



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Troubles du contrôle des impulsions sous agonistes
dopaminergiques utilisés dans le traitement des adénomes
hypophysaires : revue de la littérature et description d'une
population lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2021 à 18h
au Pôle Recherche
par Marine MALLEA

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseur :

Madame le Docteur Émilie MERLEN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Christine CORTET

Avertissements :

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Table des matières

Introduction	5
A. Généralités sur les prolactinomes	5
1. Définition	5
2. Épidémiologie	5
3. Prise en charge	5
B. Dopamine et agonistes dopaminergiques	7
1. Dopamine et voies dopaminergiques	7
2. Généralités sur les agonistes dopaminergiques	10
3. Bromocriptine (PARLODEL®)	11
4. Cabergoline (DOSTINEX®)	12
5. Quinagolide (NORPROLAC®)	13
C. Troubles du contrôle des impulsions	14
1. Généralités	14
2. Le jeu pathologique	15
3. L'hypersexualité	15
4. Les achats compulsifs	17
5. Les troubles du comportement alimentaire	17
6. Le trouble explosif intermittent	18
7. Le punding	18
D. TCI et AD	19
1. Généralités	19
2. Données dans le cadre de la maladie de Parkinson	19
3. Données dans le cadre du syndrome des jambes sans repos	23
4. Données dans le cadre des adénomes hypophysaires	24
a) Cas cliniques	24
b) Études de prévalence	31
Description de la population lilloise	37
A. Méthode	37
1. Patients	37
2. Recueil des données	37
B. Résultats	40
1. Résultats généraux	40
2. Cas d'irritabilité, d'agressivité et accès de colère	45
3. Cas d'hypersexualité	48
4. Autres troubles	52
5. Évolution des troubles	54
a. Diminution de la posologie de l'AD	54
b. Changement d'AD	56
c. Arrêt de l'AD	57
d. Régression spontanée	58
e. Illustration de deux cas avec plusieurs interventions thérapeutiques	58
Discussion	59
Conclusion	65
Références	67
Annexes	71

Abréviations

AD : Agonistes dopaminergiques

BED : Binge Eating Disorder

BRC : Bromocriptine

CAB : Cabergoline

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

ECMP : Évaluation Comportementale dans la maladie de Parkinson

FDA : Food and Drug Administration

GH : Growth Hormone

ISRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

PRL : Prolactine

QNG : Quinagolide

TCA : Troubles du comportement alimentaire

TCI : Trouble du contrôle des impulsions

TSH : Thyréostimuline

Introduction

A. Généralités sur les prolactinomes

1. Définition

Les prolactinomes sont des tumeurs développées aux dépens des cellules lactotropes de l'antéhypophyse (1,2). On distingue les microprolactinomes, dont la taille est inférieure à 10 mm des macroprolactinomes dont la taille est supérieure à 10 mm.

2. Épidémiologie

Il s'agit des adénomes hypophysaires sécrétants les plus fréquents (50%) (3). Leur prévalence est estimée entre 25 et 63 cas pour 100 000 habitants, avec environ 4 à 5 fois plus de microprolactinomes que de macroprolactinomes (4,5). Leur incidence est de 2 à 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an (4,5).

La prévalence est très variable en fonction de l'âge et du sexe. Entre 20 et 50 ans, les prolactinomes sont plus fréquents chez la femme avec un sex ratio de 1:10, après 50 ans, le sex ratio s'équilibre (3–5).

Chez les femmes, il s'agit le plus souvent de microprolactinomes. Chez les hommes, il s'agit le plus souvent de macroprolactinomes, plus agressifs et plus invasifs (6).

3. Prise en charge

Les objectifs du traitement sont de corriger les symptômes cliniques liés à l'hyperprolactinémie, restaurer la fonction gonadotrope via la diminution voire idéalement la correction du taux de prolactine (PRL), et de diminuer la taille du prolactinome en particulier dans le cas des macroprolactinomes.

La résection trans-sphénoïdale de l'adénome pour être proposé en première ou deuxième intention. Dans le cas des microadénomes ou des macroadénomes enclos, ce traitement peut être proposé en cas de résistance ou intolérance aux AD, de préférence du patient, ou en cas de désir rapide de grossesse. Dans le cas des macroprolactinomes, la chirurgie est indiquée en cas de résistance ou intolérance aux AD, en cas de complication neurologique ou ophtalmologique, en cas d'apoplexie, ou en cas de désir de grossesse (7).

Le taux de rémission varie en fonction de l'expertise du chirurgien, de la taille de l'adénome et de la présence ou non d'une invasion des sinus caverneux. Selon la revue de Chanson et Maiter (8), le taux de rémission, défini par une normalisation de la prolactinémie post-opératoire, est de 81% (allant de 60 à 93% selon les études) en cas de microprolactinome et de 41% (allant de 10 à 74% selon les études) en cas de macroprolactinomes. Le taux de rémission est plus élevé en cas d'adénome enclos (87%) qu'en cas d'adénome situé latéralement (45%) du fait d'un risque d'invasion des sinus caverneux (8).

Les indications de radiothérapie sont rares, réservées aux prolactinomes résistants au traitement médical, avec hyperprolactinémie symptomatique, aux macroprolactinomes agressifs (récidivants ou évoluant après chirurgie sous traitement médical maximum), ou aux prolactinomes malins (3)

Le traitement médical fait appel aux agonistes dopaminergiques D2 (AD).

B. Dopamine et agonistes dopaminergiques

1. Dopamine et voies dopaminergiques

La dopamine est un neurotransmetteur de la famille des catécholamines.

Il existe 3 voies dopaminergiques principales au sein du système nerveux central : la voie nigrostriée, la voie mésocorticolimbique et la voie tubéro-infundibulaire (Figure 1).

La voie nigrostriée projette ses axones de la substance noire vers le striatum. Elle est impliquée dans le contrôle moteur. La dégénérescence de ces neurones est associée aux troubles moteurs (rigidité, tremblements) rencontrés dans la maladie de Parkinson.

La voie mésocorticolimbique est constituée de la voie mésolimbique et de la voie mésocorticale. La voie mésolimbique est composée de neurones dopaminergiques projetant leurs axones de l'aire tegmentale ventrale vers le striatum. Aussi connue sous le nom de « circuit de la récompense », elle est impliquée dans le contrôle des processus motivationnels, dans la sensation de plaisir en réponse aux stimuli, et donc dans le développement de dépendances et d'addictions. La voie mésocorticale est composée de neurones projetant leurs axones de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal et est impliquée dans les fonctions exécutives.

La voie tubéro-infundibulaire est constituée de la projection des axones issus du noyau arqué de l'hypothalamus sur l'antéhypophyse. La dopamine exerce un tonus inhibiteur sur les cellules lactotropes, afin de diminuer la sécrétion de PRL (9).

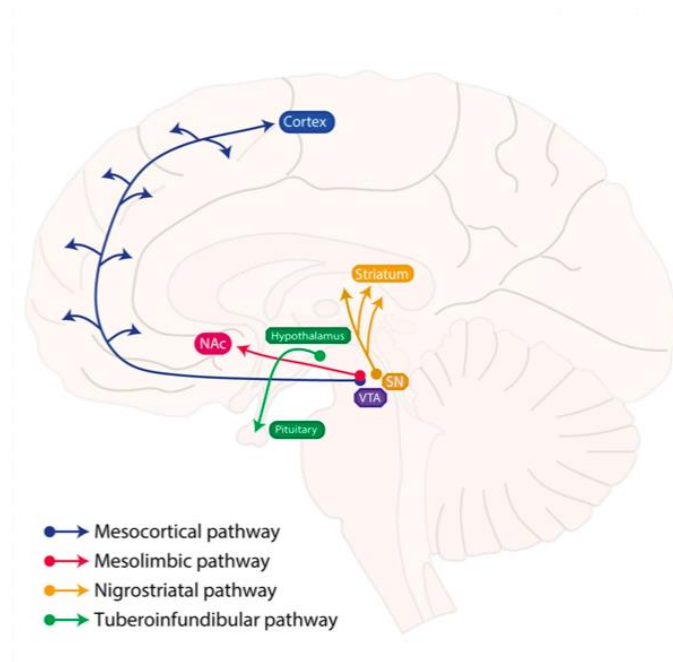


Figure 1 : Voies dopaminergiques selon Klein et al. (9)

La dopamine exerce ses effets en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques qui sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (Figure 2). Il en existe cinq types (D1 à D5), subdivisés en deux groupes selon leur structure et leur fonction. On distingue le sous-groupe D1-like regroupant les récepteurs D1 et D5 et le sous-groupe D2-like regroupant les récepteurs D2, D3 et D4.

Les récepteurs dopaminergiques sont principalement retrouvés au sein du système nerveux central (principalement le récepteur D1) mais également en périphérie, au niveau de la rétine, des parois vasculaires, du myocarde, des reins, des surrénales et de l'intestin (10).

Les récepteurs du groupe D1-like sont retrouvés au niveau du striatum (constitué du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens), de la pars reticulata de la

substance noire, des bulbes olfactifs, du complexe amygdalien et du cortex frontal (9).

Les récepteurs du groupe D2-like sont principalement retrouvés au niveau de la partie latérale du pallidum, de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens, du complexe amygdalien, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des aires corticales (9)

Les effets endocriniens de la dopamine sont médiés par les récepteurs D2 situés sur la membrane des cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Il existe deux isoformes de ces récepteurs : D2s et D2l. Ces deux isoformes diffèrent de 29 acides aminés qui forment une boucle intracellulaire supplémentaire dans la forme D2l. Cette différence de structure a pour conséquence un rôle différent au sein de la voie MAPK. Certains travaux suggèrent que les effets sur la sécrétion de PRL seraient plus particulièrement médiés par l'isoforme D2s. Une diminution de la forme D2s au profit de la forme D2l serait donc une des causes de résistance des prolactinomes aux agonistes dopaminergiques (10–12).

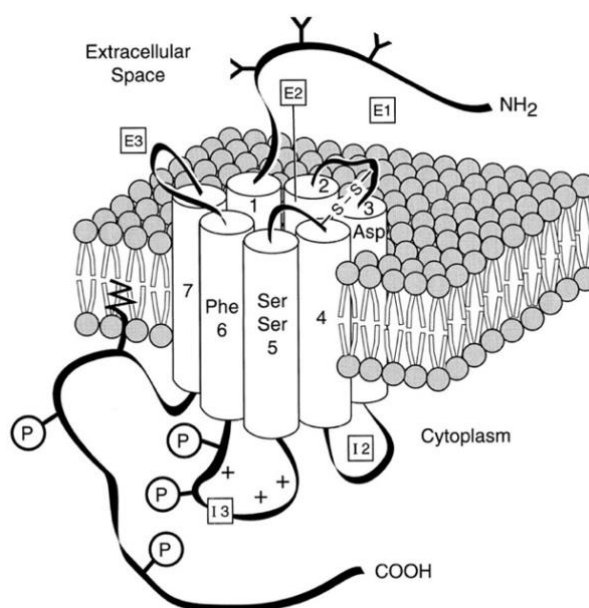


Figure 2 : Structure des récepteurs dopaminergiques D2

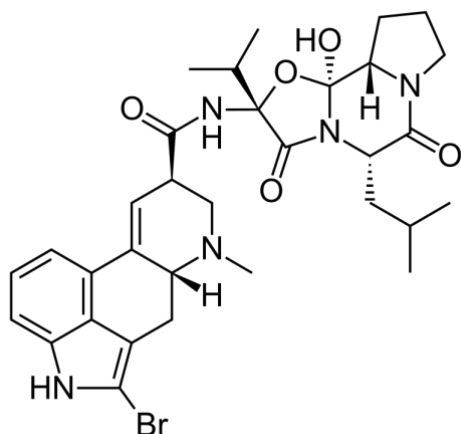
2. Généralités sur les agonistes dopaminergiques

Les AD sont des traitements visant à diminuer la sécrétion de prolactine, inhiber l'expression du gène PRL et réduire le volume tumoral via une diminution en taille des cellules lactotropes. L'effet antiprolifératif existe mais dans une plus faible proportion.

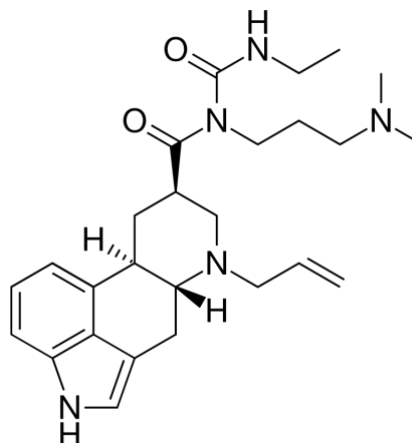
Ils peuvent également être utilisés pour le traitement de l'acromégalie, seuls en cas d'hypersécrétion somatotrope modeste ou associés aux analogues de la somatostatine (13).

On distingue les AD dérivés de l'ergot de seigle comme la bromocriptine (BRC) et la cabergoline (CAB) et ceux non dérivés de l'ergot de seigle comme le quinagolide (QNG).

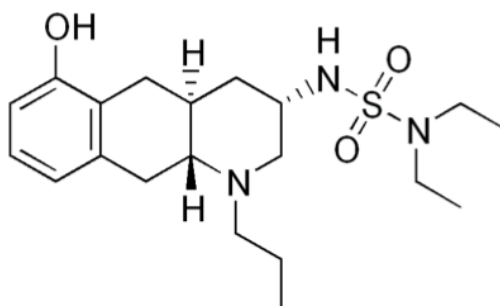
Les AD sont également utilisés dans le cadre de la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos.



Bromocriptine (PARLODEL®)



Cabergoline (DOSTINEX®)



Quinagolide (NORPROLAC®)

Figure 3 : Structure chimique des agonistes dopaminergiques

3. Bromocriptine (PARLODEL®)

La BRC est le premier AD utilisé dans le traitement des prolactinomes, commercialisé dans les années 70. Cette molécule se lie sur les récepteurs D2 à la surface des cellules lactotropes, mais également sur les récepteurs D1 intestinaux et les récepteurs D3 du système limbique, expliquant ses effets indésirables.

Sa demi-vie est de 12 à 14h, nécessitant deux à trois prises quotidiennes. La plupart des patients est contrôlée avec des doses quotidiennes allant de 2,5 à 7,5 mg par jour. Sous BRC, on observe une normalisation de la prolactinémie dans 78% des cas de microprolactinomes et dans 72% des cas de macroprolactinomes (14,15). Une réduction de la taille tumorale est observée chez 77% des patients dont une réduction de plus de 50% de la taille tumorale dans 40% des cas, entre 25 et 50% de la taille dans 30% des cas et de moins de 25% de la taille dans 7% des cas (16).

Une résistance à la BRC est rencontrée dans 20 à 30% des prolactinomes (13,14,17).

Les principaux effets indésirables de la BRC rapportés sont les nausées, les vomissements, les vertiges, l'hypotension orthostatique et les céphalées.

Aujourd'hui, la BRC est l'AD le moins utilisé dans le traitement des prolactinomes.

4. Cabergoline (DOSTINEX®)

La CAB est un dérivé de l'ergot de seigle. Elle est commercialisée depuis 1998.

La demi-vie de la CAB est supérieure à celle de la BRC, entre 63 et 69h, permettant une à deux prises par semaine. Les doses utilisées vont de 0,5 à plus de 3,5 mg par semaine.

La CAB permet une normalisation de la prolactinémie dans 90% des cas de microprolactinome, et dans 83% des cas de macroprolactinome (17).

Une large étude rétrospective menée sur 455 patients a retrouvé une normalisation de la prolactinémie chez 92% des patients traités pour une hyperprolactinémie idiopathique ou pour un microprolactinome (244 patients) et chez 77% des patients traités pour un macroprolactinome (181 patients). Dans cette étude, on retrouvait une amélioration du champ visuel chez 70% des patients présentant des anomalies au moment du diagnostic. Treize pourcent des patients ont présenté des effets indésirables sous CAB (céphalées, hypotension orthostatique, nausées et troubles du sommeil) mais le traitement n'a dû être arrêté que chez 4% des patients (18). Selon les études, une régression de 50 à 100% du volume tumoral est retrouvé dans 73 à 96% des cas (14).

Une reprise des cycles ovulatoires est observée chez 72% des femmes après 8 semaines de traitement (19).

La résistance à la CAB est rare dans les cas de microprolactinomes (moins de 10%), et concerne 10 à 15% des macroprolactinomes. (4,13). Dans les cas de résistance à la BRC, la CAB permet un contrôle de l'hyperprolactinémie dans 80% des cas (2)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous CAB sont l'asthénie, les céphalées, l'hypotension orthostatique et la constipation (19).

Après la découverte de valvulopathies chez les patients traités par CAB et pergolide à fortes doses dans le cadre de la maladie de Parkinson, plusieurs équipes se sont intéressées à cette association dans les prolactinomes. La première étude, publiée en 2008 par Bogazzi et al. montre qu'il n'y a pas d'association significative entre les doses de CAB utilisées dans le traitement de l'hyperprolactinémie et le risque de valvulopathie (20). Ils suggèrent un risque de valvulopathie corrélé à la dose cumulative de CAB, via l'action sur les récepteurs 5-HT_{2B}. Dans la méta-analyse de Stiles et al. (21) publiée en 2018, est retrouvé un sur-risque de régurgitation tricuspide de faible importance, sans qu'aucun patient ne soit symptomatique. Il n'y a pas de risque significatif concernant les autres valvulopathies.

La dernière étude sur le sujet a été publiée en février 2021, Stiles et al. (22) ont comparé 646 patients traités par CAB depuis au moins 6 mois (durée moyenne de traitement de 40 mois ; durée médiane de traitement de 27 mois) à des patients témoins, aucune association n'a été retrouvée entre la dose cumulée de CAB et le risque de valvulopathie.

5. Quinagolide (NORPROLAC®)

Le quinagolide (QNG) est un AD non dérivé de l'ergot de seigle.

La dose utilisée est de 75 à 600 µg par jour, en une prise quotidienne.

Son efficacité est comparable à celle de la BRC. Environ 40% des patients présentant une résistance à la BRC sont sensibles au QNG (14).

Le QNG présente moins d'effets indésirables que la BRC mais plus que la CAB. Il n'agit pas sur les récepteurs 5-HT_{2B} (14,23) .

C. Troubles du contrôle des impulsions

1. Généralités

L'impulsivité est un trait de personnalité caractérisé par une prédisposition à des réactions rapides et imprévisibles en réponse à des stimuli internes ou externes, sans anticipation des conséquences négatives de ces réactions sur l'individu lui-même ou sur les autres (24). Il s'agit d'une entité rencontrée dans les troubles addictifs, mais également dans les troubles de la personnalité, de l'humeur, les troubles psychotiques, les troubles anxieux ou le comportement suicidaire.

Les TCI sont définis, par la CIM-10, comme une incapacité répétée de résister à une impulsion, à une pulsion ou à un besoin d'accomplir un acte gratifiant pour la personne (du moins à court terme), en dépit de dommages à long terme pour la personne elle-même ou pour les autres.

Dans le DSM-IV, le terme de trouble du contrôle des impulsions regroupe le trouble explosif intermittent, la kleptomanie, le jeu pathologique, la pyromanie et la trichotillomanie.

Par analogie, plusieurs autres troubles sont rattachés aux troubles du contrôle des impulsions. Il s'agit des achats compulsifs, des troubles du comportement alimentaire et notamment les accès hyperphagiques, l'hypersexualité, le punding et l'hyperactivité nocturne.

Dans le DSM-V, plusieurs modifications ont été apportées, avec notamment la disparition de l'hypersexualité et des achats compulsifs. Pour des raisons physiopathologiques, le jeu pathologique est la seule addiction comportementale

reconnue comme un trouble addictif, au même titre que l'alcoolisme ou la toxicomanie.

Plusieurs auteurs proposent le terme « d'addiction sans produit » ou « addiction comportementale ». Ce terme regroupe l'hypersexualité, le jeu pathologique, les achats compulsifs mais également l'addiction à l'activité physique et l'addiction aux jeux vidéo et à internet.

2. Le jeu pathologique

Le jeu pathologique est défini par une pratique inadaptée, persistante et répétée de jeux d'argent qui perturbe l'épanouissement personnel, familial ou personnel. Il s'agit de préoccupations centrées sur le jeu, d'un besoin de jouer toujours plus, avec une impossibilité de se contrôler malgré des efforts.

Selon les différentes études, le jeu pathologique concerne entre 0,4 et 3,8% de la population générale (25). Les facteurs de risque identifiés sont : le sexe masculin, un âge jeune, le faible niveau socio-économique, le célibat et une vie citadine. Ces patients ont significativement plus de risque de développer un syndrome anxieux, un syndrome dépressif, une addiction à l'alcool, au tabac ou aux drogues (26).

3. L'hypersexualité

Dans le DSM-IV, l'hypersexualité est définie comme une préoccupation par une gratification sexuelle en dehors des liens sociaux et interpersonnels acceptés, malgré les conséquences négatives qui peuvent en découler. En 2010, Kafka a proposé les critères diagnostiques suivants :

- Des fantasmes, des pulsions et des comportements sexuels non paraphiliques (non légalement répréhensibles) récurrents et intenses, pendant une période d'au moins 6 mois, associés aux critères suivants :

- Un temps excessif pris par les fantasmes, les pulsions, la planification ou l'accomplissement d'une activité sexuelle
- Le fait de se livrer répétitivement à des comportements sexuels en réponse à un état d'humeur dysphorique ou à un événement stressant
- Des efforts répétés mais infructueux de contrôler ou réduire les fantasmes, pulsions ou comportements sexuels
- Une répétition des comportements sexuels sans tenir compte des conséquences physiques ou psychologique pour soi-même ou pour les autres.
- Une détresse personnelle significative et/ou des conséquences sociales, ou

dans d'autres domaines de la vie des comportements sexuels

- Des comportements sexuels non dus aux effets directs de substances exogènes

La prévalence de l'hypersexualité concerne entre 1 et 6% de la population générale (27). En 2020, Ballester et al. (28), ont comparé 68 patients présentant une hypersexualité à 315 patients contrôles. Dans cette étude comme dans la plupart des autres études sur le sujet, le diagnostic était posé grâce à des questionnaires évaluant la perte de contrôle lors des comportements sexuels ; la négligence de la santé, des activités et des responsabilités engendrée par les comportements sexuels ; les efforts répétés et infructueux de contrôler les comportements sexuels ; le fait d'utiliser la sexualité pour faire face aux émotions négatives et les conséquences négatives des comportements sexuels sur la vie personnelle ou la

santé. Chez les patients avec hypersexualité il y avait significativement plus d'abus d'alcool, de syndrome dépressif, de boulimie et de troubles de la personnalité.

