

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**La maladie de Parkinson et les effets
secondaires des principaux traitements
pharmacologiques :
évaluation des troubles comportementaux à partir
d'un groupe de patients.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 janvier 2016

par

Sophie FILLOUX

née le 19 août 1988, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur Nicolas PICARD, ProfesseurPrésident

Monsieur Fabrice BILLET, Maître de Conférences Juge

Monsieur Frédéric TORNAY, Docteur en Neurologie Juge

Monsieur François DALMAY, Docteur en Génie Biologique et Médical Juge

Madame Nadège TROUVIN, Docteur en Pharmacie Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**La maladie de Parkinson et les effets
secondaires des principaux traitements
pharmacologiques :
évaluation des troubles comportementaux à partir
d'un groupe de patients.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 janvier 2016

par

Sophie FILLOUX

née le 19 août 1988, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur Nicolas PICARD, ProfesseurPrésident
Monsieur Fabrice BILLET, Maître de Conférences Juge
Monsieur Frédéric TORNY, Docteur en Neurologie Juge
Monsieur François DALMAY, Docteur en Génie Biologique et Médical Juge
Madame Nadège TROUVIN, Docteur en Pharmacie Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016)	BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016)	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques
DREYFUSS Gilles
LOUDART Nicole

Remerciements

À mon jury de thèse

À Monsieur le Professeur Nicolas PICARD, vous m'avez fait l'honneur d'être le président de ce jury. Recevez mes remerciements.

À Monsieur Fabrice BILLET, Maître de Conférences, vous m'avez fait l'honneur d'être le directeur de thèse et de m'aider dans l'élaboration de celle-ci. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre attention et votre compréhension. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Frédéric TORNAY, Docteur en Neurologie, praticien hospitalier au CHU de Limoges, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de siéger dans ce jury de thèse. Merci pour la disponibilité que vous m'avez manifestée lors de nos entretiens. Recevez mes remerciements.

À Monsieur François DALMAY, Docteur en Génie Biologique et Médical, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de siéger dans ce jury. Merci pour l'attention que vous avez portée à cette thèse et pour le temps que vous y avez consacré. Merci aussi pour votre écoute, vos conseils que vous avez transmis avec gentillesse et simplicité.

À Mme Nadège TROUVIN, Docteur en Pharmacie, je vous remercie de l'attention bienveillante que vous avez pu marquer à mon encontre, que ce soit hier lors de mes stages officinaux ou aujourd'hui encore. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci infiniment pour votre gentillesse, votre accessibilité et votre dynamisme avec lesquels vous avez pu me soutenir lors de mes études. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mon amitié sincère.

Je tiens à remercier également le Professeur Michel DUMAS, Madame Hélène VIDEAUD et Monsieur Christian TARRADE pour le temps qu'ils m'ont consacré pour ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Je remercie également les membres de l'association « France Parkinson » pour leur implication, leur gentillesse et leur disponibilité ainsi que toutes les personnes ayant répondu au questionnaire.

À mes titulaires et collègues

À la pharmacie de la Souterraine,

À Madame Bouchardon, présente depuis mes débuts officinaux. Merci de m'avoir permis de travailler à vos côtés avec tant de gentillesse et de bienveillance, merci pour la qualité de votre formation.

À Nadège, Danièle, Bernard, des collègues formidables avec lesquels j'ai tout appris. Merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis dans vos domaines respectifs et pour votre énergie au quotidien. À cette superbe équipe officinale, à sa bonne humeur, à la qualité de son travail. Évoluer à vos côtés a été un vrai privilège.

À la pharmacie de la Briance à Solignac,

À Madame Saint-Marcoux, je vous remercie de m'avoir offert une place dans votre officine. Vous m'avez intégrée avec gentillesse et bonne humeur dans votre équipe officinale.

À Françoise, Alexandre et Ludovic pour la bonne humeur que vous apportez chaque jour dans cette pharmacie. Merci pour votre accueil aussi familial que gratifiant.

À ma famille,

Je dédie ce travail à mes parents, pour votre amour, votre patience, votre générosité. Merci de m'avoir soutenue et surtout de m'avoir supportée pendant toutes ces années d'examens et de concours (pas toujours facile !!).

À ma très chère petite sœur Marine, je te remercie pour ta présence, tes conseils, ta bonne humeur (enfin...pas toujours). Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces études.

À ma grand-mère Huguette, merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces études (tu n'en voyais pas la fin !) et bien avant encore. Merci pour l'attention que tu m'as accordée (matinée dictées, problèmes de mathématiques, après-midi bowling, promenades dans les bois). Merci de m'avoir aidée à grandir.

À Mamie et Papy Delage, merci pour votre soutien et votre présence durant toutes ces années. Un grand merci pour la façon dont vous vous êtes occupés de moi pendant mes petites années. Vous avez toute ma considération et ma tendresse.

À la mémoire de Mamie Irène et Papy Jean, merci pour la tendresse que j'ai de vos souvenirs.

À mon oncle et ma tante André et Marie-Thé, pour les moments passés avec vous.

Et évidemment les amis,

À Sarah, à cette amitié qui a commencé à la faculté et qui continue malgré la distance. Merci pour tous ces extraordinaires moments partagés, à la fac et surtout en dehors. À tous les jeudis soir..., vendredis soir... et samedis soir, passés et à venir. Merci pour ton petit grain de folie qui te caractérise et qui me fait tant rire. Ton amitié m'est précieuse.

À Edith, une amitié tardive, certes, mais pleine de rebondissements et de rires. De très bons moments partagés. Merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre et ton rap légendaire.

À Sarah (et oui, tu es encore nommée !) et Lauriane, je n'ai pas de mot pour qualifier ce trio que nous formons. Ah si, Trio d'Enfer ! Merci pour ces moments inoubliables.

À Marina, Etienne, Adrien, Jérémie, pour nos soirées cultes du jeudi soir.

À Alexandre, Florian, Marjorie, Oliver, Guillaume, pour tous ces moments de fous rires que l'on a partagé à la fac et en dehors.

À Mathieu, merci pour tous les moments passés à la pharmacie, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tes blagues légendaires.

Et à tous les autres amis que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de ces belles années, Lucie, Coralie, Marine, Julien, Thilbaut, Anne-Caroline, Margaux, Aurore, Justin, Mathilde, Sébastien.

À Monsieur et Madame Deconchat, pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée pour la réalisation de ce fameux herbier et pour la reconnaissance des plantes et des champignons.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Liste des abréviations

AC	Adényl-cyclase
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
AMS	Atrophie multisystématisée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
DA	Dopamine
DAT	Dopamine Active Transporter
DDC	Dopa-décarboxylase
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECMP	Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson
ETP	Éducation thérapeutique du patient
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GPe	<i>Globulus pallidus</i> dit « externe »
GPi	<i>Globulus pallidus</i> dit « interne »
HAS	Haute Autorité de Santé
ICOMT	Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase
IDDP	Inhibiteur de la dopa-décarboxylase
IMAO-B	Inhibiteur de monoamine oxydase B
MAO	Monoamine oxydase
MAO-B	Monoamine oxydase B
MPD	Méthylphénidate
MPTP	1-méthyl-4-phényl-6-tétrahydropérydine

MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NFS	Numération formule sanguine
NPP	Noyau pédonculopontin
NST	Noyau sous-thalamique
SN	Substance noire
SNC	Système nerveux central
SNc	Substance noire compacte
SNr	Substance noire réticulaire
TCI	Troubles du comportement impulsif
Vs.	<i>Versus</i>

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	8
1. Introduction :	12
1.1. Quelques chiffres :	13
1.2. Physiopathologie :	14
1.2.1. Rôle de la dopamine :	14
1.2.2. Modèle anatomo-physiopathologique :	18
1.2.3. Lésions tissulaires :	22
1.2.3.1. Lésions dopaminergiques :	22
1.2.3.2. Lésions non dopaminergiques :	24
1.2.4. Causes de la mort neuronale :	24
1.2.4.1. Génétique :	25
1.2.4.2. Environnementale :	25
1.2.4.3. Moléculaire :	27
1.3. Signes cliniques de la maladie :	28
1.3.1. Symptômes inauguraux de la maladie de Parkinson :	30
1.3.1.1. Akinésie et bradykinésie :	30
1.3.1.2. Hypertonie extra-pyramidale ou rigidité :	31
1.3.1.3. Tremblement de repos :	32
1.3.2. Formes trompeuses et signes précurseurs :	33
1.4. Evolution de la maladie et complications :	34
1.4.1. Evolution naturelle :	34
1.4.2. Etape évolutive du patient traité :	35
1.4.2.1. Lune de miel :	36
1.4.2.2. Phase de déclin :	37
1.4.2.3. Phase finale :	39
1.5. Traitements de la maladie de Parkinson :	39
1.5.1. Stratégie médicamenteuse :	40
1.5.2. Traitements médicamenteux:	43
1.5.2.1. Lévodopa :	43
1.5.2.2. Agonistes dopaminergiques :	46
1.5.2.3. Inhibiteurs enzymatiques :	51
1.5.2.4. Anticholinergiques :	52
1.5.2.5. Amantadine :	54
1.5.2.6. Clozapine :	54
1.5.2.7. Méthylphénidate:	55
2. Introgénéie des principaux traitements antiparkinsoniens :	57
2.1. Troubles moteurs et mouvements non coordonnés :	57
2.2. Troubles du transit :	60
2.3. Troubles de la vision et sécheresse buccale :	61
2.4. Hallucinations :	62
2.5. Modification de la coloration des urines :	63
2.6. Malaise hypotensif :	63
2.7. Troubles du comportement: évaluation à partir d'un groupe de patients.	65
2.7.1. Physiopathologie des troubles du comportement :	66
2.7.2. Méthode :	68
2.7.2.1. Élaboration du questionnaire:	68
2.7.2.2. Troubles du comportement évalués par le questionnaire de notre étude : ..	69
2.7.2.3. Distribution des questionnaires :	75
2.7.2.4. Recueil des données :	75
2.7.3. Analyse statistique :	76
2.7.4. Résultats :	76

2.7.4.1. Analyse descriptive de l'effectif global des patients atteints de la maladie de Parkinson :.....	77
2.7.4.2. Distribution des traitements antiparkinsoniens :	79
2.7.4.3. Épidémiologie des troubles du comportement :.....	82
2.7.5. Discussion :	91
2.7.5.1. Etude comparative des TCI :.....	92
2.7.5.2. Accès à l'information :	97
3. Conclusion :.....	102
Références bibliographiques	105
Table des annexes	111
Index des figures.....	130
Index des tableaux	131

1. Introduction :

Avec près de 1 500 000 personnes touchées en France, dont 10 000 nouveaux cas par an, la maladie de Parkinson est la seconde cause de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux et la deuxième source de handicap d'origine neurologique chez le sujet âgé après la maladie d'Alzheimer. Un français sur quatre connaît une personne atteinte dans son entourage. En Europe, 1,2 millions de personnes sont atteintes, un chiffre qui va doubler en 2050. Dans le monde, 6,5 millions de personnes sont touchées par cette maladie (1).

C'est en 1817 que le médecin londonien James Parkinson décrit pour la première fois cette « paralysie agitante ». C'est une maladie neurologique dégénérative chronique liée à la destruction d'une toute petite structure du tronc cérébral: la substance noire (SN) fabriquant un neurotransmetteur très important dans le contrôle des mouvements : la dopamine (DA). La maladie de Parkinson provoque des troubles moteurs, des pertes d'équilibre, des chutes et la marche devient de plus en plus difficile, voire impossible. Cette maladie nécessite une prise en charge complexe demandant, de la part du patient, un effort d'adaptation en acceptant la maladie et le dialogue afin d'entretenir la motivation et maintenir un bon état psychique.

À ce jour, il existe aucun traitement curatif de la maladie de Parkinson. Les médecins disposent d'un « arsenal thérapeutique sophistiqué » et les symptômes sont relativement bien traités par les médicaments. L'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit en DA afin de contrôler au mieux les symptômes de la maladie de Parkinson. L'affection présente un caractère évolutif différent en intensité et en vitesse d'un patient à l'autre. De nouveaux symptômes non moteurs et des fluctuations motrices apparaissent au cours de cette évolution. De ce fait, l'un des premiers points pour faire face à cette maladie est un traitement adapté et un bon suivi, exigeant une bonne expertise. Cependant, ces médicaments peuvent modifier d'autres fonctions de l'organisme que la motricité, ce qui engendre des effets indésirables tels que des troubles du transit, des malaises hypotensifs, des hallucinations et encore méconnus jusqu'à peu, des comportements compulsifs. Et il s'avère que très souvent, les patients ignorent tout de ces effets qui se révèlent parfois dangereux, comme des pertes d'argent, des comportements excessifs, des comportements de dépendance, des actes délictueux. Un ajustement du dosage est alors primordial afin de palier la sensibilité individuelle aux traitements et l'importance des troubles. Cette prise de conscience m'a incitée à réaliser une enquête à travers un questionnaire destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson avec l'aide de l'équipe médicale du service de neurologie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges, sur les troubles du comportement s'intitulant « dépistage et information sur les modifications du comportement d'origine médicamenteuse chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson ». Ce questionnaire rend compte de l'existence

de ces troubles du comportement dans notre société actuelle et le ressenti des patients atteints de la maladie de Parkinson souffrant de ces effets secondaires. Après l'analyse de ces différents questionnaires, nous allons discuter des résultats et les comparer avec d'autres études déjà menées sur ces effets indésirables. Ces troubles restent encore peu connus pour un grand nombre de personnes même si de nombreuses publications concernant les patients ayant développés ces troubles du comportement sévère sont parues et ont ému l'opinion publique. Il faut s'intéresser à ces derniers d'autant plus que l'ensemble du corps médical n'en a pris conscience que très récemment. Ces troubles existent et se révèlent parfois destructeurs autant pour le malade que pour son entourage.

1.1. Quelques chiffres :

La maladie de Parkinson.... Chacun de nous a déjà entendu parler de cette maladie, lu des articles, des publications la concernant. En effet, la maladie de Parkinson est l'affection neurologique la plus répandue après la maladie d'Alzheimer (2). Les valeurs rapportées s'étalent en effet de 10 à environ 200 cas pour 100 000 habitants dans les études en population générale. À ce jour, le nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson en France est estimé à 150 000. C'est aussi 25 000 nouveaux cas par an en France, à un âge moyen de 59 ans, c'est-à-dire en âge de travailler (3). La maladie de Parkinson touche près de 2,5 % des personnes de plus de 65 ans. Ce pourcentage augmente avec l'âge, et avec le vieillissement de la population. Le nombre de personnes atteintes de maladie de Parkinson doit augmenter dans les années futures et d'ici 2030, elle peut toucher une à deux fois plus de personnes. De plus, même si l'âge moyen se situe entre 58 et 62 ans, 15% des formes précoces de la maladie sont présentes chez des personnes de moins de 40 ans et 80 % des cas débutent entre 40 et 75 ans, la maladie commençant plus rarement après 80 ans. L'apparition de la maladie avant 20 ans appelée forme juvénile est exceptionnelle et résulte d'atteintes héréditaires (mutation de la Parkine, maladie de Wilson) (4). En ce qui concerne l'âge moyen de décès, il paraît sensiblement le même quel que soit l'âge de début de la maladie, avec ou sans fluctuation motrice importante sous dopathérapie.

Avec la mise en place de la dopathérapie et une amélioration notable de la prise en charge des patients, l'espérance de vie des malades s'est améliorée, mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale. Après 15 ans d'évolution de la maladie, la mortalité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson est 1,8 fois plus élevée que dans la population témoin et 3,1 fois plus élevée entre 15 et 20 ans d'évolution (5). Les patients, au cours de l'évolution de leur maladie, perdent souvent leur indépendance et se voient contraints d'être placés dans des institutions spécialisées. L'étude d'une cohorte française PAQUID (6) sur le vieillissement cognitif après 65 ans a montré que 55% des malades sont dépendants

pour au moins une des activités physiques basiques de la vie courante, contre 13,60% chez les patients non atteints de la maladie de Parkinson. Pour des activités plus élaborées, 80% des malades ont au moins une dépendance, contre 28% des témoins.

1.2. Physiopathologie :

La maladie de Parkinson est la conséquence de la destruction sélective du système dopaminergique nigrostriatal, avec, dans une moindre mesure, l'atteinte d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques, ceci expliquant les résistances au traitement dopaminergique (trouble de l'équilibre par exemple).

1.2.1. Rôle de la dopamine :

La DA est une catécholamine qui donne par synthèse la noradrénaline et l'adrénaline. La DA est synthétisée à partir de la tyrosine, un acide aminé apporté par l'alimentation. Elle est d'abord hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en lévodopa, elle-même décarboxylée en DA par la dopa-décarboxylase (DDC). L'enzyme, la tyrosine hydroxylase, est présente en quantité limitée. C'est l'étape limitante de ce processus. Ce facteur limitant de synthèse est contourné en administrant par voie orale de la lévodopa. Formée dans le cytoplasme, la DA est chargée dans des vésicules synaptiques par le transporteur VMAT-2. Ces vésicules, stockées au niveau des extrémités pré-synaptiques, se libèrent à l'arrivée d'un potentiel d'action et déversent la DA par exocytose dans la fente synaptique. Cette dernière se fixe sur les récepteurs post-synaptiques dopaminergiques (D1 et D2) pour transmettre le signal neuronal et obtenir les effets physiologiques attendus.

Dans la fente synaptique, 80% de la DA est recaptée par les neurones dopaminergiques via le transporteur sélectif à 12 hélices transmembranaires : le Dopamine Active Transporter (DAT) (7). La dégradation de la DA se fait essentiellement par deux enzymes. D'une part, l'isoforme B de la monoamine oxydase (MAO) dégrade la DA au niveau des mitochondries donnant l'acide dihydroxyphénylacétique. D'autre part, la catécholamine-O- méthyltransférase (COMT) dégrade la DA dans la fente synaptique et la 3-méthoxytyramine est synthétisée (Figure 1).

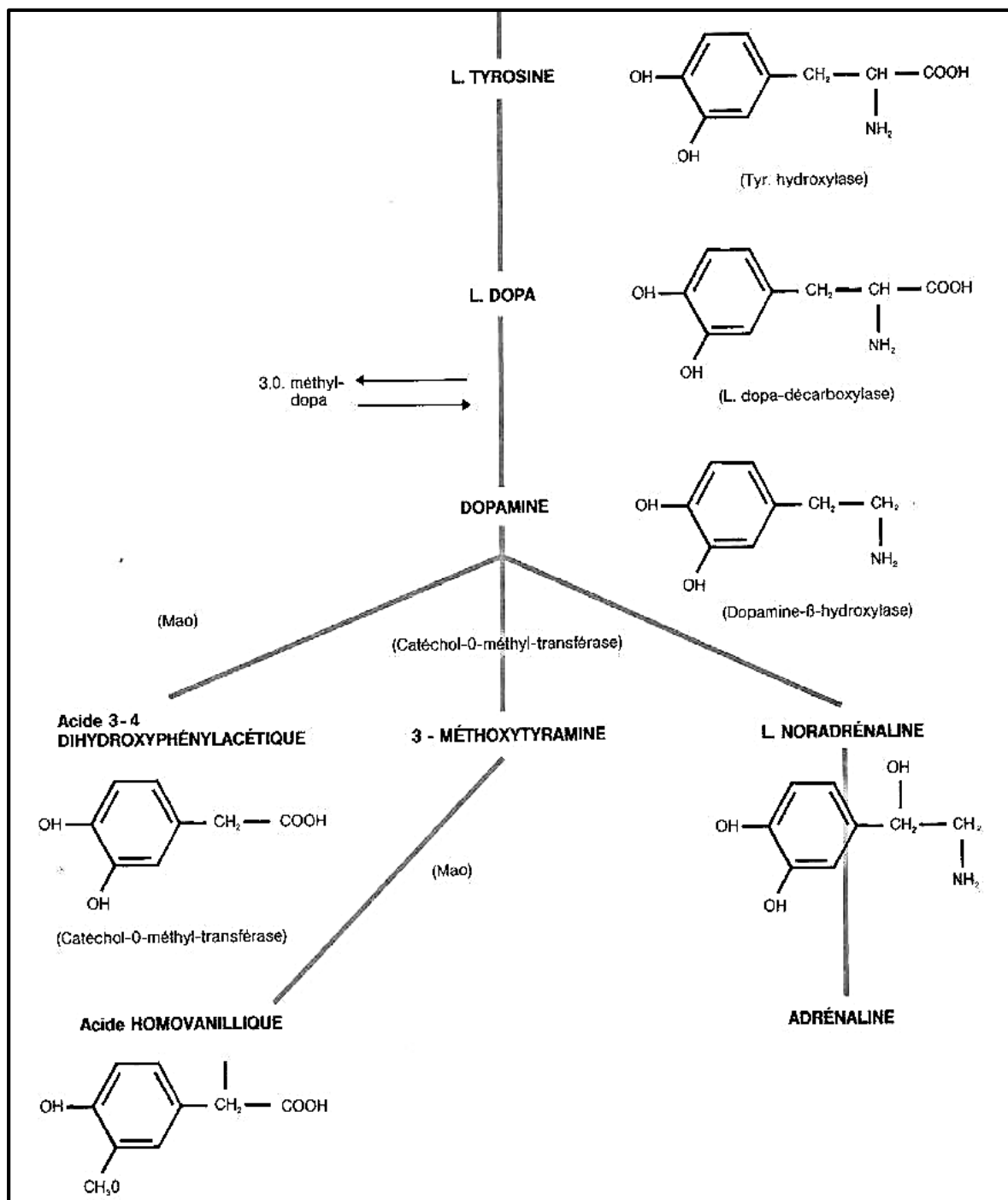


Figure 1 : Voies métaboliques de la dopamine (8)

Synthèse de la DA à partir de l'acide aminé L-tyrosine, puis dégradation de la DA par les enzymes MAO et COMT, les deux voix principales de la dégradation de la DA, donnant respectivement l'acide 3-4 dihydroxyphénylacétique et l'acide homovanillique.

Au niveau de la synapse dopaminergique (Figure 2), les principales étapes du métabolisme neuronal de la dopamine sont (8) :

- la capture de précurseur (tyrosine, lévodopa)
- la synthèse le long de l'axone, le stockage dans les vésicules au niveau de la terminaison pré-synaptique
- la libération intra-synaptique
- l'inactivation métabolique
- la fixation aux récepteurs post-synaptiques
- l'inactivation métabolique
- la recapture par les terminaisons pré-synaptiques
- la fixation éventuelle à un récepteur pré-synaptique

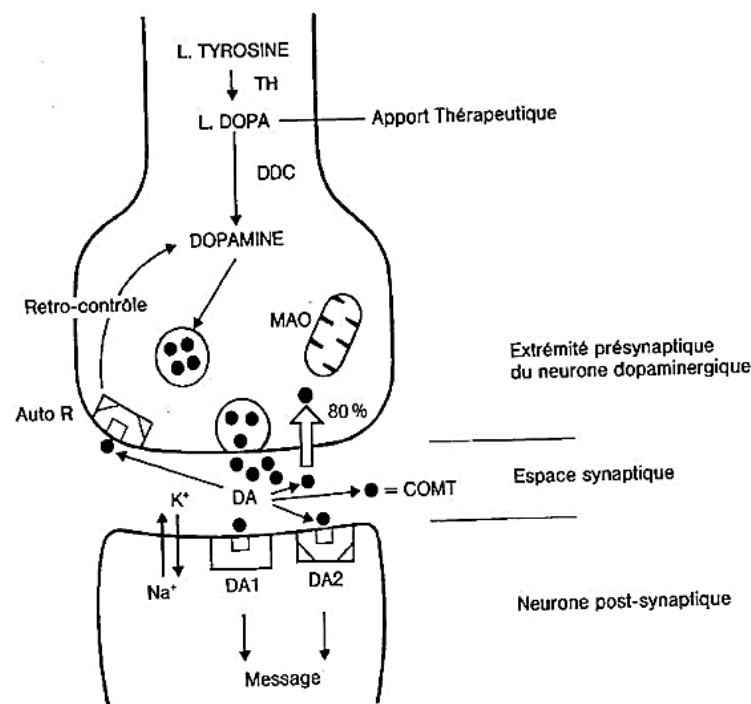


Figure 2 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique (8)

La tyrosine est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase (TH) pour former la lévodopa (ou L-DOPA), elle-même décarboxylée en DA par la dopa-décarboxylase (DDC). La DA est chargée dans des vésicules synaptiques stockées au niveau des extrémités pré-synaptiques. Elles se libèrent à l'arrivée d'un potentiel d'action et déversent la DA par exocytose dans la fente synaptique. La DA se fixe ensuite sur les récepteurs post-synaptiques dopaminergiques (DA1 et DA2) pour transmettre le signal neuronal. Cependant, 80% de la DA est recaptée par les neurones dopaminergiques via un transporteur sélectif. Sa dégradation se fait essentiellement par deux enzymes : la MAO au niveau des mitochondries et la COMT dans la fente synaptique.

Les récepteurs dopaminergiques jouent un rôle considérable dans la maladie de Parkinson car ils sont la cible d'action de la DA libérée par les neurones nigrostriataux. Les diverses actions physiologiques de la DA sont médiées par au moins cinq sous-types de récepteurs couplés à la protéine G appartenant tous à la famille des récepteurs métabotropes avec 7 segments transmembranaires (hepta hélicoïdaux). Ils sont regroupés en deux grandes familles, les collectifs D1 et D2. Cette classification est basée sur les profils moléculaires et pharmacologiques des récepteurs dopaminergiques ainsi que sur la nature de la protéine G de couplage.

Le collectif D1 regroupe les sous-types de récepteurs D1 et D5. Ils sont couplés positivement à une adényl-cyclase (AC) par une protéine Gs (stimulateur), augmentant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Ils sont essentiellement localisés en post-synaptique. Leur stimulation dans la SN entraîne une augmentation de la sécrétion en GABA. Les récepteurs D1 sont localisés dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif. Plus nombreux que les D2, ils révèlent une affinité 10 fois plus forte pour la dopamine. Les récepteurs D5 ont une affinité 10 fois plus forte pour la DA que les récepteurs D1. Ils se localisent sur l'ensemble des voies dopaminergiques et du système hypophysaire. Leurs profils pharmacologiques sont semblables à ceux des récepteurs D1.

Le collectif D2 regroupe les sous-types de récepteurs D2, D3 et D4. Ils sont tous couplés négativement à une AC par une Gi (inhibiteur), entraînant une diminution de la concentration en AMPC. Leur distribution est hétérogène. Ils peuvent être localisés en pré-synaptique sur les cellules dopaminergiques de la SNc et du système mésolimbique par exemple. Ils peuvent aussi être localisés en post-synaptique. Presque tous ces récepteurs sont responsables des effets des principaux systèmes dopaminergiques centraux. Les récepteurs D2 pré-synaptiques et post-synaptiques présentent comme les récepteurs D1, deux états d'affinité pour les agonistes : une haute et basse affinité. Le gène du récepteur D2 est situé sur le chromosome 11. Les récepteurs D3 ont une affinité 20 fois plus importante pour la DA que les récepteurs D2. L'apomorphine et la bromocriptine ont une forte affinité pour ces récepteurs, les neuroleptiques dits « atypiques » également. Retrouvés dans le système limbique, leur localisation est pré-synaptique et post-synaptique. Le gène codant les récepteurs D3 est situé sur le chromosome 3. Les récepteurs D4 sont des sites à haute affinité pour les agonistes dopaminergiques. Chez l'animal, ils sont localisés dans le striatum, le cortex frontal, le mésencéphale et l'amygdale. Le gène du récepteur D4 est situé sur le chromosome 11. Les voies de signalisation des récepteurs du collectif D2 sont plus diversifiées que celles des récepteurs du collectif D1 (8).

Les récepteurs dopaminergiques sont très fortement exprimés dans le SNC où ils interviennent dans la locomotion, la cognition, l'émotion et la sécrétion neuro-endocrine.

1.2.2. Modèle anatomo-physiopathologique :

L'histoire de la maladie de Parkinson commence par celle de l'homme qui a été le premier à en décrire les symptômes, James Parkinson. C'est par un court écrit de 1817 qu'il grave son nom dans l'histoire de la médecine. Intitulé « An Essay on the Shaking Palsy » (Essai sur la paralysie tremblante ou « paralysis agitans »), James Parkinson y fait une description détaillée de six patients présentant les symptômes d'une maladie qui prend, 40 ans plus tard, son nom sur la proposition de Jean-Martin Charcot à Paris. Ce dernier, un neurologue français qui, après un long travail sur la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson, a été le premier pour identifier l'importance du travail de Parkinson.

La maladie de Parkinson se manifeste par un tremblement de repos, un ralentissement des mouvements, une rigidité des extrémités et du cou ainsi qu'un faciès inexpressif. Les troubles moteurs sont dus à une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (SNc) dont les projections ont pour cible le noyau caudé et le putamen, formant le striatum dorsal, une des structures sous-corticales des ganglions de la base (9). Ceux-ci sont des structures importantes dans le contrôle de la motricité qui régulent le démarrage des mouvements et génèrent des mouvements volontaires harmonieux. Ils forment un ensemble de structures nerveuses sous-corticales et interconnectées entre elles

Les principaux noyaux sont :

- le noyau caudé
- le putamen
- le *globulus pallidus* (ou pallidum)

Le noyau caudé et le putamen forment le striatum (Figure 3).

Deux autres structures sont étroitement associées aux fonctions motrices des ganglions de la base :

- la SN (réticulaire (SNr) composée de neurones dopaminergiques et compacte (SNc) composée de neurones GABAergiques)
- le noyau sous-thalamique

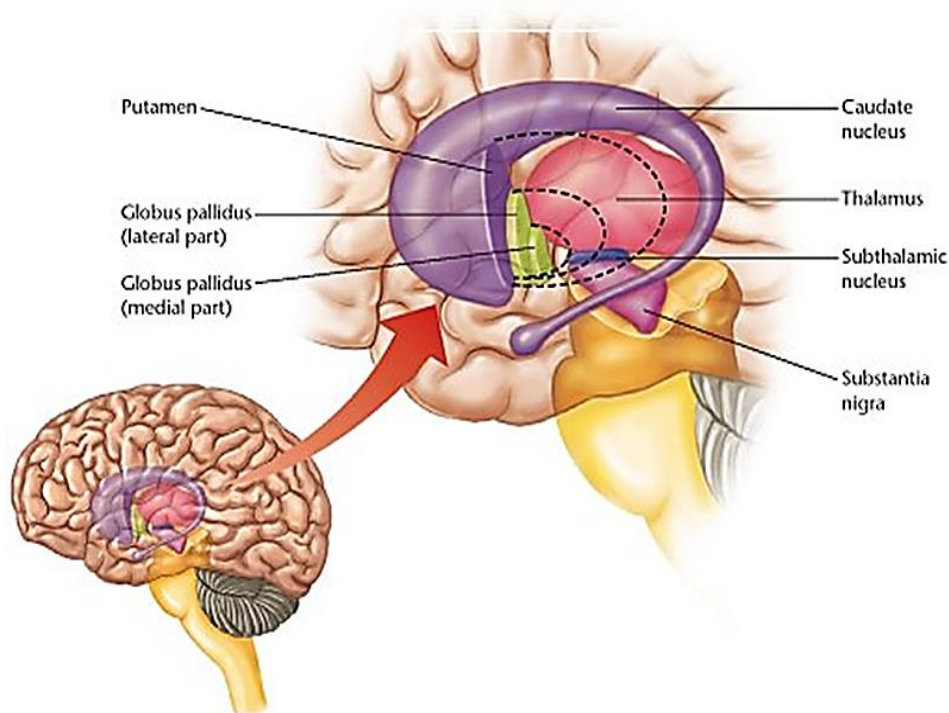


Figure 3 : Localisation des ganglions de la base (10)

La coupe schématique ci-dessus précise la localisation des différentes structures sous-corticales: le noyau caudé et le putamen forment le striatum, le *globus pallidus* ou pallidum est divisé en deux parties interne et externe ; ces trois noyaux sont étroitement interconnectés avec le noyau subthalamique et avec la substance noire composée d'une zone réticulée (*pars reticulata*) ventrale et d'une zone compacte (*pars compacta*) dorsale et pigmentée de noir.

C'est au niveau de cette SN que se situent les lésions caractéristiques de la maladie de Parkinson. Cette perte neuronale engendre des compensations du cerveau. C'est pour cette raison que les patients ne consultent que très tardivement, ce phénomène masquant la symptomatologie. Les premiers signes de la maladie apparaissent lorsqu'une baisse de 60 à 80% de la DA est atteinte dans le striatum. Les symptômes de la maladie de Parkinson sont le résultat de la dépigmentation de la SNc des ganglions de la base. En effet, à l'état normal, les neurones de la SN possèdent un pigment, la mélanine, proche de celui que nous trouvons dans les cellules de la peau et responsable de leur pigmentation. Chez les malades atteints de la maladie de Parkinson, une disparition progressive des neurones de la SN est constatée, d'où une dépigmentation (Figure 4).

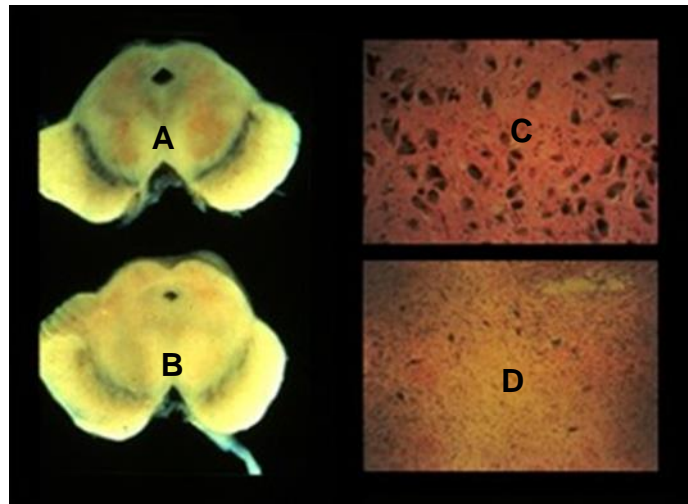


Figure 4 : Dépigmentation de la SN (10)

Coupe transversale montrant la pigmentation de la SN chez un individu sain (A) et chez un individu atteint de la maladie de Parkinson (B).

Observation au microscope optique des neurones de la SN chez un individu sain (C) et chez un individu atteint de la maladie de Parkinson (D).

Les neurones nigrostriataux se projettent vers le striatum et leur dégénérescence perturbe l'activité neuronale des ganglions de la base régulant les mouvements. Les ganglions de la base situés en position de « boucle fonctionnelle » entre le cortex associatif (où prend naissance l'idée d'une action) et le cortex frontal moteur (qui en assure l'exécution) jouent un véritable rôle de programmation. Les ganglions de la base ne fonctionnent pas de manière autonome. Ils forment une circuiterie fonctionnelle en coordination avec d'autres structures du SNC formant un circuit en boucle sensori-moteur « cortico-striato-thalamo-cortical » agissant sur la motricité volontaire. Ce circuit fonctionnel des ganglions de la base facilite le mouvement en focalisant toutes les informations venant de différentes régions corticales pour retourner via le thalamus vers les zones motrices. Ils agissent comme des filtres lorsque l'action motrice semble inappropriée (4).

La boucle motrice est constituée d'un pôle d'entrée et d'un pôle de sortie (Figure 5). Les portes d'entrée de ce système des noyaux gris centraux sont : le striatum et le noyau sous thalamique. Les portes de sortie sont le *globus pallidus* interne (GPi) et la SNr. Le pôle d'entrée et le pôle de sortie sont reliés par deux voies parallèles : une voie directe et une voie indirecte. Ces deux voies remontent vers le cortex cérébral via le thalamus. Celles-ci exercent des effets opposés sur le contrôle des mouvements. La première voie nerveuse est la voie dite directe, qui facilite et renforce les mouvements intentionnels. La seconde voie est la voie indirecte, servant à augmenter le niveau de l'inhibition tonique sur les neurones striato-pallido-subthalamiques. La voie indirecte « freine » les effets normaux de la voie directe. Elle est

importante dans le contrôle de l'amplitude des mouvements et dans l'inhibition de programmes moteurs inappropriés. La DA libérée par la SN permet de maintenir un équilibre entre ces deux voies en augmentant l'activité de la voie directe et en diminuant celle de la voie indirecte. Les circuits moteurs des noyaux gris centraux sont ainsi organisés en deux voies parallèles :

- la voie directe, activatrice est modulée par la DA qui stimule les récepteurs D1 activés par la substance P (un polypeptide ayant des fonctions de neurotransmetteur et de neuromodulateur). Elle prend naissance dans le striatum et se projette, par l'intermédiaire de fibres GABAergiques inhibitrices, sur la partie interne du pallidum et la SNr qui, à leur tour, projettent sur les noyaux moteurs du tronc cérébral et le thalamus. La voie directe du mouvement est un circuit cérébral qui permet aux mouvements volontaires d'être initiés. Cette voie exerce des effets facilitateurs sur la motricité.
- la voie indirecte, inhibitrice, est modulée elle-aussi par la DA stimulant les récepteurs D2 activés par l'enképhaline. Elle prend naissance dans le striatum et se projette, par l'intermédiaire de fibres GABAergiques inhibitrices, sur le *globus pallidus* externe (GPe) puis le noyau sous-thalamique. Celui-ci se projette à son tour, cette fois par des fibres excitatrices glutamatergiques, sur le Gpi. Cette voie exerce des effets inhibiteurs sur le thalamus et les noyaux pré-moteurs du tronc cérébral. Elle est inhibée par les projections nigrostriées mettant en jeu des récepteurs dopaminergiques de type D2 (11).

