

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 mars 2022
Par M LEE Anthony**



**Agonistes dopaminergiques et effets indésirables
neuropsychiatriques lors de la prise en charge de la Maladie de
Parkinson : prise en charge à l'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Madame DAMIEN Agathe, Docteur en Pharmacie, Hazebrouck

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S



Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9



Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85



Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Gressier Bernard,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et vos enseignements tout au long de mon cursus.

A Monsieur Dine Thierry,

Merci d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de mon cursus.

A Damien Agathe,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments pendant nos années étudiantes.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Orions,

Madame Faine, Madame Lecointe, Karine, Fabienne et Marie-Claude.

A toute l'équipe de la Pharmacie Lebrun,

Monsieur Lebrun, Ilhame, Bélinda, Patrick, Aurélie, Aline, Stacy, Cass et Camille.

A ma Chaouchou,

Merci d'être là pour moi, de me supporter au quotidien, de me rendre heureux. Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble. Je t'aime.

A mes amis,

Merci les légumes, les gens de Beaucamps, les pharmas et le bro Chtep.

A ma famille,

Merci à mes parents et à mes frères Nicolas et Philippe (les Tardz) d'avoir été présents pour moi. Merci à toute la famille d'Hong Kong et de Paris.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	15
ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
PARTIE 1 :	23
LA MALADIE DE PARKINSON	23
I) Généralités	24
a) Épidémiologie.....	24
1 - Facteurs de risques génétiques :	25
2 – Facteurs de risques environnementaux :	25
b) Physiopathologie	26
1 - Dopamine	27
2 – Ganglions de la base	30
3 – L’alpha synucléine	32
c) Signes cliniques de la maladie	34
1 – Signes moteurs	34
2 – Signes non moteurs (31)	36
d) Diagnostic	38
e) Phases d’évolution	41
II) Traitements	43
a) L-DOPA (36).....	43
b) Agonistes dopaminergiques (36)	47
c) Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase B (36)	51
d) Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (36)	54
e) Anticholinergiques antiparkinsoniens (36)	55
f) Amantadine (36).....	58
g) Stimulation cérébrale profonde (45),(46).....	59
PARTIE 2 :	63
LES EFFETS INDESIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES	63
III) Les troubles du contrôle des impulsions	64
a) Achats compulsifs.....	66
b) Jeu pathologique	68
c) Hypersexualité.....	71
d) Alimentation compulsive	73
e) Punding	75
IV) Prise en charge de ces effets à l’officine	76
a) Prévention	76
b) Traitements des TCI	84
CONCLUSION	86
ANNEXE	88
BIBLIOGRAPHIE	104

ABRÉVIATIONS

AD : agoniste dopaminergique

AS : alpha-synucléine

DA : Dopamine

DOPA-décarboxylase : DDC

ICOMT :inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl-transférase

IMAOB : inhibiteurs de la monoamine oxydase B

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline

L-DOPA : lévodopa

MP : Maladie de Parkinson

NGC : noyau gris centraux

SN : substance noire

SNC : système nerveux central

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie chronique progressive qui touche le système nerveux central. Cette maladie neurodégénérative se caractérise par des symptômes moteurs et non moteurs réduisant la qualité de vie et a un impact important sur l'activité professionnelle et les liens sociaux et familiaux de la personne.

C'est en 1817 que la maladie de Parkinson (MP) est décrite par James Parkinson, un médecin anglais, dans son essai appelé « an essay on the shaking palsy » en français : Essai sur la paralysie agitante (1). C'est grâce à l'observation de six patients que James Parkinson a pu décrire la maladie par une posture courbée du tronc, des tremblements au repos et des difficultés lors de la marche. C'est finalement Jean Martin Charcot, 50 ans plus tard, qui met l'accent sur la rigidité et la bradykinésie de cette maladie et lui donne le nom de Maladie de Parkinson. Grâce à ces études, trois symptômes ressortent pour décrire la MP : la triade parkinsonienne : hypertonie (rigidité musculaire), tremblement au repos, akinésie et bradykinésie (rareté et lenteur des mouvements) (2).

De nombreux traitements sont disponibles pour traiter la MP mais aucun ne permet la guérison totale de la maladie. Les traitements médicamenteux de la MP permettent de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du patient. Parmi ceux là, nous avons les agonistes dopaminergiques (AD) qui ont pour but d'apporter de la dopamine au niveau du système nerveux central. Mais cette classe peut provoquer des effets indésirables neuropsychiatriques, des troubles du contrôles des impulsions (TCI) se manifestant par des achats compulsifs, des jeux pathologiques, une hyper sexualité et une alimentation compulsive.

Nous allons voir dans une première partie les généralités de la maladie de Parkinson et les traitements médicamenteux puis en deuxième partie les effets indésirables neuropsychiatriques liés aux agonistes dopaminergiques et leur prise en charge à l'officine.

PARTIE 1 :

LA MALADIE DE PARKINSON

I) Généralités

a) Épidémiologie

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

En 2015 environ 170 000 personnes ont été traitées pour la MP en France, ce qui correspond à une prévalence de 2,5 patients pour 1000 personnes.

Durant cette année environ 26 000 personnes étaient nouvellement traitées, l'incidence était donc de 0,39 patients pour 1000 personnes-années (ou 39 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an).

La prévalence et l'incidence évoluent toutes deux de la même manière, elles augmentent progressivement entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 80 et 89 ans et diminuer ensuite. Les hommes étaient touchés environ 1,5 fois plus

Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2015, par âge et sexe

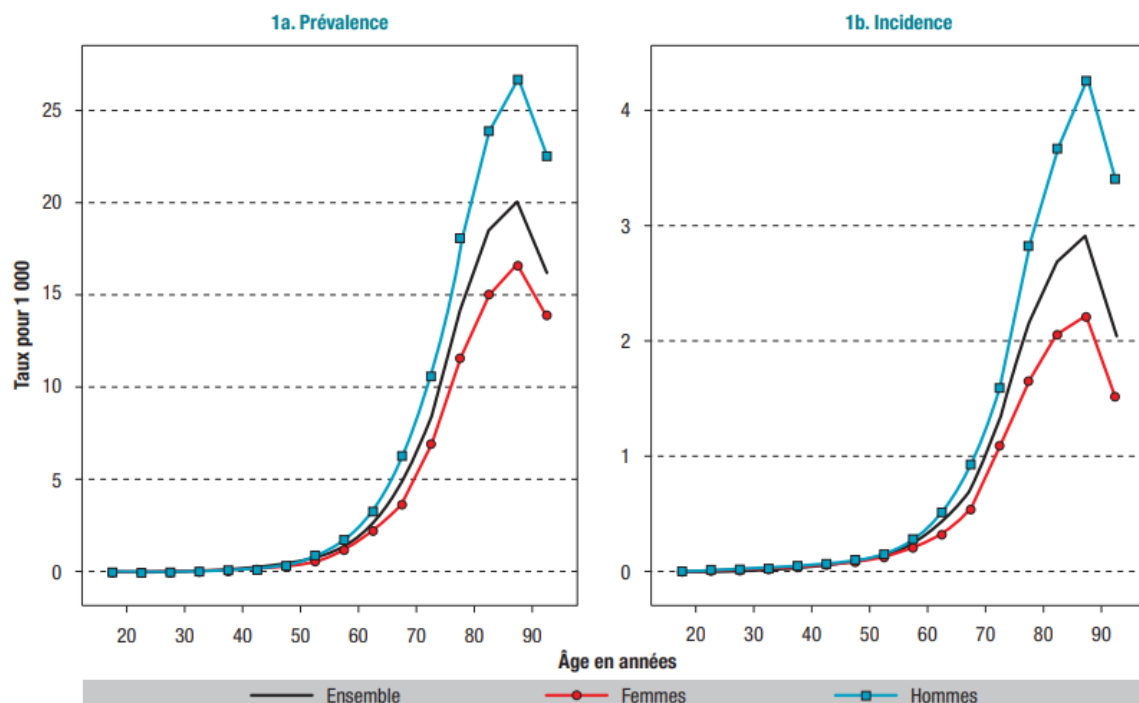


Figure 1: prévalence et incidence de la MP en France en 2015, par âge et sexe (3) souvent que les femmes (3).

Fi

On estime qu'en 2030 environ 260 000 personnes seront atteints par la MP, cette augmentation est due au vieillissement de la population et de l'amélioration de l'espérance de vie (4),(3).

Les causes exactes de la dégénérescence neuronales sont incertaines et multifactorielles, l'âge reste le principal facteur de risque dans la MP, de plus la dégénérescence des neurones dopaminergiques serait favorisée par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

1 - Facteurs de risques génétiques :

Sur le plan génétique, de nombreux loci ont été identifiés et classés sous la dénomination PARK, tous les gènes de ces loci ne sont pas connus mais certains sont clairement impliqués dans les formes monogéniques de la MP. La transmission de ces gènes mutés peut se faire de manière autosomique dominante ou récessive (5).

Dans la forme autosomique dominante, nous avons deux gènes formellement associés à la MP : le gène de l'alpha-synucléine associé au PARK1/PARK4 et le gène LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2) associé au PARK8 (6).

Dans la forme autosomique récessive, nous avons le gène Parkin (PRKN) associé au PARK2, le gène DJ-1 associé au PARK7, le gène PINK1 associé au PARK6 (6).

2 – Facteurs de risques environnementaux :

Sur le plan environnemental, il a été reconnu que certaines expositions chroniques à des produits chimiques, comme les pesticides, avaient un lien avec la MP. Plusieurs études ont montré qu'il y avait une relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le développement de la MP (7),(8).

En France, une étude a été menée comparant l'incidence de la MP chez les affiliées de la Mutualité sociale agricole (MSA) et les autres régimes d'assurances maladies. L'incidence de la MP était plus élevée parmi les affiliées de la MSA, en particulier chez les exploitants agricoles, par rapport aux autres régimes d'assurance maladie (9).

En Finlande, l'incidence de la MP était légèrement plus élevée dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Au Danemark, la probabilité d'être hospitalisée pour une MP était plus élevée pour les agriculteurs et horticulteurs que pour d'autres professions (10).

Les pesticides auraient une action directe neurotoxique en perturbant le transport de la dopamine, en altérant le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, ou par une perturbation enzymatique plus diffuse entraînant un stress oxydatif menant à la mort des neurones dopaminergiques (11),(12).

b) Physiopathologie

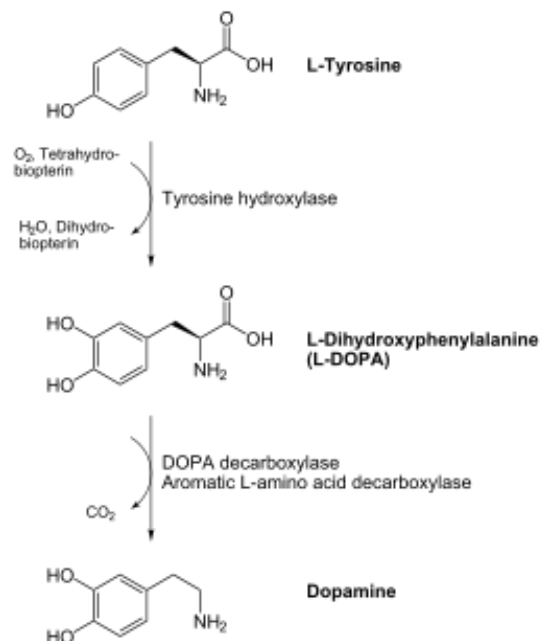
La MP se caractérise par une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire et par la présence de corps de Lewy, ce sont des inclusions éosinophiles cytoplasmiques présents dans les neurones survivants, l'alpha-synucléine est la principale protéine composant ces corps de Lewy (13).

Les neurones dopaminergiques sont localisés dans le tronc cérébral au niveau du mésencéphale dans la substance noire (SN) qui se divise en deux groupes cellulaires : la pars compacta et la pars reticula. Dans la MP, c'est la pars compacta qui est atteinte car elle est principalement constituée de neurones dopaminergiques. Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques entraîne une dépigmentation de la substance noire observable au niveau macroscopique (figure 2)(14).

Figure 2: Dépigmentation substance noire (14)

1 - Dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur faisant partie du groupe des catécholamines. Elle est synthétisée dans la substance noire ou substantia nigra, la synthèse commence par un acide aminé : la tyrosine qui sera métabolisée en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase puis la L-DOPA sera métabolisée en dopamine par la DOPA décarboxylase (15). (Figure 5)(16).



Dans le système nerveux central, la dopamine joue un rôle important en intervenant par différentes voies que l'on nomme : voies dopaminergiques. Ces voies sont impliquées dans de nombreuses fonctions, tels que la motricité, le système de

récompense, l'apprentissage, l'addiction et certains processus cognitifs. Il y a 4 voies dopaminergiques (Figure 4)(17):

La voie nigro-striée : les neurones de la substance noire, riche en dopamine, se projettent vers le striatum qui est composé du noyau caudé et du putamen. Cette voie représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux, elle joue un rôle majeur dans les fonctions motrices (18).

La voie mésolimbique : elle transmet la dopamine de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le striatum ventral qui comprend le noyau accumbens et le tubercule olfactif. Cette voie joue un rôle dans le processus de régulation de la motivation, de l'attention, du système de récompense. Elle est impliquée dans le phénomène de dépendance et d'addiction.

La voie mésocorticale : elle transmet la dopamine de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex frontal et ventral. Elle joue un rôle dans la concentration et les fonctions exécutives comme la mémoire de travail.

La voie tubéro-infundibulaire : elle transmet la dopamine du noyau arqué de l'hypothalamus à l'hypophyse. Cette voie régule la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine.

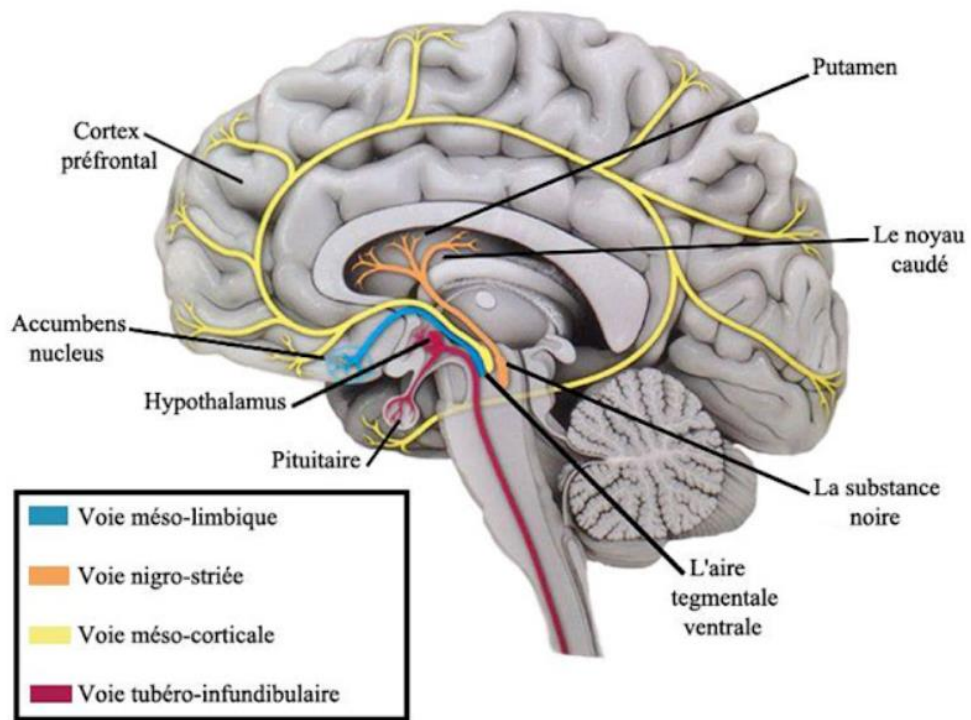


Figure 4: Les voies dopaminergiques(17)

Les récepteurs dopaminergiques :

Il y a 5 cinq types de récepteurs à la dopamine : D1, D2, D3, D4 et D5. Ces récepteurs sont répartis en 2 familles : la famille des récepteurs D1 (D1 et D5) et la famille des récepteurs D2 (D2, D3 et D4).

Les récepteurs de la famille D1 sont localisés au niveau cérébral, essentiellement dans l'ensemble du noyau caudé-putamen, le noyau accumbens et le tubercule olfactif.

Les récepteurs de la famille D2 sont localisés en grande majorité au niveau des régions limbiques et striatales, à la fois au niveau pré et postsynaptique. Les récepteurs D3 sont présents en forte quantité au niveau du noyau accumbens et du tubercule olfactif, les récepteurs D4 et D5 sont retrouvés dans plusieurs régions du système nerveux central mais à concentration plus basses (19).

