



HAL
open science

Étude des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques

Clara Poupardin

► **To cite this version:**

Clara Poupardin. Étude des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03261774

HAL Id: dumas-03261774

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03261774>

Submitted on 16 Jun 2021

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 JUIN 2021

PAR

Mlle Clara POUPARDIN
Né(e) le 18 mai 1994 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : ETUDE DES TROUBLES DU CONTRÔLE
DES IMPULSIONS SOUS AGONISTES
DOPAMINERGIQUES**

THESE ARTICLE

JURY :

Président : Monsieur Stéphane HONORE

Membres : Monsieur Guillaume HACHE, Madame Elodie DAS NEVES

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

A **Monsieur Stéphane Honoré**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

A **Monsieur Guillaume Hache**, je vous remercie d'être mon directeur de thèse. J'ai apprécié votre disponibilité et votre soutien lors de la préparation de cette thèse.

A **Madame Elodie Das Neves**, je te remercie de faire partie de ce jury de thèse et d'être à mes côtés pour cette journée très importante à mes yeux. Merci pour tous tes conseils et ton soutien durant mon apprentissage de 6^{ème} année.

A tous mes collègues de stage et actuels pour le soutien que vous m'avez apporté et vos encouragements.

A **ma famille**, merci pour votre soutien, amour et présence durant toutes ces années.

A **mes parents**, merci de m'avoir donné l'opportunité de faire des études et d'exercer la profession de mon choix.

A **Thibault**, merci pour ta présence et tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

A mes amis,

A **Marine**, mon binôme de cœur. Merci pour nos révisions à la BU, nos fous rires, nos galas, nos soirées... Merci de faire partie de ma vie et pour les liens fort tissés d'amitié qui nous lient aujourd'hui et qui nous lieront à l'avenir.

A **Laëtitia**, mon amie d'enfance depuis 15 ans, merci pour notre amitié indestructible, ton soutien, ta patience, d'avoir été là pour moi et de toujours avoir cru en moi.

A **Sophie**, merci pour tout, merci pour ton soutien, ta bienveillance, tes encouragements, nos délires, notre histoire tout simplement.

A **Victoire et Elodie**, merci pour tous les moments partagés ensemble, d'avoir toujours répondu présentes et pour tous nos bons moments passés ensemble.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
Liste des tables	5
Liste des figures	5
Liste des annexes.....	6
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
I. La maladie de Parkinson	11
I.3. Facteurs de risques	11
I.1. Prévalence	11
I.2. Physiopathologie	12
I.4. Symptômes moteurs	14
I.5. Symptômes non moteurs	15
I.6. Evolution de la maladie.....	17
I.6.1. Apparition des premiers symptômes	17
I.6.2. Phase d'équilibre (« lune de miel »).....	17
I.6.3. Apparition des premières complications motrices.....	18
I.6.4. Phase d'envahissement	18
II. Traitements de la maladie de Parkinson.....	19
II.1. Les anticholinergiques	19
II.1.1. Indications	19
II.2. Les dopaminergiques : La Lévodopa.....	20
II.2.1. Indications	21
II.3. Les dopamino-mimétiques.....	21
II.3.1. Les dopamino-mimétiques indirects	21
II.3.2. Les dopamino-mimétiques directs	22
III. Troubles psychiatriques liés à la maladie de Parkinson	25
III.1. Psychose	25
III.2. Apathie.....	25
III.3 Anxiété.....	26
III.4. Dépression	26
IV. Troubles du contrôle des impulsions.....	27
IV.1 Définition.....	27
IV.1.1. Troubles explosifs intermittents.....	27
IV.1.2 La kleptomanie	28

IV.1.3. Jeu pathologique	28
IV.1.4. La pyromanie	29
IV.1.5. Trichotillomanie	29
IV.1.6. Achats compulsifs.....	29
IV.1.7. Hypersexualité	29
IV.1.8. Addiction à internet	30
IV.1.9. Boulimie	30
IV.2. Trouble du contrôle des impulsions chez les Parkinsoniens	30
IV.2.1. Prévalence des TCI chez les Parkinsoniens.....	31
IV.2.2. Physiopathologie.....	32
IV.2.3. Facteurs de risques.....	34
IV.2.4. Impact des TCI sur les patients et entourage	35
IV.2.5. Prévention et dépistage	38
IV.2.6. Prise en charge	39
V. Troubles du contrôle des impulsions : un risque identifié important des agonistes dopaminergiques	40
V.1. Mesures préventives du risque.....	42
V.1.1. Plan de Gestion des Risques (PGR).....	42
V.1.2. Information des patients.....	45
V.2. Données disponibles	49
V.2.1. Matériel et méthode.....	50
V.2.2. Résultats	51
DISCUSSION	61
CONCLUSION	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXE 1	69
ANNEXE 2	70
ANNEXE 3	71

Liste des tables

- Tableau 1 : Symptômes non moteurs liés à la MP
- Tableau 2 : Agonistes dopaminergiques commercialisés en 2020
- Tableau 3 : Caractéristiques des différents tests de dépistage de TCI
- Tableau 4 : Principaux SOCs recensant le plus d'effets indésirables liés à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques
- Tableau 5 : Nombre de cas de TCI déclarés par agoniste dopaminergique
- Tableau 6 : Comparaison des cas de TCI en fonction des agonistes dopaminergiques en termes de PTs, sexe, âge, devenir de l'effet indésirable

Liste des figures

- Figure 1 : Répartition des différentes voies dopaminergiques
- Figure 2 : Corps de Lewy
- Figure 3 : Triade symptomatique de la MP
- Figure 4 : Evolution de la MP
- Figure 5 : Structure chimique du Trihexyphénidyle
- Figure 6 : Structure chimique du Bipéridène
- Figure 7 : Structure chimique de la Tropatépine
- Figure 8 : Structure chimique du Carbidopa
- Figure 9 : Structure chimique du Bensérazide
- Figure 10 : Structure chimique de la Sélégiline
- Figure 11 : Structure chimique de la Rasagiline
- Figure 12 : Structure chimique de l'Entacapone
- Figure 13 : Structure chimique de la Tolcapone
- Figure 14 : Troubles psychiatriques retrouvés dans la MP
- Figure 15 : Différents types de TCI retrouvés dans la MP
- Figure 16 : Répartition des récepteurs dopaminergiques dans le cortex cérébral

- Figure 17 : Action des récepteurs dopaminergiques en fonction de leur localisation
- Figure 18 : Facteurs de risque des TCI
- Figure 19 : Structure d'un Plan de Gestion de Risque
- Figure 20 : Frise chronologique du cas clinique numéro 1
- Figure 21 : Frise chronologique du cas clinique numéro 2
- Figure 22 : Frise chronologique du cas clinique numéro 3

Liste des annexes

- Annexe 1 : Lettre aux professionnels de santé : Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions
- Annexe 2 : Plaquette informative : Vous ... et vos médicaments dopaminergiques – ANSM
- Annexe 3 : Guide : La prise en charge de votre maladie de Parkinson - HAS

ABREVIATIONS

AFP	Association France Parkinson
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
A.S.B.L	Association Sans But Lucratif
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
BHE	Barrière HématoEncéphalique
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
DHPC	Direct Healthcare Professionnal Communication
EPDA	Association Européenne de la maladie de Parkinson
FFGP	Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
ICOMT	Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl Transférase
IMAO	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
ISRNA	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MARR	Mesures Additionnelles de Réduction du Risque
MP	Maladie de Parkinson
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Comitee

PT	Preferred Terms
PV	PharmacoVigilance
QUIP	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease
QUIP-RS	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale
QUIP-S	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease Short version
RCP	Résumé des Caractéristiques du produit
SNC	Système Nerveux Central
SOC	System Organic Class
TCI	Troubles du contrôle des impulsions

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques et touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans.

Les symptômes de la maladie de Parkinson apparaissent de façon progressive et comprennent des symptômes moteurs et des symptômes non moteurs. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif sur le marché mais principalement des médicaments permettant d'améliorer les symptômes moteurs de la maladie. Même si la symptomatologie de la maladie de Parkinson est principalement motrice, des symptômes non moteurs sont quant à eux aussi à prendre en compte du fait de leur impact sur la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Parmi les symptômes non moteurs, les troubles du contrôle des impulsions y occupent une place importante. Ils sont définis comme étant des comportements lors desquels une personne ne peut résister à la poursuite de conduites répétitives, compulsives ou impulsives. Il existe quatre types de troubles du contrôle des impulsions principalement retrouvés chez les Parkinsoniens que sont l'hypersexualité, les achats compulsifs, le jeu pathologique mais également l'hyperphagie.

Du fait de leur impact sur la qualité de vie des malades, ils sont à prendre en compte et leur prise en charge doit se faire de façon précoce et adaptée en identifiant notamment les patients à risque.

Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention dans la maladie de Parkinson. Il existe deux classes : les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle. Ils sont indiqués dans le traitement des symptômes moteurs et permettent de retarder le recours à la lévodopa à l'origine de fluctuations motrices au long cours. Néanmoins, ils sont à l'origine d'effets secondaires spécifiques tels que les troubles du contrôle des impulsions, qui sont un effet de classe des agonistes dopaminergiques.

L'objectif de ce travail est de décrire le risque de troubles du contrôle des impulsions chez les Parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques.

Pour ce faire, une brève introduction sur la maladie de parkinson sera réalisée, suivie par une description des différents traitements indiqués dans la maladie de Parkinson. Ensuite les troubles psychiatriques et notamment les troubles du contrôle des impulsions liés à cette

maladie seront décrits de façon générale, avant de les placer dans le contexte de la maladie de Parkinson.

Enfin, une caractérisation du risque d'un point de vue de pharmacovigilance suivie d'une description des mesures mises en place afin de prévenir ce risque seront présentées. De plus, une analyse des données issues de la base européenne Eudravigilance a été réalisée afin de décrire les différentes caractéristiques des patients ayant des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques, ainsi qu'une brève revue de la littérature mettant en évidence quelques cas représentatifs.

I. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817, il décrit cette maladie comme une « paralysie tremblante ».

Il s'agit de la maladie neurodégénérative du système nerveux central (SNC) la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer affectant des personnes principalement dans les années postérieures de la vie. La principale caractéristique pathologique de la MP est la mort neuronale par apoptose des cellules dopaminergiques dans la substance noire et la dégénérescence de la voie nigro-striée, ainsi que la présence de corps Lewy (inclusions rondes neuronales, intracytoplasmiques formées par l'alpha-synucléine). La perte progressive des neurones dopaminergiques due à la présence de corps de Lewy dans la pars compacta de la substance noire est à l'origine d'une insuffisance en dopamine entraînant ainsi l'apparition de symptômes moteurs typiques pouvant être accompagnés de troubles cognitifs ainsi que de symptômes non moteurs. Ce sont aussi des manifestations courantes dans la MP qui ont un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients et de leur entourage [1].

I.3. Facteurs de risques

L'origine de la MP serait multifactorielle combinant [6] :

- Des facteurs génétiques : 15% des patients atteints de la MP présentent des mutations (LRRK2, PINK1, SOD2, VPS35, alpha-synucléine...). Il est recommandé pour tout patient âgé de moins de 50 ans de l'interroger sur ses antécédents familiaux.
- Des facteurs environnementaux : habitat en milieu industriel avec une exposition prolongée à des solvants organiques, à des métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), au manganèse (métier de soudeur), ou habitat en milieu rural avec une exposition aux pesticides organochlorés (intérêt des mesures de protection chez les travailleurs agricoles), consommation d'eau de puits).

I.1. Prévalence

La MP est la seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Sa fréquence augmente avec l'âge. En effet, elle est rare avant 50 ans (2 %), plus fréquente vers 65 ans (8%) et très fréquente au-delà de 85 ans (35%). Elle touche les deux sexes avec une incidence qui tend à être 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

En Europe, la prévalence est estimée à 1,6% chez les plus de 65 ans [2].

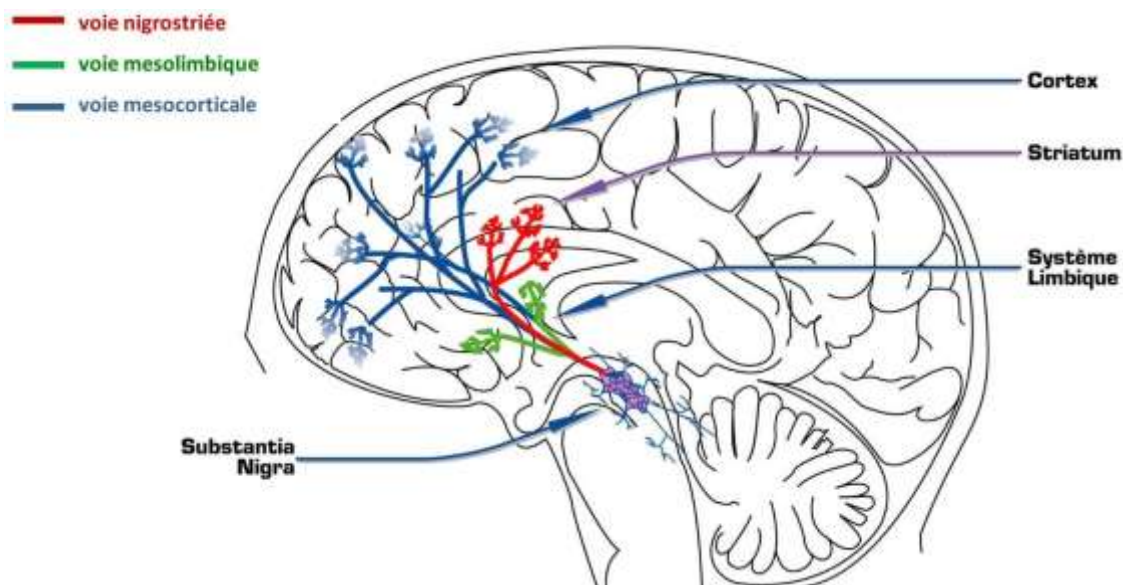
1.2. Physiopathologie

La MP est le résultat d'une diminution de la concentration de dopamine. Le système dopaminergique cérébral se décompose schématiquement en 3 principaux systèmes fonctionnels (Figure 1) :

- Les neurones dopaminergiques originaires de la substance noire (substantia nigra pars compacta) qui se projettent vers le striatum (noyau caudé et putamen) : voie nigrostriée, impliquée dans la coordination de la motricité,
- Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui se projettent vers le système limbique (noyau accumbens, amygdale) : voie mesolimbique, impliquée dans la mémoire et la motivation de nos comportements (circuit de la récompense),
- Les neurones dopaminergiques de l'ATV qui se projettent vers le cortex, en particulier le cortex frontal : voie mésocorticale, impliquée dans la gestion de nos réactions comportementales,
- A noter, une quatrième voie dopaminergique, la voie tubéro-infundibulaire, dont les neurones dopaminergiques se situent dans l'hypothalamus et se projettent dans l'hypophyse et qui influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine.

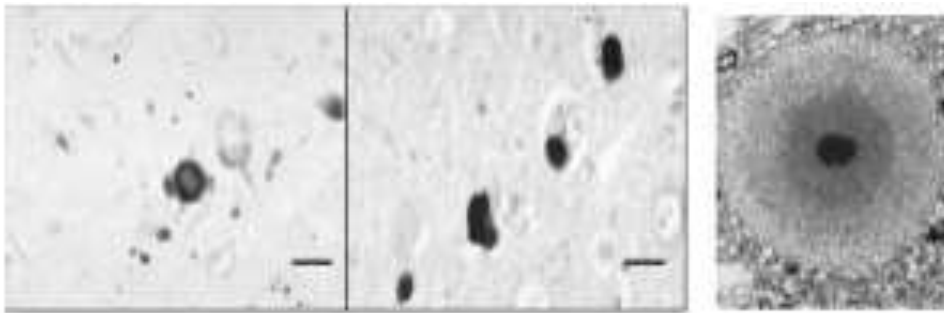
La MP résulte d'une dégénérescence progressive des neurones de la voie dopaminergique nigrostriée entraînant ainsi une déplétion en dopamine dans le striatum.

Figure 1 : Répartition des différentes voies dopaminergiques [3]



La MP fait partie du groupe de pathologies définies comme « synucléopathies » qui sont caractérisées par la présence d'agrégats anormaux de protéines au sein des cellules nerveuses : les « corps de Lewy » (Figure 2). Un des composants principaux des corps de Lewy est la protéine alpha-synucléine. L'alpha-synucléine se trouve en temps normal sous forme soluble. Toutefois dans des conditions pathologiques, elle peut prendre des formes anormales (toxiques), et devenir insoluble formant ainsi des agrégats (corps de Lewy). Des études récentes ont suggéré que les formes toxiques de l'alpha-synucléine peuvent se propager de cellules en cellules contribuant ainsi au processus de mort cellulaire progressif qui caractérise la MP [4].

Figure 2 : Corps de Lewy



Ces corps de Lewy vont se développer d'abord au niveau du tronc cérébral et vont diffuser à d'autres parties du SNC notamment au niveau du diencephale et du cortex cérébral. Ces corps de Lewy sont des inclusions qui se développent à l'intérieur des cellules au niveau du tronc cérébral en particulier au niveau de la **substance noire** du mésencéphale.

La substance noire est une petite composante assimilée aux ganglions de la base dans le mésencéphale. Elle a deux compartiments : la pars compacta et la pars reticulata et c'est au niveau de la pars compacta que vont se développer les premières inclusions pathologiques/les corps de Lewy dans la MP.