Dans les conditions physiologiques normales, il s'établit un équilibre entre le niveau d'activité de ces deux voies qui permet aux ganglions de la base de réguler finement et harmonieusement les programmes moteurs. Dans la maladie de Parkinson, la mort des neurones contenant la DA cause un déséquilibre entre la voie directe et indirecte. La destruction des noyaux de la SN provoque une inhibition des voies directes et une excitation des voies indirectes, alors que ces deux voies sont régulées de façon opposée chez le sujet sain. Cette perte en DA entraîne une hyperactivation des noyaux GPi et SNr, engendrant une forte inhibition du thalamus et du noyau pédonculopontin (NPP). Dans la voie directe, les récepteurs D1 couplés à Gs ne sont plus stimulés, entraînant une désinhibition du GPi/SNr. Dans la voie indirecte, ce sont les récepteurs D2 couplés à Gi qui ne sont plus stimulés, provoquant une hyperinhibition du GPe et par conséquent, une hyperactivation du NST et du GPi/SNr. Tout ceci provoque une hyperinhibition de la voie thalamo-corticale et du NPP (12). Au final, cette inhibition excessive conduit aux troubles moteurs parkinsoniens et à l'akinésie.

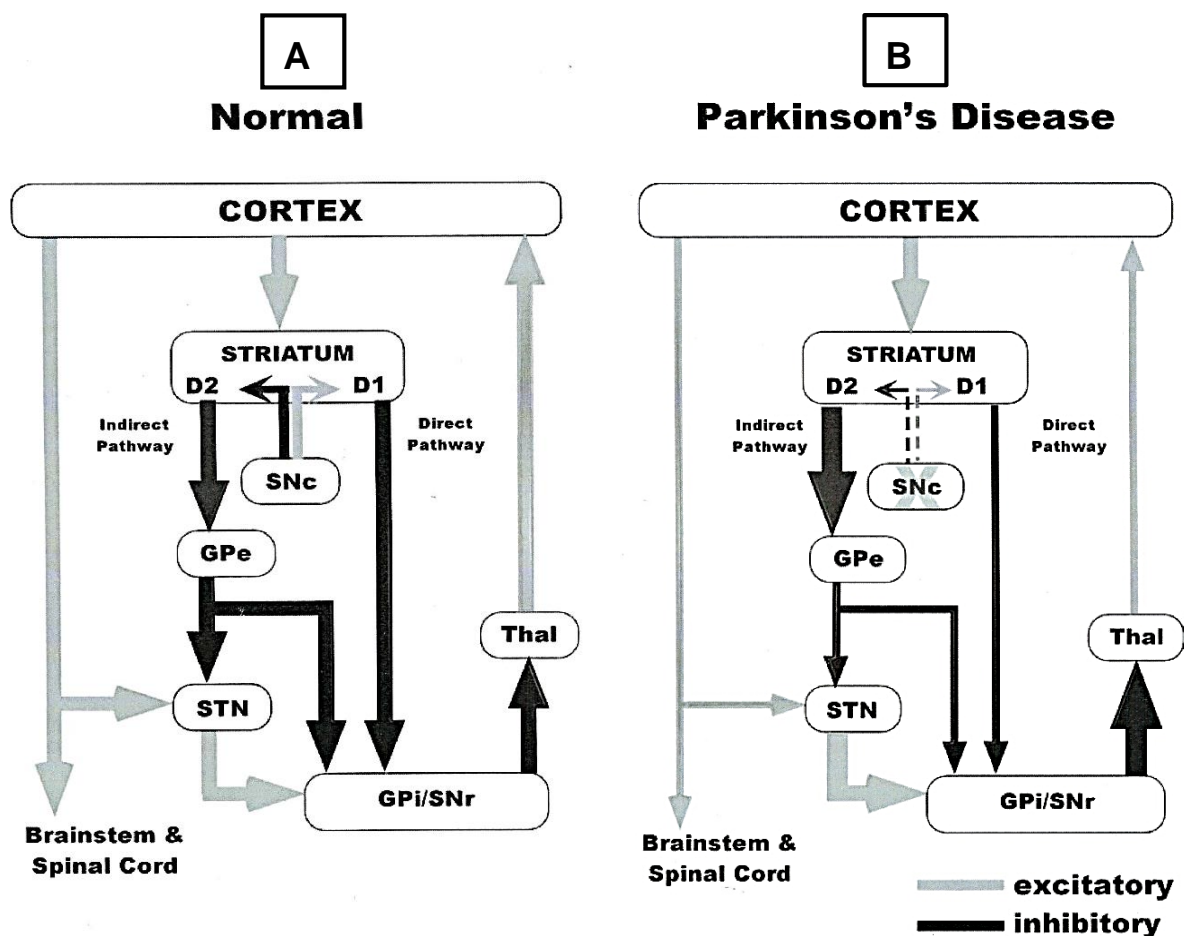


Figure 5 : Organisation anato-mo-fonctionnelle des ganglions de la base en situation normale et pathologique (13)

A : représentation schématique illustrant l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base chez un sujet normal.

B : représentation schématique illustrant l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base chez un patient atteint de la maladie de Parkinson.

Abréviations : GPe, globus pallidus externe ; GPI, globus pallidus interne ; STN , noyau sous-thalamique ; SNr, substance noire *pars reticulata* ; SNC, substance noire *pars compacta* ; Thal, thalamus.

1.2.3. Lésions tissulaires :

Bien que le cœur des lésions de la maladie de Parkinson se situe au niveau du système dopaminergique nigrostriatal, cette maladie donne lieu à la destruction partielle d'autres systèmes.

1.2.3.1. Lésions dopaminergiques :

Dès 1919, Tretiakoff découvre que la dépigmentation de la SN est à l'origine du tableau clinique décrit un siècle plus tôt par James Parkinson sous le nom de « paralysie tremblante ». Il faut pourtant attendre 40 années pour qu'Hornykiewicz montre qu'à ces lésions correspond un déficit en DA dans le striatum, lui-même responsable des symptômes observés

(14). C'est ainsi qu'est démontré le rôle déterminant du déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Des études postérieures ont montré que la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux ou extra-cérébraux sont touchés, avec un degré de sévérité variable, en fonction des populations de neurones considérées.

Dans le SNC, les neurones dopaminergiques se retrouvent majoritairement au niveau du mésencéphale. Les trois systèmes de neurones dopaminergiques sont :

- la voie nigrostriatale constituée par 80% des neurones dopaminergiques centraux avec les corps cellulaires (groupe A9) localisés dans le *locus niger*, dans le mésencéphale et les axones se projetant dans le striatum formé du noyau caudé et du putamen. Cette voie qui contrôle la motricité est celle qui dégénère progressivement dans la maladie de Parkinson.

- la voie méso-cortico-limbique formée de neurones dont les corps cellulaires (groupe A10) sont localisés dans le mésencéphale, à côté de ceux de la première voie. Les axones se projettent vers différentes structures du système limbique (noyau accumbens, septum, tubercules olfactifs, amygdale, hippocampe) et régions corticales. Cette voie est impliquée dans les réactions comportementales liées à l'émotivité, l'anxiété et dans différentes fonctions cognitives. Un dysfonctionnement de cette voie explique les états psychotiques.

- la voie tubéro-infundibulaire qui prend son origine dans l'hypothalamus (groupe A12). Cette voie se projette sur une courte distance vers l'éminence médiane. La DA est libérée dans le sang au niveau du système porte antéhypophysaire. Par voie sanguine, cette voie inhibe en particulier la libération de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure (la DA= facteur inhibant la libération de prolactine). La DA joue alors le rôle de neuro-hormone.

Durant les processus neurodégénératifs, la perte neuronale s'avère être hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont massives au niveau de la SNc (plus de 75 % de perte neuronale) mais absente au niveau de la région périaqueducale. Au sein de la SNc, la perte neuronale est hétérogène. Les conséquences directes de la destruction des neurones de la SNc sont une dénervation dopaminergique striatale massive et une symptomatologie clinique caractéristique du syndrome parkinsonien (14). L'hétérogénéité des premiers symptômes de la maladie sont le reflet d'une sévérité variable des lésions en fonction des zones cérébrales considérées dans les premières phases de la maladie. D'autres neurones dopaminergiques existent hors du mésencéphale. Dans l'hypothalamus et la moelle épinière, ils ne semblent pas être touchés par les phénomènes dégénératifs. À l'inverse, les neurones dopaminergiques de la région fovéale de la rétine ou ceux de la paroi intestinale sont détruits durant la maladie de Parkinson (15). Les premiers jouent un rôle dans la vision des contrastes et leur destruction

explique les troubles de la vision dont souffrent les malades. Les seconds peuvent être impliqués dans les désordres digestifs fréquents durant la maladie (16).

1.2.3.2. Lésions non dopaminergiques :

La maladie de Parkinson engendre des lésions variables au niveau du locus coeruleus, principale structure noradrénergique cérébrale située dans la partie dorsale du pont. Le déficit noradrénergique est variable d'un patient à l'autre et peut être impliqué dans l'expression de certains troubles cognitifs, thymiques ou de l'équilibre.

Les troubles cholinergiques apparaissent après diverses lésions et sont impliqués dans différents symptômes de la maladie. Ils peuvent favoriser les troubles mnésiques :

- les lésions, survenant au niveau du noyau basal de Meynert, sont impliquées dans la genèse de certains troubles cognitifs (17)

- les lésions des neurones cholinergiques du NPP participent aux troubles de l'équilibre (15)

- les lésions des neurones cholinergiques du noyau subcoeruleus peuvent être impliquées dans les troubles du sommeil (perte de l'inhibition motrice du sommeil paradoxal) et dans certaines hallucinations.

Des lésions des neurones sérotoninergiques du raphé ont été observées. Les liens entre les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques sont étroits, ce qui rend difficile une évaluation du rôle exact joué par les systèmes sérotoninergiques durant la maladie de Parkinson. Toutefois, des observations suggèrent que les lésions sérotoninergiques du raphé peuvent participer à la détérioration de l'état thymique du patient (18).

Le cortex ne reste pas indemne de lésions durant la maladie de Parkinson, bien qu'il n'existe pas de preuve claire de pertes neuronales à ce niveau. La présence de stigmates neuropathologiques comme les corps de Lewy (agrégats anormaux de protéines qui se forment à l'intérieur des cellules nerveuses) ou les dégénérescences neurofibrillaires laissent suspecter la possibilité de processus dégénératif à ce niveau. De telles lésions, lorsqu'elles sont intenses, sont vraisemblablement impliquées dans le développement de la détérioration cognitive.

1.2.4. Causes de la mort neuronale :

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative dans laquelle les neurones dopaminergiques de la SN sont détruits. Les études épidémiologiques analytiques sont nombreuses et de méthodologie souvent différente mais elles ont tout de même amené

à une approche satisfaisante de la prévalence et de l'incidence de la maladie. Ces études suggèrent une origine multifactorielle faisant intervenir à la fois des facteurs génétiques et/ou environnementaux. Récemment, une équipe de chercheurs franco-belge a identifié de manière précise la façon dont une protéine s'agrège de manière anormale pour former des amas destructeurs pour le cerveau.

1.2.4.1. Génétique :

L'origine génétique de cette dernière a été montrée en 1900 par Gowers. Seule une minorité des cas de la maladie de Parkinson est expliquée par des facteurs génétiques, les formes « familiales » ne représentant que 5 à 15 % des cas. Ce sont essentiellement des formes précoces (9). Environ une dizaine de *loci* liés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été identifiés et classés de PARK1 à PARK11, chacun étant responsable de syndromes parkinsoniens avec des caractéristiques propres (9). Sept gènes sont directement liés à la maladie, qui codent respectivement l' α -synucléine, une ubiquitine carboxyterminal hydroxylase-L1 (UCHL61), la dardarine, NURR-1, la parkine, PINK1 et DJ-1, les quatre premières formes se transmettant selon le mode autosomique dominant et les trois dernières selon le mode autosomique récessif (18). Ces mutations sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de Lewy.

1.2.4.2. Environnementale :

Parmi les hypothèses étiologiques, le facteur environnemental a été largement étudié, notamment après l'observation de syndromes extrapyramidaux secondaires à une intoxication par le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropéridine) (19) chez les toxicomanes. C'est son métabolite, l'ion 1-méthyl-4-phényl-pyrimidium (MPP⁺), issu de la biotransformation du MPTP par la MAO B, qui est responsable d'un blocage du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries. Suite à ces observations, l'implication de substances neurotoxiques a été évoquée dans les syndromes parkinsoniens, après une exposition plus ou moins prolongée à des substances utilisées comme les herbicides (paraquat), les pesticides et les insecticides (20). Ces composants peuvent conduire à la mort neuronale par augmentation du stress oxydatif et à la formation de corps de Lewy. Ainsi, certaines activités professionnelles exercées en milieu rural et agricole augmentent le risque de survenue de la maladie (21). Dans ce contexte, il est apparu indispensable de clarifier les situations donnant lieu à la discussion du caractère professionnelle de la maladie de Parkinson. Le décret du 4 mai 2012 valide désormais la reconnaissance officielle de la maladie de Parkinson en tant que maladie professionnelle pour les assurés du régime agricole exposés aux pesticides. En cas de

suspicion, il est dans l'intérêt du patient de proposer systématiquement la déclaration en tant que maladie professionnelle. La roténone, un produit toxique extrait de certaines plantes légumineuses, induit chez le rongeur le développement de la maladie de Parkinson. Ce produit a d'ailleurs été retiré d'usage dans l'Union Européenne depuis 2007. Cependant, en France, certains agriculteurs biologiques ont obtenu des dérogations afin de maintenir son usage notamment sur certaines cultures telles que la vigne et les pommes de terre. Une étude menée en 2010 par l'Institut national de la santé et de l'environnement américain (NIEHS) (22), et publiée dans le journal américain *Environmental Health Perspectives* apporte des preuves solides concernant un lien entre l'utilisation de la roténone et la maladie de Parkinson. Celle-ci est 2,5 fois plus fréquente chez les personnes qui ont déclaré avoir utilisé la roténone que chez celles qui ne l'ont pas utilisée. Pour l'heure, les agriculteurs prônant l'origine biologique n'ont trouvé aucune solution de remplacement. De même que pour les pesticides, une exposition prolongée à des solvants organiques, des métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), au manganèse, la vie en milieu rural et la consommation d'eau de puits sont autant de causes ayant été signalées comme augmentant le risque de développer la maladie, même si certaines études sont contradictoires (23) (24). Mais le rôle des facteurs environnementaux peut être modulé par des facteurs de susceptibilité génétique. Ainsi, le polymorphisme génétique des gènes intervenant dans le métabolisme des pesticides peut moduler les effets de l'exposition à ceux-ci.

Un antécédent de traumatisme crânien a également été envisagé parmi les facteurs de risque de maladie de Parkinson. Une méta-analyse publiée en 2013 a évalué cette association, concluant à un surrisque de maladie de Parkinson en cas d'antécédent de traumatisme crânien avec une perte de connaissance, comme lors de la pratique de la boxe. Nous connaissons tous des boxeurs célèbres ayant été affectés par la maladie de Parkinson. Ce lien est généralement expliqué par les événements inflammatoires cérébraux provoqués par le traumatisme crânien (19).

En outre, une relation inverse entre la consommation de tabac et la survenue de la maladie de Parkinson est bien établie et semble être dose-dépendante (25) (23). De ce fait, le risque relatif de développer cette pathologie est susceptible de diminuer de 40% par le tabagisme. Plusieurs hypothèses ont été établies afin d'expliquer le rôle « protecteur » que peut avoir le tabac vis-à-vis de la maladie de Parkinson. Les arguments biologiques portent sur :

- l'augmentation de la synthèse de DA induite par la nicotine
- la diminution de production de radicaux libres induite par la nicotine
- une action IMAO-B *like* de la nicotine
- l'action antioxydante du monoxyde de carbone dans le système nerveux.

La consommation de café semble également associée à un risque diminué de développer la maladie de Parkinson (23) (25) (11) avec un risque relatif de 0,7 environ pour une consommation quotidienne de trois tasses de café (la même relation existe pour les buveurs de thé). En effet, il semble que la caféine réduit les troubles moteurs dont souffrent les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Cette relation est pour certains en lien avec le tabac avec une personnalité pré-morbide parkinsonienne, d'autres affirment le rôle du taux élevé en œstrogène chez les buveurs de café (26). La caféine semble en effet avoir une action antagoniste sur certains récepteurs de l'adénosine modulant la neurotransmission dopaminergique (27).

1.2.4.3. Moléculaire :

Jusqu'à présent, l'origine précise de l'anomalie à l'origine de la maladie de Parkinson est restée encore inconnue, bien que la protéine en cause, l'alpha-synucléine, a déjà été identifiée par le passé. Mais en juin dernier, l'équipe de chercheurs franco-belge publie dans la prestigieuse revue *NATURE international weekly journal of science* (20) leur travail de recherche sur l'identification de l'agent responsable de la maladie de Parkinson. Cette protéine, un assemblage de 140 acides aminés, est le constituant majeur des corps de Lewy, ces agrégats anormaux cérébraux qui caractérisent la maladie de Parkinson. Les agrégats de protéines mal repliées représentent un ensemble avec des caractéristiques communes dans les maladies neurodégénératives, mais présentant des différences au niveau des composants protéiques et des régions affectées du cerveau. La caractéristique moléculaire des synucléinopathies telles que la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée (AMS) sont des dépôts très importants riches en α -synucléine, évocateurs d'un événement moléculaire causant différents phénotypes de maladie. La découverte de l' α -synucléine avec des caractéristiques structurales différentes a conduit à l'hypothèse qu'une même protéine peut provoquer des maladies qui n'affectent pas les mêmes fonctions cérébrales. L'alpha-synucléine se structure quand elle polymérise en fibres. Cela aboutit à des solutions très hétérogènes où des formes fibrillaires nombreuses et variées cohabitent.

Il a été montré que la conformation et la capacité à ensemençer un type fibrillaire d' α -synucléine mènent à des phénotypes histopathologiques et comportementaux différents, permettant l'évaluation des propriétés de combinaisons de l' α -synucléine structurellement bien définies (oligomères, rubans et fibrilles) après l'injection dans le cerveau du rat. Les fibrilles semblent être la principale souche toxique entraînant une insuffisance motrice progressive et une mort cellulaire, alors que les rubans provoquent un phénotype histopathologique distinct montrant des caractéristiques de la maladie de Parkinson et de l'AMS.

Les résultats de cette étude démontrent que les différents agrégats d' α -synucléine présentent des capacités d'ensemencement différentes conduisant à une pathologie spécifique aux agrégats et à des phénotypes neurotoxiques. Les équipes de chercheurs peuvent à l'avenir travailler sur des anticorps ou sur des molécules ayant le pouvoir de changer les propriétés de ces agrégats pour empêcher la maladie de se développer. Cette découverte ouvre la voie vers une meilleure prise en charge des malades (17).

1.3. Signes cliniques de la maladie :

Peu de gens le savent vraiment, il n'existe pas « une maladie de Parkinson », mais « des maladies de Parkinson », tellement les symptômes sont nombreux. Une personne atteinte de la maladie de Parkinson n'a pas les mêmes symptômes, les mêmes ressentis qu'une autre personne atteinte de la même maladie. Chaque malade a son ou ses symptômes prédominants. Les patients parlent d'ailleurs de « MA maladie de Parkinson » (28). C'est entre autre pour cette raison qu'un dialogue de confiance doit s'ouvrir entre les patients et les acteurs de santé afin de mieux connaître cette maladie, ses effets sur le corps. L'annonce du diagnostic de la maladie de Parkinson fait vaciller les repères de l'existence et suscite de nombreuses interrogations.

Nous entendons souvent qu'il s'agit d'une maladie de la personne âgée provoquant des tremblements, des difficultés à marcher, à parler, avec une diminution notable des facultés intellectuelles, une perte de mémoire et qu'il existe des traitements. Mais pour certaines de ces affirmations, ce sont souvent des idées reçues. Ce qui est rassurant, c'est que la quasi-totalité du grand public a parfaitement conscience de la pathologie, d'après l'étude demandée par l'association « France Parkinson » à la société *TNS healthcare*. Une personne sur quatre a déclaré avoir une personne atteinte dans son entourage (famille, amis, professionnel) et huit français sur dix disent qu'il s'agit d'une maladie du cerveau.

Un patient atteint de la maladie de Parkinson n'est pas forcément une personne âgée qui tremble. Tous les malades ne tremblent pas et toutes les formes de tremblement ne correspondent pas à la maladie de Parkinson. Le ralentissement des mouvements, appelé akinésie, reste en effet le principal symptôme de la maladie. Avant 65 ans, la forme motrice de la maladie est la plus courante avec des tremblements, un ralentissement des mouvements et une rigidité musculaire accrue. D'autres symptômes peuvent se développer comme des difficultés de la parole, une fatigue anormale, des somnolences durant la journée, une altération ou une perte de sommeil la nuit. Seconde erreur, presque une personne sur deux évoque une diminution notable des facultés intellectuelles et une perte de la mémoire. Il s'agit d'une maladie du cerveau et les gens l'assimilent en conséquence à une perte de

responsabilité et de personnalité. Ce n'est pourtant pas le cas puisque la plupart des malades n'ont pas de trouble intellectuel ou de perte de mémoire. « Un travail d'information important reste à accomplir pour combattre les idées reçues sur la maladie de Parkinson qui sont à l'origine de souffrances chez le malade et son entourage » déplore le président de l'association « France Parkinson ». Changer l'image de la maladie est donc bel et bien un enjeu essentiel. Il s'agit de rompre avec l'idée répandue selon laquelle cette maladie ne touche que des personnes âgées ne souffrant que de tremblements stigmatisants. De jeunes actifs sont également touchés et lorsque le diagnostic de la maladie est posé, c'est pour chacun tout un équilibre de vie qui bascule.

La maladie de Parkinson est une maladie lentement évolutive. Celle-ci débute souvent de façon insidieuse et évolue à bas-bruit durant des années. Il est donc primordial d'identifier les premiers symptômes. Classiquement, la maladie de Parkinson débute avec des signes inauguraux évoluant avec le temps vers des complications, puis des signes tardifs qui apparaissent après des années d'évolution de la maladie. Les signes cliniques les plus pertinents sont la bradykinésie, la rigidité, l'instabilité posturale, l'asymétrie des symptômes et le tremblement de repos qui concerne 60 à 70% des cas (Tableau 1).

Symptômes moteurs	Tremblement de repos Instabilité posturale Syndrome akinétique Micrographie Dystonie (surtout sujet jeune)
Autres symptômes	Troubles de la marche Dysarthrie (troubles de la parole) Troubles du comportement
Formes trompeuses et signes précurseurs	Syndrome dépressif Troubles de l'odorat Syndrome algique Constipation Amaigrissement Troubles nocturnes du comportement

Tableau 1 : Principaux signes inauguraux de la maladie de Parkinson, de l'instabilité posturale, aux troubles du comportement

Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse, les signes sont intermittents et légers, rendant ainsi le diagnostic difficile. Ce dernier est fondé sur les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (20) :

- diagnostic du syndrome parkinsonien (tremblements de repos, hypertonie extrapyramidale, akinésie)
- absence de critère d'exclusion de la maladie de Parkinson (diagnostic différentiel : traitement neuroleptique durant les premiers symptômes, antécédent documenté d'encéphalite, syndrome cérébelleux, absence d'amélioration prolongée sous fortes doses de lévodopa, exposition au MPTP)
- critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson.

À l'annonce du diagnostic, les principaux objectifs résident dans un accompagnement pas à pas et personnalisé, comprenant l'annonce de la maladie aux proches, l'instauration d'une relation médecins-patient-proches où le patient est placé au centre. De plus, il convient d'insister sur les moyens et les objectifs thérapeutiques, d'informer sur les recherches en cours, de déculpabiliser le malade, les proches et d'apporter un soutien continu au cours de l'évolution de la maladie.

1.3.1. Symptômes inauguraux de la maladie de Parkinson :

1.3.1.1. Akinésie et bradykinésie :

L'akinésie traduit la difficulté, parfois l'impossibilité, d'initiation d'un acte volontaire, en l'absence de toute paralysie, ainsi que de l'arrêt en cours d'exécution. Elle s'observe sur des mouvements volontaires, automatiques, de la vie courante (22). Au niveau des membres inférieurs, le patient ressent une fatigabilité ou une raideur à la marche jusqu'à l'impossibilité d'effectuer le mouvement, avec une impression d'un pied qui traîne ou d'une difficulté à battre la mesure. La caractéristique principale de l'akinésie parkinsonienne est sa forte variabilité, indépendamment des éventuelles fluctuations motrices liées au traitement. Des mouvements réalisés avec une grande difficulté à certains moments peuvent s'avérer très faciles à d'autres. Cette variabilité des signes est souvent difficile à accepter pour l'entourage, et peut compliquer la relation du malade avec celui-ci, l'entourage ne sachant plus exactement à quel moment il doit proposer son aide ou laisser le malade autonome. Il est surtout déroutant de voir le patient effectuer parfois rapidement ce qu'il a mis tant de temps à faire une autre fois. Les principaux facteurs de variation de l'akinésie sont l'état émotionnel, la vigilance, la concentration, les stimuli visuels ou encore auditifs de l'environnement, la douleur, les activités menées en parallèle. Ces facteurs peuvent agir dans les deux sens (faciliter ou au contraire perturber le

mouvement) (23). En découlent des difficultés dans l'exécution de gestes quotidiens, cela variant fortement d'un individu à l'autre en fonction des lésions inégales que la maladie provoque dans le cerveau de chacun. D'une manière générale, l'enchaînement de diverses phases motrices pour exécuter une action ou faire plusieurs choses à la fois s'avère compliqué pour ces personnes.

La micrographie est un symptôme très souvent constaté et utilisé en complément du diagnostic de la maladie (Figure 6). L'écriture devient irrégulière, lente avec une diminution de la taille des caractères et un rapprochement progressif des lettres entre elles et des lignes entre elles également au fur et à mesure que la main progresse vers la fin d'une ligne ou d'une ligne à l'autre. L'écriture devient moins visible surtout en cas de troubles associés. Ce trouble de l'écriture peut affecter la vie sociale et professionnelle car elle va nuire à la communication écrite.

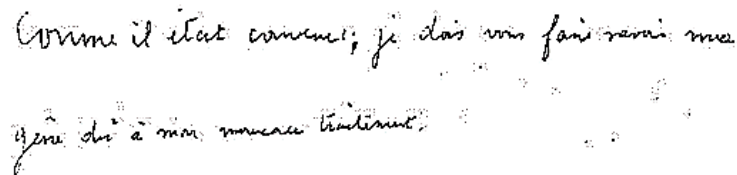


Figure 6 : Exemple de micrographie chez un patient atteint de la maladie de Parkinson (8)

Diminution de la taille des caractères et rapprochement progressif des lettres entre elles ainsi que des lignes entre elles observés chez un patient.

En plus de la difficulté d'initiation des mouvements, le ralentissement du temps d'exécution et la réduction d'amplitude à l'exécution des mouvements (hypokinésie) se combinent à l'akinésie et ceci de façon évolutive (24) (25) (11). D'autres signes résultent de l'akinésie, tels que la perturbation des mouvements automatiques (plus furtifs mais moins gênants), la perte progressive du balancement des bras à la marche, des mimiques gestuelles ou des expressions du visage (amimie), la voix monotone, le volume de parole moins intense et le débit plus irrégulier. La mastication et la déglutition deviennent plus compliquées. Ces complications poussent le patient atteint de la maladie de Parkinson à, petit à petit, penser chacun de ses gestes. Au final, la réalisation simultanée de deux actions différentes (comme bouger en portant un objet ou s'habiller en parlant) devient difficile.

1.3.1.2. Hypertonie extra-pyramidale ou rigidité :

Cette rigidité est asymétrique au début et prédomine sur les muscles fléchisseurs sous forme d'une résistance à la mobilisation passive d'un segment de membre. Elle se majore à la fatigue, au froid et avec le stress. L'hypertonie peut disparaître durant le sommeil. Cette

dernière est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Cette résistance « plastique », uniforme pendant tout le mouvement de mobilisation de l'articulation, est dite « en tuyau de plomb » lorsque le membre conserve l'attitude exercée à la fin du mouvement (26). Le patient ressent alors des douleurs musculaires, tendineuses et une sensation de rigidité. Celles-ci entravent la coordination musculaire et privent les mouvements de leur aisance naturelle. La rigidité musculaire s'observe aussi au repos dans la posture (crispée, voutée en avant, tête baissée). Cette instabilité posturale est d'ailleurs observée dans les symptômes tardifs de la maladie de Parkinson.

Le test « de la roue dentée » (ou manœuvre de Froment) est souvent pratiqué pour observer l'hypertonie parkinsonienne (9) (11). Le médecin tient le bras replié du patient (ou un autre membre) et le déplie tout en demandant au patient de se détendre. Le bras se déplie progressivement, à mesure que la résistance passive du patient s'amenuise, par à-coups. Ce test, facilement pratiqué par le généraliste ou le neurologue, permet d'évaluer le degré de rigidité parkinsonienne.

1.3.1.3. Tremblement de repos :

Dans 60 à 70% des cas, le tremblement de repos est un symptôme moteur initial. Il est ressenti tout d'abord comme une sensation de vibration interne. Puis quand celui-ci devient visible, il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress, de fatigue ou lors d'efforts intenses de concentration. Ce tremblement est unilatéral ou très asymétrique s'il est bilatéral. Il apparaît classiquement au niveau des membres supérieurs (index, pouce, main) et intéresse parfois de façon isolée le pied, les lèvres, la langue (5). Lorsque ces tremblements concernent la main, le patient semble « compter de la monnaie » ou « émietter du pain ». Ces tremblements cessent lors de l'exécution de mouvements volontaires pour reprendre lors de la fin de ceux-ci. Ils épargnent l'extrémité céphalique, les muscles du cou étant en permanence contractés (4) L'analyse électrophysiologique confirme la fréquence « lente », entre 4 et 6 cycles par seconde (4 à 6 Hz) du phénomène oscillatoire et de la contraction alternée des muscles agonistes et antagonistes.

Il est bien sûr important de différencier les tremblements parkinsoniens des tremblements essentiels qui sont dix fois plus répandus que ces premiers. Les deux symptomatologies sont point par point différentes (l'une majorée par la marche, l'autre atténuée, l'une sensible à l'activité mentale, l'autre insensible) (21). Les tremblements métaboliques (alcool, hyperthyroïdie), iatrogènes et ceux liés à l'anxiété ne sont qu'une exagération du tremblement physiologique et surviennent au maintien d'une attitude. Ils sont

bilatéraux et symétriques (22). Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, il est important de suivre ces tremblements afin d'évaluer l'efficacité des traitements ou l'avancée de l'atteinte par des échelles de références (Tableau 2°).

Echelle de tremblement de l'UPDRS	
0	absent
1	léger ou inconstant
2	modéré
3	sévère, gênant de nombreuses activités
4	très sévère, gênant toutes les activités

Tableau 2 : Exemple d'échelle d'évaluation (29)

Cette échelle est unifiée pour la maladie de Parkinson relative au tremblement (Unified Parkinson's Disease Rating Scale : UPDRS). Cette échelle va de 0 à 4, du degré le plus faible au plus élevé.

1.3.2. Formes trompeuses et signes précurseurs :

Ces formes trompeuses précèdent de plusieurs années l'apparition des signes moteurs et se manifestent par des formes d'expression non motrice. Ces formes sont appelées trompeuses car elles sont souvent méconnues des médecins généralistes entraînant des retards de diagnostic, et par conséquent de prise en charge. Il s'agit :

- de syndromes dépressifs d'intensité variable en l'absence de tout antécédent personnel ou familial de syndrome dépressif
- de syndromes algiques souvent sous-estimés (29), de douleurs d'épaule pseudo-rhumatismales (30), de douleurs rachidiennes ou radiculaires
- d'un amaigrissement
- de troubles de l'odorat par l'atteinte du noyau du nerf olfactif, la DA ayant un effet inhibiteur sur la transmission olfactive (31)
- de troubles du comportement en sommeil paradoxal liés à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (32).

Des pistes de recherche envisagent le développement de méthodes de dépistage cherchant ces signes d'appels qui peuvent apparaître de façon plus ou moins isolée avant les signes moteurs de la maladie et ceci même des années auparavant (32). Ces diagnostics peuvent se

révéler d'autant plus utiles lorsque des thérapeutiques neuroprotectrices efficaces vont être disponibles.

1.4. Evolution de la maladie et complications :

L'évolution de la maladie de Parkinson est progressive et variable selon les sujets. Il n'existe pas d'évolution type, chaque patient est un cas unique. Plus le temps passe, plus la maladie compromet l'autonomie du patient, devenant un réel handicap face aux activités de la vie courante, sociales et professionnelles. Pour cette raison, le patient doit être entouré afin d'appréhender et faire face au mieux à ces nouvelles difficultés qui vont entraver son quotidien. Selon l'âge de début, la symptomatologie ou l'évolution, il est certain qu'il y a une grande variabilité dans le degré de progression d'un malade à un autre. Les stabilisations peuvent apparaître sous l'influence d'une meilleure thérapeutique permettant une meilleure adaptation au handicap. À l'inverse, des aggravations très rapides reflètent une dépression réactionnelle, une infection intercurrente, notamment de nature cancéreuse, tout ceci pouvant interagir avec le cours évolutif de la maladie de Parkinson.

1.4.1. Evolution naturelle :

L'histoire naturelle de la progression des troubles dans la maladie de Parkinson est divisée en cinq stades de gravité depuis la publication de HOEN et YAHR en 1957 (24) (33) :

- le stade **I** se caractérise par l'unilatéralité des signes (ne concernant qu'un seul côté du corps). Ce stade n'entraîne qu'une gêne fonctionnelle discrète, non invalidante, ne justifiant pas de thérapeutique curative. Il arrive que le diagnostic ne soit pas fait à ce stade.

- le stade **II** se caractérise par un début de bilatéralisation des troubles. La posture axiale se fléchit légèrement, sans trouble de l'équilibre. Tous les symptômes classiques commencent à apparaître (hypophonie, ralentissement gestuel, réduction des mouvements associés). C'est à ce stade qu'est entrepris un traitement plus actif.

- le stade **III**, considéré comme la phase d'état de la maladie, a pour caractéristique l'apparition d'une instabilité posturale (insécurité à la marche) et des symptômes beaucoup plus invalidants tels qu'une marche hésitante, des difficultés de démarrage avec une tendance au piétinement («freezing»). Le patient reste cependant autonome dans la vie quotidienne et peut garder une activité professionnelle selon la nature de celle-ci.

- le stade **IV** se traduit par une perte d'autonomie. Le malade garde la possibilité de se tenir debout et de se déplacer même si les chutes deviennent de plus en plus fréquentes. À ce stade, le patient a besoin d'aide pour la toilette, l'habillage et parfois même l'alimentation.

- le stade **V** correspond à la perte quasi-totale de l'autonomie. Les malades sont au lit ou en chaise roulante. Sans une aide importante, ils deviennent vite cachectiques (affaiblissement profond de l'organisme). D'éventuelles complications apparaissent telles que des complications de *decubitus* (un risque d'escarres, une diminution de la masse musculaire, une gêne à certains mouvements, respiratoires notamment, entraînant un risque infectieux important, une perte progressive de l'élan vital), des épisodes de déshydratation et de surinfections.

Cependant, la durée moyenne de la maladie en fonction des stades reste une notion très générale. Elle est peu valable dans la pratique clinique, étant donnée la grande variabilité de progression d'un patient à l'autre. La maladie peut être invalidante en 3 à 5 ans chez certains malades ou le devenir plusieurs dizaines d'années plus tard chez d'autres.

1.4.2. Etape évolutive du patient traité :

Les formes à début précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans, se caractérisent par l'apparition avancée de mouvements involontaires, des fluctuations des symptômes sous dopathérapie, une apparition tardive des troubles posturaux, cognitifs et par peu de formes tremblantes pures (Figure 7).

Les formes à début tardif, après l'âge de 70 ans, quant à elles, ont une évolution plus sévère, avec une sensibilité à la lévodopa moins importante. Les signes moteurs axiaux, l'instabilité posturale, la détérioration intellectuelle et les épisodes de confusion mentale apparaissent plus précocement.

La vitesse d'évolution est variable d'une personne à l'autre. Celle-ci peut être lente, le patient peut alors maintenir une vie sociale et professionnelle proche de la normale sans trop de gêne apparente tout en respectant les prises régulières de son traitement antiparkinsonien. L'apparition des complications motrices n'apparaît alors que tardivement. À l'inverse, il existe les formes d'évolution rapide où les fluctuations de la symptomatologie et les dyskinésies apparaissent précocement au bout de 2 à 3 ans. Le handicap moteur est alors beaucoup plus important.