4. Les achats compulsifs

Les achats compulsifs sont caractérisés par des comportements répétitifs d'achats inappropriés associés à des pensées envahissantes concernant les achats, des impulsions d'achats, des achats supérieurs aux capacités financières et l'achat répété d'objets inutiles.

Les achats compulsifs concernent, selon les études réalisées en Europe et aux États-Unis, 6 à 7% de la population générale (29,30). Les facteurs de risques identifiés sont un âge jeune et le sexe féminin. Chez les patients souffrant d'achats compulsifs, on retrouve significativement plus de syndromes anxio-dépressifs, d'abus de substances et de troubles de la personnalité de type borderline (caractérisé par une instabilité émotionnelle et dans les relations interpersonnelle, la survenue de distorsions cognitives en cas période de stress, et par des comportements impulsifs) ou obsessionnelle-compulsive (31).

5. Les troubles du comportement alimentaire

Les accès hyperphagiques sont caractérisés par une perte de contrôle concernant l'alimentation. Les patients présentent des épisodes répétés de prise alimentaires supérieures à la moyenne, rapides, sans sensation de faim, entraînant souvent un inconfort digestif et une sensation de culpabilité.

Les troubles du comportement alimentaires à type d'accès hyperphagiques (binge eating disorder) sont rencontrés chez environ 1,5% de la population générale. Les patients présentant ces troubles présentent significativement plus de troubles de l'humeur et de troubles anxieux (32).

6. Le trouble explosif intermittent

Le trouble explosif intermittent est caractérisé par des accès brefs (de moins de 30 minutes) d'agressivité entraînant des agressions de personnes ou des destructions de biens disproportionnées par rapport au facteur déclenchant.

Le trouble explosif intermittent concerne entre 4 et 7% de la population générale. Le facteur de risque identifié est le sexe masculin. Dans les différentes études, les troubles les plus fréquemment associés au trouble explosif intermittent sont les troubles anxieux, l'abus de substance, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, les conduites suicidaires et les séquelles de traumatismes crâniens (24).

7. Le punding

Le punding est un comportement initialement décrit chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson en dehors de toute thérapeutique. Selon Borg et Bayreuther, le punding se caractérise par « un comportement moteur stéréotypé, complexe, peu productif, sans but précis, répétitif, caractérisé par une fascination et un besoin d'examiner, de manipuler, de démonter, de collectionner un type d'objet ». Plusieurs comportements de punding ont été décrits : démonter-remonter ou trier des objets, griffonner sans produire de réel dessin, écrire de façon désordonnée, marcher ou conduire sans but.

D. TCI et AD

1. Généralités

Une étude rétrospective menée en 2012, à partir du registre d'effets indésirables de la FDA, a identifié 1580 cas de troubles du contrôle des impulsions iatrogènes entre 2002 et 2012. Les troubles les plus fréquents étaient le jeu pathologique (814 rapports), l'hypersexualité (462 rapports) et les achats compulsifs (202 rapports). Sept cent soixante-dix patients (45%) étaient traités par agonistes dopaminergiques, dont 62% pour une maladie de Parkinson, 24% pour un syndrome des jambes sans repos et 3,5% pour un prolactinome (soit 27 cas). Les agonistes dopaminergiques les plus associés au risque de survenue de troubles du contrôle des impulsions étaient le pramipexole (410 cas) puis le ropinirole (188 cas) (agonistes dopaminergiques utilisés dans la maladie de Parkinson), suivi par la cabergoline (56 cas ; dose non précisée) puis la bromocriptine (30 cas ; dose non précisée) (33).

2. Données dans le cadre de la maladie de Parkinson

Les premiers cas de trouble du contrôle des impulsions ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques pour une maladie de Parkinson. La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus fréquente, après la maladie d'Alzheimer. Elle se caractérise par une akinésie ou une bradykinésie, associée une rigidité plastique et des tremblements de repos en lien avec la destruction des neurones de la voie nigrostriée. Le traitement des manifestations motrices implique la L-dopa et les AD. La maladie de Parkinson peut également s'accompagner de symptômes cognitifs, sensitifs, psychoaffectifs ou neurovégétatifs. Parmi ces troubles non moteurs, on retrouve les TCI. Les TCI sont parfois associés à une addiction au traitement par AD proche des addictions aux molécules psychotropes, il s'agit du « syndrome de dysrégulation dopaminergique ».

La première étude publiée sur le sujet est celle de Pontone et al. (34) en 2006. Ils ont suivi 100 patients traités par pramipexole, ropinirole, pergolide, sumatinirole ou bromocriptine, associée ou non à de la L-dopa pour une maladie de Parkinson afin de définir la prévalence de ces troubles. Neuf patients ont présenté des troubles du contrôle des impulsions. Ces patients étaient traités par pramipexole et/ou ropinirole. Huit des neuf patients étaient traités par une association agoniste dopaminergique et L-dopa.

La plus grande étude réalisée dans la maladie de Parkinson est l'étude DOMINION (35). Il s'agit d'une étude transversale multicentrique regroupant 3090 patients. La prévalence des troubles du contrôle des impulsions était de 13,6%. Les troubles les plus représentés étaient les achats compulsifs, le jeu pathologique, les accès hyperphagiques et l'hypersexualité avec des prévalences respectives de 5,7%, 5%, 4,3% et 3,5%. Dans cette étude, les achats compulsifs et les troubles du comportement alimentaire étaient plus fréquents chez les femmes (respectivement 7,8 vs 4,5% et 5,8% vs 3,4%) et l'hypersexualité plus fréquente chez les hommes (5,2 vs 0,5%). La prévalence des troubles du contrôle des impulsions n'était pas significativement différente entre les deux agonistes dopaminergiques les plus prescrits dans cette indication : le pramipexole et le ropinirole (17,7 vs 15,5% respectivement).

Dans les différentes études publiées, la prévalence des troubles du contrôle des impulsions varie de 2,6 à 38,4%. La prévalence est plus élevée dans certains groupes de patients, atteignant 39,1% chez les patients traités par une dose quotidienne d'au moins 50 mg d'équivalent L-dopa depuis au moins 3 mois, et 58,3% chez les patients avec une maladie de Parkinson à début précoce (avant 65 ou 68 ans selon les études). (Figure 4) (36).

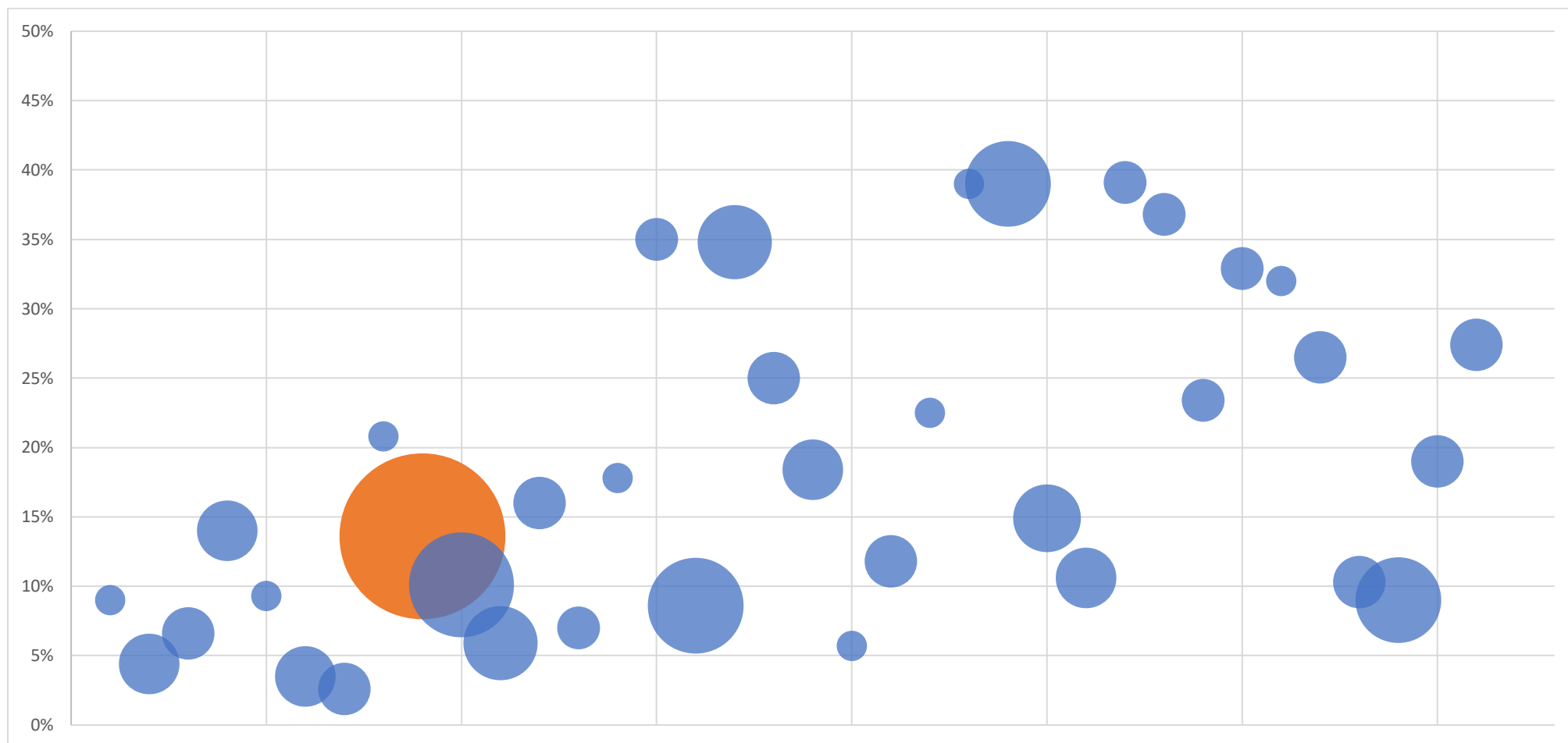


Figure 4 : Prévalence des TCI dans les études réalisées dans la maladie de Parkinson. Le diamètre du cercle est d'autant plus important que l'étude est réalisée sur un grand nombre de patient. Le cercle orange représente l'étude DOMINION

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés (36) :

- Un âge jeune, inférieur à 65 ans (35)
- Un début précoce de la maladie
- Le sexe masculin
- Le célibat
- De fortes doses d'agonistes dopaminergiques
- Les formes à libération immédiate d'agonistes dopaminergiques
- Les antécédents psychiatriques et notamment les troubles anxieux et dépressif
- La consommation de caféine, de nicotine, de stimulants et d'alcool
- Une personnalité impulsive avec un score d'impulsivité plus élevé au questionnaire BIS-11

En pratique courante, en cas de survenue d'effets indésirables à type de TCI, la prise en charge consiste en une adaptation thérapeutique. Trois conduites à tenir ont été évaluées :

- La diminution de dose ou l'arrêt de l'agoniste dopaminergique ou de la L-dopa, avec un risque de recrudescence des symptômes moteurs
- Le changement de molécule pour un agoniste dopaminergique avec une affinité moindre pour les récepteurs D3

L'association de faibles doses d'agoniste dopaminergique avec de l'apomorphine ou de la sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase de type B)

Thomas et al (37) ont évalué les effets de l'amantadine chez 17 patients parkinsonien présentant un trouble du contrôle des impulsions à type de jeu pathologique. Dans cette étude en double aveugle, il y avait une réduction significative des symptômes dans le groupe de patients traités par amantadine. L'étude de Okai et al. (38) a évalué l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale sur 45 patients parkinsonniens avec troubles du contrôle des impulsions. Cette étude a montré une diminution significative des comportements impulsifs après prise en charge. Quelques cas d'amélioration des troubles ont été rapportés après stimulation cérébrale profonde des noyaux gris centraux.

3. Données dans le cadre du syndrome des jambes sans repos

Il existe moins de données dans le cadre du syndrome des jambes sans repos. La première étude publiée est celle de Driver-Dunkerley en 2007 (39). Soixante-dix-sept patients ont été inclus, dont 70 ont complété les questionnaires de dépistage des TCI, avec un suivi moyen de 24 ans. La prévalence des troubles du contrôle des impulsions était de 11,4%. Les troubles rapportés étaient le jeu pathologique et l'hypersexualité. Depuis, 4 autres études ont été publiées avec une prévalence des troubles du contrôle des impulsions allant de 7,1 à 12,4% (36). L'étude de Bayard et al. (40) retrouvait une prévalence des TCI comparables chez les patients traités par agonistes dopaminergiques (2%) et ceux non traités (2,5%). Dans cette étude, les seuls cas de TCI chez les patients traités par agonistes dopaminergiques étaient des accès hyperphagiques. A noter que dans cette étude, les patients étaient traités par de très faibles doses d'agonistes dopaminergiques (3

à 5 fois inférieures aux doses habituelles utilisées dans le syndrome des jambes sans repos).

4. Données dans le cadre des adénomes hypophysaires

Récemment, des troubles du contrôle des impulsions ont été décrits chez des patients traités par agoniste dopaminergique pour un prolactinome. Il s'agit d'effets indésirables peu connus des endocrinologues

Une revue de la littérature a été conduite dans le but d'identifier l'ensemble des publications rapportant des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques dans le cadre du traitement de prolactinomes.

a) *Cas cliniques*

En 2007, Davie et al. (41) rapportent le premier cas de TCI sous AD dans le cadre du traitement d'un prolactinome. Il s'agissait d'une femme de 47 ans, traitée par de faibles doses de CAB (0,25 mg par semaine) pour un microprolactinome. Après un an de traitement, elle est prise en charge pour dépression sévère avec délire paranoïaque et jeu pathologique avec des pertes financières estimées à 700 000 \$. Depuis, plusieurs cas ont été rapportés (Tableau 1 : 41–52).

Parmi les 21 cas publiés, 16 concernaient des hommes (76%) (Figure 5). Les patients étaient âgés de 14 à 70 ans. Deux patients (9%) avaient un antécédent de syndrome dépressif dont la symptomatologie s'est aggravée sous traitement. Quatorze patients (67%) n'avaient pas d'antécédent psychiatrique connu (Figure 6). Treize patients (62%) étaient traités par cabergoline (0,25 à 5 mg par semaine, dont 10 qui étaient traités par des doses inférieures à 1 mg par semaine), 2 patients (9%) par quinagolide (75 µg par jour), 5 patients (24%) par bromocriptine (5 à 40 mg par jour dont 1 patient à 5 mg, 1 patient à 40 mg et 4 patients entre 20 et 25 mg) et un patient (5%) a présenté des troubles sous cabergoline puis bromocriptine (respectivement 5 mg par semaine et 5 mg par jour) (Figure 7). Onze patients sur les 21 (52%) ont rapporté l'association de plusieurs troubles (Figure 8). Les troubles ont été identifiés avec des délais très variables, allant de quelques jours à 6 ans après l'initiation du traitement (8 dans les 6 premiers mois ; 6 entre 1 et 2 ans et 5 à plus de 2 ans) (Figure 9). Le patient ayant rapporté des troubles à type d'hypersexualité et

de jeu pathologique 6 ans après l'initiation du traitement était perdu de vue et a, rétrospectivement, rapporté des premiers symptômes durant la première année de traitement.

Tableau 1 : Case report et séries de cas publiées

Cas	Sexe	Âge (ans)	Pathologie	Antécédents psychiatriques	Molécule, Posologie, Durée	Effets indésirables	PEC, Évolution
(41)	F	47	Micro	0	CAB 0,25 mg/sem, 1 an	Dépression, JP, délire paranoïaque	Arrêt CAB, Disparition
(42)	F	44	Micro	0	QNG 75µg/jour, NC	Épisode maniaque, HS, JP	Arrêt QNG, Disparition
(43)	M	50	Micro	NC	CAB, 0,5 mg/sem, 6 ans	HS, JP	Arrêt CAB, Disparition
(44)	M	46	Micro	Sd dépressif	CAB 0,25 mg/sem, 2,5 ans	JP, majoration dépression	Arrêt CAB, Diminution
(45)	M	61	Prolactinome	NC	CAB 0,5 mg/jour, NC	HS	Arrêt CAB, Disparition
(46)	M	51	Macro	NC	BRC 25 mg/jour, 5 mois	HS, JP	Arrêt BRC, Disparition
	M	14	Macro	NC	BRC 22,5 mg/jour, 2 ans	HS	Arrêt BRC, Disparition
	M	36	Macro	NC	BRC 20 mg/jour, NC	JP	Arrêt BRC, Disparition
(47)	F	Age moyen	Micro	Sd dépressif	BRC 5 mg/jour, 2 ans	Majoration dépression, AC, TCA (BED)	Arrêt BRC, Disparition
					CAB 5 mg/sem, 2,5 ans	JP, TCA (AM)	Arrêt CAB, Disparition
(48)	F	16	Prolactinome	0	BRC 20 mg/jour, 2 ans	JP	Arrêt BRC, Disparition
(49)	M	19	Géant	0	CAB 1,5 mg/sem, 3 ans	HS	Arrêt CAB, Disparition
(50)	F	44	Hyperprolactinémie	0	CAB 1,5 mg/sem, 3 ans	JP, AC, TCA	Arrêt CAB, Disparition

Tableau 1 : Case report et séries de cas publiées (suite)

Cas	Sexe	Âge (ans)	Pathologie	Antécédents psychiatriques	Molécule, Posologie, Durée	Effets indésirables	PEC, Évolution
(51)	M	40	Macro	0	CAB 1 mg/sem, 2 ans	HS, addiction drogues	Diminution CAB, Disparition
	M	70	Macro	0	CAB 1 mg/sem, 6 mois	HS	Arrêt CAB, Disparition
	M	30	Macro	0	CAB 0,5 mg/sem, < 1 mois	HS	Aucune, Disparition spontanée
	M	20	Micro	0	QNG 75 µg/jour, 18 mois	HS, JP	Arrêt QNG, Diminution
	M	30	Micro	0	CAB 5 mg/sem, 3 mois	HS, addiction drogues	Diminution CAB, Diminution
	M	50	Micro	0	CAB 0,5 mg/sem, < 1 mois	HS	Arrêt CAB, Disparition
	M	60	Macro	0	CAB 1 mg/sem, < 1 mois	HS	Arrêt CAB, Disparition
	M	30	Macro	0	CAB 1 mg/sem, 6 mois	HS	Échec d'arrêt, Persistance
(52)	M	19	Géant	0	BRC 40 mg/jour, < 1 mois	Dépression, JP	Arrêt CAB, Disparition

Abréviations : AC : Achats Compulsifs ; AM : Anorexie Mentale ; BED : Binge Eating Disorder ; BRC : Bromocriptine ; CAB : Cabergoline ; HS : Hypersexualité ; JP : Jeu pathologique ; Macro : Macroprolactinome ; Micro : Microprolactinome ; NC : Non Connue ; QNG : Quinagolide ; TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

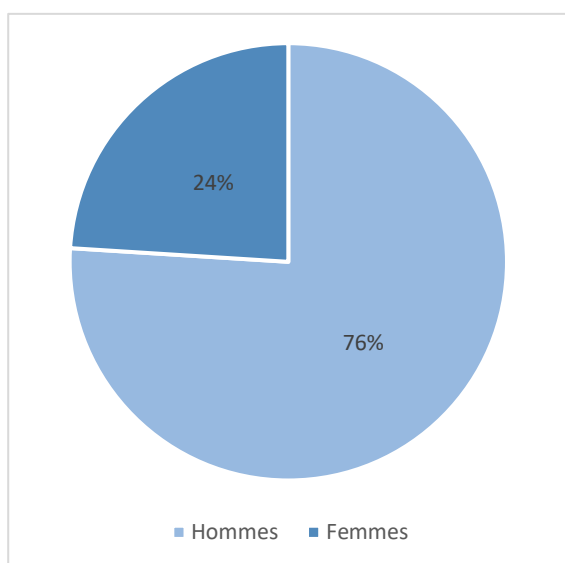


Figure 5 : Sexe des cas publiés

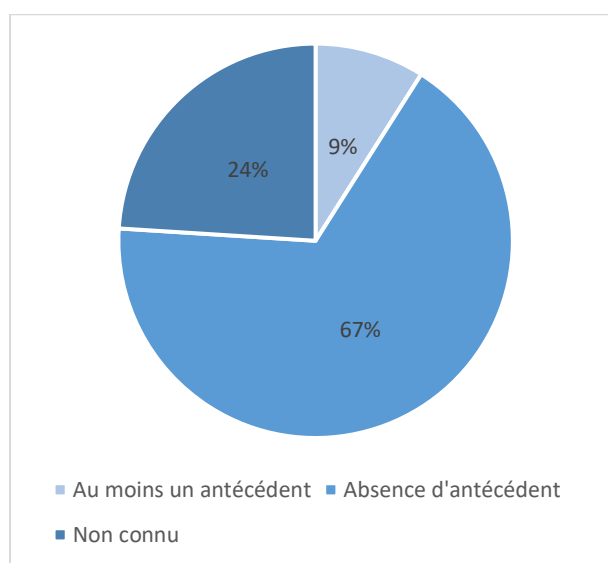


Figure 6 : Antécédents psychiatriques des cas publiés

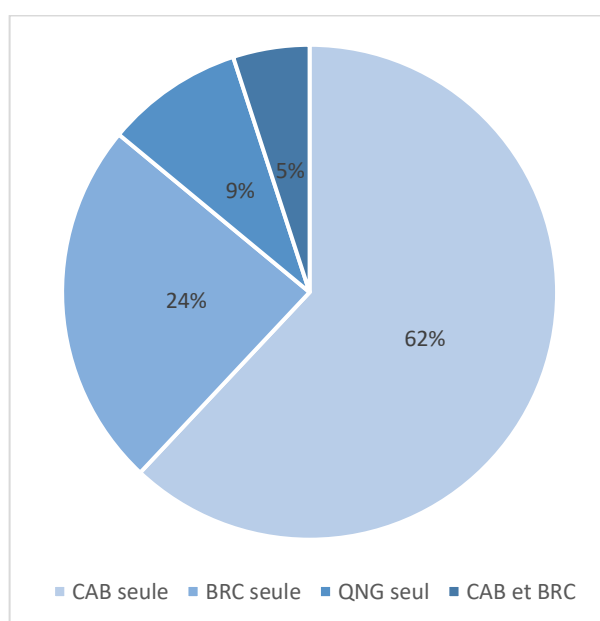


Figure 7 : Molécule sous laquelle les troubles du contrôle des impulsions se sont développés