La pars compacta est le site de production principal de la dopamine et l'accumulation concomitante de corps de Lewy entraîne ainsi une altération de la production de dopamine, et donc une diminution de sa concentration.

La dopamine est normalement transférée par l'intermédiaire de la boucle nigro-striée dans le striatum afin de réguler le tonus musculaire. Une diminution de la concentration en dopamine va alors entraîner un dysfonctionnement de la régulation du tonus musculaire.

Il est donc difficile pour les patients atteints de la MP de contrôler leurs mouvements, menant à un tremblement, une rigidité, et une bradykinésie, qui sont les symptômes moteurs associés à la MP [5].

I.4. Symptômes moteurs

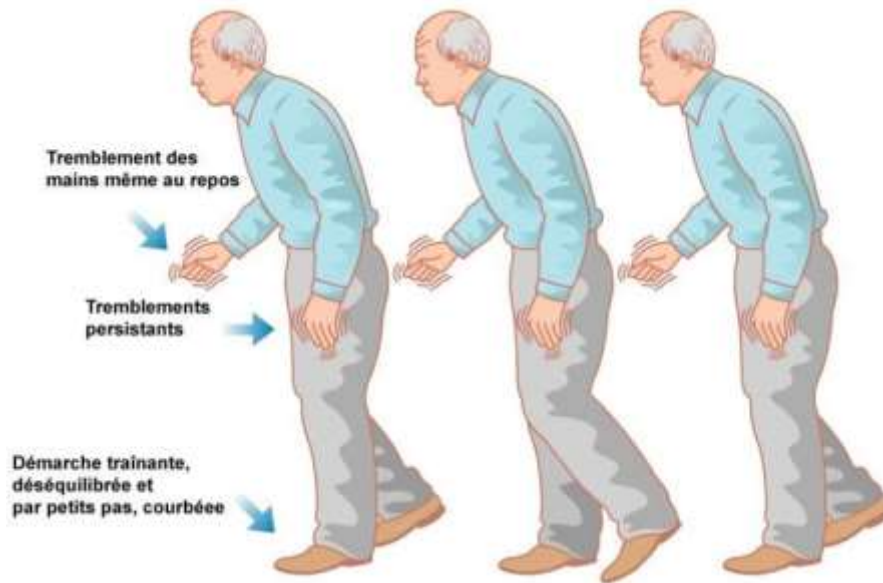
Les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Leur apparition est fonction du niveau de destruction à l'échelle cellulaire et des conséquences sur la production de dopamine, ce qui signifie que les premiers symptômes apparaissent au bout de 50-60% d'atteinte des neurones dopaminergiques striataux. Les premiers symptômes apparaissent de façon unilatérale avec une fatigabilité, une sensation de faiblesse au niveau de la main mais également une propension à trembler de la main et une apparition progressive de micrographie.

Le diagnostic de la maladie repose sur l'existence d'une **triade symptomatique** de symptômes qui sont essentiellement moteurs (Figure 3) :

- **Akinésie** (difficulté d'initiation du mouvement), bradykinésie (lenteur du mouvement) ou hypokinésie (pauvreté du mouvement),
- **Rigidité de type plastique** (mode de révélation : raideur des extrémités ou de la nuque) : en tuyau de plomb, de type plastique (sensibilisation par la manœuvre de Froment) avec signe de la roue dentée,
- **Tremblement de repos** qui (Symptôme initial commun (70 % à 90 % des patients) :
 - Disparaît lors du mouvement,
 - Touche les membres, les lèvres ou le menton,
 - Est unilatéral ou asymétrique,

Est aggravé par les émotions et le calcul mental [7].

Figure 3 : Triade symptomatique de la MP [8]



D'autres symptômes moteurs sont également présents [7] :

- Une instabilité posturale : Prédise les patients aux chutes et aux blessures. Elle se produit dans les stades ultérieurs de la MP,
- Une dysarthrie (trouble de l'articulation de la parole) : l'élocution est monotone avec des troubles du débit, soit ralentie (bradyphémie) ou au contraire accélérée (tachyphémie) [9],
- Une dystonie : Ceci est lié au déficit en dopamine, neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le contrôle des mouvements. Une des situations les plus fréquentes est la dystonie du lever (le patient parkinsonien souffre, au réveil, d'une torsion incontrôlable du pied et des orteils) [10],
- Micrographie : tendance à l'amenuisement de la taille des lettres en fin de ligne [9].

1.5. Symptômes non moteurs

Les symptômes non moteurs de la MP sont souvent les premières manifestations de la maladie avant le diagnostic. Ces symptômes sont divers (Tableau 1) :

- Des manifestations psychiques qui peuvent être classées en deux catégories :
 - Hypo-dopaminergique : liées à une dénervation dopaminergique (exemple : anxiété, apathie, dépression),
 - Hyper-dopaminergique : liées au traitement dopaminergique (ex : Troubles du Contrôle des Impulsions (TCI)).

- La dysautonomie,
- La douleur,
- L'altération de l'odorat ou de la vision,
- Troubles du sommeil,
- Hallucinations,
- Dysfonctionnement autonome : l'hypotension orthostatique, le dysfonctionnement urogénital et la constipation sont également présents dans une certaine mesure chez une majorité des patients.

Le dépistage de ces caractéristiques non motrices pourrait donc être une approche vers un diagnostic « préclinique » précoce de la MP.

Ces symptômes non moteurs contribuent à une altération de la qualité de vie des patients et de leur entourage. Par conséquent, ils doivent être systématiquement analysés et la prise en charge de la MP doit en tenir compte [11].

Tableau 1 : Symptômes non moteurs liés à la MP [7]

Dysfonctionnement autonome	Constipation Hypotension orthostatique Dysfonction sexuelle Transpiration Rétention urinaire
Symptômes neuropsychiatriques	Anxiété Dépression Troubles cognitifs Démence Troubles du contrôle des impulsions Crise de panique Psychoses (hallucinations, délires)
Symptômes sensoriels	Dysfonction olfactive Paresthésie Douleurs

Troubles du sommeil	Somnolence diurne Insomnie Trouble rapide du mouvement oculaire Syndrome des jambes sans repos Crise de sommeil Apnée de sommeil
Autres	Fatigue Perte de poids Sialorrhée

1.6. Evolution de la maladie

La MP est une maladie chronique dont l'évolution est différente d'un malade à un autre. On distingue généralement quatre grandes phases d'évolution de la maladie.

1.6.1. Apparition des premiers symptômes

L'apparition des premiers symptômes est source d'inquiétude. En effet, les patients peuvent mettre du temps avant de se décider à consulter. Parfois, les symptômes ne sont pas suffisamment prononcés ou caractéristiques de la MP ce qui rend le diagnostic difficile à établir par les professionnels de santé et peut les amener à se diriger vers un autre diagnostic. Annoncer au Parkinsonien qu'il est atteint d'une maladie chronique évolutive peut impliquer une importante remise en question dans sa vie. De même qu'il peut s'avérer difficile pour le patient d'en informer sa famille et son entourage.

Pour le patient, accepter de se prendre en charge et de prendre un traitement revient à accepter que ce dernier soit malade ce qui peut prendre plus ou moins de temps en fonction des réactions de chacun [12].

1.6.2. Phase d'équilibre (« lune de miel »)

Cette seconde phase est souvent appelée « lune de miel ». Ce terme est mal choisi et est largement décrié par les malades car il sous-estime l'impact et les répercussions que la maladie peut avoir sur les Parkinsoniens. En effet, ils en ressentent moins de symptômes du fait de l'efficacité du traitement dopaminergique durant cette période, néanmoins, les symptômes demeurent présents et la maladie poursuit son évolution. Le patient est contraint de prendre ses médicaments plusieurs fois par jour et de réorganiser sa vie.

A noter qu'il est parfois nécessaire d'ajuster le traitement pendant cette période, mais celui-ci n'engendre pas encore de complications motrices : c'est la phase d'équilibre [12].

1.6.3. Apparition des premières complications motrices

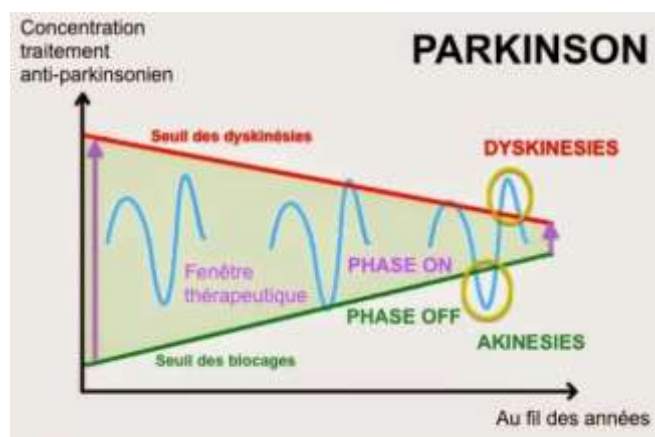
Arrive un moment où le traitement médicamenteux dopaminergique engendre des complications motrices distinctes des symptômes spécifiquement parkinsoniens. C'est lors de cette phase qu'apparaissent les fluctuations on-off. Cela signifie que les symptômes sont bien pris en charge et le patient se sent relativement bien (phase ON), mais cette sensation de bien-être est suivie par des moments où le traitement ne fait plus assez d'effet et où les symptômes reviennent de façon très invalidante (phase OFF).

C'est également au cours de ce stade qu'apparaissent les dyskinésies. Ce sont des mouvements anormaux involontaires qui correspondent à une stimulation dopaminergique trop importante. Ces complications motrices peuvent être atténuées par un ajustement des doses ainsi que des horaires de prises, mais ne peuvent pas totalement disparaître. Il devient nécessaire de tenir un carnet de surveillance afin d'informer précisément le/la neurologue de l'action du traitement mis en place sur proposition du/de la neurologue des traitements dits de seconde ligne (pompe à Apomorphine, administration intrajéjunale de Levodopa/Carbidopa, stimulation cérébrale profonde) [12].

1.6.4. Phase d'envahissement

Les traitements sont de moins en moins efficaces et les handicaps commencent à se faire ressentir (chutes, perte d'équilibre, troubles de déglutition...). Il s'agit alors de mettre en place toutes les stratégies d'adaptation de la vie quotidienne, du logement, ect [12].

Figure 4 : Evolution de la MP [13]



II. Traitements de la maladie de Parkinson

Parkinson est une atteinte neuro-dégénérative qui va se traduire par une neuro-dégénérescence sélective de la substance noire qui va affecter des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée (voie reliant la substance noire au striatum). Au niveau neurologique, il existe un équilibre entre les voies cholinergiques descendantes et dopaminergiques ascendantes.

Le déficit dopaminergique lève l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques favorisant ainsi une hypercholinergie striatale au détriment du système dopaminergique. L'objectif des traitements va être de restaurer le bon équilibre entre les voies dopaminergiques ascendantes et cholinergiques descendantes [14] [15].

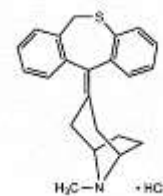
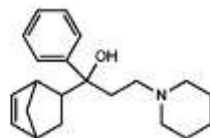
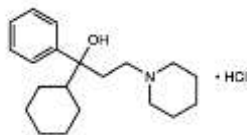
Ainsi, les deux stratégies de traitements potentiels sont :

- Répression de la voie cholinergique par des médicaments anticholinergiques (inhibent la voie cholinergique),
- Compensation du déficit en dopamine : Lévodopa (précurseur de la dopamine), agoniste dopaminergiques (stimulent les récepteurs dopaminergiques), dopamino-mimétiques indirects (inhibent le catabolisme de la dopamine ou favorisent sa sécrétion).

II.1. Les anticholinergiques

Les anticholinergiques inhibent la voie cholinergique de façon à rétablir un équilibre avec la voie dopaminergique. Il existe trois molécules : le Trihexyphénidyle (Figure 5), le Bipéridène (Figure 6) et la Tropatépine (Figure 7) [15].

Figure 5 : Structure chimique du Trihexyphénidyle [16] Figure 6 : Structure chimique du Bipéridène [16] Figure 7 : Structure chimique de la Tropatépine [16]



II.1.1. Indications

Nous avons vu précédemment qu'il existait une triade symptomatique dans la MP (Akinésie, tremblement de repos ainsi que l'hypertonie).

Les anticholinestérasiques agissent principalement sur le tremblement de repos [15].

On peut les utiliser en monothérapie dans les formes débutantes de la maladie où le tremblement est prépondérant et chez le sujet jeune (moins de 65 ans). Cela permet de retarder le recours à la dopathérapie (Lévodopa) et de corriger certains symptômes [6]. Ils sont également indiqués dans la correction des symptômes parkinsoniens induits par les médicaments antipsychotiques [17]. Les posologies doivent être instaurées de manière croissante et augmentées progressivement, de même qu'il faut arrêter le traitement de façon progressive (arrêt brutal risque de provoquer un déséquilibre brutal puis la réapparition significative des symptômes).

II.2. Les dopaminergiques : La Lévodopa

Etant donné que la dopamine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique (BHE), le traitement consiste à administrer le précurseur de la dopamine qui quant à lui, peut franchir la BHE [18]. Le précurseur de la dopamine est la lévodopa. Cette dernière diffuse dans tous les tissus y compris le SNC et est décarboxylée grâce à la Dopa-décarboxylase en dopamine [19].

Néanmoins, la dopa-carboxylase est présente au niveau central mais également au niveau périphérique ce qui aboutit à deux conséquences :

- Une partie de la dose administrée ne servira pas si la lévodopa est décarboxylée par cette enzyme au niveau périphérique car la dopamine ne franchit par la BHE,
- La production de dopamine au niveau périphérique va être à l'origine d'effets indésirables (hypertension artérielle, troubles cardiaques, nausées, vomissements...).

Afin de palier à ce phénomène, la Lévodopa est administrée en association à des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique : Carbidopa (Figure 8) et Bensézaride (Figure 9) [20].

Il existe deux spécialités :

SINEMET ®: association de Lévodopa avec Carbidopa,

MODOPAR ®: association de Lévodopa avec Bensézaride.

Figure 8 : Structure chimique du Carbidopa [16]

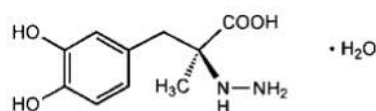
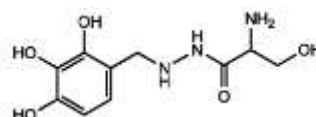


Figure 9 : Structure chimique du Bensézaride [16]



II.2.1. Indications

Il s'agit du traitement de référence de la MP c'est-à-dire que tôt ou tard, tout patient parkinsonien sera traité par de la Lévodopa. Cette dernière sera active tant que la dégénérescence des neurones dopaminergiques n'aura pas atteint un seuil critique au-delà duquel elle va perdre son efficacité : réapparition des symptômes, échappement thérapeutique à la Lévodopa du patient. Le but étant alors d'utiliser la Lévodopa le plus tard possible [21].

La L-dopa est inefficace dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques contrairement aux anticholinergiques.

II.3. Les dopamino-mimétiques

Il existe deux catégories de dopamino-mimétiques : les dopamino-mimétiques directs et indirects. Ces deux familles de dopamino-mimétiques diffèrent de par leur mécanisme d'action. Les dopamino-mimétiques indirects influent sur la sécrétion ou le catabolisme de la dopamine tandis que les dopamino-mimétiques directs sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques.

II.3.1. Les dopamino-mimétiques indirects

Ces molécules vont interférer avec les enzymes responsables du catabolisme de la dopamine (Mono Amine Oxydase et Catéchol O Méthyl Transférase) [22].

II.3.1.A Les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO)

Il en existe deux sortes :

- Les IMAO A qui agissent sur la sérotonine et la noradrénaline, ce sont des molécules utilisées dans le traitement de la dépression,
- Les IMAO B qui agissent sur la dopamine qui sont utilisées dans la MP. Nous allons nous intéresser à cette catégorie.

Parmi les IMAO B nous retrouvons la Sélégiline (Figure 10) et la Rasagiline (Figure 11) qui sont des molécules de type amino alcyne.

Figure 10 : Structure chimique de la Sélégiline [16]

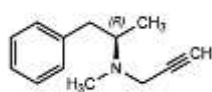
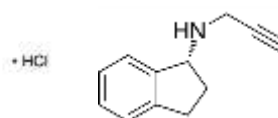


Figure 11 : Structure chimique de la Rasagiline [16]



de Raynaud, des fibroses pulmonaires ou rétro-péritonéales, des œdèmes des membres inférieurs du fait de leur action sur les récepteurs alpha adrénergiques et serotoninergiques [3].

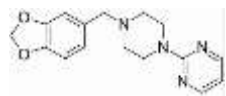
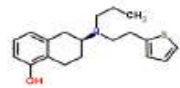
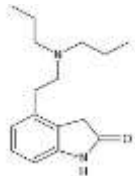
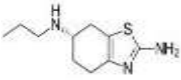
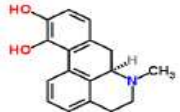
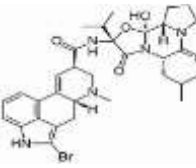
II.3.2.2 Agonistes dopaminergiques non ergotés

Parmi ces agonistes on retrouve l'Apomorphine, le Ropinirole, Pramipexole, Rotigotine et le Piribedil. Ces derniers stimulent directement les récepteurs et les voies dopaminergiques sans être métabolisés en principe actif par les neurones dopaminergiques nigro-striés de la substance noire du striatum [27].

