Retour sur accumbens et amygdale

Ce circuit composé de neurones dopaminergiques est responsable des conduites compulsives, de la perte contrôle de la boucle connectée à une sortie motrice pour la recherche et consommation de drogue.

* Mémoire :

Hippocampe

Ce circuit est responsable de la mémoire contextuelle, du processus cognitif et de contrôle.



Circuits impliqués dans la prise de drogue et l'addiction (d'après 215)

Les observations à partir d'études des différentes régions cérébrales de l'addiction par agonistes et antagonistes dopaminergiques ont démontré que l'effet des drogues au long terme est dopamine-dépendant, non seulement dans le système mésocorticolimbique, mais aussi au niveau du striatum dorsal, de l'amygdale et du cortex frontal. Bien que l'effet de récompense soit essentiellement condensé au niveau du noyau accumbens, la plasticité neuronale au niveau cérébral concerne beaucoup les régions cérébrales adjacentes (73).

3. Chronologie de l'addiction

Goldstein et Volkow établissent en 2002 la chronologie de ce déséquilibre et développent la théorie du syndrome d'altération de l'inhibition à la réponse et de l'attribution de la saillance dans l'addiction aux drogues (I-RISA Syndrom of addiction) (213). Ce syndrome est défini comme un cycle comprenant quatre phases comportementales :

- le renforcement positif lié à l'intoxication aiguë par le noyau accumbens,
- l'expérience subjective du désir intense d'une substance (craving), saillance créée par le cortex cingulaire antérieur et préfrontal,
- l'administration compulsive de drogue (bingeing), la perte de contrôle par le cortex orbito-frontal caractérisant la rechute,
- le sevrage, faisant intervenir la mémoire acquise dans l'hippocampe.



Manifestations comportementales du syndrome I-RISA (215)

a. La mémoire

Au moins trois formes de mémoire interviennent dans le renforcement.
(214)

L'apprentissage motivationnel :

Il s'agit du conditionnement pavlovien classique aux composantes autonomes, activateurs comportementaux et orienteurs de stimulus. Il génère des réponses renforçantes ou aversives et dépend de stimulus conditionnant, externes (environnementaux) ou internes (effet subjectif produit par une drogue). Cette forme de mémoire est inconsciente, implicite et requiert l'intervention de l'amygdale. Elle contribuerait au phénomène d'appétence. L'apprentissage motivationnel fait appel au noyau accumbens.

L'apprentissage par habitude :

Il s'agit d'un conditionnement instrumental et fait appel aux réponses motrices répétitives (appuyer sur un levier pour s'auto-administrer une drogue) réalisées en présence d'un stimulus lié à la drogue (interne ou externe). Il est inconscient, implique le noyau caudé et le putamen.

L'apprentissage motivationnel est responsable des comportements dirigés vers un but. Par contact répété avec un stimulus, la mémoire par habitude prend le dessus sur la mémoire motivationnelle: On passe ainsi d'un phénomène ponctuel à un comportement chronique. Ce transfert de mémoire serait en cause dans les phénomènes TCI et de compulsion de consommation des médicaments. Ils sont dans un premier temps exercés pour le plaisir qu'ils engendrent puis deviennent assez rapidement des habitudes.

Parce qu'ils sont inconscients, les apprentissages motivationnel et par habitude entraînent des comportements nécessitant des explications a posteriori. Celles-ci sont fournies par la mémoire déclarative.

La mémoire déclarative :

Elle évalue les informations en rapport avec une drogue (contexte environnemental et états affectifs compris) au niveau de cognition conscient. L'hippocampe joue un rôle majeur.

b. Le craving

Le craving, ou recherche compulsive de substance, peut être induit par les symptômes de sevrage ou être déclenché par des facteurs environnementaux tels que des stimulations visuelles, auditives, ou des situations sociales en relation avec la substance.

La recherche de la substance serait due à deux phénomènes reliés : une augmentation des qualités incitatives et motivationnelles des substances et des

stimuli associés en raison de la dysfonction des mécanismes limbiques-amygdaliens et des conduites impulsives liées au dérèglement des contrôles inhibiteurs en raison de dysfonctions corticales frontales. L'amygdale et le cortex préfrontal participent aux apprentissages et mémoire concernant les associations entre la substance et les indices externes et internes.

Ce phénomène de neuroadaptation concerne le circuit de la mémorisation des effets renforçants des différentes substances. C'est la sensibilisation de ce système qui va être à l'origine, après sevrage de la dépendance physique, de la dépendance psychique. Aussi appelée craving elle attire le patient vers ses anciennes addictions au moindre stimulus environnemental, quelque soit le sens stimulé, ou à la prise d'une faible quantité de produit.

La prise du traitement dopaminergique n'est plus là pour le plaisir et le bienfait qu'elle induit, mais pour éviter les phénomènes de manque qui sont déclenchés par son absence. Loin d'un contrôle cognitif, l'addiction aux dopaminergiques devient un phénomène réflexe de nature sous-cortical que le patient a du mal à maîtriser.

c. Le sevrage

Le sevrage ou syndrome de manque survient suivant l'arrêt de la prise de la drogue et est associé à la survenue d'états émotionnels négatifs, tels que la dysphorie, l'anxiété, l'irritabilité ou encore la perte de plaisir. Ceux-ci semblent fournir une forme de renforcement négatif, motivant le sujet à reprendre la substance afin de diminuer ces aspects négatifs du sevrage. Cependant, le sevrage pourrait avoir un rôle dans l'utilisation compulsive de substances autre que le simple désir d'éviter ces sensations déplaisantes. Les états de sevrage peuvent être vus comme des équivalents aux états motivationnels naturels. La motivation intense de l'addiction suppose donc que l'état de sevrage induit par la privation de substance augmente la valeur incitative de la substance au point que sa recherche devient le comportement majoritaire.

Les changements fonctionnels qui contribuent à ces changements de comportements incluent l'altération du re-largage de certains neurotransmetteurs et des changements dans l'expression des récepteurs. Pour toutes les drogues, on observe une diminution des taux de dopamine et de sérotonine dans le noyau accumbens. Ces perturbations seraient en relation avec la dysphorie, la dépression et les troubles anxieux ; tout comme les discrètes variations des taux de GABA, du neuropeptide Y et de la dynorphine. Lors du sevrage, on constate également des altérations significatives des systèmes cérébraux du stress, au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique. Les taux élevés d'ACTH, de corticostérone et de CRH semblent expliquer l'anxiété précipitant le sujet à la rechute (222).

d. La rechute

Pour une drogue, les facteurs précipitant la rechute sont la drogue elle-même, le stress et les effets conditionnés, c'est-à-dire les stimuli associés de façon répétée à la prise de drogue et aux épisodes de manque. En effet, certaines situations environnementales sont capables de déclencher, par leur seule présence, un besoin impérieux de drogue, craving, qui va entraîner la rechute du sujet, même si celui-ci est abstiné depuis plusieurs mois. Il s'agit de situations contextuelles qui ont été dans le passé associées aux effets agréables de la drogue ou au contraire aux effets aversifs de l'état de manque.

La sensibilisation comportementale, en raison de la persistance d'une mémoire des phénomènes neuroadaptatifs mis en jeu, constitue également un facteur précipitant de la rechute. Elle conduit à la possibilité de reproduire un effet maximal lors d'une nouvelle prise survenant après une période d'abstinence, le sujet restant sensibilisé à la drogue ou aux stimuli qui l'accompagnent. L'existence d'une réponse aussi intense lors de la rechute peut expliquer la prolongation de la période de rechute. La recherche de drogue pourrait être liée à un besoin de reproduire les réponses renforçantes des mécanismes moléculaires de la sensibilisation. La « réactivité croisée aux psychostimulants » constitue un facteur de risque supplémentaire de rechute. En effet, un individu préalablement sensibilisé à un psychostimulant témoigne des réponses accrues à l'administration d'un autre psychostimulant ou de drogues appartenant à une autre classe (morphine, nicotine, cannabis), mais aussi à la survenue de stress psychologiques ou environnementaux.

D'autre part, lors d'un sevrage prolongé, l'imagerie médicale a montré une hypofonction de la voie dopaminergique, démontrée par une diminution de l'expression des récepteurs dopaminergiques de type D2 et des taux de dopamine dans le noyau accumbens. Cette hypoactivité dopaminergique enregistrée lors de la phase aiguë de l'abstinence, pourrait être responsable de troubles psycho-comportementaux (apathie, anhédonie, dépression, anxiété) associés à l'état de manque, et ceux-ci pourraient être des facteurs déclenchant la reprise de la consommation du toxique.

Au niveau neuronal, la voie modélisant le besoin de reprise de la consommation converge sur la région du cortex pré-frontal/cortex cingulaire antérieur et « sort » par le noyau accumbens, en particulier par sa région centrale. Ces événements provoquant la reprise de la consommation emprunteraient une voie glutamatergique cortico-accumbens. Les changements du système glutamatergique seraient les clefs de la rechute. En effet, l'efficacité partielle des stratégies de restauration de la transmission dopaminergique pour prévenir la rechute vient suggérer que d'autres systèmes pourraient contribuer à ce phénomène. Ainsi, la contribution de la neuroplasticité au sein des circuits glutamatergique pourrait expliquer les comportements de recherche de drogue qui persistent malgré une période soutenue d'abstinence. Le glutamate compte

pour près de 70% de la neurotransmission cérébrale et des projections glutamatergiques sont retrouvées sur plusieurs composantes des circuits dopaminergiques en jeu dans la toxicomanie (ATV, NAcc, amygdale).

4. Plasticité moléculaire

Les modifications neurobiologiques concernées sont synaptiques, cellulaires et intracellulaires au niveau mésocorticolimbique (209). Elles traduisent une adaptation du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques.

Cette plasticité synaptique a été tout d'abord décrite dans les neurones de la couche CA1 de l'hippocampe (mémoire des sensations agréables et désagréables) et traduit de l'adaptation d'une sur-stimulation répétée.

Les modifications des récepteurs traduisent une modification des facteurs de transcription protéique, notamment CREB et C.fos, étant eux-mêmes la traduction de la modification de l'expression, du fait de la sur-stimulation dopaminergique, de certains gènes de plus ou moins grande vulnérabilité. Ces éléments permettent de comprendre comment les modifications sur la membrane synaptique peuvent s'inscrire durablement en allant modifier l'expression du génome. Ils permettent ainsi de comprendre comment, chez certains sujets plus vulnérables, ces modifications de l'expression seront beaucoup plus rapides avec une altération synaptique beaucoup plus précoce ; mais aussi comment une sur-stimulation très longuement répétée arrive, même chez des sujets peu vulnérables, à la mise en place de la traduction synaptique de la dépendance.

Les connexions glutamatergiques préfrontales en direction de l'ATV, sous contrôle dopaminergique, sont à l'origine de la plasticité à long terme associée à l'apprentissage et la mémoire. Un lien puissant existerait entre neurotransmission glutamatergique et sensibilisation comportementale induisant des changements à long terme dans l'expression génique et protéique dans le noyau accumbens (233). Ce modèle de sensibilisation, pouvant durer jusqu'à plusieurs mois, est augmenté par l'exposition accrue aux drogues et au fort taux dopaminergique extracellulaire associé, à d'autres stimuli environnementaux et au stress (211).

L'addiction aux substances psychostimulantes est associée à des rechutes fréquentes et incontrôlables. Chez le singe et le rongeur, il semble en effet que des adaptations dans le striatum dorsal soient responsables de la persistance de la compulsion aux drogues. La stimulation pulsatile et chronique de L-Dopa sur les récepteurs D1 pré-synaptiques du striatum dorsal entraînerait sur le long terme des modifications géniques et des protéines d'expression responsables d'une adaptation neuronale et d'une sensibilisation à long terme. Les TCI sont en revanche réversibles en quelques semaines après l'arrêt des agonistes.

E. Trouble du contrôle des impulsions

Ces troubles sont plus fréquemment observés sous agonistes dopaminergiques mais ils peuvent aussi être observés avec de fortes doses de L-Dopa. L'administration d'agonistes dopaminergiques stimule non seulement les récepteurs D2 de la substance noire, action recherchée pour une amélioration motrice, mais aussi les récepteurs D2 et D3 du noyau accumbens de la voie mésocorticolimbique.

Le PET SCAN par le 11C-raclopride, ligand du récepteur D2, montre une diminution du métabolisme des régions cérébrales impliquées dans le trouble du contrôle des impulsions. L'hypoactivité de cette région nécessite des doses croissantes de dopamine pour rétablir un niveau basal correct. L'activation des récepteurs conduit à leur hyperstimulation, à leur sensibilisation. Elle confère un renforcement positif pour certaines actions et induit, comme le démontre des études par TEP-Scan, une surexpression des récepteurs en post-synaptique. En effet, les lésions induites chez le rat par la 6-hydroxydopamine, analogue de la lévodopa, montre que l'administration répétée de levodopa conduit à la surexpression des récepteurs dopaminergiques D3 dans le noyau accumbens.

Les comportements répétitifs et stéréotypés chez le patient parkinsonien peuvent résulter d'habitudes pré-existantes, s'exprimant automatiquement en raison d'un dysfonctionnement des mécanismes d'inhibition et de sélection des comportements, du fait d'un trouble du contrôle des pulsions. Il n'y a pas de signes d'addiction, il y a une libération de conduites pathologiques et des troubles du contrôle des pulsions, un phénomène réflexe de nature sous-cortical, que le patient a du mal à maîtriser.

Dans d'autres cas, l'existence du syndrome sous-cortical frontal détermine une libération et une répétition de programmes comportementaux pathologiques et non contrôlés, du fait d'une désinhibition de nature frontale, en dehors d'un problème d'addiction, mais nécessitant un tonus de base dopaminergique soutenu par le système mésocorticolimbique. On observe une dérégulation sous-corticale à l'origine de troubles de l'humeur, de troubles du contrôle des pulsions, d'actes répétitifs et compulsifs.

Une hyperactivité orbito-frontale avec hypoactivité cingulaire antérieure et préfrontale controlatérale sont impliqués dans une absence de perception des conséquences dangereuses potentielles des actes et aboutiraient à des comportements de prise de risque et de jeu pathologique (180).

F. Les théories de l'addiction et des impulsions

1. Théorie du plaisir

La plus ancienne explication de l'addiction réside dans le plaisir procuré, comme le suggère Wise et al. en 1982 (73). Une drogue devient une récompense par le plaisir qu'elle induit, plaisir recherché par les consommateurs. La lévodopa chez le Parkinsonien procure une sensation de joie et de bien-être proportionnellement à la dose comme l'ont démontré des études d'imagerie cérébrale.

Cette théorie peut être mise en doute par plusieurs arguments :

- Le patient devrait pouvoir être conscient de ce plaisir pour expliquer qu'il déclenche la prise de traitement.
- Si les drogues activent le noyau accumbens, alors la destruction de ces neurones devrait abolir le plaisir, ce qui n'est pas le cas (122).
- La consommation d'une importante quantité de traitements dopaminergiques provoque des effets désagréables. De même, l'addiction peut concerner une stimulation douloureuse. Des tests sur des rats ont démontré la capacité à s'infliger de façon compulsive des blessures douloureuses. Plaisir et récompense peuvent également être dissociés dans le cas des drogues comme la cocaïne, la morphine, la nicotine. Une même drogue a des effets progressivement affaiblis mais sera toujours administrée de façon répétée : Le plaisir résidera simplement dans la corrélation de la conscience pour l'évènement. Ceci est illustré par des études de Berridge sur l'expression faciale de rongeurs à qui l'on a administré des solutions sucrées directement dans la bouche et qui ont démontré une constance de cette expression en cas de lésions dopaminergiques ou d'administration de neuroleptiques. Le fait que les réponses faciales soient normales chez des rats aux fonctions cérébrales fortement altérées indiquent que ces mouvements faciaux sont plus liés à une action stéréotypée liée à l'ingestion plus qu'à une manifestation d'une quelconque émotion. Ceci correspond à l'idée de Berridge et Robinson stipulant que le « wanting » et le « liking » sont subconscients et que les « sujets ne sont pas conscients de ceux qu'ils désirent et qu'ils aiment ».

2. Théorie de sensibilisation incitative

Selon la théorie de sensibilisation incitative de Robinson & Berridge (79, 80), l'addiction est un comportement naturel d'attraction vers stimulus attractif et désiré, conduisant à sa consommation, indépendamment du plaisir qu'il procure. Ce « wanting » (vouloir la substance), état d'esprit se manifestant avant la récompense, est à différencier du « liking » (aimer la substance) lié à la notion de plaisir perçu après la récompense. La sensibilisation neuronale dans le circuit accumbens conduit à une incitation excessive vers les drogues qui

activent ce circuit et les rendent désirées de façon pathologique (79, 80, 86). Le comportement incitatif conduit à une recherche de drogues non seulement lors d'absence de plaisir subjectif comme le prétend la théorie du plaisir mais aussi en l'absence de conscience du geste, comme un geste motivé exécuté inconsciemment.

La sensibilisation incitative se réfère principalement au « priming », c'est-à-dire aux effets semblables à ceux d'une drogue de la rencontre avec un stimulus neutre qui a acquis une importance motivationnelle à travers son association à la première récompense. La rencontre avec les signes associés à la drogue lors du premier contact a une valeur supérieure au plaisir tiré de la drogue lui-même. La vitesse avec laquelle un rat prend un couloir vers un stimulus dépend en partie du degré d'association entre ce trajet et la première récompense. Le chemin lui-même a un effet dépendant de la mémoire sur la réponse à adopter. Cette contribution externe à la motivation de l'animal se combine avec l'état interne déterminant la force du comportement dirigé vers un but. Les indices externes d'une récompense (vue, odeur) gagnent une valeur acquise incitative par leur association au contact avec la récompense. Après un contact avec une banane, la couleur jaune est un stimulus neutre mais qui a été associé au goût et à la récompense de l'ingestion du fruit et devient ainsi un stimulus sensoriel incitatif. Le jaune de la peau de banane a acquis une valeur prédictive de la récompense.

Un stimulus de récompense est efficace comme renforçateur s'il confère et maintient, par association, une valeur incitative pour un autre stimulus neutre. Si le système dopaminergique est bloqué chez un animal quand il rencontre la nourriture pour la première fois dans certaines conditions, ces dernières n'auront plus la valeur incitative qu'elles avaient acquises, elles n'attireront plus et ne motiveront plus l'animal. Par contre, une fois établis, les stimuli motivationnels sont au moins temporairement autonomes ; ils peuvent susciter des habitudes de réponse, des préférences acquises et des comportements consommatoires même si le système dopaminergique de l'animal est bloqué, même si l'animal n'est pas dans un état de conduite motrice approprié. En effet, même en cas de fonction dopaminergique bloquée, le stimulus peut causer une brève activation de cette fonction et une amplification de la motivation conditionnée. Cette activation par de brefs indices incitatifs, prédicteurs de motivation cause un débordement dopaminergique mineur équivalent à celui perçu quand on offre un repas ou une drogue addictive à un animal. La dopamine permet donc d'établir la valeur du stimulus pendant le conditionnement initial mais aussi le maintien de cette valeur pendant une période de renforcement. Mais la capacité incitative d'un stimulus à induire une réponse et à motiver l'animal s'éteint progressivement parce que le stimulus est associé à un renforcement inefficace. La valeur incitative du stimulus devient progressivement affaiblie.

Selon cette théorie, l'usage compulsif de drogues résulte de neuroadaptations progressives et persistantes induites dans les projections dopaminergiques du circuit du noyau accumbens. Les informations concernant un stimulus convergent par des afférences glutamatergiques vers les mêmes neurones qui reçoivent également l'influx dopaminergique mesolimbique. Les neurones glutamatergiques ont leurs terminaisons au niveau de corps des neurones du noyau accumbens, l'influx dopaminergique au niveau de leurs dendrites. L'influx glutamatergique provient de structures corticales et limbiques, incluant l'amygdale, le cortex pré-frontal, le cortex cingulaire et l'hippocampe, structures impliquées dans la récompense et l'addiction. Le cortex pré-frontal médial est directement impliqué dans la récompense aux stimuli électriques et chimiques. L'amygdale est impliquée dans les comportements instrumentalisés : La partie basolatérale serait impliquée (73) dans le renforcement conditionné, la partie centrale dans la sensibilisation incitative. L'effet renforçant des substances agonistes et de la dopamine serait médié par l'hippocampe et le striatum dorsal qui stimulerait la recherche de substance par la suite. L'hippocampe joue un rôle dans la mémorisation de l'effet, celui du striatum dorsal reste flou, si ce n'est de par sa proximité avec le striatum ventral, au niveau des afférences et des efférences.

Les neuroadaptations liées à la sensibilisation incitative peuvent inclure des changements de longue durée dans les neurotransmissions dopaminergiques et GABAergiques, dans les circuits de signalisations intracellulaires induits par ces neurotransmetteurs et même des changements persistants dans la structure physique de ces neurones eux-mêmes. Le système de la récompense s'emballé. Les neuroadaptations menant à un usage compulsif de drogues rendent ce système neuronal hypersensible ou sensibilisé à l'incitation motivationnelle ou à l'effet de récompense des drogues. Le système ainsi sensibilisé médie un comportement incitatif de récompense, incitation qui n'est ni un besoin, ni un état de manque.

La capacité d'un stimulus à induire une consolidation de la mémoire a été étudiée au travers de l'administration de solution sucrée dont l'effet est semblable à celui de l'injection d'amphétamine ou d'agoniste D2 dans la partie appropriée du striatum. Par exemple, l'injection dans le noyau caudé postéro-ventral potentialise les réponses émotionnelles aux stimuli visuels ; A l'inverse l'injection dans la partie ventro-latérale conditionne celle à un stimulus olfactif. Les injections d'amphétamines dans l'hippocampe consolident la potentialisation à un but spatial mais non visuel, de même que celle d'agonistes D1 ou D2. L'injection d'agonistes D3 jouerait un rôle dans la consolidation d'une réponse instrumentalisée.

L'hypothèse dopaminergique de la récompense suggère que la dopamine est importante non seulement pour le renforcement qui suit le gain d'une récompense mais aussi dans la motivation incitative qui précède ce gain. La

motivation incitative peut être forte même si le système dopaminergique est bloqué et le stimulus semble pouvoir activer relativement faiblement ce système : Le rôle primaire de la dopamine dans la sensibilisation incitative se jouerait donc dans l'établissement du conditionnement induit par le stimulus. L'administration d'agonistes avant une réponse à un stimulus peut donc potentialiser l'effet motivationnel de ce dernier et peut retarder son extinction, expérimentée lors de l'arrêt de présentation du gain de la récompense. Un stimulus incitatif est donc efficace à cause de son association dans le passé à la libération de dopamine et un renforcement primaire. Ceci est la base de l'hypothèse de récompense et d'addiction la plus répandue.

Des caractéristiques de consommation compulsive de DRT dans la maladie de Parkinson semblent donc compatibles avec la théorie de sensibilisation incitative. Mais la capacité de sensibilisation pour augmenter la réponse de récompense s'applique aussi aux comportements appétitifs. Par exemple, l'empressement d'un animal à rechercher différentes récompenses peut être augmenté par des expositions répétées à des psychostimulants. Dans une étude (97), un traitement chronique par amphétamine augmente à la fois l'appétence pour l'amphétamine et d'autres comportements tels que la consommation de nourriture et les activités sexuelles. Une sensibilisation globale aux comportements appétitifs est aisément mise en évidence par les symptômes d'hypersexualité et d'alimentation compulsive dans la maladie de Parkinson. De plus, l'argent et les biens de consommation (98, 99) activent le circuit accumbens ; Les achats et jeux compulsifs pourraient donc aussi être expliqués par la théorie de sensibilisation incitative. Ces découvertes sont pertinentes dans le débat concernant la similitude de substrat entre les addictions chimiques et comportementales (100, 101). Cependant, les animaux ayant développé la plus forte addiction à l'amphétamine n'étaient pas les mêmes que ceux attirés le plus par la nourriture et le sexe. De telles différences individuelles semblent dues à des facteurs de tempérament pré-existants différents.

La sensibilisation psychomotrice est utilisée comme marqueur de la sensibilisation neuronale parce qu'il est clair que le substrat neuronal qu'activent les effets psychomoteurs des drogues serait semblable au substrat des effets de la récompense. La dyskinésie induite par la levodopa est souvent considérée comme un phénomène de sensibilisation. La sensibilisation locomotrice induite par des stimulants est observée quand les drogues sont données de façon intermittente mais aussi quand les injections sont largement espacées dans le temps. Elle est cependant plus forte quand les doses données augmentent en quantité et en fréquence. Les réponses de sensibilisation locomotrice chez le rat sont dépendantes du stress, tout comme les dyskinésies dans Parkinson. Les dykinésies « On », mouvements choréiques, stéréotypés et dystoniques, sont souvent observés chez les sujets utilisant DRT de façon compulsive. Les actions stéréotypées observées dans le punding résulteraient également d'un processus

de sensibilisation psychomotrice. La neurosensibilisation qui cause dyskinésies et punding est similaire à la sensibilisation psychomotrice induite par les amphétamines. Elle se produit dans le striatum dorsolatéral plus que dans le circuit accumbens. Bien que le rôle des structures motrices, tel que le striatum dorsolatéral, dans le processus de récompense soit évident, et bien que les phénomènes moteurs et incitatifs présentent des caractéristiques similaires, il existe de claires dissociations entre eux. La sensibilisation locomotrice induite par l'administration chronique d'amphétamines chez le rat ne prédit par nécessairement de la sensibilisation incitative. De plus, bien que la consommation compulsive de DRT soit associée aux dykinésies, uniquement quelques patients dyskinétiques sont des utilisateurs compulsifs de DRT.

3. Théorie de l'homéostasie hédonique

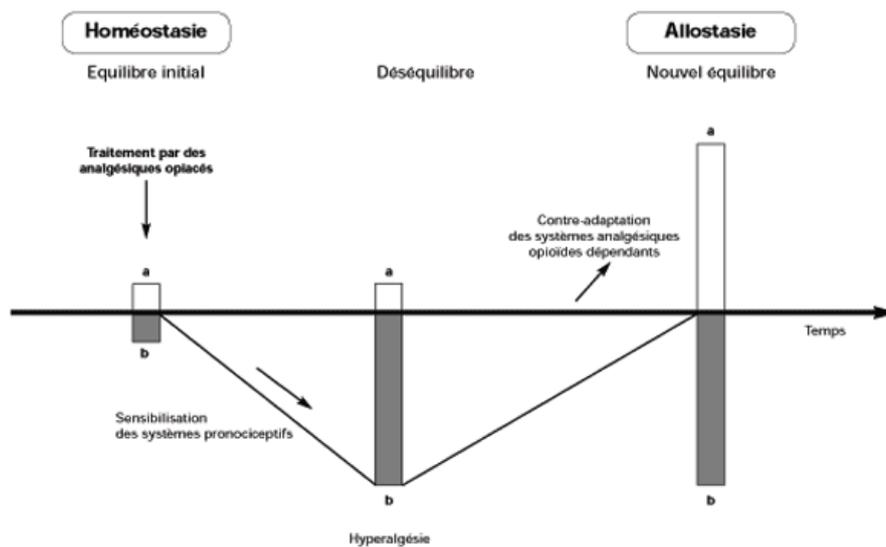
C'est la théorie la plus souvent apportée pour justifier le SDD.

Ce modèle d'addiction part de l'idée que les sujets addicts ne consomment pas les drogues pour le plaisir qu'elles procurent mais pour éviter les symptômes désagréables liés au manque. Ils sont phobiques des périodes off avec ré-apparition de nausées, douleurs, blocage... Cette théorie corrèle l'observation d'une consommation compulsive de DRT plus fréquente chez les sujets souffrant d'importantes dyskinésies de fin de dose.

La théorie des « processus opposants » stipule que la consommation de drogue activerait un circuit de l'euphorie dose-dépendant A dans le circuit de la récompense et désactive un circuit B, opposé, circuit du déplaisir secondaire au pic d'euphorie. L'état du sujet dépend de la proportion de A activé et de B désactivé. Avec une consommation répétée de drogue, le circuit B se renforce et manifeste une tolérance à l'euphorie. Le syndrome de manque apparaît quand l'effet de la drogue se dissipe et que le circuit B se manifeste plus que le A, qu'il tend à devenir plus long et plus important à la moindre dose de drogue consommée ; Cependant, après une longue période d'abstinence, les circuits reprennent peu à peu leur formation d'origine et l'addiction disparaît.

Le modèle de Dysrégulation de l'Homéostasie Hédonique de Koob et Le Moal diffère du précédent (79). C'est une variante qui traite plus d'adaptation allostasique que homeostasique. L'allostasie est le maintien d'une stabilité au-delà du rang normal de l'homéostasie en réponse à une demande chronique. La DHH définit l'addiction comme la présence d'un sentiment déplaisant de dysphorie, irritabilité et anxiété pendant l'abstinence abaissant le seuil hédonique et entraînant, par effet rebond, une élévation du seuil d'activation. Avec des prises répétées de drogues, le circuit B ne revient pas à son niveau homéostasique normal ; en résulte un état allostatique. Cet état d'anhédonie reflète une déplétion du niveau de base du plaisir associé à une fonction dopaminergique réduite. Le seuil hédonique augmentant, la drogue apparaît

progressivement comme le seul moyen de recouvrer son état normal (dépendance) et une augmentation de doses est nécessaire pour compenser ces modifications du niveau de la récompense (tolérance). La diminution des niveaux de base de la dopamine est telle que les stimuli de récompense « naturels » sont moins aptes à augmenter la transmission dopaminergique et que les sujets vont s'orienter vers des substances de plus en plus toxicomanogènes. Certains patients parkinsoniens présenteraient une baisse d'activité dopaminergique du circuit de la récompense excessive ; ce qui, selon la DDH, les rend plus sensibles à l'addiction aux traitements.



