

LES TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE SUBSTITUTIF ANTIPARKINSONNIEN

F. DEPIERREUX-LAHAYE (1*), J. CRÉMERS (2*), E. SKAWINIAK (3*), E. PARMENTIER (4), V. DELVAUX (5*),
G. GARRAUX (6*)

RÉSUMÉ : Les troubles du contrôle des impulsions représentent un effet secondaire souvent méconnu (par le patient et les soignants) du traitement substitutif antiparkinsonien par les agonistes dopaminergiques : comportement alimentaire compulsif, investissement excessif dans certaines activités de loisir, rituels sans but, jeu pathologique, hypersexualité, addiction au traitement dopaminergique, achats compulsifs ... Le modèle physiopathologique actuel fait référence à une « overdose » dopaminergique du circuit méso-cortico-limbique qui soutient les comportements motivés. Bien que fréquents, le diagnostic précoce de ces troubles du comportement demeure difficile. Leur dépistage est indispensable en raison des conséquences parfois délétères sur le plan familial, conjugal, professionnel, socio-économique, médical et, parfois, médico-légal. Leur prise en charge n'est cependant pas encore bien codifiée. Il est indispensable d'avertir les patients et leur entourage du risque d'apparition de ces effets indésirables avant l'initiation des agonistes dopaminergiques et de les rechercher systématiquement à chaque visite de contrôle pendant toute la durée du traitement.

MOTS-CLÉS : Trouble du contrôle des impulsions – Maladie de Parkinson – Agonistes dopaminergiques

IMPULSE CONTROL BEHAVIOURS ASSOCIATED WITH ANTIPARKINSONIAN MEDICATIONS

SUMMARY : In some patients, impulse control behaviours can be triggered by dopaminergic replacement therapy, particularly dopamine agonist drugs: hobbyism, punting (stereotyped behaviours), compulsive buying, binge eating disorder, pathological gambling, hypersexuality, hedonistic homeostatic dysregulation syndrome ... The pathogenesis of these behaviours is not well understood, but likely involves aberrant changes in the dopaminergic pathways that mediate motivation i.e., a dopaminergic "overdose" in meso-cortico-limbic circuits. An early diagnosis is difficult, but mandatory to prevent the occurrence of devastating familial, marital, professional, socio-economic, medical and medico-legal consequences. Their management is not yet well standardized. Patients and caregivers should be warned about impulse control behaviours before starting dopamine agonists and monitoring for such behaviours while on therapy is requested.

KEYWORDS : Impulse control behaviour - Parkinson's disease - Dopaminergic therapy

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un patient droitier manuel, sans antécédent médico-chirurgical notable, cadre dans une entreprise et qui pratique le football, la course à pied et le cyclisme en amateur. A l'âge de 34 ans, il consulte en raison d'une perte de dextérité des doigts de la main et d'une sensation de raideur du membre inférieur lors de la marche. Les symptômes sont latéralisés exclusivement à l'hémicorps droit. L'asymétrie de fixation striatale du traceur aux dépens de la gauche à l'examen scintigraphique cérébral au ¹²³I-FP-CIT (DaTscan®) conforte le diagnostic clinique de maladie de Parkinson. Après l'échec du ropinirole (Requip® 6 mg/jour) en raison d'une intolérance digestive et d'une somnolence diurne excessive, un autre

agoniste dopaminergique, le pramipexole à libération prolongée (Mirapexin® 1,05 mg/jour), lui est proposé.

Nous rencontrons le patient pour la première fois 2 ans plus tard. Nous proposons d'associer l'agoniste dopaminergique à un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la rasagiline (Azilect® 1 mg/jour). Lors de la consultation de suivi, le patient se dit satisfait du résultat clinique obtenu sans qu'il constate de nouveaux effets indésirables.

Dix mois plus tard, alors que les symptômes moteurs restent bien contrôlés par la bithérapie antiparkinsonienne, nous constatons une prise de poids de 15 kg attribuée à un comportement alimentaire impulsif et à un abandon progressif des activités sportives. Le patient déclare fréquenter plus assidûment un casino situé à proximité de son domicile sans répercussions financières.