II.3.2.3. Comparaison entre les différents agonistes dopaminergiques

Il existe de nombreux agonistes dopaminergiques qui diffèrent de par leur structure chimique et leur mécanisme d'action. Ces derniers sont présentés dans le [Tableau 2](#) ci-dessous :

Tableau 2 : Agonistes dopaminergiques commercialisés en 2020 [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35]

	Piribedil (non ergoté)	Rotigotine (non ergoté)	Ropinirole (non ergoté)	Pramipexole (non ergoté)	Apomorphine (non ergoté)	Bromocriptine (dérivé de l'ergot de seigle)
Structures chimiques						
Mécanismes d'action	Stimulation de l'électrogénèse corticale de type "dopaminergique" aussi bien à l'état de veille que pendant le sommeil, Activité clinique sur les différentes fonctions contrôlées par la dopamine, cette activité étant mise en évidence grâce à l'utilisation d'échelles comportementales ou psychométriques.	Les effets thérapeutiques de la Rotigotine dans la MP seraient liés à l'activation des récepteurs D3, D2 et D1 au niveau du noyau caudé et du putamen. Le mécanisme d'action précis grâce auquel la Rotigotine exerce ses effets n'est pas connu. La Rotigotine exercerait son action principalement via les récepteurs à la dopamine.	Le Ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.	Le Pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D3 et exerce une activité intrinsèque complète.	Au niveau nigrostrié, en stimulant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (D1 et D2), l'Apomorphine exerce une action antiparkinsonienne.	Au niveau nigrostrié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, la Bromocriptine pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la MP.
Affinités pour les récepteurs dopaminergiques	Affinité pour D2 et D3.	Très forte affinité pour D3, forte affinité pour D2, faible affinité pour D1	Très forte affinité pour D3, à moindre degré pour D2.	Très forte affinité pour D3, à moindre degré pour D2	Puissant agoniste dopaminergique avec un large spectre sur tous les récepteurs D1 et D2 (D1, D2S, D2L, D3, D4, D5).	Très forte affinité pour les récepteurs D2, forte affinité pour récepteurs D3, et une affinité moindre pour les récepteurs D1.

III. Troubles psychiatriques liés à la maladie de Parkinson

Comme vu précédemment, la MP implique des symptômes qui sont essentiellement moteurs de sorte que les signes les plus connus de la MP sont les tremblements, la bradykinesie, la raideur musculaire et une coordination altérée. Néanmoins, à côté de ces troubles moteurs, la cognition et l'émotion sont également altérées, avec des symptômes psychiatriques qui sont présents chez plus de 60% des patients [36].

Les troubles psychiques doivent être pris en compte par les médecins tout comme les symptômes moteurs dans la MP. En effet, ces troubles entraînent une altération de la qualité de vie des malades ainsi que de leurs aidants et de leur entourage. Parmi ces troubles on note : la psychose, l'apathie, l'anxiété, la dépression, et les TCI (Figure 14) [37].

III.1. Psychose

La psychose parkinsonienne prend une place importante parmi les troubles non moteurs engendrés par la MP. La psychose parkinsonienne est définie comme la présence d'au moins une des manifestations suivantes :

- Illusions,
- Faux sentiment de présence,
- Hallucinations ou délires [38].

III.2. Apathie

Il s'agit du trouble comportemental le plus fréquent dans la MP. L'apathie peut être définie comme un manque de motivation et d'intérêt, ainsi qu'un affaiblissement de l'expression émotionnelle. De même que les activités sociales n'apportent plus de plaisir, et les routines quotidiennes demandent plus d'énergie.

Le diagnostic de ce trouble est difficile du fait de la présence d'autres troubles cognitifs, et dépressifs ainsi que de troubles moteurs. Les troubles dépressifs sont présents dans l'expression de l'apathie, mais ces deux troubles sont indépendants. On peut retrouver une apathie chez un patient associée à une dépression, comme une apathie sans dépression et vice versa.

Malgré la complexité du diagnostic, la recherche de ce trouble est non négligeable du fait de son importance sur l'impact de la qualité de vie des patients.

La prise en charge de ce trouble repose sur certains agonistes dopaminergiques (Rotigotine, Piribedil, Pramipexole) et sur les dopamino-mimétiques indirects (Rasageline, Selegeline, Atomoxetine) [39].

III.3 Anxiété

L'anxiété est un symptôme non-moteur fréquent dans la MP avec une prévalence plus élevée que dans la population générale environ 30%. Elle est définie par un sentiment d'appréhension et d'inquiétude face à quelque chose d'irréel. Elle représente un impact sur la qualité de vie des patients qui est non négligeable et même plus important que les symptômes moteurs. Elle peut se manifester sous trois différentes formes : l'anxiété généralisée, la phobie ou encore l'attaque de panique.

La prise en charge de ce symptôme repose principalement sur les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline (ISRNA) qui sont recommandés en cas de troubles anxieux graves. Les benzodiazépines peuvent également être prescrites mais sont à éviter chez les personnes âgées du fait de la baisse de vigilance qu'elles peuvent entraîner et donc du risque de chute. Elles sont indiquées lorsqu'un contrôle rapide du trouble anxieux est nécessaire, mais la durée de ce traitement ne doit pas dépasser 12 semaines, en raison de la dépendance physique et psychique qu'elles engendrent [39].

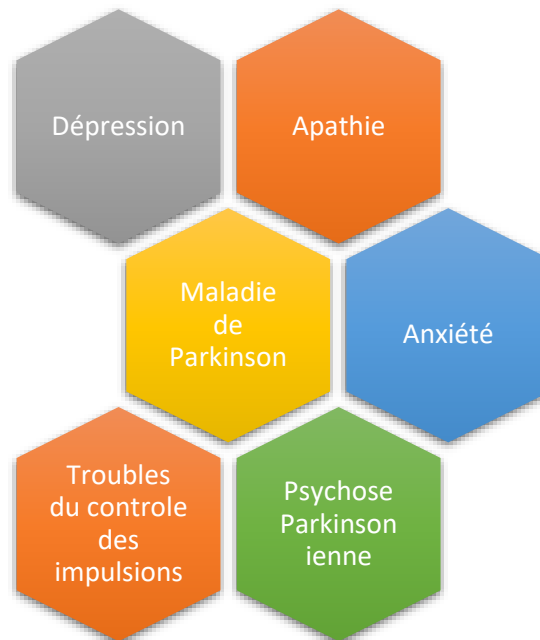
III.4. Dépression

La dépression est fortement impliquée dans la dégradation de la qualité de vie des patients parkinsoniens. Elle est le trouble psychiatrique le plus fréquemment rapporté et est présente chez 40-50% des patients Parkinsoniens [40]. Cette dernière associe humeur triste, une perte d'intérêt pour toute activité ou loisir ainsi qu'une baisse d'énergie. Dans le cadre de la MP, il apparait difficile de la distinguer de la bradyphrénie (expression de troubles cognitifs mineurs liés à la maladie), comme par exemple un ralentissement de la pensée ou une diminution de l'attention. La prise en charge repose essentiellement sur les antidépresseurs tricycliques.

Les trois troubles cités précédemment (apathie, anxiété et dépression) liés à un syndrome hypodopaminergique, peuvent être atténués par l'instauration d'un traitement hyperdopaminergique, par ex, les agonistes dopaminergiques.

Néanmoins, à côté de ces troubles psychiques liés à une dénervation hypodopaminergique, d'autres troubles peuvent faire suite à une hyperdopaminergie suite à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques tels que les TCI.

Figure 14 : Troubles psychiatriques retrouvés dans la MP



IV. Troubles du contrôle des impulsions

IV.1 Définition

Les TCI se caractérisent par des comportements lors desquels une personne ne peut résister à la poursuite de conduites répétitives, excessives et compulsives, d'une façon qui pourrait être dangereuse pour elle-même ou pour les autres, et qui pourrait interférer avec le fonctionnement normal de leur vie quotidienne [41]. Il existe différents types de TCI : troubles explosifs intermittents, kleptomanie, jeu pathologique, pyromanie, trichotillomanie (arrachage compulsif de poils et/ou cheveux), achats compulsifs, hypersexualité, paraphilies (attirance ou pratique sexuelle qui diffère des actes traditionnellement considérés comme « normaux »), addiction à internet et boulimie.

IV.1.1. Troubles explosifs intermittents

Le trouble explosif intermittent se caractérise par la survenue d'épisodes distincts où le sujet ne parvient pas à résister à des impulsions agressives. Le diagnostic de trouble explosif intermittent n'est porté qu'après l'exclusion d'autres troubles mentaux pouvant expliquer ces excès de

comportements agressifs (par exemple : un trouble de la personnalité, un épisode maniaque, un trouble psychotique, un trouble de conduite ou encore un déficit de l'attention/hyperactivité).

Les épisodes agressifs ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue, alcool, médicament) ni à une affection médicale générale (p. ex., traumatisme crânien ou une maladie d'Alzheimer). Ces épisodes agressifs peuvent être décrits comme des « crises » ou des « attaques » où le comportement explosif fait suite à une sensation de tension et d'excitation et est suivi immédiatement par un sentiment de soulagement. L'individu peut éprouver par la suite un malaise, des remords, des regrets ou de l'embarras à cause de son comportement agressif [42].

IV.1.2 La kleptomanie

La kleptomanie est l'impulsion incontrôlable de voler. Les personnes atteintes sont submergées par l'envie de voler les biens d'autrui. On parle de kleptomanie lorsqu'une personne vole un bien qui ne représente aucun intérêt pour elle. Par exemple, si la personne vole un bien dont elle a besoin pour se faire de l'argent, on ne parlera pas de kleptomanie. Elle ne doit pas être motivée non plus par un esprit de vengeance, ni être motivée par un défi entre amis.

Les personnes atteintes savent pertinemment que leur acte est inutile et contraire à la loi. Selon le DSM IV, la personne éprouve une sensation d'excitation avant de commettre le vol. Le passage à l'acte procure un sentiment de bien-être tels que du plaisir, de la gratification ou un soulagement. Cependant après l'acte, les kleptomane se sentent coupables et déprimés [42].

IV.1.3. Jeu pathologique

Cette maladie est l'une des plus connues dans les TCI. Le jeu pathologique est défini comme étant une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu qui perturbe l'épanouissement personnel, familial ou professionnel [43]. De nombreux sujets atteints de ce trouble croient que l'argent est la cause et la solution de tous leurs problèmes. Ils ont souvent une nature portée vers la compétition et sont énergiques, ils ne tiennent pas en place et s'ennuient facilement. Généralement il s'agit de personnes qui ont tendance à souffrir d'affections médicales générales pouvant être associées au stress (p. ex., hypertension, ulcère peptique ou migraine) [42].

IV.1.4. La pyromanie

La pyromanie est définie comme étant un comportement lors duquel une personne allume de façon consciente des incendies et y éprouve une tension ou un sentiment d'excitation avant le passage à l'acte. Les personnes qui en souffrent sont littéralement fascinées par le feu et tout ce qui s'y rattache.

Il est actuellement impossible de définir l'ampleur de cette pathologie. Le DSM IV mentionne qu'il s'agit d'un trouble rare, mais aucun chiffre n'est avancé. Il est cependant établi que ce trouble est plus fréquemment retrouvé chez les personnes de sexe masculin [42].

IV.1.5. Trichotillomanie

La caractéristique essentielle de la trichotillomanie est l'arrachage répété de ses propres cheveux pouvant aboutir à une alopécie. Cet arrachage concerne toutes les régions du corps où le système pileux y est développé (entre autres dans les régions axillaires, pubiennes ou anales) mais les sites les plus fréquents sont le cuir chevelu, les sourcils ou les cils.

Les cheveux ou poils peuvent être arrachés pendant de brefs épisodes répartis dans la journée ou bien pendant des épisodes moins fréquents mais plus longs qui peuvent durer des heures. Ce comportement a tendance à être aggravé lors des moments de stress mais peut également survenir lors des moments de détente et de loisir (par exemple : lors de la lecture d'un livre ou devant la télévision). Un sentiment croissant de tension peut être présent juste avant l'arrachage des cheveux mais chez certaines personnes, ce sentiment ne précède pas forcément le passage à l'acte mais survient lors des tentatives faites pour résister à ce comportement. Ce trouble cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants [42].

IV.1.6. Achats compulsifs

L'achat compulsif est défini comme un « comportement d'achat inapproprié ». L'acheteur compulsif éprouve une envie irrésistible d'acheter un produit dont il n'a ni le besoin, ni l'envie. L'achat compulsif peut entraîner des problèmes financiers, sociaux et familiaux [44].

IV.1.7. Hypersexualité

L'hypersexualité se caractérise par une augmentation de la libido et une envie incontrôlable d'avoir des rapports sexuels de façon fréquente. Les patients parkinsoniens peuvent présenter

des changements dans leurs attitudes sexuelles (pornographie sur Internet, besoin de stimulation génitale fréquente...) jusqu'à développer des paraphilies. Ce trouble peut poser un problème aussi bien au patient parkinsonien qui ne peut se contrôler, qu'à son conjoint qui en est victime [45].

IV.1.8. Addiction à internet

La cyberdépendance peut être définie comme une utilisation récurrente et persistante de multiples applications d'internet dont l'usage devient une conduite difficilement contrôlable avec comme conséquence une souffrance cliniquement significative (isolement, troubles du sommeil, épuisement...) [46].

IV.1.9. Boulimie

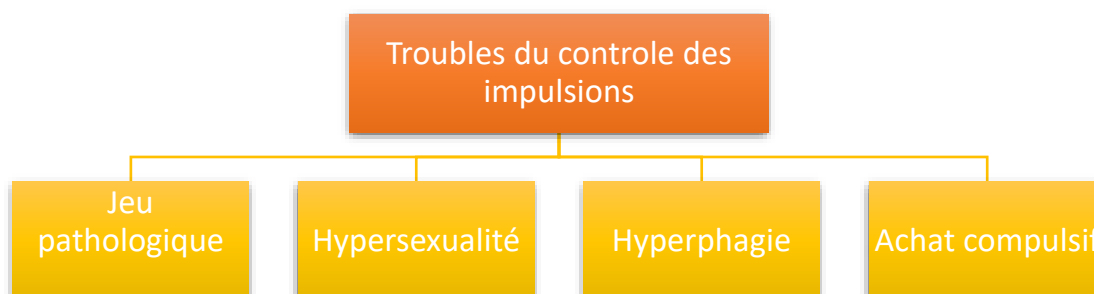
La boulimie se caractérise par une consommation incontrôlable de la nourriture, qui peut être récurrente ou persistante. Ce trouble peut conduire à une obésité et ainsi réduire davantage la mobilité des personnes qui en sont atteintes [45].

IV.2. Trouble du contrôle des impulsions chez les Parkinsoniens

Les TCI sont fréquents dans la MP, mais restent souvent sous-estimés. Pourtant, ils peuvent conduire à des conséquences majeures pour le patient, parfois financières ou judiciaires, et à une altération de la qualité de vie du patient et de l'aidant.

Parmi les troubles cités précédemment on y retrouve surtout les jeux pathologiques, les troubles du comportement alimentaire, les achats compulsifs ainsi que l'hypersexualité (Figure 15).

Figure 15 : Différents types de TCI retrouvés dans la MP



IV.2.1. Prévalence des TCI chez les Parkinsoniens

Chez les Parkinsoniens traités par des agonistes dopaminergiques, les TCI sont des complications comportementales fréquentes, mais restent souvent sous-estimées. La prévalence des TCI chez le patient Parkinsonien est estimée entre 8 et 15% [47].

Pourtant, ils peuvent conduire à une altération de la qualité de vie du patient et de son entourage avec des conséquences nuisibles pour le patient, parfois financières ou judiciaires.

Parmi les TCI les plus fréquemment observés chez les Parkinsoniens, on retrouve les jeux pathologiques, les troubles du comportement alimentaire (hyperphagie), les achats compulsifs et l'hypersexualité [48].

Concernant la prévalence de chaque trouble, celle-ci varie [49] [50] [47] :

- [Maloney \(2017\)](#) a montré, en 2017, que parmi 3 090 patients parkinsoniens inclus dans son étude observatoire, 5,7% des patients sont sujets à des achats compulsifs et 5 % à des paris pathologiques, 4,3% présentaient une hyperphagie et 3,5 % des comportements sexuels impulsifs,
- L'étude de [Voon V. \(2006\)](#) effectuée sur 297 patients atteints de la MP a montré que la prévalence de l'hypersexualité était de 2,4%, de 0,7% pour les achats compulsifs et de 6,1% pour les paris pathologiques,
- Une autre étude ([Perez Lloret S, 2012](#)) comparative a étudié la prévalence des TCI dans la MP, en comparant un groupe atteint de la maladie (n=203) et un groupe non atteint (n=52). Parmi, les 203 patients atteints de la MP, 25% d'entre eux ont développé des TCI. L'hyperphagie a été rapportée chez 14% de ces patients, l'hypersexualité chez 10% de ces patients, l'achat compulsif chez 6% des patients et des paris pathologiques chez 3% d'entre eux.

Les différentes études présentent des données divergentes sur la prévalence de chaque TCI chez les Parkinsoniens. Il est ainsi difficile d'établir avec précision cette dernière chez les patients Parkinsoniens, mais l'on peut retenir que ce taux varie d'environ : 4,3 % à 14 % pour l'hyperphagie, 2,4% à 10% pour hypersexualité, 3% à 6,1% pour les paris pathologiques, 0,7% à 6% pour les d'achats compulsifs.