Étape évolutive de la maladie de Parkinson

Début	État	Avancée	Tardive
<p style="text-align: center;">L'après annonce du diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> -Perception du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne -Adaptation à la maladie -Adaptation au traitement 	<p style="text-align: center;">Accalmie</p> <ul style="list-style-type: none"> -Équilibre avec la bonne réponse au traitement -Poursuite de l'adaptation à la maladie et à ses conséquences sur la vie quotidienne -Autoprise en charge 	<p style="text-align: center;">La maladie de Parkinson reprend le dessus</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fluctuations motrices et dyskinésies, signes axiaux -Signes neuropsychiatriques -Dysautonie -Faire face aux situations de handicap 	<p style="text-align: center;">Envahissement</p> <ul style="list-style-type: none"> -Déclin moteur (signes axiaux +++) et cognitif -Faire face aux situations de dépendance

Figure 7 : Etape évolutive de la maladie de Parkinson (34)

Étapes évolutives de l'annonce du diagnostic aux complications tardives de la maladie de Parkinson.

Suite à l'instauration du traitement antiparkinsonien, plusieurs phases se distinguent : la « lune de miel », la phase de déclin moteur, cognitif et la phase finale.

1.4.2.1. Lune de miel :

Le traitement dopaminergique permet un contrôle satisfaisant de la symptomatologie, pendant une durée variable, qui peut aller parfois jusqu'à plusieurs années chez certains patients. Durant cette période, le patient est peu gêné par les troubles parkinsoniens et mène une vie pratiquement normale (stade I et II de HOEHN et YAHR). Puis, l'efficacité de la prise d'un médicament s'affaiblit, elle devient moins puissante et moins durable.

Si le traitement est la lévodopa, il est préconisé d'augmenter le nombre de prises plutôt que la posologie de chacune. L'ajout de prise de la lévodopa au moment des périodes d'aggravation est un moyen facile et efficace en pratique pour atténuer les akinésies de fin de dose. L'objectif habituel est de 4 à 6 prises par jour, si possible de manière répartie pour éviter les surdosages. Parfois, l'efficacité de la lévodopa est limitée par une mauvaise absorption digestive en rapport avec l'absorption compétitive des protéines. Il s'avère donc intéressant de prescrire les prises à distance des repas (1 heure avant ou 1 heure après). Ce fractionnement peut être contraignant car ce dernier nécessite des prises à un horaire précis et parfois inhabituel, avec des risques d'oublis du patient ou des difficultés d'organisation dans les institutions (exemple de prescription : Modopar® 125 mg 1 gélule à 8 heures-10 heures-12 heures-16 heures-20

heures (si aggravation : vers 10 heures et 16 heures) ou Sinémet® 10/100 mg 1 comprimé à 8 heures-11 heures-15 heures-18 heures-21 heures (si aggravation : toutes les 3 heures et demi après chaque prise ou si effet aggravant de la prise des repas sur l'efficacité du traitement). Le recours à des formes galéniques adaptées telles que les formes dispersible ou à libération prolongée est aussi intéressant pour limiter les fluctuations motrices. La forme dispersible présente un délai d'action mais aussi un temps d'efficacité réduits. Cette forme est plus utilisée pour un déblocage plus rapide de l'akinésie au réveil ou en prise de secours dans la journée en cas de blocage. À l'opposé, les formes à libération prolongée maintiennent des concentrations de DA plus durables et plus régulières en réduisant les pics sériques. Leur intérêt est de prolonger la durée d'action de chaque prise afin de limiter la durée et la sévérité des fluctuations motrices. Les formes à libération prolongée de lévodopa peuvent être utilisées la journée pour limiter les akinésies de fin de dose et/ou la nuit pour limiter l'akinésie nocturne. L'emploi de la forme à libération prolongée permet de diminuer le nombre de prise mais leur posologie doit être augmentée du fait de leur biodisponibilité réduite (exemple de prescription : Modopar® 125 dispersible ½ comprimé à 8 heures + ½ comprimé si blocage (2 fois par jour maximum), Sinémet® 25/100 en libération prolongée 1 comprimé à 8 heures-12 heures- 20 heures, Sinémet 50/200 en libération prolongée 1 comprimé à 22 heures) (35).

Si le traitement est à base d'agonistes dopaminergiques, il faut en augmenter la posologie jusqu'au maximum toléré. En cas d'échec, il convient de remplacer un agoniste par un autre si l'échec est lié aux effets indésirables. Si le problème vient d'un défaut d'efficacité, la bromocriptine est remplacée par le ropinirole ou le ropinirole par le pramipexole (26), le pramipexole possédant une affinité pour les récepteurs D3 supérieure à celle du ropinirole, ce qui peut faire envisager une action sur les troubles cognitifs et de l'humeur.

1.4.2.2. Phase de déclin :

Très variable d'un malade à un autre, la phase de déclin associe un déclin moteur, cognitif, végétatif et psychologique.

Au sujet jeune avec un syndrome parkinsonien relativement pur (sensible à la dopathérapie mais rapidement sensible aux fluctuations d'efficacité) s'oppose le sujet plus âgé (moins sensible au traitement, aux symptômes moins fluctuants, avec peu de signes axiaux). Les formes tremblantes semblent de meilleur pronostic de façon générale. La symptomatologie se majore, les premières complications apparaissent. L'akinésie et l'hypertonie sont plus intenses, conduisant à un ralentissement net de la motricité. Les fluctuations motrices sont souvent à ce stade des akinésies de fin de dose. Le tremblement, lui, ne s'amplifie toujours

pas. Le patient prend une attitude générale en flexion, les genoux et les coudes semi-fléchis, les bras collés au corps (Figure 8).



Figure 8 : Posture caractéristique du patient atteint de la maladie de Parkinson⁽³⁶⁾
1. Masque étonné et figé (hypomimie) ; 2. Posture typique en avant avec le dos courbé ;
3. Membres fléchis, marche ralentie à petit pas.

Tous les gestes de la vie quotidienne sont plus difficiles, plus lents, moins amples, l'écriture devient difficilement lisible. L'hésitation au démarrage et la réduction d'amplitude des gestes et de la vitesse des mouvements apparaissent. Les chutes deviennent plus nombreuses, les deux principales causes directes étant l'instabilité posturale et la rigidité. Sources importantes de traumatismes, les chutes majorent le handicap du patient et sont source d'angoisse pour ce dernier ainsi que pour ses proches. Le faciès est inexpressif, avec une impression d'hébétude renforcée par la position entrouverte des lèvres et le ralentissement des mouvements oculaires. La voix monocorde reste compréhensible, quelques troubles de la déglutition peuvent apparaître engendrant des troubles de dénutrition, de déshydratation, d'inhalation, des risques de pneumopathies. Ces troubles ont un retentissement dans le quotidien du patient et de son entourage, ce qui marque un tournant dans le cours évolutif de la maladie (Tableau 3). Les dyskinésies faciales sont accentuées par les émotions (rejet de la tête en arrière, spasmes). Les troubles psycho-intellectuels peuvent débuter à ce stade. Il s'agit de lenteur idéatoire, de difficultés mnésiques, d'un discret syndrome frontal avec une réduction de l'attention et plus rarement, des hallucinations et des excès de somnolence.

Troubles parkinsoniens	Organes de la sphère ORL affectés
akinési	langue, larynx, masséters
hypertonie	voile du palais, du larynx
tremblement	lèvres, cavité buccale, langue, larynx, pharynx

Tableau 3 : Troubles parkinsoniens se reflétant au niveau de la sphère ORL (4)

Les troubles parkinsoniens (akinésie, hypertonie, tremblement) se manifestent aussi au niveau de la sphère ORL.

1.4.2.3. Phase finale :

L'évolution de la maladie, liée à la destruction croissante du système dopaminergique, mais aussi de l'atteinte des autres systèmes non dopaminergiques, amène inéluctablement le patient vers un déclin caractérisé par un état de santé grandement dégradé, une fragilité croissante, une autonomie réduite. Les moyens thérapeutiques s'épuisent. Les mesures sociales deviennent une étape obligatoire avec l'intervention d'une aide à domicile (toilette, repas, ménage, téléalarme) ou d'un placement en structure de soin (hospitalisation institutionnalisée). Le médecin, les professionnels de santé et les associations sont aussi des relais pour aider l'entourage à déculpabiliser ou à prendre des décisions d'autant plus que les aidants se retrouvent facilement dépassés par les événements dus à la pathologie.

1.5. Traitements de la maladie de Parkinson :

Le traitement de la maladie de Parkinson est symptomatique. La lévodopa et/ou les agonistes dopaminergiques améliorent la qualité de vie des patients, allongent l'espérance de vie mais n'empêchent aucunement l'évolution de la maladie. À ce jour, aucun traitement ne permet de prévenir la maladie ou de ralentir son évolution. Les chercheurs essaient de mettre au point des traitements neuroprotecteurs pouvant ralentir voire stopper le processus neurodégénératif (28). Mais les connaissances encore trop limitées des mécanismes moléculaires restent encore le principal frein à l'innovation thérapeutique (4). Depuis les années 1990, un regain d'intérêt pour la neurochirurgie est observé, le premier traitement connu de la maladie de Parkinson, avec l'évolution des techniques d'explorations cérébrales. Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson concerne 10 à 15% des patients, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante liée à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené. Ce traitement est aussi préconisé lors de la présence de complications motrices de la dopathérapie, de fluctuations et de dyskinésies et ce, malgré un traitement médicamenteux

optimal. Au cours des dernières années, de nouvelles indications ont peu à peu émergé. Elles concernent les sujets jeunes, en activité, dont le handicap moteur est moindre, afin de limiter le risque de retentissement socio-professionnel péjoratif lorsque la maladie évolue, mais aussi des sujets développant des effets secondaires psycho-comportementaux liés aux traitements dopaminergiques (37). Nous ne développerons pas ici ce sujet.

Afin de compenser le déficit en DA, différentes options thérapeutiques, associables entre elles si nécessaire, existent:

- un apport de lévodopa exogène pour favoriser la production de DA
- une stimulation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques
- une réduction du catabolisme de la DA par des inhibiteurs enzymatiques (4).

1.5.1. Stratégie médicamenteuse :

Le but optimal du traitement médical est de compenser le déficit dopaminergique au niveau du striatum en administrant soit un précurseur de la DA, soit un agoniste dopaminergique ou soit en inhibant le métabolisme de la DA par la monoamine oxydase B (MAO-B) ou la COMT (Figure 9). Des médications à visée anticholinergique sont justifiées par l'altération de la boucle nigrostriée et particulièrement la perte du contrôle dopaminergique sur les neurones cholinergiques striataux.

Lors de la mise en place d'un traitement antiparkinsonien sont regardés le handicap fonctionnel, l'âge, l'activité du malade en tenant compte de l'efficacité et des effets indésirables des médicaments. L'institution du traitement se fait à des doses lentement progressives pour obtenir la dose minimale active strictement individuelle, qui correspond à la dose optimale. Devant une maladie de Parkinson débutante, la première stratégie est de retarder l'introduction de la lévodopa chez le sujet jeune (<60ans). Certains agonistes dopaminergiques ou le Déprényl® (sélégiline) qui est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) suffisent souvent à contrôler des symptômes débutants peu sévères. En première intention sont prescrits les agonistes dopaminergiques en monothérapie. Après une perte d'efficacité, la lévodopa y est associée. Pour les formes trémulantes débutantes, les anticholinergiques centraux sont indiqués. La deuxième stratégie (entre 60 et 70 ans) consiste à associer assez tôt un agoniste dopaminergique avec la lévodopa. Enfin, la troisième stratégie (>70 ans) consiste à traiter d'emblée par la lévodopa car les agonistes dopaminergiques, tout comme les anticholinergiques, risquent de provoquer des troubles psychiques plus importants que la lévodopa. Lors de l'évolution de la maladie, les associations de médicaments antiparkinsoniens s'avèrent obligatoires.

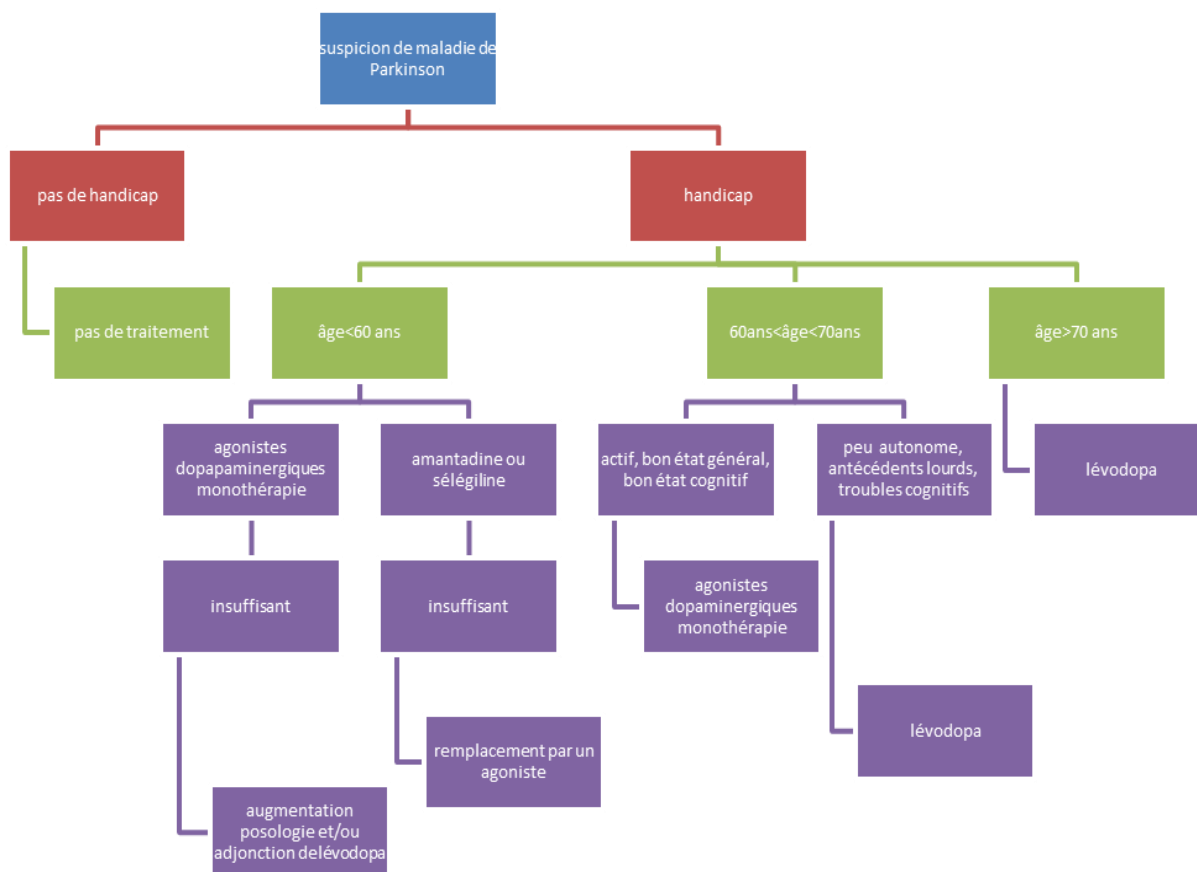


Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson (38)
 La stratégie médicamenteuse est en fonction de l'âge puis de l'état du patient.

L'action globale est alors renforcée. L'ajout d'un agoniste dopaminergique, d'un ICOMT ou d'un IMAO-B à la lévodopa peut s'avérer efficace. Si l'association reste inefficace, l'utilisation d'agonistes dopaminergiques parentéraux est alors envisagée dans un premier temps, puis si cette stratégie thérapeutique échoue, il faut alors se tourner vers des traitements plus invasifs tels que l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue, l'administration entérale de lévodopa ou la stimulation cérébrale profonde (Figure 10).

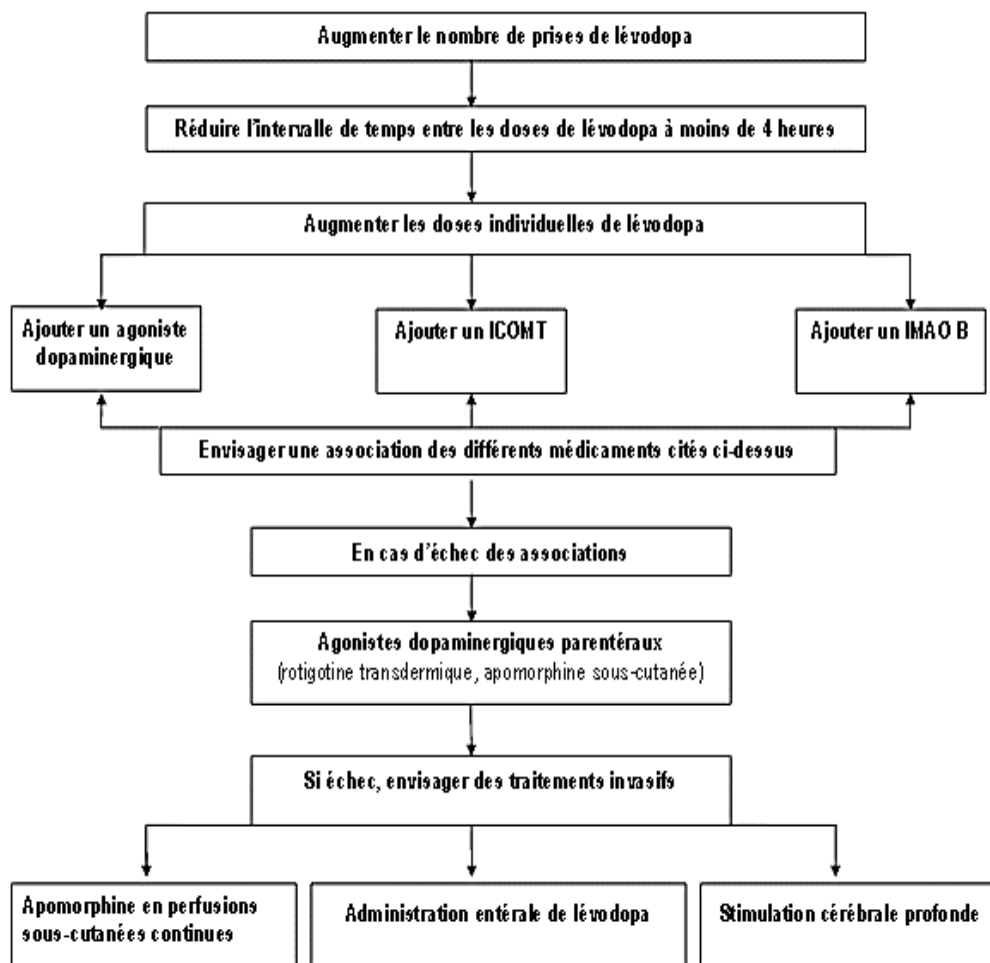


Figure 10 : Traitements médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé (39)

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, de nouvelles stratégies médicamenteuses sont mises en place : augmentation des doses de lévodopa, association d'un autre médicament (agonistes dopaminergique, ICOMT, IMAO-B), administration d'agonistes dopaminergiques par voie parentérale, de lévodopa par voie entérale, utilisation de pompe à apomorphine ou encore le recours à la stimulation cérébrale profonde.

La régularité des prises du traitement, la précision, l'adaptation du traitement sont les maîtres mots du bon suivi du traitement. Celui-ci est adapté tout au long de l'évolution de la maladie. Le dosage de chaque médicament et le nombre de prises quotidiennes sont déterminés individuellement en tenant compte des différents signes décrits par le patient. C'est notamment pour cette raison qu'un dialogue doit être établi entre le patient et le neurologue afin que ce dernier ajuste au mieux le traitement et l'adapte au rythme de vie du patient (horaire de lever, coucher, découpage de la journée en période d'activité et de repos). Au début, les horaires de prises sont assez souples, mais deviennent très strictes lorsque les complications motrices apparaissent afin d'obtenir une meilleure mobilité. Évidemment, il est très important de ne pas interrompre brutalement le traitement au risque de voir apparaître un syndrome de sevrage analogue au syndrome malin des neuroleptiques. Ce syndrome est un effet indésirable potentiellement mortel, se manifestant par des tremblements, des crampes

musculaires, de la fièvre et des troubles psychiques qui peuvent menacer le pronostic vital. De plus, il ne faut pas doubler la dose lorsque celle-ci a été oubliée.

Le traitement corrige le déficit en DA par l'apport d'un précurseur de celle-ci franchissant la BHE : la lévodopa. L'action est potentialisée par des inhibiteurs des enzymes de dégradation de la DA (bensérazide, carbidopa, ICOMT, IMAO-B). Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, apomorphine, piridébil, pramipexole, ropinirole, rotigotine) stimulent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. L'amantadine stimule la libération de la DA (Figure 11). D'autres médicaments sont prescrits afin de corriger l'iatrogénie des précédents médicaments ou les signes non dopasensibles de la maladie tels que les antalgiques, les laxatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les correcteurs de l'hypotension.

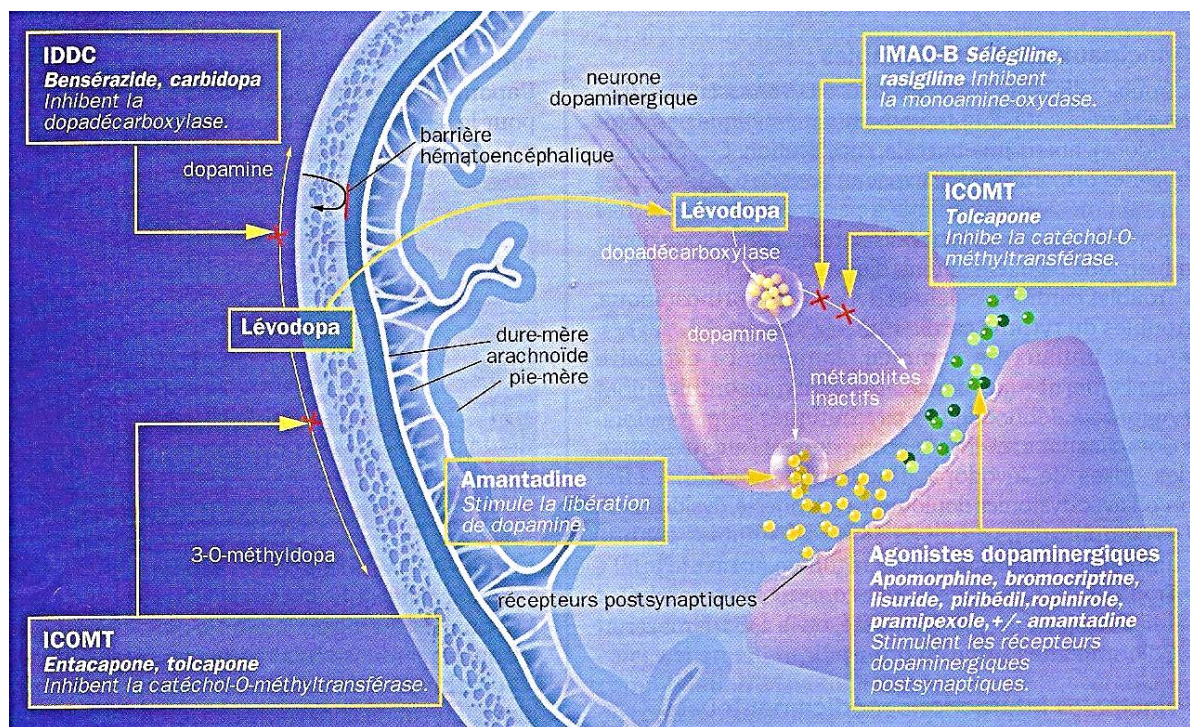


Figure 11 : Action des principaux antiparkinsoniens (40)

La lévodopa est un précurseur de la DA franchissant la BHE. Elle est associée à un IDDP qui limite sa dégradation périphérique et augmente donc sa biodisponibilité dans le cerveau. L'entacapone et la tolcapone sont aussi associées à la lévodopa : elles inhibent l'action de la COMT périphérique et limitent aussi la dégradation de la lévodopa. La tolcapone exerce également une action centrale. Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et exercent leur action thérapeutique au niveau central.

1.5.2. Traitements médicamenteux:

1.5.2.1. Lévodopa :

La dopathérapie est le traitement antiparkinsonien de référence permettant l'augmentation de la synthèse de DA. Cette dernière, du fait de son incapacité à passer la BHE, ne peut pas être utilisée en thérapeutique. De plus, la DA est mal résorbée au niveau

intestinal. C'est donc son précurseur, la lévodopa traversant la BHE, qui est utilisé. La lévodopa est préférée à la L-tyrosine car l'activité de la tyrosine hydroxylase cérébrale est limitante, ce qui risque d'être insuffisant pour assurer sa transformation en lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

La lévodopa a un important métabolisme périphérique. La DDC périphérique transforme la lévodopa en DA, ce qui n'est pas désiré car la DA génère des effets secondaires périphériques (nausées, vomissements, atteintes hépatiques, hypotension orthostatique, tachycardie). Une fraction faible de lévodopa atteint le SNC. Aujourd'hui, tous les traitements comportent un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (IDDP) pour éviter cette perte de lévodopa dans le sang (Figure 12). Cet IDDP agit dans le sang mais ne doit pas passer dans le cerveau, donc il ne doit pas traverser la BHE. La carbidopa et le bensérazide sont des IDDP.

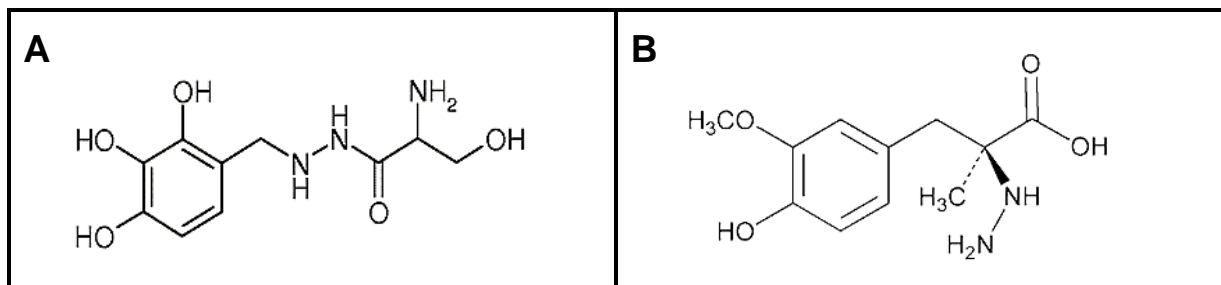


Figure 12 : A = bensérazide
B = carbidopa

Les IDDP améliorent la biodisponibilité cérébrale de la lévodopa en diminuant la transformation périphérique de la lévodopa en DA. Associée à ces inhibiteurs, la demi-vie de la lévodopa est de 3 heures. Absorbée par le tractus digestif, la lévodopa passe dans la circulation générale. L'absorption de la lévodopa est médiée par un transport actif, elle peut donc entrer en compétition avec certains acides aminés. La prise du médicament pendant le repas peut donc diminuer le pic plasmatique de la prodrogue. Elle est rapidement absorbée par le jéjunum en 30 à 120 min, $\frac{1}{3}$ d'heure en moyenne pour une forme à libération normale. L'activité thérapeutique s'observe chez 85% des patients, dès les premiers jours ou quelques semaines de traitement. L'akinésie et l'hypertonie sont les premiers symptômes influencés, tandis que l'amélioration du tremblement est plus tardive (3 mois) et parfois incomplète.

La lévodopa est toujours associée à un IDDP. Les spécialités actuellement disponibles sur le marché (Tableau 4) sont :

- **MODOPAR®** : lévodopa + bensérazide
- **SINÉMET®** : lévodopa + carbidopa
- **STALÉVO®** : lévodopa + carbidopa + entacapone (ICOMT)

L'entacapone et les IDDP ne passent pas la BHE.

La lévodopa améliore successivement et préférentiellement l'akinésie, la rigidité et diminue l'apathie. Elle est cependant moins efficace sur les troubles axiaux et posturaux mais la lévodopa améliore nettement la marche (41). Il s'agit d'un traitement symptomatique qui compense l'insuffisance dopaminergique mais ne guérit pas la maladie qui évolue. La diminution de l'efficacité thérapeutique à plus ou moins long terme est inéluctable. La lévodopa ne traite pas le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques. La lévodopa est contre-indiquée avec les neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide : Primpéran®, métopimazine : Vogalène ®) et les antipsychotiques (sauf la clozapine : Leponex®) à cause de leur mécanisme d'action antagonisme D2. Il est préférable d'utiliser du dompéridone (Motilium®) qui ne passe pas la BHE et de ce fait, est sans effet extra-pyramidal. La réserpine, un alcaloïde anti-hypertenseur, inhibe les effets de la lévodopa.

Il faut également prêter une vigilance particulière à l'association avec la sélégiline (hypotension orthostatique) et les IMAO non sélectifs (inhibition du catabolisme des catécholamines au niveau extra-cérébral). Une vigilance certaine doit être portée sur la prise des traitements, un arrêt brutal pouvant être à l'origine de l'équivalent d'un syndrome malin des neuroleptiques.

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galéniques	Posologies	Observations
Lévodopa+ bensérazide	Modopar® 50/12,5mg, 100/25mg, 200/50mg	Gélules	Posologie à adapter selon chaque individu (recherche de la dose minimale efficace par augmentation progressive de la posologie) Dose moyenne : 450mg/j	-La forme dispersible permet une meilleure observance en cas de trouble de déglutition, une forme destinée aux patients avec des fluctuations d'activité. -Administer au moins ½ heure avant ou 1 heure après les repas
	Modopar® 100/25mg	Comprimés dispersibles		
	Modopar® 100/25mg	Gélules à libération prolongée		
Lévodopa+ carbidopa	Sinémet® 100/10mg, 250/25mg	Comprimés sécables	3 à 8 cp/j de Sinémet®	Administer à la fin des repas ou, au moins, avec une petite collation.
	Sinémet® 100/25mg, 200/50mg	Comprimés à libération prolongée	ou 2 à 3 cp/j de Sinémet® LP	
Lévodopa+ carbidopa+ entacapone	Stalévo® 50/12,5 mg, 75/18,75mg, 100/25mg, 125/31,25mg, 150/37,5mg, 175/43,75mg, 200/50mg +200mg d'entacapone par comprimé quel que soit le dosage de Stalévo®	Comprimés	1 à 10 cp/j en fonction du dosage avec possibilité de combiner les dosages	-Spécialité destinée au traitement des fluctuations de fin de dose non stabilisée par l'association lévodopa/carbidopa -Pendant ou en dehors des repas -Ne pas fractionner les comprimés -Ne pas dépasser un comprimé de Stalévo® par prise quel que soit le dosage -Coloration de l'urine en brun-rouge due à l'entacapone

Tableau 4 : Spécialités disponibles sur le marché à base de lévodopa (40)

1.5.2.2. Agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la DA. Une fois absorbés au niveau intestinal, ils ne subissent pas dans un premier temps de métabolisation chimique et stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, tant centraux que périphériques. Ces molécules ont une forte affinité pour les récepteurs D2 pré-synaptiques et post-synaptiques. Par leur action post-synaptique, elles agissent de façon indépendante des capacités de stockage de la DA et du nombre de neurones en amont sans nécessiter de métabolisation (41). Une dégénérescence des neurones du striatum au cours de l'évolution de la maladie explique en partie leur perte d'efficacité à long terme. Par leur action pré-

synaptique, les agonistes dopaminergiques modulent la libération de DA dans la fente synaptique. Ces médicaments possèdent une demi-vie plus longue que la lévodopa et par conséquent, une durée d'action plus longue et un risque diminué d'induire des dyskinésies (dystonie, effet On/Off) à long terme. En revanche, leur utilisation à forte dose est limitée par leurs effets indésirables liés à leur action dopaminergique périphérique (nausées, vomissements, somnolences diurnes excessives, accès de sommeil brusques, hypotension orthostatique, confusion). Associés à la lévodopa, ils permettent la réduction de sa posologie de 30 % et une nette diminution des fluctuations motrices.

Quelques règles de mises en route doivent être respectées face aux possibles effets secondaires:

- ne pas prescrire chez le sujet âgé ou présentant des troubles cognitifs
- une instauration très progressive des posologies
- associer de façon systématique de la dompéridone (un antiémétique) de l'ordre de 60 mg/j afin d'éviter les effets secondaires initiaux
- ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux (excepté pour le cas particulier de l'apomorphine) du fait du risque de potentialisation des effets indésirables, en particulier les confusions hallucinatoires
- augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée ou requise en fonction de l'état moteur avant d'envisager une substitution
- une initialisation et un arrêt du traitement progressif.

Les agonistes dopaminergiques sont de deux types : les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle (Tableau 5).

	Molécules	T1/2 (h)	Durée d'action (h)	Posologie journalière en mg/j
Dérivés de l'ergot de seigle	Bromocriptine	Entre 6 et 50	≈ 4	7,5 à 30
Non dérivés de l'ergot de seigle	Ropinirole	6	≈ 4	6 à 24
	Pramipexole	10	≈ 4	0,52 à 3,3
	Piribédil	Entre 1,7 et 7	≈ 4	60 à 300
	Rotigotine	6	≈ 4	8 à 16
	Apomorphine	0,5	≈ 1	Jusqu'à 100

Tableau 5 : Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle avec leur demi-vie, leur durée d'action et la posologie journalière en mg/j.

1.5.2.2.1. Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle:

Leurs structures chimiques dérivent toutes de l'acide lysergique (Figure 13) retrouvé dans les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

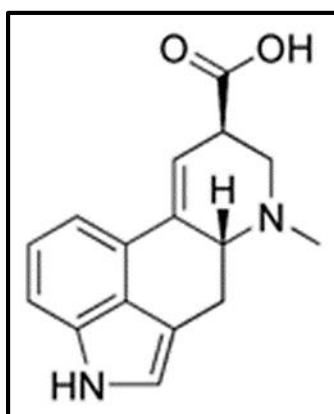


Figure 13 : Acide-D-lysergique

Précurseur pour un certain nombre d'alcaloïdes d'ergoline qui sont produits par certains mycètes dont l'ergot de seigle.

Ces dérivés de l'ergot de seigle (Tableau 6) sont des agonistes D2 possédant également une faible action antagoniste D1 et des propriétés alpha-adréno-lytique et agoniste

sérotoninergique. Elles sont responsables des effets indésirables tels que le syndrome de Raynaud, les troubles du rythme cardiaque, les troubles psychiatriques, les œdèmes des membres inférieurs ou encore le risque d'induction de fibroses pulmonaires. C'est notamment pour des cas graves d'atteintes valvulaires cardiaques que les spécialités Celance® et DoperGINE® ont été retirées du marché. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ne sont donc utilisés qu'en deuxième intention.

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galénique	Posologies	Observations
Bromocriptine	Parlodel® 2,5mg	Comprimés sécables	10 à 40 mg/j (monothérapie) 10 à 25 mg/j (association précoce à la dopathérapie)	Tolérance du traitement réduite par la consommation d'alcool
	Parlodel® 5mg ; 10 mg	Gélules		

Tableau 6 : Spécialités à bases d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (40)

1.5.2.2.2. Agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle :

C'est une famille hétérogène (Tableau 7) ayant l'avantage de ne pas induire de fibrose contrairement aux agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

Le ropinirole est un agoniste D2 mais aussi D3 et D4 qui semble être plus efficace que la bromocriptine. Ce dernier est le seul agoniste pour lequel une réduction du risque de dyskinésie à long terme lors de son utilisation chez le patient *de novo* a été formellement démontrée.

Le pramipexole est un agoniste D2 avec une forte spécificité pour le sous-type D3. Celui-ci atténue les déficits moteurs parkinsoniens en stimulant les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Le piribidil est un agoniste D2 et D3.

La rotigotine est un agoniste D1 et D2 avec une forte spécificité pour le sous-type D3, D4 et D5. C'est le seul agoniste disponible en patch à disposer une seule fois par 24 heures, permettant ainsi une facilité d'utilisation et une efficacité motrice stable sur le nyctémère.

L'apomorphine est un puissant agoniste D1 et D2. Elle est commercialisée en solution injectable sous-cutanée en stylo pré-rempli ou en ampoule pour les pompes en perfusion continue. Par son action sur l'*area postrema*, elle a un fort pouvoir émétisant nécessitant l'association à la dompéridone. Son délai d'action de 2 à 10 minutes permet un déblocage moteur rapide. Cependant, sa durée d'action est courte, de l'ordre de 30 minutes à 1 heure.

L'apomorphine est indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères au cours de la maladie de Parkinson (phénomène On/Off).