Abréviations : BRC : bromocriptine ; CAB : cabergoline ; QNG : quinagolide

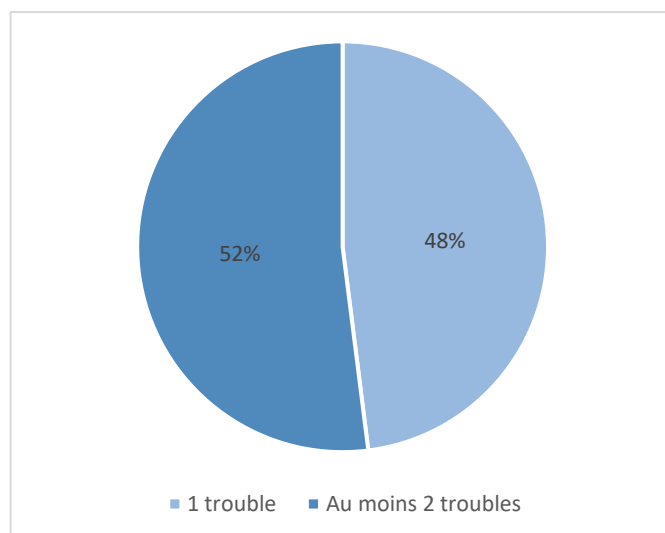


Figure 8 : Nombre de troubles rapportés dans les cas publiés

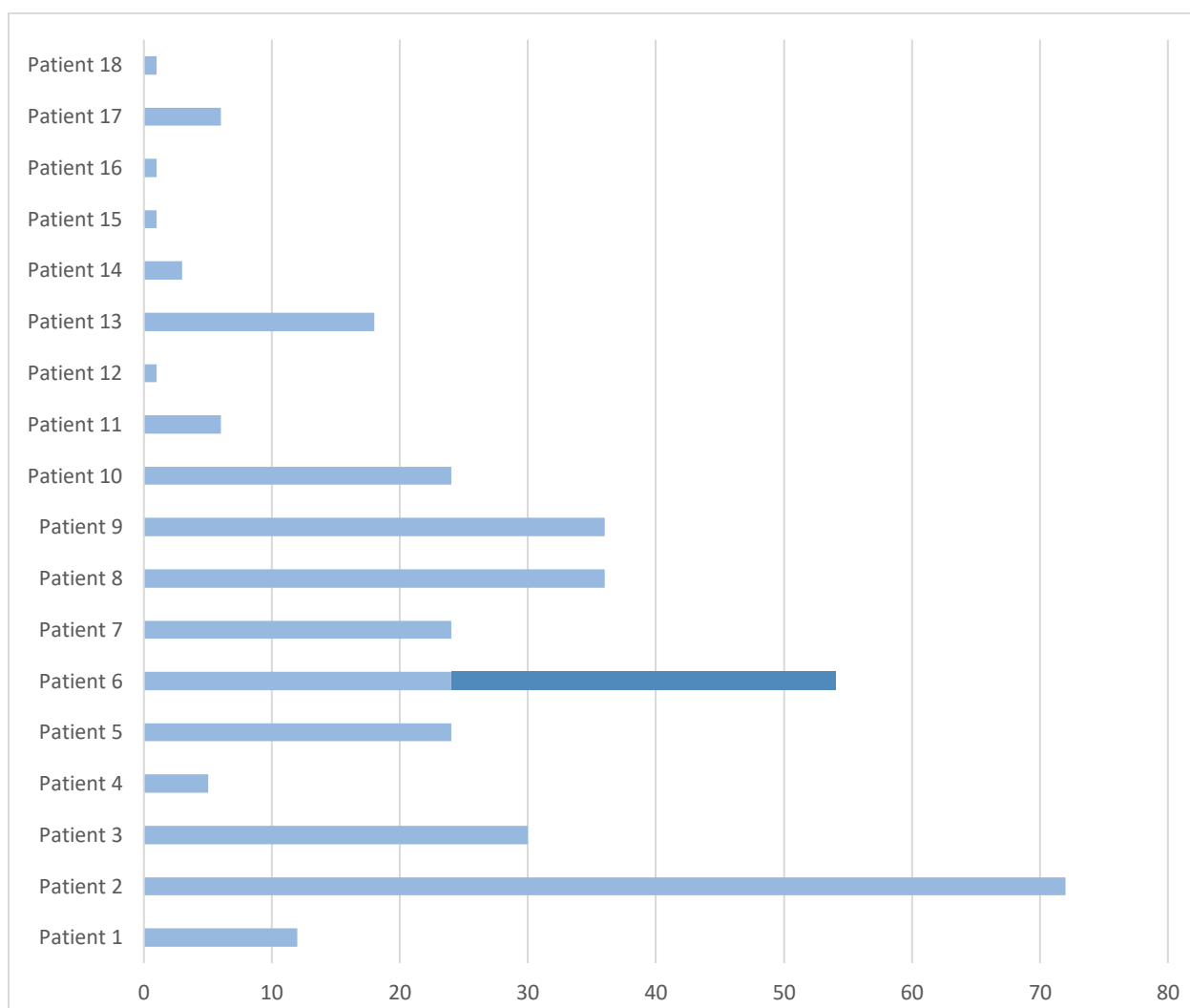


Figure 9 : Délai du report des troubles du contrôle des impulsions (en mois)

Le patient 6 a présenté des troubles du contrôle des impulsions sous bromocriptine puis sous cabergoline.

Le délai d'apparition des troubles n'est pas connu pour 3 patients

Le premier cas d'hypersexualité publié dans la littérature est celui d'une femme de 44 ans, sans antécédent notable, traitée par 75 µg de quinagolide quotidiennement pour un microprolactinome. Plus d'un an après l'initiation du traitement elle consulte en psychiatrie pour un épisode maniaque avec hypersexualité (à type de pensées sexuelles obsédantes) et jeu pathologique ayant entraîné une perte de son travail et des pertes financières estimées à 10 000 € (42).

Depuis, plusieurs cas d'hommes ayant développé une hypersexualité sous agonistes dopaminergiques ont été publiés.

De Sousa et al. (51) ont rapporté le cas de huit hommes pris en charge pour un prolactinome. Au diagnostic, 6 patients avaient un déficit gonadotrope complet, et deux présentaient un déficit partiel. Aucun patient n'avait d'antécédent psychiatrique notable. Les patients étaient traités avec des doses variables de cabergoline (de 0,5 à 1 mg par semaine), bromocriptine (0,625 à 2,5 mg par jour) et/ou quinagolide (75 µg par jour). L'hypersexualité s'était manifestée de différentes façons chez les patients (augmentation de la fréquence des rapports sexuels, consommation de vidéos pornographiques sur internet, pensées sexuelles obsédantes et prostitution).

Deux patients avaient également développé une addiction aux jeux et deux autres avaient débuté une consommation occasionnelle de drogue. Les troubles sont apparus avec des délais variables, allant de quelques jours à 24 mois après le début du traitement par agonistes dopaminergiques. Sept patients avaient normalisé leur taux de testostérone au moment de l'apparition troubles. Il n'y avait aucun taux de testostérone au-delà des normes. Un patient avait présenté des troubles quelques jours après l'initiation du traitement, malgré la persistance d'un déficit gonadotrope. Trois patients ont par la suite bénéficié d'une androgénothérapie substitutive, sans recrudescence de l'hypersexualité. Un patient a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de son prolactinome, avec normalisation de la prolactinémie et restauration de l'eugonadisme dans les suites, sans récurrence des troubles.

De Sousa et al. (51) ont fait l'hypothèse de l'implication de la restauration rapide de l'eugonadisme après un hypogonadisme prolongé dans le développement de l'hypersexualité et ont utilisé le terme de « dopa-testotoxicosis » Ces observations suggèrent cependant plutôt un effet propre des agonistes dopaminergiques.

Il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge des troubles du contrôle des impulsions développés sous agonistes dopaminergiques, ainsi les

stratégies thérapeutiques diffèrent d'un patient à un autre. Le traitement a été arrêté chez dix-sept patients, avec une disparition des troubles pour quatorze d'entre eux, et une diminution de la symptomatologie pour les trois autres. La posologie du traitement a été diminuée dans trois cas avec une régression complète des symptômes pour un patient et partielle pour les deux autres. Un patient a présenté une régression spontanée des troubles après plus de huit années de traitement. La diminution de dose n'a pas été possible chez un patient, qui n'était pas gêné par la symptomatologie (hypersexualité rapportée par son épouse). (Figure 10)

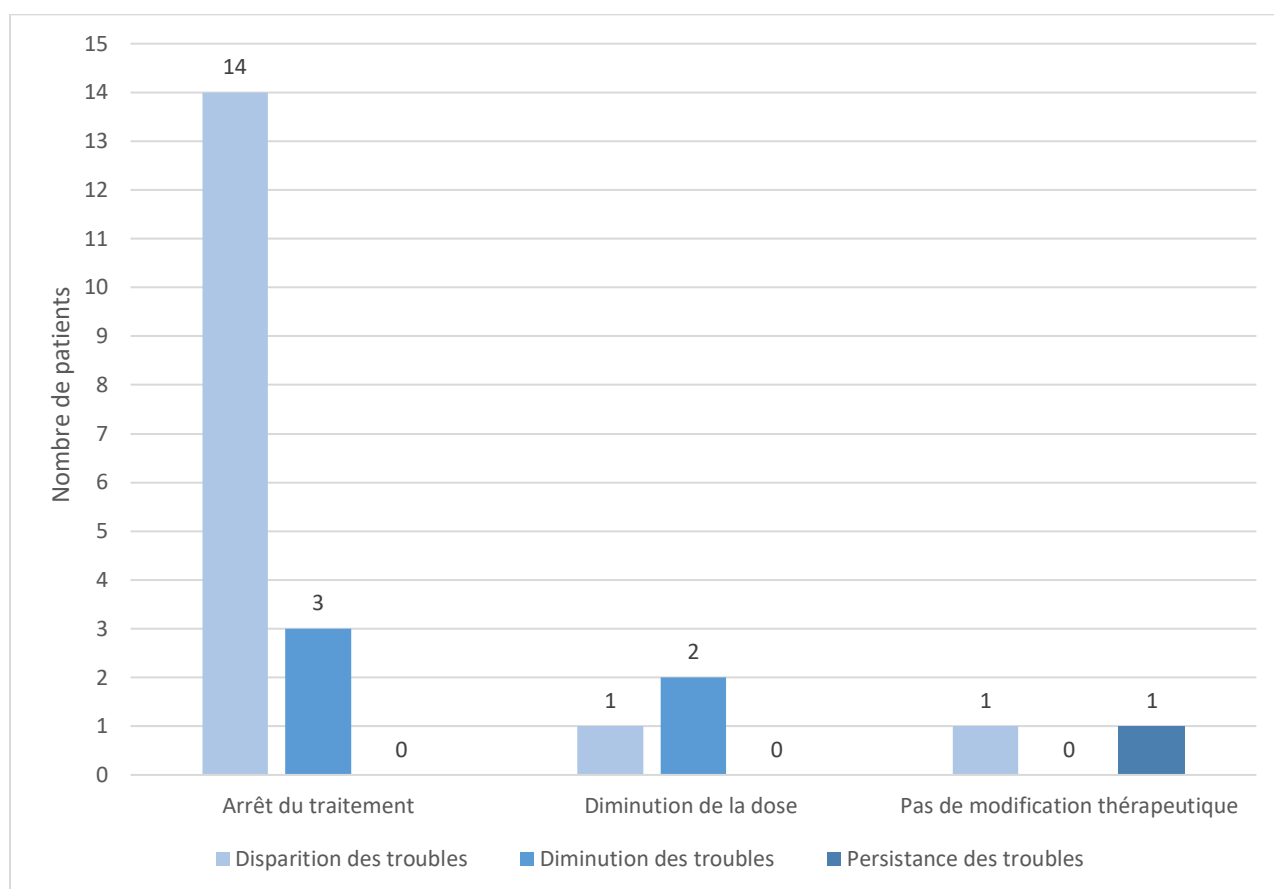


Figure 10 : Évolution des troubles du contrôle des impulsions en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée dans les différents cas publiés

b) Études de prévalence

Il existe quelques études qui se sont intéressées à la prévalence des troubles du contrôle des impulsions survenant sous agonistes dopaminergiques dans les prolactinomes (Tableau 2 : 53–58).

La première étude sur le sujet a été publiée en 2011. Il s'agissait d'une étude transversale évaluant vingt patients traités par agonistes dopaminergiques, principalement pour un macroprolactinome. Deux patients ont développé des troubles du contrôle des impulsions : un homme de 35 ans traité par cabergoline a développé un jeu pathologique et un trouble du comportement alimentaire à type de compulsions alimentaires ; le deuxième patient de 53 ans a présenté une hypersexualité sous bromocriptine (53).

En 2014, Bancos et al. (54) ont mené une étude transversale dont l'objectif était de dépister les troubles du contrôle des impulsions à l'aide de 4 questionnaires validés dans le cadre de la maladie de Parkinson et/ou dans le syndrome des jambes sans repos. Les questionnaires ont été envoyés par voie postale à 200 patients traités pour un prolactinome et à 200 patients pris en charge pour un adénome non sécrétant. Le taux de réponse était faible avec 70 patients dans le groupe « prolactinome » (39,5%) et 77 dans le groupe « adénome non fonctionnel, sans antécédent de traitement par AD » (38%). En cas de détection d'un trouble du contrôle des impulsions par un des questionnaires, un contact téléphonique était pris pour préciser la nature des troubles. Les patients du groupe « prolactinome » devaient être diagnostiqués depuis au moins 12 mois pour participer à l'étude, avoir été ou être toujours traité par AD. La durée médiane de traitement par AD était de 94 mois, allant de 5 à 955 mois. Dans ce groupe, la majorité des patients étaient traités par cabergoline (53%), 29% étaient sous bromocriptine et 18% n'avaient plus de traitement au moment de l'étude. Il n'y avait pas de différence significative entre la prévalence des TCI dans les groupes « prolactinome » (25%) et « adénome non fonctionnel » (17%). Il n'y avait pas de relation entre la molécule utilisée, la dose, la durée de traitement ou un antécédent psychiatrique et le développement des TCI. L'hypersexualité était le TCI le plus rapporté et était significativement plus fréquent dans le groupe « prolactinome » (Tableau 3). Dans l'analyse en sous-groupe, les hommes du groupe « prolactinome » avaient 10 fois plus de risque de développer des TCI que les hommes du groupe « adénome non fonctionnel ».

Tableau 3 : Prévalence des différents types de TCI dans les groupes « prolactinome » et « adénome non fonctionnel » de l'étude de Bancos et al. (54)

	Prolactinome	Adénome non fonctionnel
Jeu pathologique	6,5%	5,7%
Achats compulsifs	5,2%	12,9%
Hypersexualité	13%	2,9%
Punding	9,1%	7,1%

En 2018, Celik et al. (55) ont étudié pendant un an, 25 patients suivis pour un prolactinome, comparés à 31 patients avec un adénome non sécrétant et 32 patients contrôles. Tous les patients traités pour prolactinome ont reçu un traitement par cabergoline, avec des doses allant de 0,25 à 1,25 mg par semaine. Deux patients traités par agonistes dopaminergiques ont développé une hypersexualité (8%). Ces troubles ont été dépistés lors du suivi à 3 mois pour le premier patient et à 12 mois pour le deuxième, avec amélioration de la symptomatologie à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de cas de TCI dans les autres groupes.

En 2019, Dogansen et al. (56) ont mené la plus grande étude transversale sur le sujet. 308 patients avec prolactinome ont été inclus. Les patients devaient être traités par agoniste dopaminergique depuis au moins 3 mois. Le dépistage des troubles était réalisé à l'aide des questionnaires QUIP et BIS-11. La prévalence des troubles du contrôle des impulsions était de 17%, dont 6,5% d'hypersexualité seule (dont 65% d'hommes), 2,9% de compulsions alimentaires (uniquement des femmes), 1% d'achats compulsifs (dont 66% d'hommes), 0,6% de jeu pathologique (autant d'hommes que de femmes) et 5,5% d'association de plusieurs troubles sans que ceux-ci ne soient précisés. Dans cette étude, il y avait significativement plus de troubles du contrôle des impulsions et plus d'hypersexualité chez les hommes et plus de compulsions alimentaires chez les femmes. Parmi les patients ayant développé des troubles du contrôle des impulsions, il y avait significativement plus de consommation de tabac et d'alcool, plus fréquemment des antécédents de jeux d'argent, le taux de prolactine au diagnostic était significativement plus haut, ainsi que le nadir de prolactine à la fin de l'étude. Il n'y avait pas de corrélation avec la molécule et la dose utilisée. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre le risque de développer une hypersexualité et le pourcentage d'élévation de la testostérone.

En 2020, De Sousa et al. (57) ont publié une étude multicentrique comparant 113 patients traités par agonistes dopaminergiques à 99 patients contrôle parmi le personnel médical travaillant dans les centres recruteurs. Le dépistage des troubles du contrôle des impulsions était réalisé à l'aide de 5 questionnaires. En cas de réponse pathologique, un contact téléphonique était pris pour préciser la nature des troubles. Parmi les 113 patients traités par agonistes dopaminergiques, 96,5 % étaient sous cabergoline et 3,5% étaient sous quinagolide. Aucun patient n'était traité par bromocriptine. 61% des patients sous agonistes dopaminergiques ont développé des troubles du contrôle des impulsions, contre 42,4% dans le groupe contrôle ($p < 0,01$). Les troubles les plus fréquemment retrouvés étaient les troubles du comportement alimentaires (27%), suivi de l'hypersexualité et le hobbyisme (22% pour chacun des troubles). Les facteurs de risque identifiés sont le sexe masculin, l'eugonadisme et les antécédents psychiatriques pour l'hypersexualité et l'âge jeune pour les achats compulsifs. Cette étude est la seule à avoir rapporté les troubles « hobbyisme » (préoccupation marquée par une activité spécifique) et « walkabout » (errance excessive à pied ou en voiture), dont le caractère pathologique est difficile à affirmer. La prévalence des TCI dans le groupe « contrôle » est plus élevée que dans toutes les autres études réalisées. Ceci peut être dû au manque de spécificité du questionnaire QUIP-S qui est un questionnaire de dépistage rapide des TCI utilisé dans la maladie de Parkinson.

La dernière étude publiée sur le sujet est celle de Ozkaya et al. (58). Elle a comparé 40 patients traités pour une acromégalie, 40 patients traités pour un prolactinome et 38 patients avec un adénome non sécrétant. Les patients suivis pour un prolactinome et une acromégalie étaient traités par cabergoline depuis au moins 6 mois. Les troubles du contrôle des impulsions ont été dépistés à l'aide 4 questionnaires. Les patients présentant une suspicion de trouble du contrôle des impulsions étaient alors contactés par les investigateurs et, si la suspicion se confirmait, ils étaient adressés à un psychiatre afin de confirmer le diagnostic. Parmi les 40 patients traités pour une acromégalie, 34 recevaient un analogue de la somatostatine et de la cabergoline, 5 recevaient un analogue de la somatostatine, du pegvisomant et de la cabergoline et 1 patient recevait du pegvisomant et de la cabergoline. La dose cumulée et la dose mensuelle de cabergoline utilisée était

significativement plus élevée dans le groupe « acromégalie ». Aucun trouble du contrôle des impulsions n'a été diagnostiqué dans le groupe « adénome non sécrétant ». Deux cas ont été diagnostiqués dans le groupe « acromégalie » (soit une prévalence de 5%), il s'agissait de deux cas d'achats pathologiques. Trois cas ont été diagnostiqués dans le groupe « prolactinome » (soit une prévalence de 7,5%), il s'agissait de 2 cas d'achats pathologiques et d'un cas d'hypersexualité. Il n'y avait pas de différence significative concernant la prévalence des troubles du contrôle des impulsions entre les groupes « acromégalie » et « prolactinome ».

Les objectifs de cette thèse sont :

- De décrire une population de patients lillois ayant présenté ces troubles
- De mettre en place un protocole permettant le dépistage des troubles du contrôle des impulsions au cours du suivi des patients traités pour un prolactinome
- De définir une stratégie thérapeutique à adopter en cas de survenue de ces troubles puisqu'il n'existe pas, à ce jour, de recommandations concernant la prise en charge des patients présentant des troubles du contrôle des impulsions apparus sous agoniste dopaminergique.

Tableau 2 : Études de prévalence publiées

Études	Effectifs	Questionnaires	Prévalence des TCI (%)	Prévalence selon le type de TCI (%)							
				HS	JP	AC	TCA	P	H	AM	W
(53)	20 PRL	MIDI	10	5	5	0	5	/	/	/	/
(54)	77 PRL, 70 ANF	MIDI, SOGS, modified HS et P questionnaires	25	13	6	5	/	9	/	/	/
(55)	25 PRL, 32 CS, 31 ANF	MIDI, BIS-11, SCL-90-R, BDI, BAI	8	8	0	0	/	0	0	/	/
(56)	308 PRL	Modified QUIP, BIS-11	17	10	3	5	6		/	/	/
(57)	113 PRL, 99 CS	QUIP-S, HBI, HBCS, DASS21, SDRS5	61	22	6	16	27	19	22	5	8
(58)	40 AMG, 40 PRL, 38 ANF	MIDI, SCL-90-R, BDI, BAI	6	1	0	5	0	/	/	/	/

Abréviations : / : non testé ; AC : Achats Compulsifs ; AM : Addiction Médicamenteuse ; AMG : Acromégalie ; ANF : Adénome Non Fonctionnel ; BAI Beck Anxiety Inventory ; BDI : Beck Depression Inventory ; BIS-11 : Barratt Impulsivness Scale ; CS : Contrôles Sains ; DASS21 : Depression, Anxiety and Stress Scale ; H : Hobbyisme ; HBCS : Hypersexual Behavior Consequences Scale ; HS : Hypersexualité ; JP : Jeu Pathologique ; MIDI : Minnesota Impulse Disorders Interview ; P : Punding ; PRL : Prolactinome ; QUIP : Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease ; SDRS5 : Socially Desirable Response Set 5-item Survey ; SCL-90-R : Symptom Checklist-90-R ; SOGS : South Oaks Gambling Screen ; TCA : Trouble du Comportement Alimentaire ; TCI : Trouble du Contrôle des Impulsions ; W : Walkabout

Description de la population lilloise

A. Méthode

1. Patients

La population étudiée est constituée de patients suivis dans les services d'Endocrinologie-Diabétologie du CHRU de Lille ou du CH de Valenciennes ayant présenté des TCI sous agonistes dopaminergiques. Ces patients étaient traités pour un adénome hypophysaire.

2. Recueil des données

Les informations concernant les patients, le traitement et les effets indésirables ont été recueillis dans les dossiers médicaux et par interrogatoire.