IV.2.2. Physiopathologie

La dopamine joue un rôle essentiel dans le système de récompense et de l'addiction. La dopathérapie (Lévodopa ou L-Dopa) et les agonistes dopaminergiques améliorent les symptômes moteurs de la MP mais ont cependant une influence sur les comportements des patients.

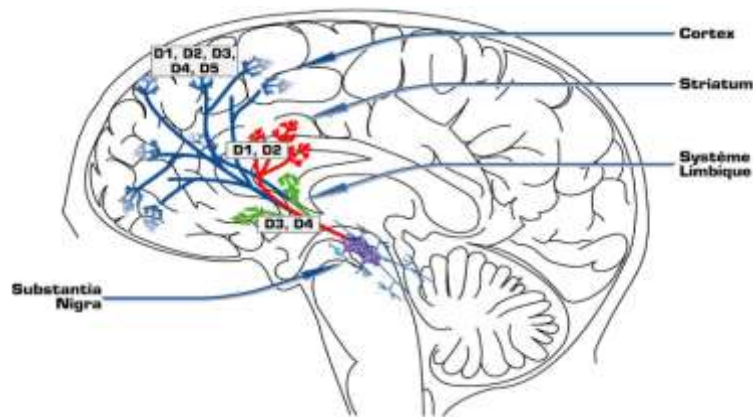
Pour rappel, il existe différentes voies dopaminergiques dont les 3 principales sont :

- la voie nigro-striée impliquée dans la coordination de la motricité,
- la voie mésolimbique impliquée dans la mémoire et la motivation de nos comportements (circuit de récompense),
- et la voie mésocorticale impliquée dans la gestion de nos réactions comportementales.

Le traitement de la MP consiste à pallier à une diminution de la concentration en dopamine par l'intermédiaire des anticholinergiques, de la Lévodopa, des dopamino-mimétiques indirects et par les agonistes dopaminergiques. Il consiste à compenser cette perte de dopamine au niveau de la voie nigro-striée afin de diminuer les symptômes moteurs de la MP.

Il existe différents types de récepteurs dopaminergiques : D1, D2, D3, D4 et D5, cependant ces récepteurs dopaminergiques ont une répartition qui n'est pas homogène dans le cortex cérébral (Figure 16). En effet, les récepteurs D1 et D2 se retrouvent au niveau de la voie nigro-striée (à l'initiation du mouvement) mais également au niveau de la voie mésocorticale (impliquée dans la gestion de nos réactions comportementales), les récepteurs D3 et D4 se retrouvent quant à eux dans la voie mésolimbique (circuit de la récompense) ainsi que dans la voie mésocorticale.

Figure 16 : Répartition des récepteurs dopaminergiques dans le cortex cérébral [3]



Ainsi, en agissant sur les récepteurs D1 et D2 les agonistes dopaminergiques agissent aussi bien au niveau de la voie nigro-striée qu'au niveau de la voie mésocorticale. De plus, les agonistes dopaminergiques ne sont pas D1 et D2 sélectifs, ils agissent aussi sur les récepteurs D3 et D4 qui se retrouvent dans la voie mésocorticale mais également dans la voie mésolimbique qui est à l'origine de la motivation de nos comportements et du système de récompense.

Ainsi la dopamine n'aura pas le même effet si elle agit sur les récepteurs D1, D2, D3, ou D4 (Figure 17).

Figure 17 : Action des récepteurs dopaminergiques en fonction de leur localisation

Voie nigro-striée	Voie mésolimbique	Voie mésocorticale
<ul style="list-style-type: none"> • D1 et D2 • Coordination du mouvement 	<ul style="list-style-type: none"> • D3 et D4 • Motivation de nos comportements (système de récompense) 	<ul style="list-style-type: none"> • D1, D2, D3, D4, D5 • Gestion de nos réactions comportementales

En résumé, l'activation des récepteurs D1 et D2 par la dopamine, tendra à diminuer les symptômes moteurs de la MP, mais son action sur les récepteurs D3 ou D4 tendra à entraîner un comportement impulsif tels que les TCI.

La répartition inégale des récepteurs dopaminergiques et la non sélectivité des agonistes dopaminergiques fait que ces derniers agissent sur la voie nigro-striée, mésolimbique ainsi que mésocorticale ce qui en dépit de l'amélioration des symptômes moteurs explique le comportement impulsif que l'on peut retrouver chez certains patients [51] [52].

IV.2.3. Facteurs de risques

Comme vu précédemment, la prise d'agonistes dopaminergiques constitue un facteur de risque d'apparition de TCI. Une étude transversale menée par Weintraub D [53] en 2010, chez 3 090 patients visant à étudier la prévalence de TCI et leur association avec les différents traitements dopaminergiques a révélé que les patients traités par des agonistes dopaminergiques ont un risque plus élevé de développer des TCI par rapport à ceux qui ne sont pas traités avec des agonistes dopaminergiques (17,1%, contre 6,9%, $P < 0,001$).

De plus, le risque de développer des TCI est ainsi plus élevé chez les patients sous agonistes dopaminergiques que sous Lévodopa seule :

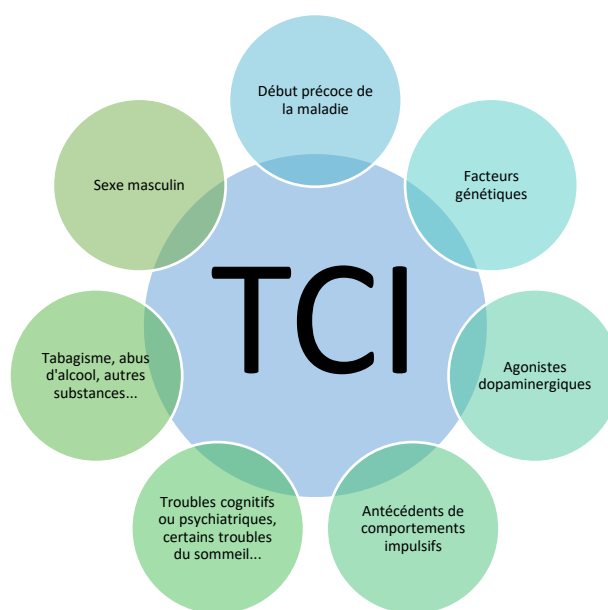
- 17,7% des patients traités par de la Lévodopa et des agonistes dopaminergiques,
- 14,0% des patients traités uniquement par des agonistes dopaminergiques,
- 7,2% des patients traités uniquement par de la Lévodopa.

Le risque de développer des TCI semble être plus important lorsque le patient prend des doses élevées d'agonistes dopaminergiques (bien qu'il se produise également à faible dose) en causant un syndrome de dysrégulation [54].

A côté de la prise d'agonistes dopaminergiques, d'autres facteurs de risque non pharmacologiques incluent l'âge (début précoce de la maladie), le sexe (les hommes seraient plus souvent touchés que les femmes), le tabagisme, les antécédents d'abus d'alcool ou d'autres substances ainsi que les antécédents de comportements impulsifs, certains troubles cognitifs ou psychiatriques ainsi que certains troubles du sommeil (les troubles du comportement en sommeil paradoxal) [55]. A ceci s'ajoute, une prédisposition génétique du fait de polymorphismes des récepteurs D3 qui augmenteraient donc la sensibilité d'un individu au développement de TCI. Ainsi, les patients porteurs du génotype AA (homozygote) du récepteur D3 développent plus fréquemment des TCI que ceux porteurs d'autres génotypes tels que AG (hétérozygote) ou GG (homozygote) [56].

Afin d'assurer une prise en charge optimale du patient Parkinsonien, il est important d'identifier précocement les sujets qui auraient plus de risques de développer des TCI sous agonistes afin d'adapter la stratégie thérapeutique, et de les surveiller davantage.

Figure 18 : Facteurs de risque des TCI



IV.2.4. Impact des TCI sur les patients et entourage

Les TCI peuvent avoir différents types d'impacts sur les patients et leur entourage. Les professionnels de santé doivent évaluer et discuter à la fois des bénéfices et des risques potentiels avec chaque patient. En cas de TCI potentiellement grave, cela peut conduire à mettre le patient sous protection [57].

IV.2.4.1. Violence familiale

Une étude réalisée par Dowling [58] a montré le lien entre les patients atteints de TCI et la violence :

La prévalence de la violence familiale chez des patients atteints de pathologie aux jeux était de 33,9% (11,0% de victimisation seule, 6,9% de perpétration seule et 16,0% à la fois victimisation et perpétration).

Les joueuses étaient beaucoup plus susceptibles de déclarer la victimisation et la perpétration que les joueurs masculins.

IV.2.4.1. Etat de santé

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints de la MP et sont encore plus fréquents chez les patients ayant des TCI, comme le jeu pathologique, le comportement sexuel

compulsif, l'achat compulsif, l'hyperphagie, et de l'utilisation compulsive de la thérapie de remplacement de dopamine.

Ainsi, des réveils nocturnes plus fréquents, une augmentation des syndromes des jambes sans repos et des somnolences diurnes sont également plus fréquents chez les Parkinsoniens atteints de TCI que chez ceux ne présentant pas de TCI.

Ceci peut être le résultat de comportements addictifs. Par exemple, il a été décrit que les joueurs peuvent jouer pendant des jours sans dormir. Les patients souffrant de dépendance comportementale peuvent perdre la notion du temps et un accès à Internet 24 heures par jour contribue probablement au manque de sommeil. Ainsi, une combinaison de facteurs psychosociaux et biologiques joue un rôle clé dans les troubles du sommeil chez les Parkinsoniens présentant des comportements addictifs.

La dépendance peut également influencer ce que l'on appelle « les gènes de l'horloge », qui sont importants pour la régulation du cycle veille-sommeil. L'horloge principale est située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus antérieur et les gènes de l'horloge coordonnent d'autres zones du cerveau et des organes périphériques. Les drogues psychoactives ainsi que les dépendances comportementales peuvent altérer l'expression de ces gènes d'horloge qui, à leur tour, entraînent des troubles du sommeil.

Traitements : L'accès aux cartes de crédit, à l'argent et en particulier à Internet doit être restreint non seulement pour améliorer la dépendance, mais aussi le sommeil nocturne.

Des interventions comportementales ont été recommandées par l'American-Academy of Sleep Medicine pour tous les patients souffrant d'insomnie chronique. Une petite étude contrôlée randomisée chez des patients atteints de MP sans TCI a montré que la thérapie cognitivo-comportementale en combinaison avec la lumière vive améliorait l'insomnie.

Souvent, les thérapies non pharmacologiques sont insuffisantes chez les Parkinsoniens atteints de TCI pour améliorer l'insomnie. L'Amitriptyline, un antidépresseur tricyclique peut être une option, mais les effets secondaires tels que l'affaiblissement cognitif, la bouche sèche, et la surveillance régulière de la fonction cardiaque sont des facteurs limitants. Trazodone, un autre antidépresseur peut également être utilisé. De même, la Mirtazapine antagoniste présynaptique alpha 2 peut être utile pour améliorer l'insomnie [59].

En plus de ces troubles du sommeil, de nombreux patients atteints d'addictions aux jeux ont également rapporté des problèmes digestifs (entre 20 et 40%), des céphalées (entre 20 et 30%) ainsi que des troubles cardiovasculaires avec des tachycardies (9%) et des coronaropathies (entre 12 et 23%).

Ainsi, la connaissance par le médecin des symptômes associés à l'addiction aux jeux pourrait contribuer à un meilleur diagnostic des joueurs avec addiction [60].

IV.2.4.3. Problèmes financiers

La pathologie aux jeux (dépendance aux jeux de hasard et d'argent) ainsi que les achats compulsifs peuvent entraîner des problèmes financiers chez les patients atteints de la MP présentant des TCI [61].

IV.2.4.4. Augmentation du risque suicidaire

Une étude a montré que les patients atteints de TCI et plus particulièrement de paris pathologiques étaient plus à risque de développer des idées suicidaires.

Le risque d'apparition d'idées suicidaires et de tentatives de suicides est plus élevé chez les personnes atteintes de TCI que dans la population générale. En effet, la prévalence est de 49,2% pour les idées suicidaires et de 18% pour les tentatives de suicides chez les patients présentant des paris pathologiques, alors qu'elle serait de 25,8% et 7,9% respectivement, chez les patients ne présentant pas de paris pathologiques. Ceci s'explique aussi par le fait que les paris pathologiques entraînent des dettes financières, des difficultés familiales et sociales, des problèmes juridiques et d'emplois, une détresse psychologique ainsi que des symptômes dépressifs.

Les résultats de cette étude ont révélé l'effet indirect des traits d'impulsivité sur le risque suicidaire. Ainsi, les taux suicidaires pourraient éventuellement être réduits en ciblant spécifiquement ce risque pendant le traitement [62].

IV.2.4.5. Prise de poids

L'hyperphagie entraîne une augmentation de l'apport alimentaire, des fringales, une prise alimentaire plus importante que la normale, des collations plus fréquentes, une tendance à grignoter au milieu de la nuit. Cela a pour conséquence une augmentation involontaire et indésirable de poids [63].

IV.2.4.6. Dépression et anxiété

La pathophysiologie de la dépression et de l'anxiété dans la MP est susceptible d'être multifactorielle. La dépression et l'anxiété sont présentes à la phase prodromale de la MP, ce qui suggère qu'elles représentent une caractéristique essentielle de la MP.

Dans une étude, la dépression et les niveaux d'anxiété étaient plus élevés chez les patients atteints de TCI que ceux sans TCI. En effet, les TCI peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients, et à leurs tours augmenter la dépression et les niveaux d'anxiété [64].

IV.2.5. Prévention et dépistage

Afin d'assurer une prise en charge optimale du patient parkinsonien, il est important d'identifier précocement les sujets qui auraient plus de risques de développer des TCI sous agonistes afin d'adapter la stratégie thérapeutique, et de les surveiller davantage.

Les patients souffrant de TCI ont tendance à être sous-reconnus et sous-estimés en pratique clinique. Ceci est lié au fait :

- que les patients ne parlent pas de leurs symptômes pour cause d'absence d'éducation thérapeutique : l'information du patient et de son entourage d'une survenue éventuelle de TCI est un élément fondamental pour une bonne prise en charge de ces troubles,
- ou que le dépistage de routine n'est pas courant .

Ce dépistage est basé sur des tests psychométriques qui sont des questionnaires. Il en existe plusieurs tels que : le *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease* (QUIP), *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease Short version* (QUIP-S), et le *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale* (QUIP-RS) détaillés dans le [Tableau 3](#) ci-dessous :

Tableau 3 : Caractéristiques des différents tests de dépistage de TCI

Instruments	Caractéristiques
QUIP / QUIP-S	Elle propose un choix dichotomique (oui/non) en réponse à 30 questions réparties en 3 sections : <ul style="list-style-type: none">- Les TCI : jeu, hypersexualité, achat, alimentation- Autres comportements compulsifs- Utilisation du traitement

QUIP-RS	Il permet quant à lui d'évaluer la fréquence et la sévérité des TCI au cours du temps.
---------	--

Chacun de ces instruments ont été traduits dans de nombreuses langues, notamment en français.

Malheureusement, ce dépistage ne fait pas parti de la « procédure standard ». Pourtant, ces TCI régressent souvent après avoir réduit la dose de l'agoniste dopaminergique, ou grâce à une compensation suite à une augmentation de la dose de lévodopa par exemple. Ainsi, évaluer la présence de TCI permettrait une bonne prise en charge thérapeutique avec un bon ajustement du traitement [65].

IV.2.6. Prise en charge

IV.2.6.1. Réduction des doses d'agonistes dopaminergiques

Comme vu précédemment, étant donné que les agonistes dopaminergiques ont un rôle favorisant majeur dans la survenue de TCI, la diminution de la dose, la substitution d'un agoniste par un autre ou l'arrêt des agonistes dopaminergiques apparaissent comme la première chose à envisager chez un patient atteint de TCI [45].

Cependant, il faut faire attention au syndrome de sevrage qui peut faire suite à une diminution trop rapide, ou un arrêt brutal des agonistes (anxiété, dépression, sueurs, irritabilité, nausées, douleurs, insomnie...) [66].

Afin de compenser cette diminution de dose d'agonistes dopaminergiques, une augmentation parallèle de la Lévodopa permet de diminuer le risque de dégradation des symptômes moteurs, néanmoins, cela ne permet pas d'améliorer un éventuel syndrome de sevrage [67].

IV.2.6.2. Stimulation dopaminergique continue

Un des mécanismes probables à l'origine des TCI dans la MP est la sensibilisation des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques D3 par une stimulation pulsatile. Ainsi, l'administration de traitements non pulsatiles pourrait diminuer ces TCI chez les Parkinsoniens tels que : Apomorphine en perfusion continue sous-cutanée ou encore une infusion duodénale de Lévodopa-Carbidopa [68].

IV.2.6.3. Prise en charge pharmacologique

Mis à part la réduction de la thérapie dopaminergique, le traitement pharmacologique des TCI avec la Naltrexone et l'Amantadine a démontré des résultats mitigés. Une étude évaluant les effets de la Naltrexone chez 50 patients atteints de la MP accompagnée de TCI a démontré une amélioration significative des scores de QUIP-RS chez les patients recevant la Naltrexone [69].

Dans une autre étude, l'Amantadine (200 mg/jour) a permis de réduire le jeu pathologique dans une petite étude en double aveugle portant sur 17 patients atteints de MP. Cependant, le rôle de l'Amantadine dans le traitement des TCI reste incertain [70].