Quelques mois plus tard, le patient et sa compagne s'accordent sur une diminution des troubles du contrôle des impulsions; le traitement antiparkinsonien est alors maintenu. Cependant, le patient nous contacte peu après à l'insu de sa compagne pour avouer un surendettement lié à un jeu pathologique soigneusement

(1) Aspirante FNRS, CHU de Liège.
(2) Consultant, Groupe MoVeRe, CHU de Liège
(3) Infirmière coordinatrice, (5) Professeur de Clinique, Service de Neurologie, CHU de Liège.
(4) Etudiant, Université de Liège.
(6) Chargé de cours, Université de Liège.
* Groupe MoVeRe, Clinique du Parkinson et des Mouvements Anormaux, Service de Neurologie, CHU de Liège.

dissimulé à son entourage familial. L'arrêt du pramipexole s'impose dans l'hypothèse d'un trouble du contrôle des impulsions iatrogène. Après plusieurs tentatives infructueuses au domicile en raison d'un syndrome de sevrage, le patient se résigne à accepter une hospitalisation. Le traitement antiparkinsonien par pramipexole est remplacé par de petites doses de L-DOPA, un programme de soutien psychologique est démarré parallèlement à un traitement par ISRS.

Huit mois plus tard, l'évolution neurologique et neuropsychiatrique semble favorable. Les troubles du contrôle des impulsions ont apparemment disparu. Le patient fréquente une salle de fitness et s'est investi comme entraîneur d'une équipe de football.

TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE SUBSTITUTIF (TCI-D)

DÉFINITION

Les agonistes dopaminergiques représentent une des pierres angulaires du traitement antiparkinsonien au stade initial, surtout dans les formes à début précoce, car leur utilisation est associée à une diminution du risque et/ou un retard d'apparition des complications motrices de la dopathérapie chronique (1).

Un effet indésirable souvent méconnu (par le patient et les soignants) des agonistes dopaminergiques (2) concerne des troubles du contrôle des impulsions (TCI-D) s'exprimant dans le cas clinique présenté ci-dessus par une addiction au jeu et une modification du comportement alimentaire. Les TCI-D ont en commun leur caractère répétitif et irrépressible induisant, pour la personne et/ou son entourage, des conséquences parfois délétères (3, 4). Ardouin et coll. (2009) ont proposé de les rassembler dans le syndrome hyperdopaminergique (tableau I) (5).

Les troubles comportementaux caractéristiques du phénomène de *punding* sont à distinguer des troubles obsessionnels compulsifs sur plusieurs points. Ils ne procurent pas de sensation de soulagement d'une angoisse et sont généralement effectués de manière isolée et en l'absence d'autres compulsions ou d'obsessions (tableau II).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le facteur de risque le plus fréquemment associé au TCI-D est la prise d'un agoniste dopaminergique sans différence observée entre les différentes molécules (2, 4, 7, 8).

Dans une large étude transversale nord-américaine au sein d'une cohorte de 3.090 patients parkinsoniens recrutés dans 46 établissements hospitaliers, la présence d'au moins un des quatre TCI-D suivants a été observée chez

TABLEAU I. COMPOSANTES DU SYNDROME HYPERDOPAMINERGIQUE SELON ARDOUIN ET COLL. (2009) (5)

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

SUITE TABLEAU I.