Plusieurs données ont été recueillies (Tableau 4)

Données épidémiologiques	Données diagnostiques	Effets indésirables
Sexe Âge Statut marital Antécédents psychiatriques Consommation d'alcool Tabagisme	Taille de l'adénome Sécrétion(s) de l'adénome Déficit anté-hypophysaire	Nature du trouble Molécule Posologie Délai d'apparition Modification thérapeutique proposée Évolution du trouble après modification thérapeutique Autres effets indésirables associés

Tableau 4 : Ensemble des données collectées

Tableau 5 : Tableaux des résultats des patients

Abréviations : BED : Binge Eating Disorder ; BRC : Bromocriptine ; CAB : cabergoline ; Def gonado : Déficit gonadotrope ; HS : Hypersexualité ; Macro : Macroadénome ; Micro : Microadénome ; NC : Non connu ; QNG : Quinagolide

Cas	Sexe (F/H) ; âge (ans)	Sécrétion ; Taille	Def gonado (O/N)	Molécule ; dose ; délai	Effet indésirable	Évolution
1	M ; 58	PRL ; Macro	O	CAB ; 2,5 mg/sem ; < 1 mois	Jeu pathologique, BED, Achats compulsifs	Passage sous BRC ; Disparition
2	F ; 52	GH-PRL ; Macro	O	QNG ; 75µg/J ; 2 mois	Achats compulsifs ; Irritabilité	Arrêt QNG et chirurgie ; Disparition
3	F ; 25	PRL ; Macro	NC	CAB ; 1 mg/sem ; 4 mois	Irritabilité	Passage sous QNG ; Disparition
4	H ; 32	PRL ; Macro	N	CAB ; 1 mg/sem ; 3 mois	Irritabilité	Diminution posologie ; Diminution symptômes
				QNG ; 75 µg/J ; < 1 mois	Irritabilité ; addiction à l'alcool	Arrêt et chirurgie ; Disparition
5	H ; 61	PRL ; Macro	N	CAB 1 mg/sem ; 12 mois	Irritabilité ; Impulsivité	Passage sous QNG ; Persistance
				QNG 75 µg/J	Irritabilité ; Impulsivité	Diminution QNG ; Persistance
6	H ; 62	PRL ; Macro	O	QNG 150 µg/J ; 3 ans	Irritabilité	Passage sous CAB ; Disparition en 2 semaines
7	F ; 54	GH-PRL ; Micro	N	QNG 150 µg/J ; 4 ans	Irritabilité	Passage sous CAB ; Disparition
8	H ; 46	PRL ; Macro	O	QNG 225 µg/J ; 4 mois	Irritabilité	Diminution QNG puis passage sous CAB ; Persistance Disparition sous BRC
9	F ; 61	GH ; Micro	N	CAB 1,75 mg/sem ; 3 mois	Irritabilité ; Majoration dépression	Diminution CAB ; Disparition

10	H ; 38	PRL ; Macro	O	QNG 225 µg/J ; 6 mois	Irritabilité ; HS	Passage sous CAB ; Disparition
11	H ; 65	PRL ; Macro	O	CAB ; variable ; < 12 mois QNG ; variable	Irritabilité ; HS	Passage sous CAB ; Persistance Diminution dose CAB ; Diminution
12	H ; 55	PRL ; Macro	O	CAB 2 mg/sem ; 5 mois	Irritabilité HS	Diminution CAB ; Disparition
13	H ; 66	PRL ; Macro	O	QNG 300 µg/jour ; 3 mois	Irritabilité	Diminution QNG ; Disparition
14	F ; 33	PRL ; Micro	O	CAB 0,25 mg/sem ; < 1 mois	HS	Régression spontanée
15	H ; 53	PRL ; Macro	O	QNG 225 µg/J ; 6 mois	HS	Passage sous CAB ; Disparition
16	F ; 44	PRL ; Macro	O	QNG 75 µg/J ; 6 mois	HS	Passage sous BRC ; Disparition
17	F ; 57	GH ; Macro	N	CAB 0,5 mg/sem ; 8 semaines	HS	Passage sous QNG, Diminution
18	H ; 38	PRL ; Macro	O	CAB 1 mg/sem ; 3 mois	HS	Diminution CAB + Psychothérapie ; Disparition
19	F ; 49	TSH ; Macro	N	CAB 0,5 mg/sem ; 6 mois	Irritabilité ; Hallucinations visuelles	Arrêt CAB ; Disparition
20	H ; 30	PRL ; Macro	O	CAB 1,5 mg/sem ; 10 mois	Irritabilité	Diminution CAB ; Diminution puis Passage sous QNG ; Disparition
21	F ; 33	PRL ; Macro	O	CAB 0,5 mg/sem ; < 12 mois	Irritabilité	Diminution CAB ; Diminution
22	F ; 54	PRL ; Micro	O	CAB 0,25 mg/sem ; < 3 mois	Irritabilité	Régression spontanée

B. Résultats

1. Résultats généraux

Vingt-deux patients ont rapporté des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques (Tableau 5). Il y avait 12 hommes (55%) et 10 femmes (45%). L'âge médian était de 52,5 ans. Quatorze patients vivaient en couple (64%). La majorité des patients ne présentaient pas d'antécédent psychiatrique notable (82%). Parmi les quatre patients qui présentaient des antécédents psychiatriques, un patient était traité par anxiolytiques pour un trouble anxieux, un patient présentait un trouble anxio-dépressif traité par anxiolytiques et inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS), une patiente était traitée par ISRS pour un trouble dépressif ancien et la dernière patiente était traitée par lithium et neuroleptiques pour un trouble bipolaire avec antécédent d'épisode psychotique à type de bouffées délirantes aiguës. La consommation d'alcool était difficile à préciser en l'absence d'outil objectif. La majorité des patients ne rapportait pas de consommation d'alcool (72%) ou de tabac (86%) (Figures 9 et 10).

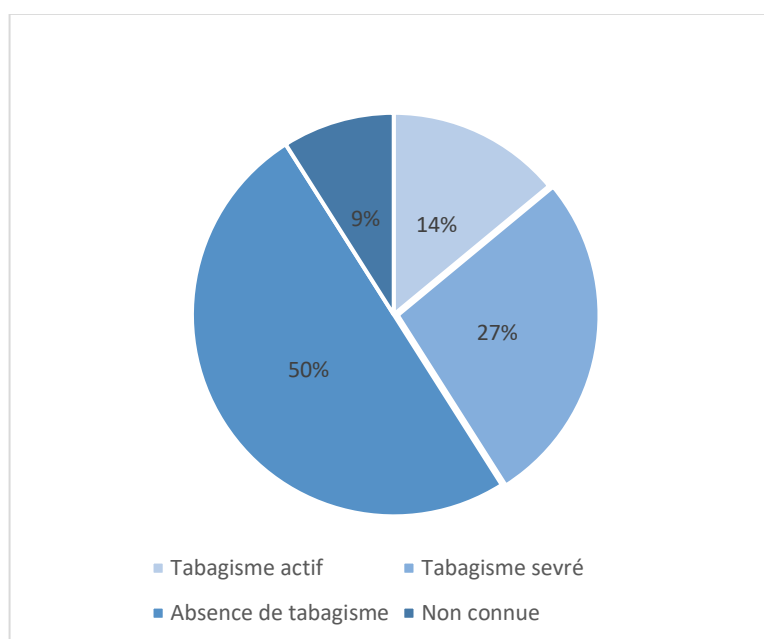


Figure 9 : Consommation tabagique

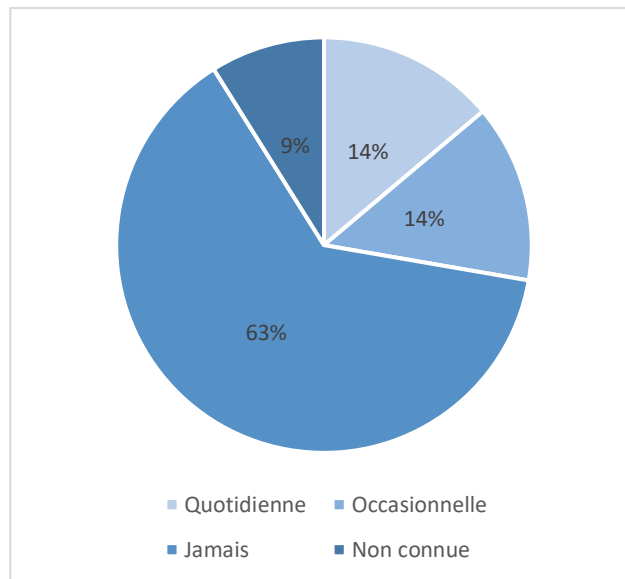


Figure 10 : Consommation éthylique

Tous les patients de notre cohorte étaient traités pour un adénome hypophysaire.

Parmi les vingt-deux patients, Dix-huit présentaient un macroadénome (82%).

La majorité des adénomes avait une sécrétion unique de PRL (77%). Deux adénomes avaient une co-sécrétion de GH et de PRL. Deux patients étaient traités par agonistes dopaminergiques dans le cadre d'une acromégalie et un patient pour un adénome thyroïdote (Figure 11).

Le déficit gonadotrope était défini par une atteinte du bilan gonadotrope ou par l'irrégularité des cycles menstruels, voire une aménorrhée chez les femmes.

Quinze patients présentaient un déficit gonadotrope au moment du diagnostic (68%), dont dix hommes et cinq femmes. Une patiente était sous contraception œstro-progestative au moment du bilan, rendant le bilan gonadotrope ininterprétable (Figure 12).

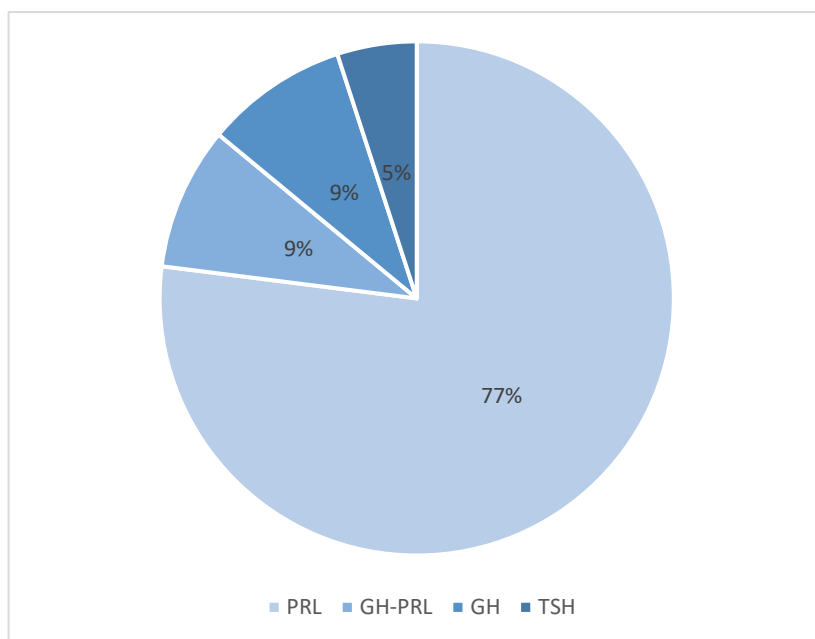


Figure 11 : Sécration des adénomes

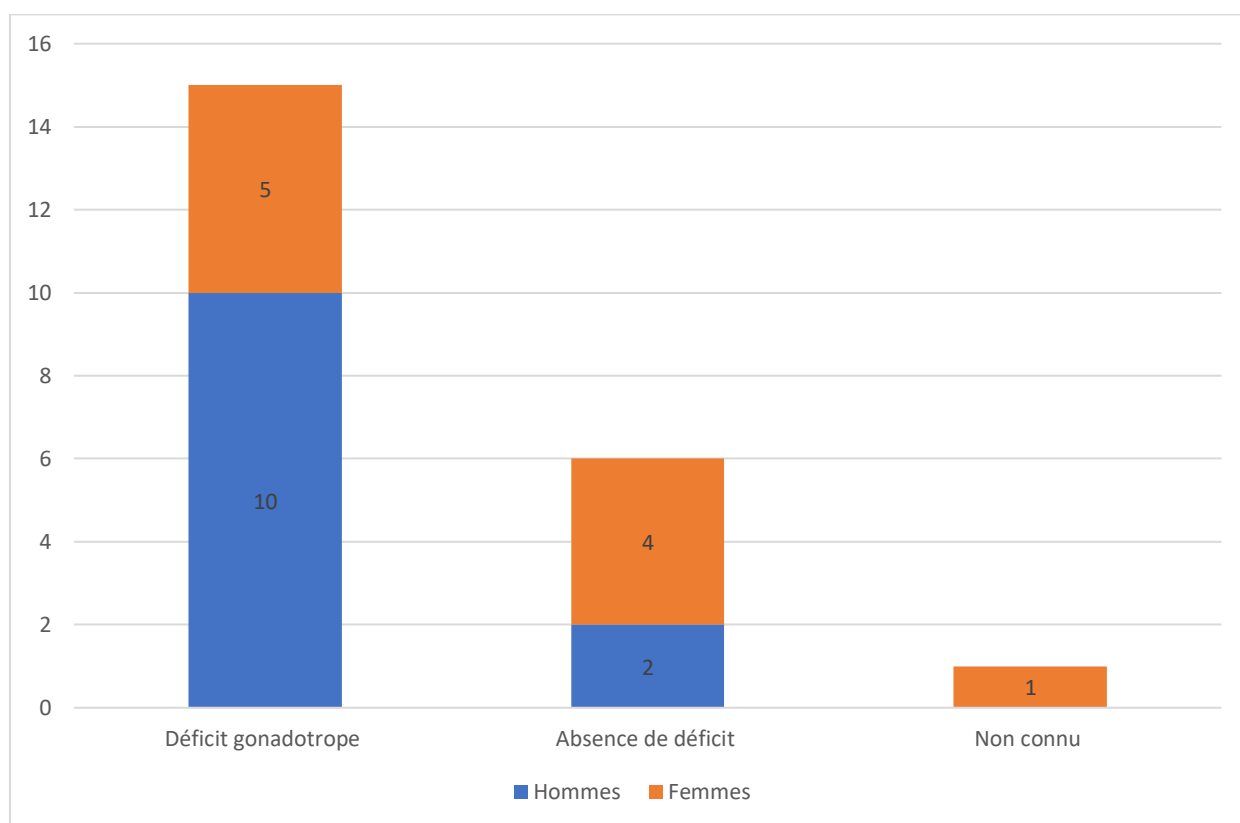


Figure 12 : Proportion des patients avec déficit gonadotrope au moment du diagnostic d'adénome hypophysaire

Parmi les troubles du contrôle des impulsions déclarés, on retrouve par ordre de fréquence (Figure 13) :

- L'irritabilité marquée avec ou sans accès de colère (73%)
- L'hypersexualité (36%)
- Les achats compulsifs (9%)
- Le jeu pathologique (5%)
- Les accès hyperphagiques (5%)

Deux patientes ont rapporté des effets indésirables psychiatriques qui n'étaient pas des TCI mais une majoration des troubles de l'humeur pour l'une et des hallucinations visuelles pour l'autre.

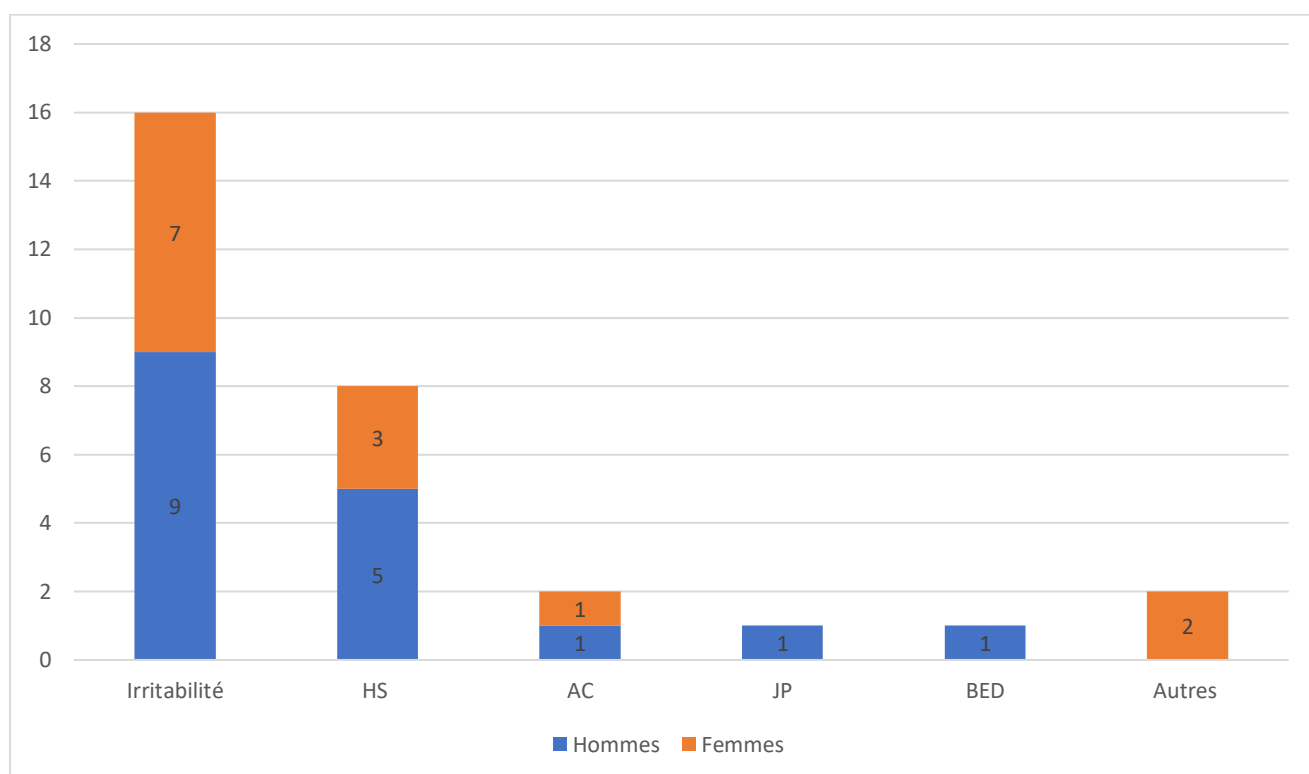


Figure 13 : Nombres de cas en fonction du type de TCI

Abréviations : AC : Achats Compulsifs ; BED : Binge Eating Disorder; HS: Hypersexualité; JP: Jeu Pathologique

Parmi ces 22 patients, 8 ont déclaré plusieurs troubles associés (Figure 14).

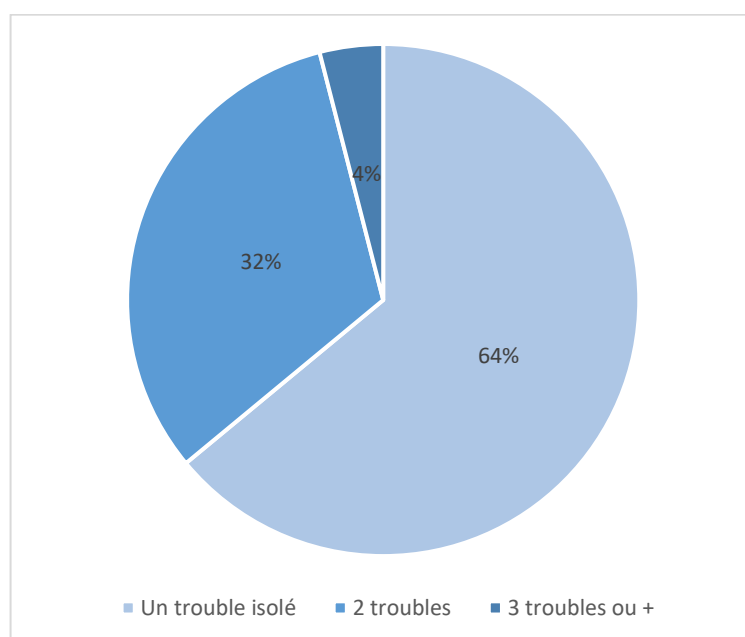


Figure 14 : Nombre de TCI déclarés

Parmi les 22 patients, 9 ont présenté d'autres effets indésirables des AD (Figures 15 et 16).

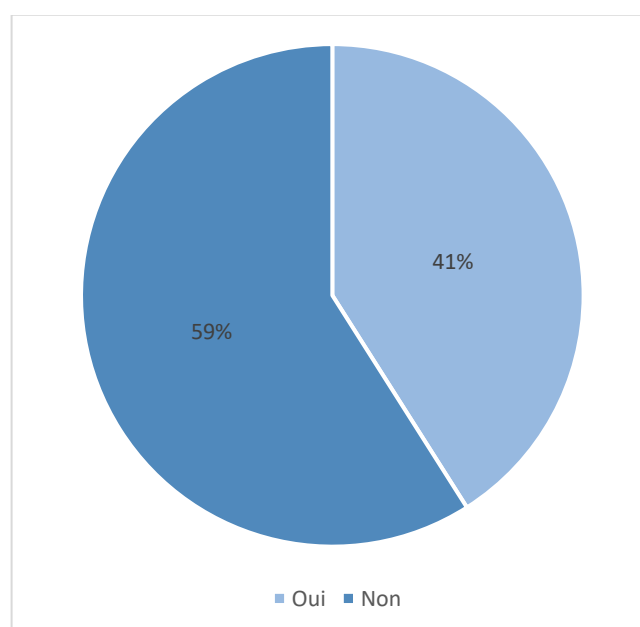


Figure 15 : Proportion de patients ayant présenté d'autres effets indésirables

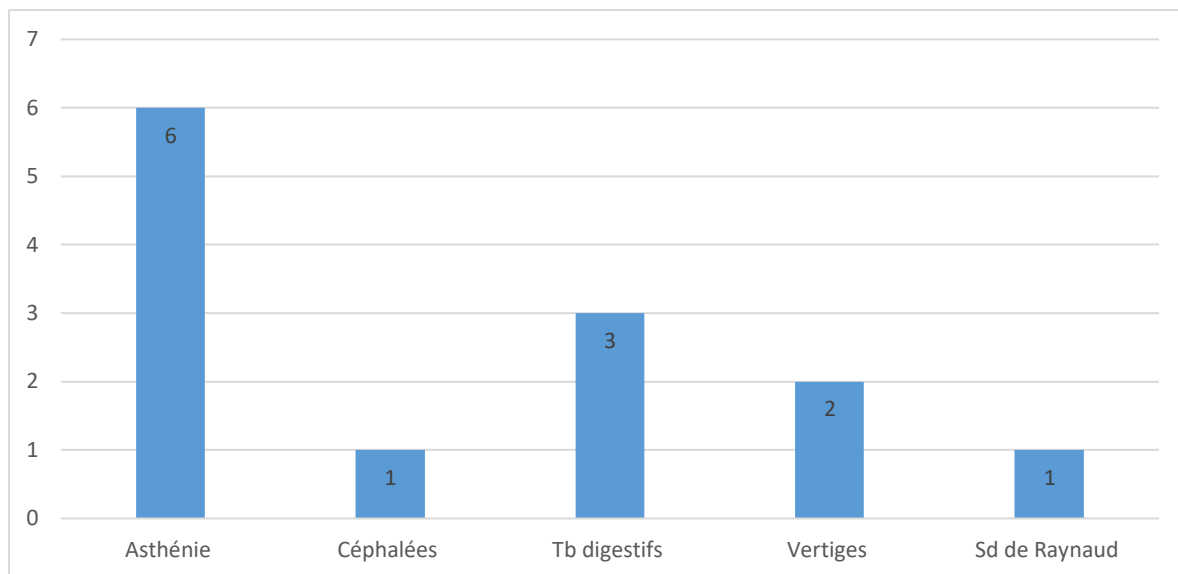


Figure 16 : Nombres de cas d'autres effets indésirables survenus sous AD

2. Cas d'irritabilité, d'agressivité et accès de colère

Seize patients ont rapporté une irritabilité excessive sous AD, avec accès de colère. Ces effets indésirables étaient exprimés soit par le patient lui-même soit par son entourage. Les manifestations étaient variables, avec parfois des accès de colère difficilement contrôlable, avec des conséquences dans le domaine personnel et professionnel. L'âge médian de ces patients était de 53 ans. Parmi les seize patients, il y avait neuf hommes et sept femmes.