2 – Ganglions de la base

La SN fait partie d'un ensemble de structures nerveuses appelées ganglions de la base ou noyaux gris centraux (NGC) .

Les ganglions de la base participent au contrôle de la motricité, l'apprentissage, la motivation (20) . Pour effectuer un mouvement, les différentes structures qui composent les ganglions de la base vont se connecter entre eux et le système nerveux.

Les ganglions de la base sont composés du noyau caudé, putamen, pallidum interne/externe (Gpi/Gpe) , la substance noire pars compacta (SNc), pars reticulata (SNr), noyau subthalamique (STN), thalamus (Thal) (21) .

Différents types de neurotransmetteurs vont interagir avec les NGC, il y a la dopamine, GABA, glutamate (18).

On distingue deux voies au niveau de la connectivité des ganglions de la base chez un sujet sain : la voie directe et la voie indirecte, ces deux voies s'équilibrent grâce à la stimulation des récepteurs D1 et D2 au niveau du striatum, la dopamine est libérée par la SNc. (Figure 4)(21).

La voie directe : le cortex cérébral stimule le striatum grâce à l'intermédiaire d'un neuromédiateur excitateur : le glutamate. La dopamine venant de la SNc se projettent vers les neurones du striatum au niveau des récepteurs dopaminergiques D1 et active la voie. Les neurones activés par la dopamine sont des neurones GABAergiques qui vont avoir une action inhibitrice sur le Gpi et la SNr. De base, ces structures ont elles-mêmes des projections inhibitrices vers le thalamus, donc il y aura une annulation de l'activité inhibitrice du Gpi/SNr sur le thalamus donc une levée d'inhibition du thalamus, ce qui amènera à une activation de la voie thalamo-corticale et sera à l'origine du mouvement.

La voie indirecte : le cortex va exciter les neurones GABAergiques du striatum, cela va inhiber le Gpe qui ne pourra plus exercer son effet d'inhibition sur le

STN, donc on a une activation de la STN qui va exciter le Gpi/SNr, qui pourra alors exercer son action inhibition sur le thalamus, bloquer la voie thalamo-corticale et donc de diminuer les mouvements. Mais la dopamine, venant de la SNc, va inhiber cette voie indirecte qui engendrera une activation de la voie thalamo-corticale, ce qui permet de faciliter le mouvement.

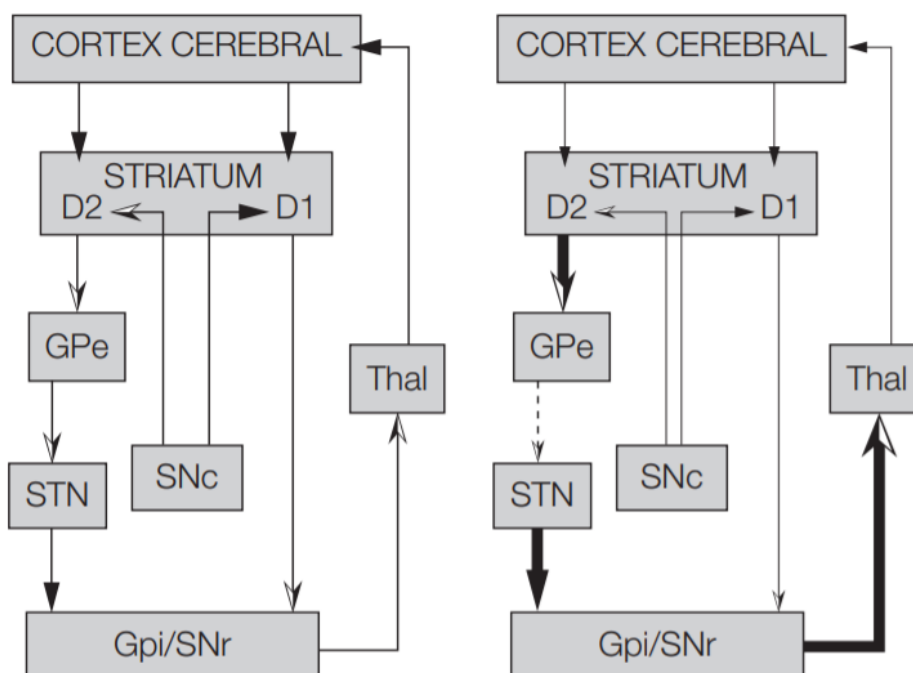


Figure 5: Ganglions de la base (21)

Les flèches noires représentent les voies excitatrices, glutamatergique

Les flèches blanches représentent les voies inhibitrices, GABAergique

A gauche, on retrouve le circuit des ganglions de la base chez un sujet sain, on a un équilibre entre la voie directe et indirecte. La dopamine va se fixer sur les récepteurs D1, ce qui va activer la voie directe. Elle va se fixer aussi sur les récepteurs D2 du striatum, ce qui va inhiber la voie indirecte. La dopamine active la voie directe et inhibe la voie indirecte.

A droite, on retrouve le circuit des ganglions de la base chez un patient parkinsonien. On remarque une perte d'équilibre entre la voie directe et indirecte, la

perte de neurones dopaminergiques dans la MP entraîne une diminution de la dopamine, la SNc ne pourra plus la libérer. Les récepteurs D1 et D2 ne seront plus activés.

La voie directe sera moins activée donc le thalamus sera inhibé par le Gpi/SNr et on aura une diminution du mouvement.

La voie indirecte ne sera pas inhibée donc le thalamus sera inhibé par le Gpi/SNr et on aura d'autant plus un blocage des mouvements.

3 – L'alpha synucléine

Au niveau microscopique, on observe l'alpha-synucléine jouant un rôle important dans la MP. Cette protéine est le principal composant des corps de Lewy. Ces corps sont des inclusions intracellulaires, dans les neurones survivants, d'une dizaine de microns de diamètre, à halo clair (Figure 6) (22).

Figure 6: Corps de Lewy (22)

Les mutations du gène codant l'alpha-synucléine sont à l'origine d'une forme dominante rare de la MP dans des cas familiaux ou sporadiques (5).

L'alpha-synucléine est localisée au niveaux des terminaisons nerveuses. Des travaux ont montré la présence d'alpha-synucléine dans le liquide céphalo- rachidien, de cette observation naît l'interrogation de savoir si elle pouvait être sécrétée. Des chercheurs ont montré que l'alpha-synucléine est bel et bien sécrétée, elle a été mise

en évidence dans le milieu de culture de neurones de système nerveux central et dans l'espace intercellulaire cérébral. La sécrétion est physiologique mais elle devient anormalement élevée lors d'un stress oxydatif. Lorsque l'alpha-synucléine est libérée dans l'espace extracellulaire, elle peut activer les cellules microgliales ou être recaptée par les neurones voisins (13).

L'alpha-synucléine n'est pas uniquement présente dans la substance noire, on la retrouve aussi dans d'autres structures du SNC comme le bulbe olfactif, le noyau dorsal du nerf vague, le complexe locus coeruleus-subcoeruleus, le noyau basal de Meynert et le faisceau intermedio-latéral de la moelle épinière. Ces dépôts présents dans ces structures sont retrouvés chez la quasi-totalité des patients parkinsoniens.

Il y aurait une relation entre ces structures touchées par l'alpha-synucléine et les signes non moteurs de la MP.

L'atteinte du bulbe olfactif serait à l'origine de l'hyposmie, l'atteinte du complexe coeruleus-subcoeruleus provoquerait les troubles de l'humeur et les troubles du comportement en sommeil paradoxal. L'hypotension orthostatique serait due à l'atteinte du faisceau intermedio-latéral, les troubles de la motricité digestive seraient dus à l'atteinte combinée du noyau dorsal du nerf vague et du système nerveux entérique.

Ces découvertes ont amené à des études de modèles de souris transgéniques basés sur la surexpression de l'alpha-synucléine humaine sous le promoteur murin Thy-1 (23). Le promoteur Thy-1 joue un rôle important car il entraîne une surexpression de l'alpha-synucléine dans toutes les régions du cerveau.

Dans les études menées, les souris Thy-1 alpha-synucléine perdent 40 % de la dopamine à l'âge de 14 mois, cette perte est progressive, on retrouve des taux de dopamine normaux à l'âge de 8 et même 12 mois. Donc une fois initiée, la perte de dopamine progresse rapidement à un certain âge et précipite l'expression de la

pathologie. Ce modèle est utile sur le plan expérimental pour identifier les facteurs qui déclenchent la disparition des neurones dopaminergiques et cela pourrait conduire à des stratégies thérapeutiques visant à retarder l'apparition de la maladie.

Grâce aux souris transgéniques, nous pouvons étudier les symptômes non moteurs précoces de la MP. Elles représentent des modèles expérimentaux d'événements précoces de la MP. Par exemple, les troubles olfactifs, intestinaux sont présents plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs, les données sur les souris transgéniques ont montré une diminution de la fonction olfactive ainsi que des troubles intestinaux.

c) Signes cliniques de la maladie

1 – Signes moteurs

La MP se caractérise par trois principaux signes cliniques moteurs appelés la triade parkinsonienne :

- Tremblement au repos
- Akinésie (difficulté à initier le mouvement)
- Hypertonie (ou rigidité)

On observe chez le parkinsonien un autre signe moteur, caractéristique de la MP, le trouble de la marche (freezing) et de la posture. La marche se fait à petit pas, le dos est courbé et la tête penchée vers l'avant (figure 7) (24).

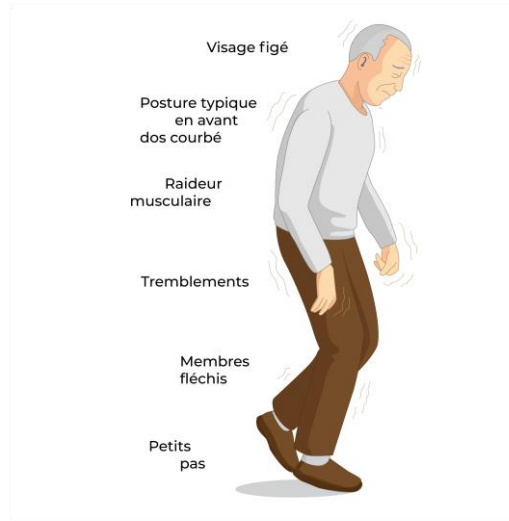


Figure 7: Trouble de la posture de la maladie de Parkinson (24)

Le tremblement au repos est l'un des symptômes de la MP le plus connu de la population. Comme son nom l'indique le tremblement apparaît lorsque la partie du corps concerné n'est pas en mouvement, mais dès que le patient initie un mouvement, le tremblement disparaît (25).

Le tremblement concerne souvent une partie latérale du corps et il s'agit souvent d'un membre supérieur, la main, le poignée et il peut aussi ne concerner qu'un seul doigt. Il peut se manifester au niveau du pied sous forme de mouvement de pédalage. Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire et la langue.

Les tremblements peuvent apparaître en cas de stress, de fatigue, d'émotion. Ils disparaissent au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil (26).

L'akinésie est un symptôme répandu dans la MP, elle se caractérise par une difficulté à initier et exécuter le mouvement qui devient plus lent (bradykinésie). Le patient ressent un ralentissement général, une sensation de blocage voire l'incapacité à effectuer un mouvement. Elle se manifeste lorsque le patient initie un mouvement complexe, un mouvement réclamant de la précision comme l'écriture, un mouvement réclamant la coordination de plusieurs membres ou encore un mouvement automatique.

L'écriture et la marche sont souvent perturbées par l'akinésie, l'écriture devient de plus en plus petite voire illisible, on parle alors de micrographie. La marche perturbée se manifeste par la perte du ballant d'un bras d'avant en arrière de manière automatique en cadence avec la marche, une sensation de gêne au niveau d'une jambe, une diminution de l'amplitude du pas, les pieds traînent et le demi-tour est décomposé, il y a une impression d'accrocher le sol avec le pied (27),(28).

Le visage devient moins expressif, comme s'il était figé, le langage des mains tend à disparaître, la voix est également touchée avec une hypophonie (diminution du volume de la voix) et dysarthrie (difficulté d'articulation des mots).

L'hypertonie ou rigidité dans la MP se définit par une augmentation de la contraction des muscles, pouvant entraîner une douleur musculaire ou tendineuse et une sensation de raideur. Elle concerne principalement les muscles fléchisseurs s'accompagnant d'une modification de la posture avec une flexion exagérée du cou, du tronc, des membres supérieurs ou inférieurs lors de la marche, ce qui entraîne une posture voûtée. On observe le phénomène dit de roue dentée, lors de l'extension du bras le mouvement cède par à-coups. Elle est augmentée lors de stress et d'état émotionnel (29),(30).

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont la conséquence directe de l'akinésie et de l'hypertonie. La marche se fait à petit pas avec la perte du bras ballant. On observe aussi un phénomène de freezing se manifestant par une immobilité soudaine qui dure quelques secondes, les pieds restent collés au sol, le patient piétine et est incapable de transférer le poids de son corps sur une jambe afin d'avancer, le freezing est la cause de nombreuses chutes (30).

2 – Signes non moteurs (31)

Des signes pré-moteurs peuvent apparaître pendant plusieurs années avant la survenue des signes moteurs de la MP tels que la perte d'odorat, les troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'anxiété, les troubles de l'humeur, l'apathie et la constipation (31).

Les signes dysautonomiques sont fréquents et constants au cours de l'évolution, ils se manifestent par une altération des fonctions digestives, cardiovasculaires, vésico-sphinctériennes et respiratoires. On peut retrouver des :

- gastroparésies
- constipations
- dysphagies
- une hypotension artérielle orthostatique
- incontinence
- troubles sexuels, diminution de la libido

Les troubles sensitifs, dans la MP, se manifestent par des douleurs musculo-squelettiques, des dystonies, des douleurs neuropathiques.

Les douleurs musculo-squelettiques sont fréquentes. Les douleurs musculaires se localisent principalement au niveau des membres inférieurs. Elles sont souvent contrôlées grâce à l'adaptation des traitements antiparkinsoniens alors que les antalgiques ne calment pas ces douleurs. Les douleurs articulaires se localisent au niveau des épaules, des genoux, du rachis cervical et lombaire, ces douleurs peuvent être traitées par des antalgiques et anti-inflammatoires et une kinésithérapie.

La dystonie est une contraction musculaire prolongée, involontaire entraînant souvent une torsion ou une distorsion d'une partie du corps. Elle touche souvent les extrémités et se manifeste dans la nuit ou le matin au réveil, elle est très douloureuse pour le patient, la prise en charge nécessite l'administration d'agents dopaminergiques d'action rapide.

Les douleurs neuropathiques peuvent se manifester par des paresthésies, une sensation d'étau, de brûlure ou de froid intense, elles prédominent sur le côté le plus

atteint. Les antidépresseurs tricycliques et les traitements des douleurs neuropathiques comme la Gabapentine et Prégabaline peuvent être efficaces.

Les troubles psychologiques se manifestent par de l'hyperémotivité, stress, anxiété, dépression, apathie. Les émotions peuvent amplifier certaines symptômes moteurs de la MP.

La dépression peut être provoquée par l'annonce du diagnostic mais elle peut être présente avant les symptômes moteurs car la MP joue un rôle dans la régulation de l'humeur. L'apathie se caractérise par un manque d'initiative, émoussement des réponses émotionnelles et une indifférence. Une personne apathique ne présente pas de tristesse contrairement à une personne dépressive (32).

d) Diagnostic

Le diagnostic se fait essentiellement sur la clinique, la recherche des symptômes moteurs définissant la MP : la triade parkinsonienne. Le critère essentiel est l'akinésie associée soit à un tremblement au repos, soit à une hypertonie.

Nous avons vu que ces symptômes étaient précédés de signes pré-moteurs, leur identification précoce permet de conforter le diagnostic, notamment lorsque les signes de la triade parkinsonienne sont incomplets ou minimes.

Il faut aussi rechercher les symptômes inattendus ou atypiques pour une MP (symptômes d'alerte ou drapeaux rouges) évoquant une autre affection neurodégénérative (33) .

Les principales catégories de critères diagnostiques de la MP :

Critère essentiel : la bradykinésie associée, soit au tremblement de repos, soit à la rigidité.

Critères de diagnostic établi :

Au moins deux critères positifs

Absence de critère d'exclusion

Absence de drapeaux rouges

Critères de diagnostic probable :

Absence de critère d'exclusion

Présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs :

Si 1 drapeau rouge présent, présence nécessaire d'au moins 2 critères positifs

Si 2 drapeaux rouges présents, 2 critères positifs nécessaires

Pas plus de 2 drapeaux rouges sont acceptés

Les critères positifs :

- Présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique.
- Apparition de dyskinésies induites par la L-DOPA.
- Tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen cliniquement.
- Présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIBG.

