

COMMUNICATION

Addictions comportementales dans la maladie de Parkinson

MOTS-CLÉS : MALADIE DE PARKINSON. TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS. AGONISTES DE LA DOPAMINE

Behavioral addiction in Parkinson's disease

KEY-WORDS (Index medicus): PARKINSON DISEASE. IMPULSE CONTROL DISORDERS. DOPAMINE AGONISTS

Jean-Christophe CORVOL *

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Novartis, Allon Therapeutic, Lundbeck, Teva, Sanofi-Aventis, UCB, BIAL et Addex ; des subventions pour des programmes de recherche de l'INSERM, l'ANR, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, du ministère de la santé (PHRC), de l'association France Parkinson, et de la Michael J Fox Foundation.

RÉSUMÉ

Bien que le traitement de remplacement dopaminergique soit utilisé depuis les années 1960 dans la maladie de Parkinson, ce n'est que récemment que les troubles du comportement associés à ces médicaments ont été décrits. Réunis sous le terme « d'addiction comportementale », ils comprennent les troubles du contrôle des impulsions, le syndrome de dérégulation dopaminergique, et le punding. Tandis que l'addiction proprement dite survient quasi exclusivement avec de la levodopa, les troubles du contrôle des impulsions apparaissent électivement sous agonistes dopaminergiques. Dans la maladie de Parkinson, la prévalence de ces troubles estimée à 10 à 17 % est largement supérieure à la population générale. L'addiction comportementale dans la maladie de Parkinson représente donc un problème majeur de santé publique en raison de ses impacts familiaux, sociaux, économiques et

* Sorbonne Universités, UMPC Univ Paris 06, and INSERM UMRS_1127 and CIC_1422, and CNRS UMR_7225, and AP-HP, and ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des maladies du système nerveux, F-75013, Paris, France.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Christophe CORVOL, même adresse
Article reçu le 29 août 2014, accepté le 20 octobre 2014

juridiques. La prévention et la diminution des doses de traitement dopaminergique associée sont pour l'heure les bases de la prise en charge de ces troubles.

SUMMARY

Although dopamine replacement therapy has been used in Parkinson's disease since the 1960s, it is only recently that behavioral disorders associated with these drugs have been described. Gathered under the term " behavioral addiction ", they include impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome (DDS), and punding. Whereas addiction per se occurs almost exclusively with levodopa, impulse control disorders appear preferentially during dopamine agonist therapy. The prevalence of these disorders is estimated to be 10-17 % in Parkinson's disease, a rate far higher than in the general population. Behavioral addiction in Parkinson's disease is thus a major public health problem, notably because of its familial, social, economic and legal implications. Preventive measures, and dopaminergic drug dose reduction, are currently the best strategies for managing these disorders.

INTRODUCTION

Dans la maladie de Parkinson (MP), le principe de la prise en charge médicamenteuse repose sur la thérapie de remplacement dopaminergique par le précurseur de la dopamine, la levodopa, les agonistes dopaminergiques (AD), ou des inhibiteurs de son métabolisme. Bien que ce traitement soit utilisé depuis les années 1960, ce n'est que depuis une dizaine d'année qu'on été décrits des troubles du comportement associés à l'utilisation de ces médicaments. Ces effets indésirables sont regroupés sous le terme « d'addiction comportementale » et comprennent les *troubles du contrôle des impulsions* (TCI), le *syndrome de dérégulation dopaminergique* (SDD ou addiction à la levodopa) et le *punding*. L'addiction médicamenteuse proprement dite ne survient quasi exclusivement qu'avec la levodopa, les TCI sont associés électivement avec le traitement par AD et le *punding* peut survenir avec les deux types de traitement. La prévalence de ces troubles est estimée entre 10 et 17 % chez les patients parkinsoniens. Ces effets indésirables représentent donc un problème majeur de santé publique à cause des problèmes familiaux, sociaux ou légaux qu'ils peuvent entraîner. La physiopathologie des addictions comportementales dans la MP est un sujet de recherche intense et a fait l'objet de plusieurs revues de la littérature [1-3]. Nous concentrerons cet article sur la description de leur phénoménologie clinique, leurs facteurs de risque et leur prise en charge.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La MP est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % des individus après l'âge de 65 ans soit entre 150 000 à 175 000 patients en France. Les symptômes cardinaux de la maladie — tremblement, rigidité et akinésie — sont liés à la perte des neurones dopaminer-