Neuf patients ont rapporté une irritabilité marquée seule. Trois patients ont présenté une irritabilité marquée, associée à une hypersexualité. Une patiente a présenté une irritabilité avec accès de colère et des achats compulsifs. Un patient a remarqué une irritabilité accrue et a développé une addiction à l'alcool. Une patiente a présenté une irritabilité associée à des hallucinations visuelles survenant dans la nuit suivant la prise du traitement. Une patiente se sentait plus irritable et a constaté une recrudescence des symptômes dépressifs à l'introduction du traitement, malgré un traitement par ISRS.

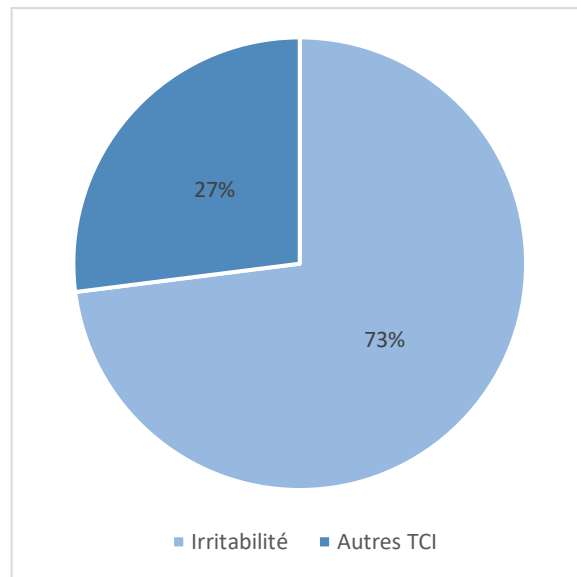


Figure 17 : Proportion d'irritabilité pathologique dans les TCI rapportés

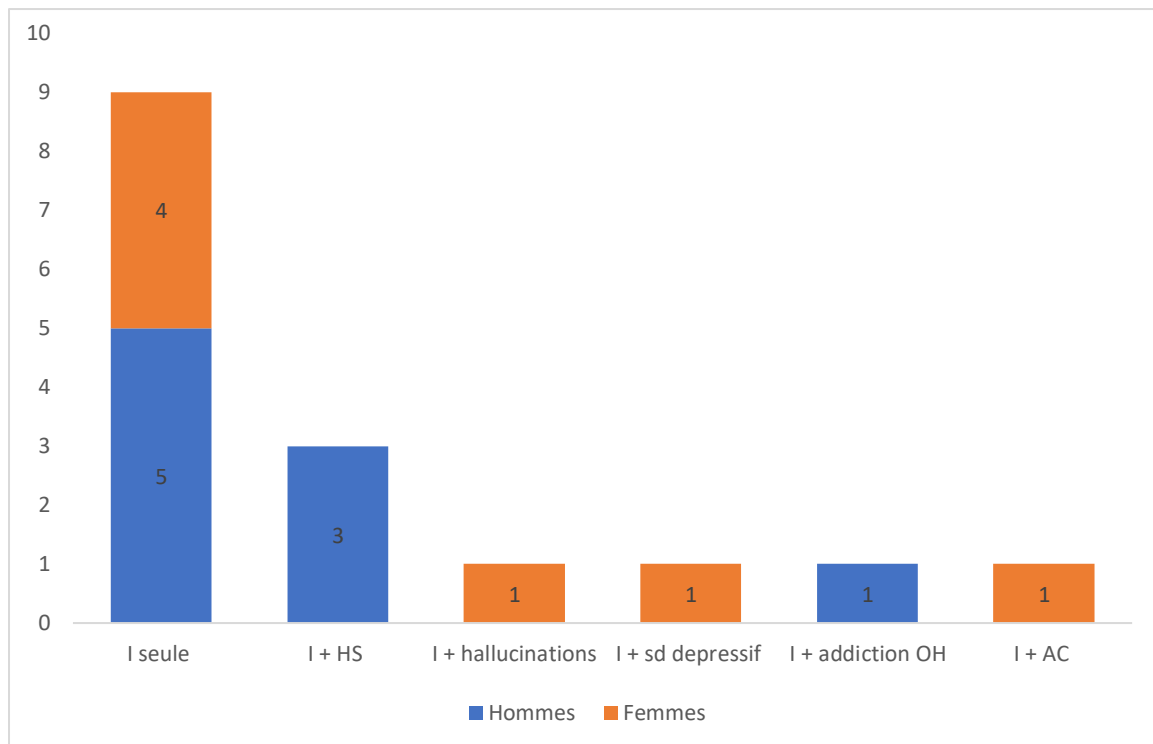


Figure 18 : Troubles rapportés par les patients ayant présenté une irritabilité pathologique et répartition en fonction du sexe

Abréviations : AC : achats compulsifs ; HS : Hypersexualité ; I : Irritabilité ; OH : Alcool ; Sd : Syndrome

Parmi les seize patients ayant rapporté une irritabilité excessive, sept étaient traités par CAB, 6 par QNG et 3 patients ont rapporté ce trouble sous les deux molécules

utilisées successivement (CAB et QNG). Aucun patient n'était traité par BRC (Figure 19).

Les doses utilisées variaient de 0,25 à 2 mg par semaine pour la CAB et de 75 à 300 µg par jour pour le QNG (Figures 20 et 21). Parmi ces 16 patients, 7 étaient traités par de faibles doses d'AD (QNG ≤ 75 µg par jour ou CAB ≤ 1 mg par semaine).

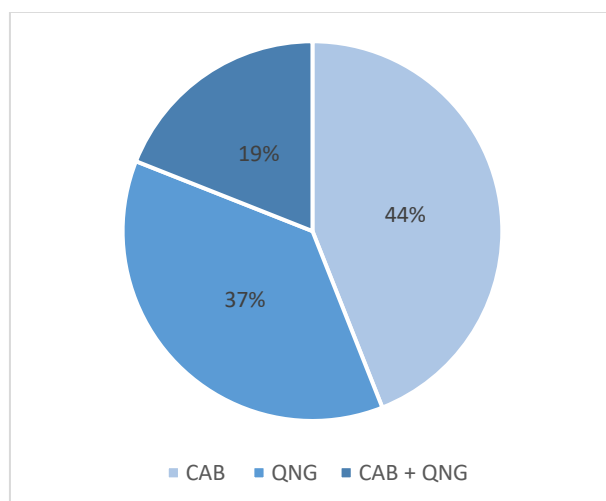


Figure 19 : Molécule utilisée à la survenue du TCI à type d'irritabilité

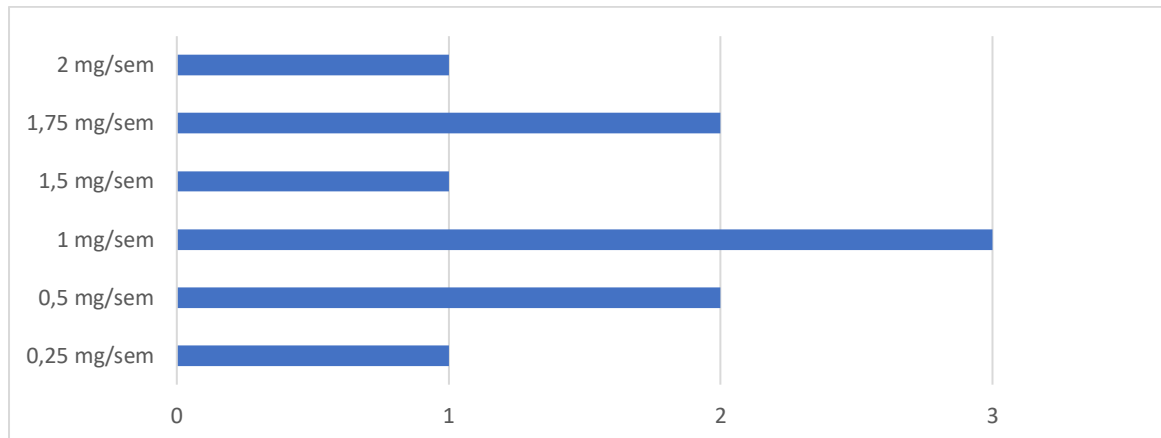


Figure 20 : Nombre de patients par dose de CAB reçue

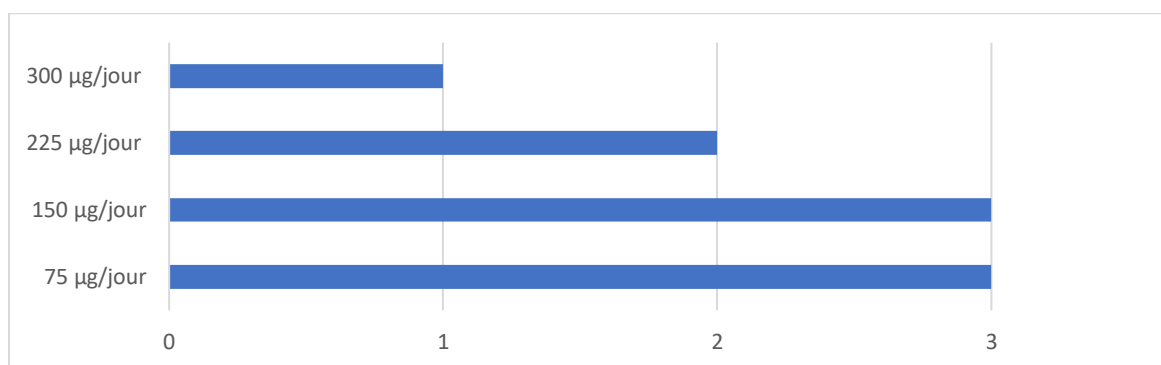


Figure 21 : Nombre de patients par dose de QNG reçue

Les effets indésirables ont été rapporté par le patient ou par son entourage dans des délais allant de moins d'un mois à 4 ans. Le délai moyen de déclaration de l'irritabilité accrue était de 10,8 mois. Le délai médian était de 5,5 mois. Parmi les 16 patients, 9 ont rapporté l'irritabilité dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement (Figure 22).

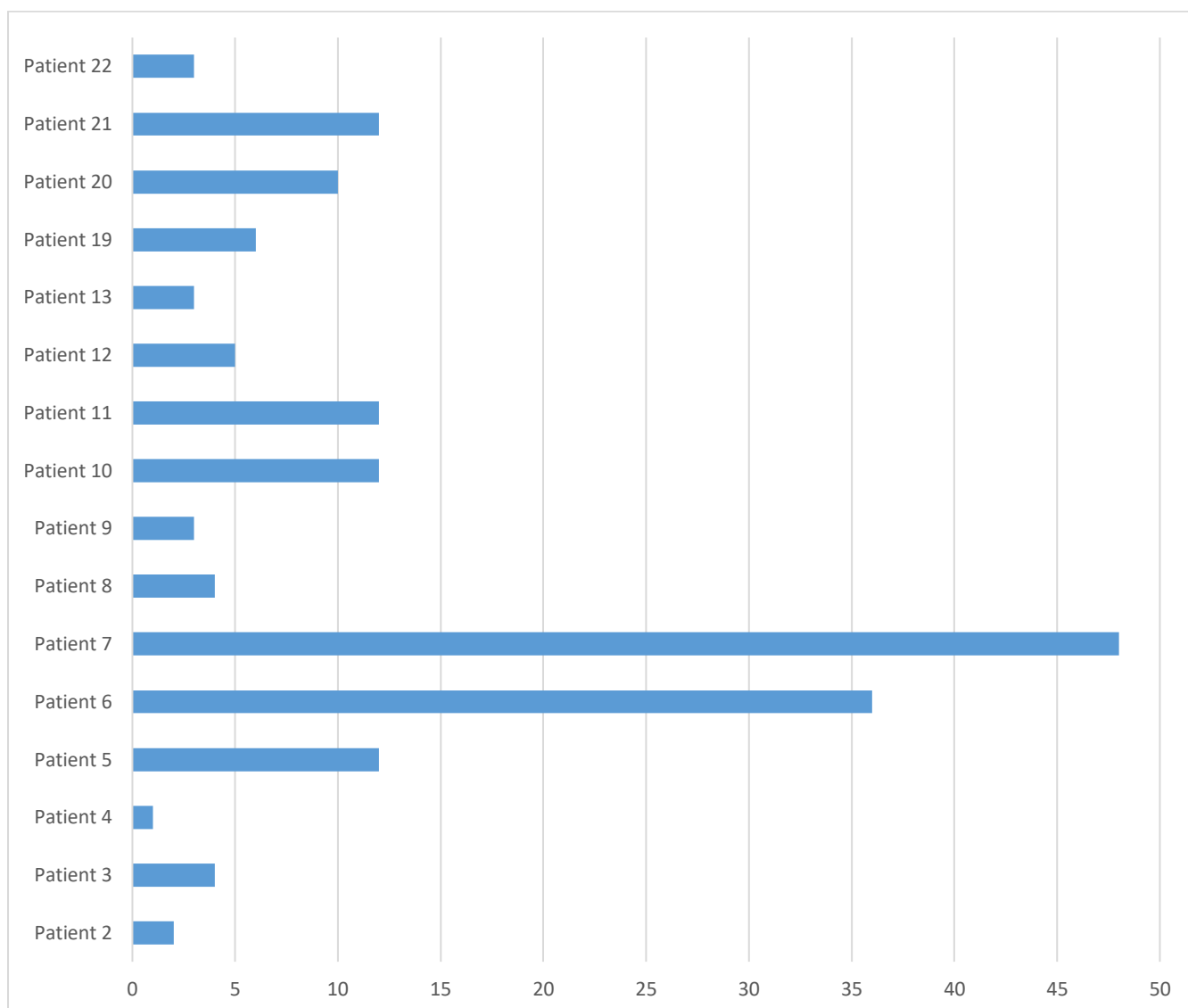


Figure 22 : Délai de déclaration des TCI à type d'irritabilité sous AD (en mois).

3. Cas d'hypersexualité

Huit patients ont rapporté une hypersexualité sous AD, dont 5 hommes et 3 femmes (Figure 23). Cinq patients présentaient une hypersexualité isolée et trois hommes

déploraient une hypersexualité associée à une irritabilité accrue. Les patients étaient âgés de 33 à 65 ans, avec un âge médian de 48,5 ans.

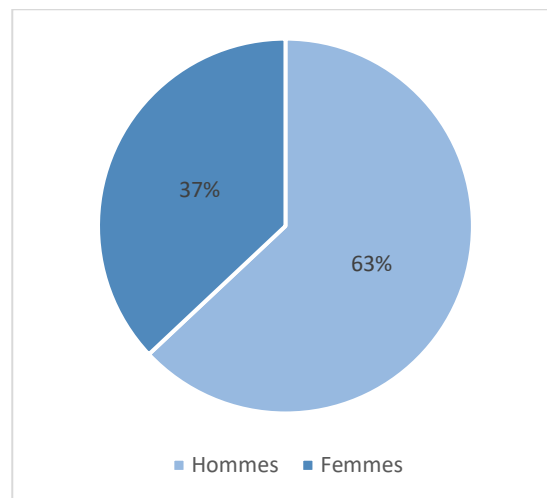


Figure 23 : Hypersexualité et genre

Les 5 hommes étaient traités pour des macroprolactinomes, compliqués d'un déficit gonadotrope, au moins partiel, au moment du diagnostic.

Parmi les 5 patients, un patient était traité par ANDROTARDYL 250 mg toutes les 3 semaines au moment de la survenue des TCI, avec une testostéronémie normale à 5,2 ng/ml. Pour les 4 autres patients, on observait une récupération spontanée de l'axe gonadotrope après correction de l'hyperprolactinémie (Figure 24).

Le patient 11 a, à 3 mois de l'initiation du traitement eu une testostéronémie au-delà des valeurs normales du laboratoire (15,1 ng/ml), sans explication retrouvée.

Cependant, l'hypersexualité s'est développée après un retour de la testostéronémie dans les valeurs normales du laboratoire. Le trouble a persisté après diminution de la posologie, réascension de la PRL et malgré une diminution progressive de la testostéronémie.

Les patients 10 et 12 ont développé une hypersexualité alors que le déficit gonadotrope persistait (Figure 24).

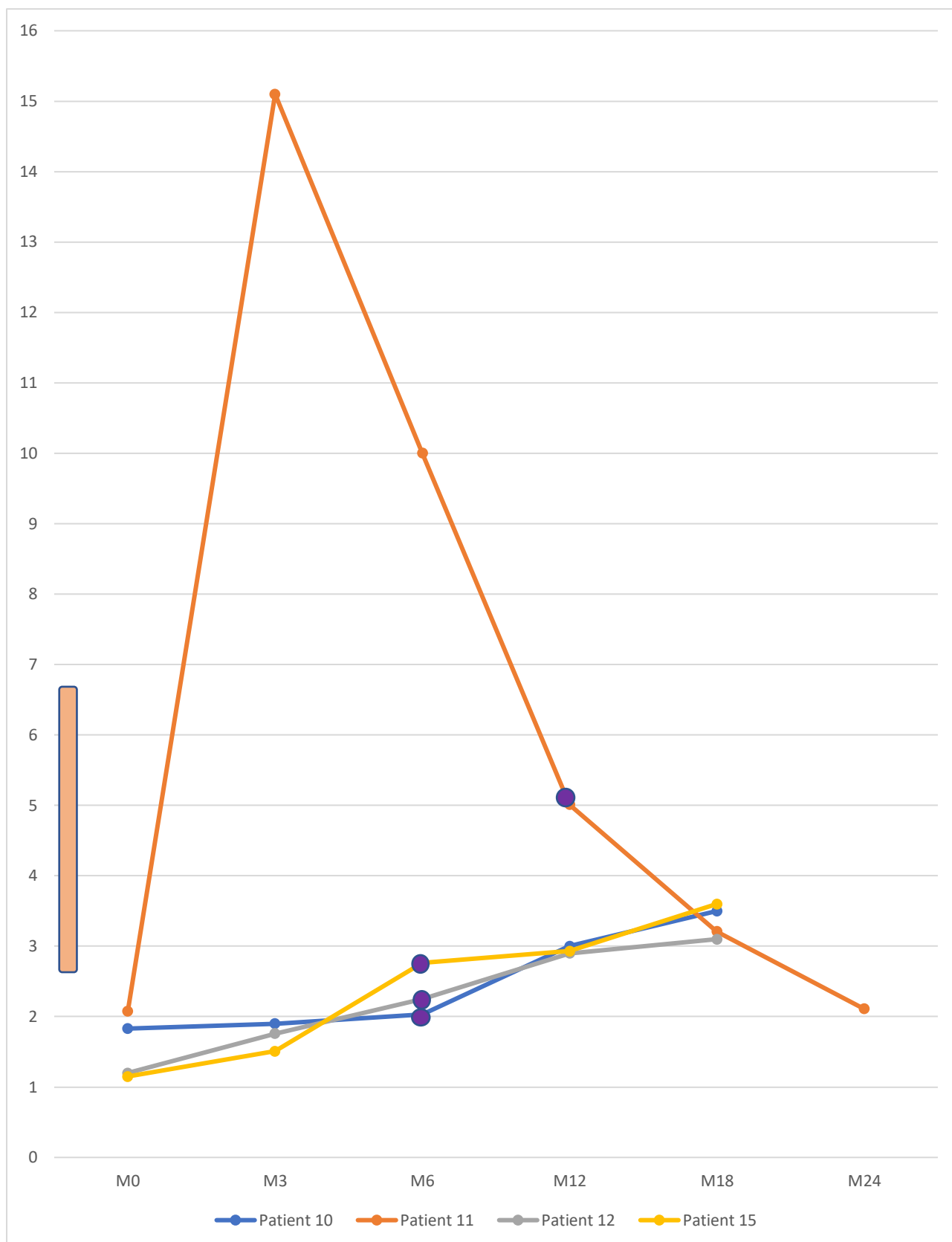


Figure 24 : Évolution du taux de testostérone chez les patients ayant présenté une hypersexualité
 L'encadré orange représente les valeurs normales de testostéronémie.
 Les cercles violets indiquent le moment où l'hypersexualité a été rapportée par les patients

Parmi les 3 femmes, 2 présentaient un macroprolactinome et une un microprolactinome. Une patiente était ménopausée, les autres présentaient un déficit gonadotrope avec oligo-spanioménorrhée.

Il y avait autant de patients traités par CAB que par QNG. Deux patients ont présenté de symptômes sous CAB et sous QNG (Figure 25). Aucun patient n'était traité par BRC. Les doses utilisées variaient de 0,25 mg à 2 mg par semaine pour la CAB et de 75 à 225 µg par jour pour le QNG.

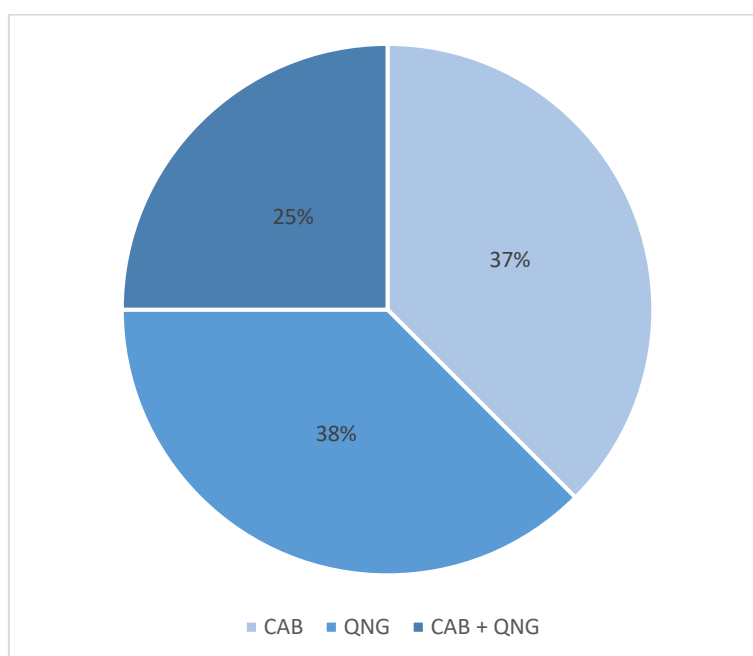


Figure 25 : Molécule utilisée au moment de la survenue de l'hypersexualité

Le délai de déclaration du TCI allait de moins de 1 à 12 mois, avec un délai médian de 5,5 mois (Figure 26).