Schématisme de la neuroadaptation de l'état d'homéostasie à celui d'allostasie par le parallèle liant le processus de sensibilisation, tolérance et composante hyperalgésique du syndrome de sevrage aux opiacés (228).

Cependant, il existe des cas de consommations compulsives de DRT sans symptômes de manque associé.

Une théorie alternative stipule que le manque aurait un rôle dans la consommation compulsive autre que pour la simple éviction des effets néfastes. Cette théorie peut être illustrée par la consommation de nourriture de façon compulsive, même sans état de faim. Le manque augmente la valeur de l'objet désiré à tel point que la recherche de ce dernier devient une priorité (85, 86).

4. Théorie de l'habitude

C'est une théorie récente de l'addiction qui minimise les émotions et met plutôt l'accent sur les mécanismes d'apprentissage. Une habitude est une action automatique dans une situation donnée, sans référence au but de l'action (87). Même si, au départ, la consommation de drogue est une action clairement motivée par le plaisir qu'elle procure, il existe une progression vers un

comportement automatique dans lequel le contrôle volontaire est perdu (83). Le fait d'avoir toujours en sa possession le traitement facilite l'habitude.

Cette approche a été prise en compte lors de la découverte de similitudes entre le système de la récompense et celui de l'apprentissage (91). Les expositions répétées à des psychostimulants créent des adaptations neurologiques et stimulent des signaux intracellulaires dans le système dopaminergique équivalents à ceux causés par tout apprentissage (90). La dopamine striatale est impliquée dans le développement de l'addiction tout comme celui des habitudes, des automatismes (87, 91, 92).

La théorie de l'habitude est une bonne explication au punding fréquemment associé à la consommation compulsive de DRT. Il s'agit d'un autre comportement volontaire stéréotypé fortement routinier, qui prend le pas sur le côté émotionnel. Il est homologue aux réponses complexes stéréotypées observées chez le rat en état hyperdopaminergique. Les comportements stéréotypés représentent la phase majeure d'un processus de stimulation psychomotrice. De petites doses de drogues psychostimulantes développent le système de la récompense médié par la dopamine du noyau accumbens. Avec des doses plus importantes les réponses habituelles, médiées par le striatum dorsal, se développent et prennent le dessus sur les comportements volontaires.

La réponse à la récompense produite par le striatum ventral devient une habitude dont le but n'est même plus ressenti par action sur le striatum dorsolatéral. Cette progression d'un but orienté vers une habitude est favorisée par la stimulation pulsatile du striatum dorsolatéral induite par la lévodopa. C'est pourquoi une stimulation cérébrale profonde mettant en veille la stimulation pulsatile de cette région ou une subthalamotomie atténue la dépendance aux traitements.

La théorie de l'habitude laisse tout de même de côté quelques aspects de la consommation compulsive : aussi habituelle la consommation de drogue soit-elle son caractère compulsif n'en est pas bien expliqué, de même que la recherche de DRT qui reste par contre bien un comportement dirigé par un but. De même la consommation de DRT est une habitude chez tous les patients parkinsoniens mais ne devient cependant pas compulsive chez tous. Enfin, la possibilité de moduler ses habitudes et ses réponses conditionnées est souvent détériorée chez les parkinsoniens et ceci est exacerbé par la lévodopa (95, 96). Une fois de plus, la sensibilité du patient parkinsonien est sûrement soumise à la présence de facteurs de risque favorisant avec des traits de caractère particuliers ou des antécédents d'addiction.

La consommation compulsive de DRT chez les patients parkinsoniens soulève le débat sur l'origine de l'addiction. La théorie d'une addiction semblable à celle des psychostimulants permet d'expliquer de nombreux symptômes du SDD. L'addiction aux traitements se développe par phobie des

périodes off, par le bien-être et la vigueur ressentis sous traitement. Elle s'accompagne de dyskinésies ainsi que de *craving* et de *hoarding*. Le système de la récompense fait intervenir la transmission dopaminergique mésocorticolimbique. Sa sensibilisation par la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques peut procurer des modifications et des aberrations du système de la récompense, une surestimation positive des conséquences positives respectivement de la prise de traitements ou des actions et une sous-estimation de leurs conséquences négatives (120).

Chaque théorie permet d'expliquer certains symptômes, aucune ne les justifie tous. Elles ne sont donc peut-être pas exclusives, le SDD ne représente peut-être pas un phénomène unique avec son propre ensemble de facteurs de risque.

Si la dépendance aux traitements dopaminergiques n'est pas répertoriée dans le DSM, reste que nous sommes en présence d'une dépendance au sens strict du terme. Une adaptation des définitions du DSM serait bénéfique pour mettre en place des critères diagnostiques.

Les variations inter-individuelles de modifications du comportement et de sensibilités différentes à la lévodopa et à la dépendance laissent la porte ouverte à des études de pathologie clinique et de pharmacogénétique afin de déterminer les facteurs rendant le patient parkinsonien plus ou moins sensibles à ces dérives comportementales.

IV. Facteurs de risque prédisposants

Les facteurs de risque d'un SDD sont ceux d'une addiction au sens général :

- Le sujet : son état psychique (dépression, anxiété, psychose...), ses traits de personnalité, sa composante génétique.
- L'environnement : le stress et les émotions auxquels sont soumis le patient.
- L'effet renforçant de la substance : la dopamine et ses agonistes sont directement stimulant du circuit de la récompense.

Ces facteurs transforment la consommation débutante, liée au plaisir, à la consommation chronique dans le but de réduire les symptômes de sevrage. Puis, avec le temps, la consommation se transforme encore, pour ne faire que rétablir l'hypoactivité du système.

A. Patient

1. Age et précocité de la maladie

Un début précoce des symptômes moteurs constituerait un facteur de risque de développement de SDD. Un cerveau atteint plus tôt semblerait plus sensible aux variations dopaminergiques dans les ganglions de la base mais aussi dans le noyau accumbens et le système limbique (54).

Une étude de Carrière et al. (120) estime une moyenne d'âge de 57,5 ans dans un groupe de parkinsoniens avec TCI contre 66,9 ans sans TCI. Cette différence s'explique non pas par la survenue précoce du TCI au cours de la MP mais par la précocité des symptômes moteurs chez les patients atteints de TCI. On estime l'apparition de la MP pour les groupes avec et sans TCI respectivement à 48,3 et 55,5 ans en moyenne. Alors, qu'au contraire, la survenue des TCI serait relativement longue après le début des traitements, soit 5 ans en moyenne (120).

2. Sexe

Les sujets masculins sont aussi plus à risque de présenter ces troubles comportementaux (5) (4). Carrière et al. (120) présentent un sex-ratio de 2,9 versus 1,2 respectivement entre un groupe de patients parkinsoniens avec et sans TCI.

3. Génétique

Des études sur des animaux ont démontré la responsabilité de gènes spécifiques dans la susceptibilité à la dépendance. La génétique joue un rôle dans la transition entre la consommation d'une substance et la dépendance, entre une utilisation chronique et l'addiction (30). Un comportement dirigé le serait par interaction d'influx préfrontaux et limbiques au niveau du noyau accumbens. Leur modulation par la dopamine mésolimbique semble être d'une importance majeure dans le fonctionnement du noyau accumbens. La libération de dopamine régule la balance entre les influx cortico (préfrontaux) et limbiques par activation et inhibition de sous-types de récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens, et cela module l'importance des comportements motivés (33).

Des études chez l'homme à l'aide d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP) et d'un ligand du récepteur D2, le 11C-raclopride, ont établi que la perception des effets de récompense était corrélée au niveau des récepteurs D2. Il existerait un intervalle dans lequel la stimulation des récepteurs D2 est perçue comme renforçante : une stimulation trop faible serait insuffisante, une stimulation trop forte serait aversive. C'est pourquoi un individu avec un taux élevé de récepteur D2 serait moins à risque de développer un comportement

addictif. La densité en D2 serait déterminée génétiquement : les sujets possédant l'allèle A1 du gène Taq1A codant pour le récepteur D2 ont une densité diminuée en ce récepteur.

Il existe un polymorphisme génétique des récepteurs dopaminergiques modulant leur sensibilité. Une répétition de l'allèle 7 dans le locus du gène du récepteur D4 serait à l'origine d'une augmentation des phénomènes de consommation plus fréquente après la découverte d'un nouveau stimulus (31, 32). Le polymorphisme des gènes DRD3 et GRIN2B, codant pour une sous-unité d'un récepteur du glutamate, est une autre hypothèse avancée (147).

Le gène DAT code pour le transporteur de la dopamine du même nom jouant un rôle très direct de régulation de la concentration de dopamine dans la fente synaptique. Ce gène présente un polymorphisme de répétition situé dans la partie non transcrite. Ce polymorphisme est associé à une diminution de 22% de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le putamen des sujets porteurs de l'allèle à 9 répétitions.

4. Personnalité et vécu du patient

Tous les patients traités par agonistes dopaminergiques ne développent cependant pas de TCI, ce qui plaide en faveur d'une susceptibilité inter-individuelle.

a. Personnalité du patient

Il est important de prêter attention aux traits de personnalité susceptibles de favoriser la survenue d'un SDD.

Le désir ardent d'une substance, appelé « craving », se développe plus facilement chez les personnalités impulsives, c'est-à-dire avec peu d'obstination, peu volontaire, peu consciencieuse. Ce trait de caractère impulsif serait géré par l'entremise du système dopaminergique reliant le mésencéphale au noyau accumbens et le système de la récompense. De nombreuses études ont mis en évidence la relation entre caractère impulsif et jeux pathologique (annexe 9) (229).

L'équipe d'Evans a également mis en évidence un lien entre la survenue de SDD et une personnalité avec un attrait pour la nouveauté, appelé « Novelty Seeking ». Cet attrait se caractérise par une excitation particulière en réponse à une nouvelle expérience. Ce trait de personnalité se rencontre beaucoup chez les adolescents en recherche constante de nouvelles sensations et se perd ensuite avec l'âge. Il peut réapparaître vers une quarantaine d'années chez le patient parkinsonien (122). Ce trait de caractère serait cependant génétiquement déterminé (201).

b. Co-morbidités associées

Un sujet atteint de Troubles Obsessionnels Compulsifs sera plus à risque de développer un SDD, de même qu'un sujet avec des antécédents d'états dépressifs (116). Cette observation s'explique par un désordre dopaminergique pré-existant chez un dépressif. Les antidépresseurs sont couramment utilisés dans la prise en charge des troubles du contrôle des impulsions (34) et des données suggèrent que l'association dépression/impulsivité pourrait résulter d'un déséquilibre entre système dopaminergique et sérotoninergique (35, 36). Notons qu'une symptomatologie dépressive élevée ainsi que la présence de troubles du contrôle des impulsions ont été associées significativement à des idéations de mort et de suicide dans la MP (37).

c. Vécu du patient

Les antécédents d'alcoolisme, de tabagisme ou de toxicomanies à caractère compulsif avéré prédisposent donc à un SDD. Une explication pourrait être un trouble primaire, une sensibilité du système de récompense ; une autre une modification structurale secondaire à l'exposition chronique à certaines substances stimulant le système dopaminergique. Une combinaison des 2 pourrait être à l'origine de cette constatation (52).

Une prévalence supérieure serait observée chez les sujets célibataires (125), sûrement parce que la présence d'un accompagnant au quotidien limiterait parfois l'enclin vers les différents comportements addictifs.

L'isolement social que peut provoquer certains troubles du SDD semble également accentuer ce dernier.

Les différences sociales, sexuelles, comportementales entre patients, leurs facteurs de risque environnementaux et pharmacologiques doivent être pris en compte lors d'un traitement de substitution de dopamine dans la MP, ces facteurs favorisant une sensibilisation incitative (46).

B. Traitements

1. Action sur les Troubles du Contrôle des Impulsions

a. Rôle majeur des agonistes dopaminergiques

Le facteur de risque le plus fréquent est le traitement par agonistes dopaminergiques (5, 42, 46, 4, 49, 9). Giladi et al. ont démontré en 2007 que l'exposition aux agonistes, plus que la lévodopa, serait à l'origine de comportements impulsifs. Carrière (120) étudiant les parkinsoniens présentant

des TCI constate qu'ils sont tous traités par agonistes, contre 50,9 % dans le groupe témoin sans TCI.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les agonistes dopaminergiques stimulent préférentiellement D3 particulièrement présents dans le système mésocortico-limbique ; Alors que les récepteurs D1 et D2, concentrés dans le striatum dorsal moduleraient leurs effets moteurs.

La seconde génération d'agonistes dopaminergiques non-ergotés (pramipexole, ropinirole) présentent une relative sélectivité sur les récepteurs D3 et engendreraient donc une hyperstimulation du striatum ventral associé au système de la récompense et aux comportements addictifs. 17,7% des patients traités par pramipexole et 15,5% de ceux traités par ropinirole présentent des troubles du contrôle des impulsions. Le circuit aire tegmentaire ventrale-noyau accumbens et les autres régions limbiques impliquées dans les émotions positives liées à des récompenses naturelles telles que la nourriture, le sexe et les liens sociaux sont impliqués dans les comportements addictifs. Les DRT augmentent la sensibilité de ces circuits aux stimuli sensoriels, surtout quand leur stimulation est continue (117).

A l'inverse le piribédil étant un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques, il serait moins à risque d'induire des TCI (120).

La lévodopa co-prescrite, de durée d'action courte, pourrait jouer un rôle de « priming » dans l'initialisation neurobiologique des TCI (222).

Les agonistes entraînent donc moins de dyskinésies et ont une meilleure action sur les symptômes non moteurs. Mais ils provoquent plus d'effets indésirables neuropsychiatriques. Alors que les agonistes à fortes doses chez les patients jeunes sont une stratégie pour retarder l'utilisation de lévodopa, leurs conséquences sur les troubles du comportement doivent être prises en compte pour leur prescription.

La fréquence des effets indésirables des agonistes augmenterait avec la durée et la dose du traitement. Le SDD aurait une fréquence supérieure lors de bithérapie par agonistes.

b. Intérêt de l'étude du Syndrome des Jambes Sans Repos

L'importance du rôle des agonistes est mis en évidence par la découverte récente de développement de SDD chez des patients atteints de Syndrome des Jambes Sans Repos (SJSR) traités par agonistes. Il s'agit d'une affection neurologique sensori-motrice très fréquente, d'une prévalence d'environ 10%. L'étiologie de la forme idiopathique de cette pathologie est encore méconnue, mais fait intervenir le rôle du fer et de facteurs génétiques prédisposants. Néanmoins, l'efficacité des agonistes dopaminergiques a permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle une transmission dopaminergique déficiente pourrait être impliquée dans cette affection. Ont récemment été décrits chez ces patients traités par agonistes dopaminergiques des cas de jeu pathologique, prise

alimentaire compulsive nocturne, utilisation compulsive du traitement dopaminergique, punding, hypersexualité et trichotillomanie. L'apparition ou l'aggravation de ces symptômes est en moyenne observée 9 mois après l'introduction du traitement (8 mois en moyenne dans le cas de la MP). Suite à l'arrêt ou la réduction de l'agoniste, les troubles diminuent franchement ou disparaissent complètement chez la plupart des patients (114).

Contrairement à la MP, le SJSR est moins fréquemment associé à des comorbidités ou à une polymédication. Il est de plus aisé de rencontrer des patients atteints de SJSR naïfs de tout traitement dopaminergique. Cette pathologie constitue donc une opportunité intéressante pour étudier l'hypothèse dopaminergique des troubles du comportement propres au SDD.

c. Action de la Stimulation Cérébrale Profonde

L'impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est variable sur le SDD : Witjas et al. ont décrit le cas de 2 patients atteints de sévère SDD qui ont répondu de façon extrêmement positive à la SCP, non seulement au niveau moteur mais surtout par une cessation complète de comportements compulsifs et maniaques (5, 55). A l'hôpital neurologique de Lyon, quelques patients opérés pour syndrome hyperdopaminergique ont présenté une normalisation du comportement hypersexuel en post-opératoire (122).

Burkhard décrit précisément le cas d'un patient, un comptable de 35 ans, traité par pergolide, levodopa/carbidopa et ropinirole et développant quelques mois plus tard un intérêt, nouveau mais rapidement croissant, pour les jeux de société dans un premier temps puis les jeux payants, sous la forme de loterie et jeux de grattage. Il commence ensuite à fréquenter les casinos où les mises et les pertes financières sont ascensionnelles. Il quitte rapidement son emploi mais son assurance invalidité ne lui permet pas de couvrir ses frais. Il contracte des emprunts mais s'endette et fait l'objet de poursuites judiciaires. Le jeu pathologique, intentionnellement caché à son médecin, va durer 4 ans. L'association des 2 agonistes dopaminergiques étant suspectée, son traitement est arrêté mais les fluctuations motrices sévères sous lévodopa seule obligent à la décision de stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique bilatérale. L'amélioration spectaculaire au niveau neurologique permet de réduire progressivement les doses de L-Dopa. Le jeu pathologique disparaît complètement et définitivement.

A l'inverse, Morgan et al. (5, 56) ont relevé le cas d'un patient ne présentant aucun trouble comportemental, malgré un traitement par pergolide, avant la SCP puis développant à sa suite des phénomènes d'hypersexualité et un effet « morphine-like » motivant de plus en plus ses visites en consultation pendant la période d'ajustement de la SCP.

Pour Lawrence, Evans et Lees, la SCP aide à un contrôle des symptômes moteurs mais est moins efficace dans l'amélioration des troubles émotionnels du parkinsonien. L'anxiété post-opératoire associée à la réduction de dose de levodopa sont des facteurs aggravants. Ils ont remarqué le cas insolite d'un patient ayant trouvé une technique pour augmenter les paramètres de stimulation électriques de sa SCP.

L'effet de la stimulation cérébrale profonde reste variable mais il semblerait tout de même qu'effectuée assez précocément et associée à une réduction des doses par voie orale, elle permettrait de limiter les effets indésirables du traitement dopaminergique chez les patients à risque (5).

2. Action sur les dépendances aux médicaments

En ce qui concerne l'addiction au traitement en lui-même, le caractère pulsatile de la stimulation dopaminergique semble jouer un rôle important.

La levodopa, notamment orodispersible, et l'apomorphine en administration sous-cutanée seraient davantage en cause (46). La lévodopa stimule tous les types de récepteurs dopaminergiques ; L'apomorphine a une action préférentielle sur les récepteurs D1. L'importance de la dose de lévodopa dans la survenue d'effets addictifs et impulsifs serait supérieure à celle des différents agonistes dopaminergiques (160, 190). Ceci serait lié au fait que la L-Dopa, par son action sur les récepteurs D1 et D2, en plus de D3, aurait une action motrice sur le contrôle des mouvements volontaires donc la prise de traitement médicamenteux.

Les traitements dopaminergiques de longue durée d'action qui conduisent à une stimulation continue des récepteurs de la dopamine peuvent conduire à moins de risque qu'une stimulation pulsatile, intermittente et rapide par levodopa de libération rapide (115). Il est préférable d'utiliser les plus faibles doses de DRT possibles, juste suffisantes pour contrôler les symptômes moteurs, surtout chez les patients dits « à risque ». Le traitement par pompe à apomorphine, intermittente, doit donc être évité en cas de consommation compulsive de DRT avérée.

Le SDD ne représente peut-être pas un phénomène unique avec son propre ensemble de facteurs de risque. Il serait plutôt modulé par un ensemble de facteurs psychologiques et biologiques menant à l'addiction et restant encore à définir.

Les variations inter-individuelles de modifications du comportement et de sensibilités différentes à la lévodopa et aux dépendances qu'elle entraîne laissent la porte ouverte à des études de pathologie clinique et de pharmacogénétique. Le profil génétique du patient le prédispose plus ou moins aux propriétés addictives des drogues et le rend plus ou moins sensible aux variations comportementales induites par son environnement.

Le praticien et l'ensemble du corps médical doit donc apporter une attention particulière au profil du patient, à sa personnalité, à ses habitudes, afin de prévenir les ravages familiaux et financiers, entre autre, provoqués par le traitement dopaminergique.

V. Prise en charge du SDD

La prise en charge d'une impulsion comportementale ou d'une addiction médicamenteuse passe avant tout par sa prévention par des méthodes d'information et de diagnostic précoce.

Le traitement du SDD avéré va consister dans un premier temps au sevrage du symptôme, notamment la dépendance physique pour l'addiction. Il est pour cela nécessaire de modifier le traitement parkinsonien et éventuellement d'ajouter un traitement pour atténuer les symptômes de sevrage. Dans un second temps il est primordial d'éviter les phénomènes de rechute et de diminuer le craving pouvant de nouveau attirer le patient vers son ancienne addiction. Le traitement de cette dépendance psychique fait appel à des groupes de soutien.

Le rôle du pharmacien va essentiellement résider dans l'information, le dépistage et l'aide au service.

A. Prévention du SDD

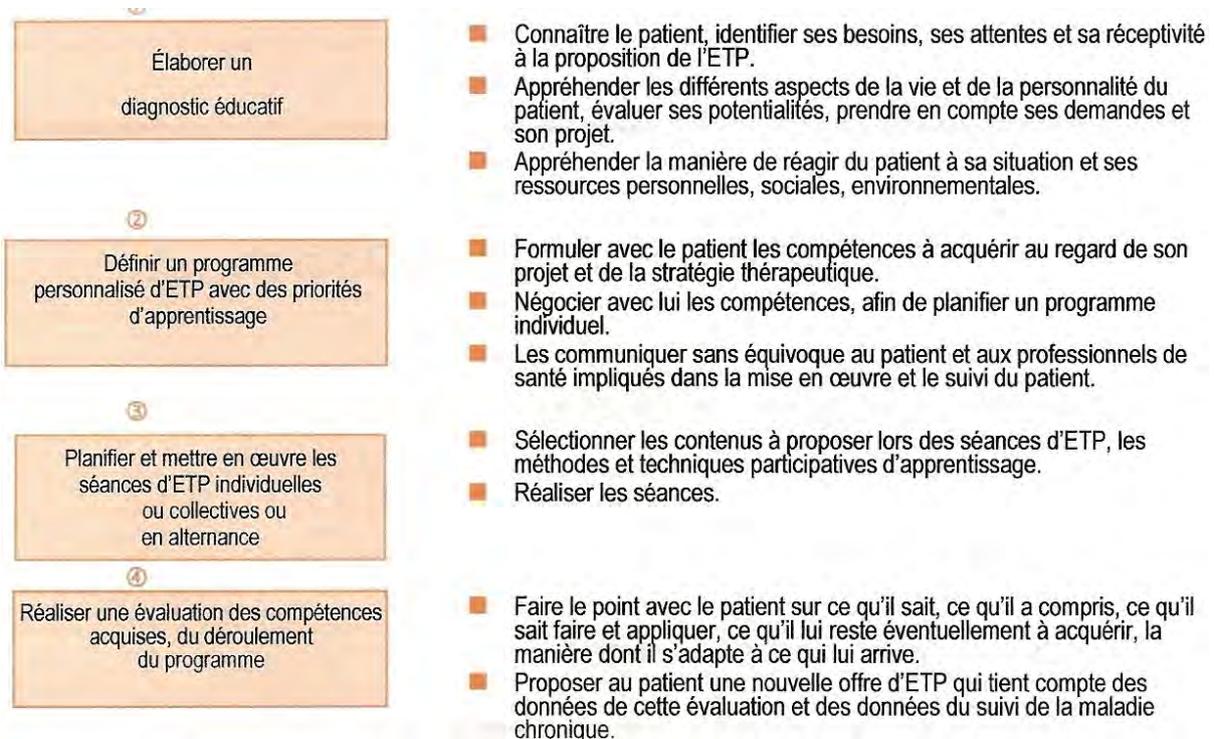
1. Information

a. Information par les professionnels de santé

Il est indispensable, dès la prescription d'un traitement dopaminergique, d'informer systématiquement le patient, son entourage et le médecin traitant des risques de complications comportementales. Il est important d'informer le patient qu'il va recevoir un traitement et que sa santé et ses soins seront régulièrement revus, de discuter avec lui des options thérapeutiques afin qu'il soit impliqué dans la prise des décisions concernant ses médicaments et d'autres traitements. Il faut lui expliquer l'importance de la régularité des horaires des prises de médicaments, informer et rechercher les effets indésirables des médicaments et souligner que les médicaments ne doivent pas être interrompus si des effets indésirables se produisent. Encourager la personne et son aidant à demander conseil à leurs professionnels de la santé si des effets indésirables surviennent, et à utiliser un carnet de suivi permettant de décrire le nom des médicaments, leurs doses, les horaires de prise ainsi que les effets observés. Afin d'éviter toute interaction médicamenteuse, il convient d'insister sur l'importance d'informer le médecin traitant et le neurologue de l'existence de

médicaments prescrits pour d'autres affections, et de tout autre traitement complémentaire.

L'information du patient peut s'inscrire dans le cadre de l'éducation thérapeutique, selon le schéma suivant :



Information du patient dans le cadre de l'éducation thérapeutique (197)

b. Information par les laboratoires pharmaceutiques

Le 28 novembre 2012, pour la première fois en France, un patient de a eu gain de cause lors d'un procès contre un laboratoire ayant commercialisé un médicament à l'origine de symptômes du SDD pour l'absence d'information et de notification de ces troubles potentiels dans la notice. En effet, la cour d'appel de Rennes a condamné le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) à verser 197 000 euros de dommages et intérêts à un patient ayant développé un SDD sous Requip®. En première instance en mars 2011, le patient était parvenu à prouver au tribunal de Nantes avoir souffert d'addictions au jeu et au sexe liées à la prise de ce médicament. Il avait fait condamner GSK à lui verser 117 000 euros en réparation du préjudice causé par les effets indésirables non mentionnés par le laboratoire. Il avait expliqué que sa vie était devenue un « enfer » depuis la prise de son traitement, de 2003 à 2005. Le ropinirole l'aurait poussé à s'exhiber sur internet, à se travestir, à se faire violer. Il induisait également un besoin compulsif de jouer, le poussant à dilapider les économies familiales et à voler les coordonnées bancaires de collègues et de proches pour jouer au total quelques 82 000 euros. L'avocat du plaignant a souligné que les effets indésirables de Requip® étaient connus depuis 1999 mais n'étaient pas mentionnés dans la

notice du médicament. En 2005, la notice du Requip® mentionne la notion d'« augmentation de la libido » transformée en « hypersexualité » en 2007.

Il est à noter que les symptômes du SDD ont désormais été ajoutés en tant que « symptômes constatés depuis la mise sur le marché » dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la totalité des médicaments antiparkinsoniens, ainsi que dans les notices destinées aux patients situées dans tous les conditionnements de ces médicaments.

c. Information par les autorités de santé

Les autorités de santé, notamment les agences du médicament, ont également un rôle dans l'information du patient sur les effets de son traitement.

C'est le cas de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) qui a diffusé en avril 2011 un dépliant d'information à destination des patients et de leur entourage intitulé « Médicaments dopaminergiques : mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement » (annexe 10). Ce document a été diffusé essentiellement par les associations de patients et par les pharmaciens d'officine via le Comité d'Education Sanitaire et sociale de la Pharmacie française, le Cespharm.

Au mois de juillet 2009, l'Agence avait adressé à une large cible de médecins et de pharmaciens une lettre d'information pour les mettre en garde contre la survenue éventuelle de troubles du contrôle des impulsions sous lévodopa ou agonistes dopaminergiques, suite à la parution de nouvelles données de pharmacovigilance (annexe 11). Cette lettre faisait suite aux modifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des notices, déjà effectuées depuis le début des années 2000. L'Agence demandait également aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, neurologues et psychiatres de ville ou hospitaliers, pharmaciens d'officine) d'informer les patients et leur entourage de ce risque d'effets indésirables et de surveiller l'apparition d'un éventuel changement de comportement chez leurs patients traités par agonistes dopaminergiques ou lévodopa (221).

Nouvellement Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), cette Agence évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Elle mène des actions d'information sur les bénéfices et les risques de ces produits auprès des professionnels de santé, des patients et de leur entourage (221). C'est dans cette dynamique d'information qu'a été édité en avril 2013 le document d'information sur les médicaments dopaminergiques à destination des patients intitulé « Vous et ... vos médicaments dopaminergique » (annexe 12). La Haute Autorité de Santé (HAS) a également édité en février 2012 un document destiné au patient parkinsonien pour mieux connaître sa maladie (annexe 13).

d. Information par les associations de patients

Les associations de patients ont, comme nous venons de le voir, un rôle dans la diffusion des courriers élaborés par les autorités de santé. Ces institutions travaillent en étroite collaboration, puisque le dépliant d'avril 2011 avait été édité par l'Afssaps à la demande même des associations de patients.

Par ailleurs, l'ANSM a attribué fin 2012 une subvention à l'Association France Parkinson pour la réalisation d'une enquête qualitative par entretiens semi-directifs auprès de patients parkinsoniens jeunes (diagnostiqués avant 55 ans), d'aidants et de neurologues sur les troubles du comportement liés à la prise des traitements par agonistes dopaminergiques ou par lévodopa. Ceci, dans le cadre de l'appel à projets qu'elle a lancé à destination des associations de patients. L'objectif de cette enquête est de mieux évaluer le niveau de connaissance des patients et de leurs aidants sur les effets indésirables liés à ces traitements mais aussi de repérer les freins rencontrés par les neurologues face à ces situations et les réponses apportées par les soignants. Ce travail permettra de développer à l'avenir des outils pour les patients et le personnel soignant.

Les associations de patients ont de nombreuses autres attributions. Elles organisent des formations pour les patients et leurs aidants, destinées à mieux comprendre la maladie, son traitement, le rôle des aidants. Elles éditent des revues mentionnant les témoignages, actualités, progrès dans la connaissance scientifique de la maladie... Elles participent aussi à l'information des professionnels de santé. L'association France Parkinson organise notamment des journées de formations professionnelles afin de mettre à jour les connaissances pour une meilleure prise en charge, dans chaque spécialité.