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galéniques	Posologies	Observations
Ropinirole	Requip® 0,25mg, 0,50mg, 1mg, 2mg, 5mg	Comprimés	3 à 24 mg/j en 3 prises au cours de chacun des repas.	-Prise unique tous les jours à la même heure pour Requip® LP -En cas d'interruption du traitement durant un ou plusieurs jours, instauration à nouveau progressive
	Requip® 2mg, 4mg, 8mg	Comprimés à libération prolongée		
Pramipexole	Sifrol® 0,18mg, 0,70mg	Comprimés	0,264 mg/j à 3,3mg/j (forme base) en 3 prises tous les jours à la même heure	-Transition directe entre la forme à libération immédiate et la forme à libération prolongée
	Sifrol® 0,26mg, 0,52mg, 1,05mg, 2,10mg	Comprimés à libération prolongée		
Piribédil	Trivastal® 20 mg	Comprimés	80 à 140 mg/j (en association avec la lévodopa)	Depuis septembre 2013, indications restreintes à la maladie de Parkinson
	Trivastal® 50mg	Comprimé à libération prolongée		
Rotigotine	Neupro® 2mg, 4mg, 6mg, 8mg Disponible depuis janvier 2011	Dispositifs transdermiques	Instauration progressive (palier de 2mg/j/sem) maximum 8mg/j (monothérapie) à 16mg/j (si dopathérapie)	-Changer le patch chaque jour à heure fixe -Changer le site d'application à chaque application du patch
Apomorphine	Apokinin® 30mg/3ml	Stylos injecteurs	1 mg/j puis augmentation si besoin en fonction de la symptomatologie	-Apprendre à l'entourage l'utilisation du stylo -Risque de somnolence brutale, d'altération de la vigilance -Action en 10 min
	Apokinin® 5mg, 10mg	Solution injectable en sous-cutanée		

Tableau 7 : Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle (40)

Il existe des équivalences de dose entre les agonistes dopaminergiques et la lévodopa (Tableau 8) permettant ainsi des adaptations rapides ou des changements de traitement en cas d'intolérance à une molécule.

Agonistes dopaminergiques	Dosage en mg	Dosage équivalent en lévodopa en mg
Bromocriptine	10	100
Ropinirole	6	
Pramipexole	0,7	
Piribédil	50	
Rotigotine	4	
Apomorphine	10	

Tableau 8 : Équivalence entre les dosages des agonistes dopaminergiques et la lévodopa (42)

1.5.2.3. Inhibiteurs enzymatiques :

1.5.2.3.1. IMAO-B :

Les IMAO-B prolongent l'effet thérapeutique de la lévodopa en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. Ils inhibent de façon sélective et irréversible la MAO-B au niveau central. Ces IMAO-B passent la BHE. Ils diminuent le catabolisme de la DA par cette enzyme et augmentent le tonus dopaminergique striatal. Leur association à la lévodopa en renforce leur efficacité de 10%.

Deux inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la MAO-B sont utilisés : la sélégiline et la rasagiline (Tableau 9). Ils sont utilisés en monothérapie dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson ou en association avec la lévodopa dans les formes fluctuantes, permettant ainsi de diminuer la dose de celle-ci (39). Ces molécules exposent aux effets indésirables centraux de la lévodopa (troubles digestifs, neuropsychiques, hypotension orthostatique). Elles sont associées à un risque augmenté d'hallucinations chez les sujets fragilisés en raison de la présence de métabolites amphétaminiques. Pour cette même raison, il est également déconseillé de prendre un IMAO-B en prises vespérales (risques d'insomnies associés).

Les interactions médicamenteuses relativement nombreuses sont dues au risque de syndrome sérotoninergique que ces médicaments entraînent lorsqu'ils sont associés à des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou aux agonistes sérotoninergiques (triptans). De plus, l'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase A est déconseillée du fait du risque d'induction d'hypertension artérielle maligne.

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galéniques	Posologies	Observations
Sélégiline	Déprényl® 5mg	Comprimés sécables	5 à 10 mg/j	Une prise le matin ou deux prises matin et midi
	Otrasel® 1,25mg	Lyophilisats oraux	1,25 mg/j	-Une prise le matin, 5 min avant le petit déjeuner -Ne pas manger, boire ou se rincer la bouche 5 min après la prise.
Rasagiline	Azilect® 1mg	Comprimés	1 mg/j	Une prise quotidienne

Tableau 9 : Spécialités à base d'IMAO-B (40)

1.5.2.3.2. ICOMT :

La COMT est responsable du catabolisme des catécholamines (dérivés O-méthylés) mais aussi de la lévodopa (orthométhylation) qui, de ce fait, diminue sa biodisponibilité. La COMT est présente sur la paroi intestinale dans différents organes périphériques et en

intracérébral, diminuant d'autant la biodisponibilité de la lévodopa. Ainsi, l'administration d'ICOMT, en adjonction à la lévodopa, engendre une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie de la lévodopa (41) (43). Les ICOMT sont utilisés lors de fluctuations motrices.

Actuellement, il existe deux molécules disponibles sur le marché : l'entacapone (seule ou en association) et la tolcapone (Tableau 10).

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galéniques	Posologies	Observations
Entacapone	Comtan® 200mg	Comprimés	200 mg en association avec chaque prise de lévodopa, sans dépasser 2000 mg par jour	-Coloration de l'urine en brun-rouge -Prudence en cas de conduite automobile
Tolcapone	Tasmar® 100mg	Comprimés	100 mg 3 fois par jour en association avec la lévodopa, sans dépasser 200mg 3 fois par jour.	-Prescription réservée aux spécialistes en neurologie (surveillance accrue en raison de sa toxicité hépatique) -Coloration de l'urine en jaune intense -Traitement de seconde intention

Tableau 10 : Spécialités à base d'ICOMT (40)

L'entacapone ne passe pas la BHE. Son action étant réversible, son administration est conjointe à celle de la lévodopa dont elle augmente de 10 à 20 % l'efficacité motrice selon les patients. Elle n'engendre pas d'interaction médicamenteuse mais est contre-indiquée en cas de grossesse (embryotoxicité), d'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse (destruction du muscle strié). Les effets secondaires sont d'ordre digestif (nausée, diarrhée, douleur abdominale).

La tolcapone est un ICOMT à action périphérique et centrale se prenant le matin, le midi et le soir, indépendamment des prises de lévodopa du fait de sa demi-vie longue. Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la lévodopa. Les contre-indications sont les mêmes que pour l'entacapone. En raison du possible risque hépatique de la tolcapone, une attention toute particulière est portée au niveau du suivi hépatique, ce qui fait de la tolcapone un médicament de deuxième intention.

1.5.2.4. Anticholinergiques :

Ces anticholinergiques sont moins utilisés aujourd'hui depuis l'avènement de la dopathérapie en raison de leurs nombreux effets secondaires atropiniques dose-dépendants

(sécheresse buccale, tachycardie, constipation, trouble de l'accommodation et de rétention urinaire). Ces anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques engendrée par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils sont utilisés en première intention pour réguler l'équilibre dopamine/acétylcholine (Figure 14), lorsque le tremblement prédomine le tableau clinique, uniquement chez les patients jeunes, de moins de 70 ans, sans altération cognitive, du fait de leurs effets confusiogènes.

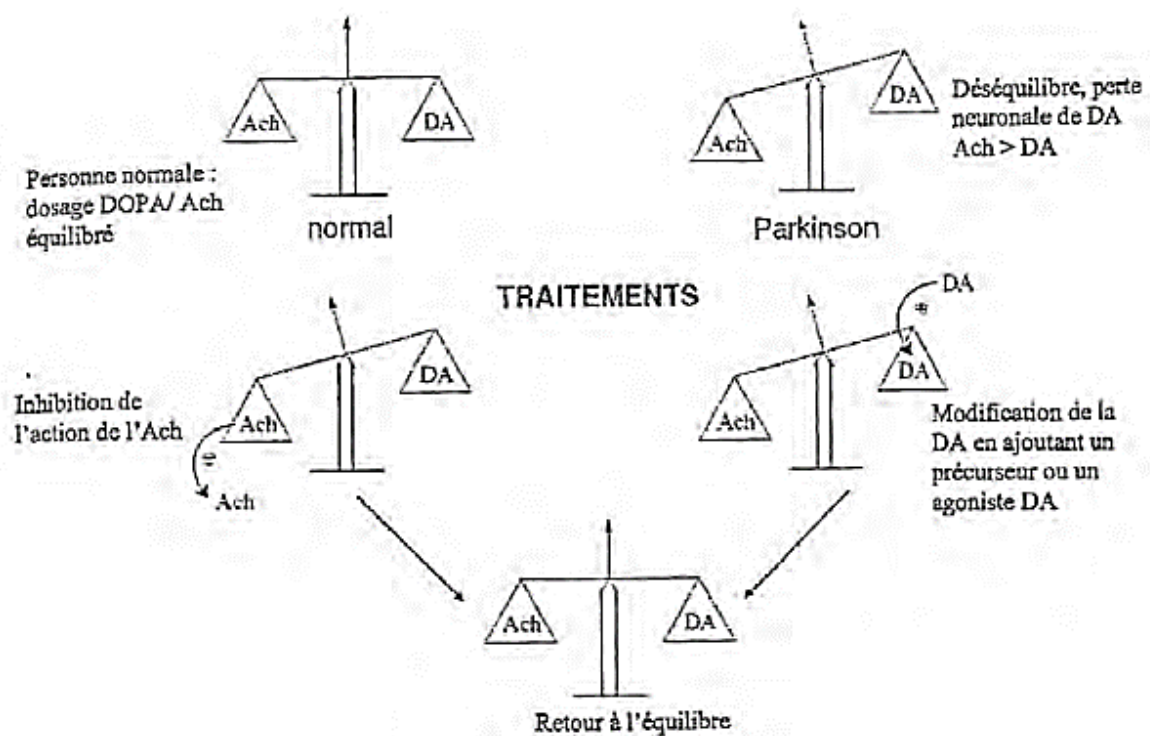


Figure 14 : But du traitement anticholinergique (44)
Le but du traitement réside dans l'équilibre dopamine/acétylcholine.

Ces anticholinergiques (Tableau 11) sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique, de glaucome par fermeture de l'angle et de trouble cognitif. Il est fortement déconseillé de les utiliser au-delà de 70 ans.

Dénominations communes	Spécialités et dosages	Formes galéniques	Posologies
Trihéxypénéidyl	Artane® 2mg, 5mg	Comprimés	4 à 15 mg/j en 2 à 3 prises
	Artane® 4mg/ml	Solution buvable	
	Artane® 10mg/5ml	Solution injectable en intramusculaire	5 à 30 mg/j
	Parkinane® LP 2mg, 5mg	Gélules à libération prolongée	2 à 10 mg/j en une seule prise
Tropatépine	Lepticur® 10mg	Comprimés	2 à 3 comprimés à 10 mg
	Lepticur® 10mg/2ml	Solution injectable	1 à 2 ampoules injectables/j
Bipéridène	Akinéton® LP 4mg	Comprimés à libération prolongée	4 à 8mg/j en une prise le matin

Tableau 11 : Spécialités des anticholinergiques antiparkinsoniens (40)

1.5.2.5. Amantadine :

L'amantadine (Mantadix®) a été initialement utilisée comme antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A. Son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard (45). Son action est complexe : antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique (acide N-méthyl-D-aspartique), agoniste dopaminergique faible (46), libération de catécholamines (effet amphétamine-like), faible action anticholinergique. La posologie est de 100 à 500 mg/j, en évitant la prise après 17 heures pour éviter une insomnie. L'amantadine est utile comme traitement de première intention dans les formes débutantes et légères, et chez les malades qui ne tolèrent pas les doses optimales de lévodopa en raison des effets indésirables. Chez ces malades, l'amantadine en appoint peut permettre une meilleure maîtrise du syndrome parkinsonien (akinésie, hypertonie). Au final, le bénéfice thérapeutique final observé avec l'amantadine est moindre que celui observé avec la lévodopa. L'amantadine a pour effets secondaires possibles une hypotension orthostatique, des nausées, des effets atropiniques, des hallucinations, voire des confusions avec une excitation psychomotrice.

1.5.2.6. Clozapine :

La clozapine (Leponex®) est indiquée dans le cadre des psychoses dopa-induites dans la maladie de Parkinson (seule molécule possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication) et pour ses propriétés antidyskinétiques (indication hors AMM). La clozapine est intéressante dans les cas, fréquents au cours de la maladie de Parkinson

évoluée, de concomitance de fluctuations motrices avec dyskinésies majeures et de troubles hallucinatoires.

La clozapine fait partie des neuroleptiques atypiques qui entraînent très peu d'effets moteurs. Sa prescription doit être accompagnée d'une surveillance de la numération de la formule sanguine (NFS), en raison du risque d'agranulocytose (NFS hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle pendant toute la durée du traitement). Un électrocardiogramme est réalisé avant le début du traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie sévère, le traitement par la clozapine est déconseillé. Devant toute syncope, palpitation, dyspnée ou douleur thoracique, le patient doit impérativement consulter le médecin et arrêter le traitement. L'entourage doit être également mis au courant de ces mises en garde. L'effet secondaire le plus fréquent est une sédation excessive.

Le traitement est initié à très faibles doses (6,25 ou 12,5 mg) en une prise au coucher, avec une instauration des paliers lente. La dose quotidienne efficace est généralement comprise entre 25 mg et 37,5 mg (au maximum 100 mg). La posologie de 50 mg par jour ne doit être dépassée que dans des cas exceptionnels. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations.

1.5.2.7. Méthylphénidate:

Le méthylphénidate (MPD) (Ritaline®) est un stimulant amphétamine-like influençant les systèmes dopaminergique et noradrénergique. Il inhibe les transporteurs de la dopamine (DAT), au niveau du striatum (47). Le méthylphénidate bloque la recapture pré-synaptique de la DA (48). Ainsi, le MPD augmente de manière significative la DA extracellulaire dans le cerveau humain et notamment au niveau du striatum (49). En parallèle, le MPD influence le système noradrénergique via l'inhibition des transporteurs pré-synaptiques de la noradrénaline (48). Le MPD semble entraîner une potentialisation de l'action de la lévodopa par la noradrénaline.

Une étude française récente (50) incluant 80 patients atteints de la maladie de Parkinson stimulés au niveau des noyaux subthalamiques a évalué l'efficacité du MDP sur les troubles de la marche invalidants. L'administration de MDP a amélioré le « freezing », le handicap moteur de ces patients et leur qualité de vie. Ce médicament s'avère très intéressant devant des symptômes axiaux souvent peu répondants au traitement dopaminergique usuel. Mais ce dernier n'a pas d'AMM dans cette indication. Son utilisation reste prudente et très encadrée par les spécialistes.

Une autre molécule est en cours d'évaluation, la pimavansérine, un nouvel agent non dopaminergique qui pourrait être le premier traitement efficace et bien toléré sans effet secondaire moteur ou sédatif des symptômes psychotiques survenant chez les patients

atteints de la maladie de Parkinson. La pimavansérine agit en bloquant les récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine au niveau du néocortex qui sont associés aux hallucinations visuelles et aux délires. Un nouveau traitement prometteur...

La maladie de Parkinson et son traitement pharmacologique peuvent être associés à une longue liste de complications motrices, non motrices, psychiques et comportementales, certaines plus délétères que d'autres.

2. Iatrogénie des principaux traitements antiparkinsoniens :

Lenteur des mouvements, raideur, tremblement, trouble postural, voici ce qui caractérise la maladie de Parkinson. Plusieurs médicaments atténuent ces symptômes mais aucun d'entre eux ne permet aujourd'hui de guérir de la maladie de Parkinson. Comme toutes les substances actives, ces différents médicaments pharmacologiques peuvent provoquer des effets indésirables allant des troubles digestifs, des troubles cardiovasculaires, des somnolences, des hallucinations, des troubles moteurs à des troubles tout aussi dévastateurs tels que les troubles du contrôle des impulsions (TCI), mettant en danger la vie personnelle du patient et de son entourage (51). Les patients doivent rester particulièrement attentifs à l'apparition de tels effets indésirables qui a été longtemps un sujet tabou. Dans la littérature médicale et lors de congrès scientifiques, les rapports de cas de patients ayant développés ces troubles du comportement de façon sévère se multiplient. Alors qu'environ 15% des patients sous médicaments dopaminergiques présentent des TCI, l'ensemble du corps médical n'a pris conscience de ce phénomène que récemment (52).

2.1. Troubles moteurs et mouvements non coordonnés :

Avec le temps, le déficit dopaminergique s'aggrave, du fait de la progression des lésions, et le maintien d'une efficacité satisfaisante nécessite une augmentation des doses de lévodopa, à l'origine de complications. Celles-ci sont de deux ordres : les fluctuations motrices et les dyskinésies ou mouvements involontaires.

❖ Les fluctuations motrices :

Les fluctuations d'activité motrice se caractérisent par une résurgence des signes parkinsoniens. Elles s'expliquent par le fait que la lévodopa a une demi-vie plasmatique brève et que, avec l'évolution, le cerveau perd progressivement ses capacités de stockage de la DA. Les variations plasmatiques de lévodopa ne sont donc plus compensées et la délivrance de la DA devient pulsatile. Le traitement dopaminergique n'agit donc plus que par intermittence. Les fluctuations motrices sont de deux sortes.

- ➔ Elles peuvent être prévisibles et modérées, rythmées par les prises médicamenteuses. Il peut alors s'agir :
 - d'une akinésie de fin de dose avec une réapparition précoce des symptômes après la prise de lévodopa et avant l'action de la prise suivante. Cette akinésie est due au raccourcissement de la durée d'efficacité d'une dose de lévodopa (de 4 heures à moins d'1 heure).

- d'une akinésie matinale avec tremblement et/ou rigidité. Elle traduit l'incapacité du système dopaminergique d'amortir le sevrage nocturne. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître.
- d'une akinésie nocturne (se traduisant par des difficultés à se retourner dans le lit).

→ Elles peuvent être imprévisibles et sévères : c'est l'effet « On/Off ».

Il s'agit du passage imprévisible en quelques minutes d'un état moteur « On », où la mobilité est normale, à un état « Off » où le symptôme parkinsonien est majeur. Le patient se trouve bloqué et parfois agité d'un tremblement intérieur mal toléré. Cet effet « On/Off » est difficile à relier aux prises de lévodopa, mais survient préférentiellement dans l'après-midi. Il peut être lié à un effet de digestion, ce qui implique de reporter l'apport protidique au soir.

Il existe aussi l'akinésie nyctémérale (survenant à horaire régulier, souvent en début d'après-midi), l'akinésie paradoxale (survenant immédiatement après une prise de lévodopa) et l'akinésie résistante ou insensible aux aménagements thérapeutiques. Mais ces fluctuations sont moins fréquentes.

❖ Les dyskinésies (Figure 15) :

Il s'agit là d'une symptomatologie induite par le traitement dopaminergique, après quelques années d'évolution. Les dyskinésies sont des mouvements anormaux, involontaires du visage, du tronc ou des membres. Elles peuvent être contemporaines des fluctuations motrices ou apparaître quelques mois plus tard.

Trois formes sont décrites : les dyskinésies de milieu de dose, les dyskinésies de début et de fin de dose et les dystonies.

→ Les dyskinésies de milieu de dose :

Elles sont de type choréique et touchent la face (dyskinésies bucco-linguo-faciales), les membres, le cou ou le tronc. Elles sont contemporaines de taux élevés de DA et surviennent à une période de « débloccage » optimal du patient. Minimales ou modérées, elles sont le plus souvent bien tolérées par le patient qui ne s'en rend même pas compte. C'est le médecin ou l'entourage qui les décèlent. Initialement, leur préjudice est souvent social et esthétique et n'entraîne pas de perte d'autonomie, mais leur aggravation au cours des années peut devenir invalidant.

→ Les dyskinésies de début et de fin de dose :

En début de dose, elles sont brèves et annoncent l'efficacité thérapeutique. Elles sont caractérisées par des mouvements alternatifs répétitifs des membres inférieurs. En fin de dose, elles sont plus prolongées et annoncent le retour à l'état parkinsonien. Il s'agit alors de postures dystoniques des membres inférieurs, douloureuses et handicapantes.

→ Les dystonies de phase « Off » :

La forme la plus classique est la dystonie du petit matin. Elle est caractérisée, selon les cas, dès le réveil ou dès le lever par une posture dystonique du pied en *varus* équin et par une extension spontanée du gros orteil. Cette dystonie est très douloureuse et disparaît soit spontanément, soit après la prise de lévodopa (car elle est liée à un sous-dosage en lévodopa).

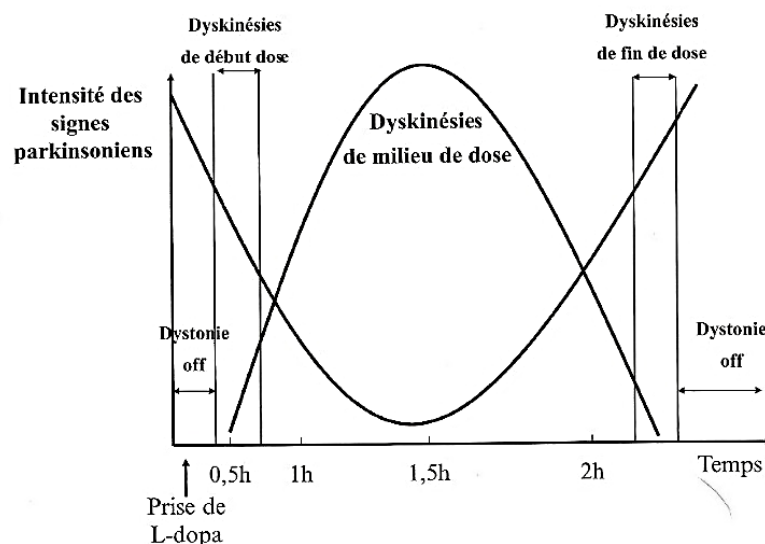


Figure 15 : Classification des dyskinésies (4)

Ces dyskinésies sont établies par rapport à l'administration d'une prise unique de lévodopa. L'analyse chronologique permet d'observer la succession de dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif, puis de dyskinésies de milieu de dose de type choréique, puis de dyskinésies de fin de dose quand le syndrome parkinsonien se majore de nouveau.

La lévodopa a deux visages : c'est à la fois un traitement antiparkinsonien et un générateur de fluctuations et de dyskinésies dues au traitement au long cours par la lévodopa à forte dose. La balance entre la DA et le glutamate dans le striatum est assurément l'hypothèse la plus couramment admise. Les dyskinésies paraissent inévitables car elles sont un effet secondaire de la lévodopa. Cependant, aujourd'hui, l'introduction de celle-ci est

retardée et les agonistes dopaminergiques sont préférés en première utilisation. Néanmoins, la prescription de lévodopa semble inévitable avec l'évolution de la maladie et sa sévérité, l'efficacité incomplète des agonistes dopaminergiques et notamment leurs nombreux effets secondaires qui font tant de polémiques de nos jours. L'objectif principal est d'essayer de réduire ces dyskinésies au mieux et de garder un bon maintien moteur afin que le patient préserve une qualité de vie correcte.

Pour cela, un véritable dialogue est mis en place entre le patient et le neurologue afin de trouver la meilleure stratégie médicamenteuse. Le patient doit repérer le type de fluctuations motrices, leur horaire de survenue, la relation avec les doses de lévodopa, leur durée, leur intensité, et la gêne occasionnée. En connaissance de toutes ces données, le neurologue établit un nouveau protocole de traitement en évitant « les montagnes russes » et en favorisant des prises de doses plus petites mais plus fréquentes. Quelquefois, malgré toutes ces alternatives de stratégies médicamenteuses *per os*, les fluctuations motrices persistent. Trois techniques sont alors envisagées :

- la mise en place d'une pompe à apomorphine délivrant en permanence en sous-cutané un débit de base auquel peut s'ajouter une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage
- l'administration intestinale continue de lévodopa (Duodopa®) par une sonde gastroduodénale percutanée
- la stimulation cérébrale profonde par le recours à la chirurgie par stimulation bilatérale du noyau sous-thalamique

Ces techniques permettent de maintenir un tonus dopaminergique striatal stable, atténuant considérablement les fluctuations motrices et les dyskinésies. Evidemment, chacune de ces techniques a ses indications et ses contre-indications qu'il convient de prendre en compte avant toute instauration.

2.2. Troubles du transit :

Après l'introduction dans le traitement de l'entacapone (Comtan®) ou de tolcapone (Tasmar®), des diarrhées gênantes peuvent survenir. Avec 8% des patients sous l'entacapone et 17% sous la tolcapone, certains patients doivent arrêter leur traitement (2,5% étant sous l'entacapone et 5% sous la tolcapone) (40). Lors de l'apparition de cet effet indésirable, il faut vérifier l'absence de signe suggérant une infection digestive (colite), une intoxication (fièvre, sang dans les selles, vomissements...), ou suite à un voyage sous les tropiques. Un suivi pondéral permet de vérifier l'absence d'une perte de poids potentielle excessive et une bonne

hydratation. Un rendez-vous chez le neurologue doit être pris afin de trouver une solution. À ce moment-là, le remplacement de l'entacapone ou de la tolcapone par une augmentation lentement progressive de dose de Sinémet® sous forme de libération prolongée peut diminuer ou arrêter la diarrhée. Une diététique anti-diarrhéique (féculents, légumes de préférence cuits tels que les carottes et les haricots verts, la banane ou le coing en compote) et des médicaments classiques pour lutter contre la diarrhée conseillés par le médecin ou le pharmacien peuvent améliorer ces troubles du transit (ralentisseurs du transit intestinal : Diarétyl®, Immodiumlingual® ; antisécrétoires intestinaux : Tiorfan®, Tiorfanor® ; antiseptiques intestinaux : Ercéfuryl® ; pansements digestifs : Smecta® ; antidiarrhéiques d'origine microbienne : Ultra-levure®, Lactéol®).

2.3. Troubles de la vision et sécheresse buccale :

Ces effets indésirables ont pour point commun d'être des effets secondaires des anticholinergiques. Ceux-ci réduisent la stimulation cholinergique réactionnelle à l'hypodopaminergie en bloquant les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ces anticholinergiques sont aujourd'hui beaucoup moins utilisés. Ils ont une action périphérique de type atropinique responsable de sécheresse buccale mais aussi de constipation, de trouble de l'accommodation, de rétention urinaire et peuvent provoquer aussi des troubles de la mémoire, des délires voire des hallucinations. C'est pour cette raison que les anticholinergiques ne sont pas recommandés chez les personnes de plus de 70 ans.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent se plaindre de divers gênes oculaires évoquant une sécheresse liée aux antiparkinsoniens anticholinergiques. Le traitement de la sécheresse oculaire reste symptomatique. L'usage quotidien d'un substitut lacrymal (Celluvisc®, larmes artificielles Martinet®, Lacrifluid®) est recommandé. La bouche sèche est un autre symptôme. Le centre de la soif des personnes âgées est altéré. Ils doivent donc absolument prendre l'habitude de boire un verre toutes les heures, sous peine de déshydratation venant aggraver la sécheresse buccale. Les médicaments augmentant la production de la salive (comme le Sulfarlem®) ont un résultat modeste. Les petits moyens ont également leur utilité, par exemple sucer un bonbon sans sucre ou mettre un humidificateur dans sa chambre. En cas de gêne notable, le recours à un substitut salivaire tel Artisial® peut être un moyen pour corriger les insuffisances salivaires. Les complications doivent être traitées au cas par cas (prise d'antifongiques en cas de mycose par exemple).

2.4. Hallucinations :

Les hallucinations sont un sujet très difficile à aborder pour diverses raisons. Le patient n'ose pas en parler par peur de passer pour un « fou », pour quelqu'un perdant la tête. Les hallucinations dans la maladie de Parkinson ont été décrites depuis de nombreuses années mais ont été sous estimées. Aujourd'hui, elles sont désormais mieux prises en compte. Quatre types d'hallucinations sont distingués :

- les hallucinations mineures/illusions
- les hallucinations visuelles élaborées
- les hallucinations auditives
- les hallucinations tactiles.

Les hallucinations touchent environ 25% des patients, en incluant les formes mineures (53). Ce sont des facteurs qui altèrent la qualité de vie des patients. Un interrogatoire précis et soigneux est indispensable pour déceler ces hallucinations et ainsi permettre une prise en charge thérapeutique adaptée. Des échelles d'évaluation existent comme l'évaluation comportementale dans la maladie de Parkinson (54), le Mini International Neuropsychiatric Interview (55), ou encore le Queen Square Visual Hallucination Inventory (56). Les hallucinations mineures sont des interprétations anormales d'éléments existants tels qu'une miette de pain prise pour un insecte. Le patient peut sentir que quelqu'un est présent ou l'observe, il ne voit pas nettement la personne, mais il ressent sa présence. Il peut s'agir aussi d'hallucinations visuelles très fugaces (57).

Il existe des hallucinations visuelles élaborées qui correspondent à des personnages, des animaux que le malade décrit avec beaucoup de précision. Celles-ci se manifestent principalement le soir ou la nuit. Le patient voit, par exemple, plusieurs personnes rentrer dans sa chambre et s'asseoir près de lui sans parler.

Les hallucinations auditives sont plus rares, et le plus souvent associées aux hallucinations visuelles. Les hallucinations tactiles sont elles aussi très rares. Le malade ressent un contact sur sa peau comme de l'eau coulant sur un membre (53).

Plusieurs facteurs intrinsèques au patient favorisent ces hallucinations comme des troubles de la mémoire, des troubles du sommeil, une dépression, des troubles visuels, mais aussi l'évolution, la sévérité et l'état moteur du malade. Cependant, les hallucinations et les syndromes confusionnels sont le plus souvent en rapport avec les traitements antiparkinsoniens. En premier lieu sont concernés les anticholinergiques, ce qui tend d'ailleurs à réduire leur utilisation chez le sujet âgé. Ensuite arrivent les agonistes dopaminergiques et la lévodopa. Évidemment peut être inculpée la prise de psychotropes (antidépresseurs), tout

ceci dépendant néanmoins du patient. Les hallucinations se développent sur des lésions en rapport avec la maladie de Parkinson, en particulier, une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques des aires frontales et limbiques. Il a été décrit un dysfonctionnement des liaisons entre le cortex visuel associatif et les lobes frontaux d'une part, et les territoires sous-corticaux d'autre part (58).

Un interrogatoire précis, soigneux est mené avant la mise en place d'un traitement antiparkinsonien pour évaluer le rapport bénéfice-risque. Les patients ne doivent pas hésiter à mentionner la présence d'hallucinations à leur neurologue. Souvent, ils ont peur d'être catalogués comme des patients relevant du domaine de la psychiatrie. Il faut dédramatiser car il est possible de faire disparaître ces hallucinations par une réduction des doses, par la suppression de certains médicaments. Les solutions thérapeutiques sont d'autant plus efficaces que le traitement débute tôt. Dans 50% des cas, cela suffit mais parfois, l'introduction d'un neuroleptique atypique (par exemple Leponex®) est nécessaire à dose faible. Une infection, un trouble métabolique ou hydroélectrolytique peuvent être également les facteurs déclencheurs de l'épisode hallucinatoire. Un traitement adapté permet alors le rétablissement. Dédramatisation, importance du diagnostic et communication sont les maîtres mots d'une bonne prise en charge de ces hallucinations.

2.5. Modification de la coloration des urines :

Divers traitements antiparkinsoniens (dopathérapie, ICOMT) modifient la coloration de l'urine. Ces traitements, éliminés par voie urinaire, peuvent entraîner l'émission d'une urine plus ou moins foncée, d'une couleur acajou ou noirâtre. D'une intensité dépendant du pH urinaire, cette modification chromatique est due à l'oxydation d'une partie de la lévodopa en dopaquinone, un précurseur de la mélanine. Il faut faire attention car cette coloration peut interférer avec certains examens biologiques (glucosurie, cétonurie). La salive et la sueur peuvent aussi être légèrement colorées. La transpiration peut marquer les sous-vêtements. Tous ces symptômes sont normaux. Il ne faudra en aucun cas arrêter le traitement mais le poursuivre assidûment (40).

2.6. Malaise hypotensif :

L'hypotension orthostatique est assez fréquente avec une prévalence de près de 60% dans la maladie de Parkinson. Elle se définit comme une diminution de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mm Hg et/ou de la pression artérielle diastolique d'au moins 10 mm Hg survenant dans les 3 minutes suivant un passage en position debout. L'hypotension orthostatique peut être symptomatique ou non. Lorsque les malaises sont symptomatiques, ils

sont corrélés à la durée d'évolution, la gravité de la maladie mais aussi à la prise de lévodopa et des agonistes dopaminergiques. À un stade évolué, l'hypotension orthostatique peut être aggravée par les traitements antiparkinsoniens. Vasodilatatrice par son action centrale mais aussi déplaçant la noradrénaline de ses récepteurs périphériques, la lévodopa expose à une hypotension orthostatique iatrogène, moins marquée toutefois que celle observée avec les agonistes dopaminergiques, justifiant ainsi une adaptation des doses (59) (60).

Le Gutron® (midodrine) agit sur la musculature des vaisseaux sanguins par l'intermédiaire du système nerveux végétatif. Le rapport bénéfice-risque de ce médicament a été réévalué en novembre 2015 dont l'indication thérapeutique par voie orale a été précisée pour qu'elle soit limitée aux maladies neurologiques dégénératives pour lesquelles une dysautonomie est avérée. La fludrocortisone est un analogue de l'aldostérone. Elle possède un effet minéralocorticoïde prédominant. Elle agit essentiellement au niveau du tube distal du néphron en augmentant la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium et de l'ion H⁺. Elle est utilisée principalement en thérapeutique substitutive dans les insuffisances surrénaliennes chroniques. Parallèlement à cette indication unanimement reconnue, la fludrocortisone est prescrite dans un grand nombre de pathologies, extrêmement variées, de l'acidose tubulaire rénale de type IV, des patients en choc septique, de la syncope vasovagale à l'hypotension orthostatique. Elle est citée dans des recommandations européennes comme traitement pouvant être utilisé dans la prise en charge de l'hypotension artérielle. Les moyens classiques pour lutter contre les malaises hypotensifs sont proposés par le médecin ou le pharmacien tels que la suppression des médicaments susceptibles d'induire ou d'aggraver une hypotension, le port de bas de contention pour réduire la stase veineuse, la surélévation de la tête de lit pour stimuler pendant la nuit le système rénine-angiotensine. Il faut éviter également la station debout immobile prolongée, les levers brusques, les bains trop chauds provoquant une vasodilatation cutanée et favoriser les apports sodés pour augmenter le volume intravasculaire. Le fractionnement des repas est propice pour lutter contre l'hypotension, de même que la réduction des apports d'hydrates de carbone d'absorption rapide et d'alcool. Un café à la fin du repas peut limiter la vasodilatation postprandiale (59).

2.7. Troubles du comportement: évaluation à partir d'un groupe de patients.

En novembre 2011, un homme de 52 ans atteint de la maladie de Parkinson et traité par un agoniste dopaminergique (Requip® = ropinirole) a poursuivi un laboratoire pharmaceutique pour avoir développé une addiction au jeu et au sexe. Ces effets secondaires se sont montrés désastreux alors qu'à l'époque, ils n'étaient pas sur la notice de cette spécialité. Depuis, cette notice a été amendée. Depuis 2005, elle évoque désormais des risques d' « augmentation de la libido » puis, à partir de 2007, d'« hypersexualité ». Aujourd'hui, nous pouvons y lire la notion d'une possible « survenue d'une attirance compulsive pour les jeux d'argent, d'une augmentation du comportement impulsif et/ou des pulsions sexuelles ». Après un long parcours, la cour d'appel de Rennes a confirmé la condamnation du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) à indemniser ce patient. D'autres personnes ont aussi développé une addiction au jeu et une hypersexualité après une augmentation de dose du Sifrol® (pramipexole), un autre agoniste dopaminergique.

Ce sont de nombreux autres cas comme ceux-ci qui montrent l'impact parfois désastreux de ces effets secondaires des traitements antiparkinsoniens survenant chez certains patients. Ces troubles restent néanmoins sous-estimés car il y a encore de très nombreux cas non déclarés, les patients ressentant de la honte. Ils font actuellement l'objet d'une attention considérable en raison des conséquences extrêmes auxquelles les patients concernés peuvent être exposés. Il peut s'agir d'une attirance pathologique pour les jeux d'argent, d'une propension incontrôlée à faire des achats multiples, inutiles et coûteux (achats compulsifs), des préoccupations sexuelles exacerbées (hypersexualité), des comportements addictifs à certaines activités créatives (bricolage, peinture, sport, internet), des troubles du comportement alimentaire de type boulimique, ou d'autres troubles comportementaux à caractère répétitif et compulsif. Ceux-ci constituent un groupe très particulier de troubles psychiatriques définis selon le DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) appelés : « TCI non classés ailleurs ». Le DSM-IV-TR est un ouvrage de référence, publié par la société américaine de psychiatrie, catégorisant des critères diagnostiques et des recherches statistiques de troubles mentaux spécifiques. La caractéristique essentielle des TCI est l'incapacité de résister à l'impulsion, à la tendance ou à la tentation d'accomplir un acte qui nuit à soi-même ou à autrui. Cet acte présente typiquement un caractère plaisant pour le malade qui le répète et l'exécute de manière excessive et compulsive, parfois même la nuit.

Compte tenu de cette prise de conscience de l'existence de ces TCI d'origine médicamenteuse et de leur impact sur la vie des patients, j'ai réalisé un auto-questionnaire sur les comportements hyperdopaminergiques, plus particulièrement sur les troubles du comportement s'intitulant « dépistage et information sur les modifications du comportement

d'origine médicamenteuse chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson » (Annexe 1). Ce questionnaire destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson rend compte de l'existence de ces troubles du comportement dans notre société actuelle et le ressenti des malades souvent désabusés. L'objectif général de ce questionnaire a été d'évaluer la répartition des TCI selon le sexe, l'âge des patients et les corrélations pharmacologiques dans un groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson. L'analyse du questionnaire a permis d'observer qu'un certains nombres de facteurs associés peuvent favoriser l'apparition de ces troubles chez le malade sous traitements antiparkinsoniens.