Les critères d'exclusion :

La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de la MP :

- Syndrome cérébelleux (ataxie, trouble oculomoteur ou syndrome cérébelleux cinétique).
- Ophthalmoplégie supranucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas.

- Diagnostic de démence fronto-temporale probable ou d'aphasie progressive primaire.
- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans.
- Traitement neuroleptique ou antagoniste dopaminergique avec une évolution compatible avec le diagnostic de syndrome parkinsonien iatrogène.
- Absence de réponse du syndrome parkinsonien pour de fortes doses de L-DOPA malgré une sévérité modérée de la maladie.
- Atteinte corticale (trouble de la graphesthésie, apraxie idéomotrice).
- Imagerie fonctionnelle des marques présynaptiques normale.
- Document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif évalué par un expert.

Les drapeaux rouges :

- Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5 premières années d'évolution.
- Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus.
- Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie ou dysphagie sévère nécessitant une alimentation mixée, une nutrition entérale dans les 5 premières années d'évolution.
- Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soupirs inspiratoires fréquents.
- Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant une hypotension orthostatique, rétention urinaire ou incontinence urinaire.
- Plus d'une chute par an en lien avec une instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution.
- Antécolis ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les 10 premières années d'évolution.

- Absence d'un syndrome non moteur classique (troubles du sommeil, dysautonomie, hyposmie, troubles du comportement) de la MP dans les 5 premières années.
- Syndrome pyramidal inexplicé (déficit et asymétrie des réflexes, syndrome pyramidal, signe de Babinski)
- Syndrome parkinsonien bilatéral

e) Phases d'évolution

La MP est caractérisée par une évolution lente et progressive, on distingue généralement quatre phases d'évolution de la maladie : l'apparition des premiers symptômes, la phase d'équilibre thérapeutique, les complications motrices, la phase avancée de la maladie.

L'apparition des premiers symptômes est la première phase, elle est très difficile à accepter pour le patient, certaines personnes peuvent mettre du temps avant d'aller consulter un médecin. L'annonce du diagnostic d'une maladie de cette envergure n'est pas facile pour le patient, elle crée de l'anxiété et de l'inquiétude. Le patient prendra plus ou moins de temps à accepter la maladie et à se prendre en charge avec un traitement.

Lors de la prise en charge de sa maladie, le patient rentrera dans la phase d'équilibre thérapeutique que l'on nomme aussi par la phase « lune de miel ». Durant cette période, la prise d'un traitement dopaminergique apporte une grande amélioration au niveau des symptômes moteurs, le patient ressent une certaine amélioration dans sa vie quotidienne, le traitement est efficace. Mais malgré cela, des symptômes sont toujours présents, la maladie continue d'évoluer, le patient est contraint de prendre son traitement plusieurs fois par jour et à des heures précises et il doit réorganiser sa vie familiale, professionnelle en fonction de la maladie. Il est parfois nécessaire d'ajuster le traitement durant cette période (34).

Quelques années plus tard, après la phase « lune de miel », l'efficacité du traitement dopaminergique commence à s'estomper, le patient va entrer dans la phase des complications motrices (figure 8) (35), à ce stade l'évolution de la maladie entraîne une perte importante des neurones dopaminergiques donc il n'y a plus assez de neurones pour stocker et relarguer la dopamine de manière optimale. Le patient va présenter des fluctuations motrices aussi appelées phase ON/OFF :

- La phase ON correspond à un équilibre, le taux de dopamine est suffisamment important dans l'organisme, le traitement médicamenteux permet une bonne réponse motrice, une diminution des signes parkinsoniens, le patient se sent bien.

- La phase OFF correspond à un manque de dopamine dans l'organisme, le traitement médicamenteux perd de son efficacité, des troubles moteurs vont réapparaître. Dans cette phase, on a un blocage ou une mobilité réduite, l'akinésie de fin de dose est la plus fréquente.

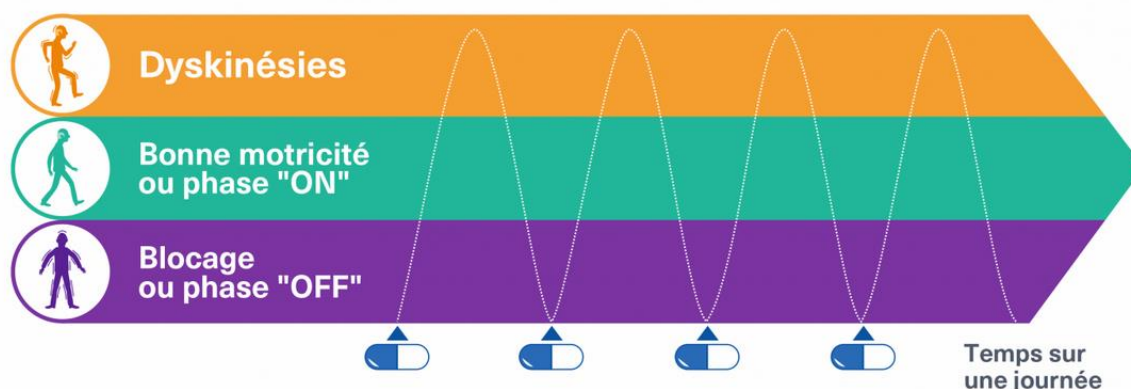


Figure 8: Survenue des complications motrices en fonction de la quantité de dopamine (35)

La dyskinésie se définit par l'apparition des mouvements involontaires incontrôlés, d'amplitude variable et pouvant toucher différentes parties du corps gênant le patient. Elle se manifeste lorsque la concentration en dopamine est trop importante. Des mouvements brusques, irréguliers et de courte durée se déclenchent spontanément. Ces complications peuvent être limitées par un ajustement du traitement (35).

La dernière phase est la phase avancée de la maladie. Les signes axiaux deviennent de plus en plus présents, ils se manifestent par des chutes, une perte de l'équilibre, des troubles de la déglutition... Le patient peut présenter des troubles cognitifs. Il faut mettre en place des stratégies de la vie quotidienne, de logement pour améliorer la qualité du vie du patient.

II) Traitements

a) *L-DOPA* (36)

C'est le traitement de référence, avec le meilleur rapport efficacité/effets indésirables. Mais il expose plus précocement que les agonistes dopaminergiques aux dyskinésies, d'où sa fréquente utilisation en deuxième intention chez le sujet jeune (36).

Mécanisme d'action :

Le but est d'apporter de la dopamine au niveau du système nerveux central, la L-DOPA est un précurseur de la dopamine (DA), elle sera capable de passer la barrière hémato encéphalique (BHE) , contrairement à la dopamine. La L-DOPA sera métabolisée en dopamine dans le système nerveux central par la DOPA-décarboxylase (DDC) (Figure 9) (37).

Mais la DDC se trouve aussi en périphérie, donc de la dopamine pourrait se trouver au niveau périphérique, ce qui entraînerait des effets indésirables (tels que les nausées, vomissements..). Pour éviter ce problème, il y a les inhibiteurs de la DDC tels que la Bensérazide et la Carbidopa.

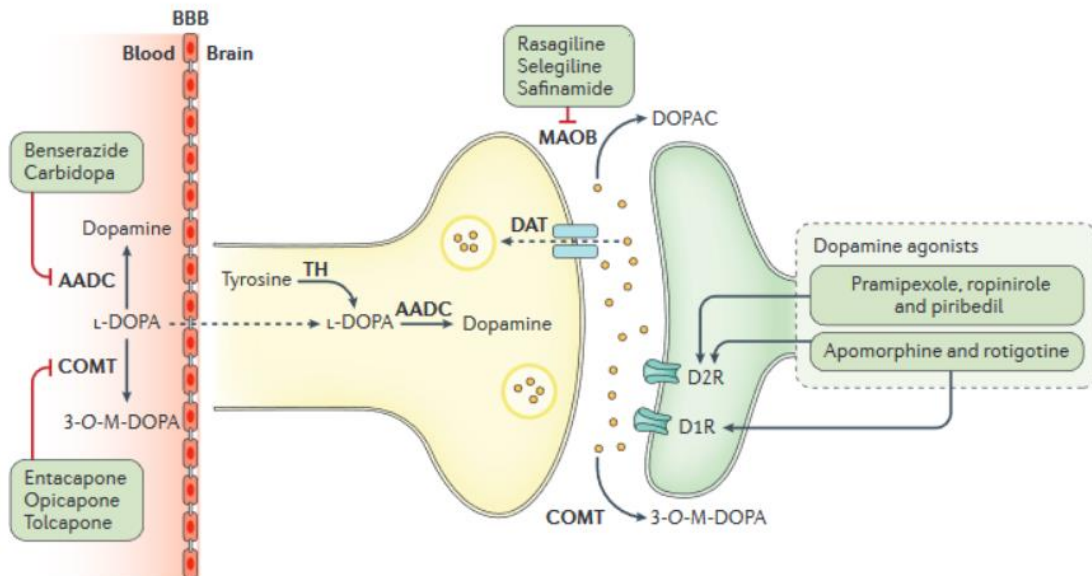


Figure 9 Mécanisme d'action des traitements antiparkinsoniens (37)

Le traitement à la L-DOPA est efficace et améliore la qualité de vie du patient, mais au bout de quelques années l'efficacité diminue et on observe l'apparition des des fluctuations motrices. Ces fluctuations peuvent être traitées avec la pompe Duodopa (L-DOPA + carbidopa) qui s'administre par voie entérale sous forme de gel (Figure 10) (38).

Le traitement à la L-DOPA est efficace et améliore la qualité de vie du patient, mais au bout de quelques années l'efficacité diminue et on observe l'apparition des des fluctuations motrices. Ces fluctuations peuvent être traitées avec la pompe Duodopa (L-DOPA + carbidopa) qui s'administre par voie entérale sous forme de gel (Figure 10) (38).



Figure 10: Pompe Duodopa (38)

- 1 : sonde intestinale
- 2 : sonde de gastrostomie
- 3 : pompe
- 4 : cassette contenant le gel de Duodopa

La pompe diffuse une dose continue de Duodopa tout au long de la journée. Le patient peut adapter l'administration de Duodopa par des bolus en cas de période off (blocage).

Traitements disponibles :

L-DOPA + bensérazide	Modopar® 62,5 mg (50/12,5) gélule
	Modopar® 125 mg (100/25) gélule
	Modopar® 125 mg (100/25) dispersible
	Modopar® 125 mg LP (100/25) gélule
	Modopar® 250 mg (200/50) gélule
L-DOPA + carbidopa	Sinemet® 100/10 mg, comprimé
	Sinemet® LP 100/25 mg comprimé
	Sinemet® LP 200/50 mg comprimé
	Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal
L-DOPA + carbidopa + entacapone	Stalevo® 50/12,5/200 mg comprimé
	Stalevo® 75/18,75/200 mg comprimé
	Stalevo® 100/25/200 mg comprimé
	Stalevo® 125/31,25/200 mg comprimé
	Stalevo® 150/37,5/200 mg comprimé

Stalevo® 175/43,75/200 mg comprimé
Stalevo® 200/50/200 mg comprimé

Effets indésirables :

Il y a 2 types d'effets indésirables :

- Périphériques (lié à la décarboxylation périphérique) :

- Hypotension due à une vasodilatation, parfois on peut avoir à forte dose une hypertension et des arythmies par transformation de la dopamine en noradrénaline par la dopamine-6-hydroxylase
- Troubles digestifs
- Atteinte hépatique
- Atteinte cardiaque (trouble du rythme)
- Colore les urines en brun-noir

- Centraux

- Complications motrices (fluctuation motrices et dyskinésies)
- Troubles psychiques
- Troubles du contrôle des impulsions

Contre-indications :

- Décompensation endocrinienne (par exemple phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), rénale ou hépatique.
- Affections cardiaques (par exemple accidents cardiaques avec angor, arythmies cardiaques récentes ou sévères, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque).
- Maladies psychiatriques avec une composante psychotique.
- Glaucome à angle fermé.
- Patients de moins de 25 ans (le développement du squelette doit être terminé).

- Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate. Si une grossesse survient chez une femme prenant Modopar, le médicament doit être arrêté (selon les instructions du médecin prescripteur).
- Allaitement.
- Traitement à base de réserpine
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)

Si le patient présente des nausées et vomissements, la dompéridone est le traitement utilisé, elle ne traverse pas la BHE donc il n'y aura pas d'effets secondaires extra-pyramidaux.

L'administration du fer diminue l'absorption digestive de la L-DOPA, il est conseillé de prendre le fer au moins 2 heures avant ou après la prise de L-DOPA.

La L-DOPA est susceptible d'entraîner des somnolences, la conduite automobile est donc déconseillée.

b) Agonistes dopaminergiques (36)

Les agonistes dopaminergiques sont utilisés en première intention chez le patient jeune, ils permettent de retarder l'utilisation de la L-DOPA donc de retarder l'apparition des complications motrices (fluctuations, dyskinésies). Il existe deux types d'agonistes dopaminergiques : les dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle.

Mécanisme d'action :

Les agonistes dopaminergiques exercent une action directe sur les récepteurs dopaminergiques, ils ne subissent pas de modification chimique. Ils ont une analogie structurale avec la dopamine. Ils ont une demi-vie plus longue que la L-DOPA, de ce

fait les complications motrices seront moindres. C'est pour cela qu'ils sont proposés en première intention chez le sujet jeune (Figure 11) (39).

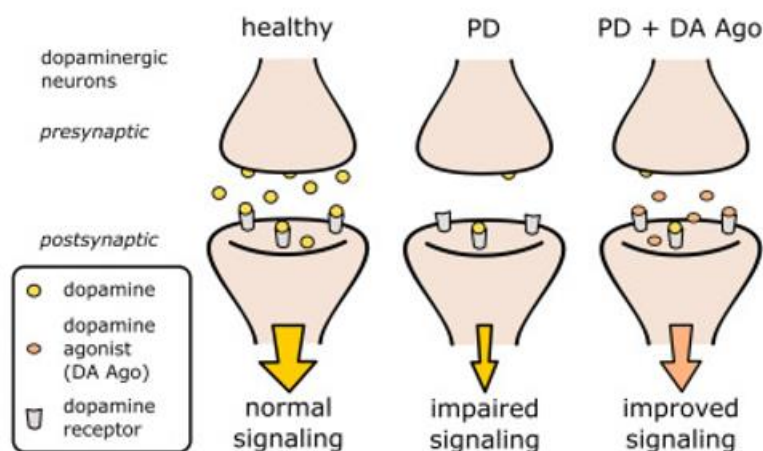


Figure 11: Mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques (39)

L'apomorphine est administré par voie sous-cutanée par une pompe (Figure 12) (40), il est indiqué dans les cas sévères et dans le traitement des fluctuations motrices. La pompe à apomorphine permet de délivrer une dose en continue tout au long de la journée et de rester dans la fenêtre thérapeutique optimale. Le patient peut adapter l'administration d'apomorphine par des bolus en cas de période off (blocage).



Figure 12: Pompe à apomorphine (40)

Les sites d'injection sont les cuisses, les bras, l'abdomen (Figure 13) (41) et les omoplates. Il est conseillé de changer régulièrement le site d'injection.



Figure 13: pompe à apomorphine au niveau de l'abdomen (41)

Traitements disponibles :

Il existe deux sous-familles d'agonistes dopaminergiques :

- Dérivés de l'ergot de seigle :

Bromocriptine	Parlodel® 2,5 mg, comprimé
	Parlodel® 5 mg, gélule
	Parlodel® 10 mg, gélule
Lisuride	Arolac® 0,2 mg, comprimé

- Dérivés non ergotés :

Ropinirole	Requip® 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg comprimé
	Requip® 2mg, 4mg, 8mg comprimé LP
Pramipexole	Sifrol® 0,18mg, 0,7mg, comprimé
	Sifrol® LP 0,26mg, 0,52mg, 1,05mg,

	2,1mg comprimé
	Oprymeia® 0,18 mg, 0,7mg
	Oprymeia® LP 0,26mg, 0,52mg, 1,05mg, 2,1mg
Piribédil	Trivastal® 20mg comprimé
	Trivastal® LP 50mg comprimé
Rotigotine	Neupro® 2mg/24h disp transdermique
	Neupro® 4mg/24h disp transdermique
	Neupro® 6mg/24h disp transdermique
	Neupro® 8mg/24h disp transdermique
Apomorphine	Apokinon® 30mg/3ml stylo prérempli
	Apokinon® 5mg/ml solution p perf
	Dopaceptin® 10mg/ml solution inj
	Dopaceptin® 5mg/ml solution p perf

Certains dérivés non ergotés peuvent être utilisés dans le syndrome des jambes sans repos comme le Pramipexole, le Ropinirole et la Rotigotine.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont proches de ceux de la L-DOPA:

- Nausées, vomissements (pouvant être traitées par un antiémétique non neuroleptique comme la dompéridone)
- Hypotension
- Hallucinations
- Délire
- Somnolence et accès de sommeil (avec risque pour la conduite automobile)
- Œdèmes périphériques (pouvant nécessiter un traitement par diurétique).