2. Adaptation du traitement initial au profil du patient

La prévention passe aussi par l'éviction d'une stimulation dopaminergique pulsatile, c'est-à-dire des traitements par levodopa forte dose chez le sujet jeune, d'autant plus s'il présente des facteurs de risque, si c'est un homme avec un caractère à tendance impulsive, dépressive ou avec des antécédents d'addictions par exemple.

Le caractère dépressif a été décrit par de DSM-IV (annexe 14).

Un caractère impulsif renvoie à la réalisation de comportements prématurés, excessivement risqués, peu appropriés et pouvant entraîner des conséquences indésirables. Les manifestations de l'impulsivité seraient à mettre en lien avec une faiblesse des mécanismes exécutifs impliqués dans la régulation active des comportements. Les DSM et Whiteside et Lynam ont défini les critères descriptifs de l'impulsivité (annexe 15).

L'autoquestionnaire d'impulsivité de Barratt constitue à ce jour l'outil psychométrique de référence pour l'évaluation de l'impulsivité (annexe 16). Il est divisé en 3 sous-échelles : difficultés de planification, impulsivité motrice et

non-motrice. Les sujets doivent répondre selon leur façon d'agir et de penser à 34 items cotés selon une échelle allant de 1 (rarement ou jamais) à 4 (toujours ou presque toujours). Les scores les plus hauts indiquent une forte impulsivité.

B. Diagnostic

1. Importance d'un diagnostic précoce

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de TCI est en moyenne de 2,8 ans. Or la détection précoce de ces troubles est essentielle à la prise en charge de la MP (120).

Trois types d'explications peuvent être apportés pour expliquer ce défaut de diagnostic. La première est que le SDD, méconnu car de description récente, n'est pas toujours recherché par les médecins. La seconde repose sur la fréquence des conduites de dissimulation, vis-à-vis de l'entourage comme des soignants. Enfin, le patient peut omettre de signaler son trouble, qu'il n'en perçoive pas le caractère pathologique ou qu'il n'en établisse pas le lien avec la prise d'un médicament ou sa maladie neurologique (120).

Afin de limiter le retard diagnostique, il convient de détecter le plus tôt possible d'éventuels symptômes, par anamnèse auprès du patient et de ses proches, et ce à chaque consultation. Il convient de prêter une attention particulière à un homme atteint de parkinson précoce, présentant un caractère impulsif, avec des antécédents de troubles psychiatriques ou d'addictions personnels et/ou familiaux et sous hautes doses de traitements.

Compte-tenu des conséquences désastreuses, à la fois familiales et socio-économiques, de tels troubles du comportement, le dépistage de ceux-ci constitue un véritable enjeu clinique, tout comme la prise en charge des patients et de leurs proches (119). Bayard, Cohen de Cock et Dauvilliers ont établi une proposition de définition et d'inventaire des troubles du SDD afin de faciliter leur dépistage dans la population parkinsonienne (annexe 17).

2. Outils diagnostiques

Une définition précise de chaque symptôme par des autorités compétentes a tout d'abord été nécessaire, comme nous l'avons vu précédemment.

Différentes échelles d'évaluations ont ainsi pu être créées ou utilisées pour étudier les troubles impulsifs chez le parkinsonien.

* Iowa Gambling Task :

Aussi appelé « test du jeu de poker », proposé par Bechara et al., il permet d'évaluer les capacités de prise de décision, dans le cas du jeu pathologique et ainsi de détecter un patient à risque (121). Les patients tirent des cartes, aux choix, dans quatre paquets, et apprennent, par essais et erreurs, les pénalités et gains associés à chaque paquet. Le but est de gagner un maximum d'argent. Dans les deux premiers paquets les gains sont assez élevés mais les pertes peuvent être très importantes. Dans les deux autres les gains sont moindres mais les pertes beaucoup plus faibles. Progressivement les sujets témoins apprennent à tirer des cartes des deux derniers paquets, alors que les patients à risque préfèrent les paquets les plus risqués, malgré les pertes irrattrapables qui en découlent.

Ce test permet de diagnostiquer un intérêt pour les activités compulsives, notamment le jeu pathologique.

* L'échelle QUIP :

Weintraub et al. (142) ont développé une échelle pour le dépistage des troubles du contrôle des impulsions et des addictions dopaminergiques. Le Questionnaire for the Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) (annexe 18) est un auto-questionnaire bref qui a démontré une sensibilité et une spécificité de 80% pour chacun des 4 des troubles principaux des impulsions (hypersexualité, achats compulsifs, jeu pathologique et troubles alimentaires) et une sensibilité de 96% dans l'ensemble des addictions et troubles du contrôle des impulsions (157).

Le QUIP comprend 3 sections (156) : La première comprend les 4 principaux troubles de l'impulsion, la deuxième traite des autres comportements compulsifs (punding, prodigalité...) et la troisième concerne l'addiction aux traitements dopaminergiques. Les questions concernent des symptômes cognitifs, affectifs, la réduction des capacités à stopper certains comportements.

Le QUIP est la seule échelle validée. Ses avantages sont qu'il ne dure que quelques minutes, que le patient peut s'auto-évaluer et qu'il est d'une bonne sensibilité car initialement prévu pour du *screening*, c'est-à-dire du dépistage sur une population en apparence sans symptômes.

* L'échelle MIDI :

La Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) (158) a été développée pour être utilisée dans la population générale. Dans le cas de la maladie de Parkinson, elle peut traiter des comportements de jeu pathologique, d'achats compulsifs, d'hypersexualité, de troubles alimentaires et de punding (159).

* L'échelle du « Punding questionnaire » :

Evans a mis en place son propre questionnaire au cours de ses entretiens pour détecter un possible *punding* (annexe 19).

* L'échelle ECMP :

L'équipe d'Ardouin établit l'échelle d'Evaluation Comportementale de la Maladie de Parkinson (ECMP) (129). Elle est basée sur l'ensemble des troubles de l'humeur et du comportement spécifiques à la maladie de Parkinson et sur les critères pertinents permettant de les identifier. Elle se présente sous la forme d'une aide à l'entretien établie par un groupe de neurologues, psychiatres et neuropsychologues. Elle se compose d'un livret de cotation (annexe 20) accompagné d'un livret d'instructions (annexe 21). Elle a été conçue pour évaluer les troubles comportementaux aussi bien hypodopaminergiques qu'hyperdopaminergiques.

L'échelle est divisée en quatre parties elles-mêmes composées de différents items : Les aspects psychiques généraux (humeur dépressive, humeur (hypo)maniaque, anxiété, irritabilité-agressivité, hyperémotivité, symptômes psychotiques), l'apathie (ses composantes comportementale, émotive et émotionnelle), les fluctuations non-motrices (périodes « on » et « off ») et les comportements hyperdopaminergiques (hyperactivité nocturne, somnolence diurne, comportement alimentaire, créativité, bricolage, punding, comportements à risque, achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, addiction dopaminergique et mode appétitif intégrant des composantes comportementale, cognitive et émotionnelle).

L'entretien semi-structuré est de durée variable selon le degré de perturbations thymiques ou comportementales, d'une demi-heure à deux heures en cas de troubles majeurs. Des questions ouvertes permettent au patient de s'exprimer le plus librement et le plus spontanément possible. Pour compléter le questionnaire, il est important d'évaluer les items non abordés spontanément par le patient et permettre une évaluation précise et fiable en termes de sévérité et de fréquence. Une liste de questions fermées est également prévue.

Un entretien avec le conjoint est très utile, surtout pour les troubles hyperdopaminergiques de type hypersexualité ou achats et jeu pathologiques qui peuvent être minimisés par le patient. Pour la cotation, effectuée par un spécialiste, un score de sévérité est attribué pour chaque item : de « 0 : absent » ; « 1 : trouble léger » ; « 2 : trouble modéré » ; « 3 : trouble marqué » à « 4 : trouble sévère ». Chaque niveau de gravité reprend l'intensité des manifestations essentielles de l'évaluation, complétée par une notion de fréquence des troubles (jamais, souvent, la plupart du temps, constamment). Une grille récapitulative

permet de rassembler tous les scores obtenus et de visualiser un profil comportemental. Un item coté à 2 est considéré comme un score d'alerte.

Deux cas ont été rapportés pour illustrer l'apport de cette échelle d'évaluation comportementale dans la prise en charge des patients et la modification de ces troubles par les ajustements thérapeutiques mis en place par la suite :

Cas n°1 :

Un homme de 56 ans consulte pour confirmation d'un diagnostic de Parkinson après 6 mois de tremblement unilatéral droit. L'évaluation comportementale confirme un comportement hypodopaminergique dominé par une apathie depuis plus de 2 ans : « Je n'ai plus envie de me lever le matin, je suis obligé de me motiver sans arrêt, sauf le weekend car ma femme me prend en charge... ». Cette apathie est associée à une anxiété et une humeur légèrement dépressive. Le patient exprime une grande résistance vis-à-vis des médicaments. Revu un an plus tard, après six mois de traitement par lévodopa 150mg/j et ropinirole LP 16mg/j, son profil comportemental est transformé : L'apathie a disparu au profit d'une activité de bricolage bénéfique avec un léger aspect créatif évoquant une phase de lune de miel caractéristique des premières années de traitement. En revanche l'anxiété, qui semblait être un trait de sa personnalité antérieure, reste légèrement augmentée (129).

Cas n°2 :

Un homme de 37 ans voit une maladie de Parkinson suspectée chez lui après une chute en compétition de ski extrême. Un traitement par bromocriptine 30mg/j est instauré et rapidement associé à de la lévodopa. Puis la bromocriptine est remplacée par du pergolide jusqu'à 6mg/j trois ans plus tard. Lors d'une consultation, le neurologue évoque le sujet de comportements exacerbés pouvant gêner lui-même ou son entourage ; vient rapidement sur le tapis une notion de jeu pathologique depuis environ un an ayant entraîné des dettes et une interdiction récente de casino. Sa libido, déjà importante avant la maladie, est devenue excessive et même contraignante (augmentation des pratiques échangistes, masturbations plusieurs fois par jour...). Pendant les trois années suivantes, toutes les modifications de traitement, tentatives de réduction des agonistes, changements de médicaments dopaminergiques s'avèrent infructueux. Ne travaillant plus, il se voit contraint à vendre son commerce et son appartement pour payer ses dettes. Sa compagne l'ayant quitté, il a été pris en charge par ses parents. Dans le cadre d'épisodes dépressifs réactionnels aux répercussions de ces troubles comportementaux il a tenté de mettre fin à ses jours à trois reprises.

Un traitement par stimulation du noyau subthalamique a été proposé de façon anticipé avec un double objectif moteur et surtout comportemental.

L'évaluation comportementale préopératoire montre des troubles hyperdopaminergiques importants : jeu pathologique (malgré son interdiction de casino, sa ruine financière, la suppression de sa carte bleue et de son chéquier, il jouait aux jeux de hasard dans les bars et aux courses dès qu'il pouvait tromper la surveillance de son entourage), une hypersexualité avec exhibitionnisme, pratique qui lui était complètement étrangère, une prise de risque (il s'est fait agresser plusieurs fois la nuit, a eu plusieurs accidents de voitures dus à une vitesse excessive), une hyperactivité nocturne centrée sur son hypersexualité (établissements libertins, sites érotiques et de rencontre sur internet...). Tout cela dans un contexte de médication incontrôlée associée à un mode de vie guidé par ses pulsions, ses addictions, la recherche de plaisirs, même s'il les sait néfastes. A cela s'ajoutent des éléments discrets de délire de jalousie avec conduites de surveillance envers son ex-compagne. Les fluctuations motrices sont accompagnées de non-motrices avec dépression et anxiété en phase « off ». On ne note aucun élément évocateur de thymie maniaque ou hypomaniaque même dans ses antécédents.

Après opération le bilan moteur permet un arrêt du traitement dopaminergique. Il ne joue plus et sa libido se normalise. Mais après trois mois de lune de miel sous stimulation, une apathie (cotation 3 sur 4) associée à une dépression de même score apparaît (annexe 22). Un traitement par piribédil à faible dose est initié avec succès. L'évaluation comportementale après 16 mois de traitement par stimulation du noyau subthalamique montre un profil normalisé. Le patient a retrouvé une autonomie sociale et a repris une activité professionnelle.

Cette échelle est chronophage et ne s'adresse qu'aux patients non-déments mais permet l'appréciation des degrés de sévérité des troubles du comportement et de l'humeur. Elle permet de mettre en place une adaptation du traitement afin de les réduire voire de les supprimer. Les modifications mineures de l'humeur et du comportement représentent une alerte et appellent à la vigilance, même si elles sont positives, comme par exemple la créativité. Cette évaluation systématique permet aussi d'informer les patients sur l'effet de la maladie et ceux des traitements. Elle peut également permettre de déceler des troubles hypodopaminergiques tels que l'apathie qui doit être traitée pour enrayer la survenue de troubles dépressifs et de possibles tentatives de suicide. Les informations obtenues permettent le cas échéant de relier tout changement à la maladie de Parkinson et ainsi d'alerter leur neurologue précocement.

* La MDS-UPDRS

La Movement Disorder Society (MDS) a revu l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en mettant un accent plus important

sur les signes non-moteurs de la maladie par la publication de l'échelle MDS-UPDRS (188).

Un item concernant les symptômes du syndrome de dysrégulation dopaminergique apparaît. Il vise à déterminer la participation du malade à diverses activités incluant par exemple une passion atypique ou excessive du jeu (casino, billets de loterie...), des pulsions ou des intérêts sexuels atypiques ou excessifs (intérêt inhabituel à la pornographie, à la masturbation, sollicitations exagérées du partenaire...), ainsi qu'à d'autres activités répétitives (passe-temps favoris, démontage d'objets, tri ou rangement), ou à la prise de médicaments non prescrits sans raison clinique (comportement addictif). Cet item demande à l'investigateur d'évaluer l'impact de tels activités/comportements anormaux sur la vie personnelle du patient et sur celle de sa famille et de ses relations sociales (incluant le besoin d'emprunter de l'argent ou d'autres difficultés financières comme le retrait de cartes bancaires, des conflits familiaux majeurs, la perte d'une partie du temps de travail, le fait de sauter des repas ou de manquer de sommeil en raison de ces activités).

* La SScale for Outcomes in Parkinson's disease - Psychiatric Complications

La SCOPA-PC (193) est un questionnaire fiable, valide et facile à mettre en place. Elle est composée de cinq items évaluant l'état psychotique et deux concernant les caractéristiques compulsives. Un de ces derniers étudie l'hypersexualité, le jeu et les achats pathologiques (annexe 23).

Les troubles comportementaux ont une sémiologie proche des maladies psychiatriques mais restent spécifiques de la maladie de Parkinson. Ils doivent être pris en charge par des neurologues ou des psychiatres avertis car ils sont complètement dépendants des traitements parkinsoniens et parallèles aux troubles moteurs. Ils peuvent aussi être intriqués à des troubles psychiatriques réactionnels et en rapport avec la personnalité primaire du patient, rendant de ce fait leur analyse parfois difficile. La reconnaissance de ces troubles, un instrument d'évaluation adapté et un langage commun peuvent faciliter l'indispensable prise en charge collaborative neurologue-psychiatre.

Le QUIP est la seule échelle validée (117), l'ECMP est la seule échelle francophone. L'avantage du QUIP est qu'elle ne dure que quelques minutes, que le patient peut s'auto-évaluer. La validation d'outils francophones pour le dépistage des symptômes du SDD, une meilleure compréhension des facteurs de risques qui leur sont associés ainsi qu'une prise en charge pharmacologique et/ou comportementale des patients souffrant de ces troubles du comportement, doivent être envisagées de façon plus approfondies à l'avenir (114).

C. Traitement

L'équipe de Voon (206) propose en 2007 une méthode de prise en charge des troubles du contrôle des impulsions dans le cadre de la maladie de Parkinson qui s'oriente vers des domaines variés :

- une diminution des agonistes dopaminergiques avec augmentation de lévodopa si nécessaire,
- un changement de molécule agoniste dopaminergique,
- une diminution des fréquences d'administration des agonistes dopaminergiques,
- un traitement des troubles associés tels que dépression, anxiété, psychose, manie, démence,
- la considération des essais de clozapine ou quétiapine à faibles doses,
- l'implication de la famille,
- une aide psychologique,
- si le patient est réfractaire ou intolérant aux traitements précédents :
 - une orientation vers la psychiatrie,
 - des antidépresseurs pour diminuer la libido ou l'idéation obsessionnelle,
 - des anti-androgènes contre l'hypersexualité sévère,
 - une thérapie cognitive comportementale,
 - un recours à des groupes de soutien,
 - la stimulation cérébrale subthalamique doit être considérée pour des patients réfractaires bien sélectionnés sous la direction d'un centre spécialisé multi-disciplinaire.

Voon met donc déjà en évidence l'importance d'envisager une prise en charge multidisciplinaire : médicamenteuse, psychologique, chirurgicale...

1. Modification du traitement anti-parkinsonien

a. Pour un traitement par agonistes dopaminergiques

Une première étude sur 15 patients pendant 29,2 mois (143) a rapporté la diminution (n=2) ou la disparition complète (n=10) des troubles du comportement à l'arrêt ou la diminution des agonistes dopaminergiques conjointement à l'augmentation ou l'introduction d'un traitement antidépresseur. Un des patients a rejoint un groupe pour addiction sexuelle.

Une deuxième indique, au terme de 43,2 mois de suivi de 22 patients, une disparition des troubles du comportement chez 16 (73%) d'entre eux après réduction isolée de la dose d'agonistes dopaminergique (144).

Pour une troisième, l'arrêt, le changement ou la diminution de posologie de l'agoniste permirent la disparition des TCI respectivement dans 93,3%, 33,3% et 9,1% des cas (120). Aucune différence concernant l'âge, la durée, la sévérité de la maladie et la dose de L-dopa n'était constaté entre les patients

ayant observé une amélioration de leurs symptômes et ceux chez qui un trouble du comportement persistait. Mais ces derniers avaient bien reçu des doses d'agonistes dopaminergiques plus élevées au début de l'étude.

La stratégie d'arrêt des agonistes impose souvent de majorer les doses de L-dopa pour ne pas aggraver les troubles moteurs. Il est recommandé d'arrêter progressivement l'agoniste dopaminergique afin d'éviter un syndrome de sevrage (153).

b. Pour un traitement par dopamine

La tenue d'un cahier relatant les périodes *on-off* du patient permet d'évaluer ses besoins réels et d'éviter de céder à un patient se plaignant de manque d'efficacité du traitement dans le but d'obtenir des doses supérieures. Si cela est insuffisant doivent être privilégiées les formes à libération prolongée ou bien la diffusion continue par pompe à apomorphine en sous-cutanée en remplacement des formes rapides. Il faut éviter la stimulation pulsatile dans la mesure du possible. Une hospitalisation peut s'avérer nécessaire car la diminution de traitement peut s'accompagner de troubles psychiques liés au sevrage.

2. Autres traitements médicamenteux

Plusieurs traitements médicamenteux ont été rapportés comme efficaces dans de petits groupes de patients sans groupe témoin : le topiramate (148), l'administration entérale continue de L-dopa (149), le zonisamide (150). La clozapine (120), seul antipsychotique administrable à faibles doses à un parkinsonien car n'aggravant pas le syndrome parkinsonien, peut également être associée s'il existe des éléments psychotiques paranoïaques ou des éléments d'irritabilité ou de violence (201). Une stratégie complémentaire peut consister à traiter les comorbidités associées aux impulsions telles que la dépression (125). Les inhibiteurs de recapture de recapture de la sérotonine se sont révélés efficaces dans certains cas de troubles du contrôle des impulsions. Les anti-dépresseurs et les anxiolytiques peuvent également atténuer la dysphorie et l'état dépressif qui accompagnent le syndrome de sevrage lors d'une diminution de lévodopa ou d'agonistes. Ils aident ainsi à dépasser la dépendance physique.

Thomas et al. (151) ont conduit une étude pour analyser l'efficacité de l'amantadine à 200mg/j sur le jeu pathologique (100mg x2/j). 17 patients avec un symptôme de jeu pathologique sévère selon les critères du DSM, non atténué par une diminution ou un arrêt du traitement par agonistes dopaminergiques ni par un traitement comportemental ont été inclus dans cette étude. Les patients atteints de troubles psychotiques ou bipolaires ainsi que les patients sous antipsychotiques anticholinergiques ont été exclus de cette étude. 80% des symptômes auraient été améliorés chez le groupe ayant été traité par amantadine

par rapport à celui traité par placebo. Cependant l'étude a été considérée comme trop courte (4 semaines) et de qualité insuffisante pour démontrer une efficacité suffisante.

La naltexone, antagoniste opioïde, est efficace pour contrer les désirs ardents de substances psychoactives et peut aider au sevrage. Elle régule la libération de dopamine dans les voies de la récompense. Les récepteurs opioïdes étant également impliqués dans le contrôle de l'appétit, elle peut réguler la consommation compulsive de nourriture.

3. Traitement chirurgical

Ardouin et al. (156) ont évalué rétrospectivement l'effet de la stimulation à haute fréquence sur les noyaux subthalamiques, avec de bons résultats chez sept patients dont le jeu pathologique a cessé en postopératoire mais de manière concomitante à une réduction du traitement dopaminergique (dose quotidienne moyenne d'équivalent de L-dopa à 1395 mg en préopératoire et 368 mg en postopératoire). Deux de ces patients ont cependant développé une apathie.

Azulay et al. (194) a observé une amélioration des fluctuations de l'humeur après SCP, avec réduction des alternations de périodes On-Off souvent associées aux comportements addictifs.

Trois hypothèses sont plausibles quant à l'action de la neurostimulation (182) :

Premièrement la neurostimulation permettrait une diminution des doses de traitements dopaminergiques, de 50% en moyenne. On serait donc en dessous d'un seuil de doses induisant un SDD.

Deuxièmement l'effet continu de la neurostimulation sur le noyau sous-thalamique (et non pulsatile comme la prise d'un médicament) permet d'éviter les pics de dopamine dans le sang. On réduit d'une part les phases *off* pouvant être à l'origine d'une surconsommation de traitement et on évite la sensibilisation des récepteurs dopaminergiques.

Enfin l'effet de la neurostimulation du NST peut être direct sur les circuits limbiques impliqués dans les émotions, principalement la récompense et le plaisir. La SCP rétablirait ainsi un effet naturel de la dopamine dans ces circuits.

L'alternative chirurgicale s'avère efficace mais ne sera justifiée qu'en la présence de symptômes moteurs majeurs. De très faibles doses d'agonistes dopaminergiques doivent être envisagées en post-opératoire pour limiter le syndrome de sevrage ou d'autres symptômes hypodopaminergiques post-opératoires (145).

4. Prise en charge complémentaire

Une prise en charge multidisciplinaire impliquant médecin généraliste, neurologue et psychiatre, associée à une prise en charge sociale est alors souvent nécessaire. Elle est importante pour mettre fin au SDD, pour accompagner la période de sevrage mais surtout pour le maintien de l'abstinence, pour diminuer le phénomène de craving qui équivaut à la dépendance psychique et qui peut être à l'origine d'une rechute au moindre phénomène susceptible d'attirer de nouveau le patient vers son ancienne addiction.

a. Prise en charge des symptômes psychologiques

Il est important de ne pas négliger les complications psychiatriques des TCI, lorsqu'ils sont en cours mais aussi après leur disparition. Les épisodes dépressifs sont fréquents et parfois sévères; les patients subissent les conséquences de leurs troubles comportementaux avec une culpabilité souvent majeure, pouvant mener à des tentatives de suicide.

Les groupes de soutien peuvent constituer un important renfort psychologique pour le patient et ses proches. Ils peuvent également représenter un pare-feu, une aide non négligeable à la détection des excès en tous genres (annexe 24).

b. Mesures de prévention des excès

Nous avons constaté les conséquences dramatiques de certains TCI, aussi bien sur le plan financier (interdiction bancaire, surendettement) que familial (divorce dans environ 20% des cas). Pour prévenir ce genre d'excès, le conjoint ou un travailleur social peut limiter l'accès à l'argent du patient, en lui supprimant sa carte de crédit par exemple, en installant des codes d'accès pour les sites internet à risque, en inscrivant le patient sur la liste des personnes interdites de casinos, en supervisant les excursions shopping (125).

En urgence, il faut parfois recourir à des mesures de protection judiciaire (sauvegarde de justice, le plus souvent).

D. Rôle du pharmacien

Le pharmacien est l'un des professionnels de santé les plus proches du patient au quotidien, donc les plus à même de déceler les troubles du comportement et des impulsions associés au SDD. Ils seront moins perceptibles de façon fortuite par le médecin généraliste et le neurologue pour plusieurs raisons : Avant tout parce que le patient cherchera à les dissimuler, soit par honte des comportements auxquels il est sujet, soit dans le cadre d'une addiction à son traitement, pour s'assurer que le praticien continue à le lui prescrire. De

plus, la durée et la fréquence des rendez-vous ne permettent pas toujours une discussion suffisamment prolongée pour aboutir à ce type de confiance. Enfin, le praticien du patient parkinsonien a face à lui de nombreux versants à explorer et à traiter, qui semblent primordiaux vu leur impact sur la qualité de vie du patient. Il se consacre avant tout aux troubles moteurs qui nécessitent un ajustement thérapeutique répété ainsi qu'aux troubles neuropsychiques dus à la pathologie elle-même.

Le pharmacien doit donc effectuer un relais de ce travail au quotidien afin de dépister un éventuel SDD par plusieurs moyens :

a. Troubles du contrôle des impulsions

La mise en place d'une éducation thérapeutique du patient parkinsonien à l'officine pourrait aider le pharmacien dans sa démarche. Les entretiens qui composent ce suivi pourraient être plus propices à une conversation approfondie et à l'établissement d'une relation de confiance permettant au patient de parler plus facilement. Une coopération et une communication étroite entre le médecin généraliste, le spécialiste, les acteurs du réseau de soin, la famille et le pharmacien permettent de dépister des troubles du contrôle des impulsions. Le pharmacien doit, par des conseils appropriés dans son domaine de compétences, participer à l'écoute attentive et au soutien apporté au parkinsonien et à son entourage.

Il m'est apparu, dans le cadre de l'exercice de ma profession en officine, un cas illustrant parfaitement le rôle à jouer par le pharmacien dans la prévention du SDD. Monsieur C.A., 75 ans, patient de passage à l'officine, présente une maladie de Parkinson diagnostiquée depuis environ 5 ans. Son épouse se présente pour une ordonnance de Combodart®, association de dutastéride et tamsulosine, double inhibiteur respectivement de la 5 α -reductase et antagoniste des récepteurs adrénergiques α 1a et α 1d. Dans la conversation elle m'explique que ce traitement est prescrit pour la première fois à son époux, tous les traitements précédents ayant échoué à réduire ses troubles urinaires. Elle me signale par la suite qu'en cas d'échec de ce nouveau traitement, il s'avèrera sûrement nécessaire de réinstaurer un traitement antiparkinsonien, la maladie de Parkinson étant sûrement à l'origine de ces troubles vésico-sphinctériens. Son époux a été, lors des trois premières années suivant le diagnostic de la maladie, traité par trois médicaments antiparkinsoniens successifs. Malheureusement, les effets indésirables provoqués par ces traitements ont conduit le patient à un refus catégorique de toute prise en charge médicamenteuse de sa maladie de Parkinson. Les désordres liés aux traitements étaient majoritairement d'ordre sexuel. Madame C avait remarqué un désir excessif de son mari provoquant d'importantes disputes au quotidien au sein du couple, à cause des demandes

incessantes et oppressantes de monsieur C.A. Lui-même conscient et gêné de cette situation inhabituelle a essayé d'entamer le dialogue avec son médecin généraliste, sans succès, ce dernier lui affirmant que de tels troubles ne peuvent pas être dus à son traitement. Le patient consulte alors la notice présente dans l'emballage du médicament et constate qu'en effet, les désordres sexuels font bien partie des effets indésirables de son traitement. Monsieur C.A, qui était dès le départ réfractaire à ce traitement antiparkinsonien refuse alors catégoriquement toute poursuite de traitement, quelle qu'elle soit.

Ce cas illustre parfaitement l'importance de l'information des professionnels de santé, notamment par le biais de courriers d'information émis par l'ANSM (annexe 11), celle des notices explicatives associées aux médicaments et celle du dialogue du pharmacien avec le patient parkinsonien. Ce dernier peut parfois être difficile à initier, les sujets abordés étant personnels voire intimes ; c'est pourquoi il peut être intéressant de développer des outils de dialogue, des documents simples de compréhension qui pourraient être remis par le pharmacien au patient au comptoir et pouvant permettre d'initier le dialogue avec lui. Un exemple de ce type de document est présent en annexe 25.

b. Addiction au traitement dopaminergique

Le pharmacien doit prêter une attention particulière à l'acte de dispensation du traitement dopaminergique qu'il effectue dans son intégralité.

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance doit comporter :

- Une analyse réglementaire :

Elle passe par le contrôle de l'authenticité, de l'intégrité, et de la légalité de l'ordonnance selon son auteur, sa forme et son contenu (prescription restreinte aux neurologues et nécessitant un suivi régulier de la fonction hépatique pour la tolcapone, par exemple). Cet exercice peut permettre de détecter une éventuelle falsification, notamment des posologies, dans le but d'obtenir un plus grand nombre de boîtes.

Lors de la dispensation, il est aussi important de prêter attention à la fréquence des renouvellements. La durée entre deux renouvellements ne doit en aucun cas être inférieure à 21 jours, délai minimal autorisé. Il peut être judicieux de s'alarmer si l'on observe trop fréquemment des renouvellements à 21 jours. Par exemple, un patient sous Modopar® 62,5mg à 4 gélules par jour qui effectue ses renouvellements à 21 jours aura en sa possession, au bout de 6 semaines, soit 2 délivrances de 2 boîtes de 60 gélules, 42 % de traitement en excès par rapport à la posologie prescrite.