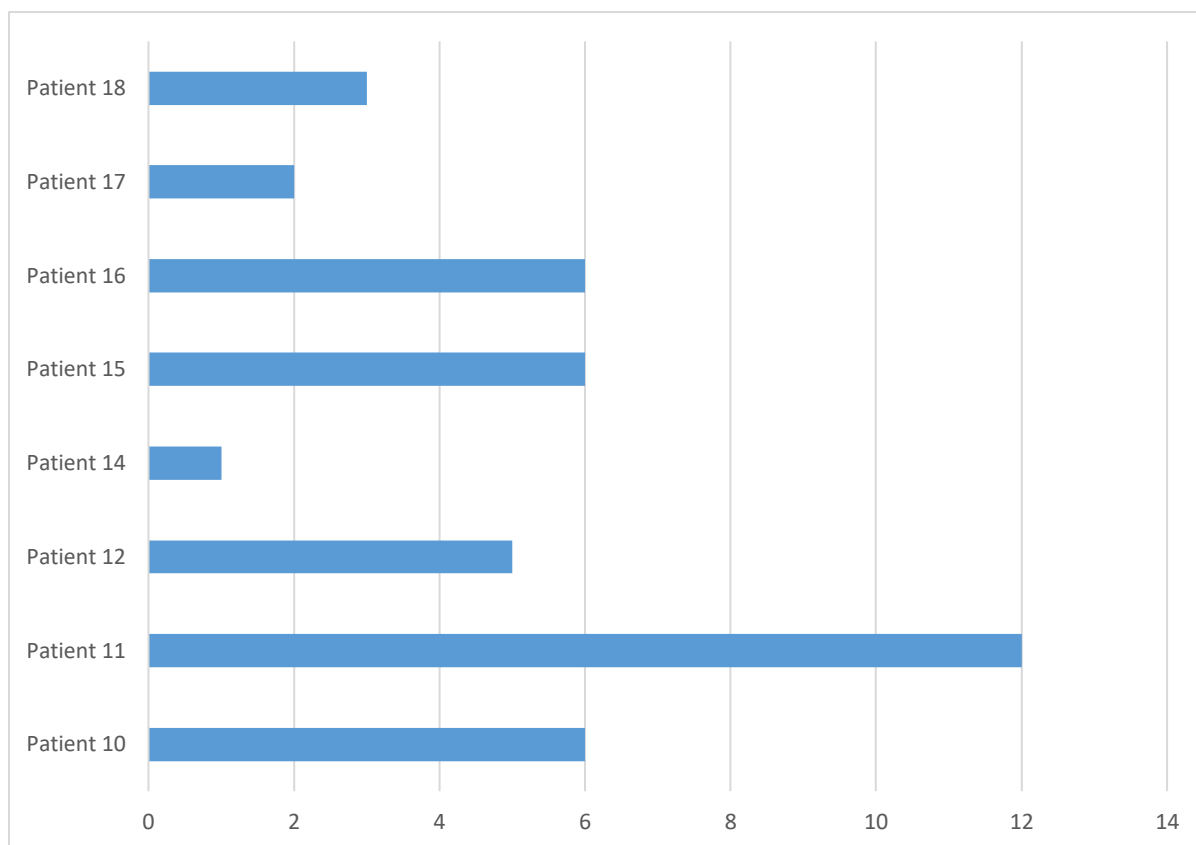


Figure 26 : Délai de survenue de l'hypersexualité (en mois)

4. Autres troubles

Le patient 1 a développé une addiction aux jeux d'argent en ligne. Ce trouble a été rapporté à son endocrinologue référente au cours du suivi au bout de 6 mois (Figure 29). Rétrospectivement, nous avons appris que ce trouble s'était développé dès les premières semaines de prise de la CAB. A l'interrogatoire nous avons appris que le patient présentait également une tendance aux accès hyperphagique, avec la prise rapide de 5 kg et quelques épisodes d'achats compulsifs. Ces troubles se sont développés de façon contemporaine mais avaient moins inquiété le patient.

La patiente 2 a consulté son endocrinologue référente pour apparition d'achats compulsifs sous QNG, 2 mois après l'initiation du traitement (Figure 27). A

l'interrogatoire, la patiente rapportait également une irritabilité plus marquée avec accès de colère dont s'étaient plaint son entourage familial et professionnel.

Le patient 4 a développé une irritabilité pathologique avec accès de colère moins d'un mois après l'introduction du QNG à 75 µg par jour (Figure 27). Ces troubles ont amené le patient à diminuer de lui-même la posologie du QNG, entraînant une réascension de la PRL à 3 mois. Devant ces symptômes, le QNG a été remplacé par la CAB à 1 mg par semaine. Trois mois après le changement de molécule, l'irritabilité est réapparue et le patient s'est plaint d'une addiction à l'alcool (sans notion de consommation éthylique antérieure). Après diminution de la posologie à 0,5 mg par semaine, la symptomatologie s'est améliorée avec diminution de l'irritabilité et un arrêt de la consommation éthylique en quelques semaines. Après un an de traitement par CAB à 0,5 mg par semaine, la symptomatologie est réapparue, motivant une prise en charge chirurgicale du prolactinome. L'exérèse a été complète et, à 5 ans de la chirurgie, il n'y a pas eu de nécessité de réintroduire d'AD.

La patiente 9 a rapporté une exacerbation de ces symptômes dépressifs apparue rapidement après l'initiation du traitement par CAB, alors qu'elle était traitée et stabilisée sur le plan thymique depuis plusieurs années grâce à un traitement par ISRS. Il existait également une irritabilité plus marquée.

La patiente 19 ne présentait aucun antécédent psychiatrique notable et rapporté, lors de la consultation de suivi à 6 mois (Figure 27), l'apparition d'hallucinations visuelles dans la nuit suivant la prise du traitement par CAB. Il n'y avait pas d'épisodes hallucinatoires les autres jours de la semaine. La patiente présentait également une irritabilité plus marquée.

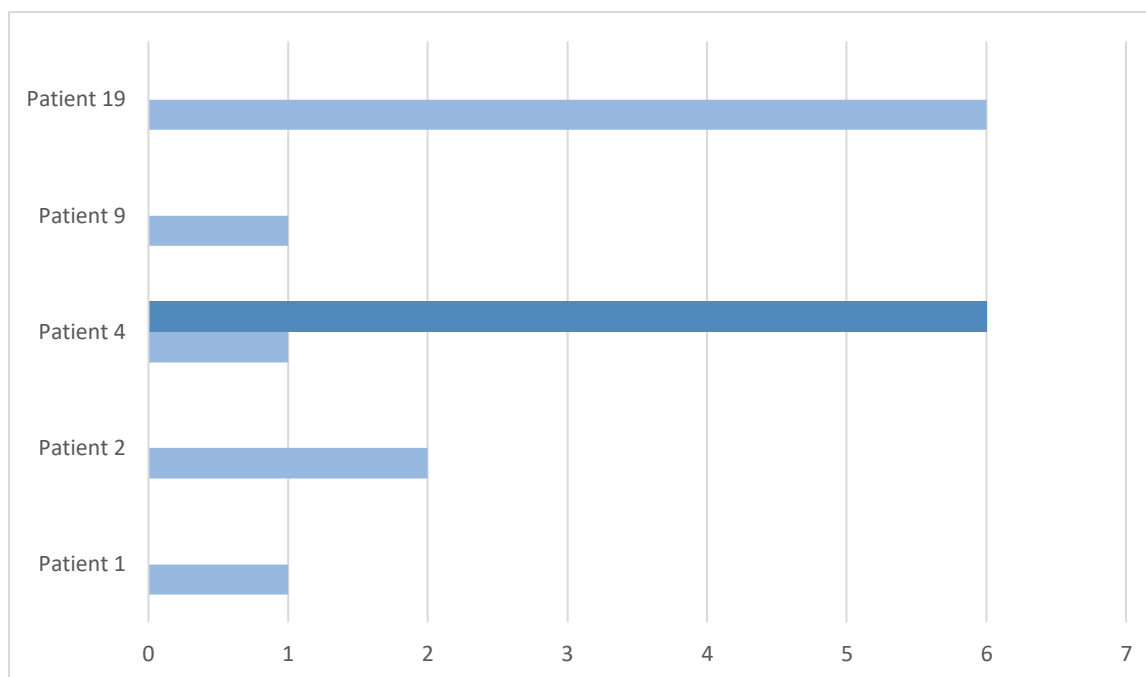


Figure 27 : Délai de survenue des TCI (en mois).

Le patient 4 a présenté une irritabilité dès le premier mois (bleu clair) puis une addiction à l'alcool à 6 mois (bleu foncé)

5. Évolution des troubles

La conduite à tenir lors de la survenue de TCI sous AD ne fait pas consensus. La stratégie thérapeutique diffèrait selon l'endocrinologue.

a. Diminution de la posologie de l'AD

Dix patients ont bénéficié d'une diminution de la posologie de l'AD utilisé (Tableau 6).

Pour 8 patients il s'agissait du premier changement proposé ; pour les 3 autres, il s'agissait du deuxième changement proposé après un changement de l'AD (Figure 28).

La diminution de la dose d'AD a permis une disparition du TCI dans 4 cas, une régression partielle des symptômes dans 4 cas et 2 patients n'ont pas remarqué de changement (Figure 29).

Tableau 6 : Évolution de la pathologie chez les patients ayant bénéficié d'une diminution de la dose d'AD

Patient	Dose initiale	Dose finale	Évolution de la pathologie	Évolution des troubles
4	CAB 1 mg/sem	CAB 0,5 mg/sem	Situation stable	Diminution
5	QNG 75 µg/jour	QNG 37,5 µg/jour	↑ de la PRL à 23 ng/ml	Persistance
8	QNG 225 µg/jour	QNG 150 µg/jour	↑ de la PRL à 450 ng/ml (vs 120 ng/ml)	Persistance
9	CAB 1,75 mg/sem	CAB 1 mg/sem	↑ de la GH à 120% de la valeur théorique Réapparition des symptômes d'acromégalie	Disparition
11	CAB 1,75 mg/sem	CAB 0,25 mg/sem	↑ de la PRL à 103 ng/ml	Diminution
12	CAB 2 mg/sem	CAB 1,5 mg/sem	Situation stable	Disparition
13	QNG 300 µg/jour	QNG 225 µg/jour	Situation stable	Disparition
18	CAB 1 mg/sem	CAB 0,5 mg/sem	Situation stable	Disparition
20	CAB 1,5 mg/sem	CAB 1 mg/sem	↑ de la PRL à 126 ng/ml	Diminution
21	CAB 0,5 mg/sem	CAB 0,25 mg/sem	Situation stable	Diminution

A la diminution de la dose d'AD, on observait une réascension de la PRL ou de la GH dans 50% des cas (Tableau 6).

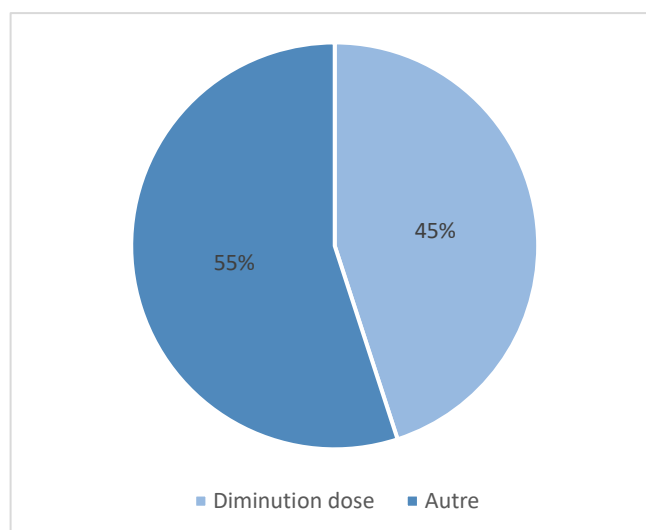


Figure 28 : Proportion des patients ayant bénéficié d'une diminution de dose (en première ou seconde intention) après la survenue de TCI

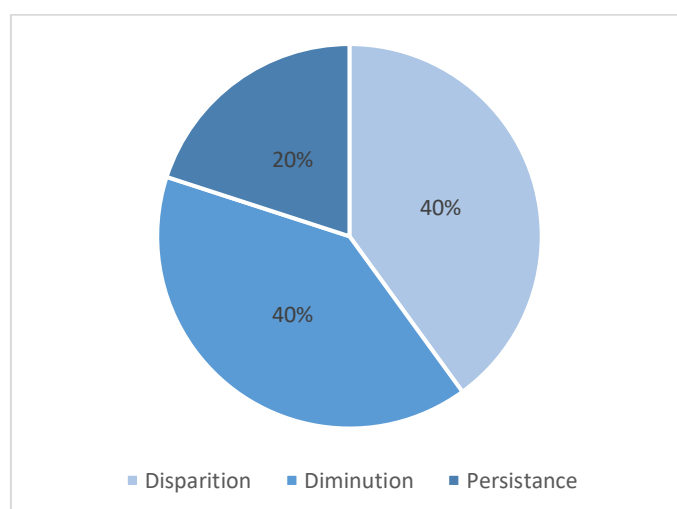


Figure 29 : Évolution des symptômes chez les patients ayant bénéficié d'une diminution de la posologie de l'AD

b. Changement d'AD

Treize patients ont bénéficié d'un changement de l'AD après la survenue du TCI (Figure 30). Parmi ces 13 patients, 9 ont remarqué une disparition du TCI antérieurement développé, 2 patients ont observé une diminution de leurs symptômes et 2 patients déclaraient une persistance des troubles (Figure 31).

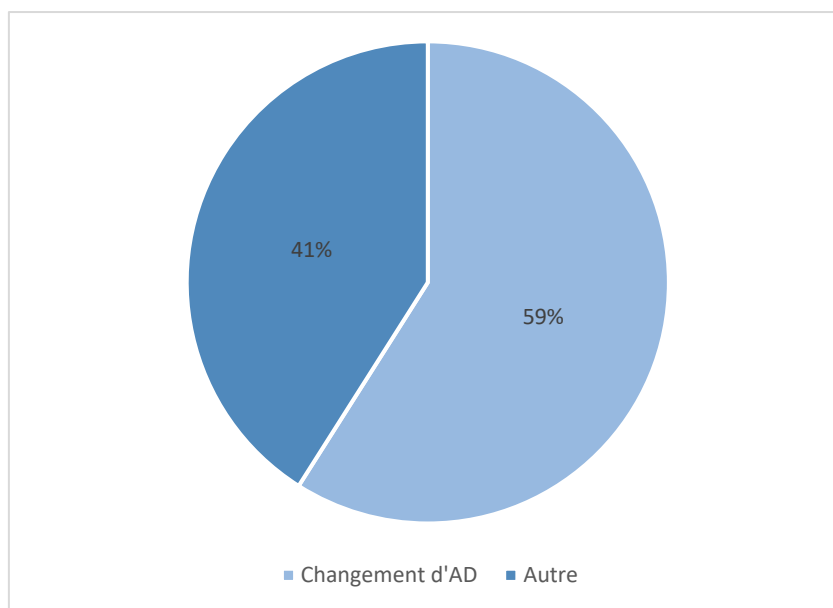


Figure 30 : Proportion des patients ayant bénéficié d'un changement de molécule après la survenue de TCI

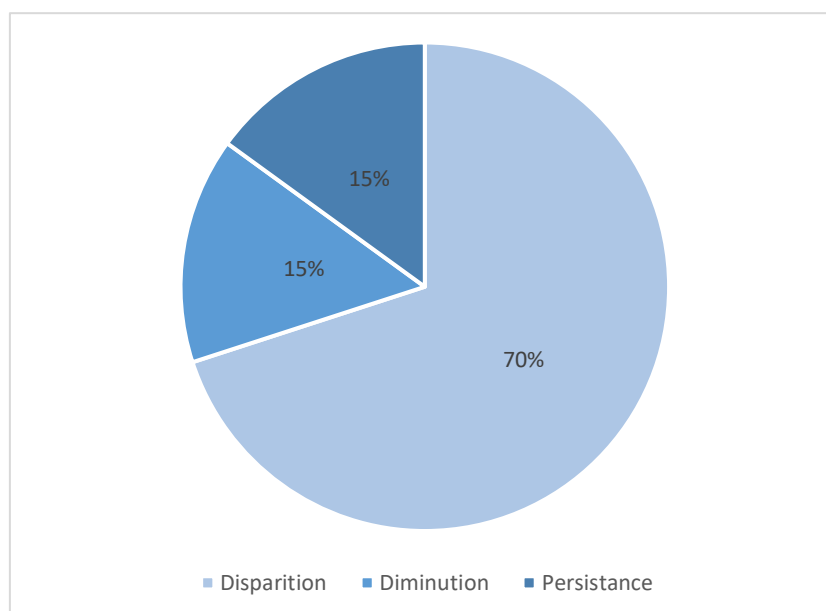


Figure 31 : Évolution des TCI après changement de l'AD

c. Arrêt de l'AD

L'AD a été arrêté chez deux patientes.

La patiente 2 était traitée pour un adénome somatotrope. Le traitement par QNG a été arrêté et la patiente a ensuite bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. A l'arrêt du traitement, les troubles ont disparu.

La patiente 19 était traitée pour un adénome thyroïdienne. Devant la survenue de TCI sous CAB, le traitement a été arrêté et les symptômes ont rapidement disparu.

d. Régression spontanée

Deux patientes ont rapporté une régression spontanée de leurs symptômes dans les 3 mois (hypersexualité pour l'une et irritabilité pour l'autre). Les troubles étaient arrivés précocement (moins d'un mois après l'initiation du traitement par CAB à très faibles doses, ne permettant pas de diminuer la posologie dans un premier temps.

e. Illustration de deux cas avec plusieurs interventions thérapeutiques

Le patient 4 avait développé une irritabilité sous QNG 75 µg par jour. La posologie avait été diminuée à 37,5 µg par jour avec une légère amélioration de la symptomatologie mais un défaut de contrôle de l'hyperprolactinémie et du syndrome tumoral. Dans ce contexte, le traitement a été remplacé par de la CAB à 1 mg par semaine mais rapidement (moins de 3 mois après), l'irritabilité est réapparue avec développement d'une addiction à l'alcool. La diminution de la posologie à 0,5 mg par semaine a permis une régression partielle de l'irritabilité et un sevrage éthylique. A distance, les troubles sont réapparus sous CAB 0,5 mg par semaine, motivant une prise en charge chirurgicale.

Le patient 11 a présenté une hypersexualité et une irritabilité marquée sous QNG à la dose de 150 µg par jour pour le reliquat d'un macroprolactinome. Le traitement a été changé pour de la CAB à 1,75 mg par semaine. Les troubles ont persisté sous CAB motivant une diminution de la dose jusqu'à 0,25 mg par semaine. Les symptômes semblaient bien contrôlés sous CAB 0,25 mg par semaine, mais au prix d'une réascension de la PRL, une diminution de la testostéronémie et par la suite,

une augmentation de la taille tumorale. Ceci a justifié le changement de molécule et un retour sous QNG à 37,5 µg par jour avec une amélioration des symptômes. Sous QNG 37,5 µg/jour, la sécrétion de PRL s'est normalisée, le bilan gonadotrope est resté satisfaisant et le volume tumoral était stable. Il est à noter que ce patient avait été traité initialement par CAB jusqu'à 3,5 mg par semaine et que, devant une résistance du prolactinome aux AD, une prise en charge chirurgicale avait été décidée. Le patient n'avait pas déclaré de TCI sous CAB en pré-opératoire.

Discussion

Ce travail avait pour but de décrire les TCI constatés chez les patients traités par AD pour un adénome hypophysaire.

Nous avons identifié 22 cas. Bien que les microadénomes soient plus fréquents, on retrouvait une proportion plus importante de macroadénomes dans notre population (82%). Ces résultats concordent avec ceux de la littérature. Dans les différents cas et études publiés, les cas de TCI décrits sont uniquement survenus sous AD utilisés dans le traitement des prolactinomes. Dans notre population, on retrouve une majorité de prolactinomes (17 cas, soit 77%) mais également une proportion non négligeable d'autres adénomes hypophysaires (2 cas d'adénomes somatotropes, 2 cas d'adénomes mixtes GH-PRL et 1 adénomes thyrotropes) qui représentent des indications rares de traitement par AD.

Contrairement aux résultats dans la littérature, nous avons sensiblement autant d'hommes que de femmes dans notre population (55 versus 45%). Plusieurs études ont décrit le sexe masculin comme un facteur de risque de survenue de TCI sous

AD. Dans l'étude de Dogansen et al. (56), 25% des hommes traités par AD ont développé des TCI contre seulement 10% des femmes ($p= 0,009$).

Contrairement aux études de Dogansen et al. (56) et De Sousa et al. (57) qui identifient une consommation d'alcool ou de tabac comme des facteurs de risque de développer des TCI sous AD, peu de patients de notre population rapportaient une consommation éthylique ou tabagique.

La proportion de patient présentant des antécédents psychiatriques (18%) était comparable à celle retrouvée dans les différentes études (22% dans l'étude de Bancos et al. (54)). Dans les différentes études réalisées chez des patients traités par AD pour un adénome hypophysaire, les patients avec TCI ne présentent pas significativement plus d'antécédent psychiatrique que les patients sans TCI.

Le trouble le plus rapporté dans notre cohorte est l'irritabilité excessive avec accès de colère incontrôlables. Ces symptômes sont comparables au trouble explosif intermittent. Il s'agit d'un trouble peu décrit dans la littérature et les différentes études de prévalence réalisées ne l'ont pas dépisté (53–58). Sept patients sur 16 ont développé ce trouble rapidement après l'initiation du traitement (< 1 an). Dans le cas de ces troubles, il est important de questionner l'entourage du patient car il existe parfois une réelle anosognosie et le trouble peut donc ne pas être rapporté par le patient lui-même.

Le second trouble le plus rapporté est l'hypersexualité. Il s'agit d'un TCI bien documenté dans la maladie de Parkinson, comme dans les adénomes hypophysaires. L'hypersexualité pose un réel problème diagnostique. En effet, ce trouble n'est plus défini dans le DSM-V car les critères diagnostiques proposés par

de nombreux auteurs ne font pas consensus. Cependant, les critères de Kafka et son équipe sont repris dans la quasi-totalité des études sur l'hypersexualité. Pour certains patients, la différence peut être difficile à faire entre une augmentation physiologique de la libido et une hypersexualité.