Les agonistes dopaminergiques exposent à des troubles du contrôle des impulsions (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) favorisés par des doses élevées et lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. Ces troubles sont généralement réversibles après la diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique. L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique expose au risque de l'équivalent d'un syndrome malin des

neuroleptiques (syndrome parkinsonien sévère avec hyperthermie pouvant être mortelle).

Contre-indications des dérivés de l'ergot de seigle :

- Pour le traitement à long terme : signes de valvulopathie cardiaque décelées lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement
- Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale
- Insuffisance coronaire
- Troubles psychiques sévères présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique
- Association aux neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)

Contre-indications des dérivés non ergotés :

- Association aux neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)
- Pour le Ropinirole : insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique
- Pour le Pramipexole : allaitement, enfant de moins de 6 ans
- Pour le Piribédil : collapsus cardio-vasculaire, infarctus du myocarde aiguë, neuroleptiques antiémétiques
- Pour la Rotigotine : IRM, cardioversion. Les patch de Neupro® contiennent de l'aluminium sur la couche de support, pour éviter toutes brûlures le patch doit être retiré si le patient effectue une IRM ou une cardioversion.
- Pour l'Apomorphine : insuffisance hépatique, dépression respiratoire, démence, confusion mentale, manifestations psychotiques, neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine).

Si le patient présente des nausées et vomissements, la dompéridone est le traitement utilisé, elle ne traverse pas la BHE donc il n'y aura pas d'effets secondaires extra-pyramidaux.

Les agonistes dopaminergiques sont susceptibles d'entraîner de la somnolence, la conduite automobile est donc déconseillée.

c) Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase B (36)

Parmi les IMAO-B, la Rasagiline et la Sélégiline peuvent être utilisées en monothérapie, en début de maladie, si la symptomatologie est peu gênante. Ils peuvent être utilisés en association à la L-DOPA au stade des fluctuations. Mais le safinamide ne peut pas être utilisé en monothérapie, il doit être associé à une dose stable de L-DOPA seule ou avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. La HAS considère que le safinamide est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des fluctuations motrices sous dose stable de L-DOPA ± agonistes dopaminergiques ou ICOMT.

Mécanisme d'action :

Les MAO-B sont des enzymes participant au catabolisme de la dopamine au niveau périphérique et cérébral.

Les IMAO-B vont inhiber les MAO-B ce qui permet de réduire la dégradation cérébrale et périphérique de la dopamine et donc d'en augmenter la quantité au niveau de la fente synaptique (Figure 14) (42).

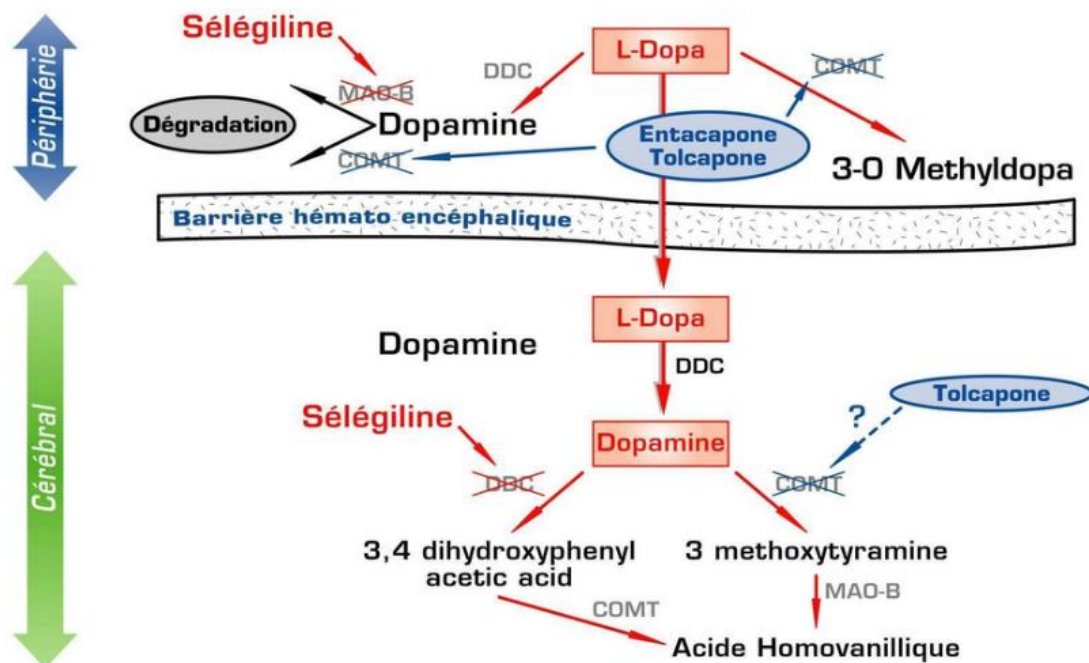


Figure 14: Mécanisme d'action des IMAO-B et ICOMT (42)

Traitements disponibles :

Rasagiline	Azilect® 1 mg, comprimé
Sélégiline	Deprenyl® 5 mg, comprimé
Safinamide	Xadago® 50 mg, comprimé
	Xadago® 100 mg, comprimé

Effets indésirables :

Le principal effet indésirable des IMAO-B est le risque de syndrome confusionnel. Comme tous les médicaments dopaminergiques, ils exposent à des troubles graves du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) favorisés par des doses élevées et par l'association de plusieurs médicaments agonistes dopaminergiques. Par ailleurs, des cataractes ont été observées chez 6,3 à 14 % des patients traités par le safinamide.

Contre-indications :

- Insuffisance hépatique sévère
- Ulcère duodéal, gastrique
- Neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine) antagonisme réciproque entre dopaminergique et le neuroleptique
- Péthidine : risque d'un syndrome sérotoninergique
- Triptans : risque d'hypertension artérielle
- Bupropion : risque de crise hypertensive
- IMAO-A sélectif : risques de troubles au niveau du SNC et du système cardiovasculaire
- ISRS et IRSNA : risque d'un syndrome sérotoninergique

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des altérations de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et des manifestations gastro-intestinales.

Les IMAO-B doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la posologie doit être adaptée chez ces patients.

d) Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (36)

Les ICOMT sont indiqués en association avec la L-DOPA au stade des fluctuations motrices.

Mécanisme d'action :

La COMT est une enzyme participant au catabolisme des catécholamines mais également de la L-DOPA en 3-O-méthyl-dopa. Elle est présente sur la paroi intestinale, dans différents organes périphériques et au niveau intracérébral, ce qui

entraîne une diminution de la biodisponibilité de la L-DOPA. L'administration d'ICOMT, en association avec la L-DOPA, permet d'augmenter, les taux plasmatiques, la demi-vie, la biodisponibilité de la L-DOPA au niveau du cerveau. L'entacapone inhibe l'enzyme COMT principalement dans les tissus périphériques. L'entacapone est indiqué chez les patients parkinsoniens atteint de fluctuations motrices de fin de dose, en association avec la L-DOPA/bensérazide ou L-DOPA/carbidopa.

En raison d'une hépatotoxicité rare mais pouvant être mortelle, l'utilisation de la tolcapone est réservée aux patients ayant des fluctuations motrices répondant à la L-DOPA, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres ICOMT. Elle nécessite une surveillance, la réalisation d'un bilan hépatique préthérapeutique et un suivi biologique rapproché.

Traitements disponibles :

Tolcapone	Tasmar® 100 mg comprimé
Entacapone	Comtan® 200 mg comprimé
L-DOPA + carbidopa + entacapone	Stalevo® 50/12,5/200 mg comprimé
	Stalevo® 75/18,75/200 mg comprimé
	Stalevo® 100/25/200 mg comprimé
	Stalevo® 125/31,25/200 mg comprimé
	Stalevo® 150/37,5/200 mg comprimé
	Stalevo® 175/43,75/200 mg comprimé
	Stalevo® 200/50/200 mg comprimé

Effets indésirables :

- Insomnies, hallucinations, confusion
- Dyskinésies
- Angor
- Nausées, diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales
- Coloration des urines
- Fatigue, hypersudation, chute

Contre-indications :

- Insuffisance hépatique
- Antécédent de syndrome malin des neuroleptiques
- Antécédent de rhabdomyolyse
- IMAO non sélectifs

Des hépatites ont été observées entre 1 et 6 mois après le début du traitement par Tasmar, des rares cas d'hépatite tardive ont été observés après 18 mois de traitement. De ce fait, la surveillance de la fonction hépatique se fait de manière régulière. Pendant le traitement, la fonction hépatique est contrôlée toutes les 2 semaines pendant la première année, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines.

e) Anticholinergiques antiparkinsoniens (36)

Les anticholinergiques sont moins utilisés dans le traitement de la MP en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables faible. Ils peuvent être utilisés dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques antagonistes dopaminergiques.

Mécanisme d'action :

Les anticholinergiques vont avoir une action centrale et périphérique, ce sont des antagonistes des récepteurs muscariniques (figure 15)(43), ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité cholinergique secondaire au déficit dopaminergique, ils diminuent la transmission cholinergique, cela va diminuer les tremblements et la rigidité (peu actif sur l'akinésie) (44).

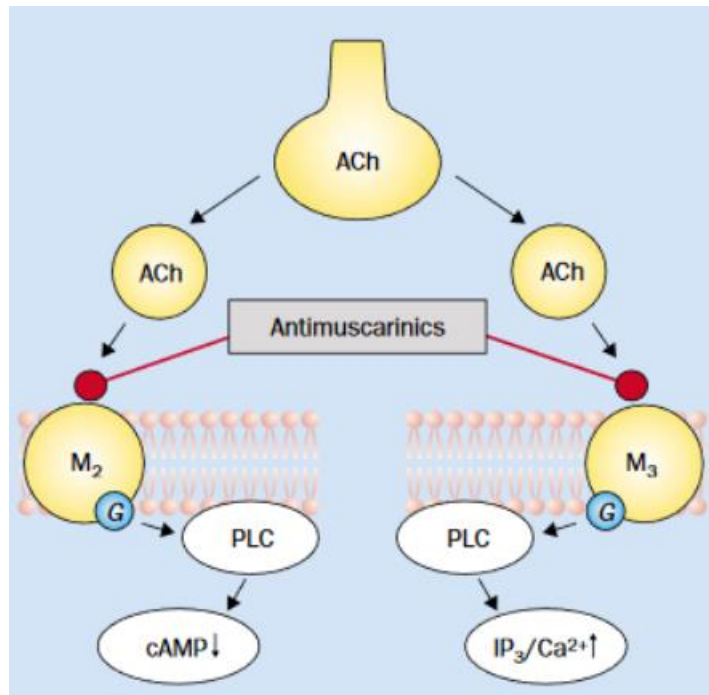


Figure 15: Anticholinergique antagoniste des récepteurs muscariniques (43)

Traitements disponibles :

Trihexyphénidyle	Artane® 10mg/5ml solution injectable
	Artane® 0,4 % solution buvable
	Artane® 2 mg comprimé
	Artane® 5 mg comprimé
	Parkinane® LP 2 mg gélule
	Parkinane® LP 5 mg gélule
Bipéridène	Akinéton® LP 4 mg comprimé
Tropatépine	Lepticur® 10 mg comprimé

Effets indésirables :

Centraux :

- Trouble de la mémoire
- Syndrome confusionnel, excitation, euphorie

Périphériques = effets atropiniques

- Sécheresse buccale
- Constipation

- Rétention urinaire
- Tachycardie
- Troubles de l'accommodation (attention à la conduite automobile)
- Hypertension intra-oculaire

Les effets indésirables centraux qui peuvent apparaître (excitation, euphorie, hallucinations) peuvent expliquer l'usage abusif par les toxicomanes.

Contre-indications :

- Adénome prostatique
- Glaucome à angle fermé
- Cardiopathie décompensée

Ces anticholinergiques sont peu utilisés chez les personnes âgées à cause de leur effets indésirables, il faut ajuster la posologie de manière précise dans cette population. Ils peuvent amener à une détérioration intellectuelle. Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement anticholinergique, en raison du risque de décompensation de la maladie (exacerbation des symptômes extra-pyramidaux).

f) Amantadine (36)

L'amantadine est à la base un traitement anti-grippal, son effet antiparkinsonien a été découvert par hasard. Son efficacité se porte surtout sur l'akinésie. Ce médicament est utilisé en première intention dans les formes débutantes et légères, chez les patients qui ne tolèrent pas les doses optimales de L-DOPA.

Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action reste mal connu, l'amantadine agirait en provoquant la libération de dopamine, l'inhibition de sa recapture. Il aurait une action anticholinergique faible, antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA.

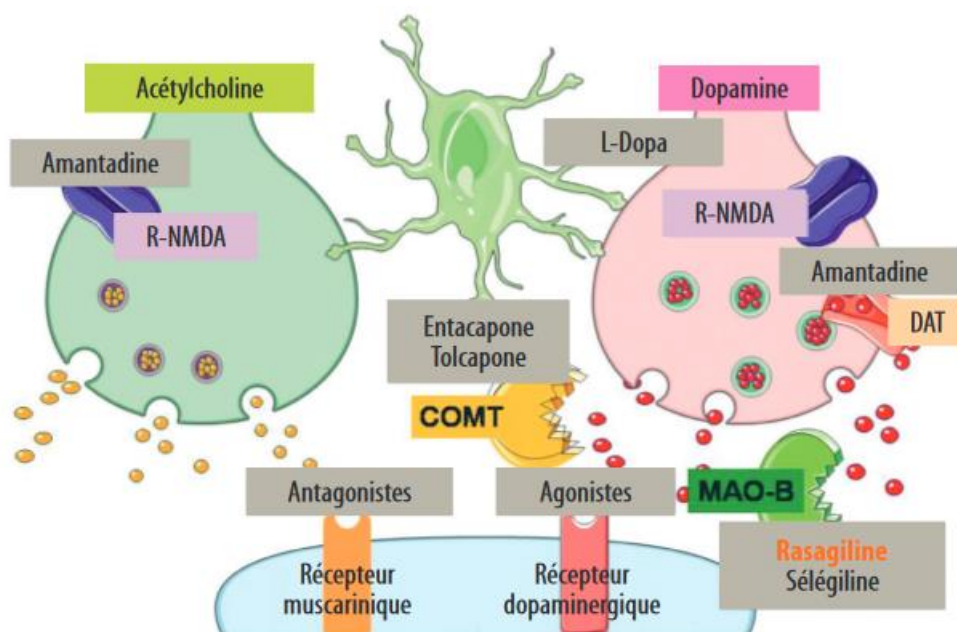


Figure 16: Mécanisme action amantadine : inhibe DAT (dopamine transporter) et antagonistes des R-NMDA

Traitement disponible :

- Amantadine (Mantadix® 100 mg capsule)

Effets indésirables :

- Les plus fréquents sont des vertiges, insomnies, nervosité
- Peu fréquents : vision floue
- Plus rarement : dépression, anxiété, hallucinations, nausées, anorexie, sécheresse de la bouche, constipation

- Exceptionnellement : psychose, rétention urinaire, dyspnée, vomissements

Contre-indications :

- Enfant de moins d'un an
- Grossesse, allaitement
- Neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)
- Ondansétron : hypotension sévère et perte de connaissance

L'amantadine peut provoquer des insomnies donc il faut éviter les prise avant 17H.

Si une vision floue ou d'autres problèmes de vision apparaissent, il faut consulter un ophtalmologue afin d'exclure un œdème cornéen. Si un œdème cornéen est diagnostiqué, le traitement par l'amantadine doit être interrompu.

g) Stimulation cérébrale profonde (45),(46)

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique chirurgicale consistant à implanter dans le cerveau deux électrodes afin de délivrer une stimulation électrique au niveau des noyaux subthalamiques (figure 17)(45),(46),(47). Les stimulateurs envoient des impulsions électriques de faible intensité, de fréquence variable adaptée selon le besoin du patient afin d'avoir le meilleur bénéfice efficacité/effets indésirables. Cette technique est adaptable et réversible. Les stimulations électriques activent les cellules nerveuses des noyaux subthalamiques corrigeant les effets du manque de dopamine, elles réduisent les dyskinésies et les fluctuations motrices.