Le dossier pharmaceutique qui répertorie, grâce à la carte vitale, la liste des médicaments délivrés au cours des trois derniers mois, est un atout majeur pour le contrôle des excès de délivrance. Il doit cependant être ouvert avec

l'accord du patient. Il est pour cela important de le lui proposer dès la mise en place du traitement antiparkinsonien, ou, à défaut, le plus rapidement possible, avant que les troubles addictifs ne se manifestent. Le dossier pharmaceutique est un outil intéressant dans la pathologie parkinsonienne pour laquelle il existe fréquemment des polyprescriptions, par le généraliste et le neurologue, entre autres.

- Une analyse pharmacologique :

L'addiction au traitement dopaminergique peut parfois s'initier à partir d'une surconsommation dans le but d'éviter la survenue de périodes dites « off ».

Le pharmacien doit donc régulièrement faire un rappel du schéma thérapeutique médicamenteux (dose, horaires, mode de prise), surtout si des modifications récentes ont été apportées, et insister sur l'importance du respect des heures de prise (197) pour éviter les blocages « on/off ».

Il doit également revenir sur le délai d'action en fonction de la forme galénique qui peut permettre au patient de comprendre l'inutilité de rapprocher les prises.

Il pourrait aussi, dans le cadre d'une éducation thérapeutique du patient parkinsonien, établir un tableau de dose ou la mise en place d'une préparation des doses à administrer, par le biais du conseil d'un pilulier approprié par exemple (197).

Les informations et conseils pharmaceutiques nécessaires au bon usage du médicament doivent être délivrés. Dans le cadre d'un traitement par lévodopa il peut s'agir de l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du médicament : la prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique. La prise de levodopa après un repas diminue la concentration plasmatique maximale de 30 %. Il convient donc de garder une alimentation équilibrée et de décaler les régimes protéiques.

Toute autre information pouvant nuire à l'utilisation correcte du médicament doit être abordée : information sur les effets indésirables (hypotension, troubles digestifs, somnolence, troubles psychiques à type de conduites addictives, délires ou hallucinations...), sur l'importance de limiter l'automédication afin d'éviter toute interaction médicamenteuse.

c. Conduite à tenir en cas de suspicion de SDD

Le pharmacien doit avant tout informer le généraliste et le neurologue des effets indésirables suspectés et évaluer avec eux la conduite à tenir afin de confirmer cette hypothèse et de la prendre en charge.

Il a pour obligation de déclarer les cas d'effets indésirables à son Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), et notamment dans le cadre du SDD au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'abus des substances (CEIP).

Il est à noter que le patient, son représentant ou les associations agréées peuvent également déclarer les effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments par le biais de la fiche de déclaration mise à disposition par l'ASNMM afin d'élargir la base de recueil d'éventuels signalements (annexe 26) (221).

Le pharmacien doit donc apporter une attention particulière au profil du patient, à sa personnalité, à son vécu, à ses habitudes, afin de prévenir les ravages familiaux et financiers, entre autres, provoqués par le traitement dopaminergique. Dans les cas les plus sévères, le SDD est assez facile à diagnostiquer ; des cas plus modérés resteraient sous-estimés et non traités.

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique, le pharmacien doit, avec l'accord du patient parkinsonien, avoir connaissance des coordonnées de son équipe pluridisciplinaire (médecin traitant et neurologue, kinésithérapeute, diététicien, infirmier, gériatre...) afin de les contacter si nécessaire.

Un meilleur moyen de communication entre professionnels de santé pourrait dans ce cas avoir une place privilégiée. Un dossier partagé entre les différents acteurs du réseau de soin, par le biais d'une connexion informatique interne sécurisée, pourrait favoriser les échanges et améliorer la qualité de prise en charge et de suivi du patient.

CONCLUSION

La maladie de Parkinson se traduit par des troubles à la fois moteurs et psychiques dont l'importance influe sur le traitement mis en place afin de réguler ces symptômes.

Cependant les traitements médicamenteux instaurés conduisent eux-mêmes à des troubles psychiques de type addictifs, que ce soient des troubles impulsifs comportementaux ou une véritable addiction au traitement dopaminergique. Ils constituent une entité de troubles du comportement d'ordre psychiatriques au sein d'un syndrome neurologique.

Une fois diagnostiqué et traité pour sa maladie de Parkinson, le patient doit donc bénéficier d'un suivi, primordial afin de dépister un éventuel SDD. En effet ce dernier peut avoir des conséquences graves et doit être pris en charge afin d'éviter une détérioration trop importante de la qualité de vie du patient.

Devant la fréquence de ce SDD, sans doute sous-estimée du fait du manque de connaissance de la part des professionnels de santé, ainsi que de manque de moyens d'évaluation et de diagnostic de ce trouble, il devient nécessaire de développer des outils pour permettre au praticien de reconnaître ce trouble quand il le rencontre chez un patient.

Il s'agit donc d'attirer l'attention des cliniciens sur ce syndrome relativement méconnu, afin de pouvoir mieux le diagnostiquer et faire profiter au patient d'une prise en charge plus adaptée et plus précoce.

Cette prise en charge, actuellement basée sur la révision du traitement dopaminergique ainsi que la prise en charge de signes associés tels que la dépression, semble trouver ses limites chez les patients addicts à la dopamine, n'acceptant pas les diminutions de doses et trouvant des moyens détournés pour se procurer ces traitements. Une solution éventuelle sera la SCP. Son efficacité reste variable mais il semblerait tout de même qu'effectuée assez précocement et associée à une réduction des doses par voie orale, elle permettrait de limiter les effets indésirables du traitement dopaminergique chez les patients à risque (5).

Une voie de recherche possible pour le futur concerne les antagonistes sélectifs D3. Ces récepteurs, très localisés au niveau du système limbique, seraient impliqués dans le SDD. Un blocage de ces derniers autoriserait un

blocage des circuits de la récompense, limitant les effets de renforcement positif et la survenue de SDD. Le meilleur moyen d'éviction du SDD à l'heure actuelle reste avant tout le dialogue entre tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysrégulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000; 68(4): 423-428.
2. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanism and management. *CNS Drugs* 2009; 23(2): 157-170.
3. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Cjapanese M, Fabbrini G et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(1): 77-81.
4. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of agonist treatment an age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* 2007; 21(5): 501-6.
5. Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioural changes in Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disor* 2008; 14(4): 273-80.
6. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(3): 257-8.
7. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 17(2): 105-8.
8. American Psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revision. Washington, APA Press, 2000.
9. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(3): 371-4.
10. Marek Elsa. *Prise en charge et conseils officinaux des complications non motrices de la maladie de Parkinson*. Th : Pharmacie : Toulouse 3 : 2010 ; n° 2048.

11. Lerner AJ. Medical hazards of the internet: gambling in Parkinson's disease. *MOv Disord* 2006; 21(10): 1789.
12. Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease : a behavioral manifestation of pharmacologic treatment ? *Mov Disord* 2000; 15(5): 869-72.
13. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological Gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000; 11(4):185-6.
14. Imamura A, Utti RJ, Wszolek ZK. Dopamine Agonist therapy for Parkinson disease and pathological gambling. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(8): 506-8.
15. Grosset KA, Grosset DG, Macphee G, PAL G, Stewart D, Watt A et al. Promblematic gambling on dopamine agonists : Not such as a rarity. *Movement disorders* 2006; 12: 21.
16. Leann Dodd M, Klos K, Bower J, Geda Y, Josephs K, Ahloskog E. Impulse control disorders and dopaminergic drugs. *Arch Neurol* 2006; 63(2): 299-299.
17. Lejoyeux M, Tassain V, Solomon J, Ades J. Study of compulsive buying in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(4): 169-73.
18. Lejoyeux M, Bailly F, Moula H, Loi S, Ades J. Study of compulsive buying in patients presenting obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2005; 46(2): 105-10.
19. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann neurol* 2006; 59(5): 852-8.
20. Spanagel R, Heilig M. Addiction and its brain science. *Addiction*. 2005; 100(12): 1813–22.
21. Heidbreder CA, Gardner EL, Xi ZX, Thanos PK, Mugnaini M, Hagan JJ, et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence. *Brain Res Rev* 2005; 49(1): 77–105.
22. Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour - review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr. Scand Suppl* 2005(427): 14–21.
23. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998; 393: 266–8.
24. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278(5335): 52–8.

25. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(Suppl.2): S91–S117.
26. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(2): 97–129.
27. Chen G, Kittler JT, Moss SJ, Yan Z. Dopamine D3 receptors regulate GABA receptor function through a phospho-dependent endocytosis mechanism in nucleus accumbens. *J Neurosci* 2006; 26(9): 2513–21.
28. Xi ZX, Gilbert J, Campos AC, Kline N, Ashby Jr. CR, Hagan JJ, et al. Blockade of mesolimbic dopamine D3 receptors inhibits stress-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Psychopharmacology Berlin* 2004; 176(1): 57–65.
29. Pak AC, Ashby CR, Heidbreder CA, Pilla M, Gilbert J, Xi ZX, et al. The selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011A reduces nicotine-enhanced brain reward and nicotine-paired environmental cue functions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 31:1–18.
30. Hiroi N, Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol Psychiatry* 2005; 10(4): 336–44.
31. Kronenberg MF, Menzel HJ, Ebersbach G, Wenning GK, Luginger E, Gollner M, et al. Dopamine D4 receptor polymorphism and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(3): 397–400.
32. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 1999; 19(21): 9550–6.
33. Goto Y, Grace AA. Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci* 2005; 8(6): 805–12.
34. Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Plorer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl* 1983; 19:215–24.
35. Hubble JP, Venkatesh R, Hassanein RE, Gray C, Koller WC. Personality and depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(11): 657–62.
36. Menza MA, Forman NE, Goldstein HS, Golbe LI. Parkinson's disease, personality, and dopamine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2(3):282–7.
37. Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43(3 Part 1): 505–8.
38. Bell IR, Amend D, Kaszniak AW, Schwartz GE, Peterson JM, Stini WA, et al. Trait shyness in the elderly: evidence for an association with Parkinson's disease in family members and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8(1):16–22.

39. Menza MA, Mark MH, Burn DJ, Brooks DJ. Personality correlates of [18F]dopa striatal uptake: results of positron-emission tomography in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(2):176–9.
40. Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, Hayashi A, Yoshizawa K. Crosscultural traits for personality of patients with Parkinson's disease in Japan. *Am J Med Genet* 2000; 96(1): 1–3.
41. Paulson GW, Dadmehr N. Is there a premorbid personality typical for Parkinson's disease? *Neurology* 1991; 41(5 Suppl. 2):73–6.
42. Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 1992; 7(4): 339–44.
43. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3): 317–21.
44. Pezzella FR, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Vanacore N, Colosimo C, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease: a short screening questionnaire. *Neurol Sci* 2003; 24(3): 205–6.
45. Vogel HP, Schiffer R. Hypersexuality : a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatria* 1983; 16(4): 107–10.
46. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003; 2(10): 595–604.
47. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol.* 1989; 12(5): 375–83.
48. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(3): 536–9.
49. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(4):393–8.
50. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant DA therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(6): 381–6.
51. Harvey NS. Serial cognitive profiles in levodopa-induced hypersexuality. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 833–6.
52. Langstrom N, Hanson RK. High rates of sexual behavior in the general population: correlates and predictors. *Arch Sex Behav* 2006; 35(1): 37–52.

53. Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(6): 392–5.
54. Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson's: implications for motor complications. *Brain* 2006; 129(4):1050–8.
55. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20(8): 1052–5.
56. Morgan JC, diDonato CJ, Iyer SS, Jenkins PD, Smith JR, Sethi KD. Self-stimulatory behavior associated with deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(2):283–5.
57. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45(9):1757–60.
58. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3):408–13.
59. Tack E, De Cuypere G, Jannes C, Remouchamps A. Levodopa addiction. A case study. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78(3): 356–60.
60. Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease? *Mov Disord* 2000; 15(5):1014–6.
61. Borek LL, Friedman JH. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(9):1508.
62. Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 109–10.
63. Nausieda PA. Sinemet “abusers”. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 318–27.
64. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th revision. Geneva, 1990.
65. Katajamäki J, Honkanen A, Piepponen TP, Lindén I-B, Zharkovsky A, Ahtee L. Conditioned place preference induced by a combination of L-Dopa and a COMT inhibitor, entacapone, in rats. *Pharm Biochem Behav* 1998; 60: 23–26.
66. Van der Kooy D, Swerdlow NR, Koob GF. Paradoxical reinforcing properties of apomorphine: effects of nucleus accumbens and area postrema lesions. *Brain Res* 1983; 259: 111–18.
67. Papp M. Different effects of short- and long-term treatment with imipramine on the apomorphine and food-induced place preference conditioning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30: 889-93.

68. Hoffman DC, Dickson PR, Beninger RJ. The dopamine D2 receptor agonists, quinpirole and bromocriptine produce conditioned place preferences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1988; 12: 315-22.
69. Zito KA, Vickers G, Roberts DC. Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23 : 1029–36.
70. <http://www.u-picardie.fr/decouverte/sante/pagesliees/grap/preferenceplace.html> Groupe INSERM ERI-24.
71. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972; 75 : 203-12.
72. Schiorring E. Psychopathology induced by “speed drugs”. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 14 (suppl 1): 109S–22S.
73. Wise R. Behavioral Neuroscience Branch, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, 2004.
74. Wise R. NIH Public access. *Neurotox Res.* 2008 ; 14(2-3): 169 183.
75. Berridge K. The debate over dopamine role’s in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology* 2007 ; 191: 391-431.
76. Sablonnière B. La chimie des sentiments. JC Gawsevitch Editeur 2012, 978-2-35013-385-0.
77. Frijda NH. The nature of pleasure. In: Bargh JA, Apsley DK, eds. *Unravelling the complexities of social life: a festschrift in honor of Robert B Zajonc*. Washington, DC: American Psychological Association 2001: 71–94.
78. Rozin P. Pre-adaptation and the puzzles and properties of pleasure. In: Kahneman D, Diener E, Schwarz N, eds. *Well-being: the foundations of hedonic psychology*. New York: Russell Sage Foundation, 1999: 109–33.
79. Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: a neuroevolutionary perspective and new ‘self-report’ animal model. *Addiction* 2002; 97: 459–69.
77. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysrégulation. *Science* 1997; 278:52–58.
78. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysrégulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24: 97–129.
79. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive sensitization view. *Addiction* 2000; 95 (suppl 2): 91S–117S.
80. Robinson TE, Berridge KC. *Addiction*. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 25–53.

81. Steiner J, Glaser D, Hawilo MH, Berridge KC. Comparative expression of hedonic impact: Affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Revs* 2001; 25: 53–74.
82. Berlyne DE, Madsen KB, eds. *Pleasure, reward, preference*. New York: Academic Press 1973: 243–74.
83. Rozin P. Pre-adaptation and the puzzles and properties of pleasure. In: Kahneman D, Diener E, Schwarz N, eds. *Well-being: the foundations of hedonic psychology*. New York: Russell Sage Foundation 1999: 109–33.
84. Kelleher M, Evans AH, Bearn J, Lees AJ, Turner K. Misuse of dopamine replacement therapies in patients with Parkinson's disease. *Addiction* (in press).
85. Hutcheson DM, Everitt BJ, Robbins TW, Dickinson A. The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? *Nature Neurosci* 2001; 4: 943–47.
86. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Revs* 1998; 28: 309–69.
87. Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Revs* 2001; 36: 129–38.
88. Hogarth LC, Mogg K, Bradley BP, Duka T, Dickinson A. Attentional orienting towards smoking-related stimuli. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 153–60.
89. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002; 22: 3312–20.
90. Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000; 25: 515–32.
91. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 2001; 412: 43–48.
92. Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 2002; 22: 6247–53.
93. Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neurosci Biobehav Revs* 1998; 22: 59–83.
94. Robbins TW, Mittleman G, O'Brien J, Winn P. The neuropsychological significance of stereotypy induced by stimulant drugs. In: Cooper SJ, Dourish CT, eds. *Neurobiology of stereotyped behaviour*. Oxford Clarendon Press, 1990: 25–63.
95. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001; 11: 1136–43.

96. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1431–41.
97. Nocjar C, Panksepp J. Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behavior for drug- and natural-reward: interaction with environmental variables. *Behav Brain Res* 2002; 128: 189–203.
98. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al. Evidence for striatal dopamine release during a videogame. *Nature* 1998; 393: 266–68.
99. Knutson B, Adams CS, Fong GW, Hommer D. Anticipation of monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21: RC159, 1–5.
100. Elster J, Skog OJ, eds. *Getting hooked: rationality and addiction*. Cambridge University Press, 1999.
111. Holden C. “Behavioral” addictions: do they exist? *Science* 2001; 294: 980–82.
112. Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neurosci Biobehav Revs* 1999; 23: 993–1010.
113. Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9026–30.
114. Marinelli M, Piazza PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 387–94.
115. Olanow CW, Schapira HV, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (suppl 10): 117S–26S.
116. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65:1570-4.
117. Villa C, Pascual-Sedono B, Pagonabarroga J, Kulisevsky J. Impulsive Control Disorders and dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Revue neurologique* 2011; 167: 827-832.
118. Solla P, Cannas A, Floris GL, Orofina G, Constantino E, Bor A, Serra C, Marrosu MG, Marrosu F. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and biological psychiatry* 2011 ; 35 :1009-1013.

119. Bayard Sophie, Cohen de Cock V, Dauvilliers Y. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011 ; 9(2). 227-35.
120. Carrière N, Kreisler A, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : Etude d'une cohorte de 35 patients. *Revue neurologique* 2012 ; 168 :143-151.
121. Burkhaud P, Luscher C, Catolano-Chiuvé S, Gronchi-Perrin A, Vingerhoets F, Berney A. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 :1445-1150.
122. Budin S. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Revue de la littérature et présentation de quelques observations. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Lyon, 2012.
123. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Conning S, De Souza M, Fox S et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66:1750-2.
124. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog E. Pathological gambling caused by drugs to treat Parkinson's disease. *Arch neurol* 2005; 62:1377-81.
125. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviours in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1561-70.
126. Fine J, Long AE. Dose-induced penile erections in response to ropinirole therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14:701-3.
127. D'Aquila PS, Panin F, Cossu M, Peana AT, Serra G. Dopamine D1 receptor agonists induce penile erections in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 460:71-4.
128. Hsieh GC, Hollingsworth PR, Martino B, Chang R, Terranova MA, O'Neill AB. Central mechanisms regulating penile erections in conscious rats: The dopaminergic systems related to the proerectile effect of apomorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308:330-8.
129. Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Evaluation des troubles du comportement hypo et hyperdopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 165 :845-56.*
130. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs : Mecanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:3-16.
131. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357:354-7.

132. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunsuon TH, Lidor AO, Kuwabawa H, et al. Alterations of centrale dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2010; 20:369-74.
133. Davis C, Carter TC. Compulsive overeating as an addiction disorder: A review of theory and evidence. *Appetite* 2009; 53:1-8.
134. Claes L, Nederkoom C, Vandereycken W, Guerrieri R, Vertommer H. Impulsiveness and lack of inhibitory control in eating disorders. *Eat behave* 2006; 7:196-203.
135. Evans AH, Katszenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19:397-405.
136. Bjorg, Bayreuther C. Syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2008 ; 164 :317-21.
137. O'Sullivan SS, Evans AH, Quin NP, Lawrence AD, Lees AJ. Reckless generosity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:221-42.
138. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007, 64:1089-96.
139. Voon V, Hassan K, Zurowski M, De Souza M, Thomsen T, Fox S et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67:1254-7.
140. Mc Elroy Sl, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying : a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 242-8.
141. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on levodopa. *Mov Disord* 1999; 14: 836-8.
142. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 30: 1461-7.
143. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 75-80.
144. Sohtaoglu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginoz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16 : 334-7.
145. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010a; 133:1111-27.

146. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhomme´e E, Klinger H, Xie J, et al. Maladie de Parkinson : de la physiopathologie des troubles psychiques à la maîtrise du traitement dopaminergique. *Rev Neurol (Paris)* 2010b; 166:816–21.
147. Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS, et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1803–10.
148. Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson’s disease, *Parkinsonism. Relat Disord* 2008; 14:448–9.
149. Gerschlager W, Bloem BR. Managing pathological gambling in Parkinson’s disease with enteral levodopa/carbidopa infusions. *Mov Disord* 2009; 24:1858–60.
150. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson’s disease. *J Neurol* 2010; 257:1682–5.
151. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010; 68:400–4.
152. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010b; 68:963–8.
153. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:58–63.
154. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson’s disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21:1941–6.
155. CIM-10 (Classification Internationale des maladies, 10^{ème} révision). Organisation Mondiale de la Santé, chap V: Troubles de la personnalité et du comportement chez l’adulte.
156. Weintraub et al. Validation of the questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders in Parkinson’s Disease. *Mov Disord* 2009; vol 24 n°10: 1461-67.
157. Abler B, Hahlbrock R, Unrath A, Gron G, Kassubek J. At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 2009;132:2396–402.
158. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:5–11.
159. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2008; 23:411–5.

160. Abler B, Hahlbrock R, Unrath A, Gron G, Kassubek J. At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 2009; 132:2396–402.
161. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O’Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson’s disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19:397–405.
162. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67:1254–7.
163. McElroy SL, Keck Jr PE, Pope Jr HG, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:242–8.
164. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics* 2010, 22:6, 984–994.
165. Vanderheyden JE, Bouilliez DJ. *Traiter le Parkinson*. DeBoek, 2004.
166. Petit H, Allain H, Vermersh P. *La maladie de Parkinson*. Masson, 1994.
167. Dujardin K, Defebvre L. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson*. Masson, 2007.
168. Zagnoli F, Rouhart F. *Maladie de Parkinson*. Doin, 2006.
169. Defebvre L, Verin M. *La maladie de Parkinson, Monographies de neurologie*. Masson, 2006.
170. Bonnet AM, Hergueta T. *La maladie de Parkinson au jour le jour*. JohnLibeyEurotext, 2006.
171. CEN (Collège des Enseignants de neurologie). *Neurologie*. Masson, 2009.
172. Wilkinson IMS. *En bref...Neurologie*. DeBoeck, 2002.
173. Corti O, Hampe C, Darios F, Ibanez P, Ruberg M, Brice A. *Parkinson’s disease : from causes to mechanisms*. Elsevier, 2004.
174. Damier P. *Aspects neurologiques de la maladie de Parkinson*. EMC 17-062-A-10, Masson, 2011.
175. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. *Maladie de Parkinson : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques*. EMC 17-060-A-50, Masson, 2010.
176. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson’s disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 24(4):454-60.
177. Elbaz A, Moisan F. Parkinson’s disease : is there a strong environmental contribution? *Rev. neurol.* 2010, 166, Issue 10: 757-763.

178. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J neurol* 2002; 249 (suppl. 3):1-5.
179. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008, 64:485-91.
180. Blinder L. Aspects psychiatriques du syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Mémoire de diplôme d'études spécialisées de psychiatrie. Strasbourg, 2008, n°370010.
181. Marek E, Prise en charge et conseils officinaux des complications non-motrices de la maladie de Parkinson. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Toulouse, 2010.
182. Boissière L. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson : Quelles sont les solutions thérapeutiques ? Mémoire bibliographique de Master 1 Biologie Santé. Nantes, 2009.
183. Bangassoro E. Utilisation des drogues sérotoninergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mémoire pour l'obtention du grade de maître ès sciences. Laval, 2001.
184. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>.
185. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_267084.
187. <http://www.franceparkinson.fr/docs/presentation-de-la-maladie.php?p=78>
188. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23:2129-70.
189. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 2007; 20: 484-92.
190. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1140-49.
191. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox S, Katzenschlager R, Hametner E, Poewe W, Rascol O, Goetz C, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011; 26; 2149-2302.

192. O'Sullivan S, Wu K, Politis M, Lawrence A, Evans A, Bose S, Djamshidian, Lees A, Piccini P. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134; 969-978.
193. Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's Disease: The SCOPA-PC. *MovDisord* 2007; 22: 2221-8.
194. Azulay JP, Witjas T, Eusebio A. Effect of subthalamic deep brain stimulation on non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurol transm* 2012; 10: 0958-9.
195. Tison F, Barberger-Gateau P, Dubroca B, Henry P, Dartigues JF. Dependency in Parkinson's disease: a population-based survey in nondemented elderly subjects. *Mov Disord*, 1997; 12: 910-5.
196. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maeaganore MC, McDonnell SK, Ahlskog JE, et al. Survival Study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol*, 2003; 60:91-6.
197. Haute Autorité de Santé. Guide du Parcours de soin - Maladie de Parkinson. Fev 2012.
198. Defebvre L. Maladie de Parkinson : Prise en charge thérapeutique. Faculté de Pharmacie de l'Université Lille Nord de France, mai 2012.
199. Thobois S, Brussolle E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. *Presse Med* 2007 ; 36 :86-91.
200. Conférence de consensus 2000. La maladie de Parkinson : Critères diagnostiques et thérapeutiques. Paris, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 3 mars 2000.
201. Azulay JP. Addictions, pulsions et maladie de Parkinson. *Rev Neurol*. 2008 ; 164 :308-309.
202. Borg M, Bayreuther C. Syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2008 ; 164 :310-321.
203. Le Foll B, Diaz J, Sokolff P. Neuroadaptations to hyperdopaminergia in dopamine D3 receptor-deficient mice. *Life Sci* 2005; 76(11): 1281-96.
204. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system : the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse ? *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30(2): 215-38.
205. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006; 12(12):559-66.

206. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(4): 484-92.
207. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux (partie II)-Implications physiologiques et pathologiques. *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; 160 : 10, 986-992.
208. Pirot S. Compte-rendu de congrès : « Les ganglions de la base : de la structure à la fonction ». *Neuropsychiatrie : Tendances et débats* 2004 ; 25 : 39-44.
209. Reynaud M, Bailly D, Venisse JL. Médecine et addictions – Peut-on intervenir de façon précoce et efficace ? Masson, 2005. 2-294-01816-8.
210. De Boeck. En bref...Neurologie. IMS Wilkinson. 2002. 2-7445-0134-4.
211. Reynaud M. Addictions et psychiatrie. Masson, 2005. 2-294-02092-8.
212. Volkow ND et coll. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002, 78 (3): 610-24.
213. Golstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence of the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatric* 2002, 159:1642-52.
214. Brust JCM. Aspects neurologiques de l'addiction. Elsevier Masson, 2007. 978-2-84299-712-0.
215. Reynaud M. Traité d'addictologie. Flammarion, 2006. 978-2-2571-2004-5.
216. Karila L. Les addictions. Le cavalier bleu, 2008. 978-2-84670-200-3.
217. Rivière F. L'addiction, ses risques et sa prise en charge à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Toulouse, 2008.
218. Blinder L, Anheim M, Tranchant C, Vidailhet P. La créativité du patient parkinsonien. *Ann Med Psychol* 2010, 1264 :1-4.
219. Seidenberg A, Honegger U. Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. *Médecine & Hygiène*, 2001, 978-2-88049-134-5.
220. Squire L, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N. *Fundamental neuroscience*, Third edition. Elsevier, 2008, 978-0-12-374019-9.
221. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information>.
222. Chevallier C. Les médicaments dopaminergiques : De la maladie de Parkinson aux traitements des addictions. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Grenoble, 2012.
223. Gisquet-Verrier P. Bases structurales et anatomiques de la mémoire. *Epilepsies*, 2006, 18 : 21-9.

224. Pritchard T, Alloway K. Neurosciences médicales. De Boeck University, 2002.
225. www.resip.com. Banque Claude Bernard en ligne
226. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Cray R, Clark CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010; 25: 2649-53.
227. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1988 ; 85 (14) : 5274-8.
228. Simmonet G, Célèrier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie. Implications thérapeutiques. *Douleur et analgésie. Médecine et Hygiène*. 2001, 4 :5.
229. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/103/?sequence=12>.
230. Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity : using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Differ* 2001; 30: 669-689.
231. www.tdah.be. Troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité.
232. Afssaps. « Médicaments dopaminergique. Mieux connaître leurs effets indésirables pour en parler plus facilement ». avril 2011.
233. Ouachikh O, Dieb W, Durif F, Hafidi A. Differential behavioral reinforcement effects of dopamine receptor agonists in the rat with bilateral lesion of the posterior ventral tegmental area. *Behavioral Brain Research*. Elsevier. 2013, 252 : 24-31.
234. Trifilieff et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular psychiatry*. 2013, 18: 1025-1033
235. Voon et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009; 8 : 1140-49.