Ces troubles ont été longtemps considérés comme marginaux. Une réelle prise de conscience de la part du patient, de son entourage et de l'ensemble du corps médical apparaît aujourd'hui. C'est lors d'une conférence très enrichissante sur la maladie de Parkinson animée par le Docteur Frédéric Torny, neurologue et médecin coordonnateur du centre expert régional Parkinson exerçant au centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges que j'ai pu voir le ressenti des patients et des aidants dans leur vie quotidienne. De plus, lors de la journée mondiale de la maladie de Parkinson, un stand d'information est proposé dans le hall d'accueil de l'hôpital Dupuytren de Limoges, avec l'équipe du centre expert régional ainsi que des représentants de l'association de patients du Limousin atteints de la maladie de Parkinson. Le service de neurologie du CHU de Limoges est impliqué depuis plusieurs années dans la prise en charge de la maladie de Parkinson avec en moyenne 1 500 consultations médicales annuelles. La prise en charge de cette maladie pose des problèmes spécifiques, liés à la complexité du diagnostic, du suivi et de la thérapeutique. Il existe une forte demande, émanant aussi bien des patients que des professionnels de santé, pour une prise en charge multidisciplinaire, planifiée et structurée. Un plan inter-ministériel, en collaboration avec les associations de patients, a permis la création de centres experts régionaux et inter-régionaux sur l'ensemble du territoire. Depuis le 1er janvier 2013, le centre expert régional Parkinson a ainsi été créé à Limoges travaillant en étroite collaboration avec le centre expert régional du CHU de Toulouse et le centre expert inter-régional du CHU de Bordeaux couvrant ainsi la région sud-ouest (62). Ceci m'a convaincue de réaliser ma thèse d'exercice sur ce thème.

2.7.1. Physiopathologie des troubles du comportement :

Les troubles du comportement semblent liés à des mécanismes de récompense soutendus notamment par les circuits impliqués dans les comportements motivés (Figure 16). Parmi divers neurotransmetteurs impliqués dans ces circuits, la DA joue un rôle central, notamment via la voie méso-cortico-limbique (61). Ces circuits interviennent dans la prise de décision, le désir et le plaisir. Les régions cérébrales les plus impliquées comprennent les

régions ventromédiales et orbitofrontales du cortex préfrontal, l'amygdale et le striatum ventral (et, en particulier, le noyau accumbens) (62). Dans la maladie de Parkinson, l'atteinte neuropathologique prédomine sur une autre voie dopaminergique, entre la SN et la partie dorsale du striatum (63) (64). Le traitement antiparkinsonien, et, en particulier, les agonistes dopaminergiques, permet de restaurer une fonction normale des voies nigrostriées, mais entraîne parallèlement une stimulation dopaminergique excessive de la voie méso-cortico-limbique (ou appelée circuit de récompense). Ce processus mène ainsi à une «overdose» dopaminergique dans le circuit striato-cortical ventral avec une hyperactivation du système limbique, se manifestant par des comportements impulsifs responsables des TCI (65). D'autre part, certaines données pharmacologiques permettent de mieux comprendre pourquoi ces derniers sont souvent rapportés lors de l'utilisation d'agonistes dopaminergiques. En effet, par comparaison avec la lévodopa, ces substances activent préférentiellement les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau du striatum (66). Les récepteurs D1 et D2 sont localisés dans la partie dorsale du striatum et leur activation est à l'origine des effets de divers médicaments sur les symptômes moteurs de la maladie. En revanche, les récepteurs D3 sont concentrés dans les régions limbiques, y compris le striatum ventral, et sont impliqués dans la médiation de certaines manifestations psychiatriques (67). Une stimulation excessive de ces récepteurs semble contribuer à l'émergence des TCI chez certains patients.

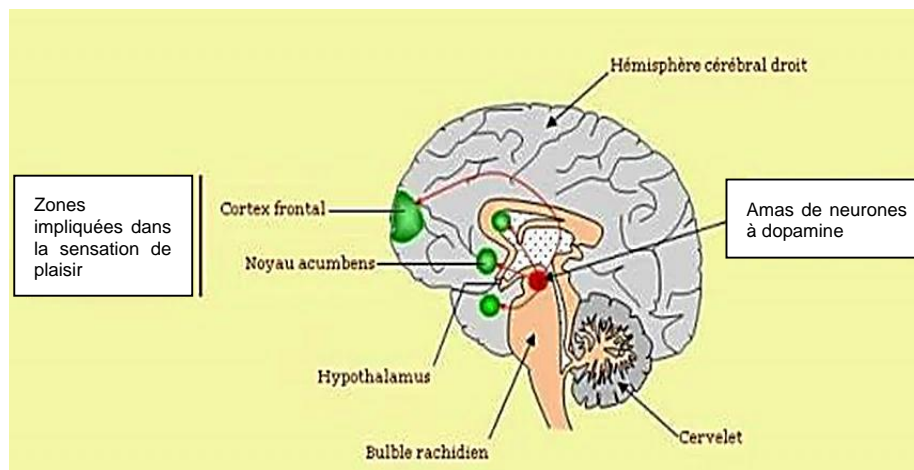


Figure 16 : Régions impliquées dans la motivation (68)

Représentation schématique du cerveau humain (en vue sagittale) illustrant les principales régions impliquées dans les comportements motivés. Les flèches rouges illustrent le trajet anatomique des voies dopaminergiques méso-cortico-limbiques.

De plus, la maladie de Parkinson ne constitue pas en soi un facteur de risque de TCI, en particulier de jeu pathologique ou d'achat compulsif. Des chercheurs ont conduit une analyse cas-contrôles impliquant 168 patients récemment diagnostiqués avec une maladie de

Parkinson, naïfs de tout traitement, et 143 personnes en bonne santé. Ces résultats ont apporté des preuves supplémentaires que les TCI survenant chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson sont associés à l'exposition aux médicaments dopaminergiques et non pas à la maladie elle-même.

2.7.2. Méthode :

2.7.2.1. Élaboration du questionnaire:

Le questionnaire a été élaboré conjointement avec l'équipe du centre expert régional du CHU de Limoges, encadrée par le Docteur Frédéric Torny, un neurologue, Madame Hélène Videaud, une neuropsychologue et Monsieur Christian Tarrade, un infirmier. J'ai pris contact avec cette équipe lors de la journée mondiale de la maladie de Parkinson qui a lieu chaque année.

C'est après plusieurs rendez-vous que le questionnaire final a été validé. Celui-ci se compose de 19 questions, pour la plupart des questions fermées « OUI/NON », présentant plus de facilité de réponse pour le patient qui s'auto-évalue. Les trois premières questions concernent l'âge, le sexe, la date du début de la maladie et le traitement actuel des malades. La dernière question est la seule question ouverte, permettant au patient de s'exprimer librement sur d'éventuels moyens à améliorer en terme d'information, d'accompagnements et de nouvelles perspectives de prise en charge des TCI. Pour construire ces questions, je me suis appuyée sur des outils diagnostiques déjà existants comme le « Questionnaire for the Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease », (le QUIP) (Annexe 2) et l' « échelle comportementale de la maladie de Parkinson », (l'ECMP) (Annexe 3). L'ECMP est une échelle évaluant la présence de TCI sous forme d'un entretien semi-structuré avec le patient seul. Elle est basée sur l'ensemble des troubles de l'humeur et du comportement spécifiques à la maladie de Parkinson et sur les critères pertinents permettant de les identifier. L'ECMP se présente sous la forme d'une aide à l'entretien établie par un groupe de neurologues, de psychiatres et de neuropsychologues. Elle se compose d'un livret de cotation accompagné d'un livret d'instructions. Cette échelle est constituée de 21 items divisés en 4 parties :

- évaluation psychique générale (6 items)
- apathie (1 item)
- fluctuations non-motrices (2 items)
- comportements hyper-dopaminergiques (12 items).

Pour chaque partie de cette échelle d'évaluation, la première question générale est posée au patient puis par la suite, il s'exprime librement pour enfin lui poser les questions sur les points non abordés spontanément.

Le deuxième outil diagnostique utilisé pour l'élaboration de notre questionnaire est le QUIP. C'est un auto-questionnaire pour le dépistage des TCI et des addictions dopaminergiques comprenant trois sections. La première comprend les 4 principaux troubles de l'impulsion, la deuxième concerne les autres comportements compulsifs (« punding », achats compulsifs...) et la troisième concerne l'addiction aux traitements dopaminergiques (69).

Le questionnaire de notre étude est donc une version simplifiée de ces outils diagnostiques tout en abordant les différents troubles du comportement induits par les antiparkinsoniens, tels que l'hyperactivité nocturne, la somnolence diurne, le comportement alimentaire, la créativité, le bricolage, le « punding », les achats compulsifs, le jeu pathologique et l'hypersexualité. Nous allons définir ces différents troubles.

2.7.2.2. Troubles du comportement évalués par le questionnaire de notre étude :

1. Somnolence diurne et insomnie nocturne :

Certains patients sous traitements antiparkinsoniens s'endorment plus facilement que d'habitude dans des situations inhabituelles (en mangeant, devant la télévision, durant une conversation). Le patient se lève la nuit de façon répétée, par exemple pour manger, cuisiner, faire le ménage. La fréquence de ces symptômes non moteurs est élevée et augmente avec la durée et la sévérité de la maladie. Les agonistes dopaminergiques ont notamment pour effet d'aggraver les troubles du sommeil déjà observés dans la maladie de Parkinson. Or, ils ne sont pas toujours mis en évidence et souvent méconnus. Aujourd'hui, ils sont reconnus comme étant déterminants dans la qualité de vie des patients (69) (61), et plus particulièrement aux stades avancés de la maladie.

Deux questions abordent les troubles du sommeil dans le questionnaire. Dans un premier temps, une question a été posée sur l'hyperactivité nocturne :

« Vous est-il déjà arrivé de vous lever la nuit de façon répétée, par exemple pour manger, cuisiner, faire le ménage, de l'ordinateur ? ».

Et dans un second temps a été abordée la notion de somnolence diurne :

« Avez-vous tendance à vous endormir plus facilement que d'habitude dans des situations inhabituelles (par exemple, en mangeant, devant la télévision, durant une conversation) ? »

2. Jeu pathologique :

Le jeu pathologique est défini par le DSM-IV et la Classification statistique Internationale des Maladies (CIM-10, correspondant à une liste de classifications médicales) comme un « trouble du contrôle des impulsions » consistant en une « pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu qui perturbe l'épanouissement personnel, familial ou professionnel ». Le patient présente une addiction aux jeux pouvant être très divers, allant des jeux sur internet, des jeux à gratter, de casino, de loto, de paris hippiques, l'argent entrant quasiment toujours en jeu. Les sommes d'argent mises en jeu augmentent progressivement, engendrant des pertes pécuniaires souvent importantes. Un même patient ne se concentre que sur un seul mode de jeu. Le malade est bien conscient du caractère déplacé de ce comportement excessif et de ses conséquences, mais il ne peut s'y soustraire. Ce comportement a de lourdes répercussions au niveau familial, personnel et professionnel

La question reflétant ce trouble est :

« Est-ce que vous jouez plus aux jeux d'argent, souvent de façon excessive, par rapport à ce que vous permettent vos finances ? »

3. Hypersexualité :

L'hypersexualité a été décrite pour la première fois dans la maladie de Parkinson par Vogel et Schiffer (64) puis par Voon *et al.* (64). Ce trouble s'exprime sous forme d'une exacerbation de la libido, de propositions sexuelles faciles, de pensées à caractère sexuel accrues ou de discours à connotation suggestive, d'un intérêt marqué pour tous les domaines touchant au sexe (sites internet, achat de produits pornographiques), de requêtes de plus en plus fréquentes, et parfois agressives. Dans certains cas, les déviations s'avèrent beaucoup plus graves telles que les comportements de paraphilie (ensemble des attirances ou pratiques sexuelles qui diffèrent des actes traditionnellement considérés comme « normaux »), de violences sexuelles ou d'actions immorales (exhibitionnisme, inceste). L'hypersexualité est souvent une cause de conflit dans le couple.

Dans le questionnaire, la question correspondant à ce trouble est formulée par:

« Avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido (fréquence des rapports) ou une modification de vos comportements habituels (consultation de journaux ou de sites érotiques...) ? »

4. Troubles du comportement alimentaire :

Dans la maladie de Parkinson est souvent décrite une perte de poids, particulièrement chez la femme, due à une augmentation des dépenses énergétiques liées à la rigidité, aux tremblements, aux dyskinésies ou à une satiété précoce (diminution de la motilité gastro-intestinale). Malgré cette tendance franche à la perte de poids, certains patients sous traitements antiparkinsoniens développent au contraire un comportement alimentaire excessif et compulsif, provoquant une prise de poids non désirée. Ces troubles alimentaires ont été classés sous le terme de Binge Eating Disorders (BED) par le DSM-IV. Ils sont définis par la présence d'au moins 3 des critères parmi les suivants :

- épisode rapide
- sensation de mal-être après avoir trop mangé
- absorption de grandes quantités sans sensation de faim
- isolement lors de l'épisode par gêne des quantités mangées ou sentiment de culpabilité après.

Pour la plupart des patients, une tendance compulsive à s'alimenter au milieu de la nuit, des « grignotages » sans avoir de sensation de faim, une modification des habitudes alimentaires avec une augmentation de l'appétit ont été observés. Ce comportement se rapproche de la boulimie en excluant les gestes compensatoires (vomissements, laxatifs, exercices physiques intenses, jeun), ce qui conduit à une prise de poids culpabilisante.

La question correspondante posée aux malades en relation avec ce trouble compulsif alimentaire est :

« Votre appétit, vos habitudes alimentaires ont-ils augmenté de façon significative (par exemple, le grignotage, des envies de chocolat, de sucreries, une prise de poids) ? »

5. Achats compulsifs :

Cet autre trouble se caractérise par des achats répétitifs, compulsifs et excessifs en magasin ou sur internet entraînant souvent des difficultés financières. Les patients ont besoin de faire des cadeaux pour n'importe quelle raison, ce qui est souvent d'ailleurs le révélateur du symptôme. L'achat provoque un sentiment immédiat de fascination pour ensuite passer à la déception, la tristesse avec une perte d'intérêt très rapide pour l'objet en question. Un traitement antidépresseur est souvent instauré afin de contrôler ces troubles de l'humeur. Ces achats fréquents sur une durée excessive deviennent rapidement chronophages et source de détresse visible. Ils sont une source de problèmes financiers, retentissant sur la vie familiale et les relations sociales.

La question relatant ce trouble dans le questionnaire est :

« Êtes-vous devenu plus dépensier qu'avant ? Faites-vous plus d'achats que d'habitude et cela, de manière difficile à contrôler ? »

6. « Punding » :

Le terme « punding » désigne un comportement moteur stéréotypé complexe, peu productif et sans but précis. Ce comportement se caractérise par une intense fascination et le besoin d'examiner, de manipuler, de démonter, de collectionner un type d'appareil ou d'objet. Des hyperactivités de bricolage, des addictions comportementales variées (ordinateur, rangement, musique, peinture, poésie, sculpture...) apparaissent. Ces effets secondaires sont souvent bien perçus et appréciés par les malades, se découvrant de nouvelles passions, un intérêt accru pour une nouvelle activité artistique, mais aussi une véritable révélation d'un potentiel, voire d'un don créatif ou artistique.

Trois questions ont été posées aux patients atteints de la maladie de Parkinson faisant référence au « punding ».

La première est :

« Avez-vous une activité consistant à faire et à refaire toujours la même chose (ex : démonter et reconstruire des objets) ? ».

La deuxième question met en avant la naissance de nouvelles passions artistiques :

« Avez-vous de nouvelles passions (activités artistiques : peinture, poésie, sculpture) que vous considérez comme excessives (demandant beaucoup de temps) ou étant à l'origine de difficultés (ex : conflit familial, trouble du sommeil) ? »

Enfin, la troisième question traite l'augmentation du bricolage :

« Êtes-vous plus bricoleur ? Y passez-vous trop de temps, voire parfois une partie de la nuit ? »

(Tableau 12)

7. Autres questions :

D'autres questions ont été posées aux malades traitant la modification éventuelle par le patient lui-même de son traitement suite à ces changements de comportement et l'information des patients vis-à-vis de ces troubles.

- **« Avez-vous essayé de modifier par vous-même votre traitement (arrêt du traitement, augmentation, diminution des prises, saut de prises) suite à ces modifications de comportement ? »**

- « Avez-vous été mis au courant de ces effets secondaires potentiels des traitements ? Par qui ? »
- « Avez-vous déjà parlé de ces effets secondaires à votre médecin ? À votre pharmacien ? »
- « Avez-vous le sentiment de ne pas avoir été assez informé quant aux effets secondaires de vos médicaments pour la maladie de Parkinson ? »
- « Vous sentez-vous assez entouré pour faire face à ces situations, poser des questions, être écouté par rapport à ces modifications du comportement ? »

Symptômes	Caractérisation des formes qualifiées de sévères
Hyperactivité nocturne	Le patient ne dort plus, ne se couche plus et passe ses nuits à des activités (bricolage, créativité, grignotage...).
Somnolence diurne excessive	Dans la journée, le patient s'endort tout le temps et n'importe où, même s'il est dans un contexte stimulant (par exemple, parler à quelqu'un). Ces troubles ont un retentissement majeur sur sa vie quotidienne (sécurité incluse).
Comportement alimentaire compulsif	Le patient a constamment envie de manger, il mange n'importe quand, même la nuit, sans limite. Il peut utiliser des moyens pour masquer ses excès alimentaires.
Créativité	Tous les jours et même la nuit, le patient s'adonne à une activité artistique de manière exclusive. Il en oublie son quotidien habituel et réalise cette activité même aux dépens de son entourage.
Bricolage	Tous les jours et même la nuit, le patient « bricole ». Ses activités et projets de bricolage occupent constamment son esprit, il en oublie son quotidien habituel et réalise ses activités même aux dépens de son entourage. Il est désorganisé et désordonné.
« Punding »	Le patient consacre tout son temps à une activité répétitive, non productive et sans plaisir, mais dont il ne peut absolument pas s'en passer. Toute interruption entraîne de la part du patient une colère, une agitation.
Comportement à risque	Dans son quotidien, le patient se met tout le temps en danger (grave). Il le fait par choix, et ce, malgré les avis défavorables de son entourage. Il est constamment en recherche de nouvelles sensations et expériences.
Achats compulsifs	Le patient évoque constamment un besoin incontrôlable d'acheter, auquel il répond à chaque fois. Il poursuit son comportement aux dépens de tout le reste (famille, amis, travail) malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences financières et encourues. Actes illégaux possibles.
Jeu pathologique	Le patient ne peut s'empêcher de jouer de manière quotidienne. Le jeu est son centre d'intérêt. Malgré des conséquences financières, personnelles et professionnelles graves, il continue ses comportements.
Hypersexualité	Le patient est constamment préoccupé par les choses sexuelles, avec de nouvelles pratiques. Il ne pense qu'à cela. L'arrêt de ces comportements est impossible et ce, malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences. Problèmes légaux possibles.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des troubles du comportement (70)

2.7.2.3. Distribution des questionnaires :

Afin d'avoir un groupe de patients le plus représentatif de la réalité, ce questionnaire a été distribué à la fois dans les officines, les services de neurologie de centre hospitalier de plusieurs départements et également les associations de patients de différentes régions. Plusieurs services cliniques de neurologie ont été contactés (Limoges, Poitiers, Nantes, Brive-la-Gaillarde, Châteauroux) en vue de savoir s'ils voulaient bien participer à cette enquête en distribuant ce questionnaire aux patients lors de leur rendez-vous avec leur neurologue ou en laissant ces questionnaires à la libre disposition des patients dans les salles d'attente. Au total, seul le service de neurologie du CHU de Limoges a autorisé les questionnaires, le personnel médical des autres centres hospitaliers n'ayant pas répondu ou manquant de temps. Des questionnaires ont ainsi été laissés au neurologue de Limoges, le docteur Frédéric Torny, les remettant aux patients lors des consultations et d'autres ont été laissés dans la salle d'attente accompagnés d'une pancarte explicative destinée aux patients mentionnant le but et le protocole de l'enquête. Les patients ont pu en prendre connaissance avant même que le médecin ne leur en parle durant la consultation.

Le questionnaire a été aussi distribué dans quelques officines de Haute-Vienne et de Creuse afin que les équipes officinales le distribuent à leurs patients atteints de la maladie de Parkinson.

Enfin, l'association « France Parkinson » de Paris a été contactée par mail avec l'envoi du questionnaire à distribuer à leurs membres. L'association a fait suite à la requête en se proposant de diffuser le questionnaire à l'ensemble des comités de France de l'association « France Parkinson ». Ainsi, de nombreux comités régionaux ont été contactés et mis au courant de cette enquête. Les comités du Limousin, de Franche-Comté, de Poitou-Charentes, de Pays-de-la-Loire, d'Île de France, du Languedoc-Roussillon, de Franche-Comté, de Provence-Alpes-Côte d'Azur, de Lorraine, de Champagne-Ardenne ont relayé à leur tour le questionnaire à tous les membres de leur association via internet, ce qui a permis une large diffusion à travers la France.

2.7.2.4. Recueil des données :

A l'issue de l'enquête qui s'est étendue de mars 2015 à novembre 2015, 122 questionnaires ont été recueillis sur 150 questionnaires déposés ou envoyés, dont 25 provenant du CHU de Limoges, 15 des officines et 82 des différents comités de région de l'association « France Parkinson ».

Les questionnaires ont été récupérés au secrétariat du CHU de Limoges et dans les officines. En ce qui concerne les associations de patients, certains comités ont diffusé

directement le questionnaire via internet à chacun de leurs membres. D'autres ont juste informé leurs membres d'une enquête sur les troubles du comportement et le questionnaire leur a alors été envoyé personnellement soit par internet, soit par courrier postal. Certains des patients ont également directement appelé par téléphone pour obtenir plus d'informations, ou même parfois se confier. Tous ont été très intéressés par ce questionnaire traitant un sujet encore peu abordé aujourd'hui, certains des malades demandant même la transmission des résultats. Tous les patients se sont impliqués et appliqués à répondre de manière assidue à ce questionnaire.

Une fois ces 122 questionnaires rassemblés, ils ont été numérotés pour rentrer par la suite toutes les données obtenues sur le logiciel Excel afin de procéder ensuite à l'analyse.

2.7.3. Analyse statistique :

L'âge (variable quantitative) est présenté sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives (effets secondaires par exemple) entre deux groupes (sexe, traitement, ...) ont été réalisées par des tests de Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes et/ou d'items dans les différentes variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non appariées.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 5% correspondant à la probabilité que « la différence observée ne soit due uniquement au hasard ». Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

2.7.4. Résultats :

Au cours de cette analyse statistique, plusieurs points importants sont abordés comme l'effectif global des patients atteints de la maladie de Parkinson, le pourcentage de malades développant des TCI ou encore la répartition des différents traitements chez les patients interrogés. Les 122 patients de l'étude sont tous des malades atteints de la maladie de Parkinson sous traitement.

2.7.4.1. Analyse descriptive de l'effectif global des patients atteints de la maladie de Parkinson :

2.7.4.1.1. Répartition de la maladie de Parkinson selon le sexe des patients :

Parmi les 122 patients interrogés, 75 des malades sont des hommes (61,48%) contre 47 femmes (38,52%). Le risque de développer une maladie de Parkinson semble être plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

2.7.4.1.2. Répartition selon l'âge des patients :

Parmi les 122 patients, la majorité d'entre eux ont entre 61 et 70 ans (49,18%). Les patients âgés de 41 à 50 ans représentent 3,28%, ceux âgés de 51 à 60 ans, 23,77%, de 71 et 80 ans, 19,67% et enfin pour la dernière tranche d'âge, les malades âgés de 81 à 90 ans représentent 4,1% (Figure 17).

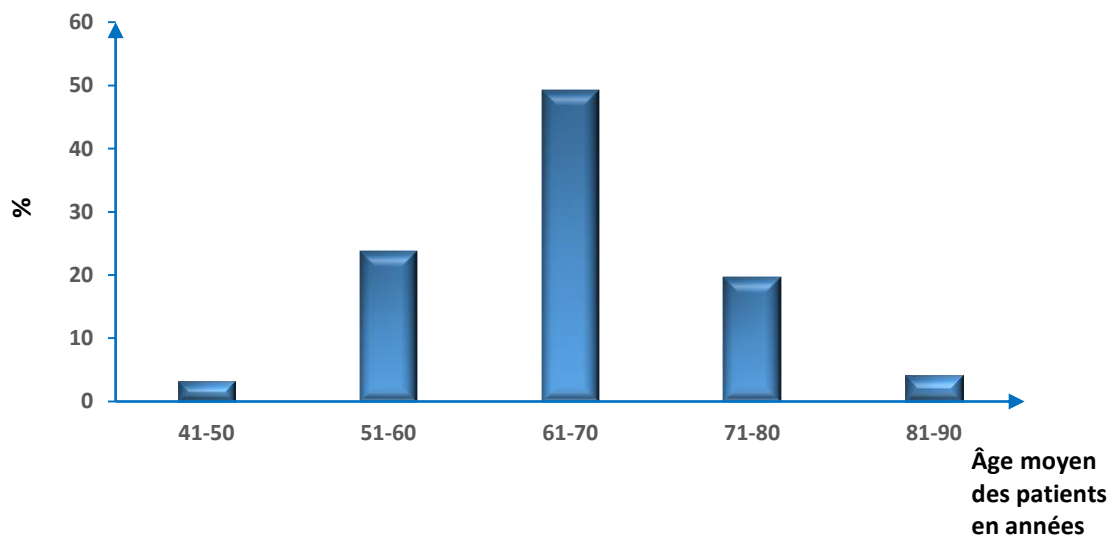


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'âge

Des tranches d'âge ont été définies de 41 à 50 ans, 51 à 60 ans, 61 à 70 ans, 71 à 80 ans et de 81 à 90 ans. Les données sont exprimées en % par rapport à l'ensemble des patients.

L'âge moyen des patients atteints de la maladie de Parkinson dans cette étude est de $65,86 \pm 8,61$ ans. L'âge des patients s'étalant de 41 ans à 86 ans, 3% des patients ont moins de 50 ans. Les femmes sont significativement plus âgées que les hommes. Les femmes ont un âge moyen de $67,79 \pm 8,79$ ans et les hommes un âge moyen de $64,65 \pm 8,33$ ans ($p=0,0418$) (Figure 18).

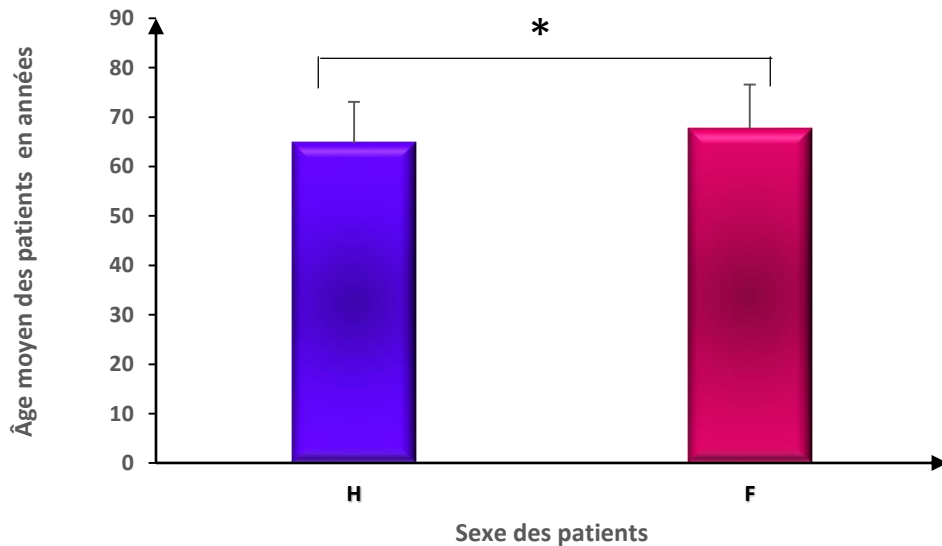


Figure 18 : Répartition des patients atteints de la maladie de Parkinson en fonction du sexe

Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction du sexe. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Man et Whitney. * : $p < 0,05$.

2.7.4.2. Distribution des traitements antiparkinsoniens :

2.7.4.2.1. Distribution des traitements selon la classe pharmacologique :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « les traitements médicamenteux » à la page 41, il existe plusieurs classes pharmacologiques de médicaments antiparkinsoniens. Parmi les 122 patients atteints de la maladie de Parkinson de notre enquête, 89,34% des patients prennent de la lévodopa, 69,67% des agonistes dopaminergiques, 43,44% des IMAO-B et enfin 9,84% des patients prennent de l'amantadine et 4,92% des patients des ICOMT (Figure 19).

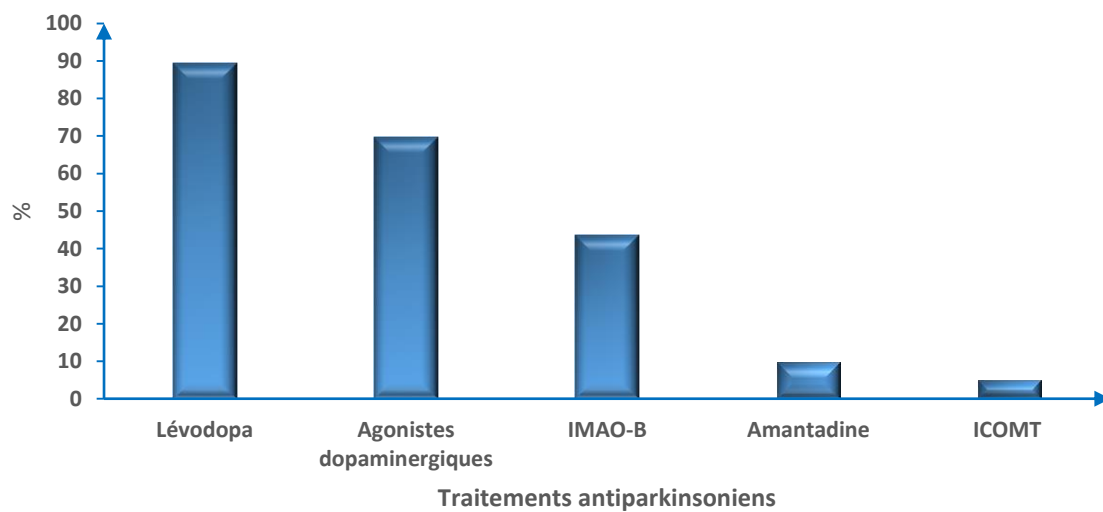


Figure 19 : Répartition des traitements antiparkinsoniens

D'après le questionnaire, les patients interrogés prennent comme traitements antiparkinsoniens de la lévodopa et/ou un agoniste dopaminergique et /ou un IMAO-B et/ou l'amantadine et/ou l'ICOMT.

Différentes stratégies médicamenteuses sont possibles. Les patients sous lévodopa seule représentent 18,85% tandis que les patients sous agonistes dopaminergiques seuls représentent 1,64%. Les deux associations de médicaments qui sont les plus prescrites sont d'une part, l'association de la lévodopa avec les agonistes dopaminergiques (24,60%) et d'autre part l'association de la lévodopa avec les agonistes dopaminergiques et les IMAO-B (28,69%). L'association de la lévodopa avec les IMAO-B représente 2,46%, l'association de la lévodopa avec les ICOMT 1,64%, l'association des agonistes dopaminergiques avec les IMAO-B 5,74% et enfin l'association de la lévodopa avec les agonistes dopaminergiques et les ICOMT représente 2,46% (Figure 20).

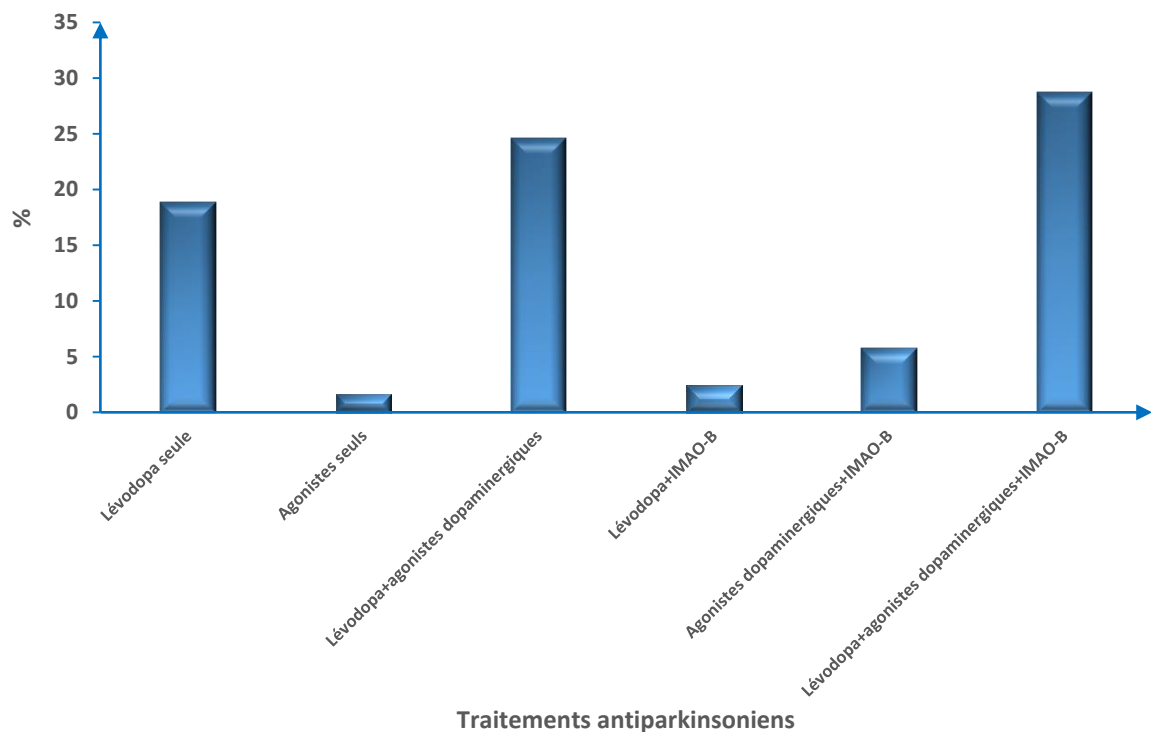


Figure 20 : Répartition des associations médicamenteuses

D'après le questionnaire, les patients interrogés prennent soit un ou plusieurs médicaments antiparkinsoniens : la lévodopa seule, les agonistes dopaminergiques seuls, la lévodopa et les agonistes dopaminergiques, la lévodopa et les IMAO-B, les agonistes dopaminergiques et les IMAO-B, la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les IMAO-B.

2.7.4.2.2. Distribution des traitements en fonction de l'âge des patients :

Le choix du traitement initial est dicté par la stratégie thérapeutique choisie (lévodopa d'emblée ou retardée), restant fortement influencé par l'âge comme l'a proposé la conférence de consensus française publiée par la HAS en 2000 (les agonistes dopaminergiques avant 60 ans, la lévodopa après 70 ans, les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa entre 60 et 70 ans selon l'âge physiologique). Longtemps un sujet de débat, la stratégie médicamenteuse s'est clarifiée ces dernières années.

Ainsi, lors de notre enquête, les patients sous lévodopa ont un âge moyen de $69,07 \pm 8,75$ ans *versus* (*vs.*) $62,08 \pm 7,37$ ans par rapport aux patients ne prenant pas de lévodopa ($p=0,0423$). Les patients prenant des agonistes dopaminergiques ont un âge moyen de $63,58 \pm 7,35$ ans *vs.* $71,11 \pm 9,08$ ans par rapport aux patients ne prenant pas d'agonistes dopaminergiques ($p=0,0001$). En ce qui concerne les malades sous IMAO-B et ICOMT, le facteur « âge » ne semble pas entrer en compte (Figure 21).