Jeu pathologique	Le patient ne peut s'empêcher de jouer de manière quotidienne. Le jeu est son seul centre d'intérêt. Malgré des conséquences financières, personnelles et professionnelles graves, il continue ses comportements. Il a déjà commis des actes illégaux pour se procurer de l'argent pour jouer.
Hypersexualité	Le patient est constamment préoccupé par les choses sexuelles, avec nouvelles pratiques. Il ne pense qu'à cela. L'arrêt de ces comportements est impossible et, ce, malgré une parfaite connaissance des risques et des conséquences. Problèmes de santé et problèmes légaux possibles.
Addiction dopaminergique	Le patient augmente constamment les doses et la fréquence de ses prises du traitement dopaminergique et ce, malgré une parfaite connaissance des risques encourus. Il ne peut interrompre son comportement. Des actes délictueux sont possibles (falsifications d'ordonnances, consultation de plusieurs médecins, ...).
Fonctionnement sur le mode appétitif	Le patient agit constamment dans la passion et la recherche du plaisir, avec hyperactivité désorganisée et/ou déraisonnable, profusion d'idées et de projets parfois irréalistes, état quasi permanent d'excitation.

TABLEAU II. LE PUNING

<ul style="list-style-type: none"> - Rituel ou stéréotypies motrices élaborées; répétition d'un seul type d'activité; - Type d'activité dépendant du contexte culturel et du sexe : collectionnisme, ménage, jardinage, activités artistiques, cyberaddiction, comptage, récitation de monologues, jardinage, bricolage, arrachage de fils de nylon d'un tapis, classement de papiers, utilisation de l'informatique, etc. (pour un inventaire détaillé, voir (6)). - Retentissement sur le fonctionnement socio-familial.

13,6 % des patients : jeu pathologique - 5 %, achat compulsif - 5,7 %, hypersexualité - 3,5 % et trouble compulsif alimentaire - 4,3 %; 3,9 % des patients présentaient deux troubles associés (4).

Cette étude et d'autres ont montré une association préférentielle des TCI-D avec un âge précoce de début des symptômes parkinsoniens (8), l'utilisation de hautes doses d'agonistes dopaminergiques (2), des antécédents personnels de TCI et d'alcoolisme (8). Des TCI-D ont été observés en association avec des troubles neuropsychiatriques tels que la dépression,

l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs, une désinhibition, une irritabilité, et des troubles alimentaires (7, 9). Il est utile d'attirer ici l'attention sur l'augmentation du risque suicidaire chez les patients parkinsoniens dépressifs qui présentent un TCI-D (10).

Dans une étude longitudinale de 164 patients parkinsoniens, 39% d'entre eux ont développé un TCI-D pendant la période d'observation, en moyenne 21 mois après l'instauration d'un traitement par un agoniste dopaminergique (écart de 3 mois à 10 ans) (11). Comme dans les études transversales susmentionnées, le facteur de risque modifiable le plus important était la dose journalière d'agonistes dopaminergiques. Cette observation apporte un argument de plus en faveur de l'hypothèse d'une overdose dopaminergique (*vide infra*). Toutefois, certains patients n'ont pas développé de TCI-D malgré l'utilisation prolongée de hautes doses d'agonistes dopaminergiques, soulignant, par ailleurs, l'existence de facteurs individuels de vulnérabilité sélective au TCI-D.

La maladie de Parkinson (MP), n'est pas nécessaire à l'apparition de TCI-D comme le suggère leur présence rapportée chez plusieurs patients qui présentent un syndrome des jambes sans repos (SJSR) (12-17). Toutefois, en l'absence d'études de cohortes plus larges, une association fortuite ne peut pas être exclue.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des TCI-D n'est pas aisé pour plusieurs raisons. Le patient et son entourage ne sont pas toujours conscients de leur présence. Ces troubles sont parfois longtemps considérés comme le résultat d'une augmentation générale de la motivation. Leurs conséquences sont parfois minimisées par rapport à celles d'autres effets indésirables potentiels. De plus, comme dans la vignette clinique, ils sont souvent dissimulés, en partie ou en totalité, par les patients à leur entourage et aux soignants (3, 4).

L'information du patient et de son entourage dès l'instauration d'un traitement dopaminergique substitutif occupe une place importante dans le dépistage précoce des TCI-D.