LISTE DES ANNEXES

- ANNEXE 1 : Short Screening questionnaire de Pezzela
- ANNEXE 2 : Troubles alimentaires compulsifs
- ANNEXE 3 : Achats compulsifs
- ANNEXE 4 : Jeu pathologique
- ANNEXE 5 : Punding
- ANNEXE 6 : Hypersexualité
- ANNEXE 7 : Dépendance
- ANNEXE 8 : Compulsive medication use
- ANNEXE 9 : Etudes sur la relation jeu pathologique/impulsivité
- ANNEXE 10 : Mini-guide de l’Afssaps « Médicaments dopaminergiques »
- ANNEXE 11 : Lettre aux professionnels de santé « Levodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions »
- ANNEXE 12 : Dépliant ANSM « Vous et ... vos médicaments dopaminergiques »
- ANNEXE 13 : Guide de prise en charge de la maladie de Parkinson par la Haute Autorité de santé
- ANNEXE 14 : Episode dépressif majeur
- ANNEXE 15 : Caractère impulsif
- ANNEXE 16 : Auto-évaluation de l’impulsivité BIS-11
- ANNEXE 17 : Définition et inventaire des troubles du SDD
- ANNEXE 18 : Echelle QUIP
- ANNEXE 19 : Punding Questionnaire
- ANNEXE 20 : Echelle ECMP – Grille d’entretien et cotation
- ANNEXE 21 : Echelle ECMP – Conseils de passation
- ANNEXE 22 : Echelle ECMP – Exemple
- ANNEXE 23 : SCOPA-PC
- ANNEXE 24: Associations de patients parkinsoniens
- ANNEXE 25 : Fiches d’aide au dialogue pour le pharmacien
- ANNEXE 26 : Fiche ANSM de signalement-patient d’évènement(s) indésirable(s) lié à un médicament et guide d’utilisation

ANNEXE 1 : Short Screening questionnaire de Pezzela (44)

SURNAME DATE OF BIRTH / /

NAME DATE OF VISIT

DIAGNOSIS

THERAPY

HOEHN AND YAHR SCORE:

DISEASE DURATION

DYSKINESIA:

NONE

PRESENT:

UP TO 25% 50% 75% DAY-TIME

1. ARE DRUG HOARDING AND/OR AUTOMEDICATION PRESENT ?

IF YES, HOW MANY TIMES A DAY AND HOW MUCH

2. ARE MOOD DISTURBANCES PRESENT?

3. IS VIOLENT BEHAVIOR, AGGRESSION, OR SOCIAL ISOLATION PRESENT?

4. IS COMPULSIVE BEHAVIOR, SUCH AS COMPULSIVE SHOPPING AND/OR COMPULSIVE GAMBLING PRESENT?

5. HYPERSEXUALITY AND/OR SEXUAL INADEQUACY?

ANNEXE 2 : Troubles alimentaires compulsifs (8)

Définition du DSM IV du Binge Eating

A. Des compulsions alimentaires récurrentes caractérisées par des quantités ingérées très importantes, incontrôlées, en dehors des repas.

B. Trois ou plus des critères suivants :

1. Une alimentation rapide,
2. Même jusqu'à un inconfort digestif,
3. De grandes quantités ingérées sans sensation de faim,
4. Souvent en solitaire par honte des quantités ingérées,
5. Un sentiment de dégoût et de culpabilité après avoir tant mangé.

C. Une détresse visible.

D. Une fréquence d'au moins 2 jours/semaine pendant 6 mois.

E. Sans comportements compensatoires comme dans la boulimie ou l'anorexie.

ANNEXE 3 : Achats compulsifs (163)

McElroy's criteria :

A. Une préoccupation inadaptée pour les achats et le shopping présentant les caractéristiques suivantes :

1. Vécus comme irrépressibles, importuns et insensés,
2. Résultant en des achats fréquents, au-delà des besoins et des possibilités financières et sur une durée excessive.

B. Causant une détresse visible, chronophage et interférant sur les activités quotidiennes, sur les relations sociales ou occasionnant des problèmes financiers.

C. Comportements n'apparaissant pas exclusivement en périodes de manies ou d'hypomanies.

ANNEXE 4 : Jeu pathologique (190)

Définition du DSM IV :

A. Comportement de jeu persistant et récurrent observé par au moins 5 accompagnants :

1. Intérêt pour le jeu,
2. Augmentation des sommes mises en jeu,
3. Tentatives de contrôle répétées inefficaces,
4. Agitation ou irritabilité lors de réduction du temps passé à jouer,
5. Evasion des problèmes quotidiens ou soulagement d'une humeur dysphorique,
6. Pertes excessives ininterrompues,
7. Mensonges quant aux jeux envers les proches,
8. Actes illégaux pour financer le jeu,
9. Mise en danger des relations sociales, familiales et de travail,
10. Dettes financiers envers autrui.

B. Comportements n'apparaissant pas exclusivement dans les périodes de manies ou d'hypomanies.

Problèmes de jeu

Equivalent au jeu pathologique mais présence de seulement 3 à 4 des 10 critères

ANNEXE 5 : Punding (135)

Evan's criteria :

A. Une intense fascination avec des comportements complexes, excessifs, répétitifs d'activités sans but.

B. Ces comportements incluent des activités simplissimes tels que chiffonner du papier, réarranger des objets, ranger son sac à main ou plus complexes tels que le *hobbyisme* (jardinage, peinture), l'écriture et l'utilisation excessive d'un ordinateur.

ANNEXE 6 : Hypersexualité (162)

Diagnostic de Voon et al. :

A. Les pensées et comportements sexuels sont excessifs ou nettement modifiés d'après un ou plusieurs accompagnants :

1. Préoccupations et pensées sexuelles inadaptées,
2. Requêtes d'ordre sexuel inappropriées ou excessives envers le conjoint ou le partenaire,
3. Promiscuité constante,
4. Masturbation compulsive,
5. Attrait pour la pornographie et pour les lignes téléphoniques sexuelles,
6. Paraphilies.

B. Comportement observé pendant au moins un mois.

C. Comportement causant chez un ou plusieurs des accompagnants:

1. Une détresse notable,
2. Des tentatives de contrôle des pensées ou des comportements sans succès ou à l'origine d'une forte détresse et une anxiété,
3. Des troubles de longue durée,
4. Des interférences notables avec les relations sociales et les occupations.

D. Un comportement qui n'apparaît pas exclusivement dans les périodes de manies ou d'hypomanies.

E. Si tous les critères hormis C sont atteints, le trouble du comportement est anormal.

ANNEXE 7 : Dépendance (190)

Définition du DSM-IV :

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

A. Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

1. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
2. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

B. Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

1. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance,
2. Le même substance (ou substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.

C. La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.

D. Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

E. Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.

F. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

H. L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

ANNEXE 8 : Compulsive medication use (1)

Giovannoni's criteria :

- A. Un diagnostic clinique de maladie de Parkinson répondant à la lévodopa.
- B. Un besoin en augmentation de traitement substitutif de la dopamine, au-delà des doses requises pour traiter les symptômes moteurs.
- C. Une utilisation pathologique de ces traitements malgré des troubles les comportements et les dyskinésies induites.
- D. Diminution de l'intérêt social et professionnel.
- E. Etat de bien-être, hypomaniaque et cyclothymique en fonction de la prise des médicaments.
- F. Développement d'un état de manque dopaminergique lors de réduction des doses.
- G. Ensemble de ces symptômes pendant au moins 6 mois.

ANNEXE 9 : Etudes sur la relation jeu pathologique/impulsivité (229)

Références	Population	Échelles	Résultats
Allcock et Grace, 1988	10 JP, 25 PC	BIS	IMP identique entre JP et PC
McCormick, 1993	2 171 patients abusant de substances	BIS, NEO-PI-R	Les patients avec comorbidité de JP ont une IMP plus élevée que les patients sans comorbidité de JP
Carlton et Manowitz, 1994	12 JP, 15 PC	BIS	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC
Castellani et Rugle, 1995	843 patients (JP, alcoolodépendants, cocaïnomanes)	BIS	Les JP ont une IMP plus élevée que des alcoolodépendants et des cocaïnomanes
Steel et Blaszczynski, 1996	115 JP	EIS	IMP est liée au JP
Blaszczynski et coll., 1997	115 JP	EIS	IMP corrèle avec la sévérité du JP
Moore et Ohtsuka, 1997	1 017 jeunes adultes	EIQ	IMP corrèle positivement avec le SOGS
Vitaro et coll., 1997	754 adolescents	EIQ	IMP évaluée à 13 ans corrèle avec scores au SOGS évalués à 17 ans
Cook et coll., 1998	2 001 joueurs de loterie	CPI	Corrélation positive entre faible autocontrôle et fréquence de participation à une loterie
Langewisch et Frisch, 1998	144 étudiants (dont 25 sont considérés comme des JP)	ZKPS, MPQ, BPI, TPQ	IMP prédit la sévérité du jeu pathologique chez les étudiants qui ne sont pas considérés comme JP (SOGS<5 ; N=25), mais pas chez les étudiants considérés comme JP (SOGS≥5 ; N=119)
Lejoyeux et coll., 1998	30 alcoolodépendants (avec trouble du contrôle de l'impulsion, dont 7 JP), 30 alcooliques, 30 PC	BIS	IMP identique entre alcoolodépendants avec JP (N=7) et les PC
Steel et Blaszczynski, 1998	82 JP	EIS	Les JP ont une IMP plus élevée (en regard de données normatives). Corrélation entre IMP et SOGS
Vitaro et coll., 1998	765 adolescents (dont 98 sont considérés comme des JP)	EIQ	Les adolescents considérés comme JP à 17 ans n'ont pas une IMP (évaluée à 13 ans) plus élevée que les adolescents n'ayant pas de problème de JP
Breen et Zuckerman, 1999	248 étudiants	ZKPS	Les participants avec propension à vouloir « se refaire » après des pertes financières (« chasing ») ont une IMP plus élevée
Vitaro et coll., 1999	154 adolescents	EIQ	IMP évaluée à 13-14 ans corrèle avec scores au SOGS évalués à 17 ans
Petry, 2000	31 JP (avec abus de substances), 103 patients abusant de substances	EIQ	IMP identique entre les patients abusant de substances avec JP et les patients abusant de substances sans JP
Petry, 2001a	27 JP (avec abus de substances), 63 patients abusant de substances, 21 PC	EIQ, BIS	Les patients abusant de substances (avec ou sans comorbidité de JP) ont une IMP plus élevée que les PC
Petry, 2001b	39 JP, 26 PC	EIQ	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC
Kim et Grant, 2001	33 JP, 40 PC	TPQ	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC
Langenbacher et coll., 2001	323 patients abusant de substances (sans JP), 49 patients abusant de substances (avec JP)	EIQ	Les patients abusant de substances avec JP ont une IMP plus élevée que les patients abusant de substances mais sans JP
Lightsey et Hulse, 2002	207 étudiants	EIS	IMP prédit le score au SOGS
Leblond et coll., 2003	112 JP	EIS	Les JP ayant mené un traitement psychothérapeutique à terme ont une IMP plus basse que les JP ayant abandonné le traitement en cours
McDaniel et Zuckerman, 2003	790 adultes	ZKPS	IMP corrèle positivement avec l'intérêt pour le jeu et le nombre de jeux différents pratiqués
Potenza et coll., 2003a	10 JP, 11 PC	ZKPS	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC
Clarke, 2004	147 étudiants	EIQ	IMP plus élevée chez les étudiants présentant des problèmes de JP
Skitch et Hodgins, 2004	162 étudiants	BIS	IMP plus élevée chez les étudiants présentant des problèmes de JP
Krueger et coll., 2005b	29 joueurs de Black-Jack	EIS	IMP corrèle positivement avec le SOGS
Slutska et coll., 2005	899 jeunes adultes	MPQ	IMP (à 18 ans) prédit le score au SOGS (à 21 ans)
Tavares et coll., 2005	49 JP, 101 alcooliques	TCI	Les JP ont une IMP plus élevée que les alcoolodépendants
Whiteside et coll., 2005	20 JP	UPPS	IMP prédit le score au SOGS
Clarke, 2006	159 étudiants	EIQ	IMP corrèle positivement avec le SOGS
Fuentes et coll., 2006	214 JP, 82 PC	BIS	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC. IMP permet de discriminer entre JP et PC
MacKillop et coll., 2006a	24 JP, 40 joueurs « à risques », 41 PC	EIQ	IMP corrèle positivement avec plusieurs mesures de JP (SOGS, GBO, GPS)
MacKillop et coll., 2006b	24 JP, 40 joueurs « à risques », 41 PC	EIQ	JP ont une IMP plus élevée que les joueurs « à risques » et les PC
Nower et Blaszczynski, 2006	1 399 jeunes adultes	EIS	IMP plus élevée chez les jeunes adultes présentant des problèmes de JP
Rodríguez-Jimenez et coll., 2006	16 JP (avec ADHD), 39 JP, 40 PC	BIS	Les JP (avec ou sans ADHD) ont une IMP plus élevée que les PC
Bagby et coll., 2007	106 JP, 177 joueurs (ne respectant pas les critères DSM de JP)	NEO-PI-R	Les JP ont une IMP plus élevée que les joueurs ne respectant pas les critères DSM de JP
Cyders et coll., 2007	1 538 étudiants	UPPS	IMP prédit le score au SOGS
Maccallum et coll., 2007	60 JP	SDI	JP avec IMP répondent moins bien à un traitement psychothérapeutique de type TCC (thérapies comportementales et cognitives)
Nordin et Nylander, 2007	38 JP, 78 PC	TCI	Les JP ont une IMP plus élevée que les PC
Smith et coll., 2007	1 886 étudiants	UPPS	IMP prédit le score au SOGS

ADHD : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder ; BIS : Barratt Impulsivity Scale ; BPI : Basic Personality Inventory ; CPI : California Personality Inventory ; EIQ : Eysenck Impulsiveness Questionnaire ; EIS : Eysenck Impulsivity Scale ; GBO : Gambling Belief Questionnaire ; GPS : Gambling Passion Scale ; IMP : impulsivité ; JP : jeu pathologique ; NEO-PI-R : NEO Personality Inventory Revised ; MPQ : Multidimensional Personality Questionnaire ; PC : participants de contrôle ; SDI : Self-Descriptor Inventory ; SOGS : South Oaks Gambling Scale ; TCI : Temperament and Character Inventory ; TPQ : Tridimensional Personality Questionnaire ; UPPS : UPPS Impulsive Behavior Scale ; ZKPS : Zuckerman-Kuhlman Personality Scale

Ces traitements compensent le déficit en dopamine, substance naturelle produite par certaines cellules nerveuses, qui interviennent dans le contrôle des mouvements. Ils sont à base de lévodopa (transformée dans le cerveau en dopamine) et/ou d'une substance qui imite ses effets (agoniste dopaminergique).

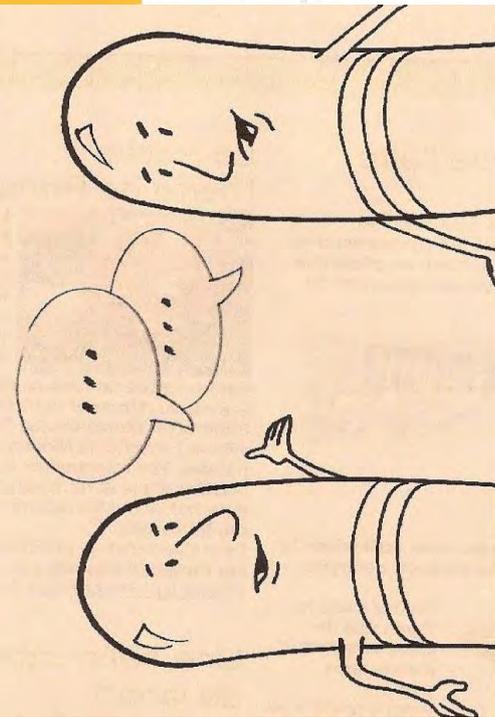
Les médicaments dopaminergiques sont, le plus souvent, prescrits dans la maladie de Parkinson : ils permettent d'améliorer notamment la mobilité et d'atténuer les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne. Ils peuvent aussi être utilisés dans deux autres maladies : le syndrome des jambes sans repos et un trouble hormonal appelé hyperprolactinémie.

Quels sont les médicaments concernés ?

ADARTREL (ropinirole), APOKINON (apomorphine), AROLAC (lisuride), BROMOKIN (bromocriptine), DOPEGINE (lisuride), DOSTINEX (cabergoline), DUODOPA (lévodopa + carbidopa), MODOPAR (lévodopa + benserazide), NEUPRO (rotigotine), NORPROLAC (quinagolide), PARLODEL (bromocriptine), REQUIP (ropinirole), SIFROL (pramipexole), SINEMET (lévodopa + carbidopa), STALEVO (lévodopa + carbidopa + entacapone), TRIVASTAL (piribédil).

Plusieurs de ces médicaments existent sous forme de génériques : le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrits par votre médecin est alors celui de la substance active (noms entre parenthèses dans la liste ci-dessus).

Médicaments dopaminergiques : mieux connaître leurs effets indésirables pour en parler plus facilement



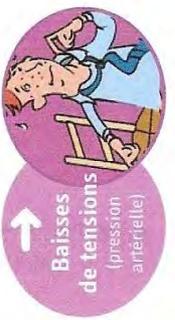
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

afssaps

Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets indésirables. Aussi ce document, élaboré par l'Afssaps avec la collaboration d'associations de patients et de médecins spécialistes, a pour objectif de vous aider à les reconnaître et en parler à votre médecin.

Quels sont les effets indésirables importants à connaître* ?

- 

→ **Nausées, vomissements.** Votre médicament vous a été prescrit à des doses lentement progressives afin d'éviter ces effets fréquents. Ne prenez pas de vous-même un médicament contre les nausées et les vomissements car certains ne sont pas compatibles avec votre traitement. Votre médecin vous prescrira, si besoin, un médicament adapté (à base de dompéridone).
- 

→ **Baisse de tension (pression artérielle),** notamment en se relevant. Elles se manifestent par des étourdissements ou malaises, surtout si vous prenez déjà d'autres médicaments abaissant la pression artérielle.
- 

→ **Somnolence** dans la journée, voire endormissements brusques (non précédés d'une envie de dormir). Soyez très prudent ; si vous ressentez ces effets, il ne faut pas vous mettre dans des situations où la somnolence pourrait vous exposer à des risques graves : conduite d'un véhicule, utilisation d'une machine dangereuse (y compris bricolage/jardinage...). Parlez-en à votre médecin.



Troubles du comportement

→ **Troubles du comportement** : addiction au jeu, achats compulsifs, hypersexualité. Ces effets ne touchent qu'une minorité de personnes, mais peuvent avoir des conséquences personnelles, familiales et sociales graves. Vous pouvez vous sentir poussé à agir de façon anormale, contre votre volonté et votre raison. Cela peut se manifester par une tendance à jouer de manière inconsidérée à des jeux d'argent (casino, courses, « cartes à gratter », jeux sur internet...), à faire des achats inutiles, coûteux et répétitifs, à manger de manière compulsive (en particulier des suceries) ou encore à éprouver une augmentation inhabituelle des désirs sexuels conduisant parfois à des conduites inappropriées. Toute modification de comportement évoquant un effet de ce type doit être signalée rapidement à votre médecin.



Hallucinations

→ **Hallucinations ou perceptions anormales de la réalité**, le plus souvent visuelles mais parfois auditives. Elles surviennent, en général, après plusieurs années d'évolution de la maladie.

* Pour plus d'information, consultez la notice de votre médicament

L'identification d'un ou plusieurs de ces effets doit vous conduire à consulter votre médecin ou interroger votre pharmacien.

En pratique

Respectez la prescription de votre médecin.

- > Ne dépassez pas la dose indiquée, car cela développerait le risque d'effets indésirables, en particulier l'apparition ou l'augmentation de mouvements anormaux (dyskinésies).
- > Pour l'équilibre de votre traitement, respectez aussi les horaires de prise : prenez votre médicament à heure fixe et conformément aux recommandations de votre médecin et/ou de votre pharmacien.
- > Soyez particulièrement vigilant en cas de modifications de votre traitement (exemple : changement de dose ou ajout d'un nouveau médicament, ...).

Comportements compulsifs : en parler, c'est essentiel

Montrez ce document à vos proches et parlez-en : ils peuvent s'apercevoir de signes que vous n'auriez pas remarqués vous-même. Ces questions peuvent vous aider :

Parlez-vous plus de temps que d'habitude à surfer sur internet ?

Avez-vous remarqué, ou votre entourage vous a-t-il signalé, des comportements répétitifs, inhabituels ou d'hypermotivité ?

Commencez-vous à collectionner des objets alors que vous ne le faisiez pas avant ?

N'êtes-vous plus capable d'estimer les sommes d'argent que vous dépensez chaque semaine ?

Vos pulsions sexuelles sont-elles beaucoup plus fréquentes ou inhabituelles ?

Achetez-vous des choses dont vous n'avez pas besoin ?

Pariez-vous aux courses ou à des jeux de hasard sans pouvoir vous arrêter ?

Associations de patients

France Parkinson
Tél. 01 45 20 22 20
www.franceparkinson.fr

France Comité Parkinson
Tél. 03 81 41 08 55

Groupe Parkinson Île-de-France
Tél. 01 47 49 37 42
www.parkinson-gpidi.info

CECAP (Comité d'Entente et de Coordination des Associations de Parkinsoniens)
Tél. 02 50 52 90 92
www.gp29.org

Fédération française des groupements de parkinsoniens
Tél. 04 70 96 64 09
www.parkinson.monospace.net

Pour en savoir plus, consultez le site www.afsapps.fr

1437147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

ANNEXE 11 : Lettre aux professionnels de santé « Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions » (221)



REPUBLIQUE FRANÇAISE

juillet 2009

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues de ville et hospitaliers, psychiatres de ville et hospitaliers, neuropsychiatres et pharmaciens de ville.

Madame, Monsieur,

Des troubles du comportement, à type de comportements compulsifs et répétitifs tels que jeu pathologique, achats compulsifs, *punding* (comportements répétitifs sans but) et hypersexualité, ont été rapportés avec la lévodopa et les agonistes dopaminergiques, principalement chez les patients traités pour une maladie de Parkinson.

L'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur la nécessité d'informer les patients et leur entourage de ce risque d'effets indésirables et l'importance d'être attentif à toute modification du comportement chez un patient traité par agoniste dopaminergique et/ou par lévodopa (en association au benserazide, à la carbidopa ou à la carbidopa et à l'entacapone).

En France, au 1^{er} décembre 2008, une centaine de cas de troubles compulsifs ont été rapportés¹ chez des patients traités par agoniste dopaminergique et/ou par lévodopa.

L'analyse de ces observations a permis de préciser les points suivants :

- Dans la majorité des cas l'indication de la lévodopa ou de l'agoniste dopaminergique est le traitement de la maladie de Parkinson, dans de rares cas le syndrome des jambes sans repos et exceptionnellement le traitement d'une pathologie endocrinienne ;
- La majorité de ces observations rapporte des cas de jeu pathologique (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu) et de *punding* (comportements répétitifs sans but) ; les autres troubles observés sont des troubles d'ordre sexuel (augmentation de la libido, hypersexualité, exhibitionnisme) et plus rarement d'autres troubles du comportement conduisant par exemple à des achats compulsifs ;

Une évaluation a également été conduite au niveau européen pour l'ensemble des agonistes dopaminergiques et pour les différentes associations à base de lévodopa. Il ressort de cette évaluation que les troubles du contrôle des impulsions sont des effets « de classe », pouvant concerner l'ensemble de ces médicaments dopaminergiques. Ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences graves, notamment sociales, professionnelles et familiales. Par ailleurs, ils sont essentiellement rapportés chez des patients parkinsoniens traités avec des posologies élevées de médicament(s) dopaminergique(s) ou lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. Ils sont généralement réversibles après diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique.

¹ Données obtenues après interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance et auprès de l'ensemble des laboratoires commercialisant des spécialités dopaminergiques

A la suite de cette évaluation, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de tous les médicaments agonistes dopaminergiques et des différentes associations de lévodopa, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France, quelle que soit leur indication, ont été modifiés, afin d'y mentionner le risque de survenue de ce type d'effets indésirables. Les notices destinées aux patients ont également été mises à jour.

L'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur les éléments suivants :

- Il est important d'informer les patients et leur entourage de ce risque de troubles du comportement et de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue ;
- Il est important d'être attentif à toute modification du comportement chez les patients traités par un ou plusieurs médicaments dopaminergiques, surtout en cas de traitement à des posologies élevées, et/ou après une augmentation récente des posologies ;
- En cas de survenue de troubles du comportement ayant un impact sur la qualité de vie du patient et/ou des conséquences familiales, sociales ou professionnelles, une modification du traitement dopaminergique utilisé devra être envisagé.

L'Afssaps rappelle enfin que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

Annexe :

Liste des associations à base de lévodopa et des agonistes dopaminergiques disponibles sur le marché français

Nom commercial	Dénomination commune internationale	Laboratoire
ADARTREL	Ropinirole	Laboratoire GlaxoSmithKline
APOKINON	Apomorphine	Laboratoire Aguettant
AROLAC	Lisuride	Laboratoire Lisapharm
BROMO KIN	Bromocriptine	Sanofi-Aventis France
CARBIDOPA LEVODOPA TEVA	Lévodopa + carbidopa	Laboratoires Teva France
CELANCE	Pergolide	Lilly France SAS
DOPERGINE	Lisuride	Bayer Santé
DOSTINEX	Cabergoline	Pfizer
DUODOPA	Lévodopa + carbidopa	Solvay Pharma
MODOPAR	Lévodopa + bensérazide	Roche
NORPROLAC	Quinagolide	Ferring SAS
PARLODEL	Bromocriptine	Meda Pharma
REQUIP	Ropinirole	Laboratoire GlaxoSmithKline
ROPINIROLE MYLAN	Ropinirole	Mylan SAS
ROPINIROLE QUALIMED	Ropinirole	Qualimed
SIFROL	Pramipexole	Boehringer Ingelheim France
SINEMET	Lévodopa + carbidopa	Merck Sharp & Dohme
STALEVO	Lévodopa + carbidopa + entacapone	Novartis Pharma SAS
TRIVASTAL	Piribédil	Les laboratoires Servier

VOUS et ... vos médicaments dopaminergiques

(maladie de Parkinson, syndrome des jambes sans repos, hyperprolactinémie)

QU'EST CE QUE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central atteignant spécifiquement les neurones producteurs de dopamine, substance naturelle intervenant dans le contrôle des mouvements mais aussi dans celui de la motivation, de l'humeur et des émotions. Cette maladie se traduit principalement par une rigidité, un tremblement au repos et une lenteur des mouvements.

QUELS MÉDICAMENTS EXISTENT POUR LUTTER CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON ?

Deux types de médicaments existent pour compenser le déficit en dopamine : la Lévodopa (ou L-DOPA, transformée en dopamine dans le cerveau) et les agonistes dopaminergiques (imitant les effets de la dopamine et permettant de rétablir la transmission défaillante). Principalement utilisés dans la maladie de Parkinson pour améliorer la mobilité et atténuer les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne, les médicaments dopaminergiques peuvent aussi être utilisés dans le syndrome des jambes sans repos et dans l'hyperprolactinémie (trouble hormonal).

QUELS SONT CES MÉDICAMENTS DOPAMINERGIQUES ?

Il s'agit des médicaments suivants, parmi lesquels plusieurs existent sous forme de génériques. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (noms entre parenthèses dans la liste ci-dessous).

ADARTREL (ropinirole), APOKINON (apomorphine), AROLAC (lisuride), BROMOKIN (bromocriptine), DOPERGINE (lisuride), DOSTINEX (cabergoline), DUCODOPA (lévodopa + carbidopa), MODOPAR (lévodopa + benserazide), NEUPRO (rotigotine), NORPROLAC (quinagolide), PARLODEL (bromocriptine), REQUIP (ropinirole), SIFROL (pramipexole), SINEMET (lévodopa + carbidopa), STALEVO (lévodopa + carbidopa + entacapone), TRIVASTAL (piribédil).

Les agonistes dopaminergiques permettent de retarder l'introduction de la L-DOPA et donc, en conséquence, les dyskinésies sévères (trouble de la coordination des mouvements) qui peuvent lui être liées. Tant que les agonistes dopaminergiques sont tolérés avec des troubles légers, votre neurologue pourra donc continuer à vous les prescrire.

Comme tous les médicaments, les médicaments dopaminergiques -et en particulier les agonistes dopaminergiques- peuvent provoquer des effets indésirables. Aussi, ce document a pour objectif de vous aider à reconnaître leurs effets et à en parler à votre médecin.

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES DES AGONISTES DOPAMINERGIQUES IMPORTANTS À CONNAÎTRE ?

L'identification d'un ou plusieurs des effets présentés ci-après doit vous conduire à consulter votre médecin ou à interroger votre pharmacien.

Pour plus d'information, consultez la notice de votre médicament

> **Nausées, vomissements.** Votre médicament vous a été prescrit à des doses lentement progressives afin d'éviter ces effets fréquents. Ne prenez pas de vous-même un médicament contre les nausées et les vomissements car certains peuvent aggraver vos symptômes. Votre médecin vous prescrira, si besoin, un médicament adapté.

> **Baisses de tension (pression artérielle),** notamment en se relevant. Elles se manifestent par des étourdissements ou des malaises, surtout si vous prenez déjà d'autres médicaments abaissant la pression artérielle.

> Somnolence dans la journée, voire endormissements brusques (non précédés d'une envie de dormir). Soyez très prudent ; si vous ressentez ces effets, il ne faut pas vous mettre dans des situations où la somnolence pourrait vous exposer à des risques graves : conduite d'un véhicule, utilisation d'une machine dangereuse (y compris bricolage/jardinage...). Parlez-en à votre médecin.

> Hallucinations ou perceptions anormales de la réalité, le plus souvent visuelles mais parfois auditives. Elles surviennent, en général, après plusieurs années d'évolution de la maladie.

> **Troubles du comportement : addiction au jeu, achats compulsifs, hypersexualité** : ces effets ne touchent qu'une minorité de personnes, mais peuvent avoir des conséquences personnelles, familiales et sociales graves. Vous pouvez vous sentir poussé à agir de façon anormale, contre votre volonté et votre raison. Cela peut se manifester par une tendance à jouer de manière inconsidérée à des jeux d'argent (casino, courses, « cartes à gratter », jeux sur Internet...), à faire des achats inutiles, coûteux et répétitifs, à manger de manière compulsive (en particulier des sucreries) ou encore à éprouver une augmentation inhabituelle des désirs sexuels conduisant parfois à des conduites inappropriées. Toute modification de comportement évoquant un effet de ce type doit être signalée rapidement à votre médecin.

COMMENT REPÉRER DES COMPORTEMENTS COMPULSIFS ?

Montrez ce document à vos proches et parlez-en, c'est essentiel. Ils peuvent en effet s'apercevoir de signes inhabituels chez vous que vous n'auriez pas remarqués vous-même.