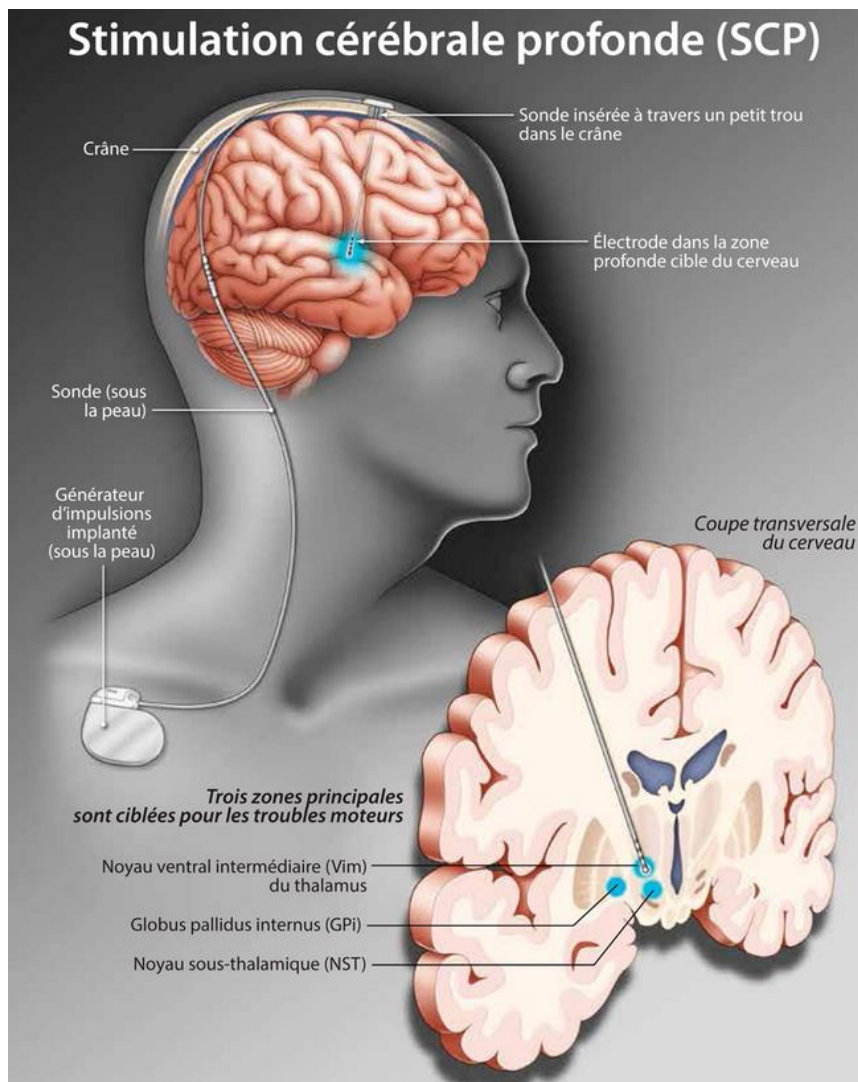


Figure 17: Stimulation cérébrale profonde (47)

La SCP est proposée à certains patients, il faut remplir certains critères :

- Être atteint de la MP depuis au moins 5 ans et moins de 20 ans
- Avoir une bonne réponse à la L-DOPA avec une amélioration des symptômes moteurs d'au moins 50 %
- Présenter des symptômes moteurs invalidants malgré un traitement optimal ou des effets indésirables sévères des traitements antiparkinsoniens
- Ne pas souffrir de troubles psychiatriques, de dépression, de démence
- Avoir moins de 70 ans

- Avoir de bonnes conditions socio-familiales et de la motivation

La SCP améliore la qualité de vie du patient, on observe une forte amélioration au niveau des tremblements, de la rigidité, de la durée de blocage, de la qualité du sommeil. Un peu plus de la moitié des patients constatent une amélioration au niveau de l'akinésie et de la marche. On observe une amélioration globale de 54 % 5 ans après l'intervention et de 36 % 11 ans après.

Mais la SCP ne bloque pas la progression de la MP, les symptômes axiaux continuent de s'aggraver avec les troubles de l'équilibre, freezing, chutes, troubles de la déglutition et de l'élocution.

Les effets indésirables de la SCP se manifestent chez certains patients par une aggravation des troubles de l'élocution (9%), une prise de poids (8%), de la dépression (6%), de l'apathie (12 à 24%), des crises maniaques ou de l'impulsivité.

PARTIE 2 :

LES EFFETS INDESIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES

III) Les troubles du contrôle des impulsions

Les effets neuropsychiatriques sont les troubles du contrôle des impulsions (TCI). Les TCI sont un ensemble de pulsions, de comportements excessifs qu'on retrouve chez les parkinsoniens, ces troubles se caractérisent par des pensées, des pulsions persistantes et incontrôlables. Les études ont montré que les patients traités par un agoniste dopaminergique présentaient une fréquence plus élevée de TCI que ceux qui n'étaient pas traités par un agoniste dopaminergique. La probabilité d'avoir un TCI était plus élevée chez les patients prenant un agoniste dopaminergique que chez les patients prenant de la L-DOPA. Mais les chances de présenter un TCI sont augmentées lorsque les deux sont associés (48),(49).

Une étude longitudinale a été réalisée sur 411 patients sur une période de 5 ans pour voir s'il y avait une relation dose-effet entre les agonistes dopaminergiques et les TCI. Parmi les 411 patients, 356 (86,6%) ont pris un agoniste dopaminergique au moins une fois depuis le début de la maladie. Chez 306 patients n'ayant pas de TCI au départ, l'incidence cumulée sur 5 ans était de 46,1 %, (51,5 % chez les patients traités par agonistes dopaminergiques et 12,4 % chez les patients ne prenant pas d'agonistes dopaminergiques). Cette étude a montré que la dose du traitement dopaminergique est significativement associée au développement des TCI dans la MP (50).

Les AD vont avoir une affinité particulière pour les récepteurs dopaminergiques D3 qui sont localisés dans le striatum ventral. Ces récepteurs sont impliqués dans le processus de la motivation, dans les comportements de recherche de nouveautés (51). Ce qui expliquerait la survenue des TCI.

Plusieurs facteurs comme être un homme, avoir un début précoce de la maladie, avoir des antécédents de dépressions, de tabagisme ou d'addiction à des substances présentent un risque plus élevé de développer des TCI dans la MP.

On retrouve les quatre TCI classique : l'achat compulsif, le jeu pathologique, l'hypersexualité, l'alimentation compulsive. D'autres comportements sont associés à ces TCI comme le punding (comportements moteurs stéréotypés caractérisés par des activités sans but et répétitives), le syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Selon une étude Nord Américaine établie sur 3090 patients, au moins un TCI a été retrouvé chez 13,6 % des patients et 3,9 % des patients présentaient au moins 2 TCI. Les achats compulsifs ont été retrouvés chez 5,7 % des patients, les jeux pathologiques avec 5 %, l'hypersexualité avec 3,5 %, les troubles alimentaires compulsifs avec 4,3 % (49).

Une étude cas-témoin a été menée sur 207 patients atteints de la MP (79 prenant des agonistes dopaminergiques) comparée à 230 témoins sains. Le but de cette étude était de vérifier la fréquence des TCI chez les patients parkinsoniens et les témoins sains et de déterminer l'influence du traitement des agonistes dopaminergiques sur ces troubles. Les résultats ont montré que la fréquence des TCI était supérieure chez les patients atteints de la MP par rapport aux témoins sains (16,9 % vs 15,2%)(Figure 18). De plus, les TCI étaient plus fréquents chez les patients atteints de la MP sous agonistes dopaminergiques. Cette étude a montré que la MP ne provoque pas la survenue de TCI mais la prise d'agoniste dopaminergique peut être un élément déclencheur de ces troubles (52).

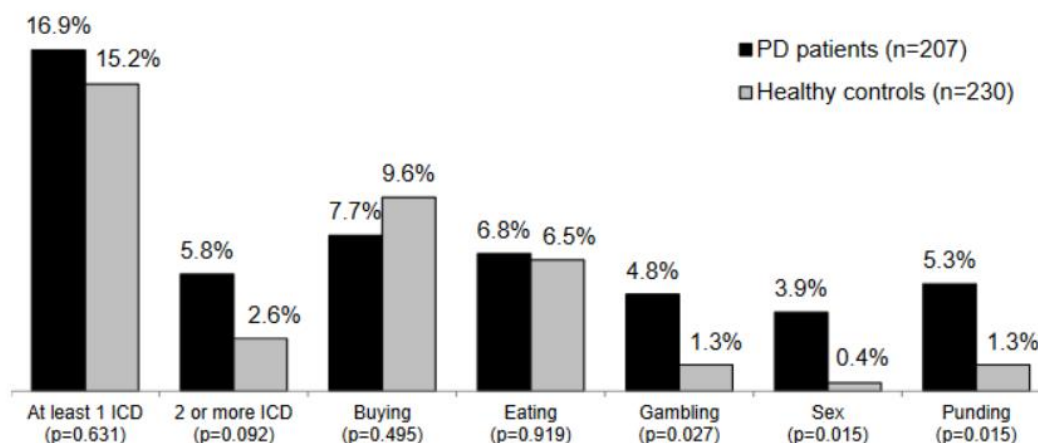


Figure 18: Fréquence des TCI (51)

a) Achats compulsifs

Les achats compulsifs se traduisent par une envie irrésistible et envahissante de faire des achats, avec un temps excessif passé à acheter des objets inutiles. Après le passage à l'acte, un sentiment de soulagement, de plaisir, de toute puissance est ressenti par la personne mais ce plaisir n'est qu'éphémère car il y a une prise de conscience que ces achats ne sont pas utiles et peuvent entraîner une situation financière délicate et laissent place ensuite à un sentiment de regret, culpabilité (48).

Les critères d'achats compulsifs ont été définis par McElroy (53) :

Préoccupations inappropriées pour l'achat ou impulsions/comportements inappropriés pour l'achat, comme indiqué par au moins un des éléments suivants :

- Préoccupations fréquentes d'achats ou impulsion d'achats ressenties comme irrésistibles, intrusives et/ou insensées
- Achats fréquents d'un montant supérieur à celui que l'on peut se permettre, achats fréquents d'articles dont on n'a pas besoin, achats durant des périodes plus longues que prévu
- Les préoccupations, impulsions ou comportements d'achat provoquent une détresse marquée, prennent du temps, interfèrent de manière significative avec le fonctionnement social ou professionnel, ou entraînent des problèmes financiers (faillite, endettement)
- Les comportements d'achat ou de shopping excessif ne se produisent pas exclusivement pendant les périodes d'hypomanie ou de manie

Les objets achetés par les femmes sont plus souvent des vêtements, des chaussures, des produits de beauté, des meubles. Chez les hommes, on retrouve plus souvent du matériel vidéo ou informatique et des accessoires d'automobiles.

Ces objets sont rarement utilisés par la suite, l'acheteur compulsif ne s'intéresse pas à la possession de l'objet mais plutôt à l'acte d'acheter et aux effets que lui procurent les achats (54).

Les femmes étaient plus susceptibles de présenter ce trouble que les hommes.

Dans l'évaluation de ce trouble, nous disposons de plusieurs questionnaires : le questionnaire d'Adès et Lejoyeux (55), the compulsive buying scale (annexe 1) (56), test de dépistage d'Echeburua (57).

Questionnaire achat compulsif d'Adès et Lejoyeux

	Oui (1)	Non (0)
1 - Vous arrive-t-il d'être saisi(e) d'une irrésistible envie d'aller dépenser votre argent pour faire un achat quel qu'il soit ?		
2 - Vous arrive-t-il d'acheter des objets qui vous paraissent inutiles ensuite ?		
3 - Vous arrive-t-il de vous sentir énervé(e), agité(e) ou irritable quand vous n'avez pas réalisé un achat ?		
4 - Vous arrive-t-il d'éviter certains magasins de crainte d'acheter trop ?		
5 - Proposez-vous à quelqu'un de vous accompagner dans vos courses seulement pour vous éviter d'acheter trop ?		
6 - Avez-vous déjà caché des achats à votre entourage ?		
7 - Une irrésistible envie d'acheter peut elle vous amener à manquer une sortie avec des amis ?		
8 - Vous êtes vous déjà absenté(e) de votre travail pour faire des achats ?		
9 - Un ou plusieurs achats ont-ils pu provoquer des reproches de votre entourage ?		
10 - Un ou plusieurs achats ont-ils pu provoquer une mésentente prolongée ou une séparation ?		
11 - Est-il arrivé qu'un achat soit responsable de difficultés bancaires ?		
12 - L'un de vos achats a-t-il été responsable de poursuites judiciaires ?		
13 - Avez-vous continué à des achats malgré les difficultés (familiales ou financières) qu'ils provoquaient ?		
14 - Regrettez-vous régulièrement vos achats ?		
15 - Vos achats sont ils précédés d'une impression de		

tension et de nervosité ?		
16 - La réalisation de vos achats apaisent-elles la tension ou la nervosité ?		
17 - Existe-t-il des période d'achats multiples, excessifs, accompagnés d'un sentiment de générosité ?		
18 - Vous arrive-t-il d'acheter quelques choses sur un "coup de tête", sans l'avoir prévu &grave l'avance, au moins une fois par mois ?		
19 - Les achats "coup de tête" ou excessifs, si ils existent, représentent-ils au moins un quart de vos revenus ?		

Interprétation : un score supérieur ou égal à 11 correspond à un acheteur compulsif.

Test de dépistage d'Echeburua se présente en 5 items :

- Croyez-vous que vous avez un problème de contrôle avec vos achats ?
- Vous sentez-vous coupable d'avoir acheté ou dépensé plus que ce que vous aviez planifié ou d'avoir acquis des objets non nécessaires ?
- Avez-vous essayé d'arrêter d'acheter sans y parvenir ?
- Avez- vous tendance à utiliser des prêts et des crédits pour faire des achats ou pour payer des dettes ?
- Essayez-vous d'occulter ou mentir sur le prix de ce que vous avez acheté pour éviter les reproches de votre entourage ?

Si deux réponses ou plus sont affirmatives, la personne a probablement un problème d'achats compulsifs.

b) Jeu pathologique

Le jeu pathologique se traduit par une addiction aux jeux de casinos et autres machines à sous, jeux de grattage, jeux en ligne, avec des risques de conséquences financières majeurs (48).

On définit le jeu pathologique grâce aux Critères DSM-V (58).

A. Pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu d'argent conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, comme en témoigne, chez le sujet, la présence d'au moins quatre des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré.
2. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu.
3. Efforts répétées mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu.
4. Préoccupation par le jeu (par exemple préoccupation par la remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines, ou par les moyens de se procurer de l'argent pour jouer).
5. Joue souvent lors des sentiments de souffrance/mal-être (par exemple sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression).
6. Après avoir perdu de l'argent aux jeux, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour se « refaire »).
7. Ment pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu.
8. Met en danger ou a perdu une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu.
9. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu.

B. La pratique du jeu d'argent n'est pas mieux expliquée par un épisode maniaque.

Spécifier si :

- Occasionnel: remplissant les critères de diagnostique par épisodes, entre des périodes de jeu d'argent pathologique, les symptômes s'amendant pendant au moins plusieurs mois.
- Continu: présence de symptômes continus, remplissant les critères de diagnostique depuis de nombreuses années.

Spécifier si :

- En rémission temporaire: après que tous les critères du trouble liés au jeu aient été préalablement remplis, aucun ne l'a été pendant au moins trois mois mais pendant moins de douze mois.
- En rémission prolongée: après que tous les critères de trouble liés au jeu aient été préalablement remplis, aucun ne l'a été pendant au moins douze mois.

Spécifier la sévérité actuelle:

- Léger : présence de 4-5 critères
- Moyen : présence de 6-7 critères
- Grave : présence de 8-9 critères

Le jeu pathologique implique le fait de jouer/miser quelque chose d'une certaine valeur dans l'espoir d'obtenir quelque chose de plus grande valeur.

Des études ont montré que les patients atteints de MP et présentant un jeu pathologique sont plus jeunes au moment du diagnostic de la maladie, plus impulsifs, plus à la recherche de nouveautés et plus susceptibles d'avoir des antécédents personnels ou familiaux de consommation d'alcool (59).

Des études ont montré que le traitement à la L-DOPA entraînaient le jeu pathologique. Sur 250 patients 12 ont présenté le trouble du jeu pathologique, 9 d'entre eux ont commencé à jouer après le traitement de la L-DOPA. Tous les patients présentaient des fluctuations motrices et le comportement de jeu apparaissaient souvent pendant les périodes « on » des fluctuations, la machine à sous était le principal jeu chez ces patients.

Exemple cas clinique : un homme de 42 ans souffrait depuis 10 ans de la MP et suivait un traitement à la L-DOPA, il a commencé à jouer à l'âge de 38 ans, il

présentait de fortes fluctuations complexes et le comportement de jeu se produisait principalement dans les périodes « on ». Le patient a bénéficié d'une SCP , la dose de L-DOPA a été réduite de moitié, les symptômes moteurs se sont améliorés et le jeu pathologique a pris fin (60).