Les antipsychotiques Clozapine et Quetiapine ont également été signalés pour améliorer les TCI mais il n'y a pas suffisamment de données pour soutenir leur utilisation [71] [72].

Les autres antipsychotiques ne sont pas recommandés en raison de leur aggravation des symptômes moteurs.

V. Troubles du contrôle des impulsions : un risque identifié important des agonistes dopaminergiques

Tout d'abord, il est important de distinguer un risque important d'un risque non important. Ce qui constitue un risque important dépend de plusieurs facteurs : l'impact sur le patient, la gravité du risque et l'impact sur la santé publique. Normalement, tout risque qui est important est susceptible d'être inclus dans les contre-indications (section 4.3), ou la section des mises en gardes et des précautions d'emploi (section 4.4) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

En outre, les risques, qui, bien qu'ils ne soient pas suffisamment graves pour exiger des avertissements ou des précautions spécifiques, mais qui se produisent dans une proportion importante de la population traitée, affectant la qualité de vie de la personne traitée, et qui pourraient entraîner de graves conséquences s'ils ne sont pas traités, doivent également être considérés.

Parmi les risques importants, on distingue deux types de risques : les risques identifiés et les risques potentiels. Ces deux risques peuvent avoir un impact sur le bénéfice/risque du produit ou avoir des conséquences pour la santé publique.

Un **risque identifié** est défini comme un évènement indésirable pour lequel il a été démontré qu'il existait un lien avec le médicament d'intérêt, par exemple :

- une réaction indésirable démontrée dans des études non cliniques et qui a été confirmée par des études cliniques,
- un effet indésirable mis en évidence par des soumissions fréquentes de rapports spontanés bien documentés dans lesquels la causalité est fortement soutenue par la chronologie et la plausibilité biologique.

Un **risque potentiel** est un évènement indésirable pour lequel il y a une suspicion de lien entre le médicament et l'évènement mais pour lequel cela n'a pas été confirmé, par exemple :

- des résultats toxicologiques non cliniques qui n'ont pas été observés ou élucidés dans les études cliniques,
- un signal provenant d'un système de notification spontanée d'effets indésirables,
- un évènement connu pour être associé à d'autres molécules de la même classe ou susceptible de se produire sur la base des propriétés du médicament [73].

En juillet 2012, suite à une analyse cumulative des données européennes disponibles sur les agonistes dopaminergiques, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a publié un rapport (CMDh/PhVWP/058/2012) intitulé « Lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransférase - risque de troubles du contrôle des impulsions » dans lequel il a été démontré qu'il existait des preuves suffisantes d'une association entre les agonistes dopaminergiques et le risque de développer des TCI. Ce rapport recommande des mises à jour de l'information sur le produit pour tous les agonistes dopaminergiques [74].

Dès lors, et dans le but d'une harmonisation européenne entre les agonistes dopaminergiques, les TCI ont ainsi été considérés comme un risque identifié important par tous les titulaires des agonistes dopaminergiques. Une variation de type IB a été initiée pour permettre l'ajout de ce risque dans les sections 4.4 « Mise en garde et précaution d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP de ces différents médicaments ainsi que les sections correspondantes de la notice patient.

Cette mise à jour de l'information avait pour but de minimiser le risque de TCI chez les patients Parkinsoniens notamment en recommandant l'administration d'une faible dose d'agoniste dopaminergique.

Cette modification de RCP, a entraîné dans les suites immédiates une augmentation transitoire du nombre de déclaration des cas de TCI qui s'explique par l'effet d'annonce ainsi que la prise de conscience de ce risque par les médecins et les patients.

Ainsi, les TCI sont un effet de classe des agonistes dopaminergiques, ils sont listés dans tous les RCP des agonistes dopaminergiques. Cependant, la fréquence et les sections pour lesquels ces TCI sont mentionnés varient d'un RCP à un autre.

En comparant les différentes données du RCP de chaque agoniste dopaminergique, on constate que pour la plupart de ces agonistes dopaminergiques la fréquence de survenue de cet effet indésirable est inconnue, sauf pour la Rotigotine (fréquent) et le Pramipexole (peu fréquent).

En ce qui concerne les sections du RCP, ce risque est mentionné dans le RCP de tous les agonistes dopaminergiques (sections 4.4 et 4.8) avec une mention supplémentaire de ce risque dans la section 4.2 « Posologie et mode d'administration » pour le Pribédil [35] [75] [76] [77] [78] [79].

V.1. Mesures préventives du risque

Ces mesures préventives ont pour objectif de proposer des actions permettant de réduire le risque d'apparition d'éventuels TCI mais aussi de garantir la sécurité et le bon usage des agonistes dopaminergiques avec notamment une meilleure information des patients et professionnels de santé.

V.1.1. Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les plans de gestion des risques (PGR) participent à la surveillance des médicaments. Mis en place dès 2005, les PGR font partie du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Un PGR est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Il permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché, surveiller les conditions réelles d'utilisation [80].

Le contenu du PGR doit :

- Identifier ou caractériser le profil de sécurité du médicament concerné,
- Indiquer comment caractériser davantage le profil de sécurité du médicament concerné,
- Documenter les mesures visant à prévenir ou à minimiser les risques associés au médicament, y compris une évaluation de l'efficacité de ces mesures,
- Documenter les obligations post-AMM qui ont été imposées comme condition de l'autorisation de commercialisation.

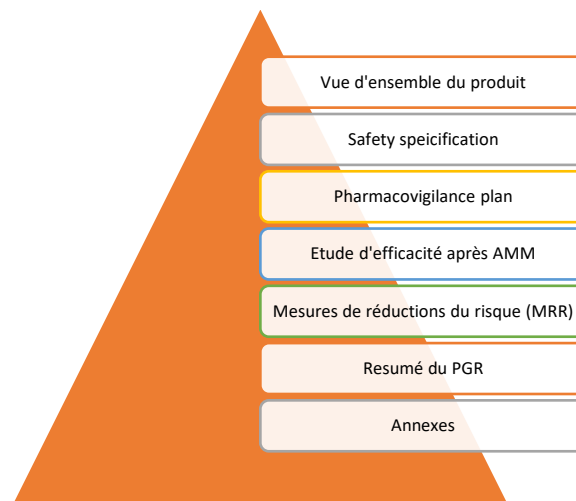
Il est implicitement nécessaire que, pour remplir ces obligations, un PGR devrait également :

- Décrire ce qui est connu et non connu sur le profil d'innocuité du médicament concerné,
- Montrer que l'efficacité démontrée dans les populations d'essais cliniques sera observée dans la pratique médicale quotidienne et documenter la nécessité d'études sur l'efficacité après la mise sur le marché,
- Détailler comment l'efficacité des mesures de minimisation des risques sera évaluée.

Le PGR est un document dynamique et autonome qui devrait être mis à jour tout au long du cycle de vie des produits [81].

Ce dernier est composé de plusieurs parties (Figure 19) :

Figure 19 : Structure d'un Plan de Gestion de Risque



Des mesures de réduction du risque sont ainsi présentes dans le PGR, il en existe deux types :

Des mesures dites de "routine" qui encadrent le bon usage du médicament : ce sont les informations du RCP pour les professionnels et de la notice pour les patients, le

conditionnement du médicament ou l'instauration de conditions de prescription et de délivrance.

Lorsqu'elles semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace, des **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)** peuvent être mises en œuvre.

Les MARR sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient. Ce sont :

- Les lettres aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication - DHPC*),
- Les documents d'information pour les professionnels de santé et/ou patients, sur divers supports : lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation,
- Les programmes d'accès restreint : distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses [82].

Le suivi du risque des TCI est indispensable afin de permettre de mieux définir et caractériser ce risque.

V.1.1.1. Pharmacovigilance de routine

Ce système repose sur la déclaration par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients, leur entourage de tout effet indésirable susceptible d'être lié à l'utilisation d'un médicament. Il s'agit du minimum requis en termes de surveillance des effets indésirables. Les titulaires des agonistes dopaminergiques se doivent d'assurer une Pharmacovigilance (PV) de routine afin de suivre le risque de survenue de TCI et d'autres risques chez les patients traités par agonistes dopaminergiques. Cette dernière comprend :

- Le recueil par les laboratoires de tous les effets indésirables liés à leurs agonistes dopaminergiques notamment ceux des TCI,
- Une surveillance continue du profil de sécurité notamment à travers la détection des signaux,
- La préparation des rapports périodiques de sécurité pour les autorités réglementaires (PBRR : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report),
- Assurer la mise à jour régulière de l'information sur le risque de TCI,

- Tenir informé les autorités compétentes de façon immédiate de toute interdiction, restriction ou de toute nouvelle information sur l'utilisation du médicament qui pourrait influencer son rapport bénéfice/risque.

Afin de pouvoir suivre ce risque, la collecte des effets indésirables liés aux agonistes dopaminergiques permet de réévaluer leur sécurité d'emploi. Cette surveillance post-AMM sera réalisée tout au long de la vie du médicament afin de surveiller le profil de sécurité des agonistes dopaminergiques.

V.1.1.2. Modification de la notice et du RCP des agonistes dopaminergiques

Afin de réduire le risque d'apparition de TCI, les différents titulaires ont mis à jour le RCP ainsi que la notice à destination des patients afin d'en informer les patients et les professionnels de santé. En effet, comme évoqué précédemment, une variation de type IB a été déposée afin d'harmoniser le RCP entre les agonistes dopaminergiques et d'y ajouter les notions ci-dessous [35] [75] [76] [77] [78] [79]:

- Section 4.2 « Posologie et mode d'administration » (pour Pribédil) : « *Pour éviter le risque de troubles du contrôle des pulsions, la prescription de la dose efficace la plus faible est recommandée. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent* »,
- Section 4.4 « Précaution d'emploi » : « *L'apparition de troubles du contrôle des pulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et troubles compulsifs alimentaires, qui peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques. Une diminution des doses ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent* »,
- Section 4.8 « Effets indésirables » : « *Troubles du contrôle des pulsions* » dans les troubles psychiatriques.

V.1.2. Information des patients

En complément du suivi du risque, il est important que le patient soit informé du risque de TCI lié à la prise de son traitement médicamenteux. L'information du patient se fait aussi bien par

les autorités compétentes de santé que par les professionnels de santé et/ou associations de patients.

V.1.2.1. Information par les autorités de santé

Suite à une augmentation du nombre de déclaration des cas de TCI en France, (la majorité étant des cas de jeux pathologiques et de *punding* (comportements répétitifs sans but), des troubles d'ordre sexuel et des achats compulsifs), une lettre destinée aux professionnels de santé (médecins et pharmaciens) a été envoyée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (AFFSAPS) devenue l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé (ANSM) en juillet 2009, afin de les informer du risque des TCI chez les patients traités par Lévodopa ou par les agonistes dopaminergiques.

Dans cette lettre, l'AFSSAPS a souhaité attirer l'attention des professionnels de santé sur la nécessité d'informer les patients et leur entourage au sujet de ce risque et l'importance d'être attentif à toute modification du comportement chez un patient traité par agonistes dopaminergiques et/ou par Lévodopa. Elle y informe que ces TCI sont généralement réversibles après diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique [83] ([Annexe 1](#)).

De plus en 2010, à l'occasion de la Journée Mondiale de la MP, l'AFSSAPS a élaboré un document avec le soutien des associations de patients. Ce document d'information était à destination des patients et de leur entourage afin de les rendre attentifs sur les risques, notamment les troubles compulsifs du comportement, associés aux médicaments « dopaminergiques » (lévodopa et agonistes dopaminergiques). Ce dépliant, élaboré avec des neurologues et des représentants d'associations de patients, était destiné à faciliter le dialogue avec le médecin afin d'encourager les patients ou leur entourage à signaler ces effets, généralement réversibles après diminution des doses ou modification du traitement [84].

Ce document intitulé « Médicaments dopaminergiques : mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement » a été réédité en 2016 ([Annexe 2](#)).

Ce dernier est dorénavant intitulé « *VOUS et ... vos médicaments dopaminergiques* », et a pour but de sensibiliser les patients concernés par ces traitements aux effets indésirables auxquels ils peuvent être confrontés, de les aider à les identifier et de rappeler les règles de bon usage. Ce document est divisé en plusieurs sections :

- Qu'est-ce que la MP ?
- Quels médicaments existent pour lutter contre la MP ?

- Quels sont ces médicaments dopaminergiques ?
- Quels sont les effets indésirables des médicaments dopaminergiques importants à connaître ?
- Comment repérer des comportements compulsifs ?

Ce document indique comment les repérer à l'aide de questions simples :

- 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 ?
- Augmentez-vous régulièrement la posologie de votre traitement malgré les rappels de votre entourage ou les conseils de votre médecin ?
- En pratique, que faire dans le cadre d'une prise en charge par médicaments dopaminergiques ?

Ainsi, ce document est d'une aide précieuse pour les professionnels de santé, les patients et leur entourage afin de repérer le plus vite possible les TCI susceptibles de survenir lors de la prise d'agonistes dopaminergiques.

Par ailleurs, l'ANSM a attribué fin 2012 une subvention à l'Association France Parkinson (AFP) 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 aux 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 (dont les TCI) mais aussi de repérer les freins rencontrés par les neurologues face à ces situations et les réponses apportées par les soignants.

L'Agence met également à disposition des malades et de leur entourage une fiche de déclaration des événements indésirables, ayant pour but d'élargir la base de recueil d'éventuels

signalements en faisant appel directement aux patients ou à leurs proches, ou encore aux associations agréées [85].

A ceci s'ajoute la publication par La Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 d'un guide intitulé « La prise en charge de votre maladie de Parkinson ». Ce guide est à destination des patients afin de les informer sur la maladie, son suivi, et son traitement. Il encourage les patients à prendre contact avec son neurologue et son médecin traitant en cas de survenue d'effets indésirables.

Ce guide vise également à coordonner la pluriprofessionnalité et rappelle la place importante du médecin généraliste, du neurologue ainsi que du pharmacien dans la MP [86] ([Annexe 3](#)).

V.1.2.2. Information par les professionnels de santé

La communication entre les professionnels de santé et le patient est primordiale pour assurer une bonne prise en charge du patient.

Il est primordial que le patient reçoive des informations de la part de son médecin traitant lors de la prescription du médicament mais également par le pharmacien lors de sa délivrance. Le risque de trouble du contrôle des impulsions devra être expliqué au patient afin qu'il en tienne informer son médecin et son pharmacien en cas de suspicion d'apparition de ce risque de façon à adapter au mieux le traitement.

Le binôme médecin-pharmacien lors de la prescription ainsi que la dispensation du médicament concerné doivent donner l'information et assurer la transparence sur ce dernier [87].

V.1.2.3. Information par les associations de patients

Les associations de patients permettent d'accompagner les patients dans leur maladie notamment en créant un lien entre les malades pour éviter qu'ils s'isolent et restent seuls face à la MP. En France, ce sont l'AFP et la Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens (FFGP) qui participent et accompagnent les patients dans leur maladie et qui ont pour objectif de [88] [89] :

- **Soutenir, assister les malades et leurs proches** : le diagnostic de la MP est un choc et suscite de nombreuses questions, l'association est présente pour les malades et leurs proches. Elle peut également faciliter l'échange entre malades lors de réunions organisées localement,

- **Informier et former sur la maladie, les traitements et les aides** : la MP est une maladie complexe et évolutive, les craintes et questionnements sont nombreux, ainsi, l'association diffuse des informations sur la maladie pour mieux la comprendre et mieux vivre avec. France Parkinson forme également des professionnels de santé pour que les spécificités de la maladie soient mieux comprises,
- **Financer, encourager et faciliter la recherche** : l'association soutient des projets de recherche dédiés à la MP, grâce à la générosité des donateurs,
- **Sensibiliser l'opinion et interpeller les médias** : les idées reçues et préjugés sur la MP sont nombreux, l'association sensibilise le grand public et interpelle les médias pour mieux faire connaître la pathologie,
- **Mobiliser les pouvoirs publics** : l'annonce du diagnostic et la prise en charge des Parkinsoniens doivent être améliorées, l'association échange régulièrement avec les pouvoirs publics pour défendre les intérêts des malades et leurs proches.

En Europe, ce sont l'Association européenne de la MP (EPDA) et l'association belge A.S.B.L (Association Sans But Lucratif) qui ont elles aussi comme rôle d'informer sur la maladie mais également d'en améliorer la prise en charge et de défendre les intérêts des patients.

- L'association européenne de la MP

L'Association européenne des maladies de Parkinson (EPDA) est la seule organisation européenne de la MP. Ils défendent et travaillent avec la communauté mondiale de Parkinson depuis près de 30 ans [90] [91].

L'ensemble de ces associations jouent un rôle crucial dans la surveillance et la prise en charge des patients atteints de la MP.

Par exemple, sur le site de l'EPDA, on retrouve des informations à propos des TCI : définitions, TCI et MP, différents types de TCI, traitement et prise en charge, de quelles façons les proches peuvent aider [92]. Le patient peut donc par ce biais être au courant de l'existence de ce risque.

V.2. Données disponibles

De façon à compléter nos données, une étude a été réalisée dans le but de décrire le risque de TCI chez les Parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques (type de TCI le plus fréquemment rapporté, données démographiques, mécanisme physiopathologique...).