Ces questions peuvent vous aider :

- Avez-vous remarqué, ou votre entourage vous a-t-il signalé, des comportements répétitifs, inhabituels ou des signes d'hyperactivité ?
- Passez-vous plus de temps que d'habitude à surfer sur Internet ?
- Achetez-vous beaucoup de choses dont vous n'avez pas besoin ?
- Commencez-vous à collectionner des objets alors que vous ne le faisiez pas avant ?
- Jouez-vous aux courses ou à des jeux de hasard sans pouvoir vous arrêter ?
- N'êtes-vous plus capable d'estimer les sommes d'argent que vous dépensez chaque semaine ?
- Avez-vous des comportements sexuels inhabituels ?

EN PRATIQUE, QUE FAIRE DANS LE CADRE D'UNE PRISE EN CHARGE PAR MÉDICAMENTS DOPAMINÉRGIQUES ?

- > Respectez la prescription de votre médecin
- Ne dépassez pas la dose indiquée, car cela augmenterait le risque d'effets indésirables, en particulier l'apparition ou l'augmentation de mouvements anormaux (dyskinésies).
- Respectez les horaires de prise pour l'équilibre de votre traitement, prenez votre médicament à heure fixe et conformément aux recommandations de votre médecin et/ou de votre pharmacien.
- Soyez particulièrement vigilant en cas de modification de votre traitement (exemple : changement de dose ou ajout d'un nouveau médicament, ...).
- > **Soyez attentifs à la survenue d'un comportement inhabituel**
- Même si vous êtes gêné d'en parler, signalez rapidement et sans tabou ces troubles à votre médecin afin de vous protéger, vous et votre entourage.

N'essayez pas d'arrêter ou de modifier le traitement dopaminérgique de vous-même. Votre médecin déterminera alors comment l'adapter, ces troubles étant réversibles.

- > Journée mondiale de la maladie de Parkinson le 11 avril
- > Sachez également que des associations de patients sont à votre écoute et sont susceptibles de vous aider

À titre indicatif, voici certaines d'entre elles :

- France Parkinson : www.franceparkinson.fr
- Franche Comté Parkinson : <http://fcparkinson.medicalistes.org/>
- Groupe Parkinson Ile de France : www.parkinson-gpidf.info
- Comité d'Entente et de Coordination des Associations de Parkinsoniens (CECAP) : jray@sfr.fr
- Fédération française des groupements de parkinsoniens : <http://parkinson-ffgp.net/>

Pour en savoir plus, consultez le site www.ansm.sante.fr

La prise en charge de votre maladie de Parkinson

Vivre avec une maladie de Parkinson

Octobre 2007

Pourquoi ce guide ?

Votre médecin traitant vous a remis ce guide « La prise en charge de votre maladie de Parkinson » pour vous informer sur votre maladie, son suivi et son traitement.

Il complète le guide de l'Assurance maladie « La prise en charge de votre affection de longue durée », que vous a adressé votre organisme d'assurance maladie. Il vous aide à dialoguer avec votre médecin et vous indique plusieurs sources d'informations.

À l'occasion de la demande d'affection de longue durée (ALD), votre médecin traitant a rempli un protocole de soins* vous assurant de la prise en charge à 100 % de l'ensemble des soins et des traitements de la maladie de Parkinson et de ses complications (sur la base du tarif de la sécurité sociale).

Ces soins sont définis par la « Liste des actes et prestations »¹, à partir de laquelle votre médecin adapte votre traitement :

- ▶ le plus souvent, votre maladie ne nécessite pas tous les soins ni l'appel à tous les professionnels de santé cités dans ce guide ;
- ▶ votre médecin peut éventuellement ajouter à votre traitement des actes et prestations qui ne figurent pas sur cette liste et qu'il estime nécessaires, avec l'accord du médecin conseil de l'Assurance maladie.

* Glossaire en page 8.

1. Celle-ci est disponible sur simple demande auprès de votre organisme d'assurance maladie ou de la Haute Autorité de Santé ou encore, sur les sites internet de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) ou de l'Assurance maladie (www.ameil.fr). Cette liste est actualisée au minimum une fois par an.

Les soins liés à votre maladie sont pris en charge à 100 %

- Le protocole de soins que vous avez signé avec votre médecin vous permet d'être remboursé à 100 % (sur la base du tarif de la sécurité sociale) pour les soins en rapport avec votre maladie de Parkinson.
- Parlez-en à votre médecin traitant, coordinateur de votre prise en charge et de votre suivi.

Qui est l'auteur de ce document ?

La Haute Autorité de Santé, autorité publique indépendante à caractère scientifique créée en 2004.

Elle a pour mission de contribuer au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients et au maintien d'un système de santé solidaire.

Elle assure notamment la promotion des bonnes pratiques et du bon usage des soins auprès des professionnels, des patients et du grand public. C'est à ce titre qu'elle réalise ce guide en coopération avec les professionnels de la santé et les associations de patients directement concernées.

Votre maladie de Parkinson en quelques lignes

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique, dont les causes sont multiples (génétiques, environnementales). Ses mécanismes ne sont pas encore tous clairement expliqués et connus – le mieux connu est la diminution de dopamine* dans le cerveau due à la dégénérescence des neurones qui la produisent. En France, environ 100 000 personnes en sont atteintes.

Ses symptômes moteurs les plus connus sont un tremblement lors des moments de repos, une lenteur des mouvements et une raideur. Parfois s'y associent des troubles aussi divers qu'une fatigue exagérée, des douleurs articulaires, des troubles digestifs, urinaires, de l'odorat, de la parole, de la déglutition, de l'humeur, du sommeil, etc.

Le traitement ne permet actuellement pas d'arrêter l'évolution de la maladie qui tend vers le handicap physique avec perte progressive d'autonomie. Il permet cependant de limiter les symptômes.

Pour bénéficier des avis les plus compétents et de traitements adaptés à vos différents troubles, la prise en charge fait appel aux médecins généralistes, aux médecins neurologues et à des professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, orthophoniste et ergothérapeute). Ses objectifs sont de vous permettre :

- ▶ une meilleure adaptation à l'évolution de votre maladie et à son impact sur votre vie personnelle, sociale et professionnelle ;
- ▶ de minimiser la fréquence de ses complications, en particulier les chutes et les effets secondaires des traitements médicamenteux ;
- ▶ de réduire l'impact sur vos accompagnants proches.

La prise en charge de la maladie de Parkinson

■ À quoi sert le bilan initial ?

Le bilan réalisé lors du diagnostic de votre maladie de Parkinson permet de déterminer le stade d'évolution de votre maladie, et son impact sur votre qualité de vie et celle de votre entourage. Il repose essentiellement sur votre examen clinique² en consultation qui permet de définir de la façon la plus adaptée les traitements à entreprendre et la fréquence de vos consultations de surveillance.

■ Quels sont les professionnels impliqués ?

L'évaluation initiale peut être réalisée par votre médecin traitant, mais dans la mesure du possible, une consultation avec un médecin neurologue est recommandée avant le début du traitement antiparkinsonien.

En fonction des signes de votre maladie, l'avis d'autres spécialistes peut être requis.

■ S'informer et se former sur la maladie

Dès le diagnostic, il est essentiel de bien vous informer sur votre maladie et de bien comprendre ses traitements. Vous pourrez mieux adapter votre organisation quotidienne et ajuster au mieux vos traitements à vos besoins. L'information concerne tout autant vos proches qui seront ainsi en mesure de mieux vous accompagner.

Les associations de patients peuvent vous aider par l'écoute, l'échange d'expériences et d'informations avec d'autres personnes atteintes de la maladie de Parkinson (*contacts page 8*).

² Certains examens complémentaires sont parfois nécessaires selon les circonstances, par exemple lorsque le diagnostic est difficile à établir.

Premières étapes importantes

- Apprendre à vivre avec la maladie de Parkinson.
- Apprendre à connaître sa maladie et à adapter son traitement au quotidien.

Le traitement et l'accompagnement de votre maladie de Parkinson

■ Qui prescrit le traitement ?

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladie de Parkinson fait appel à titre systématique au médecin traitant et au médecin neurologue. Si nécessaire, d'autres médecins spécialistes peuvent être sollicités.

■ Comment bien vous soigner ?

- ▶ Pour un meilleur contrôle possible de vos symptômes, et ainsi pour l'amélioration de votre vie quotidienne :
- ▶ apprendre à reconnaître vous-même les situations qui peuvent déclencher une crise, et les problèmes posés par la maladie ;
- ▶ conserver constamment avec vous les coordonnées des médecins et professionnels paramédicaux à qui vous pouvez vous adresser à tout moment ;
- ▶ respecter la fréquence des consultations conseillées par votre médecin traitant et votre médecin neurologue ;
- ▶ adapter, avec l'aide de votre médecin, les différents traitements, leurs doses et horaires de prise ;
- ▶ en prévenant et/ou dépistant et/ou limitant les effets indésirables des traitements.

■ En quoi consiste le traitement ?

Le traitement médicamenteux consiste essentiellement à compenser le manque de dopamine naturellement présente dans le cerveau à l'aide :

- ▶ la L-dopa, molécule que le cerveau transforme sur place en dopamine, et/ou
- ▶ des agonistes dopaminergiques, dont l'action remplace celle exercée par la dopamine en se fixant sur ses récepteurs cérébraux.

Le choix de chaque médicament par votre médecin se fait en fonction de votre âge, de la durée d'évolution de votre maladie et du degré de gêne fonctionnelle. Si le traitement par L-dopa est nécessaire, il sera retardé au maximum du fait de certains de ses effets secondaires (mouvements anormaux). La neurochirurgie stéréotaxique*, avec mise en place d'une stimulation cérébrale profonde, peut vous être proposée en fonction du stade d'évolution de votre maladie.

■ Soins complémentaires

- La prise en charge médicale de votre maladie peut faire appel à différents soins :
- ▶ La kinésithérapie et l'orthophonie permettent le maintien et/ou la rééducation de la mobilité générale et des possibilités vocales.
 - ▶ L'ergothérapie* permet d'améliorer et de préserver l'autonomie physique en vous adaptant à votre environnement.
 - ▶ Pour vous comme pour vos accompagnants les plus proches, l'accompagnement psychologique par des soignants formés spécifiquement à la maladie est conseillé dès le diagnostic et tout au long de son évolution.

Mieux vivre avec votre maladie de Parkinson : l'éducation thérapeutique

■ Pourquoi une éducation thérapeutique ?

L'éducation thérapeutique a pour but de mieux vous faire comprendre les bénéfices de vos traitements, en particulier d'utiliser au mieux vos médicaments :

- ▶ en respectant les prescriptions et les horaires de prise ;
 - ▶ en prévenant et/ou dépistant les éventuels effets secondaires ;
 - ▶ en évitant la prise d'autres médicaments sans avis médical ;
 - ▶ en prenant le réflexe de consulter rapidement en cas :
 - de comportements anormaux, compulsifs et addictifs avec jeux d'argent (loto, grattage, PMU, casinos, etc.), achats inconsidérés, comportements inhabituels et de pratiques sexuelles inaccoutumées pouvant aller jusqu'à un comportement répréhensible (exhibitionnisme),
 - d'ensommeillement soudain qui peut interférer avec votre exercice professionnel (et nécessiter une adaptation du poste de travail, voire un reclassement professionnel) et votre conduite automobile.
- Elle concerne donc aussi votre entourage immédiat.

■ L'éducation thérapeutique vous forme :

- ▶ aux règles d'hygiène de base à respecter ;
- ▶ à l'intérêt de la pratique d'une activité physique, intellectuelle comme sociale régulière et adaptée à vos préférences et à vos possibilités personnelles ;
- ▶ à l'adaptation éventuelle de votre alimentation suite à une vie plus sédentaire ;
- ▶ aux moyens pour faciliter votre vie quotidienne, habillement et déplacements, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de votre domicile ;
- ▶ si nécessaire, à l'adaptation de votre lieu d'habitation.

Être un patient bien informé, c'est :

- être convaincu de la possibilité d'avoir une qualité de vie satisfaisante grâce aux médicaments ;
- respecter le rythme des prises des médicaments ;
- savoir reconnaître les signes de début d'une complication ou d'une aggravation ainsi que les situations favorisant ces états ;
- comprendre l'importance d'adapter ses activités et son mode de vie à son état de santé.

La surveillance de votre maladie de Parkinson

- **En quoi consiste la surveillance ?**
 - ▶ À rechercher des facteurs aggravants ou l'association d'une autre affection si votre maladie devient difficile à contrôler.
 - ▶ Selon les symptômes et la survenue éventuelle d'effets indésirables de votre traitement, à adapter votre traitement, en étroite collaboration avec votre médecin traitant et votre médecin neurologue.
 - ▶ À poursuivre votre éducation thérapeutique et celle de vos accompagnants proches.
- **Qui et quand consulter ?**
 - ▶ Respectez la fréquence des consultations de votre médecin traitant et/ou votre médecin neurologue :
 - au minimum tous les 3 mois chez votre médecin traitant en l'absence de problèmes particuliers et/ou de complications ;
 - au minimum tous les 6 mois chez votre médecin neurologue.
 - ▶ Consultez, dans les meilleurs délais, en cas d'aggravation de votre maladie ou de survenue de complications.
 - ▶ Pratiquez de manière continue la kinésithérapie en cas de réduction importante de votre activité et/ou de perte d'autonomie.

Glossaire

■ **Dopamine**
La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé par certains neurones dits dopaminergiques. Ceux-ci sont localisés dans des centres nerveux précis du cerveau intervenant dans la commande de la motricité. La diminution de dopamine dans l'encéphale, due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques, est responsable des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

■ **Ergothérapie**
Mode de rééducation fondé sur l'exercice d'une activité artistique ou manuelle. Elle s'adresse à des personnes ayant un handicap moteur, sensoriel ou neuropsychologique. Son objectif est de permettre au patient de récupérer ou d'acquérir une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle.

■ **Neurochirurgie stéréotaxique**
Elle repose sur l'utilisation d'un système de contention et de repérage (cadre stéréotaxique) fixé sur le crâne du patient, qui permet la localisation et la définition de la région cérébrale à traiter. Ce cadre sert ensuite, au cours de l'opération, de guide aux électrodes

pour atteindre la zone à traiter (cf. « Stimulation cérébrale profonde »).

■ **Protocole de soins**
Demande de prise en charge à 100 % concernant les soins et traitements liés à votre maladie. Il est établi par votre médecin traitant puis signé par le médecin conseil de l'Assurance maladie, et vous est remis. (Cf. le guide de l'Assurance maladie « La prise en charge de votre affection de longue durée »).

■ **Stimulation cérébrale profonde**
C'est une intervention de neurochirurgie stéréotaxique, reposant sur l'implantation d'électrodes dans des structures cérébrales profondes. Ces électrodes sont alimentées par un stimulateur électrique implanté sous la clavicule. Cette technique est une alternative à la chirurgie lésionnelle. Elle s'adresse à une population restreinte de patients en échec thérapeutique.

■ **Système nerveux autonome**
Il est constitué des nerfs et ganglions nerveux qui gèrent les fonctions automatiques de régulation (par opposition aux fonctions « conscientes »). C'est le système qui innerve les viscères (estomac, intestin, vessie, cœur, poumons).

Pour en savoir plus

■ **Après de la Haute Autorité de Santé**

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade-de-France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Site internet : www.has-sante.fr

■ **Après de l'Assurance maladie**
Site internet : www.amefi.fr
Votre caisse d'assurance maladie

■ **Après des associations de patients**

Association France Parkinson
37 bis, rue La Fontaine
75016 Paris

Tél. : 01 45 20 22 20
Fax : 01 40 50 16 44

E-mail : infos@franceparkinson.fr

Site internet : www.franceparkinson.fr

Fédération française des groupements parkinsoniens

34, route de Carrières
78400 Chatou

Tél./Fax : 01 30 53 20 29

E-mail : ffg.asso@free.fr

Site internet : <http://gpiidf.free.fr>

Association MEDIAPARK

5, place Puvis de Chavannes
69006 Lyon

Tél. : 04 78 93 09 08

E-mail : association_mediapark@wanadoo.fr

Site internet : www.parkmedia.org

■ **Après de l'INPES**

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

42, boulevard de la Libération
93203 Saint-Denis Cedex

Site internet : www.inpes.sante.fr

■ **Après de la ligne Santé Info Droits**

Numéro d'appel : 0 810 004 333

(appel anonyme et confidentiel, prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel, de 14 h à 20 h le mardi et jeudi ; de 14 h à 18 h le lundi, mercredi et vendredi)

■ **Après de la ligne Droits des Malades Info**

Numéro d'appel : 0 810 51 51 51

(appel anonyme et confidentiel, prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel, de 14 h à 20 h du lundi au vendredi)

Essentiel d'un suivi adapté à vos besoins

- Consultation régulière chez votre médecin traitant et/ou votre médecin neurologue.
- Poursuite de l'éducation thérapeutique.
- Maîtrise du maniement des traitements médicamenteux.
- Poursuite de la rééducation.

ANNEXE 14 : Episode dépressif majeur (190)

Critères DSM-IV

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (pleure...). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (hypothyroïdie...).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisa

ANNEXE 15 : Caractère impulsif

Critère de Whiteside et Lynam (230)

On retrouve quatre dimensions principales de l'impulsivité :

- l'urgence : mesure de la tendance à exprimer de fortes réactions, souvent en association avec un contexte émotionnel intense,
- le manque de persévérance : difficulté à rester concentré sur une tâche et à résister aux pensées ou souvenirs intrusifs,
- le manque de préméditation : fait de ne pas prendre en compte les conséquences d'un acte avant de s'y engager
- la recherche de sensations : tendance à rechercher l'excitation et l'aventure.

Définition du DSM-IV (190)

Chapitre « Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité :

- A Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée,
- B. A souvent du mal à attendre son tour,
- C. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

ANNEXE 16 : Auto-évaluation de l'impulsivité BIS-11 (231)

Barratt impulsive Scale

Instructions : Les gens agissent et réfléchissent différemment devant des situations variées. Ce questionnaire a pour but d'évaluer certaines de vos façons d'agir et de réfléchir.				
Lisez chaque énoncé et NOIRCISSEZ LE CERCLE APPROPRIÉ situé à droite de l'affirmation.				
Répondez vite et honnêtement.	RAREMENT/JAMAIS	OCCASIONNELLEMENT	SOUVENT	PRESQUE TOUJOURS
1. Je prépare soigneusement les tâches à accomplir.....	④	③	②	①
2. Je fais les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
3. Je me décide rapidement.....	①	②	③	④
4. Je suis insouciant.....	①	②	③	④
5. Je ne fais pas attention.....	①	②	③	④
6. Mes pensées défilent très vite.....	①	②	③	④
7. Je programme mes voyages longtemps à l'avance.....	④	③	②	①
8. Je suis maître de moi.....	④	③	②	①
9. Je me concentre facilement.....	④	③	②	①
10. Je met de l'argent de côté raisonnablement.....	④	③	②	①
11. Je ne tiens pas en place aux spectacles ou aux conférences.....	①	②	③	④
12. Je réfléchis soigneusement.....	④	③	②	①
13. Je veille à ma sécurité d'emploi.....	④	③	②	①
14. Je dis les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
15. J'aime réfléchir à des problèmes complexes.....	④	③	②	①
16. Je change d'emploi.....	①	②	③	④
17. J'agis sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
18. Réfléchir sur un problème m'ennuie vite.....	①	②	③	④
19. J'agis selon l'inspiration du moment.....	①	②	③	④
20. Je réfléchis posément.....	④	③	②	①
21. Je change de logement.....	①	②	③	④
22. J'achète les choses sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
23. Je ne peux penser qu'à un problème à la fois.....	①	②	③	④
24. Je change de loisir.....	①	②	③	④
25. Je dépense ou paye à crédit plus que je ne gagne.....	①	②	③	④
26. Lorsque je réfléchis d'autres pensées me viennent à l'esprit....	①	②	③	④
27. Je m'intéresse plus au présent qu'à l'avenir.....	①	②	③	④
28. Je m'impatiente lors de conférences ou de discussions.....	①	②	③	④
29. J'aime les "casse-têtes".....	④	③	②	①
30. Je fais des projets pour l'avenir.....	④	③	②	①

Difficultés de planification : items 1, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 18, 27, 29.

Impulsivité motrice : items 2, 3, 4, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 25, 30.

Impulsivité cognitive : items 5, 6, 9, 11, 20, 24, 26, 28.

ANNEXE 17 : Définition et inventaire des troubles du SDD (119)

Comportements	Critères	Définitions
Jeu	Jeu pathologique DSM-IV-TR [8]	A. Pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes : 1. Préoccupation par le jeu 2. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré 3. Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu 4. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu 5. Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dépressive 6. Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent pour jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes 7. Ment à sa famille ou à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu 8. Commet des actes illégaux, tels que la falsification, fraudes, vols ou détournements d'argent pour financer la pratique du jeu 9. Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu 10. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu B. La pratique du jeu n'est pas mieux expliquée par un épisode maniaque
	Problème de jeu [8]	Identique au jeu pathologique sans les critères 3-4
Hypersexualité	Voon <i>et al.</i> [123]	A. Pensées sexuelles ou comportements excessifs, ou contraste atypique avec l'état prémorbide caractérisés par au moins 1 des critères suivants : 1. Préoccupation inadaptée avec pensées sexuelles 2. Besoin inapproprié ou excessif de sexe envers l'époux (se) ou le (la) partenaire 3. Promiscuité inhabituelle 4. Masturbation compulsive 5. Appels sur des lignes de téléphone rose ou visionnage de supports pornographiques 6. Paraphilies B. Comportement qui existe depuis au moins 1 mois C. Comportement à l'origine d'au moins une des caractéristiques suivantes : 1. Souffrance marquée 2. Efforts répétés du contrôle des pensées ou du comportement infructueux ou caractérisés par une détresse ou une anxiété 3. Coût en temps 4. Interférence significative avec le fonctionnement social ou professionnel D. Comportement qui ne survient pas exclusivement lors d'épisodes hypomaniaques ou maniaques
Achats compulsifs	McElroy <i>et al.</i> [140]	A. Pensées inadaptées centrées sur des achats ou du shopping manifestées sous forme d'impulsions ou de comportements qui : 1. Sont vécus comme irrésistibles, intrusifs, et /ou sans utilité 2. Conduisent à des achats fréquents, plus nombreux que nécessaires, sans forcément d'utilité et peuvent monopoliser la personne plus longtemps par rapport à ce qu'elle avait prévu d'y consacrer comme temps B. Présence d'une souffrance, d'une perte de temps, avec conséquences sur le fonctionnement social ou professionnel, ou problèmes financiers C. Comportement qui ne survient pas exclusivement lors d'épisodes hypomaniaques ou maniaques
Trouble alimentaire compulsif	<i>Binge-eating</i> DSM-IV-TR	Épisodes récurrents de boulimie, en l'absence d'un recours régulier aux comportements compensatoires inappropriés caractéristiques de la boulimie
	Trouble alimentaire compulsif Nirenberg <i>et al.</i> [7]	Prise alimentaire incontrôlable d'une importante quantité de nourriture qui excède ce qui est nécessaire pour atteindre la satiété
Punding	Fernandez <i>et al.</i> [141]	Fascination intense caractérisée par des comportements plus ou moins complexes, répétitifs, excessifs non orientés vers un but. Ces comportements peuvent consister en des actions peu complexes, telles que le rangement de papiers ou de sacs à mains, le classement de boîtes, ou des actions plus complexes, comme des activités de loisir (jardinage, peinture), l'écriture ou l'utilisation excessive de l'ordinateur
Usage compulsif de la dopamine (syndrome de dysrégulation hédoniste homéostatique)	Giovannoni <i>et al.</i> [1]	A. Diagnostic clinique de maladie de Parkinson L-dopa-sensible B. Besoin d'augmenter excessivement la médication dopaminergique par rapport à ce qui est requis pour le contrôle des symptômes moteurs C. Usage pathologique malgré la présence de troubles comportementaux sévères et de dyskinesies induites par le traitement D. Conséquences sociales ou professionnelles E. Apparition d'un état de dépendance avec la réduction des dosages

DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé ; MP : maladie de Parkinson.

ANNEXE 18 : Echelle QUIP (142)



Parkinson's Toolkit

Parkinson's Disease Impulsive-Compulsive Disorders Questionnaire (QUIP)

Completed by:	<input type="checkbox"/> Patient	<input type="checkbox"/> Informant	<input type="checkbox"/> Investigator
Informant:	<input type="checkbox"/> Patient only	<input type="checkbox"/> Informed other*	<input type="checkbox"/> Both
Time frame:	<input type="checkbox"/> Past 6 months	<input type="checkbox"/> Since PD onset	<input type="checkbox"/> Pre-PD onset

***If completed by an informed other, answer questions based on your understanding of the patient**

IMPULSE CONTROL DISORDERS

1. Do you or others think you have an issue with gambling, sexual behavior, buying, or eating (causing distress to you or others, or causing problems in your social, personal, financial or work life)? Answer for all four behaviors listed below. "Y"=yes, "N"=no.

Gambling (such as casinos, internet gambling, lotteries, scratch tickets, sports, slot or poker machines, or betting among friends) ___ Y ___ N

Sexual behavior (such as making sexual demands on others, promiscuity, prostitution, change in sexual orientation, masturbation, internet or telephone sexual activities, or pornography) ___ Y ___ N

Buying (such as buying excessively or too much of the same thing) ___ Y ___ N

Eating (such as eating larger amounts or different types of food than in the past, more rapidly than normal, until feeling uncomfortably full, or when not hungry) ___ Y ___ N

2. Do you think a lot about gambling, sex-related activities, buying, or eating (such as having trouble keeping thoughts out of your mind, or feeling guilty about the thoughts or related behaviors)?

Gambling	___ Y ___ N
Sexual behavior	___ Y ___ N
Buying	___ Y ___ N
Eating	___ Y ___ N

ANNEXE 19 : Punding Questionnaire (135)

Questionnaire: Punding in Parkinson's Disease

Please answer all questions as best you can.

Do you have any hobbies or pastimes?

If yes, when did you become interested in your hobby (years)?

How do you feel when you are engaged with your hobby, or, why do you do it?

Do you find your hobby soothing? calm? fascinating?

Are you driven to it in response to obsession? fear? anxiety?

How many hours per day do you spend on your hobby?

Do you sometimes spend excessive amounts of time on your hobby?

Do you ever do it if you can't sleep at night (e.g., between midnight and 5:30 AM)?

Have you ever missed a whole night's sleep because of it?

Are you easily distracted when you are engaged with your hobby?

How do you feel when you are interrupted when you are engaged with your hobby (i.e., do you ever get angry or upset? Do you "go off"?)?

Are you interested in your hobby only when "on" or when you are "on" and "off"?

Do you make much of a mess when you are pursuing your pastimes or hobbies?

Do you have difficulties in finishing projects?

How many hours per day do you spend on the following?

Cleaning/tidying

Do-it-yourself

Gardening

Collecting things

Repairing/dismantling, e.g., computers, television, radios, apomorphine pump (If yes, were you able to put them back together?)

Sorting, e.g., papers, through drawers/handbag

On the computer

What is your past occupation?

When did you retire and why?

Do you use rescue medications?

If yes, how often per day and do you ever use them after 11:00 PM or before 6:00 AM?

Insomnia—How many hours do you sleep per night on average? If you cannot sleep, do you ever get up and continue with your pastime or hobby?

Do you spend excessive amounts of money or money on unnecessary things for your hobby or pastime?

Do you gamble? Have you ever gambled and lost too much money?

Has your libido changed with the introduction of medications for Parkinson's disease?

ANNEXE 20 : Echelle ECMP – Grille d’entretien et cotation (129)

Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson

Grille d’entretien

Nom :
Date :
Age :
Profession :
Durée MP :

Cotation : 0 = absent ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = marqué ; 4 = sévère
0 1 2 3 4 Antécédents

Traitement :

Pour chaque partie de l’évaluation : Poser la première question générale (en caractère gras), laisser le patient s’exprimer, puis poser les questions sur les points que le patient n’a pas abordés spontanément. Les séries de questions sont à poser si la réponse du patient à la question générale permet de soupçonner des changements dans le domaine évalué. Elles représentent un guide pour l’entretien et permettent d’aborder et d’évaluer les points essentiels à la cotation. La formulation des questions est adaptable à chaque patient et à chaque examinateur. La période évaluée couvre le mois précédent, ceci peut être formulé dans la question ou selon le cas à faire préciser après la réponse du patient.

Les petites “cases” au début de chaque question sont à cocher lorsque la réponse du patient va dans le sens de ce que l’on évalue.

Dans la mesure du possible, l’échelle sera remplie au cours d’un entretien avec le patient seul.

I - EVALUATION AFFECTIVE ET EMOTIONNELLE

1) Humeur dépressive (*les troubles du sommeil, la perte de poids, la réduction de l’activité et les troubles de l’attention sont à prendre en compte uniquement s’ils sont dus à une symptomatologie dépressive*)

- Comment va le moral, depuis un mois ?

- Vous sentez-vous triste ou découragé presque toute la journée ?
- Est-ce que vous pleurez souvent parce que vous êtes triste ?
- Avez-vous moins de plaisir ou moins d’intérêt à réaliser vos activités quotidiennes ?
- Vous sentez-vous fatigué sans raison (même quand vous êtes bien au niveau moteur) ?
- Avez-vous moins confiance en vous, ou l’impression de ne plus vous aimer ?
- Vous sentez-vous constamment pessimiste face à l’avenir ?
- Pensez-vous être coupable de quelque chose, honteux, cette sensation existe presque tous les jours ?
- Avez-vous perdu du poids ?
- Avez-vous des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) et ce presque tous les jours ?
- Avez-vous des difficultés pour vous concentrer, être attentif et ce presque tous les jours ?
- Vous arrive t-il de penser que vous préféreriez ne plus vivre ?
- Avez-vous des idées de suicide ? Avez-vous des projets précis pour mettre fin à vos jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période similaire ?
- Et au début de votre MP (même avant le diagnostic) ?