Mais d'autres études ont montré que le jeu pathologique était plus fréquent chez les patients sous agonistes dopaminergiques en monothérapie ou agonistes associés avec la L-DOPA par rapport à la monothérapie avec la L-DOPA (61). Sur 297 patients, 10 ont présenté le jeu pathologique. Sur les 10, aucun ne prenait de L-DOPA en monothérapie, 1 patient prenait un agoniste dopaminergique et les 9 autres prenaient un agoniste dopaminergique associé à la L-DOPA.

Le jeu pathologique conduit à de graves conséquences financières, sociales, psychologiques et physiques, tant pour le joueur que pour son entourage familial.

c) Hypersexualité

L'hypersexualité se définit par une augmentation de la libido et une envie irrépressible d'avoir des rapports sexuels fréquents, de stimulation génitale ou d'exhibitionnisme ou encore d'utiliser des services de téléphones érotiques, des sites pornographiques sur internet et des services de prostitution.

Des critères diagnostiques pour l'hypersexualité sont proposés par Voon et al (62).

A. Les pensées ou comportements sexuels sont excessifs ou constituent un changement atypique par rapport à la situation de départ, marqués par un ou plusieurs des éléments suivants :

1. Préoccupation mal adaptée avec des pensées sexuelles
2. Demande inappropriée ou excessive de rapports sexuels avec le conjoint ou partenaire
3. Promiscuité habituelle

4. Masturbation compulsive
 5. Lignes téléphoniques à caractère sexuel ou pornographique
 6. Paraphilies (déviance sexuelle dont l'attrance envers une personne ou un objet est inadaptée aux pratiques classiques)
- B. Le comportement doit avoir persisté pendant au moins un mois
- C. Le comportement provoque au moins une ou plusieurs situations suivantes
1. Détresse marquée
 2. Tentatives de contrôle des pensées ou du comportement sont infructueuses ou entraînent une anxiété ou une détresse marquée
 3. Prend du temps
 4. Interfère de manière significative avec le fonctionnement social ou professionnel
- D. Le comportement ne se produit pas exclusivement pendant les périodes d'hypomanie ou de manie
- E. Si tous les critères, sauf la C, sont remplis, il s'agit d'un sous-syndrome

Plusieurs études ont montré que les agonistes dopaminergiques augmentaient le risque d'avoir des comportements sexuels compulsifs, ces effets indésirables sont plus retrouvés chez les hommes. Les principaux facteurs de risques liés au développement d'un comportement sexuel compulsif sont : un diagnostic précoce de la MP, des antécédents psychiatriques ou de troubles cognitifs (63).

Plusieurs témoignages ont été recueillis grâce aux études réalisées par le CHR de Lille, en voici un exemple :

Chez le couple A, la conjointe remarque une augmentation de la libido chez son conjoint peu après l'instauration du Pramipexole. Elle remarque aussi un changement au niveau de son comportement sexuel qui se caractérise par des sollicitations permanentes à des moments inadaptés de la journée. Elle découvre des revues et des films à caractère pornographique dans la maison. Elle ne cède pas systématiquement aux envies de son mari, de ce fait là, elle est accusée de

tromperie. La situation du couple n'allait plus, ils étaient souvent en conflit à cause du sexe. La conjointe a menacé son mari de porter plainte contre lui pour harcèlement sexuel tellement la situation était devenue insupportable (64).

d) Alimentation compulsive

L'alimentation compulsive se manifeste par une consommation incontrôlable de nourriture récurrente ou persistante.

Une étude a montré que des patient ont changé leurs habitudes alimentaires après le diagnostic de la MP, ces changements se traduisaient par un appétit plus important et/ou une augmentation des grignotages pendant le jour et/ou la nuit (65). Sur une période de 6 mois, 51 patients ont été suivis régulièrement : la taille, le poids, l'impulsivité, la détresse psychologique, les symptômes actuels de troubles alimentaires, l'addiction à la nourriture, les habitudes alimentaires et le food craving ont été évalués. Dans ces patients : 3,9 % présentaient des troubles de l'hyperphagie (binge eating disorder), 21,6 % ont connu des épisodes d'alimentation incontrôlée avec une grande quantité de nourriture prise en peu de temps et 39,2 % ont répondu aux critères de l'addiction à l'alimentation sans trouble d'hyperphagie. L'utilisation d'agonistes dopaminergiques n'était pas significativement différente entre le groupe présentant une addiction alimentaire (n=20) et le groupe ne présentant pas d'addiction alimentaire (n=29). Des apparitions de food craving plus d'une fois par semaine ont été retrouvées chez la moitié de la population. Les patients souffrant d'addiction à l'alimentation avaient un profil impulsif et anxieux.

Des critères de diagnostic pour l'accès hyperphagique (binge-eating disorder) sont décrits dans le DSM-V (annexe 2) (58). Ce trouble est défini par l'absorption, en une période de temps limité, d'une quantité de nourriture largement supérieure à la moyenne. La caractéristique principale de ce trouble est la survenue récurrente d'accès hyperphagiques au moins une fois par semaine pendant trois mois. Pour être considéré comme un accès hyperphagique, l'absorption de nourriture en quantité importante doit être accompagnée d'un sentiment de perte de contrôle.

La YFAS (Yale food addiction scale) mesure les symptômes de dépendance à l'alimentation au cours des douze derniers mois, en adaptant les critères de dépendance aux substances du DSM-IV.

La version française de la YFAS est composée de 27 questions à choix multiples (annexe 3) (66), ces questions portent sur les habitudes alimentaires des douze derniers mois, les patients ont parfois du mal à maîtriser leur consommation de certains aliments telles que les :

- Les aliments sucrés comme la crème glacée, le chocolat, les beignets, les biscuits, les gâteaux et les bonbons
- Les féculents comme le pain blanc, les petits pains, les pâtes et le riz
- Les aliments salés comme les chips, les bretzels et les biscuits
- Les aliments gras comme le steak, le bacon, les hamburgers, les pizzas et les frites
- Les boissons sucrées comme le soda

Ces 27 questions permettent d'évaluer chacun des 7 critères de dépendance et de l'existence d'une souffrance significative selon les critères DSM-IV-TR :

- Tolérance
- Sevrage
- Substance prise en quantité plus importante ou pendant une durée plus importante que prévue
- Désir persistant ou efforts infructueux pour limiter ou arrêter la consommation de la substances
- Beaucoup de temps passé pour consommer la substance ou pour se remettre des ses effets
- Abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs
- Poursuite de la consommation malgré l'existence de conséquences physiques et/ou psychologiques

Il faut qu'il y ait au moins 3 critères sur 7 positifs et qu'il y ait un critère de souffrance marquée pour dire qu'il y a une addiction à la l'alimentation.

e) Punding

Le punding se traduit par des comportements moteurs stéréotypés caractérisés par des activités sans but et répétitives, comme des manipulations répétées, des vérifications, de nettoyage, d'écriture, de jardinage, de démontage d'ordinateurs ou d'autres équipements techniques etc (48). Ce comportement est très chronophage et peut retentir sur la qualité de vie du patient. Le punding a été décrit pour la première fois par Rylander chez des consommateurs chroniques d'amphétamines (67).

Le terme « punding » est dérivé de l'argot suédois et signifie littéralement « tête bloquée », en référence au fait que malgré l'inutilité de leur activité, les patients persistent à l'accomplir. Ces comportements répétitifs sont souvent en lien avec une activité préexistante chez le patient, par exemple une couturière collectionne des boutons, un informaticien achète et démonte des ordinateurs. Ces comportements ritualisés, inutiles ressemblent beaucoup aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) qui se définissent par la présence d'évènements répétitifs intentionnels, dans le but de neutraliser à la fois la pensée obsédante et l'anxiété associée à cette pensée. De ce fait, l'absence de pensées obsessionnelles et d'anxiété accompagnant le comportement de punding constitue un élément clé du diagnostic différentiel avec les TOC (67).

Friedman (68) a rapporté le cas d'une patiente âgée de 70 ans atteinte de la MP depuis 10 ans avec des troubles du comportement. Elle n'arrive plus à faire ses courses au supermarché, elle examine chacun de ses articles minutieusement et longuement, jour et nuit elle observe ses bijoux. Cette dame prenait 150/1350 mg de Carbidopa/Levodopa et 3 mg de Pergolide. Après avoir diminué son traitement à 100/1000 mg de Carbidopa/Levodopa et 1,5 mg de Pergolide, une nette amélioration de ces troubles du comportement a été observé.

IV) Prise en charge de ces effets à l'officine

Il faut rapidement détecter ces TCI car ils peuvent provoquer de lourdes conséquences sur la qualité de vie du patient et de son entourage familial, sur le plan financier et social. La prise en charge des TCI commence d'abord par leur identification, le dépistage précoce de ces TCI permettra une adaptation du traitement du patient. Il faut rechercher ces effets au près des patients et de leur entourage, grâce à l'utilisation des questionnaires.

a) Prévention

Le pharmacien d'officine a un rôle important dans la prise en charge du patient parkinsonien. Il informe le patient et ses proches sur la survenue potentielle des TCI. Pour cela, il existe différents outils d'évaluation par questionnaire.

Le pharmacien veillera aussi à appliquer les Bonnes pratiques de Dispensation, lors de la première délivrance il doit vérifier :

- la validité de l'ordonnance et l'identité du patient
- la régularité formelle de l'ordonnance selon les médicaments prescrits et la réglementation dont ils relèvent
- la qualification du prescripteur selon les médicaments prescrits
- le recueil de l'accord de soins et la réalisation des examens préalables des médicament

Le pharmacien devra faire l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, il vérifie :

- la posologie
- la dose
- la durée de traitement
- l'absence de contre-indications, d'interactions et/ou de redondances médicamenteuses

La communication avec le patient est très importante, certains sujets sont difficiles à aborder comme l'hypersexualité ou le jeu pathologique. En effet les TCI sont rarement rapportés par le patient lui-même car il y a une absence de conscience du trouble ou un sentiment de honte. Donc il ne faut pas hésiter à solliciter ces outils de prévention et de détection, les proches du patient ont aussi un rôle important dans la prise en charge de ces troubles.

Si un proche du patient informe le pharmacien d'un changement de comportement, le pharmacien pourra lui donner des outils d'évaluation, ils peuvent être effectués par le patient lui-même ou par un professionnel de santé. Ainsi le pharmacien pourra remonter l'information aux différents professionnels de santé, le médecin traitant, le neurologue...

L'information claire et détaillée fournie au patient et ses proches sur les TCI, est un élément majeur pour leur prise en charge. Il ne faut pas que le patient se sente accusé.

Plusieurs outils sont disponibles pour dépister les TCI dans la MP. Nous avons la QUIP (questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease) composée de trente questions à réponse binaire oui ou non, elles se répartissent en trois domaines : troubles du contrôle des impulsions, autres comportements et utilisation du traitement (annexe 4) (69),(48).

Nous avons aussi la QUIP-RS (questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease rating scale) qui permet d'évaluer la sévérité des TCI et leur surveillance au cours du temps (annexe 5) (69).

Un auto-questionnaire est disponible sur le site « France Parkinson » pour sensibiliser le patient et ses proches sur les troubles du comportement pouvant être induits par les traitements antiparkinsoniens (70). Ce support permet ainsi au patient et ses proches d'être au courant de l'existence de ces troubles et ainsi de les prévenir.

AUTOQUESTIONNAIRE

Cet autoquestionnaire a pour objectif de sensibiliser les malades et leur proches aux troubles du comportement pouvant être induits par les traitements antiparkinsoniens.

Le malade, seul ou avec un proche, répond à une quinzaine de questions et évalue en 10 à 15 minutes, si il est sujet à des modifications de son comportement dues à son traitement.

L'autoquestionnaire ne peut en aucun cas remplacer une consultation médicale. Il alerte éventuellement un malade et ses proches. Il peut servir de support pour échanger avec le médecin en charge de la maladie qui ajustera le traitement si besoin.

**Remplissez ce questionnaire et montrez le à votre neurologue
et/ou médecin traitant lors d'une prochaine consultation.**

L'autoquestionnaire peut également être rempli en ligne
depuis le site www.franceparkinson.fr

Quelle est votre année de naissance ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quelle est l'année de votre diagnostic ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quel est votre sexe ?	<input type="radio"/> Homme	<input type="radio"/> Femme		
Quel(s) traitement(s) prenez-vous actuellement ?				
<input type="radio"/>	L-dopa sous forme orale (CARBIDOPA LÉVODOPA, MODOPAR, SINEMET, STALEVO...)			
<input type="radio"/>	L-dopa délivrée par pompe à DUODOPA			
<input type="radio"/>	Agoniste dopaminergique sous forme orale (OPRYMEA, PRAMIPEXOLE, REQUIP, ROPINIROLE, SIFROL, TRIVASTAL...)			
<input type="radio"/>	Agoniste dopaminergique sous forme de patch (NEUPRO)			
<input type="radio"/>	Agoniste dopaminergique délivré par pompe à apomorphine (APOKINON)			
<input type="radio"/>	Inhibiteurs de la COMT (COMTAN, ENTACAPONE MYLAN, TASMAR) et MAO (AZILECT, DÉPRÉNYL, SÉLÉGILINE)			
<input type="radio"/>	Neurostimulation			
<input type="radio"/>	Médecine alternative (homéopathie, naturopathie, autres médecines douces)			
Autre(s) traitement(s) liés à la maladie de Parkinson :				
<input type="text"/>				

► **Endormissement soudain**
(différent d'une simple somnolence ou d'une sieste volontaire)

1	Avez-vous des épisodes d'endormissement soudain ? (dans des endroits inappropriés, au volant, au cours de repas...)				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

2	Votre entourage vous a-t-il signalé que vous vous endormiez de façon subite ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

► **Punding**
(classement, tri de façon répétée sans but, inutilement, manipulation des objets sans finalité)

3	Avez-vous tendance à effectuer de façon répétitive et sans but certaines activités ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

4	Votre entourage vous a-t-il alerté sur ces comportements (perte de temps, peu d'efficacité, inutilité) ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

► **Informatique**
(jeux en lignes, jeux vidéos, recherches internet)

5	Passez-vous du temps sur internet et/ou matériels informatiques ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

► **Jeu**

6	Avez-vous tendance à jouer à des jeux d'argent ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

7	Votre entourage est-il inquiet de votre comportement vis à vis du jeu ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

- ▶ **Achats inconsidérés - générosité excessive**
(exemples : achat d'objet en particulier en quantité importante, achat coûteux d'un objet non utile, dons de façon inhabituelle)

8	Avez-vous tendance à acheter plus, sans compter ? Et/ou à faire preuve d'une générosité excessive ?					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

9	Votre entourage a-t-il observé que vous dépensiez de façon plus importante et/ou inconsidérée ?					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

- ▶ **Alimentation**

10	Avez-vous une tendance à manger plus et/ou plus souvent ? (à table ou hors de repas, grignotage...)					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

- ▶ **Traitement**

11	Avez-vous tendance à augmenter vous même votre traitement (avancer les horaires des prises, augmenter/ajouter des doses) ?					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

- ▶ **Hyperactivité**
(activité très importante)

12	Êtes-vous hyperactif durant la journée ? (peinture, activités ménagères, bricolage, couture, cuisine...)					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

13	Êtes-vous actif durant la nuit ? (peinture, activités ménagères, bricolage, couture, cuisine...) <i>Attention, il ne s'agit pas ici d'impatiences dans les jambes qui vous pousseraient à vous lever pendant la nuit.</i>					
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

► Sexualité

14	Avez-vous observé une modification de votre libido ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

15	Votre partenaire vous trouve-t-il trop porté(e) sur le sexe ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

► Hallucinations et psychoses

16	Vous arrive-t-il de ressentir une présence, de voir des silhouettes, des personnes, animaux ou objets qui ne sont pas perçus par d'autres personnes ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

17	Avez-vous des sentiments de jalousie et/ou d'être écouté(e), surveillé(e) ?				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas plus qu'avant	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

Les autorités de santé ont aussi un rôle important dans la prévention et l'information de ces effets indésirables des traitements dopaminergiques.

En effet, une lettre destinée aux professionnels de santé a été envoyée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (AFFSAPS) devenue en juillet 2009 l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé (ANSM) (annexe 6). Cette lettre informe les médecins, neurologues, pharmaciens, qu'une centaine de cas de troubles compulsifs ont été rapportés chez les patients traités par L-DOPA ou les agonistes dopaminergiques en 2008. L'ANSM souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur le fait qu'il est important d'informer les patients et leur entourage sur ce risque, d'être attentif à toute modification du comportement (71). Cette lettre mentionne que les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de tous les agonistes dopaminergiques et des différentes associations à la L-DOPA ont été modifiés afin d'y mentionner le risque de survenue des TCI.