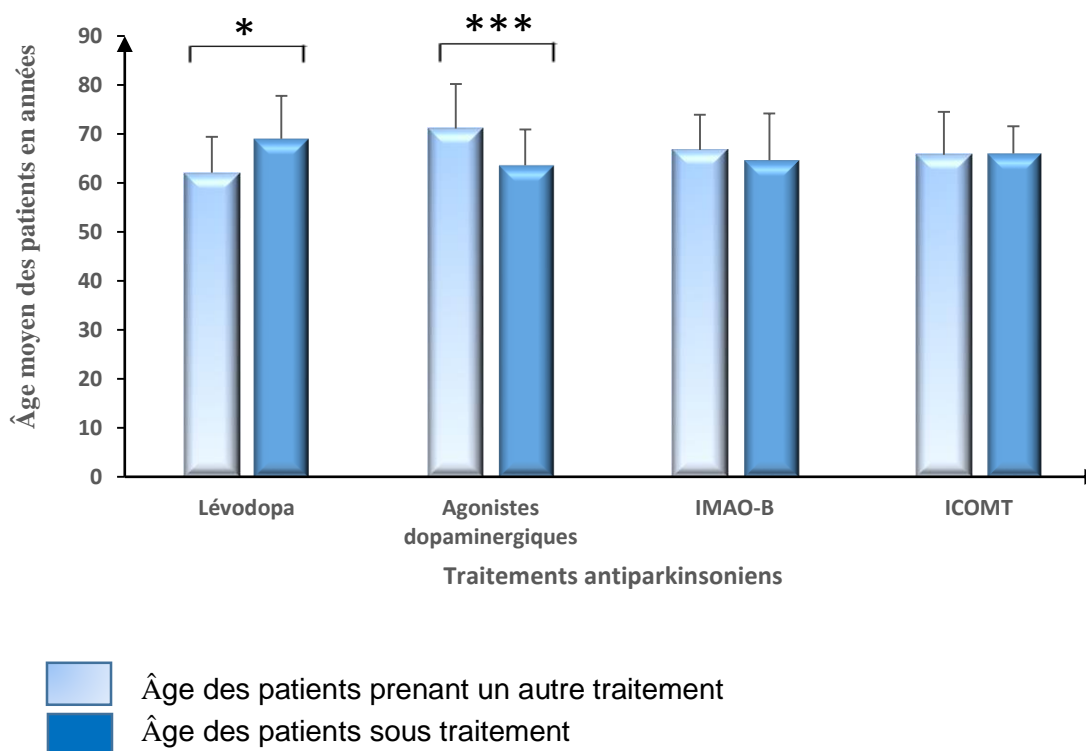


Figure 21 : Âge moyen des patients en fonction du traitement antiparkinsonien

Les patients ont été répartis en plusieurs groupes en fonction de la prise ou non de la lévodopa, d'agonistes dopaminergiques, d'IMAO-B ou d'ICOMT. L'âge moyen de chaque groupe a ensuite été comparé à l'aide d'un test non paramétrique de Man et Whitney. * : $p < 0,05$; *** : $p < 0,001$.

2.7.4.3. Épidémiologie des troubles du comportement :

2.7.4.3.1. Répartition générale des troubles du comportement :

De nombreux troubles du comportement en lien avec la médication dopaminergique ont été décrits ces dernières années chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et certains de ces troubles ont même été médiatisés. Ces troubles du comportement hyperdopaminergique regroupent les troubles du sommeil et les TCI (troubles alimentaires, créativité, bricolage, « punding », achats compulsifs, jeux pathologiques, hypersexualité). Dans la présente enquête, les patients souffrant d'hyperactivité nocturne ou de somnolence diurne représentent respectivement 42,72% et 54,10%. Les patients ayant pour effets secondaires des TCI constituent 72,95% des patients interrogés (Figure 22).

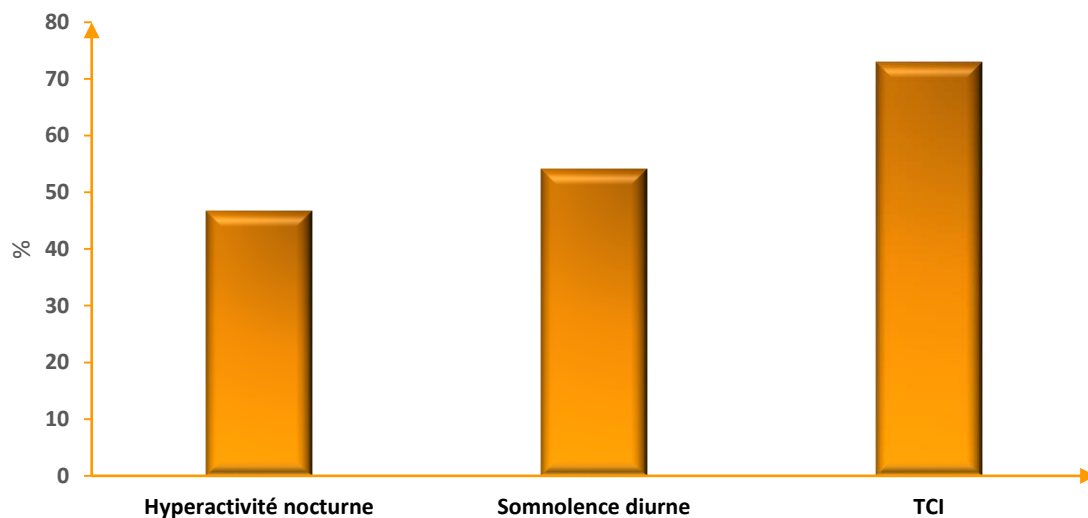


Figure 22 : Répartition des troubles du comportement

Les différents troubles du comportement exprimés par les patients d'après le questionnaire ont été répartis en différentes catégories : les troubles du sommeil (comprenant l'hyperactivité nocturne et la somnolence diurne) et les TCI. Les résultats sont exprimés en % par rapport à l'ensemble des 122 patients ayant répondu au questionnaire.

En ce qui concerne la répartition des différents TCI, 46,72% des malades ont des comportements alimentaires compulsifs, 23,14% ont, depuis l'instauration de leur traitement, de nouvelles passions artistiques. En ce qui concerne le bricolage, 18,03% des malades estiment que cette activité a augmenté depuis le début de leur traitement. Le « punding » est présent chez 13,11% des malades, les achats compulsifs chez 18,03%, les jeux pathologiques chez 8,2% et enfin l'hypersexualité se retrouve chez 22,13% des patients atteints de la maladie de Parkinson (Figure 23).

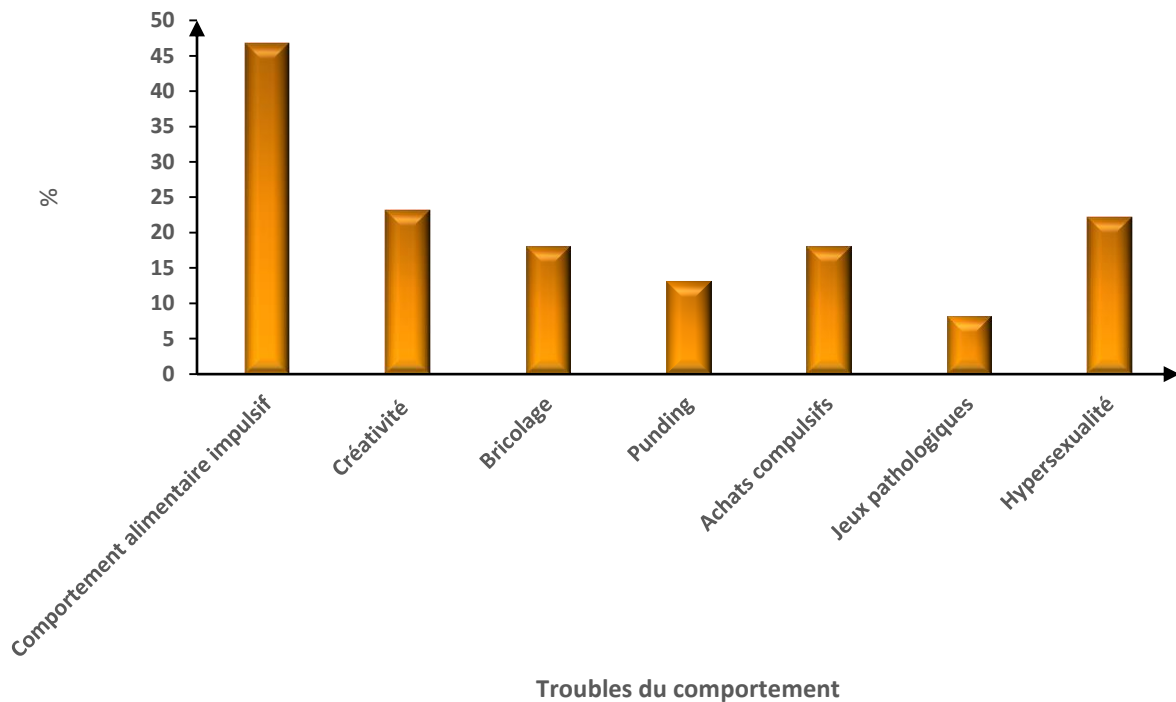


Figure 23 : Répartition des différents TCI

LES TCI exprimés par les patients ont été répartis en différentes catégories suivant le type de troubles, selon la classification du DSM IV et de la CIM-10. Les résultats sont exprimés en % par rapport à l'ensemble des patients présentant des TCI (89 patients).

Un même patient est souvent affecté par différents symptômes suite à l'instauration des traitements antiparkinsoniens. Ainsi, sur les 122 patients, 32,70% des malades ont développé un TCI, 18,85% deux TCI, 14% trois TCI, 5,7% quatre TCI et 1,64% cinq TCI (Figure 24).

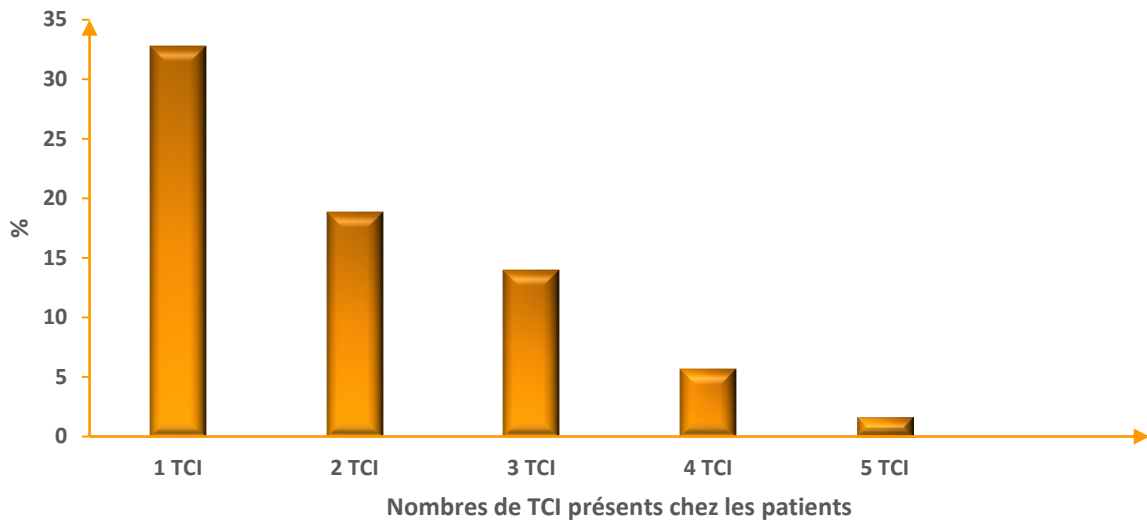


Figure 24 : Répartition du nombre de TCI

Les patients ont été répartis en différents groupes en fonction du nombre de TCI dont ils déclarent souffrir. Les résultats sont exprimés en % de l'ensemble des patients présentant des TCI (89 patients).

2.7.4.3.2. Distribution des TCI en fonction de l'âge et du sexe des patients :

Certains facteurs associés prédisposent à l'apparition des TCI. Nous nous sommes intéressés dans cette partie à deux de ces facteurs : l'âge et le sexe.

L'âge moyen des 122 patients interrogés, hommes et femmes confondus, présentant des TCI est de $64,70 \pm 8,20$ ans vs. $69,13 \pm 9$ ans chez les patients sans TCI ($p=0,0119$).

L'âge moyen des hommes atteints de la maladie de Parkinson ayant développé des TCI est de $63,11 \pm 7,23$ ans vs. $69,21 \pm 9,80$ ans chez les hommes ne présentant pas de TCI ($p=0,0050$) (Figure 25). L'âge moyen des femmes atteintes de la maladie de Parkinson développant des TCI n'est pas significatif par rapport aux femmes ne développant pas de TCI ($p=0,5642$). Il ne semble pas que les femmes souffrant de TCI soient plus jeunes que les femmes ne développant aucun TCI.

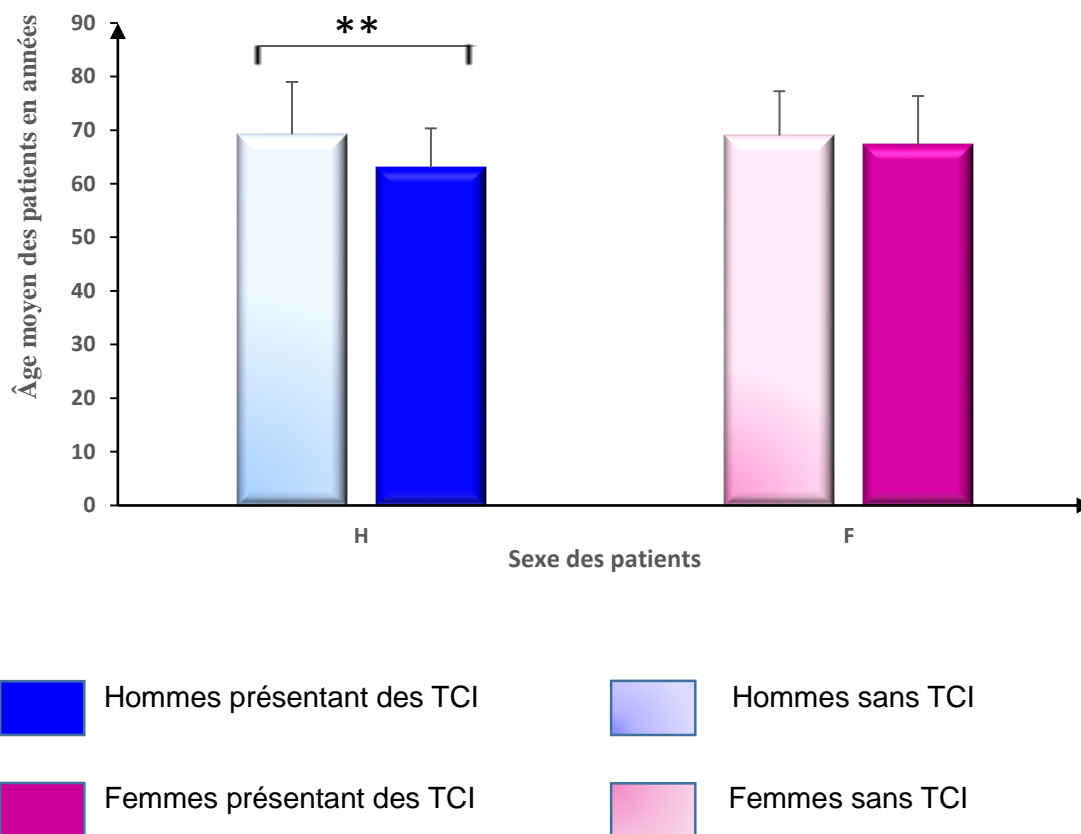


Figure 25 : Âge moyen selon le sexe des patients présentant des TCI

Les patients sont répartis en différents groupes en fonction de leur sexe et de la présence ou non de TCI. L'âge moyen des patients a été analysé à l'aide du test non paramétrique de Man et Whitney. ** : $p < 0,01$.

La somnolence diurne est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (respectivement 61,33% vs. 42,55% avec $p = 0,00428$), ainsi que l'hypersexualité (33,33% chez les hommes vs. 4,26% chez les femmes avec $p = 0,0002$). Une tendance se dégage pour le bricolage avec une fréquence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (22,67% vs. 10,64% avec $p = 0,0926$) (Figure 26).

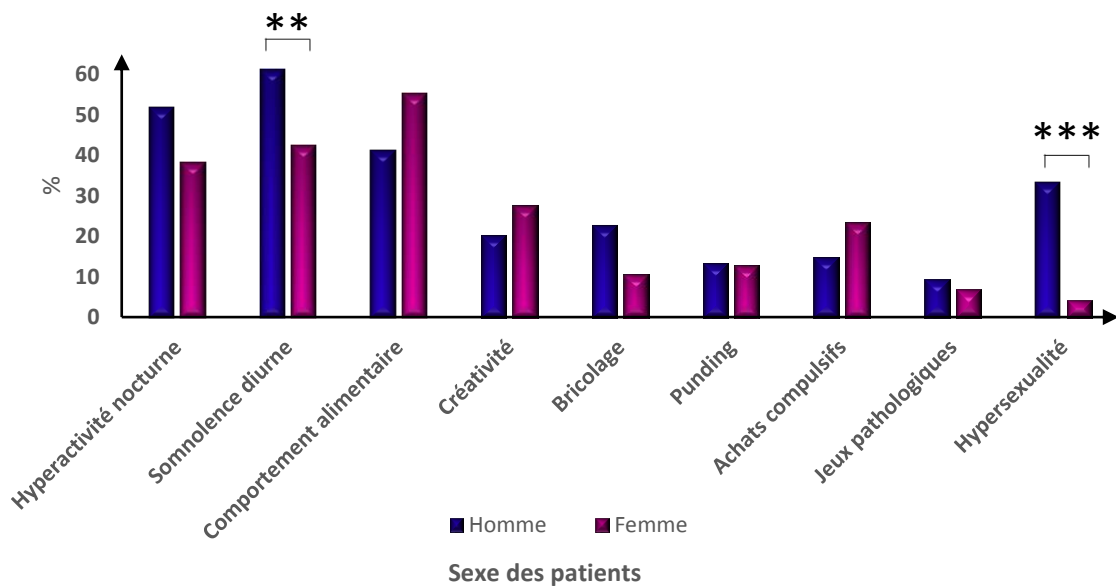


Figure 26 : Répartition des troubles du comportement en fonction du sexe

Les patients ont été répartis en fonction du sexe et des différentes catégories de trouble du comportement comprenant les troubles du sommeil et les troubles impulsifs. Les données sont exprimées en % par rapport à l'ensemble des patients présentant des troubles du comportement. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test de Chi 2.

De nombreux malades souffrent d'hyperactivité nocturne (46,72%), de somnolence diurne (54,1%) et de troubles du comportement alimentaire (46,72%). Les autres troubles du comportement (créativité, bricolage, « punding », achats compulsifs, jeux pathologiques, hypersexualité) sont quant à eux moins fréquents mais concernent des patients plus jeunes. Ceci est plus particulièrement marqué pour la créativité, les achats compulsifs, les jeux pathologiques et l'hypersexualité. Les patients traités ayant développés de nouvelles passions créatives sont statistiquement plus jeunes $62,71 \pm 9,64$ ans vs. $66,78 \pm 8,14$ ans chez les patients n'ayant pas développé de nouvelles passions artistiques ($p=0,0283$). Les patients réalisant des achats compulsifs depuis leur traitement sont statistiquement plus jeunes $62,55 \pm 10,01$ ans vs. $66,59 \pm 8,12$ ans chez les patients n'ayant pas développé d'achats compulsifs ($p=0,0456$). Les patients ayant des jeux pathologiques sont statistiquement plus jeunes $57,10 \pm 8,25$ ans vs. $66,64 \pm 8,23$ ans chez les patients n'ayant pas développés de jeux pathologiques ($p=0,0006$). Les patients ayant une hypersexualité sont également plus jeunes $60,56 \pm 6,52$ ans vs. $67,37 \pm 8,56$ ans chez les patients n'ayant pas développé d'hypersexualité ($p=0,0002$) (Figure 27).

Parmi les hommes atteints de la maladie de Parkinson et développant des TCI, l'âge moyen au moment du diagnostic de la maladie est de 53,77 ans vs. 66 ans chez les hommes n'ayant pas développé de TCI.

Les nouvelles passions créatives, les achats compulsifs, les jeux pathologiques et l'hypersexualité apparaissent surtout chez des hommes jeunes.

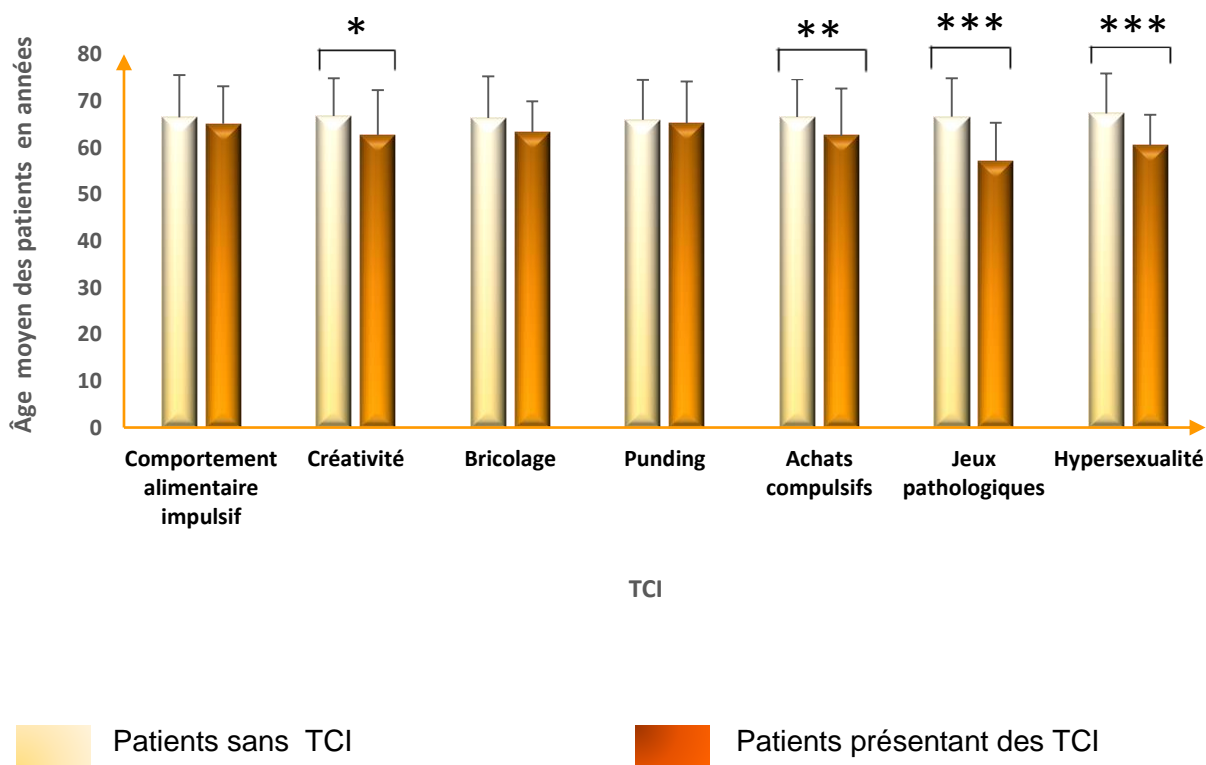


Figure 27 : Âge moyen des patients exprimant ou non les différents types de TCI

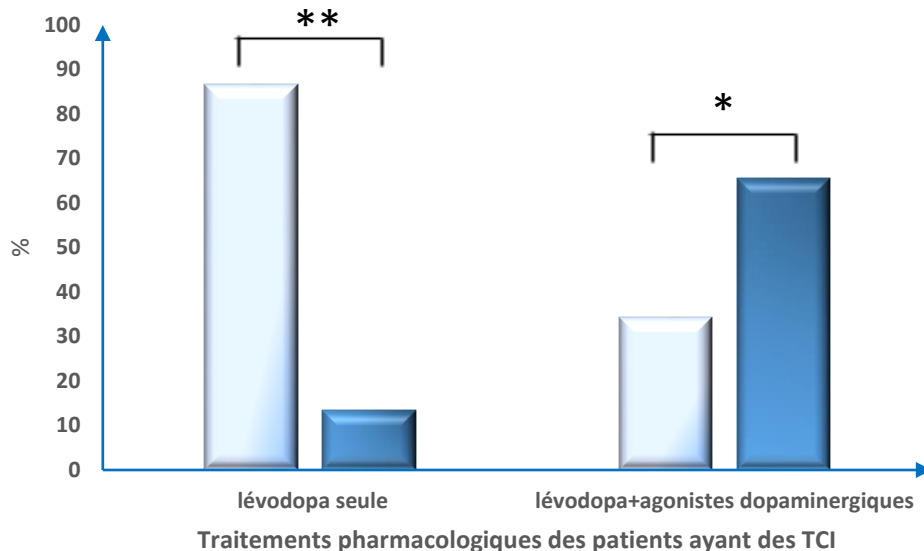
Les patients sont répartis en différents groupes en fonction de la présence ou non de TCI. L'âge moyen des patients a été analysé à l'aide du test non paramétrique de Man et Whitney. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$.

2.7.4.3.3. Distribution des effets secondaires en fonction des traitements antiparkinsoniens :

Parmi les classes pharmacologiques utilisées dans la maladie de Parkinson, deux classes sont incriminées dans la survenue de TCI chez les malades : la lévodopa et les agonistes dopaminergiques.

Parmi les 89 patients souffrant de TCI, 13,33% d'entre eux prennent seulement de la lévodopa ($p=0,0090$) et 65,55% d'entre eux prennent à la fois de la lévodopa et un ou plusieurs agonistes dopaminergiques ($p= 0,0307$) (Figure 28).

27,40% de patients souffrant d'hypersexualité prennent à la fois de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. Sur les 1,64% des patients prenant seulement des agonistes dopaminergiques, aucun n'a développé de TCI. Parmi les 13,11% des patients développant un « punding », 9,41% d'entre eux sont sous agonistes dopaminergiques ($p=0,056$). Parmi les 22,13% des patients ayant développés une hypersexualité, 27,06% d'entre eux sont sous agonistes dopaminergiques ($p=0,0469$) et 33,96% prennent un IMAO-B ($p=0,0058$).



- Patients ne prenant pas le traitement présentant des TCI
- Patients sous traitement présentant des TCI

Figure 28 : Traitements antiparkinsoniens pris par les patients développant des TCI

Les patients sont répartis en différents groupes en fonction du traitement antiparkinsonien (soit la lévodopa seule, soit la lévodopa et les agonistes dopaminergiques) et de la présence ou non de TCI définis par le DSM IV et la CIM-10. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à l'ensemble des 89 patients présentant des TCI. **: $p<0,01$; * : $p<0,05$.

Le traitement peut avoir des impacts sur la vie quotidienne du patient et celui-ci en vient à modifier par lui-même son traitement, sans aucun avis médical préalable afin de diminuer ou arrêter ces troubles.

Parmi les patients sous dopathérapie, 23,85% d'entre eux ont modifié leur traitement suite aux modifications de comportement sans un avis médical préalable et 28,08% des patients prenant comme traitement des agonistes dopaminergiques ont changé leur traitement (Figure 29). Ces modifications sont soit un arrêt du traitement, soit une augmentation ou une diminution des prises, soit des sauts de prises.

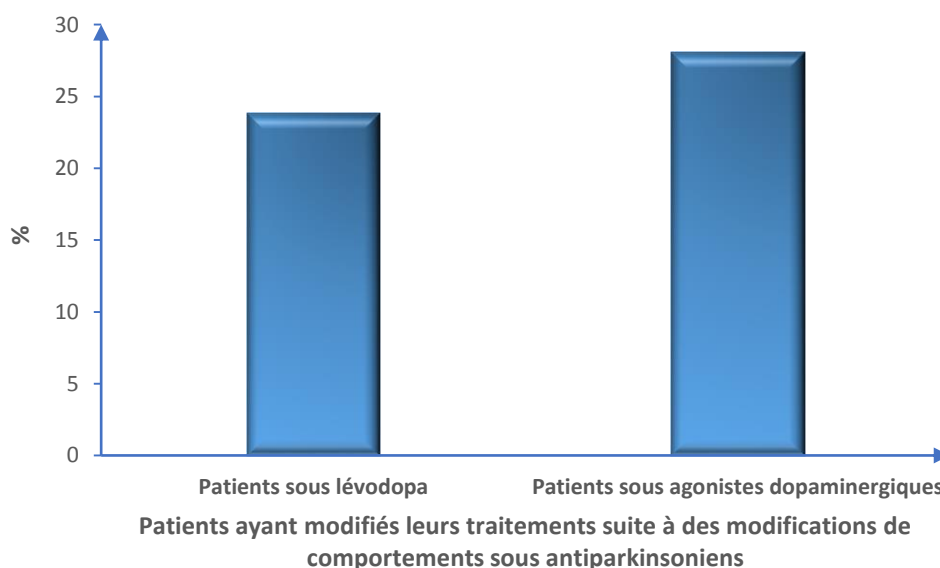


Figure 29 : Répartition des patients présentant des TCI sous lévodopa ou agonistes dopaminergiques ayant modifié sans avis médical leur traitement.

Les patients ont été répartis en différents groupes en fonction de leur traitement antiparkinsonien (la lévodopa et/ou les agonistes dopaminergiques) et la modification de celui-ci. Les résultats sont exprimés en % par rapport à l'ensemble des patients souffrant de TCI.

2.7.4.3.4. Information des patients sur l'existence des TCI :

Le patient atteint de la maladie de Parkinson doit être informé des risques des traitements. Certains malades ignorent encore l'existence de ces troubles et ne font pas le lien entre d'éventuelles modifications de leur comportement et leur traitement antiparkinsonien. Parmi les patients atteints de la maladie de Parkinson interrogés, 76,23% ont été mis au courant de l'existence de ces troubles du comportement. Parmi eux, certains ont été informés par le médecin et/ou le pharmacien et/ou une association et/ou la lecture de revue de santé et/ou des conférences et/ou la télévision

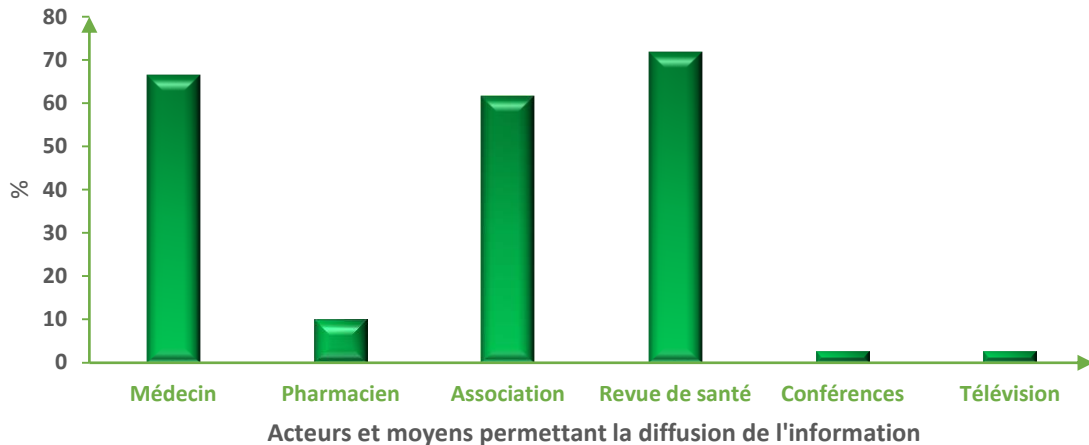


Figure 30 : Distribution des différents acteurs et moyens permettant l'accès et la diffusion de l'information sur les TCI

Les patients ont été interrogés dans le questionnaire sur la diffusion de l'information sur les troubles du comportement. Différents groupes ont été définis (information par le médecin, le pharmacien, les associations, les revues de santé, les conférences, la télévision). Les résultats sont exprimés en % par rapport à l'ensemble des 122 patients interrogés lors de la présente enquête.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson interrogés ont été pour la grande majorité mis au courant de l'existence des troubles du comportement par leur médecin (66,4%) et/ou par des associations de patients (61,54%). Parmi les patients mis au courant par le médecin, 80,88% ($p=0,0274$) d'entre eux sont sous agonistes dopaminergiques. Puis vient ensuite l'information à travers les revues de santé (71,79%), et/ou par le pharmacien (9,9%) et pour finir lors de conférences (2,56%) et/ou par la télévision (2,56%) (Figure 30).

Sur les 122 patients interrogés, 25,08% n'ont jamais parlé des TCI avec un professionnel de santé. Certains patients n'établissent pas le lien entre le médicament et l'effet secondaire constaté et par conséquent, ne signalent pas le trouble. D'autres patients ont souvent un sentiment de honte et cachent ces troubles à l'entourage et les professionnels de santé. Pour 38,52% d'entre eux, ils ont le sentiment de ne pas avoir été assez informés quant aux effets secondaires des traitements antiparkinsoniens et 30,33% des malades ne se sentent pas assez entourés pour faire face à ces situations, poser des questions, être écoutés par rapport à ces modifications du comportement (Tableau 13).

Sentiments ressentis par le patient	%
Patient n'ayant jamais parlé de l'existence des troubles du comportement avec un professionnel de santé	25,08
Patient ayant le sentiment de ne pas être assez informé	38,52
Patient ayant le sentiment de ne pas être assez entouré	30,33

Tableau 13 : Ressenti des patients face à ces troubles du comportement

Trois groupes de patients ont été définis en fonction de leur ressenti par rapport au dialogue, à l'information et à l'accompagnement. Les résultats sont exprimés en % par rapport à l'ensemble des 122 patients.

De ce fait, les autorités de santé multiplient les moyens d'informations (dépliant, lettre d'information aux professionnels de santé...).

2.7.5. Discussion :

La maladie de Parkinson a été très largement étudiée sur le plan épidémiologique. Les publications sont nombreuses mais de qualité méthodologique très variable. L'étude épidémiologique de la maladie de Parkinson se heurte à des difficultés dont il faut tenir compte pour la lecture des publications, notamment les possibles biais de sélection dans les études de centres experts ou des difficultés posées par le diagnostic (5). Certaines études ont été réalisées dans des centres spécialisés dans la prise en charge des patients et il est probable que ces résultats ne puissent être généralisés à la population générale. Les études épidémiologiques qui reposent sur un diagnostic déclaré ou sur des codes issus de bases administratives sans validation ultérieure comportent un plus important risque d'erreur de classement. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier les malades comme les études en porte-à-porte, les certificats de décès, les services hospitaliers, les registres, les bases de données administratives (la consommation de médicaments antiparkinsoniens). Ces différentes méthodes peuvent avoir un impact important sur les résultats obtenus. Les divergences entre les études s'expliquent aussi par des particularités méthodologiques propres à chaque étude ou au pays considéré. C'est pour cette raison que les données publiées doivent être considérées plus comme des estimations que comme des valeurs définitives. Toutefois, en vue du nombre très importants de données disponibles sur l'épidémiologie de la maladie de Parkinson, il est permis à ce jour de bien connaître les principaux marqueurs épidémiologiques de la maladie et notamment les marqueurs des troubles du comportement.

La maladie de Parkinson semble toucher plus les hommes que les femmes (dans notre enquête, respectivement 61,48% vs. 38,52%). Ces résultats correspondent à ceux trouvés

dans la littérature scientifique. La maladie de Parkinson est habituellement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio d'environ 1,5 hommes pour une femme (71) (72). Ce surrisque masculin a été confirmé dans plusieurs études. Il peut être expliqué par un effet protecteur des œstrogènes vis-à-vis de la dégénérescence des neurones impliquée dans cette affection et par des gènes de susceptibilité lié au chromosome X. Une autre hypothèse repose sur des comportements culturellement définis, différents entre les deux sexes, menant à une exposition différentielle à des facteurs de risques environnementaux ou encore à un recours aux soins différents selon le sexe (73) (74). Il existe d'autres hypothèses (73), mettant en cause des différences fonctionnelles liées au sexe de la voie dopaminergique nigrostriatale, ces particularités sous-tendant une vulnérabilité différentielle de cette voie de signalisation à des facteurs d'agression internes ou externes.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un âge moyen situé entre 58 et 62 ans. Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de $66 \pm 8,61$ ans. Elle est rare avant 50 ans (3% dans notre présente étude), mais sa fréquence augmente fortement à partir de l'âge de 60 ans (49,18% des patients ont entre 61 et 70 ans dans notre enquête).

Le traitement des symptômes moteurs repose essentiellement sur la modulation du système dopaminergique. Il existe de nombreuses molécules disponibles pour initier la thérapeutique au début de la maladie ou prendre en charge les complications motrices (fluctuations, dyskinésies) dans les stades évolués. Comme nous l'avons vu dans la partie des stratégies médicamenteuses, les patients sous lévodopa sont plus âgés que les patients ne prenant pas de lévodopa et les patients sous agonistes dopaminergiques sont plus jeunes que les patients ne prenant pas d'agonistes dopaminergiques. Les choix thérapeutiques sont adaptés à chaque patient selon l'âge, la sévérité du handicap et les risques d'effets secondaires. L'arrivée de nouvelles formes thérapeutiques (les agonistes à libération prolongée, les IMAO-B de nouvelle génération, les traitements chirurgicaux) avec leurs bénéfices (meilleure observance, efficacité) et leurs limites (effets indésirables parfois graves, efficacité incomplète) a complexifié le choix.

2.7.5.1. Etude comparative des TCI :

Les troubles du comportement déclarés au cours de la maladie de Parkinson ont donné lieu à de nombreuses études permettant ainsi de comparer les résultats. Nous nous sommes appuyés sur deux de ces études.

Une première étude américaine (52) a été menée sur 3090 patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces patients ont reçu des soins cliniques de routine dans 46 centres des Etats-Unis et du Canada. L'étude s'est basée sur le score Massachusetts Gambling Screen (MAGS) pour évaluer le jeu pathologique, sur le score Minnesota Impulsive Disorders Interview pour le comportement compulsif sexuel et l'achat compulsif, sur le manuel diagnostique et statistique des critères de recherche sur les troubles mentaux pour le trouble du comportement alimentaire.