2) Humeur hypomaniaque ou maniaque

- Depuis un mois, vous vous sentez plutôt en pleine forme ?

- Vous sentez vous plus joyeux, plus excité que d'habitude ?
- Avez vous constamment envie de parler, de rire ?
- Pensez vous que tout est possible pour vous et que vous pouvez réaliser de grandes choses ?
- Dormez vous moins que d'habitude sans être fatigué ?
- Avez-vous aussi l'impression d'avoir beaucoup d'idées constamment dans votre esprit ?
- Avez-vous du mal à vous concentrer ?
- Avez vous du mal à maintenir une certaine retenue vis-à-vis des gens que vous ne connaissez pas ?
- Avez-vous dépensé beaucoup plus d'argent que d'habitude ces derniers temps, ou fait des choses inhabituelles pour vous ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période identique ?

3) Anxiété

- Depuis un mois, êtes-vous plus anxieux ?

- Etes-vous plus anxieux, inquiet ?
- Beaucoup plus ? Tout le temps ?
- Vous sentez-vous inquiet pour tout, même des petites choses qui ne vous inquiétaient pas avant ?
- Est-ce que le moindre changement dans vos habitudes, ou les imprévus, vous rendent inquiet ?
- Est-ce qu'il vous arrive de "paniquer" tellement vous vous sentez inquiet, angoissé ?
- Est-ce que vous ressentez parfois, votre coeur qui se met à battre très fort et très vite, tout à coup ?
- Vous arrive t-il d'avoir l'impression de ne plus pouvoir respirer ?
- D'avoir peur de mourir ?
- Avez-vous eu par le passé des périodes où vous étiez particulièrement anxieux ?

4) Irritabilité-Agressivité

- Depuis un mois, est-ce que vous vous énervez facilement ?

- Vous sentez vous facilement énervé, tendu, à cran ?
- Vous sentez vous plus irritable que d'habitude ?
- Plus coléreux que d'habitude ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve particulièrement irritable ?
- Dans ces moments vous est-il arrivé d'insulter votre entourage ?
- Ou de vous en prendre physiquement aux personnes autour de vous ?
- Dans ces moments de tension vous est-il arrivé de jeter, de dégrader des objets... ?
- Pouvez vous vous maîtriser ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

5) Hyperémotivité

- Depuis un mois, pleurez-vous plus facilement qu'avant pour des choses tristes ou gaies ?

- Avez-vous facilement les larmes aux yeux ?
- Cela vous arrive-t-il, plus qu'avant, en regardant un film ?
- Cela vous arrive-t-il plus qu'avant quand vous parlez de choses personnelles (famille) ?
- Cela vous arrive-t-il dans n'importe quelles circonstances ?
- Cela vous gêne-t-il tous les jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période où vous étiez hyperémotif ?

6) Symptômes psychotiques :

- Les traitements peuvent entraîner des manifestations bizarres comme des hallucinations, des visions anormales... Ce dernier mois, cela vous est-il déjà arrivé ?

Hallucinations

- Voyez-vous des choses, des personnes, des objets, que vous êtes le seul à voir ?
- Entendez-vous des sons, des bruits, des musiques que vous êtes le seul à entendre ?
- Sentez-vous des odeurs que vous êtes le seul à sentir ?
- Ressentez-vous dans votre bouche des goûts bizarres, inhabituels ?
- Avez-vous l'impression de sensations bizarres au niveau corporel, par exemple : impression que l'on vous touche, ou qu'il y a quelqu'un derrière vous ou près de vous alors que vous ne voyez personne ?
- Est-ce que ces manifestations vous font peur ?
- Lorsque cela vous arrive est ce que vous pensez que c'est réel ?
- Et maintenant, est-ce que vous pensez toujours que c'est réel ?

Eléments délirants

- Etes-vous devenu plus méfiant envers les gens ?
- Avez-vous tendance à penser que les gens vous veulent du mal, que l'on vous espionne ou que l'on complotte contre vous ?
- Avez-vous l'impression que la relation avec votre conjoint a changé (jalousie) ?
- Avez-vous l'impression que l'on vous parle à travers les médias (TV radio...) ?
- Avez-vous des idées que votre entourage considère comme étranges ou en dehors de la réalité (possession, grandeur, hypocondriaque...) ?
- Est-ce que ces manifestations vous inquiètent ?
- Pensez-vous que cela est possible ?
- Avez-vous déjà par le passé, perçu ce type de manifestations ?

II – FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE

- Durant ce dernier mois, est-ce que vos habitudes de vie, vos loisirs, vos envies ont changé?

Comportement

- Etes vous aussi actif qu'avant ?
- Avez-vous du mal à commencer de nouvelles activités ou à les maintenir ?
- Faites-vous les choses spontanément sans les autres ?
- Etes-vous le plus souvent motivé ?

Cognition

- Etes-vous intéressé par de nouvelles activités, pour acquérir de nouvelles connaissances?
- Avez-vous autant d'intérêt qu'avant dans ce que vous faites ?
- Etes-vous aussi curieux qu'avant ?
- Vous exprimez vous autant qu'avant avec votre entourage ?

Emotion

- Lorsque quelque chose de positif arrive, êtes-vous heureux autant qu'avant ?
- Etes-vous autant enthousiaste qu'avant ?
- Avez-vous toujours autant de plaisir à faire des choses ?
- Avez-vous toujours autant d'envie de faire des choses ?
- Par le passé, avez-vous déjà traversé une période identique ?

III - FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON / OFF)

- Depuis un mois, est-ce que votre humeur, votre moral, votre caractère changent selon votre état moteur ?

(on, bonne phase et off, mauvaise phase, s'assurer d'abord que le patient ressent des fluctuations motrices puis l'aider à différencier ce qui est purement moteur et ce qui est « psychique »)

1) ON :

- Ressentez-vous un changement de votre humeur dans les bonnes phases, quand les médicaments font leur effet ?

- Vous sentez-vous plus joyeux ? plus bavard ? plus dynamique ?
- Vous sentez-vous parfois trop joyeux ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve trop excité ?
- Avez-vous plein d'idées et d'envies dans la tête ?
- Est-ce que vous avez du mal à ordonner, à contrôler toutes ces pensées, ses idées ?
- Est-ce que vous montrez plus facilement vos désirs, vos sentiments ?
- Est-ce que vous faites des choses pas habituelles, même déraisonnables ?
- Est-ce que votre entourage vous fait des reproches ?
- Vous sentez-vous plus irritable ? plus impatient ?

2) OFF :

- Et quand vous êtes dans les mauvaises phases, comment vous sentez-vous ?

- Ressentez-vous une grande fatigue, une fatigue psychique ?
- Ressentez-vous de la tristesse ?
- Est-ce que vous avez tendance à voir tout en noir ?
- Est-ce que vous pleurez facilement ?
- Vous sentez-vous anxieux ? irritable ?
- Est-ce que vous avez peur ?
- Avez-vous l'impression de ne plus pouvoir respirer, d'étouffer, l'impression que vous allez mourir ?
- Est-ce que vous préférez être seul dans ces moments-là ?
- Ou au contraire, vous ne supportez pas d'être seul ?
- Avez-vous du mal à avoir une activité (compatible avec les troubles moteurs) ?
- Avez-vous du mal à penser à des choses à faire, à avoir des idées ?
- Est-ce que vous avez du mal à trouver agréables des choses qui vous font plaisir habituellement ?
- Avez-vous du mal à vous concentrer, à réfléchir ?

IV - COMPORTEMENT HYPERDOPAMINERGIQUES

- La maladie de parkinson, mais aussi les médicaments antiparkinsoniens peuvent modifier certaines choses dans votre caractère ou vos façons de faire. Avez-vous remarqué de tels changements ?

1) Sommeil : hyperactivité nocturne

(Seules les questions sur l'hyperactivité nocturne sont à prendre en compte pour la cotation)

Durée sommeil (moy heures/nuit) :

- Comment dormez-vous, depuis 1 mois ?

- Dormez-vous moins que d'habitude ?
- Avez-vous du mal à vous endormir ?
- Vous réveillez-vous trop tôt le matin ?
- Vous réveillez-vous durant la nuit ? Plusieurs fois ?
- Si oui arrivez-vous à vous rendormir ?

- Le matin avez-vous l'impression d'être reposé ?
- Avez-vous durant votre sommeil, des cauchemars ou des rêves agités ?
- Avez-vous des hallucinations avant de vous endormir ou au moment où vous réveillez ?

- Lorsque vous vous réveillez pendant la nuit que faites vous ?

- Vous restez couché ?
- Vous vous levez ?
- Vous avez des occupations ? manger, cuisiner, ordinateur, internet, bricolage, ménage, créativité....
- Avez-vous le sentiment d'avoir suffisamment dormi ? Vous vous sentez en pleine forme ?
- Est-ce que vous aimez ces nuits où vous dormez peu ?
- Combien de temps restez vous occupé par vos activités pendant la nuit ?
- Par le passé avez-vous déjà connu les mêmes difficultés de sommeil ?

2) Somnolence diurne

- Et dans la journée, depuis un mois, avez-vous tendance à vous endormir alors que vous ne le souhaitez pas ?

- Vous endormez-vous plus facilement que d'habitude, après le repas, devant la TV ?
- Somnolez vous si vous n'avez rien à faire ou si vous êtes seul ?
- Vous endormez-vous dans des situations inhabituelles (conversation, au volant, à table) ?
- Ces troubles existent-ils régulièrement ?
- Ont-ils des conséquences dangereuses sur votre quotidien (accidents, oublis...) ?
- Cela vous gêne-t-il dans vos activités de la journée, dans vos relations avec les autres ?
- Par le passé avez-vous déjà connu ce type de difficultés ?

3) Comportement alimentaire

Poids actuel :

Poids "de forme" :

- Depuis un mois, vos habitudes alimentaires, votre appétit ont ils changé ?

- Avez-vous plus d'appétit ?
- Avez-vous plus souvent, tout le temps, envie de manger ?
- Avez-vous souvent envie de "grignoter" ?
- Vous levez vous la nuit pour manger ?
- Avez-vous pris du poids ?
- Avez-vous spécifiquement envie de certains aliments (sucrés.. chocolat...) ?
- Avez-vous récemment mangé de grandes quantités d'aliments en moins de 2 heures, sans pouvoir vous arrêter ?
- Avez-vous déjà par le passé, eu ce type de manifestations ?

4) Créativité

- Depuis un mois, avez-vous des passions ? Etes-vous un peu artiste ? (écriture, poésie, peinture, sculpture, théâtre...)

- Vous inventez, vous créez, de nouvelles choses, de nouveaux objets ?
- Etes-vous très productif ? avez-vous toujours de nouvelles idées ?
- C'est une activité nouvelle ? Depuis MP ou déjà avant MP ?
- Consacrez vous beaucoup de votre temps à cette activité ? plus qu'avant ? tout votre temps ? Pendant la nuit ?
- Cette activité est-elle devenue votre unique centre d'intérêt, votre seule préoccupation ?
- Continuez vous votre activité, même si cela gêne votre entourage ?
- Avez-vous laissé de côté d'autres activités habituelles pour celle là ?
- Est-ce seulement un loisir ou plus que ça ? (exposition, vente, publication...)

- Pouvez-vous vous en passer, sans problème ?
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez très créatif ?

5) Bricolage

- Depuis un mois, êtes-vous plus bricoleur ? Qu'est ce que vous aimez faire ?

- Est-ce que vous passez beaucoup de temps à ces activités ? Tout votre temps ?
- Avez-vous encore le temps pour vous intéressez à autre chose ? (famille, amis...)
- Est-ce que c'est une véritable passion ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'y travailler aussi pendant la nuit ?
- Est-ce que vous y pensez sans arrêt ?
- Est-ce que vous en parlez tout le temps et à tout le monde ?
- Etes-vous efficace dans ce que vous faites ou avez-vous du mal à vous organiser ?
- Est ce que vous entreprenez plusieurs choses à la fois ?
- Est ce que votre entourage vous fait des reproches sur vos activités de bricolage ? (trop de temps, trop de projets, désordonné, inefficace...)
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez hyperbricoleur ?

6) Punding

- Depuis un mois, avez-vous une activité préférée ? Que vous faites tous les jours ?

- Avez-vous tendance à faire et à refaire toujours la même chose ?
- Y a-t-il une raison pour refaire toujours la même chose ?
- Réalisez vous cette activité avec plaisir ?
- À votre avis, consacrez vous trop de temps à cette même activité ?
- Avez-vous du mal à vous en passer ?
- Est-ce que vous arrivez à finir quelque chose dans le cadre de cette activité ?
- Avez-vous l'impression que cette activité finalement ne sert à rien ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

7) Comportement à risque (vitesse en voiture, sports extrêmes, bricolages sans sécurité....)

- Depuis un mois, êtes-vous d'un naturel plus téméraire ?

- Pratiquez vous des activités à risque ? Comme avant ou plus ?
- Prenez vous plus de risques que d'habitude ?
- Recherchez vous régulièrement de nouvelles expériences qui peuvent être dangereuses ?
- Les recherchez vous justement parce que vous trouvez le risque excitant ?
- Recherchez vous toujours de nouvelles sensations ?
- Ces risques peuvent-ils mettre en jeu votre équilibre familial, financier, au pire votre vie ?
- Continuez vous malgré les reproches ou les mises en garde de vos proches ?
- Avez-vous conscience des risques ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

8) Achats compulsifs

- Depuis un mois, êtes-vous devenu plus dépensier qu'avant ?

- Faites-vous plus d'achats que d'habitude ?
- Pensez vous constamment à aller acheter des choses ?
- Pouvez vous vous empêcher d'acheter sans difficultés ?
- Achetez vous des choses qui vous sont utiles, dont vous avez besoin ?
- Ces achats sont-ils source de conflits dans votre couple ou votre famille ?
- Entraînent-ils des problèmes financiers ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'utiliser des stratagèmes pour que votre conjoint ne s'en aperçoive pas ?
- Souffrez vous de ce comportement ?

- Avez-vous déjà commis des actes illégaux pour vous procurer de l'argent pour acheter ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

9) Jeu pathologique

- Depuis un mois, est-ce que vous jouez aux jeux d'argent ?

- Êtes-vous plus préoccupé que d'habitude par le jeu et l'envie de jouer ?
- Jouez-vous de façon raisonnable ? trop ?
- Jouez-vous plus que vos finances ne le permettent ?
- Avez-vous besoin de jouer des sommes croissantes ou de plus en plus souvent pour vous sentir bien ?
- Avez-vous déjà essayé, à plusieurs reprises mais sans succès, d'arrêter de jouer ?
- Mentez-vous à votre entourage par rapport à votre activité de joueur ?
- Avez-vous mis en péril votre travail, ou votre entourage à cause du jeu ?
- Avez-vous fait des dettes pour le jeu ?
- Comptez-vous sur les autres pour les régler ?
- Vous êtes-vous fait interdire de jouer ?
- Vous sentez-vous, tendu, irritable si vous diminuez ou arrêtez de jouer ?
- Avez-vous déjà réalisé des actes illégaux pour avoir de l'argent pour jouer ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

10) Hypersexualité

- Depuis un mois, avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido ?

- Est-ce que l'augmentation de vos besoins pose problème dans votre couple ?
- Êtes-vous attiré par les sites érotiques sur Internet, par les journaux spécialisés ?
- Recherchez-vous de nouveaux partenaires ?
- Avez-vous des demandes inhabituelles ?
- Avez-vous essayé, sans succès de diminuer ou d'arrêter de répondre à ces envies ?
- Ces comportements ont-ils entraînés des conflits au sein de votre couple ?
- Ont-ils entraînés des problèmes judiciaires ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

11) Addiction dopaminergique

- Depuis un mois, comment prenez-vous votre traitement, êtes-vous très rigoureux sur les doses prescrites et les horaires ?

- Vous arrive-t-il souvent de prendre plus que ce qui vous est prescrit ?
- Anticipez-vous la plupart du temps les prises de traitement ?
- Augmentez-vous régulièrement votre traitement malgré les conseils de votre médecin ou les rappels de votre entourage ?
- Faites-vous des réserves de médicaments ?
- En avez-vous toujours dans les poches, dans plusieurs pièces de la maison, dans la voiture ?
- Vous sentez-vous tendu, irritable, si vous ne prenez que les doses prescrites ?
- Continuez-vous à prendre plus que ce qui vous est prescrit alors que vous connaissez les risques d'un surdosage ?
- Vous est-il arrivé de falsifier des ordonnances ou de demander une prescription à plusieurs médecins pour avoir plus de médicaments ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

Fonctionnement sur le mode appétitif

- Si on résume... durant ce dernier mois, vos habitudes de vie, vos loisirs, vos envies ont changé....

Comportement

- Vous avez du mal à rester sans rien faire ?
- Est-ce que vous faites les choses une par une ou alors plusieurs choses à la fois ?
- Est-ce que vous avez l'impression de ne pas avoir le temps de faire tout ce que vous voulez faire ?
- Etes-vous organisé dans ce que vous faites ?
- Etes-vous efficace dans vos activités, votre travail ?
- Faites-vous des activités qui dépassent vos capacités (intellectuel, organisation...)?
- Est-ce que votre entourage trouve que vous êtes trop actif ?

Cognition

- Vous avez toujours des idées, des projets en tête ?
- Vous êtes plus créatif, plus inventif ?
- Est-ce que vous aimez plaisanter, rigoler, faire des blagues ?

Emotion

- Etes-vous plus excité, plus enthousiaste, que de coutume / vos projets, vos activités ?
- Etes-vous plus démonstratif, plus affectueux que d'habitude ?
- Vous recherchez du plaisir, de la satisfaction dans tout ce que vous faites ?
- Par le passé, avez-vous déjà traversé une période identique ?

Cotations

0 = absent ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = marqué ; 4 = sévère

Période évaluée : le mois précédent l'entretien

I - EVALUATION PSYCHIQUE

1) Humeur dépressive :

Les troubles du sommeil, de l'appétit, la perte de poids, la réduction de l'activité et les troubles de l'attention sont à prendre en compte uniquement s'ils sont dus à la symptomatologie dépressive.

Humeur dépressive sévère : le patient est constamment très triste et découragé. Il ne fait plus rien.

Il se plaint de troubles du sommeil et de l'appétit tous les jours. Il a perdu du poids. Il est très pessimiste, n'a plus confiance en lui ou en l'avenir et a des idées suicidaires exprimées et élaborées.

Humeur dépressive marquée : la plupart du temps, le patient se sent fortement triste et découragé.

Il ne fait que le strict minimum. Le plus souvent, il dort mal, et a moins d'appétit. Il a perdu du poids.

Il est pessimiste pour l'avenir. Il n'a pas d'idées suicidaires.

Humeur dépressive modérée : souvent, le patient se sent triste et découragé. Il a réduit ses activités. Régulièrement, il dort mal ; il a perdu du poids. Il a encore quelques projets pour l'avenir.

Humeur dépressive légère : parfois, le patient se sent légèrement triste ou découragé. Le sommeil, ou l'appétit sont perturbés ponctuellement. Il arrive à maintenir son quotidien.

Absence d'humeur dépressive : le patient ne se sent ni triste, ni découragé. Il n'a pas de difficultés dans sa vie quotidienne.

2) Humeur hypomaniaque ou maniaque

Symptomatologie hypomaniaque sévère : le patient présente constamment une élation de l'humeur avec une tachypsychie et des idées mégalomaniaques. Il est impossible de suivre sa conversation. Il présente tout le temps, des troubles du comportement, avec un important retentissement au niveau de son fonctionnement social. Il ne dort pratiquement plus, sans être fatigué.

Symptomatologie hypomaniaque marquée : la plupart du temps, le patient présente une élation de l'humeur marquée et il est très difficile de suivre son discours. Son comportement est inhabituel. Il dort moins que d'habitude sans être fatigué.

Symptomatologie hypomaniaque modérée : le patient est souvent jovial et familier ; son discours est difficile à suivre, mais reste adapté. Souvent, il dort moins que de coutume.

Symptomatologie hypomaniaque légère : parfois, le patient est légèrement jovial et un peu familier. Parfois, il dort moins bien.

Absence de symptomatologie maniaque ou hypomaniaque : le patient est calme et adapté, son sommeil est inchangé.

3) Anxiété

Anxiété sévère : le patient est constamment anxieux, inquiet pour la moindre chose, il a peur de tout et envisage toujours le pire dans le présent et dans l'avenir. Il est régulièrement sujet à des crises de panique. Les efforts pour le rassurer sont infructueux.

Anxiété marquée : la plupart du temps, le patient est inquiet pour des choses sans importance, il a un sentiment d'angoisse et parfois de panique difficile à contrôler, mais il peut être rassuré.

Anxiété modérée : le patient a souvent des inquiétudes exagérées ou injustifiées. Il se sent souvent anxieux, mal à l'aise et appréhende certaines situations banales.

Anxiété légère : le patient se sent plus facilement anxieux et inquiet qu'avant dans les situations inhabituelles ou pour les événements imprévus.

Absence d'anxiété : le patient n'est pas plus anxieux qu'avant.

4) Irritabilité, agressivité

Irritabilité, agressivité sévères : le patient est constamment agressif et violent, verbalement et physiquement. Il ne peut se limiter. Problèmes légaux possibles.

Irritabilité, agressivité marquées : la plupart du temps, le patient présente une hétéro agressivité verbale et physique. Il ne peut se maîtriser qu'avec difficultés et une aide extérieure.

Irritabilité, agressivité modérées : souvent, le patient s'énervé et répond verbalement. Il n'y a pas d'intervention physique, mais il peut être menaçant. Il arrive encore à se maîtriser seul.

Irritabilité, agressivité légères : parfois, après de nombreuses sollicitations, le patient peut s'emporter verbalement, mais il va rapidement se maîtriser et cherchera à quitter le lieu du conflit.

Irritabilité, agressivité absente : le patient se maîtrise et il ne s'énervé que lors de circonstances exceptionnelles.

5) Hyperémotivité

Hyperémotivité sévère : le patient a tout le temps les larmes aux yeux, en toutes circonstances et pour la moindre émotion. Gêne sociale considérable, arrêts des contacts.

Hyperémotivité marquée : la plupart du temps, le patient a les larmes aux yeux d'une manière qu'il juge excessive, quelque soit la nature des stimulus. A cause de cela, il a réduit ses contacts.

- Hyperémotivité modérée** : le patient à régulièrement les larmes aux yeux à l'évocation d'éléments douloureux ou heureux. Cela, le gêne dans ses relations, mais il les maintient.
- Hyperémotivité légère**: le patient à quelques fois les larmes aux yeux à l'évocation de souvenirs très douloureux ou très heureux. Pas de gêne sociale.
- Absence d'hyperémotivité**: le patient parle de tout sans gêne.

6) Symptômes psychotiques

- Symptômes psychotiques sévères** : le patient décrit tout le temps, des manifestations hallucinatoires et délirantes très intenses. Il y adhère totalement et pense que tout cela est possible. Son comportement est constamment étrange et inadapté.
- Symptômes psychotiques marqués** : le patient décrit avoir la plupart du temps, des hallucinations ou des éléments délirants marqués. Il en reconnaît le caractère anormal et est inquiet, mais ne critique pas totalement ces symptômes. En raison de ces manifestations, il présente très souvent des troubles du comportement.
- Symptômes psychotiques modérés** : le patient évoque avoir souvent des hallucinations ou des éléments délirants d'intensité modérée. Il critique ces troubles et est un peu inquiet. Son comportement est souvent modifié du fait de ces manifestations.
- Symptômes psychotiques légers** : Le patient rapporte quelques manifestations très ponctuelles, délirantes ou hallucinatoires de faible intensité, dont il reconnaît le caractère anormal. Ces manifestations n'ont pas de conséquences sur son comportement.
- Absence de symptômes psychotiques**: le patient n'a pas d'élément délirant ou de manifestation hallucinatoire.

II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE

- Apathie sévère** : le patient est constamment indifférent à tout ce qui l'entoure et rien ne lui fait plaisir. Il n'a plus aucun centre d'intérêt. La stimulation de l'entourage est inefficace
- Apathie marquée** : la plupart du temps, le patient s'intéresse beaucoup moins aux choses, y compris à ses activités de loisirs habituelles, même si on le stimule. Il n'exprime pratiquement plus de désirs.
- Apathie modérée** : souvent, le patient est moins intéressé par ses activités habituelles, moins curieux. Il reste cependant stimulant et éprouve du plaisir si on l'encourage.
- Apathie légère** : parfois, le patient est moins motivé par ses activités habituelles. Il continue cependant à avoir, selon les situations, des envies et de l'intérêt pour ce qu'il fait.
- Absence d'apathie** : le patient n'a rien changé dans ses activités et ses centres d'intérêt.

III - FLUCTUATIONS NON-MOTRICES (ON / OFF)

1) ON

- ON non-moteur sévère** : le patient est constamment euphorique, logorrhéique, ludique, hyperactif et désordonné dans sa pensée et ses activités.
- ON non-moteur marqué** : la plupart du temps, le patient est euphorique, logorrhéique, ludique, hyperactif. Il a du mal à être organisé dans ses envies et ses activités. Il peut cependant être « calmé ».
- ON non-moteur modéré** : le patient se sent régulièrement heureux, bavard et très dynamique. Il est absorbé par ses activités et ses projets mais a conscience du caractère "artificiel" de ces modifications.
- ON non-moteur léger** : le patient se sent souvent heureux, a envie de parler et de s'activer, mais sans modifications importantes du comportement

Absence de ON non-moteur: le patient a une humeur et un comportement normal et conforme à son état antérieur.

2) OFF

OFF non-moteur sévère : le patient ne supporte pas du tout ses phases off. Il est constamment triste, angoissé, a peur de mourir (jusqu'à faire des crises de panique), il ne supporte pas de rester seul, il ne parle plus (si ce n'est de sa souffrance), ne peut plus réfléchir, ne peut rien faire, rien ne lui fait plaisir ni ne le distrait.

OFF non-moteur marqué : la plupart du temps, le patient est triste, pessimiste et anxieux, n'a plus envie de rien faire. Il est complètement accaparé par ses troubles moteurs, difficilement accessible à autre chose.

OFF non-moteur modéré : le patient est souvent triste et anxieux, n'est pas actif, il attend mais peut être accessible à autrui ou à autre chose et arrive à se détourner de sa détresse par des stimulations externes.

OFF non-moteur léger : le patient se sent parfois légèrement triste et anxieux, a moins envie de parler, a tendance à s'isoler, mais peut prendre plaisir à des activités que sa motricité lui permet de faire (par ex : ordinateur, lecture...).

Absence de OFF non-moteur : le patient attend la fin du off moteur tranquillement en s'occupant à des activités que sa motricité lui permet ou il en garde au moins l'envie.

IV - COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES

1) Sommeil –Hyperactivité nocturne

Dans la cotation ne prendre en compte que l'hyperactivité nocturne

Hyperactivité nocturne sévère : le patient ne dort plus, ne se couche plus et passe ses nuits à des activités (bricolage, créativité, grignotage...).

Hyperactivité nocturne marquée : le patient ne dort que quelques heures par nuit. Il est debout est actif le reste de la nuit.

Hyperactivité nocturne modérée : le patient passe une partie de la nuit à ses activités mais dort au moins 4/5 h par nuit.

Hyperactivité nocturne légère : le patient se couche plus tard ou se lève plus tôt pour satisfaire son besoin d'activités solitaires (tranquille quand tout le monde dort).

Hyperactivité nocturne absente : le patient dort toute la nuit, se recouche et se rendort rapidement s'il doit se lever.

2) Somnolence diurne

Somnolence diurne sévère : dans la journée, le patient s'endort tout le temps et n'importe où, même s'il est dans un contexte stimulant (par ex : parler à quelqu'un). Ces troubles ont un retentissement majeur sur sa vie quotidienne (sécurité incluse).

Somnolence diurne marquée : la plupart du temps, le patient s'endort dans des lieux inadaptés (par ex : lieux publics), dès qu'il n'est plus très stimulé. De ce fait, il a du interrompre plusieurs activités pour limiter les risques.

Somnolence diurne modérée : le patient s'endort souvent, dans des lieux ou des circonstances inadaptés, dès qu'il est seul. Il a du changer quelques habitudes pour limiter les conséquences de sa somnolence.

Somnolence diurne légère : le patient s'endort parfois, plus facilement que d'habitude mais uniquement après le repas ou devant la TV. Cependant, il n'a pas changé ses habitudes.

Absence de somnolence diurne : le patient ne s'endort ou ne somnole jamais dans la journée (sauf sieste volontaire).

3) Comportement alimentaire

- Modification sévère du comportement alimentaire** : le patient a constamment envie de manger, il mange n'importe quand, même la nuit, sans limite. Il peut utiliser des moyens pour masquer ses excès alimentaires.
- Modification marquée du comportement alimentaire** : la plupart du temps, le patient mange beaucoup plus que d'habitude (fréquence et/ou quantité).
- Modification modérée du comportement alimentaire** : le patient mange souvent plus que d'habitude (fréquence et/ou quantité).
- Modification légère du comportement alimentaire** : le patient mange quelques fois, un peu plus que d'habitude (grignotage...).
- Absence de modification du comportement alimentaire** : le patient n'a pas changé ses habitudes alimentaires.

4) Créativité

- Créativité "sévère"** : tous les jours et même la nuit, le patient s'adonne à une activité artistique de manière exclusive. Il en oublie son quotidien habituel et réalise cette activité même aux dépens de son entourage.
- Créativité marquée** : la plupart du temps, le patient s'adonne à une activité artistique. Il ne laisse que très peu de place pour d'autres activités, malgré les remarques de son entourage.
- Créativité modérée** : souvent, le patient consacre environ la moitié de son temps à sa nouvelle activité créatrice. Il arrive à bien se modérer sur les conseils de son entourage et maintient d'anciennes activités.
- Créativité légère** : parfois, le patient pratique, sur une courte durée, une nouvelle activité artistique, sans « sacrifier » ses occupations habituelles.
- Absence de créativité** : aucune nouvelle participation à une activité artistique.