A l'occasion de la Journée Mondiale de la MP, L'ANSM a diffusé un document d'information destiné aux patients et de leur entourage (annexe 7). Ce document rappelle aux patients les différents traitements de la MP, en particulier la L-DOPA et les agonistes dopaminergiques. Il rappelle aussi les effets indésirables mais surtout les risques des TCI liés à ces médicaments dopaminergiques. Ce document a été élaboré avec des neurologues et des représentants d'associations de patients pour sensibiliser les patients et leur entourage à ces effets. Il a pour but aussi de les encourager à signaler ces troubles, changements de comportements à leur médecin ou pharmacien afin de rapidement les prendre en charge et d'éviter des conséquences socio-professionnelles graves (72). Dans ce document, une série de questions est donnée aux patients pour repérer les comportements compulsifs (Figure 19).

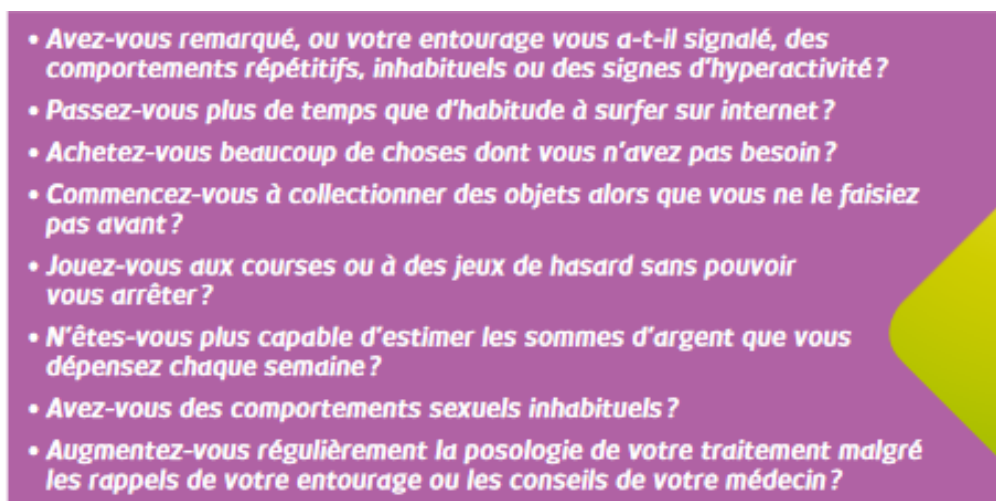
- 
- Avez-vous remarqué, ou votre entourage vous a-t-il signalé, des comportements répétitifs, inhabituels ou des signes d'hyperactivité ?
 - Passez-vous plus de temps que d'habitude à surfer sur internet ?
 - Achetez-vous beaucoup de choses dont vous n'avez pas besoin ?
 - Commencez-vous à collectionner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

Figure 19: Questions "Comment repérer les comportements compulsifs?" (72)

Il est aussi rappeler dans ce document d'information qu'il faut bien respecter la prescription du médecin, ne pas dépasser la dose indiquée, respecter les horaires de prises et être vigilant en cas de modification de traitement.

b) Traitements des TCI

Tout d'abord, le traitement des TCI se fait par une réadaptation du traitement, elle se fera par une diminution ou un arrêt de l'agoniste dopaminergique incriminé. Mais attention une diminution trop rapide ou un arrêt brutal du traitement dopaminergique peut entraîner l'apparition d'un syndrome de sevrage avec de l'anxiété, dépression, sueurs, rougeurs, irritabilité, douleurs, nausées. Parallèlement à la diminution ou à l'arrêt d'agoniste dopaminergique, une introduction ou une augmentation de la dose de L-DOPA (73) conduit à une rémission partielle ou complète des TCI sans aggravation notable des troubles moteurs.

Une stimulation dopaminergique continue pourrait être une seconde option pour la prise en charge des TCI. Une fréquence moindre de TCI sous agonistes dopaminergiques en dispositif transdermique a été rapporté, le traitement par apomorphine en perfusion sous-cutanée semble également associé à un plus faible taux de TCI (48).

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) peut être proposée dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie en fonction des besoins du patient, elle concerne aussi son entourage. L'ETP permet au patient d'acquérir des compétences, de mieux comprendre la maladie, son traitement ainsi que les effets secondaires. Il aide le patient à améliorer son quotidien, à conserver une activité physique et sociale (74).

Grâce à l'ETP, le patient sera actif dans sa prise en charge, il aura acquis des connaissances et il sera à même de consulter un médecin rapidement en cas de TCI (75).

CONCLUSION

La MP est une maladie complexe se traduisant par des symptômes moteurs et non moteurs qui nuisent à la qualité du vie du patient. Les traitements disponibles ne permettent pas une guérison de la maladie, ce sont des traitements dits symptomatiques. Les agonistes dopaminergiques sont efficaces chez les patients plus jeunes mais peuvent provoquer des TCI.

Le pharmacien a un rôle important dans l'information du patient, des aidants sur les effets indésirables des traitements antiparkinsoniens. Le dépistage précoce des TCI permet d'éviter de lourdes conséquences pour le patient, au niveau de sa vie professionnelle mais aussi de sa vie familiale. Une information claire et détaillée doit être fournie au patient et aux aidants. Le patient ne doit pas être mis à l'écart,

Lorsqu'un TCI est détecté, le patient doit rapidement consulter un médecin, la diminution ou l'arrêt de l'agoniste dopaminergique est la première chose à entreprendre mais la diminution ou l'arrêt ne doit pas être trop brutal au risque de présenter un syndrome de sevrage.

Pour que le patient ait ce réflexe, il faut que le pharmacien lui parle de ces risques potentiels liés aux traitements dopaminergiques. Le pharmacien pourra sensibiliser le patient et son entourage grâce à des outils d'auto-évaluation comme le questionnaire de « France Parkinson » sur les TCI disponibles sur leur site. Il pourra aussi fournir au patient le document de l'ANSM qui a pour but de l'aider à repérer les éventuels comportements compulsifs présents.

La prise en charge du patient parkinsonien se fait par une équipe pluridisciplinaire, la communication entre les différents professionnels de santé est aussi importante dans la prise en charge de la MP ainsi que ces effets indésirables. Le patient peut bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique pour être actif dans la prise en charge de sa maladie, acquérir des compétences, mieux comprendre la maladie et son traitement dans le but d'améliorer son quotidien.

ANNEXE

Annexe 1 : Compulsive buying scale

Figure 20: Compulsive buying scale (56)

Annexe 2 : Accès hyperphagique

Accès hyperphagiques (binge-eating disorder)

Critères diagnostiques

307.51 (F50.8)

- A. Survenue récurrente d'accès hyperphagiques (crises de glotonnerie) (*binge-eating*). Un accès hyperphagique répond aux deux caractéristiques suivantes :
1. Absorption, en une période de temps limitée (p. ex. moins de 2 heures), d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances.
 2. Sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (p. ex. sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange ou la quantité que l'on mange).
- B. Les accès hyperphagiques (de glotonnerie) sont associés à au moins trois des caractéristiques suivantes :
1. Manger beaucoup plus rapidement que la normale.
 2. Manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distension abdominale.
 3. Manger de grandes quantités de nourriture en l'absence d'une sensation physique de faim.
 4. Manger seul parce que l'on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe.
 5. Se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir mangé.
- C. Les accès hyperphagiques (de glotonnerie) entraînent une détresse marquée.
- D. Les accès hyperphagiques (de glotonnerie) surviennent, en moyenne, au moins une fois par semaine pendant 3 mois.
- E. Les accès hyperphagiques (de glotonnerie) ne sont pas associés au recours régulier à des comportements compensatoires inappropriés comme dans la boulimie, et ne surviennent pas exclusivement au cours de la boulimie ou de l'anorexie mentale.

Spécifier si :

En rémission partielle : Après avoir précédemment rempli tous les critères de ce trouble, les accès hyperphagiques surviennent à une fréquence moyenne de moins d'un épisode par semaine pendant une période prolongée.

En rémission complète : Alors que tous les critères de ce trouble ont été précédemment remplis, aucun ne l'est plus depuis une période prolongée.

Spécifier la sévérité actuelle :

Le seuil de sévérité est établi selon la fréquence des accès hyperphagiques (voir ci-dessous). Le niveau de gravité peut être majoré afin de refléter les autres symptômes et le degré d'incapacité fonctionnelle.

Léger : 1-3 accès hyperphagiques par semaine.

Moyen : 4-7 accès hyperphagiques par semaine.

Grave : 8-13 accès hyperphagiques par semaine.

Extrême : ≥ 14 accès hyperphagiques par semaine.

Figure 21: Critères diagnostic pour les accès hyperphagiques (58)

Annexe 3 : Version française de la Yale Food Addiction Scale (66)

Au cours des 12 derniers mois :

	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
1. Je pense que lorsque je commence à manger certains aliments, je finis par manger beaucoup plus que prévu.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Je constate que je continue à manger certains aliments même lorsque je n'ai plus faim.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Je mange jusqu'à me sentir « mal » physiquement.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Le fait d'arrêter de manger certains types d'aliments ou de les réduire, est quelque chose qui me préoccupe.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Je passe beaucoup de temps à me sentir endormi(e) ou fatigué(e) après avoir trop mangé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Je me retrouve fréquemment en train de manger certains aliments tout au long de la journée.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Lorsque certains aliments ne sont pas disponibles, je vais aller les acheter. Par exemple, je ne vais pas hésiter à me rendre dans un magasin pour en acheter alors que j'ai d'autres aliments à la maison.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Il m'est arrivé de consommer certains aliments si souvent ou en si grandes quantités que je mangeais au lieu de travailler, au lieu de passer du temps avec ma famille ou mes amis, ou de réaliser des activités importantes ou des activités de loisirs que j'apprécie habituellement.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Il m'est arrivé de consommer certains aliments si souvent ou en si grandes quantités que je passais mon temps à avoir des pensées négatives sur ma consommation excessive, au lieu de passer du temps avec ma famille ou mes amis, ou de réaliser des activités importantes ou des activités de loisir que j'apprécie habituellement.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Il m'est arrivé d'éviter certaines situations professionnelles ou relationnelles au cours desquelles certains aliments étaient disponibles car j'avais peur d'en manger en excès.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

11. Il m'est arrivé d'éviter certaines situations professionnelles ou relationnelles, car je ne me sentais pas capable d'y consommer certains aliments.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. J'ai eu des symptômes de sevrage (agitation, anxiété ou autres symptômes physiques) quand j'ai diminué ou arrêté de consommer certains aliments (Merci de ne pas inclure ceux provoqués par l'arrêt de boissons contenant de la caféine comme certains sodas, le café, le thé, les boissons énergisantes, etc...).	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Jamais	Une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	Plus de 4 fois par semaine ou tous les jours
13. J'ai consommé certains aliments pour éviter de me sentir anxieux, agité ou de développer d'autres symptômes physiques (Merci de ne pas inclure ceux provoqués par l'arrêt de boissons contenant de la caféine comme certains sodas, le café, le thé, les boissons énergisantes, etc.).	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. J'ai constaté que j'avais un besoin plus important ou une envie irrésistible de manger certains aliments lorsque j'en diminuais la consommation ou lorsque j'arrêtais d'en manger.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. Mon comportement vis-à-vis la nourriture et de l'alimentation est source d'une souffrance marquée.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. Je rencontre des difficultés importantes pour mener à bien mes activités (pour les tâches quotidiennes, le travail / l'école, les activités sociales, les activités familiales, problèmes de santé) à cause de la nourriture et de l'alimentation.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Au cours de ces 12 derniers mois :

	Non	Oui
17. Ma consommation de nourriture a provoqué d'importants problèmes psychologiques comme de la dépression, de l'anxiété, un dégoût de moi-même ou de la culpabilité.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
18. Ma consommation de nourriture a provoqué ou aggravé d'importants problèmes physiques.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
19. J'ai continué à consommer les mêmes types d'aliments ou la même quantité de nourriture malgré l'existence de problèmes physiques et/ou psychologiques.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
20. Au fil du temps, j'ai constaté que j'avais besoin de manger de plus en plus pour obtenir le même effet, qu'il s'agisse de la diminution d'émotions négatives ou d'un plus grand plaisir.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
21. J'ai l'impression que le fait de manger la même quantité de nourriture ne diminue pas mes émotions négatives ou n'augmente pas le plaisir que je peux ressentir comme par		

le passé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
22. Je veux réduire ou arrêter de manger certains types d'aliments.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
23. J'ai essayé de réduire ou d'arrêter de manger certains types d'aliments.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
24. J'ai réussi à arrêter ou à ne pas manger ce genre d'aliments.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Au cours de ces 12 derniers mois :

25. Au cours de la dernière année, combien de fois en tout avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter de manger certains aliments ?	Une fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois ou plus
	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

26 Merci d'encercler TOUS les aliments avec lesquels vous avez actuellement des difficultés.

Crème glacée	Chocolat	Pommes	Beignets
Brocoli	Paquets de biscuits	Gâteaux	Pain blanc
Les petits pains	Laitue	Pâtes	Fraises
Riz	Crackers	Bretzels	Frites
Carottes	Steak	Bananes	Bacon
Hamburgers	Pizzas	Soda	Esquimau
Bonbons	Chips	Cheeseburgers	Aucun de ces aliments

27 Merci de lister ici quels sont les autres aliments avec lesquels vous avez des difficultés (merci de ne mentionner que les aliments n'étant pas déjà dans la liste ci-dessus)

.....

Modalités de cotation :

Les items de l'échelle permettent d'évaluer chacun des 7 critères de dépendance et l'existence d'une souffrance significative selon les critères DSM-IV-TR :

- 1 Tolérance (items 20 et 21)
- 2 Sevrage (items 12, 13 et 14)
- 3 Substance prise en quantité plus importante ou pendant une durée plus importante que prévue (items 1, 2 et 3).
- 4 Désir persistant ou efforts infructueux pour limiter ou arrêter la consommation de la substance (items 4, 22, 24, 25).

- 5 Beaucoup de temps passé pour consommer la substance ou pour se remettre de ses effets (items 5, 6 et 7).
- 6 Abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs (items 8, 9, 10 et 11).
- 7 Poursuite de la consommation malgré l'existence de conséquences physiques et/ou psychologiques (item 19).
- Souffrance marquée : items 15 et 16.

Pour parler d'addiction à l'alimentation, il faut que la personne ait au moins 3 critères sur 7 positifs ET qu'elle remplisse également le critère "souffrance marquée". Pour qu'un critère soit considéré comme "positif", il faut qu'au moins un des items du critère ait un score significatif. Les cut-offs de significativité sont les suivants :

- Items 25 : score significatif si réponse ≥ 5 .
- Items 1, 2, 4 et 6 : score significatif si réponse ≥ 4 .
- Items 3, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15 et 16 : score significatif si réponse ≥ 3 .
- Items 8, 10, 11 : score significatif si réponse ≥ 2 .
- Item 24 : score significatif si réponse est "non".
- Items 19, 20, 21, 22 : score significatif si réponse est "oui".
- Les items 17, 18 et 23 ne font pas l'objet de cotation (il s'agit de questions servant d'amorces pour les questions suivantes).

Annexe 4 : QUIP (69)

Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP-Current-Full)

Reported by: _____ Patient _____ Informant* _____ Patient and Informant

Patient name: _____

Date: _____

*If information reported by an informant, answer questions based on your understanding of the patient.

Answer ALL QUESTIONS based on CURRENT BEHAVIORS LASTING AT LEAST 4 WEEKS

A. IMPULSE CONTROL DISORDERS

1. Do you or others think you have an issue with too much gambling, sex, buying, or eating behaviors? Answer for all four behaviors listed below.

Gambling (such as casinos, internet gambling, lotteries, scratch tickets, betting, or slot or poker machines) Yes No

Sex (such as making sexual demands on others, promiscuity, prostitution, change in sexual orientation, masturbation, internet or telephone sexual activities, or pornography) Yes No

Buying (such as too much of the same thing or things that you don't need or use) Yes No

Eating (such as eating larger amounts or different types of food than in the past, more rapidly than normal, until feeling uncomfortably full, or when not hungry) Yes No

2. Do you think too much about the behaviors below (such as having trouble keeping thoughts out of your mind or feeling guilty)?

Gambling Yes No

Sex Yes No

Buying Yes No

Eating Yes No

3. Do you have urges or desires for the behaviors below that you feel are excessive or cause you distress (including becoming restless or irritable when unable to participate in the behavior)?

Gambling Yes No

Sex Yes No

Buying Yes No

Eating Yes No

4. Do you have difficulty controlling the behaviors below (such as increasing them over time, or having trouble cutting down or stopping them)?