Une deuxième étude menée en Russie en 2013 sur 246 patients atteints de la maladie de Parkinson (75) s'est intéressée à la prévalence des TCI et son impact sur la qualité de vie et les activités quotidiennes des patients et de leurs aidants.

➤ Pourcentages des patients exprimant des TCI.

Sur les 3090 patients de l'étude américaine, 98,1% prenaient soit la lévodopa, soit un agoniste dopaminergique, 66% prenaient un ou plusieurs agonistes dopaminergiques, 86,8% prenaient de la lévodopa. Les 1,9% malades restants, ne prenant ni agoniste dopaminergique, ni lévodopa ont pris soit un IMAO B, l'amantadine et/ou un médicament anticholinergique.

Dans notre enquête, 99,18% des 122 patients questionnés prennent soit de la lévodopa soit un agoniste dopaminergique, 69,67% prennent un ou plusieurs agonistes dopaminergiques, 89,34% prennent de la lévodopa. Sur les 122 patients interrogés, un seul patient ne prend ni lévodopa ni agoniste dopaminergique. Les données de notre enquête sont concordantes avec celles de l'étude américaine.

Dans l'enquête américaine, un TCI a été identifié chez 13,6% des patients (5,0% dans le jeu, le comportement sexuel compulsif dans 3,5%, l'achat compulsif de 5,7% et les désordres alimentaires dans 4,3%) et 3,9% des patients ont présenté deux ou plusieurs de ces troubles. Parmi les 246 patients de l'étude menée en Russie, 23 % (55 malades) ont été diagnostiqués des TCI.

Dans notre enquête, un TCI a été identifié chez 72,95% des 122 patients (8,2% dans le jeu, 22,13% dans le comportement sexuel, 18,03% dans l'achat compulsif, 46,72% dans les désordres alimentaires) et 40,16% des patients présentent deux ou plusieurs de ces troubles. Plusieurs biais de sélection peuvent expliquer les pourcentages plus élevés des patients présentant des TCI dans notre étude que dans celle menée en Amérique. Ceci peut s'expliquer d'une part par le patient lui-même. Il s'agit d'un auto-questionnaire. Le patient a répondu seul aux questions. Il n'est pas guidé et devant les différents symptômes proposés, lui seul peut juger de leur apparition, de leur fréquence, de leur importance. Par exemple, un patient jeune retraité peut passer beaucoup plus de temps à bricoler sans que ceci soit en rapport direct

avec la prise de médicaments antiparkinsoniens. Des questions plus poussées peuvent permettre d'éliminer cette tendance rendant le questionnaire plus long et plus complexe. J'ai fait le choix de présenter un questionnaire simple, facile à mettre en place, ne durant que quelques minutes et permettant au patient de s'auto-évaluer ce qui peut augmenter le risque d'une mauvaise appréciation des troubles.

D'autre part, les questionnaires viennent en grande majorité des comités de l'association « France Parkinson » des différentes régions de France (sur les 122 réponses obtenues, 82 proviennent des associations de patients). Les membres des associations sont souvent des patients ayant besoin de parler, de s'ouvrir aux autres et de rencontrer des personnes ayant les mêmes préoccupations. C'est sur ce dernier point que peut s'expliquer le pourcentage élevé de patients ayant des TCI. Certains patients présentant des TCI ont le besoin de parler, de partager leur quotidien et le fait de faire partie d'une association permet de mieux appréhender la prise en charge. C'est pour cette raison que beaucoup de personnes développant des TCI sont membres d'associations de patients, expliquant ainsi le pourcentage élevé trouvé de TCI parmi les 122 patients interrogés.

Enfin, le questionnaire a été mis à la libre disposition des patients. Les patients développant des troubles du comportement se sont sentis davantage concernés par ce questionnaire et y ont répondu plus spontanément que les personnes ne souffrant pas de TCI, d'où le pourcentage élevé de patients ayant ces effets secondaires.

➤ Facteur associé à l'apparition de TCI : prise d'agonistes dopaminergiques et de lévodopa.

Dans l'étude américaine, ces TCI ont été plus fréquents chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique que chez les patients n'en prenant pas (17,1% vs. 6,9% ; $p < 0,0001$), pour tous les troubles du comportement. De plus, un trouble du comportement est présent chez 17,7% des patients prenant à la fois un agoniste dopaminergique et de la lévodopa ; de 14,0% en prenant un agoniste dopaminergique sans lévodopa et de 7,2% en prenant seulement de la lévodopa. La combinaison de l'agoniste dopaminergique et de la lévodopa a augmenté le risque d'avoir des troubles du comportement. Sur les 59 patients ne prenant pas d'agoniste dopaminergique ou de lévodopa, seulement 1 patient a été diagnostiqué avec un trouble compulsif du comportement.

Parmi les 122 patients interrogés via notre questionnaire, ces TCI ont été plus fréquents chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique que chez les patients n'en prenant pas (54,92% vs. 18,03% avec $p = 0,003$). De plus, un trouble du comportement est présent chez 80,82% des patients prenant à la fois un agoniste dopaminergique et de la lévodopa, de 39,17% en prenant seulement de la lévodopa et de 6,56% en prenant un agoniste

dopaminergique sans lévodopa. Ces résultats montrent bien que la combinaison de l'agoniste dopaminergique et de la lévodopa augmente le risque d'avoir des troubles du comportement. Le risque d'avoir un TCI semble plus élevé chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique que chez les patients traités par de la lévodopa ne prenant pas d'agonistes dopaminergiques. Parmi les 27 patients ayant développé une hypersexualité, 33,96% prennent un IMAO-B avec $p=0,0058$. Parmi les 122 malades interrogés, aucun des patients ne prenant ni de la lévodopa, ni des agonistes dopaminergiques a développé un TCI.

En conclusion, le traitement par les agonistes dopaminergiques est associé à un risque plus élevé d'avoir un TCI. La relation de classe de médicament responsable de ces effets secondaires est confirmée car certains des agonistes dopaminergiques prescrits dans le syndrome des jambes sans repos provoquent les mêmes troubles (même avec des doses 5 à 8 fois moindres). Les TCI concernent en effet l'ensemble des traitements dopaminergiques avec, en premier, la classe des agonistes dopaminergiques, en deux la lévodopa et en trois les IMAO-B mais de manière tout à fait exceptionnelle.

➤ Facteur associé à l'apparition de TCI : homme jeune.

Parmi les 246 patients de l'étude menée en Russie, 28 hommes sur 55 malades ont été diagnostiqués avec des TCI. Parmi les 55 malades, 18,1% ont présenté deux de ces symptômes, 5,45% trois de ces symptômes et 2,63% des malades ont développé cinq des troubles du comportement.

Dans notre enquête, parmi les 122 patients, 72,95% (89 patients) ont été diagnostiqués avec des TCI dont 56 hommes avec un âge moyen de $66,5 \pm 9,4$ ans. Parmi les 89 malades, 18,85% présentent deux de ces symptômes, 14,75% trois de ces symptômes et 2,45% ont cinq des troubles du comportement.

	Hommes avec une nouvelle activité créative	Hommes avec une hyperphagie boulimique	Hommes avec une hypersexualité	Hommes avec des achats compulsifs	Hommes avec des jeux pathologiques
Etude russe	36,4%	23,6%	14,5%	14,5%	1,8%
Notre enquête	20,27%	41,33%	33,33%	14,67%	9,33%

Tableau 14 : Étude comparative

Comparaison des résultats de la présence des TCI chez les hommes entre l'étude russe et notre enquête. Les pourcentages sont plus élevés pour les TCI concernant l'hyperphagie boulimique, l'hypersexualité et le jeu pathologique. En ce qui concerne l'activité créative, le pourcentage est moins élevé dans notre enquête. Pour les achats compulsifs, le pourcentage est sensiblement le même dans l'étude russe et notre enquête.

Il a été prouvé dans des cohortes américaines ou asiatiques que les TCI ont concernés surtout des hommes jeunes dont la maladie de Parkinson a débuté précocement (en moyenne, dans notre enquête, 53,77 ans). L'arrêt des agonistes dopaminergiques constitue la mesure thérapeutique la plus efficace. Dans l'étude américaine, les patients avec des TCI sont plus fréquemment des hommes (sex-ratio 2,9 vs. 1,2), plus jeunes (57,5 ans vs. 66,9) et dont la maladie de Parkinson a débuté plus tôt (48,3 ans vs. 55,5 ans) qu'en l'absence de TCI. Lors de l'apparition d'un TCI, les patients ont été toujours traités par des agonistes dopaminergiques (contre 50,9% des patients dans le groupe sans TCI). L'arrêt, le changement ou la diminution de posologie de l'agoniste dopaminergique ont permis la disparition des TCI respectivement dans 93,3%, 33,3% et 9,1%, ce point n'ayant pas été abordé dans la présente enquête menée sur les 122 patients.

Dans notre enquête, les patients avec des TCI sont également plus fréquemment des hommes, plus jeunes ($63,11 \pm 7,23$ ans vs. $69,21 \pm 9,80$) et dont la maladie a débuté plus tôt (53,77 ans vs. 66 ans) par rapport aux patients ne présentant pas de TCI.

➤ En conclusion :

Après l'analyse des résultats, les TCI sont une complication du traitement de la maladie de Parkinson. Les TCI sont plus particulièrement observés chez des hommes jeunes, ayant développé la maladie jeune. Ces troubles peuvent se voir chez des patients rapidement en début de maladie, comme chez des patients où la maladie est évoluée. Un TCI ne survient généralement pas seul. D'autres TCI sont fréquemment associés (jeu pathologique, désordre alimentaire compulsif,...). La survenue des comportements sexuels aberrants semble liée à l'introduction ou à l'augmentation d'un agoniste dopaminergique. Dans la majorité des cas, l'agoniste dopaminergique est co-prescrit avec la lévodopa. La lévodopa est globalement mieux supportée, mais son effet devient moins stable dans le temps. À l'inverse, les agonistes dopaminergiques entraînent davantage d'effets secondaires (stimulation psychique), mais présentent une action plus régulière. En effet, il y a quelques années, les médecins n'ont pas recommandé de prendre trop de lévodopa car elle entraîne au bout de plusieurs années une fluctuation des performances motrices et, chez certains patients, des mouvements anormaux. Les médecins ont donc diminué la lévodopa et, pour compenser ce manque, ont prescrit l'autre classe de médicaments, les agonistes dopaminergiques. Le modèle le plus ancien est le Parlodel®. Il y a eu ensuite le Trivastal®, le Célance®, le Réquip®, le Sifrol®... Ces agonistes dopaminergiques ne sont pas la lévodopa. Ce sont des médicaments qui ont l'avantage d'agir longtemps et de ne pas provoquer de fluctuations ni de mouvements involontaires. Malheureusement, les agonistes dopaminergiques ont été de plus en plus prescrits et la lévodopa de moins en moins prescrite et est arrivé un nouveau syndrome, celui de

l'hyperactivité dopaminergique, liée aux hautes doses des agonistes dopaminergiques. Or, ces troubles peuvent être très sévères. La prise en charge thérapeutique de ces TCI chez le patient sous traitement dopaminergique est possible. Ce trouble du comportement est réversible. Une discontinuation, voire un arrêt de l'agoniste dopaminergique impliqué permet de faire disparaître, ou en tout cas, d'atténuer ces troubles.

➤ Modification du traitement par le patient.

Les patients ont été interrogés sur l'éventuelle modification de leur traitement suite à l'apparition de troubles du comportement. Parmi les 89 malades ayant développé des TCI, 23,85% d'entre eux sous lévodopa ont modifié d'eux même leur traitement et 28,08% sous agonistes dopaminergiques. La présence de TCI engendre souvent des modifications intentionnelles de traitement de la part des malades sans aucun avis médical. Il reste très important d'avertir les patients qu'il ne faut en aucun cas modifier le traitement d'eux même. Il a en effet été rapporté des risques importants lors de cas de sevrage brutal de traitement antiparkinsonien. Ce sevrage peut entraîner une crise d'hyperparkinsonisme avec une akinésie et une rigidité sévère (les enzymes musculaires augmentent dans le sang et des molécules d'origine musculaire peuvent bloquer les reins), des troubles de la conscience, des altérations respiratoires et cardiovasculaires pouvant mettre la vie en danger. Le sevrage dopaminergique (pseudo-syndrome malin dans la maladie de Parkinson) peut, au bout de quelques semaines, provoquer un handicap sévère et irréversible, voire entraîner la mort. L'insuffisance rénale aiguë associée à la coagulation intravasculaire disséminée et la rhabdomyolyse sont les complications les plus graves, suivies de l'insuffisance respiratoire et des arythmies cardiaques. Des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires ainsi que des infarctus myocardiques ont été décrits. Le mécanisme de ce syndrome de sevrage dopaminergique est encore mal connu. Cependant, il semble dépendre d'une diminution de l'activité dopaminergique à cause du blocage des récepteurs de la dopamine ou de la diminution de la fonction des récepteurs de la dopamine D2 par un mécanisme génétique. Les doses et les types de médicaments sont ajustés pour réaliser l'objectif de la poursuite au long cours d'une vie la plus proche possible de ce qu'elle a été avant l'apparition de la maladie, y compris sur le plan affectif et comportemental.

2.7.5.2. Accès à l'information :

2.7.5.2.1. Information par les professionnels de santé :

Le dialogue entre le patient et les professionnels de santé est très important. Plus de 66% des patients de notre enquête ont été informé de ces effets par le médecin. Il est

indispensable, dès la prescription d'un traitement dopaminergique, d'informer systématiquement le patient, son entourage et le médecin traitant des risques de complications comportementales. Il est important d'informer le patient qu'il va recevoir un traitement et que sa santé et ses soins vont régulièrement être revus. Il est important de discuter avec lui des options thérapeutiques afin qu'il soit impliqué dans la prise des décisions concernant ses médicaments et d'autres traitements. Les professionnels de santé doivent expliquer l'importance de la régularité des horaires des prises de médicaments, informer et rechercher les effets indésirables des médicaments et souligner que les médicaments ne doivent pas être interrompus si des effets indésirables se produisent.

Lors de la présente enquête, seulement 9,9% des patients ont été mis au courant par le pharmacien de l'existence des TCI. Le manque d'information des pharmaciens sur les effets indésirables des agonistes dopaminergiques peut en être la cause. Hors, le pharmacien est pourtant l'un des professionnels de santé le plus proche du patient au quotidien. Ce dernier, par son écoute, ses conseils appropriés dans son domaine de compétence, joue un rôle important pour informer le patient sur les éventuels effets secondaires. Souvent, les consultations chez les spécialistes de durée et de fréquence restreintes, ne permettent pas toujours une discussion poussée et suffisamment prolongée pour aboutir à ce type de confiance. Autre point, le patient ressent un sentiment de honte et n'ose en parler face au spécialiste ou au médecin traitant. Enfin, le praticien du patient a face à lui de nombreux versants de la maladie à explorer et à traiter qui semblent primordiaux vu leur impact sur la qualité de vie du patient. Le médecin se consacre avant tout aux troubles moteurs qui nécessitent un ajustement thérapeutique répété ainsi qu'aux troubles neuropsychiques dus à la pathologie elle-même (76)

La mise en place d'une éducation thérapeutique du patient (ETP) parkinsonien à l'officine peut aider le pharmacien dans sa démarche d'information sur les traitements. Il est nécessaire d'encadrer le patient dans ses recherches car les connaissances obtenues par le malade sont incomplètes ou mal comprises (en particulier lorsque le patient les recherche par internet) et peuvent générer de l'inquiétude. L'ETP existe déjà pour les patients asthmatiques et les patients sous anticoagulants oraux par antivitamine K (AVK). Cette mise en place des entretiens a amélioré le suivi et la prise en charge de ces patients.

Selon l'organisation mondiale de la santé, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». « Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ». L'ETP comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial, liées à la maladie et à son traitement. L'éducation thérapeutique est proposée sous la forme de

séances dédiées (collectives ou individuelles). Elle peut être proposée et réalisée en consultation, lors d'une hospitalisation, en visite à domicile, d'un centre spécifique ou d'un réseau de soins proche du domicile du patient. L'objectif d'un programme d'ETP du patient atteint de la maladie de Parkinson est l'amélioration de sa qualité de vie, une meilleure compréhension de sa maladie pour en améliorer la maîtrise et diminuer son incidence sur la vie de tous les jours. Cet entretien doit apprendre au malade à prendre conscience et à surmonter les difficultés qu'il rencontre. Il doit aussi assurer la prévention et l'information de possibles complications. Ainsi, ces entretiens approfondis peuvent permettre une relation de confiance où le patient se sent écouté, accompagné et de ce fait, parler librement et ouvertement. Une coopération et une communication étroite entre le médecin généraliste, le neurologue, les acteurs du réseau de soin, la famille et le pharmacien permettent de dépister des TCI. Le pharmacien doit avoir connaissance des coordonnées de l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge le patient avec son accord (médecin traitant et neurologue, kinésithérapeute, etc.) afin de les contacter si nécessaire. Un dossier partagé entre les différents acteurs du réseau de soin, par le biais d'une connexion informatique interne sécurisée, peut favoriser les échanges et améliorer la qualité de prise en charge et de suivi du patient. Pour développer l'ETP, le pharmacien doit se former et optimiser son organisation pour y accorder du temps.

La prise en charge de ces impulsions comportementales passe tout d'abord par la prévention à travers des méthodes d'informations et de diagnostic précoce. Il est indispensable, dès la prescription d'un traitement dopaminergique, d'informer systématiquement le patient, son entourage des risques de complications comportementales. Il est important d'informer le patient sur le traitement qu'il suit, d'insister sur les prises régulières. Un carnet de suivi peut être maintenu par le patient dans lequel il note son traitement, ses horaires de prises et les effets indésirables qu'il constate. Lors de tout changement de comportement, de personnalité, il faut absolument en référer le médecin traitant avant que s'installe un déséquilibre. Surtout, il faut encourager les patients et les aidants à demander conseils à leurs professionnels de santé dès l'apparition de toute modification du comportement.

2.7.5.2.2. Information par les associations :

Parmi les 122 patients interrogés, 61,54% des patients ont été mis au courant des TCI par une association. Ce pourcentage élevé est expliqué par le fait que les 70% des patients interrogés sont membres d'une association (Annexe 4). Ces associations de patients tiennent

un rôle très important dans la diffusion d'informations. Elles sensibilisent les pouvoirs publics à la réalité de la maladie. Elles organisent des formations pour les patients et leurs aidants, destinées à mieux comprendre la maladie, son traitement, le rôle des aidants. L'association « France Parkinson » mène une mission de soutien, d'accueil et d'assistance aux malades et à leurs aidants par des permanences téléphoniques dans les différents comités locaux, des actions bénévoles destinées à limiter le handicap et développer le potentiel du malade. L'association organise aussi des formations auprès des professionnels de santé afin de mettre à jour les connaissances pour une meilleure prise en charge, dans chaque spécialité. « France Parkinson » édite une revue *l'Echo*, une interface entre les professionnels de santé et les malades, comportant des témoignages, des actualités, des progrès dans la connaissance scientifique de la maladie. Des conférences sont animées par des professionnels de santé (neurologues et spécialistes paramédicaux) destinées aux malades et aux aidants. De nombreux patients sont donc mis en courant des actualités concernant la maladie à travers la lecture de ces revues (71,79% dans notre enquête).

Chaque année, l'association « France Parkinson » soutient la recherche en accompagnant de jeunes boursiers et des équipes de recherche. Un nouveau projet est fondé sur l'hypothèse selon laquelle l'impulsivité et les modifications structurales qui lui sont associées, est un facteur de susceptibilité à la fois au développement précoce d'une maladie de Parkinson mais également à l'apparition d'addictions comportementales sous traitement substitutif dopaminergique.

2.7.5.2.3. Information par les autorités de santé :

Les autorités de santé, notamment les agences du médicament, ont également un rôle dans l'information du patient sur les effets de son traitement. C'est notamment le cas de l'Afssaps qui a diffusé en avril 2011 un dépliant d'information à destination des patients et de leur entourage intitulé « Médicaments dopaminergiques : mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement ». Ce document a été diffusé essentiellement par les associations de patients et par les pharmaciens d'officine via le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française, le Cespharm. Au mois de juillet 2009, l'Agence a adressé aux médecins et aux pharmaciens une lettre d'information (Annexe 5) pour les mettre en garde contre la survenue éventuelle de TCI sous lévodopa ou agonistes dopaminergiques, suite à la parution de nouvelles données de pharmacovigilance. Cette lettre a fait suite aux modifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des notices, déjà effectuées depuis le début des années 2000. L'agence a demandé également aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, neurologues, psychiatres de

ville ou hospitaliers, pharmaciens d'officine) d'informer les patients et leur entourage de ce risque d'effets indésirables et de surveiller l'apparition d'un éventuel changement de comportement chez leurs patients traités par des agonistes dopaminergiques ou la lévodopa (77).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la nouvelle agence depuis le 1 mai 2012, évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Elle mène des actions d'information sur les bénéfices et les risques de ces produits auprès des professionnels de santé, des patients et de leur entourage (77). En avril 2013, le document d'information sur les médicaments dopaminergiques à destination des patients intitulé « Vous et ... vos médicaments dopaminergiques » (Annexe 6) a été réédité dans la suite de cette dynamique d'action sur ces effets secondaires. La Haute Autorité de Santé (HAS) a également édité en février 2012 un document destiné au patient pour mieux connaître sa maladie.

Depuis le décret du 2011-655 du 10 juin 2011, les patients, leurs proches, ainsi que les associations de patients peuvent déclarer eux-mêmes les effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament. Jusqu'à maintenant, le signalement de ces effets indésirables auprès de l'ANSM était réservé aux professionnels de santé. Cela permet d'élargir la visibilité sur les effets indésirables et la base de recueil des informations car, souvent, ces effets sont non-notifiés. Parfois le patient ne se rend pas compte de ces effets, mais l'entourage peut l'être et faire cette déclaration, ou le patient n'a pas forcément le désir d'en informer son médecin mais peut souhaiter néanmoins faire remonter l'information via cette déclaration. Les patients peuvent donc désormais déclarer ces effets secondaires.

3. Conclusion :

La maladie de Parkinson se traduit par des troubles à la fois moteurs et psychiques dont l'importance influe sur le traitement mis en place afin de réguler ces symptômes. Cependant, les traitements médicamenteux instaurés conduisent eux-mêmes à des troubles psychiques de type addictifs : les TCI. Lors de notre enquête, des TCI ont été retrouvés chez plus de 70% des patients.

Ces TCI sont désormais considérés comme de véritables effets secondaires médicamenteux et ne doivent plus être sous-estimés compte tenu des conséquences qu'ils peuvent engendrer. Certes, ils ne concernent qu'une minorité de patients dans la plupart des études scientifiques, mais il ne faut pas les minimiser. Trois types de facteurs associés ont été dégagés : un facteur pharmacologique avec une émergence de TCI sous agonistes dopaminergiques, un facteur lié directement à la maladie de Parkinson constitué par un début précoce, et enfin un facteur lié au patient (sexe masculin). D'autres facteurs tels qu'une tendance prémorbide à jouer, une dépendance au tabac ou à d'autres addictions (toxicomanie), une histoire familiale de jeu pathologique, des antécédents personnels ou familiaux de dépression, de traits de personnalité caractérisés par une haute impulsivité peuvent être associés à un risque accru de TCI. Ainsi, devant un homme atteint de la maladie de Parkinson précocement, présentant un caractère impulsif, avec des antécédents de troubles psychiatriques ou d'addictions personnels et/ou familiaux et sous hautes doses de traitements, le médecin et le pharmacien doivent prêter une attention toute particulière.

La prévention et le dépistage précoce des TCI sont essentiels. Ceux-ci constituent un véritable enjeu clinique. Des échelles d'évaluations ont été créées pour étudier les troubles impulsifs chez les malades suite à la définition précise de chaque symptôme par des autorités compétentes. L'Iowa Gambling Task, appelé « test du jeu de Pocker », proposé par Bechara *et al.*, permet d'évaluer les capacités de prise de décision, dans le cas du jeu pathologique et ainsi de détecter un patient à risque.(78). Il existe également l'échelle QUIP (Annexe 2), l'échelle MIDI, la Minnesota Impulsive Disorders Interview (79), utilisée dans la population générale pour rendre compte des comportements de jeu pathologique, d'achats compulsifs, d'hypersexualité, de troubles alimentaires et de « punding ». (80), l'échelle du « Punding questionnaire », l'échelle ECMP (Annexe 3), la MDS-UPDRS (81), la Scale for Outcomes in Parkinson's disease Psychiatric Complications évaluant l'état psychotique dont deux items concernent les caractéristiques compulsives (hypersexualité, jeu et achats pathologiques) (82). La prévention repose avant tout sur une information claire et détaillée fournie au patient, et si possible à l'aidant principal. Une meilleure prise en considération de ces troubles du comportement apparaît comme nécessaire pour optimiser la prise en charge. Celle-ci doit être

multidisciplinaire en incluant tout le personnel médical allant du médecin traitant, du médecin spécialiste au pharmacien, en n'oubliant pas le rôle des associations. Il s'agit donc d'attirer l'attention des cliniciens sur ce syndrome encore relativement méconnu, afin de pouvoir mieux le diagnostiquer et faire profiter au patient d'une prise en charge plus adaptée et plus précoce compte-tenu des conséquences désastreuses, à la fois familiales et socio-économiques qu'il peut engendrer. Il est donc très important d'insister sur le réel besoin d'information des professionnels de santé, notamment par le biais de courriers d'information émis par l'ANSM, la HAS, mais aussi le réel besoin d'informations des malades par le biais du dialogue avec le neurologue, le pharmacien et des notices explicatives associées aux médicaments. Certes, ce dialogue peut être difficile à initier. Il s'agit de sujets intimes, difficilement avouables. Les patients souffrant de TCI sont souvent réticents à parler de leurs troubles. C'est pourquoi il peut être intéressant de développer des auto-questionnaires pour les patients, des questionnaires pour les neurologues, des dépliants informant sur les risques d'effets secondaires des agonistes dopaminergiques, des documents simples de compréhension qui peuvent être remis par le pharmacien au patient au comptoir et pouvant permettre d'initier un dialogue. Le questionnaire peut être envisagé comme une approche préliminaire des TCI pouvant amener à un entretien personnel plus poussé. Il faut parler de ce sujet pour que les patients sachent que ces troubles existent et certains peuvent venir d'eux-mêmes en parler à leur médecin ou à leur pharmacien. La reconnaissance de ces troubles, un instrument d'évaluation adapté et un langage commun facilitent l'indispensable prise en charge collaborative entre médecin traitant-neurologue-pharmacien. Une information juste permet à chacun de prendre conscience des modifications de comportement que peuvent entraîner certains médicaments dopaminergiques.

Mais la prise en charge et l'information des patients s'avèrent encore insuffisantes comme le révèlent certains témoignages de patients. Lors de notre enquête, une question ouverte leur a été posée où ils pouvaient s'exprimer librement sur ce qu'ils souhaiteraient améliorer ou mettre en place. Plusieurs points ont été exposés. Parmi ceux-ci, une meilleure communication avec les médecins a été mentionnée comme la possibilité d'envoyer des mails au neurologue, des contrôles plus réguliers avec celui-ci surtout dans les 18 premiers mois de la mise en place du traitement (plus d'écoute de la part des soignants ; des consultations trop courtes ne permettant pas d'établir un vrai climat de confiance). Un soutien psychologique a souvent été abordé. Les psychologues et la mise en place de groupe de paroles avec ces spécialistes peuvent libérer le patient à parler de ces troubles. Les patients ont souvent évoqué un manque d'information de la part des intervenants. Plus de formations et d'informations du corps médical et paramédical dans son ensemble sont nécessaires pour faire connaître réellement les effets indésirables des traitements de la maladie de Parkinson, combattre les

idées erronées. Une plus forte sensibilisation des médecins traitants face à ce problème doit être développée. De nombreux groupes de parole existent mais ils sont souvent trop loin pour des patients ayant des difficultés à se déplacer. La mise en place de l'éducation thérapeutique du patient et de documents synthèses des effets secondaires dans des centres de proximité, des associations, des pharmacies peuvent permettre une meilleure approche des troubles du comportement.

Pour que les malades soient conscients des effets indésirables des médicaments, pour que les médecins et les pharmaciens s'inquiètent au près de leur patient des modifications de comportement, il reste de nombreux points à améliorer afin de lutter contre l'ignorance et mieux comprendre les effets dramatiques indésirables que certains médicaments peuvent provoquer. Une meilleure prise en considération de ces TCI apparaît nécessaire pour optimiser la prise en charge des malades. Certes, les notices des médicaments comportent en apparence des informations exhaustives. Mais, une information exhaustive ne veut pas dire information compréhensible : il revient ainsi aux professionnels de santé (neurologue en premier lieu et pharmacien) de transmettre une information intelligible dès le début du traitement et de renouveler à chaque visite les questions sur d'éventuelles modifications comportementales observées. L'ignorance de ces TCI, même s'ils ne touchent qu'une minorité de patients, ne doit plus exister.

Références bibliographiques

1. DORSEY E.-R, CONSTANTINESCU R., THOMPSON J.-P, *et al.* Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007 ; 68 : 384–6.
2. ELBAZ A., BOWER J.-H, MARAGANORE D.-M, *et al.* Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 25–31.
3. DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques). Etude sur l'état de santé de la population en France, édition 2015-3 : « Parkinson et souffrances de vie ».
4. DEFEBVRE L., VERIN M., VIDAILHET M., FUMAT C. La maladie de Parkinson. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
5. DUJARDIN K., DEFEBVRE L., DESTEE A. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, impr. 2007 ; 169 p.
6. TISON F., BARBERGER-GATEAU P., DUBROCA B., HENRY P., DARTIGUES J.-F. Dependency in Parkinson's disease: a population-based survey in nondemented elderly subjects. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 1997 ; 12(6) : 910-5.
7. BANGASSORO E. Utilisation des drogues sérotoninergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mémoire pour l'obtention du grade de maître des sciences. Laval, 2001.
8. ZIEGLER M., BLETON J.-P, DE RECONDO J. La maladie de Parkinson et son traitement. Paris: Frison-Roche ; 1993.
9. BONNET A.-M, HERGUETA T. La maladie de Parkinson au jour le jour. JohnLibeyEurotext, 2006.
10. SAVASRA M. Photo, INSERM Grenoble.
11. VIALLET F., GAYRAUD D., BONNEFOI B., RENIE L., AURENTY R. Maladie de Parkinson : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC 17-060-A-50, Masson, 2010.
12. BAYARD S., COHEN DE COCK V., DAUVILLIERS Y. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011 ; 9(2). 227-35.
13. WALTER B.-L, ABOSH A., VITEK J.-L. Current Neurosurgical Treatments for Parkinson's disease: where did they come from? In Waxman, S.G. (ed.) *From Neuroscience to Neurology*. Elsevier Academic Press, Burlington, pp. 159-174, 2005.
14. HORNYKIEWICZ. O. Biochemical aspects of Parkinson mical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998 : 51 : S2-S9.
15. HARNOIS C., DI PAOLO T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* nov 1990 ; 31(11) : 2473-5.

16. SINGARAM C., ASHRAF W., GAUMNITZ E.-A, TORBEY C., SENGUPTA A., PFEIFFER R., *et al.* Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet Lond Engl.* 30 sept 1995 ; 346(8979) : 861-4.
17. WHITEHOUSE P.-J. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Adv Neurol.* 1987 ; 45 : 393-7.
18. MCCANCE-KATZ E.-F, MAREK K.-L, PRICE L.-H. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology.* sept 1992 ; 42(9) : 1813-4.
19. JAFARI S., ETMINAN M., AMINZADEH F., *et al.* Head injury and risk of Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013 ; 28(9) : 1222–9.
20. PEELAERTS W., BOUSSET L., VAN DER PERREN A., MOSKALYUK A., PULLIZI R., GIUGLIANO M., *et al.* α -synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature.* 18 juin 2015 ; 522 (7556) : 340-4.
21. HUGUES A.-J, DANIEL S.-E, KILFORD L., LEES A.-J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 1992;55(3):181-4.
22. BLINDER L. Aspects psychiatriques du syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Mémoire de diplôme d'études spécialisées de psychiatrie. Strasbourg, 2008, n°370010.
23. L'akinésie, France Parkinson [Internet]. Disponible sur: <http://www.franceparkinson.fr/docs/l-akinésie.php?p=72&id=170>. Consulté le 12/10/2015.
24. PETIT H., ALLAIN H., VERMESH P. La maladie de Parkinson. Masson,1994.
25. WILKINSON I.-M.-S. En bref...Neurologie. DeBoeck, 2002.
26. MAREK E. Prise en charge et conseils officinaux des complications non-motrices de la maladie de Parkinson. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Toulouse, 2010.
27. KASTEN M., CHADE A., TANNER C.-M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007 ; 83 : 129–51.
28. BOISSIERE L. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson : quelles sont les solutions thérapeutiques ? Mémoire bibliographique de Master 1 Biologie Santé. Nantes, 2009.
29. DELEFEBVRE L. Douleur et maladie de Parkinson. *Lett Neurol* : p.186-90.
30. RILEY D., LANG A.-E., BLAIR R.-D, BIRNBAUN A., REID B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Janv 1989 ; 52(1) : 63-6.
31. DEL TREDICI K., RUB U., DE VOS R.-A, *et al.* Where does Parkinson's disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61 : 413–26.

32. OLSON E.-J, BOEVE B.-F, SILBER M.-H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory finding in 93 cases. *Brain* 2000 ; 123 : 331-339.
33. CAMBIER J., DEHEN H., MASSON M. Neurologie abrégée, 8ième édition Paris, Masson, 1995, p 335-332.
34. Guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. Consulté le 12/10/2015.
35. TORN Y F. Traitement de la maladie de Parkinson chez le sujet âgé. *Rev Gériatrie*. 2012 ; 37(5) : 353-60.
36. PRITCHARD T., ALLOWAY K. Neurosciences médicales. De Boeck University, 2002.
37. SCHUPBACH M.-R.-J, KNUDSEN K., VOLKMANN J., *et al*. Early subthalamic stimulation in Parkinson's disease (EARLYSTIM-study). *New England Journal of Medicine* 2013 ; 368(7) : 610–22.
38. THOBOIS S., BRUSSOLLE E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. *Presse Med* 2007 ; 36 :86- 91.
39. MYLLYLA VV., SOTANIEMI K.-A, VUORINAN J.-A, *et al*. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992 ; 42 : 339–43.
40. Antiparkinsoniens-Formation- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/formation/le-moniteur-des-pharmacies/tests-d-evaluation/antiparkinsoniens.html>. Consulté le 23/10/2015.
41. VANDERHEYDEN J.-E, BOUILLIEZ D.-J. Traiter le Parkinson. DeBoeck, 2004.
42. GROSSE T.-K, NEEDLEMAN F., MACPHEE G., *et al*. Switching from ergot to non ergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004; 19 : 1370–2144.
43. ZAGNOLI F., ROUHARD F. Maladie de Parkinson. Rueil-Malmaison, France: Doin éd., impr. 2006; 2006. xiv+209 p.
44. BUDIN S. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Revue de la littérature et présentation de quelques observations. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Lyon, 2012.
45. SCHWAB R.-S, ENGLAND A.-C.-J, POSKANZER D.-C, *et al*. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 1969 ; 208 : 1168-70.
46. LANDRY Y., GIES J.-P. Pharmacologie - 3e édition: Des cibles à la thérapeutique. Dunod; 2014. 512 p.
47. NUTTJ.-C., CARTER J.-H, SEXTON G.-J. The dopamine transporter : importance in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004 ; 55(6) : 766–73.
48. KEATING G.-M, MCKLELLAN K., JARVIS B. Methylphenidate. *CNS Drugs* 2001; 15(6) : 495–500.

49. SCHIFFER W.-K, VOLKOW N.-D, FOWLER J.-S, ALEXOFF D.-L, LOGAN J., DEWEY S.-L. Therapeutic doses of amphetamine or methylphenidate differentially increase synaptic and extracellular dopamine. *Synapse* N Y N. 15 mars 2006 ; 59(4) : 243-51.
50. MOREAU C. DELVAL A., DEFEBVRE L., *et al.* Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* juill 2012 ; 11(7) : 589-96.
51. Association France Parkinson [Internet]. Disponible sur: <http://www.franceparkinson.fr/docs/les-dossiers-maladie-de-l-echo.php?p=261>. Consulté le 9/11/2015.
52. WEINTRAUB D., KOESTER J., POTENZA M.-N, SIDEROWF A.-D, STACY M., VOON V., *et al.* Impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 589-95.
53. FENELON G., MAHIEUX F., HUON R., ZIEGLER M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain J Neurol.* avr 2000;123 (Pt 4):733-45.
54. ARDOUIN C., CHEREAU I., LLORCA P-M, *et al.* Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* , 2009, 165 , 845-856.
55. SHEEHAN D.-V, LECRUBIER Y., SHEEHAN K.-H, AMORIM P., JANAVS J., WEILLER E., *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998 ; 59. Suppl 20:22-33 ; quiz 34-57.
56. WILLIAMS D.-R, WARREN J.-D, LEES A.-J. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2008 ; 79(6) : 652-5.
57. POISSON A. Les hallucinations dans la maladie de Parkinson. *Eur Psychiatry.* nov 2014 ; 29(8, Supplement) : 578.
58. IBARRETXE-BILBAO N., JUNQUE C., MARTI M.-J, TOLOSA E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: structural and functional MRI studies. *J Neurol Sci.* 15 nov 2011 ; 310(1-2) : 79-81.
59. SENARD J.-M, RAÍ S., LAPEYRE-MESTRE M., BREFEL C., RASCOL O., RASCOL A., *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 1997 ; 63(5) : 584-9.
60. ZESIEWICZ T.-A, SULLIVAN K.-L, ARNULF I., *et al.* Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson's disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 16 mars 2010 ; 74(11) : 924-31.
61. HOLLANDER, EVERS M. New developments in impulsivity. *Lancet*, 2001, 358, 949-950.
62. BALER R.-D., VOLKOW N.-D. Drug addiction : the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*, 2006, 12, 559-566.