Plusieurs échelles spécifiques des TCI-D ont été proposées (5, 18) et certaines sont validées dans la maladie de Parkinson (18). Les TCI-D étant susceptibles d'apparaître après un délai variable parfois de plus de 10 ans après l'instauration du traitement par agonistes dopaminergiques (11), on recommande un interrogatoire systématique lors de chacune des visites de contrôle.

PRISE EN CHARGE

A ce jour, la prise en charge des TCI-D n'est pas codifiée. Une fois identifiés, il s'agit d'évaluer leurs répercussions familiales, conjugales, professionnelles, socio-économiques, médicales et médico-légales.

La décision d'un traitement spécifique s'appuie sur le jugement clinique et une discussion, avec le patient et son entourage (en présence ou non du patient), de la balance entre les conséquences des TCI-D sur la qualité de vie et les inconvénients associés à une modification de la stratégie thérapeutique antiparkinsonienne.

Comme les TCI-D sont très majoritairement rapportés chez des patients parkinsoniens traités à des posologies élevées d'agonistes dopaminergiques, une stratégie commune consiste à utiliser des doses plus faibles chez les patients à risque d'autant que les résultats de certains travaux suggèrent un effet plafond des agonistes sur les troubles moteurs bien en-deçà des doses maximales recommandées (ex : dès 1,5 mg de pramipexole) (19).

Diminuer ou arrêter l'agoniste dopaminergique parallèlement à l'introduction ou à l'augmentation de la dose journalière de L-DOPA conduit à une rémission partielle ou complète des TCI-D chez bon nombre de patients sans aggravation notable des troubles moteurs (20). Il faut toutefois rester attentif à la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques dont l'apparition n'est pas nécessairement prévenue par l'augmentation concomitante de la dose de L-DOPA (21).

Parmi les autres stratégies, il faut envisager un soutien psychologique (22) et un traitement des éventuelles co-morbidités neuropsychiatriques. La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique peut se révéler efficace dans certains cas réfractaires (23) tout en gardant à l'esprit que la présence de TCI-D lors de la période pré-opératoire est associée à un risque suicidaire post-opératoire accru (24).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les TCI-D, dont la physiopathologie reste encore largement méconnue, semblent liés à des mécanismes de récompense sous-tendus notamment par les circuits impliqués dans les comportements motivés. Parmi divers neurotransmetteurs impliqués dans ces circuits, la dopamine joue un rôle central, notamment via la voie méso-cortico-limbique (fig. 1) (25). Ces circuits interviennent dans la prise de décision, le désir et le plaisir. Les régions cérébrales les

plus impliquées comprennent les régions ventromédiales et orbitofrontales du cortex préfrontal, l'amygdale et le striatum ventral (et, en particulier, le noyau accumbens) (26).

Dans la maladie de Parkinson, l'atteinte neuropathologique prédomine sur une autre voie dopaminergique, entre le *locus niger* et la partie dorsale du striatum (27, 28). Le traitement anti-parkinsonien, et, en particulier, par agonistes dopaminergiques, permettrait de restaurer une fonction normale des voies nigro-striées, mais entraînerait parallèlement une stimulation dopaminergique excessive de la voie méso-cortico-limbique. Ce processus mènerait ainsi à une «overdose» dopaminergique dans le circuit striato-cortical ventral avec hyperactivation du système limbique, se manifestant par des comportements impulsifs comme dans les TCI-D (29).

D'autre part, certaines données pharmacologiques permettent de mieux comprendre pourquoi les TCI-D sont souvent rapportés lors de l'utilisation d'agonistes dopaminergiques. En effet, par comparaison avec la L-DOPA, ces substances activent préférentiellement les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau du striatum (30). Les récepteurs D1 et D2 sont localisés dans la partie dorsale du striatum et leur activation est à l'origine des effets de divers médicaments sur les symptômes moteurs de la maladie. Par contre, les récepteurs D3 sont concentrés dans les régions limbiques, y compris le striatum ventral, et sont impliqués dans la médiation de certaines manifestations psychiatriques (31). Une stimulation excessive