V.2.1. Matériel et méthode

Afin de mener à bien l'analyse des TCI liés aux agonistes dopaminergiques, une analyse rétrospective des données de PV depuis l'obtention de leur AMM ^{93,94,95,96,97,98} (Piribédil : 01/10/1990 ; Rotigotine : 15/02/2006; Ropinirole : 08/07/1996 ; Pramipexole : 14/10/1997 ; Apomorphine : 16/03/1995 ; Bromocriptine : 26/06/1981) jusqu'au 10 octobre 2020 (date limite choisie pour le recueil des données) a été réalisée dans la base Européenne de PV : EudraVigilance.

Les données issues d'EudraVigilance pour les médicaments autorisés sont analysées régulièrement par les autorités de santé. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) évalue les signaux provenant d'EudraVigilance et peut, en conséquence, recommander une mesure réglementaire.

Les rapports soumis à Eudravigilance sont utilisés afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque des produits pendant leur développement mais également pour évaluer leur sécurité d'emploi après la mise sur le marché [99].

Le grand public peut accéder aux données soumises depuis 2012 et ce, dans le but de renforcer la transparence sur les bénéfices et les risques d'utilisation des médicaments. La recherche se fait par produit ou substance active et permet d'avoir des informations sur le nombre de cas rapportés, les données démographiques (groupe d'âge, sexe), le devenir de l'effet indésirable ect. On peut également faire une recherche sur un effet indésirable spécifique lié à notre produit [100].

Cette base de données a permis dans un premier temps d'étudier de manière générale l'ensemble des cas de PV liés aux agonistes dopaminergiques (effets indésirables les plus rapportés, caractéristiques démographiques des patients rapportant des effets indésirables) puis dans un second temps d'approfondir cette analyse en étudiant les cas de TCI liés à cette classe pharmacologique.

Pour extraire les cas de TCI, des événements, aussi appelés « *Preferred Terms* » (PT) en PV, relatifs à ces troubles ont été sélectionnés : « Hypersexualité », « TCI », « Achat compulsif », « Comportement sexuel compulsif », « Augmentation de la libido », « Masturbation excessive », « Comportement sexuel compulsif », « Jeu pathologique », « Hyperphagie », « Compulsions », « Comportement impulsif ».

Enfin, une extraction des articles en France et dans le Monde a été menée dans la base de données « PubMed » sur la même période. Pour ce faire, nous avons choisi les termes suivants : « agonistes dopaminergiques », « troubles du contrôle des impulsions ». Nous avons retenu principalement les articles ciblés sur les TCI et exclus les articles relatifs à la MP dépourvus de notion de TCI ou qui étaient relatifs à la population pédiatrique.

V.2.2. Résultats

V.2.2.1. Données issues de la base européenne de PV : Eudravigilance

V.2.2.1.1 Répartition par System Organic Class (SOC) selon le dictionnaire MedDRA

MedDRA [101] a été créé à la fin des années 1990 par le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) afin de faciliter au niveau international le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. Ce dictionnaire regroupe l'ensemble des termes médicaux utilisés pour coder les effets indésirables d'un cas de PV.

Les effets indésirables notifiés sont enregistrés par PT et répartis par System Organic Class (SOC) selon le dictionnaire MedDRA dans la base EudraVigilance.

Les 3 principaux SOC qui recensent le plus grand nombre d'effets indésirables liés à l'utilisation des différents agonistes dopaminergiques au 10 octobre 2020 sont les SOC : « Psychiatric disorders », « Nervous system disorders » et « General disorders and administration site conditions ». Vous trouverez ci-dessous la répartition des cas de PV pour chaque agoniste dopaminergique en fonction de ces trois SOC (Tableau 4) :

Tableau 4 : Principaux SOC recensant le plus d'effets indésirables liés à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques

	Psychiatric disorders	Nervous system disorders	General disorders and administration site conditions	Nombre total de cas de PV issus d'Eudravigilance
Pribédil	214 (44,9%)	176 (36,9%)	114 (24%)	477 (100%)
Rotigotine	832 (23%)	930 (25,7%)	1533 (42,3%)	3621 (100%)
Ropinirole	1538 (42%)	1442 (39,4%)	1124 (30,7%)	3658 (100%)
Pramipexole	2609 (42,8%)	2191 (35,9%)	1813 (29,7%)	6100 (100%)
Apomorphine	724 (25%)	791 (27,3%)	1366 (47,1%)	2900 (100%)
Bromocriptine	421 (21,9%)	842 (43,8%)	535 (27,3%)	1922 (100%)

D'après le tableau ci-dessus, le SOC « *Psychiatric disorders* » est le SOC le plus représenté pour Pribédil, Ropinirole, et Pramipexole. A noter que, les TCIs que l'on souhaite analyser dans le cadre de notre étude, font partis du SOC « *Psychiatric Disorder* ».

V.2.2.1.2. Analyse des données de « Troubles du contrôle des impulsions » liés aux agonistes dopaminergiques

Une comparaison de données concernant les cas de TCI provenant d'EudraVigilance entre les différents agonistes dopaminergiques a été réalisée.

Le nombre de cas de TCI rapporté dans le SOC « *Psychiatric disorders* » pour chaque agoniste dopaminergique est présenté dans le tableau ci-dessous ([Tableau 5](#)) :

Tableau 5 : Nombre de cas de TCI déclarés par agoniste dopaminergique

	Psychiatric disorders	Nombre de cas de TCI
Pribédil	214 (100%)	87 (40,7%)
Roigotine	832 (100%)	178 (21,4%)
Ropinirole	1538 (100%)	573 (37,3%)
Pramipexole	2609 (100%)	1437 (55,1%)
Apomorphine	724 (100%)	78 (10,8%)
Bromocriptine	421 (100%)	93 (22,1%)

Il en ressort que les trois molécules pour lesquels les TCI sont un effet indésirable qui occupe une grande partie du SOC « *Psychiatric disorders* » sont : Pramipexole (55,1%), Pribédil (40,7%) et le Ropinirole (37,3%), les autres PTs représentant une part moindre.

Il est important de distinguer que parmi les 2446 cas de TCI, il existe 2 types de TCI : des TCI dont le type est connu (exemple : hypersexualité, achats compulsifs, pari pathologique...) et des TCI dont le type n'est pas connu que nous appellerons TCI non définis dans ce rapport ([Tableau 6](#)).

Vous trouverez dans le tableau ci-dessous le détail des TCI répartis selon le sexe, l'âge et le devenir :

Tableau 6 : Comparaison des cas de TCI en fonction des agonistes dopaminergiques en termes de PTs, sexe, âge, devenir de l'effet indésirable

Agoniste dopaminergique		Pribédil N= 87	Rotigotine N= 178	Ropinirole N= 573	Pramipexole N= 1 437	Apomorphine N= 78	Bromocriptine N= 93	Total N= 2 446
TCI non définis		28 (32,2%)	60 (33,7%)	118 (20,6%)	245 (17%)	21 (26,9%)	14 (15%)	486 (19,9%)
TCI de type défini	TOTAL	59 (67,8%)	118 (66,3%)	455 (79,4%)	1192 (83%)	57 (73,1%)	79 (85%)	1960 (80,1%)
	Hypersexualité	14 (23,7%)	29 (24,6%)	128 (28,2%)	220 (18,4%)	19 (33,3%)	23 (29,1%)	413 (21,1%)
	Augmentation de la libido	6 (10,2%)	10 (8,5%)	39 (8,6%)	69 (5,8%)	8 (14%)	10 (12,6%)	142 (8,2%)
	Masturbation excessive	1 (1,7%)	0	2 (0,4%)	7 (0,6%)	1 (1,8%)	2 (2,5%)	13 (0,7%)
	Comportement sexuel compulsif	1 (1,7%)	4 (3,4%)	18 (3,9%)	20 (1,7%)	6 (10,5%)	1 (1,3%)	50 (2,6%)
	Achats compulsifs	16 (27,1%)	18 (15,2%)	65 (14,3%)	181 (15,2%)	4 (7%)	9 (11,4%)	293 (14,9%)
	Jeu pathologique*	21 (35,6%)	45 (38,1%)	168 (36,9%)	619 (51,9%)	13 (22,8%)	27 (34,2%)	893 (45,6%)
	Compulsions	0	1 (0,8%)	5 (1,1%)	18 (1,5%)	1 (1,8%)	1 (1,3%)	26 (1,3%)
	Comportement impulsif	0	5 (4,2%)	22 (4,8%)	33 (2,8%)	1 (1,8%)	4 (5,1%)	65 (3,3%)
	Hyperphagie	0	6 (5,2%)	8 (1,8%)	25 (2,1%)	4 (7%)	2 (2,5%)	45 (2,3%)
Sexe	Homme*	54 (62,1%)	132 (74,2%)	406 (70,8%)	883 (61,4%)	66 (84,6%)	68 (73,1%)	1609 (65,8%)

	Femme	32 (36,8%)	38 (21,3%)	153 (26,7%)	524 (36,5%)	12 (15,4%)	25 (26,9%)	784 (32%)
	Inconnu	1 (1,1%)	8 (4,5%)	14 (2,4%)	30 (2,1%)	0	0	53 (2,2%)
Age	18 – 64 ans*	65 (74,7%)	83 (46,6%)	379 (66,1%)	984 (68,5%)	35 (44,9%)	65 (69,9%)	1611 (65,9%)
	65 – 85 ans	20 (23%)	47 (26,4%)	122 (21,3%)	286 (19,9%)	32 (41%)	10 (10,7%)	517 (21,1%)
	>85 ans	0	5 (2,8%)	1 (0,2%)	7 (0,5%)	0	0	13 (0,5%)
	Inconnu	2 (2,3%)	43 (24,2%)	71 (12,4%)	160 (11,1%)	11 (14,1%)	18 (19,3%)	305 (12,5%)
Devenir de l'effet indésirable	Guérison sans séquelle*	31 (35,6%)	53 (29,8%)	189 (33%)	551 (38,3%)	14 (17,9%)	42 (45,2%)	880 (36%)
	Guérison avec séquelle	0	2 (1,1%)	16 (2,8%)	16 (1,1%)	0	0	34 (1,4%)
	En cours de rétablissement	23 (26,4%)	40 (22,5%)	91 (15,9%)	108 (7,5%)	9 (11,5%)	12 (12,9%)	283 (11,6%)
	Patient non encore rétablit	23 (26,4%)	32 (18%)	83 (14,5%)	247 (17,2%)	17 (21,8%)	14 (15%)	416 (17%)
	Décès	0	0	1 (0,2%)	4 (0,3%)	1 (1,3%)	0	6 (0,2%)
	Inconnu	10 (11,5%)	51 (28,7%)	193 (33,7%)	519 (36,1%)	37 (47,4%)	25 (26,9%)	835 (34,1%)

N = nombre de TCI rapportés

** Observations les plus fréquentes en gras*

Selon EudraVigilance, le nombre de cas de TCI rapporté varie d'un agoniste dopaminergique à un autre. Le Ropinirole et le Pramipexol sont les deux agonistes dopaminergiques rapportant le plus d'effets indésirables de TCI. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les molécules n'ont pas toutes la même affinité pour les récepteurs dopaminergiques. En effet ces deux molécules ont une affinité préférentielle pour les récepteurs D3 présents dans la voie mésolimbique (impliquée dans la motivation de nos comportements) et mésocorticale (impliquée dans la gestion de nos réactions comportementales) et sont donc susceptibles d'induire davantage de TCI [102].

Les données issues d'EudraVigilance montrent que :

- **Le type des TCI** : Parmi les TCI, la majorité sont de type défini (80,1%). Parmi les TCI de type défini, le jeu pathologique est le type le plus rapporté pour l'ensemble des agonistes dopaminergiques (à l'exception de l'Apomorphine) avec 35,6 % pour le Pribédil, 38,1% pour la Rotigotine, 36,9 % pour le Ropinirole, 51,9 % pour le Pramipexole, 34,2% pour la Bromocriptine. Hormis pour Pribédil l'hypersexualité est le second trouble le plus fréquemment rapporté,
- **Le sexe et tranche d'âge du patient** : Les hommes sont plus souvent touchés par les TCI que les femmes pour l'ensemble des agonistes dopaminergiques. En moyenne les TCI concernent 65,8% des hommes, 32% des femmes.
Les patients âgés entre 18 et 64 ans sont les plus touchés par ce trouble et ce pour tous les agonistes dopaminergiques (65,9%),
- **Le devenir des évènements** : Pour la majorité des cas et ce, pour tous les agonistes dopaminergiques (à l'exception de l'Apomorphine), l'évolution est favorable (guérison sans séquelle pour les patients dans 36% des cas et dans 11,6% des cas les patients sont en cours de rétablissement). Pour l'Apomorphine la majorité des patients ne sont pas encore rétablis.

L'ensemble de ces données sont en accord avec les données présentes dans la littérature à savoir :

- Une prévalence de ces TCI qui est difficile à établir et qui varie en fonction des différentes études (Maloney 2017, V Voon 2006, Perez-Lloret 2012) (section IV.2.1),
- Le sexe le plus touché par ces TCI est le sexe masculin (Marques A et al, 2018) (section IV.2.3),

- Les TCI touchent principalement les patients âgés de 18 à 64 ans, ceci peut expliquer le fait que l'âge d'apparition précoce de la maladie constitue un facteur de risque (Marques A et al, 2018) (section IV.2.3).

Toutefois, il est important de prendre en considération les limites d'Eudravigilance qui sont principalement liées à la sous-déclaration, à la qualité variable des données rapportées et au manque d'informations sur l'exposition aux médicaments. La sous-déclaration est un inconvénient majeur du système de PV qui peut être due à plusieurs raisons, notamment [103] :

- Complaisance (penser que les effets indésirables graves sont suffisamment documentés au moment de la commercialisation d'un médicament),
- Insécurité (croire qu'il est presque impossible de déterminer si un médicament est responsable d'un effet indésirable particulier),
- Différence (penser que le signalement d'un effet indésirable ne devrait être fait que s'il est certain qu'il est lié à l'utilisation d'un médicament particulier),
- L'indifférence (croire qu'un seul cas de PV ne pourrait pas contribuer aux connaissances médicales),
- Ignorance (penser qu'il n'est nécessaire de signaler que les effets indésirables graves ou inattendus),
- La peur des conséquences médico-juridiques,
- Le manque de temps pour remplir le formulaire de déclaration.

V.2.2.2. Données issues de la littérature

V.2.2.2.1. Résultats d'études

Une étude cas-témoin regroupant 207 patients atteints de la MP (dont 79 traités par agonistes dopaminergiques) et 230 témoins sains a été menée de façon à évaluer la fréquence des TCI chez les patients atteints de la MP (notamment ceux traités par agonistes dopaminergiques) par rapport aux témoins sains afin d'étudier si les TCI étaient liés à la MP ou à la prise d'agoniste dopaminergique.

Il a ainsi été démontré que la fréquence des TCI était légèrement plus élevée chez les patients atteints de la MP que chez les sujets sains (16,9% contre 15,2% ($p = 0,631$)). Cependant, les TCI étaient plus fréquents chez les Parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques que chez ceux ne prenant pas d'agonistes dopaminergiques ($p = 0,001$) et chez les témoins sains ($p = 0,014$).

Cette étude suggère que la MP elle-même n'entraîne pas le développement de TCI mais qu'un traitement par agoniste dopaminergique peut favoriser l'apparition de ce trouble chez les personnes sensibles [104].

Une autre étude a été menée afin d'étudier la relation entre les agonistes de la dopamine et la prise de risque chez les patients atteints de la MP (avec et sans TCI). Cette étude a été réalisée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les sujets devaient choisir entre un choix «sûr» (les personnes ont commencé à 0\$) et un choix «pari» de risque modéré (les personnes ont débutés à -50\$ en dessous du montant « sûr »). Il en ressort que les parkinsoniens présentant des TCI traités par agonistes dopaminergiques font des choix plus risqués que les autres parkinsoniens (non traités par agonistes dopaminergiques).

Les agonistes dopaminergiques augmentent la sensibilité au risque chez les patients présentant des TCI, éventuellement en altérant l'évaluation du risque dans le striatum. Ces résultats fournissent une explication potentielle de la raison pour laquelle les agonistes de la dopamine peuvent conduire à un biais inconscient en faveur du risque chez les individus sensibles [105].

De plus, une étude d'imagerie a permis d'étudier chez les patients atteints de MP les effets des agonistes dopaminergiques sur les modèles d'activation cérébrale lors de tâches testant des choix et des actions impulsives. Il en est ressorti que les agonistes dopaminergiques activaient principalement le cortex préfrontal médian et le cingulaire postérieur impliqués dans la prise de décision et les choix impulsifs mais qu'ils avaient très peu d'effets sur les zones cérébrales impliquées dans les actions impulsives. Ainsi, les agonistes dopaminergiques augmentent les choix impulsifs (mais pas l'action impulsive) chez les Parkinsoniens en agissant sur le processus de prise de décision [106].

Enfin, une étude de cohorte longitudinale a été réalisée afin d'étudier la relation dose-effet longitudinale entre les agonistes dopaminergiques et les TCI dans la MP. Pour ce faire, des Parkinsoniens ont été suivis sur une durée de 5 ans. Parmi 411 patients, 356 ont été traités par agonistes dopaminergiques au moins une fois depuis le début de leur maladie. Pour 306 patients ne présentant pas de TCI au départ, l'incidence cumulée sur 5 ans des TCI était de 46,1% (avec 51,5% chez les patients traités par agonistes dopaminergiques et 12,4% chez les patients non traités par agonistes dopaminergiques). La prévalence des TCI initialement de 19,7% est passée à 32,8% après 5 ans. Ces TCI étaient associés à la prise d'agonistes dopaminergiques. Cette étude met en évidence une relation dose-effet longitudinale entre la prise d'agonistes dopaminergiques et l'apparition de TCI [107].