giques de la substance noire *pars compacta* vers les ganglions de la base. Bien que ces symptômes moteurs soient améliorés par le traitement au début de la maladie (« lune de miel »), des complications motrices — fluctuations motrices et dyskinesies — surviennent chez pratiquement tous les patients après 5 à 10 ans d'évolution. À ce stade, la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être proposée [4]. À l'inverse de ces complications motrices qui ont été rapportées très rapidement après l'introduction de la levodopa [5], ce n'est que depuis le début des années 2000 que les complications comportementales de ce traitement ont été décrites [6-8].

Troubles du contrôle des impulsions

D'après le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM, 4^e édition révisée), la caractéristique majeure des TCI est « l'échec de pouvoir résister à une pulsion, un comportement ou à la tentation d'accomplir un acte qui est nuisible à soi-même ou à d'autres personnes ». Les critères diagnostics de cette pathologie partagent de nombreuses caractéristiques avec l'addiction aux substances, et est appelée « addiction comportementale » dans la 5^e édition du DSM. Il existe une variété considérable d'expression clinique des TCI. Dans la MP, les plus fréquents sont le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs ou les troubles du comportement alimentaire. La prévalence des TCI a été évaluée entre 10 et 17 % dans la MP, très au-dessus de la prévalence estimée à 2-3 % dans la population générale [9-11]. Dans une étude transversale réalisée chez 3 090 patients parkinsoniens en Amérique du Nord, la présence d'un TCI était présent chez 13,6 % des patients dont 5 % avec un jeu pathologique, 3,5 % une activité sexuelle compulsive, 5,7 % des achats pathologiques et 4,3 % une alimentation compulsive [11]. Les TCI sont très fortement associés à la prise d'AD, la prévalence passant de 0,7 à 6,9 % chez les patients traités par levodopa seule par rapport à 13,7 à 17,1 % chez les patients traités par AD [12, 13]. Les autres facteurs de risques indépendants associés aux TCI dans la MP sont un âge jeune de début de la maladie, un traitement par agoniste dopaminergique, et des antécédents familiaux de TCI [11]. Le sexe est également associé aux TCI, le *gambling* et l'hypersexualité étant plus fréquents chez les hommes, et les achats pathologiques et l'alimentation compulsive étant plus fréquents chez les femmes.

Le jeu pathologique est le plus fréquent des TCI rapporté dans la MP touchant 3 à 8 % des patients selon les études alors qu'il est estimé à 1,7 % dans la population générale [10, 13]. Dans la MP le jeu pathologique survient plus volontiers chez les patients d'âge jeune et de sexe masculin [14]. Ce comportement concerne tous les modes de jeu dont les machines à sous (33 %), les casinos (21,3 %), le jeu sur internet (20 %), le bingo (5,3 %) et la bourse (1,3 %).

Les comportements sexuels pathologiques sont très variables dans leur expression, se manifestant par des pensées sexuelles, une demande excessive vis-à-vis du partenaire, la recherche compulsive d'autres partenaires, des conduites compulsives de masturbation ou d'utilisation de la pornographie, l'exhibitionnisme ou d'autres déviances sexuelles. Sa prévalence est estimée entre 2,4 et 7 % mais elle est sans

doute sous-estimée du fait de la difficulté pour les patients d'exprimer ces comportements [15] nécessitant de développer des outils pour les dépister plus aisément [16]. L'hypersexualité est plus fréquente chez les hommes ayant un début de maladie jeune [12].

La prévalence des achats pathologiques, entre 0,4 et 5,7 %, est plus faible dans la MP par rapport au jeu pathologique et à l'hypersexualité [11, 12]. Ils sont plus fréquents chez les femmes.