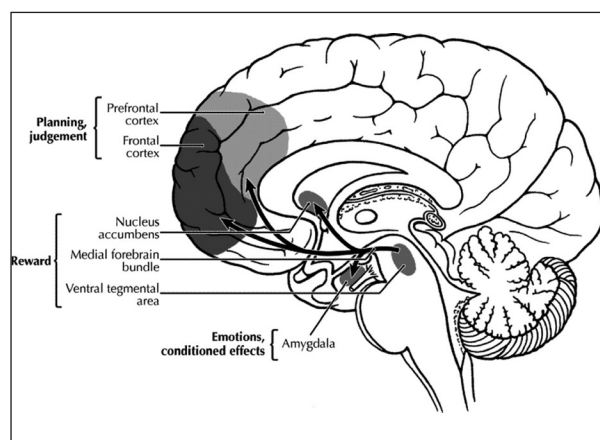


Figure 1. Régions impliquées dans la motivation. Représentation schématique du cerveau humain (en vue sagittale) illustrant les principales régions impliquées dans les comportements motivés. Les flèches noires illustrent le trajet anatomique des voies dopaminergiques méso-cortico-limbiques. Illustration en libre accès tirée de Tomkins et coll. (2001) (32).

de ces récepteurs contribuerait à l'émergence des TCI-D chez des individus vulnérables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al.— Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002, **58**, 11-17.
2. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al.— Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006, **63**, 969-973.
3. Weintraub D.— Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008, **64**, S93-100.
4. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al.— Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010, **67**, 589-595.
5. Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, et al.— Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 2009, **165**, 845-856.
6. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al.— Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*, 2004, **19**, 397-405.
7. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L.— Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 2006, **67**, 1258-1261.
8. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al.— Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2007, **64**, 212-216.
9. Voon V, Sohr M, Lang AE, et al.— Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*, 2011, **69**, 986-996.
10. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al.— Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, **23**, 1573-1579.
11. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ.— Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013, **28**, 327-333.
12. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al.— Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 1377-1381.
13. Quickfall J, Suchowersky O.— Pathological gambling associated with dopamine agonist use in restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, **13**, 535-536.
14. Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, et al.— Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology*, 2007, **68**, 301-303.
15. Evans AH, Stegeman JR.— Punding in patients on dopamine agonists for restless leg syndrome. *Mov Disord*, 2009, **24**, 140-141.
16. Leu-Semenescu S, Karroum E, Brion A, et al.— Dopamine dysregulation syndrome in a patient with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2009, **10**, 494-496.
17. Salas RE, Allen RP, Earley CJ, Gamaldo CE.— A case of compulsive behaviors observed in a restless legs syndrome patient treated with a dopamine agonist. *Sleep*, 2009, **32**, 587-588.
18. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, et al.— Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord*, 2012, **27**, 242-247.
19. Parkinson Study Group.— Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. Parkinson Study Group. *JAMA*, 1997, **278**, 125-130.
20. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, et al.— Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, **23**, 75-80.
21. Rabinak CA, Nirenberg MJ.— Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010, **67**, 58-63.
22. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al.— Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*, 2013, **80**, 792-799.
23. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al.— Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, 2006, **21**, 1941-1946.
24. Voon V, Krack P, Lang AE, et al.— A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 2008, **131**, 2720-2728.
25. Hollander E, Evers M.— New developments in impulsivity. *Lancet*, 2001, **358**, 949-950.
26. Baler RD, Volkow ND.— Drug addiction : the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*, 2006, **12**, 559-566.
27. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM.— The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 1999, **122**, 1437-1448.
28. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O.— Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, 1988, **318**, 876-880.
29. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al.— Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*, 2006, **59**, 852-858.
30. Gerlach M, Double K, Arzberger T, et al.— Dopamine receptor agonists in current clinical use : comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm*, 2003, **110**, 1119-1127.
31. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, et al.— Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 1990, **347**, 146-151.
32. Tomkins DM, Sellers EM.— Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *CMAJ*, 2001, **164**, 817-821.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Garraux, Service de Neurologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : parkinson@ulg.ac.be