Gambling Yes No

Sex Yes No

Buying Yes No

Eating Yes No

Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP-Current-Full)

5. Do you engage in activities specifically to continue the behaviors below (such as hiding what you are doing, lying, hoarding things, borrowing from others, accumulating debt, stealing, or being involved in illegal acts)?

Gambling	___ Yes	___ No
Sex	___ Yes	___ No
Buying	___ Yes	___ No
Eating	___ Yes	___ No

B. OTHER BEHAVIORS

1. Do you or others think that you spend too much time....

A. On specific tasks, hobbies or other organized activities (such as writing, painting, gardening, repairing or dismantling things, collecting, computer use, working on projects, etc.)? ___ **Yes** ___ **No**

B. Repeating certain simple motor activities (such as cleaning, tidying, handling, examining, sorting, ordering, or arranging objects, etc.)? ___ **Yes** ___ **No**

C. Walking or driving with no intended goal or specific purpose? ___ **Yes** ___ **No**

2. Do you or others think you have difficulty controlling the amount of time spent on these activities? ___ **Yes** ___ **No**

3. Do these activities interfere with daily functioning, or cause relationship or work difficulties? ___ **Yes** ___ **No**

C. MEDICATION USE

1. Do you or others (including your physicians) think that you consistently take too much of your Parkinson's medications? ___ **Yes** ___ **No**

2. Have you over time increased on your own, without medical advice, your overall intake of Parkinson's medications for psychological reasons, such as improved mood or motivation? ___ **Yes** ___ **No**

3. Have you over time increased on your own, without medical advice, your overall intake of Parkinson's medications because you only feel fully "on" when you are dyskinetic? ___ **Yes** ___ **No**

4. Do you have difficulty controlling your use of Parkinson's medications (such as experiencing a strong desire for more medication, or having worse mood or feeling unmotivated at a lower dosage)? ___ **Yes** ___ **No**

5. Do you hoard or hide your Parkinson's medications to increase the overall dosage? ___ **Yes** ___ **No**

Annexe 5 : QUIP-RS (69)

Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale
(QUIP-RS)

Instruction Sheet

TIME FRAME

Either past 4 weeks or any 4-week period in a designated time frame

DESCRIPTION OF BEHAVIORS

A. Gambling (casinos, internet gambling, lotteries, scratch tickets, betting, or slot or poker machines)

B. Sex (making sexual demands on others, promiscuity, prostitution, change in sexual orientation, masturbation, internet or telephone sexual activities, or pornography)

C. Buying (too much of the same thing or things that you don't need or use)

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

E. Hobbyism (specific tasks, hobbies or other organized activities, such as writing, painting, gardening, repairing or dismantling things, collecting, computer use, working on projects, etc.)

F. Punding (repeating certain simple motor activities, such as cleaning, tidying, handling, examining, sorting, ordering, collecting, hoarding, or arranging objects, etc.)

G. Medication Use (consistently taking too much of your Parkinson's medications, or increasing on your own, without medical advice, your overall intake of Parkinson's medications)

FREQUENCY OF BEHAVIORS

Never	(0) = not at all
Rarely	(1) = infrequently <u>or</u> 1 day/week
Sometimes	(2) = at times <u>or</u> 2-3 days/week
Often	(3) = most of the time <u>or</u> 4-5 days/week
Very often	(4) = nearly always <u>or</u> 6-7 days/week

Annexe 6 : Lettre aux professionnels de santé

Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions

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

Madame, Monsieur,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jean MARIMBERT

Annexe :

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

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

Annexe 7 : Vous et... vos médicaments dopaminergiques

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

VOUS et ... vos médicaments dopaminergiques

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

QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE PARKINSON ?

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

QUELS MÉDICAMENTS EXISTENT POUR LUTTER CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON ?

Deux types de médicaments existent pour compenser le déficit en dopamine : la Lévodopa (ou L-DOPA, transformée en dopamine dans le cerveau) et les agonistes dopaminergiques (imitant les effets de la dopamine et permettant de rétablir la transmission défaillante).

Principalement utilisés dans la maladie de Parkinson pour améliorer la mobilité et atténuer les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne, les médicaments dopaminergiques peuvent aussi être utilisés dans le syndrome des jambes sans repos et dans l'hyperprolactinémie (trouble hormonal).



QUELS SONT CES MÉDICAMENTS DOPAMINERGIQUES ?

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMMENT REPÉRER DES COMPORTEMENTS COMPULSIFS ?

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

Ces questions peuvent vous aider :

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



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

> Respectez la prescription de votre médecin

- Ne dépassez pas la dose indiquée, car cela augmenterait le risque d'effets indésirables, en particulier l'apparition ou l'augmentation de mouvements anormaux (dyskinésies).
- Respectez les horaires de prise pour l'équilibre de votre traitement, prenez votre médicament à heure fixe et conformément aux recommandations de votre médecin et/ou de votre pharmacien.
- Soyez particulièrement vigilant en cas de modification de votre traitement (exemple : changement de dose ou ajout d'un nouveau médicament...).
- N'hésitez pas à consigner par écrit les noms de médicaments, la dose prise par jour, les horaires de prises ainsi que les effets observés.

> Soyez attentifs à la survenue d'un comportement inhabituel

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

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

> Journée mondiale de la maladie de Parkinson le 11 avril

> Sachez également que des associations de patients sont à votre écoute et sont susceptibles de vous aider.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36
2. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a008862.
3. Moisan F. FRÉQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE EN 2015 ET ÉVOLUTION JUSQU'EN 2030 :13.
4. Vidailhet M. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE :2.
5. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R48-59.
6. Mutez E, Chartier-Harlin M-C, Destée A. Génétique de la maladie de Parkinson. *Pratique Neurologique - FMC*. 2013;4(1):3-10.
7. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2007;262(1-2):37-44.
8. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494-504.
9. SPF. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 10 avril 2018, n°8-9Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur :<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-10-avril-2018-n-8-9epidemiologie-de-la-maladie-de-parkinson-donnees-nationales>
10. Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson : une maladie à forte composante environnementale ? *Revue Neurologique*. 2010;166(10):757-763.
11. Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides - Quel impact sur les maladies neurodégénératives ? *Med Sci (Paris)*. 2013;29(3):273-278.
12. Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. *Revue Neurologique*. 2010;166(10):764-9.

13. Prigent A, Lionnet A, Corbillé A-G, Derkinderen P. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l'α-synucléine. *La Presse Médicale*. 2017;46(2):182-18.
14. Anatomie-physiologie de la maladie [Internet]. dopamineparkinson. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://claradrogoul2.wixsite.com/dopamineparkinson/anatomo-physiologie-de-la-maladie>
15. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2011;508(1):1-12.
16. Amines that are neurotransmitters and hormones can be derived from amino acids. Dopamine and serotonin are 2 such neurotransmitters. Which amino acids do they come from? | Socratic [Internet]. Socratic.org. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://socratic.org/questions/amines-that-are-neurotransmitters-and-hormones-can-be-derived-from-amino-acids-d>
17. Les voies dopaminergiques [Internet]. Sciences Mag. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://science7.blogspot.com/2016/11/ii-les-voies-dopaminergiques.html>
18. Doudin P-A, Tardif E. Neurosciences et cognition: Perspectives pour les sciences de l'éducation
19. Montastruc JL, Rascol O. Propriétés pharmacodynamiques des agonistes dopaminergiques ? Quelle transférabilité en pratique clinique dans le traitement de la maladie de Parkinson ? *La lettre du Neurologue* 2002;5.
20. Fraix V. Thérapie génique et maladie de Parkinson. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juill 2004;25(7):524-7.
21. Anatomie structurale et fonctionnelle des ganglions de la base [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:aqnpXDbLapEJ:scholar.google.com/+r%C3%B4le+ganglions+de+la+base&hl=fr&as_sdt=0,5
22. Figure 3. Lewy bodies in the midbrain. A lewy body in a melanised... [Internet]. ResearchGate. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Lewy-bodies-in-the-midbrain-A-lewy-body-in-a-melanised-neuron-from-the-substantia-nigra_fig2_267826759
23. Chesselet M-F, Richter F, Zhu C, Magen I, Watson MB, Subramaniam SR. A Progressive Mouse Model of Parkinson's Disease: The Thy1-aSyn ("Line 61") Mice. *Neurotherapeutics*. 2012;9(2):297-314.
24. Parkinson [Internet]. Reseda. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://reseda-bfc.fr/maladie/parkinson/>

25. Le tremblement [Internet]. France Parkinson. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/tremblement/>
26. Moreau C, Defebvre L. Chapitre 7 - Signes moteurs. In: Defebvre L, Vérin M, éditeurs. La maladie de Parkinson [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 août 2021]. p. 55-68.e2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294742323000076>
27. L'akinésie, ou lenteur des mouvements [Internet]. France Parkinson. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/akinesie-lenteur/>
28. Quels sont les symptômes ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/la-maladie-de-parkinson/quels-sont-les-symptomes/>
29. La rigidité, ou raideur des mouvements [Internet]. France Parkinson. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/la-rigidite-ou-raideur-des-mouvements/>
30. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. La Presse Médicale. 2017;46(2, Part 1):195-201.
31. Azulay J-P, Witjas T, Eusebio A. Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. La Presse Médicale. 2017;46(2, Part 1):195-201.
32. Troubles psychologiques [Internet]. France Parkinson. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/troubles-psychologiques/>
33. Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. Pratique Neurologique - FMC. 2017;8(1):3-7.
34. Les phases d'évolution [Internet]. France Parkinson. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/evolution-maladie/phases-evolution/>
35. Maladie de Parkinson : apparition de complications motrices [Internet]. AbbVie Care. 2020 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/prise-en-charge-maladie-parkinson/maladie-parkinson-complications-motrices/>
36. Parkinson (maladie de) - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1533/parkinson_maladie_de/traitements#d1273e429
37. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1):1-21.
38. Duodopa [Internet]. AbbVie | Pharmaceutical Research & Development. [cité 7 déc2021]. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/nos-traitements/page-produits/Duodopa.html>

39. Luo D, Reith M, Dutta AK. Chapter 26 - Dopamine agonists in treatment of Parkinson's disease: an overview. In: Martin CR, Preedy VR, éditeurs. *Diagnosis and Management in Parkinson's Disease* [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 4 déc 2021].p.445-60.Disponible sur:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128159460000260>
40. ical mise à disposition de pompe à apomorphine apokinon en nouvelle calédonie noumea pour la maladie de parkinson [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://icaledonie.e-monsite.com/pages/la-pompe-apokinon-pour-la-maladie-de-parkinson.html>
41. VOTRE TRAITEMENT PAR POMPE APOMORPHINE [Internet]. [cité 7 déc 2021].Disponible sur:https://webcache.googleusercontent.com/searchq=cache:2tRyd2bXy30J:https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je_cherche/Services/Neurologie/CHURennes_LivInfoTherTraitementPompeApomorphineParkinson_10.2018.pdf+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d
42. IMAO B comme antiparkinsonien [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-b-comme-antiparkinsonien>
43. References in Antimuscarinics for treatment of overactive bladder - The Lancet Neurology [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00622-7/references](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00622-7/references)
44. Anticholinergiques [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinergiques-2>
45. La stimulation cérébrale profonde [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2021]. Disponible sur:<https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
46. Stimulation cérébrale profonde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-stimulation-cerebrale-profonde->
47. Association ADEREROC | Soutien la lutte contre la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <http://adereroc.org/>

48. Marques A, Fantini ML, Durif F. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson : spectre clinique, physiopathologie et prise en charge. *Pratique Neurologique - FMC*. 2020;11(2):129-34.
49. 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]*. 2010 [cité 21 juill 2021];67(5). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.65>
50. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, et al. Longitudinal a
51. The dopamine D3 receptor, a quarter century later - Sokoloff - 2017 - *European Journal of Neuroscience - Wiley Online Library [Internet]*. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.13390>
52. Vargas AP, Vaz LS, Reuter A, Couto CM, Costa Cardoso FE. Impulse control symptoms in patients with Parkinson's disease: The influence of dopaminergic agonist. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;68:17-21.
53. Compulsive Buying: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse: Vol 36, No 5 [Internet]. [
54. Lejoyeux M. Les achats compulsifs : une dépendance comportementale. :2.
55. Questionnaire achat compulsif d'Adès et Lejoyeux - Test-addicto [Internet]. [cité 3 août 2021]. D
56. Faber RJ, O'Guinn TC. A Clinical Screener for Compulsive Buying. *Journal of Consumer Research*. 1992;19(3):459-69.
57. Varescon I. Les addictions comportementales: Aspects cliniques et psychopathologiques. Primento; 2013. 360 p.
58. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5 ®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.
59. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors Associated With Dopaminergic Drug–Related Pathological Gambling in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2007;64(2):212-6.
60. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: A behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders*. 2000;15(5):869-72.
61. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, Souza M de, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-2.

62. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Souza M de, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1254-7.
63. Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Gonçalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, Lopes dos Santos Lobato B, da Silva Pedroso J, de Tubino Scanavino M. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sex Med*. 2021;9(1):100280.
64. Grandgenevre P, Warembourg F, Carrière N, Vaillant A, Defebvre L, Vaiva G. Prise en charge de l'hypersexualité dans la maladie de Parkinson. Intérêt de la présence de l'entourage lors de l'évaluation médicale. *La Presse Médicale*. 2015;44(3):e51-8.
65. De Chazeron I, Durif F, Chereau-Boudet I, Fantini ML, Marques A, Derost P, et al. Compulsive eating behaviors in Parkinson's disease. *Eat Weight Disord*. 2019;24(3):421-9.
66. Brunault P, Ballon N, Gaillard P, Réveillère C, Courtois R. Validation of the French Version of the
67. El Otmani H, Raji L, El Moutaouakil B, Rafai MA, Slassi I. Punding sévère au cours d'une maladie de Parkinson. *L'Encéphale*. 2015;41(2):190-3.
68. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Movement Disorders*. 1999;14(5):836-8.
69. Weintraub D, Stewart S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP). *Mov Disord*. 2009;24(10):1461-7.
70. Autoquestionnaire Parkinson [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://effetsindesirablesautoquestionnairefranceparkinson.fr/>
71. Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levodopa-agonistes-dopaminergiques-et-troubles-du-controle-des-impulsions>
72. Médicaments «dopaminergiques» - Mise à disposition d'un dépliant d'information destiné aux patients et à leur entourage - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiquees->

Communiqués-Points-presse/Medicaments-dopaminergiques-Mise-a-disposition-d-un-depliant-d-information-destine-aux-patients-et-a-leur-entourage-Communique

73. Depierreux-Lahaye F, Crémers J, Skawiniak E, Parmentier E, Delvaux V, Garraux G. LES TROU

74. Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. France Parkinson. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/prise-en-charge/education-therapeutique-patient-etp/>

75. Guide parcours de soins maladie de Parkinson [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE
THÈSE D'EXERCICE**

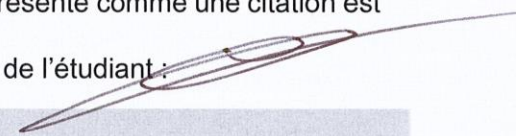
Nom et Prénom de l'étudiant : LEE Anthony INE :0904049179B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23/03/2022..... à 18h15..... Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER.....

Prénom : Bernard.....

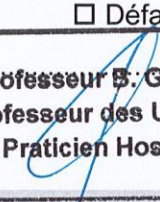
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15-02-2022

Signature :


Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/2/22

Signature :



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 23/02/2022

Le Doyen



D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Lee
Prénom : Anthony

Titre de la thèse : Agonistes dopaminergiques et les effets indésirables neuropsychiatriques lors de la prise en charge de la Maladie de Parkinson : prise en charge à l'officine

Mots-clés : Parkinson, agonistes dopaminergiques, effets indésirables neuropsychiatriques, troubles du contrôle des impulsions, prise en charge à l'officine, ajustement de posologie

Résumé :

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par des symptômes moteurs et non moteurs. Son traitement est uniquement symptomatique et vise à augmenter le taux de dopamine au niveau du cerveau.

Les agonistes dopaminergiques font partie de l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson, ils sont utilisés en première intention chez le sujet jeune. Mais cette classe présente des effets indésirables non négligeables avec des troubles du contrôle des impulsions (TCI) tels que le jeu pathologique, l'achat compulsif, l'hypersexualité et l'alimentation compulsive.

Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge de cette maladie et de ces effets indésirables, il doit informer le patient et son entourage de ces troubles du comportement. Le patient et/ou son entourage doivent rapidement signaler ces troubles au médecin traitant ou au pharmacien pour leur prise en charge. Un ajustement de posologie ou un arrêt non brutal du traitement dopaminergique en cours permet d'arrêter ces TCI.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Membre extérieur : Madame DAMIEN Agathe, Docteur en Pharmacie, Hazebrouck.