Contrairement aux cas et études publiés, nous retrouvons une prédominance moins marquée de cas masculins (63%). Dans notre population, l'hypersexualité est survenue précocement après l'introduction du traitement (un patient au bout de 12 mois et les autres patients après 6 mois ou moins). Les AD étaient prescrits à faible dose chez 50% des patients. Après étude des bilans gonadotropes des hommes ayant développé une hypersexualité sous AD, il n'apparaît pas de lien évident entre le développement de ce trouble et l'augmentation de la testostéronémie en lien avec la récupération de l'axe gonadotrope après correction de l'hyperprolactinémie. En effet, 3 patients avaient une testotéronémie normale (dont un patient sous substitution androgénique) et le déficit gonadotrope persistait chez 2 patients. Cette hypothèse physiopathologique suggérée par De Sousa et al. (51) avait, par la suite, été infirmée par plusieurs auteurs.

Les TCI sont apparus autant sous QNG que sous CAB (11 patients sous CAB, 9 patients sous QNG et 3 patients ont été traités successivement par les deux molécules). Comme suggéré par plusieurs études et observation de cas, les TCI n'apparaissent pas être dose-dépendant. Dans notre population, 50% des patients ont développé des TCI avec des doses faibles d'AD ($CAB \leq 1$ mg par semaine ou $QNG \leq 75$ µg par jour).

Les TCI se sont, dans la majorité des cas, développés rapidement après la mise en place du traitement (20 cas sur 22 dans la première année). Deux patients ont déclaré beaucoup plus tardivement les TCI mais, pour la plupart, à la reprise de l'interrogatoire, ces symptômes existaient depuis plusieurs mois.

La prise en charge en cas de survenue de TCI sous AD ne fait pas consensus. Dans notre population, 9 patients ont bénéficié d'un changement de molécule, une diminution de la posologie a été proposée pour 4 patients et 4 patients ont eu les deux stratégies combinées. Le traitement par AD a été arrêté chez 2 patients (un adénome thyroïdote et un adénome somatotrope). Un patient a nécessité plusieurs interventions thérapeutiques et a finalement bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de son macroadénome en raison d'une persistance des TCI.

Comme ce qui a été décrit dans la littérature, ces troubles évoluent le plus souvent favorablement après adaptation thérapeutique. En effet, dans 14 cas, le trouble a disparu et dans 4 cas il a partiellement régressé.

Dans 2 cas, le trouble a régressé spontanément, malgré le maintien du traitement. Il s'agissait de TCI développés précocement sous de faibles doses de CAB (0,25 mg par semaine).

Cependant, pour un nombre non négligeable de patients de notre cohorte, l'hyperprolactinémie réapparaissait, avec, à terme, un risque de majoration du volume tumoral. Pour deux patients, ceci a motivé une prise en charge chirurgicale de l'adénome.

L'étude Bancos et al. (54) est la seule dans laquelle on connaît le devenir de quelques patients ayant présenté des TCI sous AD. Le traitement a été arrêté pour 3 patients, avec une disparition des troubles et la posologie a été diminuée chez 2

autres patients, permettant une régression partielle des symptômes. Aucune étude n'a, à ce jour, étudié l'évolution des TCI après intervention thérapeutique.

Notre travail ne permet pas de déterminer la prévalence des TCI chez les patients traités par AD pour un adénome hypophysaire. Les études transversales publiées retrouvent une prévalence chez 6 à 61% des patients traités. Il n'existe pas, à ce jour, d'étude prospective permettant de définir la prévalence de ces troubles. Ils sont vraisemblablement sous-estimés du fait du manque d'outil de dépistage à la disposition des endocrinologues, mais également par manque de déclaration de la part des patients. De nombreux patients peuvent éprouver de la honte vis-à-vis de ces troubles, ou parfois, ne pas en avoir conscience. Dans ce cas, il peut être intéressant de recevoir le patient ou la patiente en consultation avec une personne de son entourage. Les AD sont des traitements efficaces pour contrôler l'hypersécrétion et diminuer la taille tumorale. De ce fait, certains patients peuvent être opposés au fait de modifier ce traitement qui a permis une régression des symptômes et/ou une régression du volume tumoral.

Il apparaît donc nécessaire de disposer d'outils objectifs pour le dépistage des TCI. Il existe plusieurs auto ou hétéro-questionnaires développés et validés dans le cadre de la maladie de Parkinson. Par extension, nous pensons que certains de ces outils sont utilisables chez nos patients. Après études des principaux questionnaires, il nous semble que la plus adaptée est l'échelle d'Évaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson (ECMP).

L'échelle ECMP a été créée en 2009 par l'équipe d'Ardouin, composée de neurologue, psychiatres et neuropsychologues (59). Il s'agit d'une échelle permettant

d'évaluer les troubles de l'humeur et les troubles du comportement décrits chez les patients pris en charge pour une maladie de Parkinson. Elle est divisée en 4 parties comportant plusieurs items :

- L'évaluation psychique portant sur l'humeur dépressive, hypomaniaque ou maniaque, l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité, l'hyperémotivité et les troubles psychotiques
- Le fonctionnement sur le mode apathique
- Les fluctuations non-motrices (on-off)
- Les comportements hyperdopaminergiques et notamment, l'hyperactivité nocturne, la somnolence diurne, le comportement alimentaire, la créativité, le bricolage, le punding, les comportements à risque, les achats compulsifs, le jeu pathologique, l'hypersexualité, l'addiction dopaminergique et le fonctionnement sur le mode appétitif.

Le médecin dispose d'un livret « guide d'entretien » (Annexe 1). Chaque rubrique débute par une question ouverte, permettant au patient de s'exprimer spontanément, et se poursuit par des questions précises sur les points non abordés par le patient.

Les items évaluent l'état du patient sur le dernier mois. Il peut s'avérer informatif d'interroger le conjoint, notamment concernant les troubles hyperdopaminergiques.

Le praticien dispose également d'un livret de cotation (Annexe 2). Pour chaque trouble, il cote à 0 (absence de trouble), 1 (trouble léger), 2 (trouble modéré), 3 (trouble marqué) ou 4 (trouble sévère) en fonction de l'intensité des manifestations.

Un trouble coté à 2 ou plus est un signe d'alerte. Une grille récapitulative permet d'observer rapidement le profil comportemental du patient.

Il n'existe pas de consensus concernant le dépistage des TCI survenant sous AD,

nous proposons pour l'ensemble des patients qui vont être traités par AD pour un adénome hypophysaire des outils pour un dépistage systématique et objectif, à l'aide d'éléments issus de ce questionnaire validé,

Concernant les patients suivis pour un prolactinome, nous proposons de réaliser une première évaluation avec le patient, à l'aide de l'ECMP en gardant les rubriques I et IV (éléments rapportés dans la littérature ; nous avons décidé de ne pas évaluer les rubriques « fonctionnement sur le mode apathique », « fluctuations non motrices et « fonctionnement sur le mode appétitif » plus spécifiques de la maladie de Parkinson) au moment du diagnostic, avant la mise sous AD, afin de mieux identifier le profil comportemental du patient.

Ces questionnaires seront renouvelés lors des consultations de suivi à 3 mois, 6 mois et 12 mois (Figure 33). Une consultation supplémentaire pourrait être organisée en cas d'apparition des symptômes recherchés en dehors de ces délais.

En cas de survenue de TCI, nous proposons un changement de molécule et de réévaluer le patient à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois de la modification thérapeutique. En l'absence d'efficacité la posologie de l'AD pourra être diminuée.

Cependant, le choix du patient apparaît important dans la stratégie thérapeutique.

Si nécessaire, le patient pourra être orienté vers un psychiatre ou un psychologue en fonction de la problématique rencontrée et si le médecin référent le juge nécessaire.

Conclusion

Les TCI sont des effets indésirables fréquents des AD et peu connus des endocrinologues. Il convient d'informer systématiquement les patients de leur existence avant la mise en place du traitement puis de les rechercher de façon systématique

au cours du suivi du patient traité pour un adénome hypophysaire. En effet, il s'agit d'un traitement prescrit au long cours, et ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences sociales, professionnelles, économiques et médicales. Il est important de ne pas les méconnaître. L'ECMP apparaît être un outil utilisable en pratique clinique pour dépister le plus efficacement possible ces troubles.

En cas de survenue de ces troubles, il n'existe pas de recommandation sur la stratégie thérapeutique à adopter. Le changement de molécule semble la stratégie la plus efficace et permet une disparition des symptômes dans la majorité des cas.

Nous pensons qu'il est intéressant de valider cette stratégie thérapeutique grâce à une étude clinique.

Références

1. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2006;65(2):265-73.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2011;96(2):273-88.
3. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. avr 2019;33(2):101290.
4. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):20-7.
5. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary*. févr 2020;23(1):1-2.
6. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary*. févr 2020;23(1):52-7.
7. Donoho DA, Laws ER. The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am*. oct 2019;30(4):509-14.
8. Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: *The Pituitary* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 16 févr 2021]. p. 467-514. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128041697000167>
9. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. janv 2019;39(1):31-59.
10. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev*. 1 janv 1998;78(1):189-225.
11. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. Sibley DR, éditeur. *Pharmacol Rev*. mars 2011;63(1):182-217.
12. Liu X, Tang C, Wen G, Zhong C, Yang J, Zhu J, et al. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinol*. 22 janv 2019;9:768.
13. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res*. janv 2020;52(01):8-24.
14. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocr Rev*. août 2006;27(5):485-534.
15. Colao A, Somma C di, Lombardi G, Pivonello R, Sarno A di. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. juin 2002;11(6):787-800.
16. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine Agonists and Pituitary Tumor Shrinkage. *Endocr Rev*. mai 1992;13(2):220-40.
17. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50.
18. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 1999;84(7):2518-22.
19. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 6 oct 1994;331(14):904-9.
20. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve

regurgitation in patients with hyperprolactinaemia: Cabergoline, prolactin and heart. *Int J Clin Pract.* 6 mai 2008;62(12):1864-9.

21. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick JP, Steeds RP, Drake WM. A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2019;104(2):523-38.

22. Stiles CE, Lloyd G, Bhattacharyya S, Steeds RP, Boomla K, Bestwick JP, et al. Incidence of Cabergoline-Associated Valvulopathy in Primary Care Patients With Prolactinoma Using Hard Cardiac Endpoints. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 janv 2021;106(2):e711-20.

23. Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, Estour B. Traitement médical de l'hyperprolactinémie. *Ann Endocrinol.* juin 2007;68(2-3):e30-4.

24. Silva B, Canas-Simião H, Cavanna AE. Neuropsychiatric Aspects of Impulse Control Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* juin 2020;43(2):249-62.

25. Vaddiparti K, Cottler LB. Personality disorders and pathological gambling. *Curr Opin Psychiatry.* janv 2017;30(1):45-9.

26. Volberg RA, McNamara LM, Carris KL. Risk Factors for Problem Gambling in California: Demographics, Comorbidities and Gambling Participation. *J Gambl Stud.* juin 2018;34(2):361-77.

27. Bőthe B, Kovács M, Tóth-Király I, Reid RC, Griffiths MD, Orosz G, et al. The Psychometric Properties of the Hypersexual Behavior Inventory Using a Large-Scale Nonclinical Sample. *J Sex Res.* 12 févr 2019;56(2):180-90.

28. Ballester-Arnal R, Castro-Calvo J, Giménez-García C, Gil-Juliá B, Gil-Llario MD. Psychiatric comorbidity in compulsive sexual behavior disorder (CSBD). *Addict Behav.* août 2020;107:106384.

29. Mueller A, Mitchell JE, Crosby RD, Gefeller O, Faber RJ, Martin A, et al. Estimated prevalence of compulsive buying in Germany and its association with sociodemographic characteristics and depressive symptoms. *Psychiatry Res.* déc 2010;180(2-3):137-42.

30. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated Prevalence of Compulsive Buying Behavior in the United States. *Am J Psychiatry.* oct 2006;163(10):1806-12.

31. Müller A, Mitchell JE, de Zwaan M. Compulsive buying. *Am J Addict.* mars 2015;24(2):132-7.

32. Guerdjikova AI, Mori N, Casuto LS, McElroy SL. Update on Binge Eating Disorder. *Med Clin North Am.* juill 2019;103(4):669-80.

33. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs. *JAMA Intern Med.* 1 déc 2014;174(12):1930.

34. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 10 oct 2006;67(7):1258-61.

35. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol [Internet].* 1 mai 2010 [cité 16 févr 2021];67(5). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.65>

36. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* janv 2018;41(1):19-75.

37. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine: Amantadine Effect on PG. *Ann Neurol.* sept 2010;68(3):400-4.

38. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, et al.

- Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 26 févr 2013;80(9):792-9.
39. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VGH, Caviness JN, Parish J, et al. Gambling and Increased Sexual Desire With Dopaminergic Medications in Restless Legs Syndrome. *Clin Neuropharmacol*. sept 2007;30(5):249-55.
 40. Bayard S, Langenier MC, Dauvilliers Y. Decision-making, reward-seeking behaviors and dopamine agonist therapy in restless legs syndrome. *Sleep*. 1 oct 2013;36(10):1501-7.
 41. Davie M. Pathological Gambling Associated With Cabergoline Therapy in a Patient With a Pituitary prolactinoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. oct 2007;19(4):473-4.
 42. Vinkers DJ, van der Wee NJA. A case of mania after long-term use of quinagolide. *Gen Hosp Psychiatry*. sept 2007;29(5):464.
 43. Falhammar H, Yarker JY. Pathological gambling and hypersexuality in cabergoline-treated prolactinoma. *Med J Aust*. janv 2009;190(2):97-97.
 44. Gahr M, Connemann B, Schönfeldt-Lecuona C. Dopaminergika-induziertes Pathologisches Glücksspiel. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. août 2011;79(08):470-4.
 45. Gupta A, Zimmerman RS. Hypersexuality in Cabergoline-Treated Prolactinoma. 93rd Annual Meeting of the Endocrine Society: abstr. P3-312, 4 Jun 2011. Available from: URL: <http://www.endo-society.org> - USA. Disponible sur: <http://www.endo-society.org>
 46. &Na; Bromocriptine/cabergoline: Impulse control disorder: 3 case reports. *React Wkly*. juill 2011;NA;(1359):12.
 47. Almanzar S. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in a Patient with Prolactinoma. *Case Rep*. 2013;5.
 48. Thondam SK, Alusi S, O'Driscoll K, Gilkes CE, Cuthbertson DJ, Daousi C. Impulse Control Disorder in a Patient on Long-Term Treatment With Bromocriptine for a Macroprolactinoma. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(5):170-2.
 49. Bulwer C, Conn R, Shankar A, Ferrau F, Kapur S, Ederies A, et al. Cabergoline-related impulse control disorder in an adolescent with a giant prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2017;86(6):862-4.
 50. Premaratne VS, Saeger I, MacDonald BK. Lesson of the month (1): Cabergoline – ‘I eat funny on that’. *Clin Med*. avr 2014;14(2):205-7.
 51. De Sousa SMC, Chapman IM, Falhammar H, Torpy DJ. Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine*. févr 2017;55(2):618-24.
 52. Athanasoulia-Kaspar AP, Popp KH, Stalla GK. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocr Connect*. févr 2018;7(2):R88-94.
 53. Martinkova J, Trejbalova L, Sasikova M, Benetin J, Valkovic P. Impulse Control Disorders Associated With Dopaminergic Medication in Patients With Pituitary Adenomas. *Clin Neuropharmacol*. sept 2011;34(5):179-81.
 54. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2014;80(6):863-8.
 55. Celik E, Ozkaya HM, Poyraz BC, Saglam T, Kadioglu P. Impulse control disorders in patients with prolactinoma receiving dopamine agonist therapy: a prospective study with 1 year follow-up. *Endocrine*. déc 2018;62(3):692-700.
 56. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy Z, et al. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2019;104(7):2527-34.
 57. De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, Butler J, Sorbello J, Vorster J, et al. Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and

Risk Factors. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 2020;105(3):e108-18.

58. Ozkaya HM, Sahin S, Korkmaz OP, Durcan E, Sahin HR, Celik E, et al. Patients with acromegaly might not be at higher risk for dopamine agonist-induced impulse control disorders than those with prolactinomas. Growth Horm IGF Res. déc 2020;55:101356.

59. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Rev Neurol (Paris). nov 2009;165(11):845-56.

Annexes

Annexe 1 : Échelle d'Évaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson (ECMP)

Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson

Nom :

date :

Age :

Profession :

Durée MP :

Cotation : 0 = absent ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = marqué ; 4 = sévère

	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 HYPERDOPAMINERGIQUES						
1) Hyperactivité nocturne						
2) Somnolence diurne						
3) Comportement alimentaire						
4) Créativité						
5) Bricolage						
6) Punding						
7) Comportement à risque						
8) Achats compulsifs						
9) Jeux pathologique						
10) Hypersexualité						
11) Addiction dopaminergique						
Fonctionnement sur le mode appétitif						

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 1 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 ?
- ☐ 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 ?

2) Humeur hypomaniaque ou maniaque

Depuis 1 mois, vous sentez-vous 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 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 1 mois, êtes-vous plus anxieux ?

- ☐ Êtes-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 1 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 1 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 souvent qu'avant en regardant un film ?
- ☐ Cela vous arrive-t-il plus qu'avant quand vous parlez de choses personnelles (familles...)
?
- ☐ 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... Ces derniers 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 ?
- ☐ Et maintenant, est-ce-que vous pensez toujours que c'est réel ?

Éléments délirants :

- ☐ Êtes-vous devenu plus méfiants 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 ?
- ☐ Avez-vous des idées que votre entourage considère comme étranges ou en dehors de la réalité (possession, grandeur, hypochondriaque) ?
- ☐ 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 :

- ☐ Êtes-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 ?
- ☐ Êtes-vous le plus souvent motivé ?

Cognition :

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

Émotions :

- ☐ Lorsque quelque chose de positif arrive, êtes-vous heureux autant qu'avant ?
- ☐ Êtes-vous autant enthousiaste qu'avant ?
- ☐ Avez-vous toujours autant de plaisir à faire les 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 ?

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, ces idées ?
- ☐ Est-ce que vous vous montrez plus facilement vos désirs, vos sentiments ?
- ☐ Est-ce que vous faites des choses pas habituelles, même déraisonnables ?

- ☐ 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 tout voir 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 -à ?
- ☐ 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) COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES :

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

1) Sommeil

Durée de sommeil (moyenne d'heures/nuit) :

Comment dormez-vous, depuis 1 mois ?

- ☐ Dormez-vous moins que d'habitude ?
- ☐ Avez-vous du mal à vous endormir ?
- ☐ Vous réveillez-vous trop tôt le matin ?
- ☐ Vous réveillez-vous durant la nuit ? plusieurs fois ?
- ☐ Si vous, 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 de vous réveiller ?

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

- ☐ Vous restez couché ?
- ☐ Vous vous levez ?
- ☐ Avez-vous 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 1 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 (conversations, 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 dans la journée, dans vos relations avec les autres ?
- ☐ Par le passé, avez-vous déjà connu ce type de difficultés ?

3) Comportement alimentaire :

Poids actuel :

Poids de forme :

Depuis 1 mois, vos habitudes alimentaires, votre appétit ont-ils changé ?

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

4) Créativité :

Depuis 1 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 ?
- ☐ Est-ce une activité nouvelle ?
- ☐ 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 créatifs ?

5) Bricolage :

Depuis 1 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 de vous intéresser 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 en même temps ?
- ☐ 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 1 mois, avez-vous une activité préférée ? Que faites-vous 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 ?
- ☐ A 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) Comportements à risque

Depuis 1 mois, êtes-vous d'un naturel plus téméraire ?

- ☐ Pratiquez-vous des activités à risque ? comme avant ou plus ?
- ☐ Prenez-vous plus de risque 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 votre famille ?
- ☐ Avez-vous conscience des risques ?
- ☐ Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

8) Achats compulsifs :

Depuis 1 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 sources de conflits dans votre couple ou dans 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 ?
- ☐ 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 1 mois, est-ce que vous jouez aux jeux d'argent ?

- ☐ Etes-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 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 le jeu ?
- ☐ 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 1 mois, avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido (désir sexuel)?

- ☐ Est-ce que l'augmentation de vos besoins pose problème dans votre couple ?
- ☐ Etes-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 hyperdopaminergique :

Depuis 1 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 qu'il 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 pas 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 ?

V) FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APPETITIF

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 ?
- ☐ Êtes-vous organisé dans ce que vous faites ?
- ☐ Êtes-vous efficace dans vos activités ? votre travail ?
- ☐ Faites-vous des activités qui dépassent vos capacités (intellectuelles ? organisations ?)
- ☐ 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 ?

Émotion

- ☐ Êtes-vous plus excité, plus enthousiaste que de coutume ?
- ☐ Êtes-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 2 : Cotations pour interprétation de l'ECMP

Cotations

0 = absent ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = marqué ; 4 = sévère

Période évaluée : le mois précédent l'entretien

I - EVALUATION PSYCHIQUE

1) Humeur dépressive :

Les troubles du sommeil, de l'appétit, la perte de poids, la réduction de l'activité et les troubles de l'attention sont à prendre en compte uniquement s'ils sont dus à la symptomatologie dépressive.

☐☐ **Humeur dépressive sévère** : le patient est constamment très triste et découragé. Il ne fait plus rien.

Il se plaint de troubles du sommeil et de l'appétit tous les jours. Il a perdu du poids. Il est très pessimiste, n'a plus confiance en lui ou en l'avenir et a des idées suicidaires exprimées et élaborées.

☐☐ **Humeur dépressive marquée** : la plupart du temps, le patient se sent fortement triste et découragé.

Il ne fait que le strict minimum. Le plus souvent, il dort mal, et a moins d'appétit. Il a perdu du poids.

Il est pessimiste pour l'avenir. Il n'a pas d'idées suicidaires.

☐☐ **Humeur dépressive modérée** : souvent, le patient se sent triste et découragé. Il a réduit ses activités. Régulièrement, il dort mal ; il a perdu du poids. Il a encore quelques projets pour l'avenir.

☐☐ **Humeur dépressive légère** : parfois, le patient se sent légèrement triste ou découragé. Le sommeil, ou l'appétit sont perturbés ponctuellement. Il arrive à maintenir son quotidien.

☐☐ **Absence d'humeur dépressive** : le patient ne se sent ni triste, ni découragé. Il n'a pas de difficultés dans sa vie quotidienne.

2) Humeur hypomaniaque ou maniaque

☐ ☐ **Symptomatologie hypomaniaque sévère** : le patient présente constamment une élation de l'humeur avec une tachypsychie et des idées mégalomaniaques. Il est impossible de suivre sa conversation. Il présente tout le temps, des troubles du comportement, avec un important retentissement au niveau de son fonctionnement social. Il ne dort pratiquement plus, sans être fatigué.