V.2.2.2.2. Cas cliniques

Dans la littérature plusieurs cas de TCI chez des patients traités par agonistes dopaminergiques sont rapportés, 3 cas sont détaillés ci-dessous :

1^{er} cas (Figure 20):

Un homme âgé de 46 ans a été diagnostiqué atteint de la MP après avoir développé un tremblement de repos généralisé, une perte de l'équilibre et de sa démarche. Il a été pris en charge avec le **Pramipexole** (dose croissante) et la Lévodopa (initialement à faible dose).

A 52 ans, ce patient a commencé à développer des troubles de jeu pathologiques : depuis l'âge de 20 ans il avait pour habitude de jouer aux cartes avec ses amis avec quelques pertes occasionnelles mais non significatives, mais à 52 ans suite à l'initiation de son traitement dopaminergique, une aggravation des symptômes est apparue, en passant des jeux de cartes entre amis aux machines à sous seul et en perdant de plus en plus d'argent. En quelque mois, le revenu de sa famille a été compromis.

5 mois après l'apparition de symptômes compulsifs, le Pramipexole a été interrompu et la Lévodopa a été réduite (600 mg à 350mg), son comportement impulsif a disparu (dechallenge positif) [108].

Figure 20 : Frise chronologique du cas clinique numéro 1

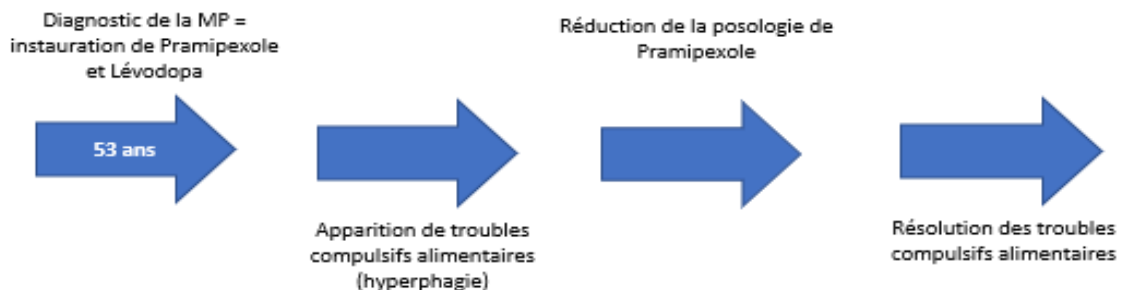


Le Pramipexole, comme les autres agonistes de la dopamine, est utilisé dans le traitement de la MP et a tendance à induire des TCI tels que des pathologies aux jeux. Ce patient a commencé son traitement avec le Pramipexole associé à la Lévodopa et présentait des antécédents de pathologies aux jeux. L'arrêt du Pramipexole et la réduction de la dose de lévodopa ont entraîné un déchallenge positif rendant la relation causale plausible avec le Pramipexole étant donné que ce dernier a été totalement interrompu et que la Lévodopa a quant à elle été poursuivie.

2 ème cas (Figure 21) :

Un patient de 59 ans atteint d'une MP depuis 6 ans est traité par une association de Lévodopa/Carbidopa (Sinemet) et de **Pramipexole** (Sifrol) permettant une excellente maîtrise du syndrome parkinsonien. Il ne présente aucun effet secondaire du traitement, néanmoins, depuis deux ans, il remarque un appétit accru et grignote souvent entre les repas avec un enclin particulier pour les sucreries. La faim devient de plus en plus permanente, il se réveille la nuit en raison d'un besoin de manger et il lui arrive même de passer plusieurs heures dans sa cuisine à consommer d'importantes quantités d'aliments de toute sorte, de manière impulsive sans ressentir de satiété. Son poids habituel était de 70 kg pour 1m69, et avait perdu du poids au début de la MP. Depuis deux ans, le patient a pris 17 kg, le patient présente maintenant des difficultés pour se déplacer, une dyspnée d'effort et une aggravation du parkinsonisme. Il a également dû changer de garde-robe. Une réduction des doses de Pramipexole a entraîné une diminution de sa boulimie [109].

Figure 21 : Frise chronologique du cas clinique numéro 2



La boulimie fait partie des TCI et est connue pour être liée à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques.

Ce cas clinique témoigne de ce lien, du fait, d'un déchallenge positif (diminution du trouble après réduction des doses de Pramipexole), ce qui rend la causalité plausible.

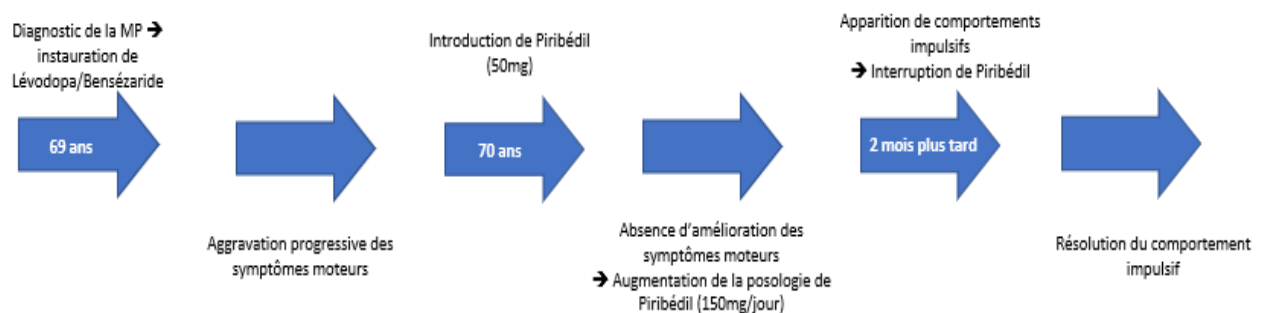
3 ème cas (Figure 22) :

Un homme de 69 ans a développé un tremblement de repos dans sa main gauche ainsi qu'une rigidité et bradykinésie qui ont conduit au diagnostic de la MP. Il a été traité avec 100 mg de Lévodopa/Benserazide quatre fois par jour. En raison de l'aggravation progressive des symptômes, un an plus tard, **50 mg Piribédil** ont été prescrits, auquel 10 mg/jour de Mémantine a été ajouté en raison d'hallucinations visuelles.

Suite à une aggravation des symptômes parkinsoniens la dose de Piribédil a été augmentée à 150 mg/jour. Deux mois plus tard, le patient allait beaucoup mieux. Cependant, des conduites impulsives sont survenues. Il commençait à passer plusieurs heures devant la télévision, avec des mouvements sans but et des comportements obsessionnels.

En raison de la persistance des hallucinations, 5 mg/jour de Donepezil a été initié, et le Piribédil a été interrompu, une amélioration du comportement impulsif et des hallucinations a été observée [110].

Figure 22 : Frise chronologique du cas clinique numéro 3



Ce cas clinique démontre un lien entre l'apparition de ces comportements impulsifs et la prise concomitante de Piribédil. En effet, ces derniers sont survenus 2 mois après une augmentation de la dose et ont disparu après l'interruption de Piribédil (déchallenge positif).

DISCUSSION

La commercialisation des agonistes dopaminergiques n'étant pas récente nous permet d'avoir un bon recul sur le profil de sécurité des produits. Ce travail nous a permis de confirmer et de compléter les données issues de la littérature. Les principaux facteurs de risque mis en évidence à l'aide de la littérature sont alignés sur les données issues d'Eudravigilance démontrant que les TCI concernent principalement les personnes de sexe masculin (65,8%) et avec un âge d'apparition précoce de la maladie (18-64 ans). Néanmoins, cette tendance observée chez le patient jeune est à contrebalancer avec le fait que les agonistes dopaminergiques sont le traitement de 1^{ère} attention dans la MP chez le sujet jeune afin de retarder au maximum le recours à la Levodopa.

Bien que la prévalence des différents types de TCI soit difficile à établir et varie en fonction études, les données issues d'Eudravigilance nous ont montré que cette dernière varie en fonction des agonistes dopaminergiques ce qui pourrait expliquer ce biais selon les études. De façon générale, les données issues d'Eudravigilance ont mis en évidence que les types de TCI les plus rapportés suite à la prise d'agonistes dopaminergiques sont le pari pathologique (45,6%) suivi de l'hypersexualité (21,1%) et des achats compulsifs (14,9%).

Les données issues de la littérature nous ont également permis d'approfondir notre recherche afin de mieux comprendre le rôle des agonistes dopaminergiques dans la survenue des TCI. Les TCI sembleraient être principalement liés à la prise d'agonistes dopaminergiques plutôt qu'à la maladie de Parkinson seule et sont fonction de la durée de traitement et de la dose utilisée. En effet, les agonistes dopaminergiques jouent un rôle favorisant en agissant en parallèle de la voie nigro-striée, sur la voie mésolimbique ainsi que mésocorticale à l'origine de la motivation de nos comportements et du système de récompense. Enfin, la consommation d'agonistes dopaminergiques tendrait à pousser le Parkinsonien à prendre des décisions plus risquées en altérant la perception du risque. Ainsi, comprendre les mécanismes sous-jacents à ces comportements constituerait une nouvelle approche afin de développer des stratégies préventives et thérapeutiques de façon à améliorer ces comportements néfastes pour la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Bien que les résultats issus d'Eudravigilance pour l'ensemble des agonistes dopaminergiques sont en accord avec les articles issus de la littérature, en raison des limites d'Eudravigilance, nous ne pouvons pas conclure avec pertinence sur : l'âge moyen de survenue de ces TCI (seule

une tranche d'âge nous est fournie), la relation dose-effet longitudinale (date d'initiation du traitement, date d'apparition du TCI, posologies manquantes) et la prévalence de chaque type de TCI. D'autres données sont également manquantes telles que des informations sur les traitements concomitants, facteurs de risques et antécédents des patients.

De plus, afin de conclure pertinemment et d'avoir un avis critique sur le profil de sécurité des différents agonistes dopaminergiques il aurait été intéressant de connaître les prévalences de prescription des différentes spécialités.

Enfin, notre étude s'est portée essentiellement sur les comportements impulsifs, mais il aurait été également intéressant d'étudier les comportements compulsifs liés eux aussi à la dopathérapie tels que le punding (comportement répétitif sans but) et le syndrome de dysrégulation dopaminergique (addiction aux traitements dopaminergiques).

CONCLUSION

La MP est une maladie neurodégénérative liée à un déficit en dopamine à l'origine de symptômes moteurs (tremblement de repos, dyskinésie, hypotonie) et de symptômes non moteurs. Les agonistes dopaminergiques sont indiqués dans le traitement de la MP et peuvent engendrer des TCI chez les patients Parkinsoniens.

En 2012, suite à la publication d'un rapport par le CHMP mettant en évidence un lien entre l'utilisation d'agonistes dopaminergiques et le risque de développer des TCI, les TCI ont été considérés comme un risque identifié important pour l'ensemble des agonistes dopaminergiques. Dès lors, les RCP ainsi que la notice des différents agonistes dopaminergiques ont été modifiés afin d'y mentionner ce risque.

Les TCI constituent un effet de classe des agonistes dopaminergiques. Ils sont fréquents dans la MP et concernent plus généralement les hommes de moins de 65 ans. On retrouve plusieurs types de TCI parmi lesquels les plus représentés par ordre chronologique dans la MP sont : le pari pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs ainsi que l'hyperphagie.

En raison des conséquences néfastes pour les patients mais aussi pour leur entourage et afin de prévenir ce risque, des mesures de minimisation du risque ont été mises en place par les différents titulaires.

Il est important d'informer les patients et leur entourage de ce risque et de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue. L'ANSM a recommandé en 2009, qu'en cas de survenue de TCI une diminution de dose ou une interruption du traitement dopaminergique devraient être envisagées.

Enfin, identifier précocement les patients à risque de développer des TCI, effectuer une médecine personnalisée en adaptant la stratégie thérapeutique (éviter les agonistes avec une affinité préférentielle pour les récepteurs D3), informer les patients et leurs proches du risque de survenu de TCI permettraient de prévenir ce risque et d'améliorer la qualité de vie des Parkinsoniens.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Capriotti.T, Terzakis K. Parkinson Disease, June 2016, Volume 34, Issue 6, p 300-7
- [2] Collège des Enseignants de Neurologie, « Maladie de Parkinson ». [En ligne]. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson> [Consulté le: 23-mars-2020].
- [3] Collège National de pharmacologie médicale, « Antiparkinsoniens les points essentiels ». [En ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels> [Consulté le: 23-mars-2020].
- [4] France Parkinson, « La recherche – Une priorité pour les malades et leurs proches ». [En ligne]. <https://www.franceparkinson.fr/la-recherche/pistes-de-recherche/vaccins-alpha-synucleine/>. [Consulté le : 23-mars-2020]
- [5] Maiti P, Manna J, Dunbar L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Target for potential treatments, *Transl Neurodegener*, 2017; 6:28.
- [6] HAS, "Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson". [En ligne]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. [Consulté le: 24-mars-2020].
- [7] G. DeMaagd et A. Philip. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis , P T Peer-Rev. J. Formul. Manag., vol. 40, no 8, p. 504-32, août 2015.
- [8] HealthNormal, « Parkinson's disease Symptoms : Early Signs and Symptoms of Parkinson's Disease ». [En ligne]. <https://www.healthnormal.com/parkinsons-disease-symptoms-early-signs-and-symptoms-of-parkinsons-disease/> [Consulté le: 23-mars-2020].
- [9] Collège des Enseignants de Neurologie, « Syndrome Parkinsonien ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-11>. [Consulté le : 30-mars-2020]
- [10] MediPedia, Dystonie. [En ligne]. Disponible sur : <https://fr.medipedia.be/dystonie/causes/la-dystonie-dans-la-maladie-de-parkinson> [Consulté le: 30-mars-2020]
- [11] W. Poewe. Non-motor symptoms in Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.*, vol. 15 Suppl 1, p. 14-20, avr. 2008.
- [12] France Parkinson, Les phases d'évolution. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/evolution-maladie/phases-evolution/> [Consulté le : 01-avril-2020].
- [13] Recap-ide, « La maladie de Parkinson ». [En ligne]. Disponible sur: <http://recapide.blogspot.fr/2014/11/la-maladie-de-parkinson.html>. [Consulté le: 05-août-2018].
- [14] Ztaou S, Amari A : Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2019 Jun; 126:1-10.
- [15] Collège National de Pharmacologie Médicale, Anticholinergiques. [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinergiques-2>. [Consulté le : 03-avril-2020]
- [16] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, « ». [En ligne]. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>. [Consulté le : 23-mars-2020].
- [17] Le manuel MSD, Syndrome parkinsonien. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-epiniere-et-des-nerfs/troubles-du-mouvement/syndrome-parkinsonien>. [Consulté le : 03-avril-2020].
- [18] Goldstein N, Goldstein R, Terterov D, Kamensky A A, Kovalev G I, Zolotarev Yu A, Avakyan G N, Terterov S. Blood-brain barrier unlocked. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 May; 77(5):419-24.
- [19] Haddad F, Sawalha M, Khawaja Y, Najjar A, Karaman R. Dopamine and Lévodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules*. 2017 Dec 25;23(1):40.
- [20] Salat D, Tolosa E. Lévodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):255-69.
- [21] Stocchi F. The Lévodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Exper Opin Pharmacother*. 2006 Jul;7(10):1399-407.
- [22] Collège National de Pharmacologie Médicale : « IMAOB comme antiparkinsonien ». [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-b-comme-antiparkinsonien>. [Consulté le : 05-avril-2020].
- [23] Base de données publique des médicaments : « RASAGILINE BIOGARAN 1 mg, comprimé – Résumé des caractéristiques du produit ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65462218&typedoc=R>. [Consulté le : 05-avril-2020].
- [24] Base de données publique des médicaments : « SELEGILINE MYLAN 5 mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63585898&typedoc=R>. [Consulté le : 05-avril-2020].