L'alimentation compulsive survient chez 4 % des patients parkinsoniens et elle affecte plus les femmes. Ce trouble est souvent associé à une prise de poids et survient plus volontiers lorsqu'il existe des antécédents de surpoids [17].

Syndrome de dérégulation dopaminergique

Le SDD est la prise compulsive de médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaire pour obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs de la maladie. Le SDD est souvent associé à des dyskinésies sévères en rapport avec la prise excessive de levodopa [18]. Typiquement, les patients présentant un SDD ont une excellente réponse motrice à la levodopa, oscillant entre des états « on » associés à une euphorie, une hyperactivité et une hypomanie suivant chaque prise de traitement, et des états « off » de fin de dose avec dysphorie, anxiété voir attaques de panique, et symptômes dépressifs disproportionnés par rapport à leur état moteur [19]. La consommation abusive de médicaments antiparkinsoniens s'observe essentiellement avec la levodopa ou des formes injectables d'AD, alors qu'elle est exceptionnelle avec les forme orale [18, 20].

La prévalence des DDS est plus faible que les ICD, évaluée à environ 4 % des patients [21]. Cependant, dans une étude réalisée chez les patients parkinsoniens avec SCP, la prévalence semble être plus élevée, entre 6 et 16 % [22, 23]. Cette différence est sans doute liée à la population particulièrement jeune et sensible au traitement dopaminergique pour qui la SCP est une proposée et plus à risque de développer un SDD. En effet, un âge jeune et des dyskinésies sévères sont associés à la présence de ce trouble, mais aussi des antécédents personnels ou familiaux dépressifs, de consommation abusive d'alcool ou de drogues [20].

Punding

Le punding est une fascination intense envers des comportements répétitifs excessifs, stéréotypés, non productifs, sans but, qui peuvent être simples (manipulation d'objets ou d'instruments, écriture, chant, etc.) ou complexes (laver, écrire, utiliser un ordinateur, jardiner, vide-grenier, collectionner, etc.) Typiquement, les hommes tendent à bricoler répétitivement, alors que les femmes rangent incessamment leurs sacs à main, se brossent les cheveux, ou polissent leurs ongles. Le punding dans la MP a été associé au SDD [24] et au TCI [25]. Ces comportements sont reconnus

comme inadéquats par les patients et socialement incompatibles. Le *punding* est différent des troubles obsessionnels compulsifs car les patients parkinsoniens avec *punding* ne rapportent pas de pensées intrusives ni d'anxiété [26]. Au contraire, le *punding* est vécu comme apaisant mais son interruption peut être source de frustration et d'irritabilité.

La fréquence du *punding* dans la MP reste controversée, lié à des disparités entre les populations étudiées et les critères diagnostic utilisés [25]. La prévalence du *punding* a en effet été évaluée à 14 % par certains [24] alors qu'elle n'atteint que 1,4 % pour d'autres [27]. Le *punding* est plus présent chez les patients ayant des dyskinésies sévères, un âge de début jeune, une durée de maladie plus longue et chez les hommes [25]. Le *punding* survient aussi bien sous levodopa que sous AD.

PRISE EN CHARGE

L'addiction comportementale dans la MP étant associée au traitement dopaminergique, l'attitude la plus pragmatique est d'arrêter ou diminuer les doses de traitement. Cependant, le traitement dopaminergique est indispensable pour soulager les symptômes de la maladie et son arrêt s'accompagne de syndrome de sevrage. Quelques essais thérapeutiques ont été réalisés pour tenter de diminuer l'intensité des troubles mais les résultats restent à confirmer. Les effets de la SCP sont controversés. La prise en charge de ces patients doit s'accompagner de nombreuses mesures dont la restriction d'accès aux casinos ou à internet, la prise en charge psychologique, des mesures de protection juridiques ou sociales. La meilleure stratégie à l'heure actuelle reste donc le dépistage et la prévention.