☐ ☐ **Symptomatologie hypomaniaque marquée** : la plupart du temps, le patient présente une élation de l'humeur marquée et il est très difficile de suivre son discours. Son comportement est inhabituel. Il dort moins que d'habitude sans être fatigué.

☐ ☐ **Symptomatologie hypomaniaque modérée** : le patient est souvent jovial et familier ; son discours est difficile à suivre, mais reste adapté. Souvent, il dort moins que de coutume.

☐ ☐ **Symptomatologie hypomaniaque légère** : parfois, le patient est légèrement jovial et un peu familier. Parfois, il dort moins bien.

☐ ☐ **Absence de symptomatologie maniaque ou hypomaniaque** : le patient est calme et adapté, son sommeil est inchangé.

3) Anxiété

☐ ☐ **Anxiété sévère** : le patient est constamment anxieux, inquiet pour la moindre chose, il a peur de tout et envisage toujours le pire dans le présent et dans l'avenir. Il est régulièrement sujet à des crises de panique. Les efforts pour le rassurer sont infructueux.

☐ ☐ **Anxiété marquée** : la plupart du temps, le patient est inquiet pour des choses sans importance, il a un sentiment d'angoisse et parfois de panique difficile à contrôler, mais il peut être rassuré.

☐ ☐ **Anxiété modérée** : le patient a souvent des inquiétudes exagérées ou injustifiées. Il se sent souvent anxieux, mal à l'aise et appréhende certaines situations banales.

☐ ☐ **Anxiété légère** : le patient se sent plus facilement anxieux et inquiet qu'avant dans les situations inhabituelles ou pour les événements imprévus.

☐ ☐ **Absence d'anxiété** : le patient n'est pas plus anxieux qu'avant.

4) Irritabilité, agressivité

☐ ☐ **Irritabilité, agressivité sévères** : le patient est constamment agressif et violent, verbalement et physiquement. Il ne peut se limiter. Problèmes légaux possibles.

☐ ☐ **Irritabilité, agressivité marquées** : la plupart du temps, le patient présente une hétéro agressivité verbale et physique. Il ne peut se maîtriser qu'avec difficultés et une aide extérieure.

☐ ☐ **Irritabilité, agressivité modérées** : souvent, le patient s'énervé et répond verbalement. Il n'y a pas d'intervention physique, mais il peut être menaçant. Il arrive encore à se maîtriser seul.

☐ ☐ **Irritabilité, agressivité légères** : parfois, après de nombreuses sollicitations, le patient peut s'emporter verbalement, mais il va rapidement se maîtriser et cherchera à quitter le lieu du conflit.

☐ ☐ **Irritabilité, agressivité absente** : le patient se maîtrise et il ne s'énervé que lors de circonstances exceptionnelles.

5) Hyperémotivité

☐ ☐ **Hyperémotivité sévère** : le patient a tout le temps les larmes aux yeux, en toutes circonstances et pour la moindre émotion. Gêne sociale considérable, arrêts des contacts.

☐ ☐ **Hyperémotivité marquée** : la plupart du temps, le patient a les larmes aux yeux d'une manière qu'il juge excessive, quelque soit la nature des stimulus. A cause de cela, il a réduit ses contacts.

- ☐ ☐ **Hyperémotivité modérée** : le patient à régulièrement les larmes aux yeux à l'évocation d'éléments douloureux ou heureux. Cela, le gêne dans ses relations, mais il les maintient.
- ☐ ☐ **Hyperémotivité légère** : le patient à quelques fois les larmes aux yeux à l'évocation de souvenirs très douloureux ou très heureux. Pas de gêne sociale.
- ☐ ☐ **Absence d'hyperémotivité** : le patient parle de tout sans gêne.

6) Symptômes psychotiques

- ☐ ☐ **Symptômes psychotiques sévères** : le patient décrit tout le temps, des manifestations hallucinatoires et délirantes très intenses. Il y adhère totalement et pense que tout cela est possible. Son comportement est constamment étrange et inadapté.
- ☐ ☐ **Symptômes psychotiques marqués** : le patient décrit avoir la plupart du temps, des hallucinations ou des éléments délirants marqués. Il en reconnaît le caractère anormal et est inquiet, mais ne critique pas totalement ces symptômes. En raison de ces manifestations, il présente très souvent des troubles du comportement.
- ☐ ☐ **Symptômes psychotiques modérés** : le patient évoque avoir souvent des hallucinations ou des éléments délirants d'intensité modérée. Il critique ces troubles et est un peu inquiet. Son comportement est souvent modifié du fait de ces manifestations.
- ☐ ☐ **Symptômes psychotiques légers** : Le patient rapporte quelques manifestations très ponctuelles, délirantes ou hallucinatoires de faible intensité, dont il reconnaît le caractère anormal. Ces manifestations n'ont pas de conséquences sur son comportement.
- ☐ ☐ **Absence de symptômes psychotiques** : le patient n'a pas d'élément délirant ou de manifestation hallucinatoire.

II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE

- ☐ ☐ **Apathie sévère** : le patient est constamment indifférent à tout ce qui l'entoure et rien ne lui fait plaisir. Il n'a plus aucun centre d'intérêt. La stimulation de l'entourage est inefficace
- ☐ ☐ **Apathie marquée** : la plupart du temps, le patient s'intéresse beaucoup moins aux choses, y compris à ses activités de loisirs habituelles, même si on le stimule. Il n'exprime pratiquement plus de désirs.
- ☐ ☐ **Apathie modérée** : souvent, le patient est moins intéressé par ses activités habituelles, moins curieux. Il reste cependant stimulant et éprouve du plaisir si on l'encourage.
- ☐ ☐ **Apathie légère** : parfois, le patient est moins motivé par ses activités habituelles. Il continue cependant à avoir, selon les situations, des envies et de l'intérêt pour ce qu'il fait.
- ☐ ☐ **Absence d'apathie** : le patient n'a rien changé dans ses activités et ses centres d'intérêt.

III - FLUCTUATIONS NON-MOTRICES (ON / OFF)

1) ON

- ☐ ☐ **ON non-moteur sévère** : le patient est constamment euphorique, logorrhémique, ludique, hyperactif et désordonné dans sa pensée et ses activités.
- ☐ ☐ **ON non-moteur marqué** : la plupart du temps, le patient est euphorique, logorrhémique, ludique, hyperactif. Il a du mal à être organisé dans ses envies et ses activités. Il peut cependant être « calmé ».
- ☐ ☐ **ON non-moteur modéré** : le patient se sent régulièrement heureux, bavard et très dynamique. Il est absorbé par ses activités et ses projets mais a conscience du caractère "artificiel" de ces modifications.
- ☐ ☐ **ON non-moteur léger** : le patient se sent souvent heureux, a envie de parler et de s'activer, mais sans modifications importantes du comportement

☐☐ **Absence de ON non-moteur** : le patient a une humeur et un comportement normal et conforme à son état antérieur.

2) OFF

☐☐ **OFF non-moteur sévère** : le patient ne supporte pas du tout ses phases off. Il est constamment triste, angoissé, a peur de mourir (jusqu'à faire des crises de panique), il ne supporte pas de rester seul, il ne parle plus (si ce n'est de sa souffrance), ne peut plus réfléchir, ne peut rien faire, rien ne lui fait plaisir ni ne le distrait.

☐☐ **OFF non-moteur marqué** : la plupart du temps, le patient est triste, pessimiste et anxieux, n'a plus envie de rien faire. Il est complètement accaparé par ses troubles moteurs, difficilement accessible à autre chose.

☐☐ **OFF non-moteur modéré** : le patient est souvent triste et anxieux, n'est pas actif, il attend mais peut être accessible à autrui ou à autre chose et arrive à se détourner de sa détresse par des stimulations externes.

☐☐ **OFF non-moteur léger** : le patient se sent parfois légèrement triste et anxieux, a moins envie de parler, a tendance à s'isoler, mais peut prendre plaisir à des activités que sa motricité lui permet de faire (par ex : ordinateur, lecture...).

☐☐ **Absence de OFF non-moteur** : le patient attend la fin du off moteur tranquillement en s'occupant à des activités que sa motricité lui permet ou il en garde au moins l'envie.

IV - COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES

1) Sommeil –Hyperactivité nocturne

Dans la cotation ne prendre en compte que l'hyperactivité nocturne

☐☐ **Hyperactivité nocturne sévère** : le patient ne dort plus, ne se couche plus et passe ses nuits à des activités (bricolage, créativité, grignotage...).

☐☐ **Hyperactivité nocturne marquée** : le patient ne dort que quelques heures par nuit. Il est debout est actif le reste de la nuit.

☐☐ **Hyperactivité nocturne modérée** : le patient passe une partie de la nuit à ses activités mais dort au moins 4/5 h par nuit.

☐☐ **Hyperactivité nocturne légère** : le patient se couche plus tard ou se lève plus tôt pour satisfaire son besoin d'activités solitaires (tranquille quand tout le monde dort).

☐☐ **Hyperactivité nocturne absente** : le patient dort toute la nuit, se recouche et se rendort rapidement s'il doit se lever.

2) Somnolence diurne

☐☐ **Somnolence diurne sévère** : dans la journée, le patient s'endort tout le temps et n'importe où, même s'il est dans un contexte stimulant (par ex : parler à quelqu'un). Ces troubles ont un retentissement majeur sur sa vie quotidienne (sécurité incluse).

☐☐ **Somnolence diurne marquée** : la plupart du temps, le patient s'endort dans des lieux inadaptés (par ex : lieux publics), dès qu'il n'est plus très stimulé. De ce fait, il a du interrompre plusieurs activités pour limiter les risques.

☐☐ **Somnolence diurne modérée** : le patient s'endort souvent, dans des lieux ou des circonstances inadaptés, dès qu'il est seul. Il a du changer quelques habitudes pour limiter les conséquences de sa somnolence.

☐☐ **Somnolence diurne légère** : le patient s'endort parfois, plus facilement que d'habitude mais uniquement après le repas ou devant la TV. Cependant, il n'a pas changé ses habitudes.

☐☐ **Absence de somnolence diurne** : le patient ne s'endort ou ne somnole jamais dans la journée (sauf sieste volontaire).

3) Comportement alimentaire

☐☐ **Modification sévère du comportement alimentaire** : le patient a constamment envie de manger, il mange n'importe quand, même la nuit, sans limite. Il peut utiliser des moyens pour masquer ses excès alimentaires.

☐☐ **Modification marquée du comportement alimentaire** : la plupart du temps, le patient mange beaucoup plus que d'habitude (fréquence et/ou quantité).

☐☐ **Modification modérée du comportement alimentaire** : le patient mange souvent plus que d'habitude (fréquence et/ou quantité).

☐☐ **Modification légère du comportement alimentaire** : le patient mange quelques fois, un peu plus que d'habitude (grignotage...).

☐☐ **Absence de modification du comportement alimentaire** : le patient n'a pas changé ses habitudes alimentaires.

4) Créativité

☐☐ **Créativité "sévère"** : tous les jours et même la nuit, le patient s'adonne à une activité artistique de manière exclusive. Il en oublie son quotidien habituel et réalise cette activité même aux dépens de son entourage.

☐☐ **Créativité marquée** : la plupart du temps, le patient s'adonne à une activité artistique. Il ne laisse que très peu de place pour d'autres activités, malgré les remarques de son entourage.

☐☐ **Créativité modérée** : souvent, le patient consacre environ la moitié de son temps à sa nouvelle activité créatrice. Il arrive à bien se modérer sur les conseils de son entourage et maintient d'anciennes activités.

☐☐ **Créativité légère** : parfois, le patient pratique, sur une courte durée, une nouvelle activité artistique, sans « sacrifier » ses occupations habituelles.

☐☐ **Absence de créativité** : aucune nouvelle participation à une activité artistique.

5) Bricolage

☐☐ **"Bricolage" sévère** : tous les jours et même la nuit, le patient "bricole". Ses activités et projets de bricolage occupent constamment son esprit, il en oublie son quotidien habituel et réalise ses activités même aux dépens de son entourage. Il est désorganisé et désordonné.

☐☐ **"Bricolage" marqué** : la plupart du temps, le patient "bricole". Il ne laisse que très peu de place pour d'autres choses, malgré les remarques de son entourage.

☐☐ **"Bricolage" modéré** : le patient se consacre à ses activités de bricolage mais arrive à se modérer à la demande de son entourage.

☐☐ **"Bricolage" léger** : le patient a tendance à passer plus de temps que d'habitude à bricoler mais sans « sacrifier » ses occupations habituelles et sa famille.

☐☐ **Absence de "Bricolage"** : le patient s'occupe à des activités de bricolage, sans excès.

6) Punding

☐☐ **Punding sévère** : le patient consacre tout son temps à une activité répétitive, non productive et sans plaisir, mais dont il ne peut absolument pas se passer. Toute interruption entraîne de la part du patient, une colère, une agitation.

☐☐ **Punding marqué** : le patient consacre la plupart de son temps à une activité répétitive, sans plaisir et non productive. Il a du mal à s'en passer.

☐☐ **Punding modéré** : le patient pratique souvent une activité répétée, sans plaisir, et non productive. Il arrive à s'en passer sur de courtes périodes.

☐☐ **Punding léger** : le patient consacre ponctuellement du temps à une activité répétée, sans plaisir et sans intérêt, dont il peut se passer sur de longues périodes.

☐☐ **Absence de Punding** : le patient à un emploi du temps organisé et équilibré.

7) Comportement à risque

☐☐ **Comportement à risque sévère** : dans son quotidien, le patient se met tout le temps en danger (grave). Il le fait par choix et ce malgré les avis défavorables de son entourage. Il est constamment en recherche de nouvelles sensations et expériences.

☐☐ **Comportement à risque marqué** : la plupart du temps, le patient se met consciemment dans des situations très risquées. Il est très souvent en recherche de nouvelles sensations, malgré les conseils de son entourage.

☐☐ **Comportement à risque modéré** : le patient a souvent des conduites à risque modérées. Il recherche les nouvelles expériences, mais arrive à se limiter sur les conseils de son entourage.

☐☐ **Comportements à risque léger** : le patient a occasionnellement des conduites à risque faibles, mais il ne recherche pas de nouvelles expériences.

☐☐ **Comportement à risque absent** : le patient ne prend aucun risque.

8) Achats compulsifs

☐☐ **Achats compulsifs sévères** : le patient éprouve constamment un besoin incontrôlable d'acheter, auquel il répond à chaque fois. Il poursuit ce comportement aux dépens de tout le reste (famille, amis, travail) malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences financières encourus. Actes illégaux possibles.

☐☐ **Achats compulsifs marqués** : la plupart du temps, le patient éprouve un besoin incontrôlable d'acheter auquel il cède pratiquement à chaque fois. Ces achats réduisent le temps consacré à ses proches, son travail.... Malgré une situation financière très difficile, il n'a jamais commis d'actes illégaux pour se procurer de l'argent pour acheter, mais peut user de mensonges ou de ruses.

☐☐ **Achats compulsifs modérés** : le patient éprouve souvent un besoin incontrôlable d'acheter. Il réussit parfois à ne pas le faire sur des courtes périodes. Sa situation financière est « tendue ». Il maintient quand même des relations sociales et personnelles.

☐☐ **Achats compulsifs légers** : le patient fait parfois quelques achats irréfléchis, ou inutiles, dont il n'était pas coutumier, mais il peut s'arrêter pendant de longues périodes. Sa vie quotidienne n'est pas modifiée. Sa situation financière reste équilibrée.

☐☐ **Absence d'achats compulsifs** : le patient prévoit pratiquement toujours ses achats, compare les prix et ne dépasse pas son budget. Il n'achète pas plus de superflu que d'habitude.

9) Jeu pathologique

☐☐ **Jeu pathologique sévère** : le patient ne peut s'empêcher de jouer de manière quotidienne. Le jeu est son seul centre d'intérêt. Malgré des conséquences financières, personnelles et professionnelles graves, il continue ses comportements. Il a déjà commis des actes illégaux pour se procurer de l'argent pour jouer.

☐☐ **Jeu pathologique marqué** : le patient joue la plupart du temps. Il s'arrête de jouer au prix d'une importante souffrance. Il ne consacre qu'un temps très réduit à sa vie personnelle et professionnelle. Il a des dettes et peut mentir, mais il ne commet pas d'actes illégaux.

☐☐ **Jeu pathologique modéré** : le patient joue souvent, mais il peut interrompre ce comportement, sans trop de difficulté sur de courtes périodes. Il maintient difficilement son travail, ses relations sociales. Sa situation financière est difficile.

☐☐ **Jeu pathologique léger** : le patient joue à l'occasion, arrête sans difficulté cette activité mais jamais de manière définitive. Son comportement n'a pas de conséquences sur son quotidien

☐☐ **Absence de jeu pathologique** : le patient ne va pas dans les lieux de jeux. Si l'occasion se présente, il mise une petite somme et ne rejoue pas.

10) Hypersexualité

☐ ☐ **Hypersexualité sévère** : le patient est constamment préoccupé par les choses sexuelles, avec nouvelles pratiques. Il ne pense qu'à ça. L'arrêt de ces comportements est impossible et ce malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences. Problèmes de santé et problèmes légaux possibles.

☐ ☐ **Hypersexualité marquée** : la plupart du temps, le patient est préoccupé par les choses sexuelles, avec augmentation marquée de relations sexuelles et/ou recherche de nouvelles pratiques. Ces comportements peuvent être interrompus sur de très courtes périodes, mais au prix d'une grande détresse pour le patient. Pas de problème judiciaire, mais conséquences dans sa vie personnelle.

☐ ☐ **Hypersexualité modérée** : souvent, le patient recherche des relations sexuelles, ou de nouvelles expériences, mais arrive à interrompre ses pratiques. Il essaie de limiter les risques et les conséquences de ces conduites.

☐ ☐ **Hypersexualité légère** : le patient recherche un peu plus de relations sexuelles et parfois de nouvelles pratiques (internet...), mais peut s'en passer. Il maintient son quotidien.

☐ ☐ **Hypersexualité absente** : le patient a un intérêt pour le sexe que son conjoint et lui estiment normal.

11) Addiction dopaminergique

☐ ☐ **Addiction dopaminergique sévère** : le patient augmente constamment ses doses et la fréquence de ses prises et ce malgré une parfaite connaissance des risques encourus. Il ne peut interrompre son comportement. Des actes délictueux sont possibles (falsifications d'ordonnances, plusieurs médecins...)

☐ ☐ **Addiction dopaminergique marquée** : la plupart du temps, le patient augmente la fréquence et la quantité du traitement pris par rapport aux prescriptions médicales. Il ne peut s'arrêter qu'au prix de circonstances exceptionnelles entraînant une angoisse massive. Il n'y a pas d'actes délictueux.

☐ ☐ **Addiction dopaminergique modérée** : souvent, le patient augmente les doses ou la fréquence de ses comprimés et se sent tendu et anxieux s'il ne peut pas. Il essaie cependant de limiter son comportement du fait des risques et des recommandations de son entourage.

☐ ☐ **Addiction dopaminergique légère** : le patient augmente souvent son traitement pour des circonstances particulières (ex : soirées entre amis...)

☐ ☐ **Addiction dopaminergique absente** : le patient respecte à la lettre son ordonnance et demande toujours l'avis du médecin, avant de changer son traitement.

Fonctionnement sur le mode appétitif

☐ ☐ **Mode appétitif sévère** : le patient agit constamment dans la passion et la recherche du plaisir, avec hyperactivité désorganisée et/ou déraisonnable, profusion d'idées et de projets parfois irréalistes, état quasi permanent d'excitation.

☐ ☐ **Mode appétitif marqué** : la plupart du temps, le patient est hyperactif, a de multiples intérêts (ou une passion intense) qui occupent son temps et son esprit tout le temps aux dépens des activités quotidiennes et de l'entourage.

☐ ☐ **Mode appétitif modéré** : le patient est souvent hyperactif, passionné, ce qui occupe trop son temps et son esprit. Il en est conscient.

☐ ☐ **Mode appétitif léger** : parfois, le patient a plus d'envies, de désirs, d'enthousiasme, est plus actif que d'habitude, mais de façon raisonnable

☐ ☐ **Absence de fonctionnement sur le mode appétitif** : le patient n'a pas d'augmentation de ses activités, de ses intérêts...

AUTEUR : Nom : MALLÉA

Prénom : Marine

Date de soutenance : 19 avril 2021

Titre de la thèse : Troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement des adénomes hypophysaires : revue de la littérature et description d'une population lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Mots-clés : troubles du contrôle des impulsions, agonistes dopaminergiques, adénomes hypophysaires

Résumé :

Contexte : Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention des prolactinomes. Il s'agit de traitements efficaces mais qui présentent des effets indésirables, dont les troubles du contrôle des impulsions. Ces troubles sont bien décrits dans la maladie de Parkinson mais peu connus dans le cadre des adénomes hypophysaires.

Objectif : Les objectifs de ce travail sont de décrire une population de patients lillois ayant présenté ces troubles afin de mettre en place un protocole permettant de les dépister et de définir une stratégie de prise en charge.

Méthode : Nous avons étudié 22 patients ayant présenté des troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques utilisés pour le traitement d'adénomes hypophysaires.

Résultats : Parmi les 22 patients étudiés, on retrouvait sensiblement autant d'hommes que de femmes (55 vs 45%). L'âge médian était de 52,5 ans. La majorité des patients étaient traités pour un macroadénome (82%). Il existait une prédominance de prolactinomes (77%) mais une proportion non négligeable de patients étaient traités pour un adénome somatolactotrope (9%), somatotrope (9%) ou thyrotrope (5%). Il y avait 50% de patients traités par cabergoline, 41% de patients traités par quinagolide et 9% de patients traités successivement par les 2 molécules. La moitié des patients avaient de faibles doses d'agoniste dopaminergique. 91% Des patients ont rapporté les troubles dans la première année suivant la mise en place du traitement. Le trouble le plus représenté était l'irritabilité excessive avec accès de colère (73%). Le deuxième trouble le plus rapporté était l'hypersexualité, sans prédominance masculine franche. L'évolution des troubles est favorable pour la majorité des patients (95%) après arrêt du traitement ou diminution de la dose.

Conclusion : Les troubles du contrôle des impulsions sont des effets indésirables fréquents des agonistes dopaminergiques mais peu connus. Il convient de les dépister de façon systématique, notamment à l'aide de questionnaires validés dans la maladie de Parkinson. Il

n'existe pas de consensus concernant la prise en charge de ces troubles mais l'évolution est le plus souvent favorable après changement de molécule ou diminution de dose.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Assesseurs : Madame le Docteur Émilie MERLEN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Christine CORTET