63. DAMIER P., HIRSCH E.-C, AGID Y., GRAYBIELAM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* , 1999, 122, 1437-1448.
64. KISH S.-J., SHANNAK K., HORNYKIEWICZ O. Uneven pat-tern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, 1988, 318, 876-880.
65. EVANS A.-H, PAVESE N., LAWRENCE A.-D, *et al.* Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*, 2006, 59, 852-858.
66. GERLACH M., DOUBLE K., ARZBERGER T., *et al.* Dopamine receptor agonists in current clinical use : comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm*, 2003, 110, 1119- 1127.
67. SOKOLOFF P., GIROS B., MARTRES M.-P, *et al.* Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 1990, 347, 146-151.
68. TOMKINS D.-M, SELLERS E.-M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *CMAJ*, 2001, 164, 817-821.
69. WEINTRAUB *et al.* Validation of the questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009; vol 24 n°10: 1461- 67.
70. ARDOUIN C., CHEREAU I., LLORCA P.-M, LHOMMEE E., DURIF F., POLLAK P., *et al.* Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2009 ; 165(11) : 845-56.
71. WOOTEN G.-F, CURRIE L.-J, BOVBJERG V.-E, *et al.* Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75(4) : 637–9.
72. TAYLOR K.-S, COOK J.-A, COUNELL C.-E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 905-6.
73. KASTEN M., CHADE A., TANNER C.-M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007 ; 83 : 129-51.
74. ALREFAI A., HABAHBIH M., ALKHAWAJAH M., *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in Northern Jordan. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 2009 ; 111(10) : 812-5.
75. NIKITINA A.-V, FEDOROVA N.-V. Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013 ; 113(7 Pt 2) : 32-8.
76. CARRIERE N., KREISLER A., DUJARDIN K., DESTEE A., DEFEBVRE L. Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de 35 patients. *Revue neurologique* 2012 ; 168 :143-151.
77. GILIES G.-E, PEANAAR I.-S, VOHRA S., *et al.* Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.002>. Consulté le 12/10/2015.

78. BURKHAUD P., LUSCHER C., CATOLANO-CHIUVE S., GRONCHI-PERRIN A., VINGERHOETS F., BERNEY A. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson. Rev Med Suisse 2008 ; 4 :1445-1150.
79. CHTISTENSON G.-A, FABER R.-J, de ZWAN M., *et al.* Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. J Clin Psychiatry 1994; 55:5–11.
80. ISAIAS I.-U, SIRI C., CILIA R., DE GASPARI D., PEZZOLI G., ANTONINI A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord 2008 ; 23 : 411–5.
81. GOETZ C.-G, TILLEY B.-C, SHAFTMAN S.-R, STEBBINS G.-T, FAHN S., MARTINEZ-MARTIN P., *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord 2008 ; 23 : 2129-70.
82. VISSER M., VERBAAN D., VAN ROODEN S.-M, STIGGELBOUT A.-M, MARINUS J., VAN HILTEN J.-J. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. MovDisord 2007 ; 22: 2221-8.

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire de notre étude	66
Annexe 2 : Échelle QUIP	68
Annexe 3 : Échelle ECMP	68
Annexe 4 : Associations de patients atteints de la maladie de Parkinson	99
Annexe 5 : Lettre aux professionnels de santé	100
Annexe 6 : Dépliant de l'ANSM : « Vous et ... vos médicaments dopaminergiques. »	101

**Dépistage et information sur les modifications
du comportement d'origine médicamenteuse
chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson**



Répondez aux questions suivantes en vous auto-évaluant sur chacun des critères.

1. Quel âge avez-vous ? ans . Quel est votre sexe ? H / F (entourez la réponse)
2. Depuis quand êtes-vous atteint de la maladie de Parkinson ? : ans
3. Quel traitement prenez-vous actuellement pour la maladie de Parkinson ?
- - -



Les médicaments de la maladie de Parkinson peuvent être responsables de modifications du comportement. Avez-vous observé des modifications de votre comportement depuis que vous prenez des médicaments pour la maladie de parkinson ?

- 4. Hyperactivité nocturne:**
Vous est-il déjà arrivé de vous lever la nuit de façon répétée, par exemple pour manger, cuisiner, faire le ménage, faire de l'ordinateur ?
 OUI NON
- 5. Somnolence diurne:**
Avez-vous tendance à vous endormir plus facilement que d'habitude dans des situations inhabituelles (par exemple en mangeant, devant la télévision, durant une conversation) ?
 OUI NON
- 6. Comportement alimentaire:**
Votre appétit, vos habitudes alimentaires ont-ils augmenté de façon significative (par exemple, le grignotage, des envies de chocolat, de sucreries, une prise de poids) ?
 OUI NON
- 7. Créativité:**
Avez-vous de nouvelles passions (activités artistiques : peinture, poésie, sculpture) que vous considérez comme excessives (demandant beaucoup de temps) ou étant à l'origine de difficultés (ex : conflit familial, trouble du sommeil) ?
 OUI NON
- 8. Bricolage:**
Etes- vous plus bricoleur ? Y passez-vous trop de temps, voire parfois une partie de la nuit ?
 OUI NON
- 9. Punding:**
Avez-vous une activité consistant à faire et à refaire toujours la même chose (ex : démonter et reconstruire des objets) ?
 OUI NON

10. Achats compulsifs:

Etes-vous devenu plus dépensier qu'avant ? Faites-vous plus d'achats que d'habitude et cela, de manière difficile à contrôler ?

OUI NON

11. Jeux pathologiques:

Est-ce que vous jouez plus aux jeux d'argent, souvent de façon excessive par rapport à ce que vous permettent vos finances ?

OUI NON

12. Hypersexualité:

Avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido (fréquence des rapports), ou une modification de vos comportements habituels (consultation de journaux ou de sites érotiques ...) ?

OUI NON

13. Avez-vous essayé de modifier par vous-même votre traitement (arrêt du traitement, augmentation, diminution des prises, saut de prises) suite à ces modifications de comportement ?

OUI NON

14. Avez-vous été mis au courant de ces effets secondaires potentiels des traitements?

OUI NON

Par qui ? médecin pharmacien revues de santé associations autres (.....)

15. Si non, par qui auriez-vous voulu être informés de ces effets ?

pharmacien médecin autres (.....)

16. Avez-vous déjà parlé de ces effets secondaires à votre médecin ? OUI NON

A votre pharmacien ? OUI NON autres (.....)

17. Avez-vous le sentiment de ne pas avoir été assez informés quant aux effets secondaires de vos médicaments pour la maladie de Parkinson?

OUI NON

18. Vous sentez-vous assez entourés pour faire face à ces situations, poser des questions, être écoutés par rapport à ces modifications du comportement?

OUI NON

19. Si non, que souhaiteriez-vous que l'on mette en place ?

.....
.....
.....

Sachant que les informations que vous nous transmettez sont confidentielles et seront anonymisées conformément à la loi Informatique et Liberté, nous vous remercions de votre collaboration et du temps que vous passerez à remplir ce questionnaire.



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

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

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

IMPULSE CONTROL DISORDERS

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

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

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

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

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

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

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

3. Do you have urges or desires to gamble, engage in sexual-related activities, buy, or eat which you or others feel are excessive or cause you distress (such as becoming restless or irritable when unable to participate in the activity)?

Gambling	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Sexual behavior	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Buying	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Eating	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N

4. Do you experience difficulty controlling gambling, sexual, buying, or eating behaviors (such as increasing the behaviors over time, or having trouble cutting down or stopping behaviors)?

Gambling	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Sexual behavior	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Buying	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Eating	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N

5. Do you engage in activities specifically to continue gambling, sexual, buying, or eating behaviors (such as hiding or lying about activities, borrowing from others, accumulating debt, floating checks, getting involved in illegal acts, hiding or hoarding food)?

Gambling	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Sexual behavior	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Buying	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N
Eating	<input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N

DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME

1. Do you or others (including your physicians) think you take too much of your Parkinson's medications or more of your Parkinson's medications than prescribed?

Y N

2. Over time, have you increased on your own the amount of Parkinson's medications that you take to achieve the desired physical or mental effects (such as to elevate your mood or to avoid 'off' motor states)?

Y N

4. Have you had trouble controlling or cutting down the amount of PD medications taken (such as experiencing withdrawal symptoms, or feeling down, irritable or anxious when trying to)?

Y N

5. Do you engage in activities to continue taking extra amounts of Parkinson's medications (such as hiding or hoarding your medications, or seeking out extra supplies of medications)?

Y N

OTHER COMPULSIVE BEHAVIORS

1. Do you or others think that you spend too much time thinking about and spending time on a specific task, hobby or other any other organized activity (such as writing, painting, gardening, or taking things apart)?

Y N

If yes, specify activity: _____

2. Do you or others think that you spend too much time on repetitive motor activities (such as handling, examining, cleaning, sorting, ordering, or arranging objects)?

Y N

If yes, specify activity: _____

3. Do you walk or drive great distances with no intended goal or specific purpose?

Y N



Annexe 3 : Échelle ECMP

	0	1	2	3	4	Antécédents
I - EVALUATION PSYCHIQUE						
1) Humeur dépressive						
2) Humeur hypomaniaque, maniaque						
3) Anxiété						
4) Irritabilité, agressivité						
5) Hyperémotivité						
6) Symptômes psychotiques						
II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE						
Mode apathique :						
III - FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON - OFF)						
1) ON						
2) OFF						
IV - COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGQUES						
1) Hyperactivité nocturne						
2) Somnolence diurne						
3) Comportement alimentaire						
4) Créativité						
5) Bricolage						
6) Punding						
7) Comportement à risque						
8) Achats compulsifs						
9) Jeux pathologique						
10) Hypersexualité						
11) Addiction dopaminergique						
Fonctionnement sur le mode appétitif						

Pour chaque partie de l'évaluation : Poser la 1^{ère} question générale (en caractère gras), laisser le patient s'exprimer, puis poser les questions sur les points que le patient n'a pas abordés spontanément. Les séries de questions sont à poser si la réponse du patient à la question générale permet de soupçonner des changements dans le domaine évalué. Elles représentent un guide pour l'entretien et permettent d'aborder et d'évaluer les points essentiels à la cotation. La formulation des questions est adaptable à chaque patient et à chaque examinateur. La période évaluée couvre le mois précédent, ceci peut être formulé dans la question ou selon le cas à faire préciser après la réponse du patient.

Les petites "cases" au début de chaque question sont à cocher lorsque la réponse du patient va dans le sens de ce que l'on évalue.

Dans la mesure du possible, l'échelle sera remplie au cours d'un entretien avec le patient seul.

I - EVALUATION AFFECTIVE ET EMOTIONNELLE

1) **Humeur dépressive** (les troubles du sommeil, la perte de poids, la réduction de l'activité et les troubles de l'attention sont à prendre en compte uniquement s'ils sont dus à une symptomatologie dépressive)

- Comment va le moral, depuis un mois ?

- Vous sentez-vous triste ou découragé presque toute la journée ?
- Est-ce que vous pleurez souvent parce que vous êtes triste ?
- Avez-vous moins de plaisir ou moins d'intérêt à réaliser vos activités quotidiennes ?
- Vous sentez-vous fatigué sans raison (même quand vous êtes bien au niveau moteur) ?
- Avez-vous moins confiance en vous, ou l'impression de ne plus vous aimer ?
- Vous sentez-vous constamment pessimiste face à l'avenir ?
- Pensez-vous être coupable de quelque chose, honteux, cette sensation existe presque tous les jours ?
- Avez-vous perdu du poids ?
- Avez-vous des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) et ce presque tous les jours ?
- Avez-vous des difficultés pour vous concentrer, être attentif et ce presque tous les jours ?
- Vous arrive t-il de penser que vous préféreriez ne plus vivre ?
- Avez-vous des idées de suicide ? Avez-vous des projets précis pour mettre fin à vos jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période similaire ?
- Et au début de votre MP (même avant le diagnostic) ?

2) **Humeur hypomaniaque ou maniaque**

- Depuis un mois, vous vous sentez plutôt en pleine forme ?

- Vous sentez vous plus joyeux, plus excité que d'habitude ?
- Avez vous constamment envie de parler, de rire ?
- Pensez vous que tout est possible pour vous et que vous pouvez réaliser de grandes choses ?
- Dormez vous moins que d'habitude sans être fatigué ?
- Avez-vous aussi l'impression d'avoir beaucoup d'idées constamment dans votre esprit ?
- Avez-vous du mal à vous concentrer ?
- Avez vous du mal à maintenir une certaine retenue vis-à-vis des gens que vous ne connaissez pas ?
- Avez-vous dépensé beaucoup plus d'argent que d'habitude ces derniers temps, ou fait des choses inhabituelles pour vous ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période identique ?

3) **Anxiété**

- Depuis un mois, êtes-vous plus anxieux ?

- Etes-vous plus anxieux, inquiet ?
- Beaucoup plus ? Tout le temps ?
- Vous sentez-vous inquiet pour tout, même des petites choses qui ne vous inquiétaient pas avant ?
- Est-ce que le moindre changement dans vos habitudes, ou les imprévus, vous rendent inquiet ?
- Est-ce qu'il vous arrive de "paniquer" tellement vous vous sentez inquiet, angoissé ?
- Est-ce que vous ressentez parfois, votre cœur qui se met à battre très fort et très vite, tout à coup ?
- Vous arrive t-il d'avoir l'impression de ne plus pouvoir respirer ?
- D'avoir peur de mourir ?
- Avez-vous eu par le passé des périodes où vous étiez particulièrement anxieux ?

4) Irritabilité-Agressivité

- Depuis un mois, est-ce que vous vous énervez facilement ?

- Vous sentez vous facilement énervé, tendu, à cran ?
- Vous sentez vous plus irritable que d'habitude ?
- Plus coléreux que d'habitude ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve particulièrement irritable ?
- Dans ces moments vous est-il arrivé d'insulter votre entourage ?
- Ou de vous en prendre physiquement aux personnes autour de vous ?
- Dans ces moments de tension vous est-il arrivé de jeter, de dégrader des objets... ?
- Pouvez vous vous maîtriser ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

5) Hyperémotivité

- Depuis un mois, pleurez vous plus facilement qu'avant pour des choses tristes ou gaies ?

- Avez-vous facilement les larmes aux yeux ?
- Cela vous arrive-t-il, plus qu'avant, en regardant un film ?
- Cela vous arrive-t-il plus qu'avant quand vous parlez de choses personnelles (famille...)?
- Cela vous arrive-t-il dans n'importe quelles circonstances ?
- Cela vous gêne-t-il tous les jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période où vous étiez hyperémotif ?

6) Symptômes psychotiques :

- Les traitements peuvent entraîner des manifestations bizarres comme des hallucinations, des visions anormales... Ce dernier mois, cela vous est-il déjà arrivé ?

Hallucinations

- Voyez-vous des choses, des personnes, des objets, que vous êtes le seul à voir ?
- Entendez-vous des sons, des bruits, des musiques que vous êtes le seul à entendre ?
- Sentez-vous des odeurs que vous êtes le seul à sentir ?
- Ressentez-vous dans votre bouche des goûts bizarres, inhabituels ?
- Avez-vous l'impression de sensations bizarres au niveau corporel, par exemple : impression que l'on vous touche, ou qu'il y a quelqu'un derrière vous ou près de vous alors que vous ne voyez personne ?
- Est-ce que ces manifestations vous font peur ?
- Lorsque cela vous arrive est ce que vous pensez que c'est réel ?
- Et maintenant, est-ce que vous pensez toujours que c'est réel ?

Eléments délirants

- Etes-vous devenu plus méfiant envers les gens ?
- Avez-vous tendance à penser que les gens vous veulent du mal, que l'on vous espionne ou que l'on complotte contre vous ?
- Avez-vous l'impression que la relation avec votre conjoint a changé (jalousie) ?
- Avez-vous l'impression que l'on vous parle à travers les médias (TV radio...)?
- Avez-vous des idées que votre entourage considère comme étranges ou en dehors de la réalité (possession, grandeur, hypocondriaque...)?
- Est-ce que ces manifestations vous inquiètent ?
- Pensez-vous que cela est possible ?
- Avez-vous déjà par le passé, perçu ce type de manifestations ?

II – FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE

- *Durant ce dernier mois, est-ce que vos habitudes de vie, vos loisirs, vos envies ont changé ?*

Comportement

- Etes vous aussi actif qu'avant ?
- Avez-vous du mal à commencer de nouvelles activités ou à les maintenir ?
- Faites-vous les choses spontanément sans les autres ?
- Etes-vous le plus souvent motivé ?

Cognition

- Etes-vous intéressé par de nouvelles activités, pour acquérir de nouvelles connaissances ?
- Avez-vous autant d'intérêt qu'avant dans ce que vous faites ?
- Etes-vous aussi curieux qu'avant ?
- Vous exprimez vous autant qu'avant avec votre entourage ?

Emotion

- Lorsque quelque chose de positif arrive, êtes-vous heureux autant qu'avant ?
- Etes-vous autant enthousiaste qu'avant ?
- Avez-vous toujours autant de plaisir à faire des choses ?
- Avez-vous toujours autant d'envie de faire des choses ?
- Par le passé, avez-vous déjà traversé une période identique ?

III - FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON / OFF)

- *Depuis un mois, est-ce que votre humeur, votre moral, votre caractère changent selon votre état moteur ?*

(on, bonne phase et off, mauvaise phase, s'assurer d'abord que le patient ressent des fluctuations motrices puis l'aider à différencier ce que est purement moteur et ce qui est « psychique »)

1) ON :

- *Ressentez-vous un changement de votre humeur dans les bonnes phases, quand les médicaments font leur effet ?*

- Vous sentez vous plus joyeux ? plus bavard ? plus dynamique ?
- Vous sentez-vous parfois trop joyeux ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve trop excité ?
- Avez-vous plein d'idées et d'envies dans la tête ?
- Est-ce que vous avez du mal à ordonner, à contrôler toutes ces pensées, ses idées ?
- Est-ce que vous montrez plus facilement vos désirs, vos sentiments ?
- Est-ce que vous faites des choses pas habituelles, même déraisonnables ?
- Est-ce que votre entourage vous fait des reproches ?
- Vous sentez vous plus irritable ? plus impatient ?

2) OFF :

- *Et quand vous êtes dans les mauvaises phases, comment vous sentez vous ?*

- Ressentez vous une grande fatigue, une fatigue psychique ?
- Ressentez vous de la tristesse ?
- Est ce que vous avez tendance à voir tout en noir ?
- Est ce que vous pleurez facilement ?
- Vous sentez vous anxieux ? irritable ?
- Est ce que vous avez peur ?
- Avez vous l'impression de ne plus pouvoir respirer, d'étouffer, l'impression que vous allez mourir ?
- Est ce que vous préférez être seul dans ces moments là ?
- Ou au contraire, vous ne supportez pas d'être seul ?
- Avez vous du mal à avoir une activité (compatible avec les troubles moteurs) ?
- Avez vous du mal à penser à des choses à faire, à avoir des idées ?
- Est ce que vous avez du mal à trouver agréables des choses qui vous font plaisir habituellement ?
- Avez vous du mal à vous concentrer, à réfléchir ?

IV - COMPORTEMENT HYPERDOPAMINERGIQUES

- La maladie de parkinson, mais aussi les médicaments antiparkinsoniens peuvent modifier certaines choses dans votre caractère ou vos façons de faire. Avez-vous remarqué de tels changements ?

1) Sommeil : hyperactivité nocturne

(Seules les questions sur l'hyperactivité nocturne sont à prendre en compte pour la cotation)

- Comment dormez vous, depuis 1 mois ?

Durée sommeil (moy h/nuit) :

- Dormez vous moins que d'habitude ?
- Avez-vous du mal à vous endormir ?
- Vous réveillez vous trop tôt le matin ?
- Vous réveillez vous durant la nuit ? Plusieurs fois ?
- Si oui arrivez-vous à vous rendormir ?
- Le matin avez-vous l'impression d'être reposé ?
- Avez-vous durant votre sommeil, des cauchemars ou des rêves agités ?
- Avez-vous des hallucinations avant de vous endormir ou au moment où vous réveillez ?

- Lorsque vous vous réveillez pendant la nuit que faites vous ?

- Vous restez couché ?
- Vous vous levez ?
- Vous avez des occupations ? manger, cuisiner, ordinateur, internet, bricolage, ménage, créativité....
- Avez-vous le sentiment d'avoir suffisamment dormi ? Vous vous sentez en pleine forme ?
- Est-ce que vous aimez ces nuits où vous dormez peu ?
- Combien de temps restez vous occupé par vos activités pendant la nuit ?
- Par le passé avez-vous déjà connu les mêmes difficultés de sommeil ?

2) Somnolence diurne

- Et dans la journée, depuis un mois, avez-vous tendance à vous endormir alors que vous ne le souhaitez pas ?

- Vous endormez vous plus facilement que d'habitude, après le repas, devant la TV ?
- Somnolez vous si vous n'avez rien à faire ou si vous êtes seul ?
- Vous endormez-vous dans des situations inhabituelles (conversation, au volant, à table) ?
- Ces troubles existent-ils régulièrement ?
- Ont-ils des conséquences dangereuses sur votre quotidien (accidents, oublis...) ?
- Cela vous gêne-t-il dans vos activités de la journée, dans vos relations avec les autres ?
- Par le passé avez-vous déjà connu ce type de difficultés ?

3) Comportement alimentaire

- Depuis un mois, vos habitudes alimentaires, votre appétit ont ils changé ?

Poids actuel :
Poids "de forme" :

- Avez-vous plus d'appétit ?
- Avez-vous plus souvent, tout le temps, envie de manger ?
- Avez-vous souvent envie de "grignoter" ?
- Vous levez vous la nuit pour manger ?
- Avez-vous pris du poids ?
- Avez-vous spécifiquement envie de certains aliments (sucrés.. chocolat...) ?
- Avez-vous récemment mangé de grandes quantités d'aliments en moins de 2 heures, sans pouvoir vous arrêter ?
- Avez-vous déjà par le passé, eu ce type de manifestations ?

4) **Créativité**

- Depuis un mois, avez-vous des passions ? Etes-vous un peu artiste ? (écriture, poésie, peinture, sculpture, théâtre...)

- Vous inventez, vous créez, de nouvelles choses, de nouveaux objets ?
- Etes-vous très productif ? avez-vous toujours de nouvelles idées ?
- C'est une activité nouvelle ? depuis MP ou déjà avant MP ?
- Consacrez vous beaucoup de votre temps à cette activité ? plus qu'avant ? tout votre temps ? pendant la nuit ?
- Cette activité est-elle devenue votre unique centre d'intérêt, votre seule préoccupation ?
- Continuez vous votre activité, même si cela gêne votre entourage ?
- Avez-vous laissé de côté d'autres activités habituelles pour celle là ?
- Est-ce seulement un loisir ou plus que ça ? (exposition, vente, publication...)
- Pouvez-vous vous en passer, sans problème ?
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez très créatif ?

5) **Bricolage**

- Depuis un mois, êtes-vous plus bricoleur ? Qu'est ce que vous aimez faire ?

- Est-ce que vous passez beaucoup de temps à ces activités ? tout votre temps ?
- Avez-vous encore le temps pour vous intéressez à autre chose ? (famille, amis..)
- Est-ce que c'est une véritable passion ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'y travailler aussi pendant la nuit ?
- Est-ce que vous y pensez sans arrêt ?
- Est-ce que vous en parlez tout le temps et à tout le monde ?
- Etes-vous efficace dans ce que vous faites ou avez-vous du mal à vous organiser ?
- Est ce que vous entreprenez plusieurs choses à la fois ?
- Est ce que votre entourage vous fait des reproches sur vos activités de bricolage ? (trop de temps, trop de projets, désordonné, inefficace...)
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez hyperbricoleur ?

6) **Punding**

- Depuis un mois, avez-vous une activité préférée ? Que vous faites tous les jours ?

- Avez-vous tendance à faire et à refaire toujours la même chose ?
- Y a-t-il une raison pour refaire toujours la même chose ?
- Réalisez vous cette activité avec plaisir ?
- À votre avis, consacrez vous trop de temps à cette même activité ?
- Avez-vous du mal à vous en passer ?
- Est-ce que vous arrivez à finir quelque chose dans le cadre de cette activité ?
- Avez-vous l'impression que cette activité finalement ne sert à rien ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

7) **Comportement à risque** (vitesse en voiture, sports extrêmes, bricolages sans sécurité....)

- Depuis un mois, êtes-vous d'un naturel plus téméraire ?

- Pratiquez vous des activités à risque ? comme avant ou plus ?
- Prenez vous plus de risques que d'habitude ?
- Recherchez vous régulièrement de nouvelles expériences qui peuvent être dangereuses ?
- Les recherchez vous justement parce que vous trouvez le risque excitant ?
- Recherchez vous toujours de nouvelles sensations ?
- Ces risques peuvent-ils mettre en jeu votre équilibre familial, financier, au pire votre vie ?
- Continuez vous malgré les reproches ou les mises en garde de vos proches ?
- Avez-vous conscience des risques ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

8) Achats compulsifs

- Depuis un mois, êtes-vous devenu plus dépensier qu'avant ?

- Faites-vous plus d'achats que d'habitude ?
- Pensez-vous constamment à aller acheter des choses ?
- Pouvez-vous vous empêcher d'acheter sans difficultés ?
- Achetez-vous des choses qui vous sont utiles, dont vous avez besoin ?
- Ces achats sont-ils source de conflits dans votre couple ou votre famille ?
- Entraînent-ils des problèmes financiers ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'utiliser des stratagèmes pour que votre conjoint ne s'en aperçoive pas ?
- Souffrez-vous de ce comportement ?
- Avez-vous déjà commis des actes illégaux pour vous procurer de l'argent pour acheter ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

9) Jeu pathologique

- Depuis un mois, est-ce que vous jouez aux jeux d'argent ?

- Êtes-vous plus préoccupé que d'habitude par le jeu et l'envie de jouer ?
- Jouez-vous de façon raisonnable ? trop ?
- Jouez-vous plus que vos finances ne le permettent ?
- Avez-vous besoin de jouer des sommes croissantes ou de plus en plus souvent pour vous sentir bien ?
- Avez-vous déjà essayé, à plusieurs reprises mais sans succès, d'arrêter de jouer ?
- Mentez-vous à votre entourage par rapport à votre activité de joueur ?
- Avez-vous mis en péril votre travail, ou votre entourage à cause du jeu ?
- Avez-vous fait des dettes pour le jeu ?
- Comptez-vous sur les autres pour les régler ?
- Vous êtes-vous fait interdire de jeu ?
- Vous sentez-vous, tendu, irritable si vous diminuez ou arrêtez de jouer ?
- Avez-vous déjà réalisé des actes illégaux pour avoir de l'argent pour jouer ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

10) Hypersexualité

- Depuis un mois, avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido ?

- Est-ce que l'augmentation de vos besoins pose problème dans votre couple ?
- Êtes-vous attiré par les sites érotiques sur Internet, par les journaux spécialisés ?
- Recherchez-vous de nouveaux partenaires ?
- Avez-vous des demandes inhabituelles ?
- Avez-vous essayé, sans succès de diminuer ou d'arrêter de répondre à ces envies ?
- Ces comportements ont-ils entraînés des conflits au sein de votre couple ?
- Ont-ils entraînés des problèmes judiciaires ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

11) Addiction dopaminergique

- Depuis un mois, comment prenez vous votre traitement, êtes-vous très rigoureux sur les doses prescrites et les horaires ?

- Vous arrive t-il souvent de prendre plus que ce qui vous est prescrit ?
- Anticipez vous la plupart du temps les prises de traitement ?
- Augmentez vous régulièrement votre traitement malgré les conseils de votre médecin ou les rappels de votre entourage ?
- Faites vous des réserves de médicaments ?
- En avez-vous toujours dans les poches, dans plusieurs pièces de la maison, dans la voiture ?
- Vous sentez vous tendu, irritable, si vous ne prenez que les doses prescrites ?
- Continuez vous à prendre plus que ce qui vous est prescrit alors que vous connaissez les risques d'un surdosage ?
- Vous est-il arrivé de falsifier des ordonnances ou de demander une prescription à plusieurs médecins pour avoir plus de médicaments ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

Fonctionnement sur le mode appétitif

- Si on résume... durant ce dernier mois, vos habitudes de vie, vos loisirs, vos envies ont changé...

Comportement

- Vous avez du mal à rester sans rien faire ?
- Est-ce que vous faites les choses une par une ou alors plusieurs choses à la fois ?
- Est-ce que vous avez l'impression de ne pas avoir le temps de faire tout ce que vous voulez faire ?
- Etes-vous organisé dans ce que vous faites ?
- Etes-vous efficace dans vos activités, votre travail ?
- Faites-vous des activités qui dépassent vos capacités (intellectuel, organisation...) ?
- Est-ce que votre entourage trouve que vous êtes trop actif ?

Cognition

- Vous avez toujours des idées, des projets en tête ?
- Vous êtes plus créatif, plus inventif ?
- Est ce que vous aimez plaisanter, rigoler, faire des blagues ?

Emotion

- Etes-vous plus excité, plus enthousiaste, que de coutume / vos projets, vos activités ?
- Etes-vous plus démonstratif, plus affectueux que d'habitude ?
- Vous recherchez du plaisir, de la satisfaction dans tout ce que vous faites ?
- Par le passé, avez vous déjà traversé une période identique ?

Annexe 4 : Associations de patients

Association France Parkinson

4, rue Bonnet

75016 Paris

01 45 20 22 20

www.franceparkinson.fr

Association des Groupements de Parkinsoniens de la Loire (AGPL)

4, rue Etienne Mimard

42000 Saint-Etienne

04 77 74 19 56

www.agpls.fr

Comité d'Entente et de Coordination des Associations de Parkinsoniens (CECAP)

18, rue de la rencontre

22940 Saint-Julien

02 96 42 02 35

www.gp29.org

Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens (FGPL)

7, rue Nicolas Larbaud

03200 Vichy

02 48 72 12 29

www.parkinson.monespace.net

Franche-Comté Parkinson

Foyer Les Cèdres

2, rue Kepler

25000 Besançon

03 81 57 22 55

www.fcparkinson.medicalistes.org

Maison Départementale des Personnes Handicapées

12 rue du petit tour BP 73129,

87031 Limoges

05 55 11 66 12

mdph@cg87.fr

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 Aguetant
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

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

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 DOPAMINÉRIQUES ?

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

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

Les agonistes dopaminérgiques 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 dopaminérgiques sont tolérés avec des troubles légers, votre neurologue pourra donc continuer à vous les prescrire.

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

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES DES AGONISTES DOPAMINÉRIQUES 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) ou encore à éprouver une augmentation inhabituelle des désirs sexuels conduisant parfois à des conduites inappropriées. Toute modification de comportement évoquant un effet de ce type doit être signalée rapidement à votre médecin.

COMMENT REPÉRER DES COMPORTEMENTS COMPULSIFS ?

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

Ces questions peuvent vous aider :

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

Index des figures

Figure 1 : Voies métaboliques de la dopamine	15
Figure 2 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique.....	16
Figure 3 : Localisation des ganglions de la base	19
Figure 4 : Dépigmentation de la SN.....	20
Figure 5 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base en situation normale et pathologique.....	22
Figure 6 : Exemple de micrographie chez un patient atteint de la maladie de Parkinson	31
Figure 7 : Etape évolutive de la maladie de Parkinson	36
Figure 8 : Posture caractéristique du patient atteint de la maladie de Parkinson	38
Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson	41
Figure 10 : Traitements médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé.....	42
Figure 11 : Action des principaux antiparkinsoniens	43
Figure 12 : A = bensérazide ; B= carbidopa.....	44
Figure 13 : Acide-D-lysergique	48
Figure 14 : But du traitement anticholinergique.....	53
Figure 15 : Classification des dyskinésies	59
Figure 16 : Régions impliquées dans la motivation.....	67
Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'âge	77
Figure 18 : Répartition des patients atteints de la maladie de Parkinson en fonction du sexe	78
Figure 19 : Répartition des traitements antiparkinsoniens	79
Figure 20 : Répartition des associations médicamenteuses	80
Figure 21 : Âge moyen des patients en fonction du traitement antiparkinsonien.....	81
Figure 22 : Répartition des troubles du comportement	82
Figure 23 : Répartition des différents TCI	83
Figure 24 : Répartition du nombre de TCI.....	84
Figure 25 : Âge moyen selon le sexe des patients présentant des TCI	85
Figure 26 : Répartition des troubles du comportement en fonction du sexe.....	86
Figure 27 : Âge moyen des patients exprimant ou non les différents types de TCI.....	87
Figure 28 : Traitements antiparkinsoniens pris par les patients développant des TCI.....	88
Figure 29 : Répartition des patients présentant des TCI sous lévodopa ou agonistes dopaminergiques ayant modifié sans avis médical leur traitement.....	89
Figure 30 : Distribution des différents acteurs et moyens permettant l'accès et la diffusion de l'information sur les TCI.....	90

Index des tableaux

Tableau 1 : Principaux signes inauguraux de la maladie de Parkinson, de l'instabilité posturale, aux troubles du comportement	29
Tableau 2 : Exemple d'échelle d'évaluation	33
Tableau 3 : Troubles parkinsoniens se reflétant au niveau de la sphère ORL	39
Tableau 4 : Spécialités disponibles sur le marché à base de lévodopa	46
Tableau 5 : Agonistes dopaminergiques.....	48
Tableau 6 : Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle	49
Tableau 7 : Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle	50
Tableau 8 : Équivalence entre les dosages des agonistes dopaminergiques et la lévodopa.	50
Tableau 9 : Spécialités à base d'IMAO-B	51
Tableau 10 : Spécialités à base d'ICOMT.....	52
Tableau 11 : Spécialités des anticholinergiques antiparkinsoniens.....	54
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des troubles du comportement.....	74
Tableau 13 : Ressenti des patients face à ces troubles du comportement.....	91
Tableau 14 : Étude comparative	95



Université
de Limoges

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

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

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

Sophie FILLOUX

La maladie de Parkinson et les effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques : évaluation des troubles du comportement à partir d'un groupe de patients

Résumé :

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques nigrostriataux. Le traitement médicamenteux, exclusivement symptomatique, fait essentiellement appel à la lévodopa et à des agonistes dopaminergiques. Cependant, ces traitements pharmacologiques présentent une longue liste d'effets indésirables identifiés. Depuis une dizaine d'années ont été observés des effets moins attendus, tels que des troubles du contrôle des impulsions. Ceux-ci s'expliquent par une action collatérale du traitement dopaminergique sur le circuit de la récompense. Un questionnaire réalisé avec l'équipe du service de neurologie de Limoges destiné aux patients atteints de la maladie de Parkinson a permis d'évaluer la réalité de ce phénomène et des différents facteurs associés mis en cause. Plus de 70 % des patients ont déclaré avoir développé des troubles du comportement impulsif (créativité, jeu pathologique, hypersexualité...) et 38,52% d'entre eux ont le sentiment de ne pas être assez informés sur ces effets secondaires. Le dépistage et l'information de ce syndrome chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités est indispensable à sa prise en charge. Cette dernière nécessite une collaboration multidisciplinaire dans laquelle le neurologue, le pharmacien et les associations jouent un rôle important.

Mots-clés : maladie de Parkinson, dopamine, addictions, trouble du contrôle des impulsions

Parkinson's disease and side effects of the principal pharmacological treatments : assessment of behavioral disorders from a group of patients

Abstract :

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic nigrostriatal neurons. Drug treatment, only symptomatic, uses primarily levodopa and dopamine agonists. However, these pharmacological treatments have a long list of identified undesirable effects. For ten years were observed less expected effects, such as impulse control disorders. These are explained by a collateral action of dopaminergic treatment on the reward circuit. A questionnaire carried out with the Limoges neurology service team for patients with Parkinson's disease was used to assess the reality of the phenomenon and the various associated factors involved. Over 70% of patients reported having developed impulsive behavior disorders (creativity, pathological gambling, hypersexuality ...) and 38.52% of them have the feeling of not being informed enough about these side effects. Screening and information of this syndrome in patients with Parkinson's disease is essential to its management. The latter requires a multidisciplinary collaboration in which the neurologist, the pharmacist and associations play an important role.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, addiction, impulse control disorder

Discipline: pharmacie

UNIVERSITÉ de LIMOGES
Faculté de Pharmacie
2, rue du docteur Marcland
87 025 LIMOGES CEDEX
FRANCE