- [25] Base de données publiques des médicaments : « COMTAN 200 mg, comprimé pelliculé ». [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191107146479/anx_146479_fr.pdf. [Consulté le : 05-avril-2020].
- [26] Base de données publiques des médicaments : « TASMAR 200 mg comprimé pelliculé ». [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190826145870/anx_145870_fr.pdf. [Consulté le : 05-avril-2020].
- [27] Collège National de pharmacologie médicale, « Agonistes dopaminergiques ». [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-dopaminergiques> [Consulté le: 23-mars-2020].
- [28] H. Allain. Pharmacological and pharmacokinetic properties of piribedil: Rationale for use in Parkinson's disease, vol. 9, p. 41-8, janv. 2001.
- [29] M. Wood, V. Dubois, D. Scheller, et M. Gillard. Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors., Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors, Br. J. Pharmacol., vol. 172, no 4, p. 1124-35, févr. 2015.
- [30] Jost W, Angersbach D. Ropinirole, a Non-Ergoline Dopamine Agonist, CNS Drug Rev, 2005 Sep; 11(3): 253-72.
- [31] Deutschländer A, La Fougère C, Boetzel K, Albert N, Gildehaus FJ, Bäterstein P, Xiong G, Cumming P. Occupancy of Pramipexole (Sifrol) at cerebral dopamine D2-3 receptors in Parkinson's disease patients, Neuroimage Clin, 2016; 12: 41-46.
- [32] Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease Efficacy and Safety of Current and New Formulations, CNS Drugs, 2019; 33(9): 905-18.
- [33] Coldwell M, Boyfield I, Brown T, Hagan J, Middlemiss D. Comparison of the functional potencies of Ropinirole and other dopamine receptor agonists at human D2(long), D3 and D4.4 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells, Br J Pharmacol, 1999 Aug; 127(7): 1696-702.
- [34] Konta B, Frank W. The treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists, GMS Health Technol Assess, 2008; 4: Doc05.
- [35] Base de données publique des médicaments « BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg, comprimé sécable – Résumé des caractéristiques du produit, mis à jour le : 30 novembre 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61606500&typedoc=R>. [Consulté le : 23 mars 2020].
- [36] Izzo V, Donati MA, Ramat S, Primi C. Impulse control disorders in Parkinson's disease : A systematic review on the psychometric properties of the existing measures ; PLoS One . 2019 ; 14(6) : e0217700
- [37] Weiss H, Pontone G. "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. Neurol Clin Pract. 2019 Aug; 9(4): 354-359.
- [38] Martinez-Ramirez D, Okun M, Jaffee M. Parkinson's disease psychosis: therapy tips and the importance of communication between neurologists and psychiatrists. Neurodegener Dis Manag. 2016 Aug; 6(4); 319-330)
- [39] Butala A, Shepard M, Pontone G. Neuropsychiatric aspects of Parkinson disease psychopharmacology: Insights from circuit dynamics. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 165, 2019, Pages 83-121.
- [40] Marsh Laura : Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. Curr Neurol Neurosci REP. 2013 Dec; 13(12): 409.
- [41] Marques A, Fantini M.L, Durif F. Impulse control disorders in Parkinson's disease : Clinical spectrum, pathophysiology and treatment, Volume 11, Issue 2, April 2020, Pages 129-34
- [42] Association lavalloise de parents et mis pour le bien-être mental : Trichotillomanie, jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions. [En ligne]. Disponible sur : <https://alpapbem.qc.ca/maladies-mentales/autres-troubles/trichotillomanie-jeu-pathologique-et-autres-troubles-du-contrôle-des-impulsions/>. [Consulté le : 02-avril-2020]
- [43] Potenza MN, Balodis IM, Derevensky J, Grant JE, Petry N, Vardejo-Garcia A, Yip SW : Gambling disorders. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 25 ;5 (1) :51.
- [44] Institut Fédératif des Addictions Comportementales : Les achats compulsifs. [En ligne]. Disponible sur : <https://ifac-addictions.chu-nantes.fr/les-achats-compulsifs-1>. [Consulté le : 02-avril-2020].
- [45] Bhattacharjee S: Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. 2018, Volume 66, Issue 4, Pages: 967-975.
- [46] Institut Fédératif des Addictions Comportementales : La cyberdépendance. [En ligne]. Disponible sur : <https://ifac-addictions.chu-nantes.fr/la-cyberdependance>. [Consulté le : 02-avril-2020].
- [47] Perez-Lloret S; Rey MV; Fabre N; Ory F; Spampinato U; Brefel-Courbon C; Montastruc JL; Rascol O. Prevalence and Pharmacological Factors Associated with impulse control disorder Symptoms in Patients with Parkinson Disease. Clinical Neuropharmacology 2012; 35(6): 261-5.
- [48] Evans A, Strafella A, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease, Movement Disorders, Volume 24, Issue 11, 12 June 2009.

- [49] Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci.* 2017; 374: 47-52.
- [50] 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.
- [51] Le Foll V, Goldberg SR and Sokoloff P. The dopamine D3 receptor and drug dependence : effects on reward or beyond ? *Neuropharmacol* 49 (4) (2005), 525-41.
- [52] Gurevich EV and Joyce JN. Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain : comparaison with D2 receptor expressing neurons, *Neuropsychopharmacol* 20(1) (1999), 60-80.
- [53] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson Disease : a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 ;67 :589-95.
- [54] Giugni JC; Tschopp L; Escalante V; Micheli F. Dose-dependent impulse control disorders in Piribedil overdose. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35(1):49-50.
- [55] Marques A, Fantini ML, Durif F. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson: épidémiologie et facteurs de risque. *Revue Neurologique, Volution* 174, Supplement 1, April 2018, Page S189.
- [56] Lee, J.-Y, Lee, E. K., Park, S. S., Lim, J.-Y, Kim, H. J., Kim, J. S. and Jeon, B. S. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, (2009), 24 : 1803-10.
- [57] Leroi I, Atheam DJ, Andrews M, McDonald KR, Byrne EJ, Burns A. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's disease. *Age Ageing*, 2011 Sep; 40(5):614-21.
- [58] Dowling N.A, Jackson A.C, Suomi A, Lavis T, Thomas S.A, Patford J, Harvey P, Battersby M, Koziol-McLain J, Abbott M, Bellringer M.E. Problem gambling and family violence: Prevalence and patterns in treatment-seekers. *Addictive Behaviors* 39, 2014 1712-1717.
- [59] Djamshidian A, Poewe W, Högl B. Impact of impulse control disorders on sleep-wake regulation in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2015; 970862
- [60] Benchebra L, Alexandre J.M, Dubernet J, Fatséas M, Auriacombe M. Gambling and gaming disorders and physical health of players: A critical review of the literature. *La Presse Médicale*, Volume 48, Issue 12, December 2019, Pages 1551-1568.
- [61] Okai D; Samuel M; Askey-Jones S; David AS; Brown RG. Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: A broader conceptual framework. *Eur J Neurol.* 2011; 18(12):1379-83.
- [62] Mallorqui-Bagué N.M, Mena-Moreno T, Granero R, Vintro-Alcaraz C, Sanchez-Gonzalez J, Fernandez-Aranda F, Del Pino-Gutiérrez A, Mestre-Bach G, Aymami N, Gomez-Pena M, Menchon J, Jiménez-Murcia S. Suicidal ideation and history of suicide attempts in treatment-seeking patients with gambling disorder : The role of emotion dysregulation and high trait impulsivity. *J Behav Addict.* 2018 Dec; 7(4): 1112-1121.
- [63] Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E . Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 18S1 (2012) S80-S84.
- [64] Martini A, Dal Lago D, Edelstyn N, Grange J, Tamburin S. Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease: A meta-analysis of cognitive, affective, and motivational Correlates. *Front Neurol*, 2018; 9: 654.
- [65] Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea J, Xie S, Siderowf A. Questionnaire for Impulse-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease – Rating Scale. *Mov Disord.* 2012 Feb; 27(2): 242-247.
- [66] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:58–63.
- [67] Samuel M, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord* 2015;30:150–9.
- [68] Kim A, et al. A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;56:3–8.
- [69] Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology.* 2014;83(9):826–33.
- [70] Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010;68(3):400–4.
- [71] Rotondo A, Bosco D, Plastino M, et al. Clozapine for medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2010;25(12):1994–5.
- [72] Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(1):107–8.
- [73] EMA, « GVP, Annex I : Definitions (Rev 4) ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf. [Consulté le: 03-août-2020].

- [74] CmDH, “Lévodopa, dopamine agonist and COMT inhibitor products and the risk of impulse control disorders (ICDs) – Final SmPC and PL wording agreed by PhVWP in July 2012”. Disponible sur : https://www.fimea.fi/documents/160140/744738/22091_Ldopa_dopa_ago_COMT_inhib_risk_of_ICDs_PhVWP_Jul_2012_Text-FI-SE_2012-10-30.pdf
- [75] Base de données publique des médicaments « PRAMIPEXOLE BIOGARAN 0,7 mg, comprimé – Résumé des caractéristiques du produit, mis à jour le : 11 novembre 2020 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64689437&typedoc=R>. [Consulté le : 15 novembre 2020].
- [76] Base de données publique des médicaments « ROPINIROLE BIOGARAN LP 4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée – Résumé des caractéristiques du produit, mis à jour le : 28 septembre 2019 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69011006&typedoc=R>. [Consulté le : 15 novembre 2020].
- [77] Base de données publique des médicaments « NEUPRO 4mg/24 heures, dispositif transdermique – Résumé des caractéristiques du produit, mis à jour le : 26 octobre 2020 ». [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181108142621/anx_142621_fr.pdf. [Consulté le : 15 novembre 2020].
- [78] Base de données publique des médicaments « APOMORPHINE BIOGARAN 5mg/ml, solution injectable – Résumé des caractéristiques du produit, mis à jour le : 12 août 2019 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68518405&typedoc=R>. [Consulté le : 15 novembre 2020].
- [79] E-vidal, « Résumé des Caractéristiques du Produit, TRIVASTAL® 50 mg LP, mise à jour le 16 Janvier 2020 ». [En ligne]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/trivastal_lp_50_mg_cp_enr_lp-16873.html. [Consulté le: 23-mars-2020].
- [80] ANSM, « Médicaments faisant l’objet d’un plan de gestion des risques ». [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-desmedicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-desmedicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2). [Consulté le: 04-août-2020].
- [81] EMA, « GVP, Module V, Risk management plan ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf. [Consulté le 03-août-2020].
- [82] ANSM, « Surveillance des médicament – mesures additionnelles de réduction du risque ». [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1). [Consulté le 03-août-2020].
- [83] ANSM, « Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions ». [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Lévodopa-agonistes-dopaminergiques-et-troubles-du-contrôle-des-impulsions>. [Consulté le : 04-août-2020]
- [84] ANSM, « Journée mondiale de la maladie de Parkinson : l’ANSM met à disposition des patients et de leur entourage un nouveau document d’information sur les médicaments dopaminergiques - Point d’information». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Journeemondiale-de-la-maladie-de-Parkinson-l-ANSM-met-a-disposition-des-patients-et-de-leurentourage-un-nouveau-document-d-information-sur-les-medicaments-dopaminergiques-Pointd-information>. [Consulté le: 23-juillet-2020].
- [85] ANSM, « Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un patient ou une association de patients ». [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-patient-ou-une-association-de-patients>. [Consulté le : 23-mars-2020].
- [86] HAS, « La prise en charge de votre maladie de Parkinson ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/gp_parkinson_10818_001_008.pdf. [Consulté le : 04-août-2020].
- [87] Union des Syndicats de Pharmaciens d’Officine, « Pharmacovigilance et plan de gestion des risques ». [En ligne]. https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/Pharmacovigilance_et_plan_de_gestion_des_risques.pdf. [Consulté le: 04-août-2020].
- [88] France Parkinson, « Les missions et actions de France Parkinson ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.franceparkinson.fr/association/missions-et-actions/>. [Consulté le : 04-août-2020].
- [89] Fédération Française des Groupements Parkinsoniens. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.assoffgp.fr/>. [Consulté le : 04-août-2020].
- [90] EPDA. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.epda.eu.com/>. [Consulté le : 04-août-2020].
- [91] ASBL. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.parkinsonasbl.be/>. [Consulté le : 04-oût-2020].
- [92] EPDA, « Compulsive and Impulsive behaviour ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.epda.eu.com/about-parkinsons/symptoms/non-motor-symptoms/compulsive-and-impulsive-behaviour/>. [Consulté le : 05-aout-2020].
- [93] Base de données publique des médicaments « TRIVASTAL 50 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée – Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61598530>. [Consulté le : 03 mars 2021]

- [94] Base de données publique des médicaments « NEUPRO 4 mg/24 h, dispositif transdermique - Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66662951>. [Consulté le : 03 mars 2021].
- [95] Base de données publique des médicaments « REQUIP 0,50 mg, comprimé pelliculé - Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66695638>. [Consulté le : 03 mars 2021].
- [96] Base de données publique des médicaments « SIFROL 0,18 mg, comprimé - Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69016117>. [Consulté le : 03 mars 2021].
- [97] Base de données publique des médicaments « APOKINON 30 mg/3 ml (1%), solution injectable en stylo pré-rempli - Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64630264>. [Consulté le : 03 mars 2021].
- [98] Base de données publique des médicaments « PARLODEL 10 mg, gélure - Fiche info, mis à jour le : 26 février 2021 ». [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66729097>. [Consulté le : 03 mars 2021].
- [99] Base de données européennes des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments : « Eudravigilance ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>. [Consulté le : 01-septembre-2020].
- [100] Base de données européennes des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments : « Informaitons générales ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.adrreports.eu/fr/background.html>. [Consulté le : 01-septembre-2020].
- [101] MedDRA. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.meddra.org/>. [Consulté le : 01-septembre-2020].
- [102] Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabad E, Zreika N, Derkinderen P, Chellet-bouju G : Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders : A complex association. *Drug Saf.* 2018 ; 41(1) : 19-75.
- [103] Palleria C, et al., « Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two “challenging” case reports », *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 4, no Suppl1, p. S66-S72, déc. 2013.
- [104] Vargas AP, Vaz LS, Reuter A, Marques Couto C, Costa Cardoso FE. Impulse control symptoms in patients with Parkinson's disease : The influence of dopaminergic agonist. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Nov ;68 :17-21.
- [105] Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, Dolan RJ, Hallett M. Dopamine agonist and risk : impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain.* 2011 May ;134(Pt 5) :1438-46.
- [106] Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, Lang AE, Houle S, Valzania F, Ray NJ, Strafella AP. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease : Impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jun ; 35(6) : 2499-2506.
- [107] Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, Marques AR, Bourdain F, Brandel JP, Pico F, Lacomblez L, Bonnet C, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Grabli D, Klebe S, Mangone G, You H, Mesnage V, Lee PC, Brice A, Vidailhet M, Elbaz A. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* July 17, 2018 ; 91 (3).
- [108] Fukelmann Guedes B, Rubia Gonçalves M, Gisbert Cury R, “Psychosis and concurrent impulse control disorder in Parkinson's disease: A review based on a case report”, *Dement Neuropsychol*, 2016 Apr-Jun; 10(2):148-151.
- [109] Burkhard P.R, Catalano-Chiuvé S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Vingerhoets F.J.G, Lüscher C, “Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson », *Rev Med Suisse* 2008 ;4 : 1145-50.
- [110] Nakaki T. Chapter 12 – Drugs that Affect Autonomic Functions or the Extrapyrmidal System, *Side Effects of Drugs Annual*, Volume 28, 2016, Pages 115-27.

ANNEXE 1

Lettre aux professionnels de santé : Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions

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

ANNEXE 2

Plaquette informative : Vous ... et vos médicaments dopaminergiques – ANSM

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).

Médicaments indiqués en neurologie : ADARTREL (ropinirole), APOKINON (apomorphine), DUODOPA (lévodopa + carbidopa), MODOPAR (lévodopa + bensérazide), NEUPRO (rotigotine), PARLODEL (bromocriptine), REQUIP (ropinirole), SIFROL (pramipexole), SINEMET (lévodopa + carbidopa), STALEVO (lévodopa + carbidopa + entacapone), TRIVASTAL (piribédil).

Médicaments indiqués en endocrinologie : AROLAC (lisuride), DOSTINEX (cabergoline), NORPROLAC (quinagolide), PARLODEL (bromocriptine).

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 MÉDICAMENTS 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.

> **Baisse 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), à manipuler de façon irrésistible, trier, examiner, ranger sans cesse des objets (*punding*) 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.

> **Usage compulsif du médicament: trouble de la consommation du traitement**: il s'agit d'une prise du traitement qui va au-delà d'un besoin justifié, avec une envie irrésistible de le prendre et d'augmenter, de façon excessive, la prise de médicament. Cette envie de le prendre se manifeste malgré la présence de troubles comportementaux et de dyskinésies.



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 ?*
- *Augmentez-vous régulièrement la posologie de votre traitement malgré les rappels de votre entourage ou les conseils de votre médecin ?*



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

> 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...).
- N'hésitez pas à consigner par écrit les noms de médicaments, la dose prise par jour, les horaires de prises ainsi que les effets observés.

> Soyez attentifs à la survenue d'un comportement inhabituel

Même si vous êtes gêné d'en parler, signalez rapidement et sans honte ces troubles à votre médecin afin de vous protéger, vous et votre entourage.

N'essayez pas d'arrêter ou de modifier le traitement dopaminergique 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.

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

ANNEXE 3

Guide : La prise en charge de votre maladie de Parkinson - HAS



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

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.ameli.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.

* Glossaire en page 8.

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 réadaptant 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.

* Glossaire en page 8.

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,
 - d'augmentation du désir sexuel, d'excitation anormale, de comportements inhabituels et de pratiques sexuelles inaccoutumées pouvant aller jusqu'à un comportement répréhensible (exhibitionnisme),
 - d'insommeil 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, habillage 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.

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.

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

■ Au près 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

■ Au près de l'Assurance maladie

Site internet : www.ameli.fr
Votre caisse d'assurance maladie

■ Au près des associations de patients

Association France Parkinson

4, Avenue du Colonel Bonnet
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 de parkinsoniens

7 rue Nicolas Larbaud
03240 Vichy
Tél./Fax : 04 70 96 64 09
E-mail : ffgp.asso@free.fr
Site internet : <http://parkinson.monespace.net>

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

■ Au près 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

■ Au près de la ligne Santé Info Droits

Appel anonyme et confidentiel de 14 h à 18 h les lundi, mercredi et vendredi ; de 14 h à 20 h le mardi et jeudi.
Numéro d'appel : 0 810 004 333 (prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel) ou 01 53 62 40 30 (à partir d'un portable).
Site internet : www.leciss.org/sante-info-droits.html

■ Au près 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).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.