5) Bricolage

- "Bricolage" sévère** : tous les jours et même la nuit, le patient "bricole". Ses activités et projets de bricolage occupent constamment son esprit, il en oublie son quotidien habituel et réalise ses activités même aux dépens de son entourage. Il est désorganisé et désordonné.
- "Bricolage" marqué** : la plupart du temps, le patient "bricole". Il ne laisse que très peu de place pour d'autres choses, malgré les remarques de son entourage.
- "Bricolage" modéré** : le patient se consacre à ses activités de bricolage mais arrive à se modérer à la demande de son entourage.
- "Bricolage" léger** : le patient a tendance à passer plus de temps que d'habitude à bricoler mais sans « sacrifier » ses occupations habituelles et sa famille.
- Absence de "Bricolage"** : le patient s'occupe à des activités de bricolage, sans excès.

6) Punding

- Punding sévère** : le patient consacre tout son temps à une activité répétitive, non productive et sans plaisir, mais dont il ne peut absolument pas se passer. Toute interruption entraîne de la part du patient, une colère, une agitation.
- Punding marqué** : le patient consacre la plupart de son temps à une activité répétitive, sans plaisir et non productive. Il a du mal à s'en passer.
- Punding modéré** : le patient pratique souvent une activité répétée, sans plaisir, et non productive. Il arrive à s'en passer sur de courtes périodes.
- Punding léger** : le patient consacre ponctuellement du temps à une activité répétée, sans plaisir et sans intérêt, dont il peut se passer sur de longues périodes.
- Absence de Punding** : le patient à un emploi du temps organisé et équilibré.

7) Comportement à risque

Comportement à risque sévère : dans son quotidien, le patient se met tout le temps en danger (grave). Il le fait par choix et ce malgré les avis défavorables de son entourage. Il est constamment en recherche de nouvelles sensations et expériences.

Comportement à risque marqué : la plupart du temps, le patient se met consciemment dans des situations très risquées. Il est très souvent en recherche de nouvelles sensations, malgré les conseils de son entourage.

Comportement à risque modéré : le patient a souvent des conduites à risque modérées. Il recherche les nouvelles expériences, mais arrive à se limiter sur les conseils de son entourage.

Comportements à risque léger : le patient a occasionnellement des conduites à risque faibles, mais il ne recherche pas de nouvelles expériences.

Comportement à risque absent : le patient ne prend aucun risque.

8) Achats compulsifs

Achats compulsifs sévères : le patient éprouve constamment un besoin incontrôlable d'acheter, auquel il répond à chaque fois. Il poursuit ce comportement aux dépens de tout le reste (famille, amis, travail) malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences financières encourus. Actes illégaux possibles.

Achats compulsifs marqués : la plupart du temps, le patient éprouve un besoin incontrôlable d'acheter auquel il cède pratiquement à chaque fois. Ces achats réduisent le temps consacré à ses proches, son travail... Malgré une situation financière très difficile, il n'a jamais commis d'actes illégaux pour se procurer de l'argent pour acheter, mais peut user de mensonges ou de ruses.

Achats compulsifs modérés : le patient éprouve souvent un besoin incontrôlable d'acheter. Il réussit parfois à ne pas le faire sur des courtes périodes. Sa situation financière est « tendue ». Il maintient quand même des relations sociales et personnelles.

Achats compulsifs légers : le patient fait parfois quelques achats irréflechis, ou inutiles, dont il n'était pas coutumier, mais il peut s'arrêter pendant de longues périodes. Sa vie quotidienne n'est pas modifiée. Sa situation financière reste équilibrée.

Absence d'achats compulsifs : le patient prévoit pratiquement toujours ses achats, compare les prix et ne dépasse pas son budget. Il n'achète pas plus de superflu que d'habitude.

9) Jeu pathologique

Jeu pathologique sévère : le patient ne peut s'empêcher de jouer de manière quotidienne. Le jeu est son seul centre d'intérêt. Malgré des conséquences financières, personnelles et professionnelles graves, il continue ses comportements. Il a déjà commis des actes illégaux pour se procurer de l'argent pour jouer.

Jeu pathologique marqué : le patient joue la plupart du temps. Il s'arrête de jouer au prix d'une importante souffrance. Il ne consacre qu'un temps très réduit à sa vie personnelle et professionnelle. Il a des dettes et peut mentir, mais il ne commet pas d'actes illégaux.

Jeu pathologique modéré : le patient joue souvent, mais il peut interrompre ce comportement, sans trop de difficulté sur de courtes périodes. Il maintient difficilement son travail, ses relations sociales. Sa situation financière est difficile.

Jeu pathologique léger : le patient joue à l'occasion, arrête sans difficulté cette activité mais jamais de manière définitive. Son comportement n'a pas de conséquences sur son quotidien

Absence de jeu pathologique : le patient ne va pas dans les lieux de jeux. Si l'occasion se présente, il mise une petite somme et ne rejoue pas.

10) Hypersexualité

Hypersexualité sévère : le patient est constamment préoccupé par les choses sexuelles, avec nouvelles pratiques. Il ne pense qu'à ça. L'arrêt de ces comportements est impossible et ce malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences. Problèmes de santé et problèmes légaux possibles.

Hypersexualité marquée : la plupart du temps, le patient est préoccupé par les choses sexuelles, avec augmentation marquée de relations sexuelles et/ou recherche de nouvelles pratiques. Ces comportements peuvent être interrompus sur de très courtes périodes, mais au prix d'une grande détresse pour le patient. Pas de problème judiciaire, mais conséquences dans sa vie personnelle.

Hypersexualité modérée : souvent, le patient recherche des relations sexuelles, ou de nouvelles expériences, mais arrive à interrompre ses pratiques. Il essaie de limiter les risques et les conséquences de ces conduites.

Hypersexualité légère : le patient recherche un peu plus de relations sexuelles et parfois de nouvelles pratiques (internet...), mais peut s'en passer. Il maintient son quotidien.

Hypersexualité absente : le patient a un intérêt pour le sexe que son conjoint et lui estiment normal.

11) Addiction dopaminergique

Addiction dopaminergique sévère : le patient augmente constamment ses doses et la fréquence de ses prises et ce malgré une parfaite connaissance des risques encourus. Il ne peut interrompre son comportement. Des actes délictueux sont possibles (falsifications d'ordonnances, plusieurs médecins...)

Addiction dopaminergique marquée : la plupart du temps, le patient augmente la fréquence et la quantité du traitement pris par rapport aux prescriptions médicales. Il ne peut s'arrêter qu'au prix de circonstances exceptionnelles entraînant une angoisse massive. Il n'y a pas d'actes délictueux.

Addiction dopaminergique modérée : souvent, le patient augmente les doses ou la fréquence de ses comprimés et se sent tendu et anxieux s'il ne peut pas. Il essaie cependant de limiter son comportement du fait des risques et des recommandations de son entourage.

Addiction dopaminergique légère : le patient augmente souvent son traitement pour des circonstances particulières (ex : soirées entre amis...)

Addiction dopaminergique absente : le patient respecte à la lettre son ordonnance et demande toujours l'avis du médecin, avant de changer son traitement.

Fonctionnement sur le mode appétitif

Mode appétitif sévère : le patient agit constamment dans la passion et la recherche du plaisir, avec hyperactivité désorganisée et/ou déraisonnable, profusion d'idées et de projets parfois irréalistes, état quasi permanent d'excitation.

Mode appétitif marqué : la plupart du temps, le patient est hyperactif, a de multiples intérêts (ou une passion intense) qui occupent son temps et son esprit tout le temps aux dépens des activités quotidiennes et de l'entourage.

Mode appétitif modéré : le patient est souvent hyperactif, passionné, ce qui occupe trop son temps et son esprit. Il en est conscient.

Mode appétitif léger : parfois, le patient a plus d'envies, de désirs, d'enthousiasme, est plus actif que d'habitude, mais de façon raisonnable

Absence de fonctionnement sur le mode appétitif : le patient n'a pas d'augmentation de ses activités, de ses intérêts...

ANNEXE 21 : Echelle ECMP – Conseils de passation (129)

ECMP : Présentation et conseils d'utilisation

L'ECMP est un guide d'entretien. Cet outil permet de cadrer, de structurer l'entretien et de passer en revue de façon systématique tous les troubles de l'humeur et du comportement spécifiques aux patients parkinsoniens, qu'ils soient dus à la maladie elle-même ou au traitement dopaminergique.

- **Pré requis** : connaissance de la MP et des troubles comportementaux induits par la maladie et par les traitements.

- **Matériel** : Un livret guide d'entretien avec des questions type
Un livret de cotation

- **Présentation** : L'ECMP est divisée en 4 parties.

La partie I : Evaluation psychique, évalue :

1) L'humeur dépressive : tristesse, découragement, pessimisme, idées suicidaires...

On cote l'humeur dépressive.

!/ A l'apathie, les troubles du sommeil, de l'appétit, la perte de poids, les troubles de l'attention ne se cotent pas ici, sauf si l'on est certain qu'ils sont dus à la symptomatologie dépressive.

!/ Un patient qui pleure n'est pas forcément dépressif. Les pleurs peuvent être l'expression d'un trouble du contrôle émotionnel [à coter dans : 4) Hyperémotivité].

2) L'humeur hypomaniaque

3) L'anxiété

4) L'irritabilité-agressivité

5) L'hyperémotivité : trouble du contrôle des émotions

!/ A bien différencier des pleurs de tristesse [à coter dans 1) Humeur dépressive].

6) Les troubles psychotiques : hallucinations, délires

!/ L'humeur dépressive ou hypomaniaque, l'anxiété, l'irritabilité – agressivité peuvent exister uniquement dans une condition motrice (OFF ou ON) chez les patients fluctuants, et dans ce cas ne sont pas cotées dans cette partie mais dans la partie III- Fluctuations non motrices.

La partie II : Fonctionnement sur le mode apathique évalué :

L'apathie, que ce soit au niveau du comportement c'est-à-dire de l'action (réduction de l'activité), au niveau cognitif (perte d'intérêt, manque de curiosité...), ou au niveau émotionnel (perte de l'enthousiasme, de l'envie, du plaisir...).

La partie III : Fluctuations non-motrices évalué

L'état psychique (humeur et comportement) associé à la condition motrice OFF ou ON chez les patients fluctuants. C'est-à-dire l'effet de la MP elle-même (en condition OFF) et l'effet psychique du traitement dopaminergique (en condition ON).

!/ \ Il faut s'assurer que le patient a réellement des fluctuations motrices. Il faut s'assurer aussi que pour le patient les « mauvaises périodes » sont bien les OFF, car pour certains, les ON avec dyskinésies importantes sont aussi des mauvais moments. Il faut tenir compte de la sévérité du OFF moteur (par exemple un patient avec des blocages sévères et des douleurs, qui n'a plus aucune activité n'est pas apathique ! Il est parfois difficile de faire la part des choses...

La partie IV : Comportements hyperdopaminergiques évalué :

L'existence et l'intensité des troubles comportementaux induits par le traitement dopaminergique :

1) Hyperactivité nocturne : temps passé, avec plaisir, à des activités au cours de la nuit.

!/ \ On ne cote pas ici la qualité du sommeil, mais bien l'activité pendant la nuit. Se méfier aussi de l'activité physique qui relève plus du syndrome des jambes sans repos.

2) Somnolence diurne : endormissement involontaire dans certaines situations de la vie quotidienne.

3) Comportement alimentaire : changement d'habitude alimentaire dans le sens d'une augmentation de l'appétit et/ou de comportements de "grignotage" au cours de la journée et de la nuit.

4) Créativité : activité créative nouvelle ou majorée (arts, inventions diverses...).

5) Bricolage : activité(s) de bricolage nouvelle(s) ou majorée(s).

!/ \ Le mot "Bricolage" est pris au sens large du terme (ex : maçonnerie, menuiserie, ... ,couture, cuisine, ménage, décoration, , ordinateur, Internet...). On évalue globalement l'hyperactivité.

6) Punding : activité répétitive et stérile, en général ayant un lien avec une activité antérieure du patient (professionnelle ou autre...).

7) Comportement à risque : prise de risque volontaire, pour l'excitation, le plaisir.

!/ \ Ne sont pas pris en compte ici les prises de risque involontaires dues à un trouble du jugement.

8) Achats compulsifs : “fièvre acheteuse”, achats plus fréquents, quel que soit le type d'achats (magasin, brocante, ... , par correspondance ou Internet)

9) Jeu pathologique : attirance nouvelle ou augmentée pour les jeux d'argent (Casino, grattages, rapido, jeux d'argent sur Internet..., mais aussi achats par correspondance dans le but de gagner un chèque, un cadeau...).

10) Hypersexualité : intérêt accru pour les choses sexuelles, pouvant se révéler par une augmentation du désir ou des relations sexuelles, par la recherche d'autres partenaires ou d'autres types de relations sexuelles, par un intérêt pour les journaux ou les films ou les sites spécifiques, ...

!/ \ Une hypersexualité, augmentation de la libido, n'est pas incompatible avec un trouble de l'érection.

11) Addiction dopaminergique : augmentation du traitement par rapport à la prescription ou aménagement des prises, à la recherche, consciente ou pas, de l'effet psychique dopaminergique.

!/ \ Souvent difficile à mettre en évidence, sans avoir l'avis du neurologue.

Fonctionnement sur le mode appétitif (est le pendant de la partie II : fonctionnement sur le mode apathique) évalué :

Le fonctionnement global du patient dans le sens “recherche de plaisir”.

- Entretien

Durée : 1 h en moyenne

Avec le patient, seul.

Avec le conjoint, seul, si cela est possible et avec l'accord du patient. Un entretien avec le conjoint est même recommandé si l'on a des doutes sur certains points, ce qui est assez fréquent en ce qui concerne le jeu ou les achats pathologiques et l'hypersexualité.

La cotation se fait sur l'état du patient durant le mois précédent l'entretien, en fonction de toutes les informations réunies. Les antécédents sont importants à noter, mais ne sont pas cotés.

- Mode de passation

L'ordre des différentes parties de l'échelle n'est pas un ordre imposé, sauf les questions sur l'humeur qui sont en général une bonne entrée en matière. Il faut laisser le patient parler spontanément de lui, de son moral, de ses activités, des changements d'habitude et de comportement... L'examineur fait

approfondir les points abordés en posant les questions appropriées (les questions type), puis interroge le patient sur les points non abordés spontanément jusqu'à couvrir tous les items de l'ECMP.

/!\ Il est important de se familiariser avec l'échelle avant, car ce mode de passation cherchant à préserver la spontanéité fait que l'on doit sans cesse jongler entre les différents items. La 1^{ière} question, la plus banale « Comment va le moral ? » peut nous entraîner à des schémas d'entretien complètement différents.

Exemples :

1- « Pas terrible » -> humeur dépressive -> anxiété -> apathie...(vraie dépression parkinsonienne)

2- « Pas terrible »-> humeur dépressive, trouble du sommeil -> hyperactivité nocturne -> jeu pathologique -> Hypersexualité... (conflits conjugaux et dépression réactionnelle)

3- « En pleine forme » -> humeur hypomaniaque ->Bricolage -> créativité... (syndrome de dysrégulation dopaminergique)

Les questions type sont des exemples de questions que chaque examinateur s'approprié et adapte, à lui-même et au patient. Dans le livret guide d'entretien, chaque question type est précédée d'un petit carré que l'on coche lorsque la réponse du patient va dans le sens du trouble exploré (et non pas pour signaler que la question a été posée). Ces indications servent à conserver une expression qualitative du trouble.

/!\ Ce ne sont pas toujours les réponses « oui » qui vont dans le sens du trouble exploré et qui doivent être cochées.

- La cotation

5 niveaux de sévérité, de 0 à 4 :

Trouble sévère : 4

Trouble marqué : 3

Trouble modéré : 2

Trouble léger : 1

Absence de trouble : 0

La cotation tient compte de l'intensité, de la fréquence du trouble et de ses répercussions.

Le livret de cotation décrit pour chaque item à quoi correspond chaque degré de sévérité, de 0 à 4.

La cotation pour chaque item est reportée dans la colonne correspondante du tableau récapitulatif figurant sur la 1^{ière} page du livret guide d'entretien.

Dans la colonne de droite, sont notés les antécédents, uniquement à titre informatif.

ANNEXE 22 : Echelle ECMP – Exemple (129)

ECMP: Mr Ik pré-opérateur	0	1	2	3	4
I - EVALUATION PSYCHIQUE					
1) Humeur dépressive					
2) Humeur hypomaniaque, maniaque					
3) Anxiété					
4) Irritabilité, agressivité					
5) Hyperémotivité					
6) Symptômes psychotiques					
II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE					
Mode apathique :					
III – FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON - OFF)					
1) ON					
2) OFF					
IV – COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES					
1) Hyperactivité nocturne					
2) Somnolence diurne					
3) Comportement alimentaire					
4) Créativité					
5) Bricolage					
6) Punding					
7) Comportement à risque					
8) Achats compulsifs					
9) Jeux pathologique					
10) Hypersexualité					
11) Addiction dopaminergique					
Fonctionnement sur le mode appétitif					

post-opérateur	0	1	2	3	4
I - EVALUATION PSYCHIQUE					
1) Humeur dépressive					
2) Humeur hypomaniaque, maniaque					
3) Anxiété					
4) Irritabilité, agressivité					
5) Hyperémotivité					
6) Symptômes psychotiques					
II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE					
Mode apathique :					
III – FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON - OFF)					
1) ON					
2) OFF					
IV – COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES					
1) Hyperactivité nocturne					
2) Somnolence diurne					
3) Comportement alimentaire					
4) Créativité					
5) Bricolage					
6) Punding					
7) Comportement à risque					
8) Achats compulsifs					
9) Jeux pathologique					
10) Hypersexualité					
11) Addiction dopaminergique					
Fonctionnement sur le mode appétitif					

ANNEXE 23 : SCOPA-PC (193)

The proposed questions are used to introduce the psychiatric complications, ask for more details or examples to clarify whether the problem is present or not, and if so, to what degree. The following symptoms can occur due to side-effects of anti-Parkinsonian medication. Did any of the following symptoms occur during the last month? (Ask patient and caregiver).

1. Hallucinations:

Did you perceive (see, hear, feel, smell) things that you knew were not there or that other people didn't perceive? When you perceived it, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch it)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena that were not there, for instance, did (s)he talk to people that were not there? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when (s)he perceived these phenomena?

0. absent

1. mild; complete insight; non-threatening

2. moderate; partial insight; can be convinced; may be threatening

3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression.

2. Illusions and Misidentification of persons:

Did you perceive (see, hear) things differently than they really were (for instance a person instead of a tree, a bug instead of a crumb)? When you perceived them, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch them)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena differently, for instance, did (s)he wave to a tree or picked up a crumb saying it is bug? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when he perceived these phenomena?

0. absent

1. mild; complete insight; non-threatening

2. moderate; partial insight; can be convinced; may be

threatening

3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression.

3. Paranoid Ideation (persecutory and/or jealousy type):

Were you more suspicious or jealous than you should be? (For instance were you convinced that people were having “bad thoughts” about you, that people were stealing from you). Did you wrongfully accuse people? Did these thoughts make you more tense or aggressive? For the caregiver: do you have the impression the patient had ideas that were not true, for instance accused you wrongfully of infidelity? Could you convince him/her that the ideas were false? Did (s)he get aggressive or refused to cooperate because of these ideas?

0. absent

1. mild; associated with suspiciousness

2. moderate; associated with tension and excitement

3. severe; accusations of persons, aggression and/or lack of cooperation (i.e. refusal to eat and/or take medication).

4. Altered dream phenomena:

Did you dream more than you used to? Do you recall vivid or unpleasant dreams? Has someone told you that you moved, talked or screamed while sleeping? Were you aware of having had a dream when you woke up, were you afraid, agitated or confused? For the caregiver: have you noticed that the patient was dreaming? Did (s)he move, talk or scream while sleeping? Was (s)he afraid, agitated or confused when waking up?

0. absent

1. mild; vivid dreams; restless sleep (moving or talking in sleep); may be associated with anxiety

2. moderate; associated with feeling of danger

3. severe; associated with agitation and confusion.

5. Confusion (impaired attention, memory, orientation in time, place or person, or incoherence of speech):

Were you able to think as clearly as you used to? Were you able to concentrate? (on a book or a conversation?)

How was your memory? (Did you forget what you were doing?) How was your orientation? (Did you always know where you were, could you find your way;

did you know what day/month it was or whether it was morning or evening; did you always know who a familiar person was). How coherent was your speech (Did you sometimes stop when talking because you couldn't focus on the topic or made an illogical switch to another subject?) For the caregiver: do you have the impression the patient had difficulties with concentration, memory, orientation or speech?

0. absent

1. mild; mildly impaired awareness of environment or mildly impaired attention; may have some problems with memory, orientation, or incoherence of speech

2. moderate; considerably impaired awareness of environment; impaired attention; may have considerable problems with memory, orientation, or incoherence of speech

3. severe; unaware of environment, unable to focus, sustain, or shift attention; may have severe problems with memory, orientation, or incoherence of speech.

6. Sexual Preoccupation:

Did you dream or think more about sex or did your sex drive increase? Did you get angry or aggressive when your desires couldn't be fulfilled? For the caregiver: do you have the impression the patient is more occupied by sexual thoughts or that his/her sex drive has increased? Did (s)he get angry or aggressive when his/her desires couldn't be fulfilled?

0. absent

1. mild; increased sexual thoughts, dreams

2. moderate; increased demand for sexual activity

3. severe; violent sexual impulsiveness.

7. Compulsive behaviour (shopping/gambling):

Are your thoughts more occupied by a desire to shop or gamble? Did you spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult to control your thoughts or behaviour? Did this behaviour lead to financial problems or problems in daily life? For the caregiver: Do you have the impression the patient thought more about shopping or gambling? Did (s)he spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult for him/her to control the thoughts or behaviour? Did this behaviour lead to financial problems or problems in daily life?

0. absent

1. mild; mildly increased thoughts or time spent shopping or gambling, some control over thoughts and behaviour, no financial problems

2. moderate; increased time or money spent by shopping or gambling, hard to resist, disturbs daily life
3. severe, extreme time and money spent by shopping or gambling/financial problems, unsuccessful to control, severe problems in daily life.

ANNEXE 24: Associations de patients parkinsoniens

Association France Parkinson

4, rue Bonnet 75016 Paris

01 45 20 22 20

www.franceparkinson.fr

Association des Groupements de Parkinsoniens de la Loire (AGPL)

4, rue Etienne Mimard 42000 Saint-Etienne

04 77 74 19 56

www.agpls.fr

Comité d'Entente et de Coordination des Associations de Parkinsoniens (CECAP)

18, rue de la rencontre 22940 Saint-Julien

02 96 42 02 35

www.gp29.org

Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens (FGPL)

7, rue Nicolas Larbaud 03200 Vichy

02 48 72 12 29

www.parkinson.monespace.net

Franche-Comté Parkinson

Foyer Les Cèdres – 2, rue Kepler 25000 Besançon

03 81 57 22 55

www.fcparkinson.medicalistes.org

ANNEXE 25 : Fiches d'aide au dialogue pour le pharmacien



**Votre maladie
de Parkinson**

**Depuis que vous prenez
votre traitement,
vous ou votre entourage
avez remarqué que:**

- ✓ Vous effectuez des dépenses excessives et déraisonnées ?
- ✓ Vous jouez de manière inconsidérée (casino, jeux de grattage, courses, jeux sur internet) ?
- ✓ Vous mangez plus et/ou plus souvent ?
- ✓ Vous avez des besoins/envies sexuelles plus importants ?
- ✓ Vous semblez avoir des TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs) ?
- ✓ Vous avez des conduites qui vous mettent en danger ?
- ✓ Vous avez envie d'augmenter les doses de votre traitement ?
- ✓ Vous consacrez tout votre temps ou votre attention à une activité particulière? Vous vous sentez frustré quand vous n'effectuez pas cette activité ?
- ✓ Votre rythme quotidien est modifié, vous vous couchez beaucoup plus tard ? Vous avez tendance à être hyperactif ?
- ✓ Vous consacrez moins de temps à votre famille, vos amis, votre travail ?



**Si vous répondez OUI
à une de ces questions
Venez en parler à votre pharmacien**

**Votre maladie
de Parkinson**

**Conduite à tenir en cas de
troubles addictifs**

Votre traitement vous apporte de la dopamine
responsable du plaisir, de la récompense, des addictions

Elle peut vous pousser à agir de façon anormale
CONTRE VOTRE VOLONTE OU VOTRE RAISON

Ces comportements peuvent avoir de graves conséquences
personnelles, familiales et professionnelles

Une modification simple de votre traitement
peut stopper ces symptômes

**DECULPABILISEZ et parlez-en
à votre entourage, votre pharmacien,
votre médecin...**



Les effets addictifs possibles avec votre traitement

Votre traitement peut vous pousser, malgré votre volonté à :

- ✓ Jouer de manière inconsidérée à des jeux d'argent (casino, courses, jeux à gratter, jeux sur internet...),
- ✓ Effectuer des achats inutiles, coûteux et répétitifs,
- ✓ Manger de manière compulsive, surtout du sucré,
- ✓ Avoir des désirs sexuels inhabituels,
- ✓ Avoir envie de consommer votre traitement au-delà de la posologie prescrite par votre médecin,
- ✓ Présenter d'importantes variations de votre humeur, telle qu'une alternance de périodes d'euphorie et de panique,
- ✓ Etre obnubilé par une occupation qui obsède vos pensées

**En cas de tels troubles du comportement,
Venez en parler à votre pharmacien**

ANNEXE 26 : Fiche ANSM de signalement-patient d'évènement(s) indésirable(s) lié à un médicament et guide d'utilisation (221)



SIGNALEMENT-PATIENT D'EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) LIE(S) A UN MEDICAMENT

Conformément aux articles 34 et 36 à 43 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette fiche. Par ailleurs, toute personne concernée par ce signalement dispose, auprès du CRPV territorialement compétent, d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable, c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue, que vous suspectez d'être liée à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'évènement indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'évènement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit évènement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

MEDICAMENT SUSPECTE ¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT ¹

¹ : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'évènement indésirable et de son évolution :

Date des 1^{ères} symptômes de l'évènement indésirable (jj/mm/aa) |_|_|_|_|_|_|_|_|

Délai d'apparition : après la 1^{ère} utilisation du produit suspecté : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)
ou après la dernière utilisation : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)

Durée de l'évènement indésirable : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)

Evolution : Guérison Si oui, préciser la date : |_|_|_|_|_|_|_|_| Séquelles Non rétabli Autre :

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi,...) :
 NON OUI ; préciser :

S'il s'agit d'un nouveau-né, le médicament a été pris :
 par le nouveau-né par la mère durant la grossesse par la mère lors de l'allaitement

PERSONNE AYANT PRESENTE L'EFFET INDESIRABLE

Nom : Prénom :
Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_| (jj/mm/aa) Age : |_|_|_|_|_| an(s) Sexe : M F
Adresse :
Code Postal : |_|_|_|_|_| Commune :
E-mail :@..... Téléphone : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

**Formulaire de signalement-patient
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
guide d'utilisation**

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- Nom du médicament suspecté :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médic 500 mg, comprimés*

- N° de lot :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- Mode d'utilisation et dose utilisée :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- Dates de traitement : début et fin d'utilisation

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez a minima la durée d'utilisation.

- Motif de l'utilisation :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie. Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.).

Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

SURNAME : FINESTRE

FIRST NAME : Coralie

TITLE : Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's disease

PLACE AND DATE : Toulouse, December 2, 2013

ABSTRACT

Parkinson's disease, a neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic neurons, has a varied treatment. Drug, only symptomatic treatment, uses primarily levodopa and dopamine agonists whose adverse effects appeared relatively mastered. However, for ten years, were observed less expected effects, such addiction treatment or impulse control disorders grouped under the term "dopamine dysregulation syndrome". They can be explained by a collateral action of dopaminergic therapy on the reward circuit. The detection of this syndrome in Parkinson's patients is essential for its support. This requires a multidisciplinary collaboration in which the pharmacist, by listening and officinal advice plays an important role.

KEY-WORDS : Dopamine Dysregulation Syndrome, Parkinson's Disease, Addiction, Impulse Control Disorders, Dopamine, Reward Circuit

Université Paul Sabatier Toulouse III
Facultés des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 9

Directors of thesis : Docteur FABRE Nelly, Mme SALLERIN Brigitte

NOM : FINESTRE

PRENOM : Coralie

TITRE : Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson

LIEU ET DATE : Toulouse, lundi 02 décembre 2013

RESUME en français

La maladie de Parkinson, affection neurodégénérative caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques, dispose d'un arsenal thérapeutique varié. Le traitement médicamenteux, exclusivement symptomatique, fait essentiellement appel à la levodopa et à des agonistes dopaminergiques dont les effets indésirables semblaient relativement maîtrisés. Cependant, depuis une dizaine d'années, ont été observés des effets moins attendus, à type d'addiction au traitement ou de troubles du contrôle des impulsions, regroupés sous le terme de « syndrome de dysrégulation dopaminergique ». Ceux-ci s'expliquent par une action collatérale du traitement dopaminergique sur le circuit de la récompense. Le dépistage de ce syndrome chez les patients parkinsoniens traités est indispensable à sa prise en charge. Cette dernière nécessite une collaboration multidisciplinaire dans laquelle le pharmacien, par son écoute et ses conseils officinaux, joue un rôle important.

TITRE ET RESUME en anglais : Voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Syndrome de dysrégulation dopaminergique, Maladie de Parkinson, Addictions, Troubles du contrôle des impulsions, Dopamine, Circuit de la récompense

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 9

Directrices de thèse : Docteur FABRE Nelly, Mme SALLERIN Brigitte