Un problème de santé publique : dépistage et prévention

La prévalence importante de ces troubles du comportement, et notamment des TCI, dans la MP est très liée à l'utilisation des AD. C'est surtout depuis le début des années 2000 que les AD ont pris une place importante dans le traitement des patients. En effet, suite aux résultats de plusieurs études montrant que le traitement initial par agoniste dopaminergique permettait de retarder l'apparition des complications motrices, un consensus a émergé pour recommander ce traitement en première intention [28]. Ces recommandations ont été très suivies et un AD est prescrit en première intention chez 2/3 des patients en France [29] et des chiffres similaires sont retrouvés outre atlantique [11]. Considérant la prévalence de la MP et des troubles du comportement, on peut considérer que plus de 15 000 personnes présentent ces effets indésirables en France. A ce chiffre il faut ajouter les patients prenant des AD pour d'autres indications que la MP et chez qui ces troubles peuvent aussi survenir [30, 31].

Outre leur fréquence élevée, ces troubles du comportement ne sont pas bénins. Ils peuvent avoir un impact familial, social, économique ou juridique pour le patient et

son entourage [32]. En 2011, un laboratoire pharmaceutique a été condamné par le tribunal de Nantes lors du procès d'un patient ayant eu des problèmes de jeu pathologique sous AD. Depuis 2011, les médicaments dopaminergiques font partie de la liste de médicaments de l'ANSM ayant une surveillance renforcée. En 2013, 200 cas de troubles du comportement liés aux médicaments dopaminergiques étaient déclarés dans la base de données de pharmacovigilance française : 111 (56 %) avec des AD seuls, 82 (41 %) avec une combinaison de L-Dopa + agoniste, et 7 (4 %) avec la levodopa seule (données extraites de la base de données, de 1985-2013). Bien qu'en augmentation (> 90 % des cas déclarés après 2010), ce chiffre semble relativement faible par rapport au nombre de cas attendus, et souligne la nécessité d'informer les patients et les neurologues pour dépister et déclarer ces événements indésirables. Dans une étude réalisée en France, la prévalence des troubles du comportement n'était que de 2 % lorsqu'ils étaient déclarés spontanément par les patients alors qu'elle était de 27 % lorsqu'ils étaient recherchés par un entretien semi-structuré [33]. Des progrès importants ont été fait pour standardiser l'évaluation psycho-comportementale des patients [34, 35] et le développement d'outils de dépistage est actuellement en cours [16].

Outre le dépistage, l'identification des facteurs de risque permettra peut-être de prévenir un surdosage en traitement chez les patients les plus vulnérables. En particulier, une susceptibilité individuelle d'origine génétique n'est pas à exclure. Il n'existe cependant pas aujourd'hui de marqueur prédictif suffisamment pertinent pour proposer une personnalisation du traitement sur ces bases pharmacogénétiques [36].

Sevrage en médicament dopaminergique

L'association entre troubles du comportement et la thérapie dopaminergique a été suggéré dès les premiers cas rapportés [6-8]. Encore faut-il démontrer le lien de causalité avant de proposer le sevrage comme solution thérapeutique.

Le mécanisme d'action des AD est compatible avec le développement de tels troubles, la dopamine étant impliquée dans le contrôle de l'apprentissage lié à la récompense, la prise de décision et la motivation. Il est même étonnant qu'il ait fallu attendre tant d'année après leur commercialisation pour se rendre compte de ces effets indésirables... attendus !

La MP elle-même n'est pas un risque de développer un TCI, ce trouble étant aussi fréquent chez les patients parkinsoniens non traités que chez des sujets contrôles [37]. Les études épidémiologiques ont clairement montré que la traitement par AD était un facteur de risque indépendant associé aux TCI dans la MP [11]. Cette association semble être un effet de classe puisque tous les AD sont associés à ces troubles. La relation dose-effet entre AD et TCI reste par contre controversée [38]. Le délai d'apparition entre le début des AD et celui des troubles est très variable et difficile à évaluer en raison des retards de diagnostic. Dans une étude française de 35 patients atteints de la TCI, le délai moyen entre l'apparition du trouble et son

diagnostic était de 1,5 +/- 1,0 années [39]. D'autres études parlent d'un délai moyen de 23 mois [14] mais il peut être très retardé [15].

Curieusement, une seule étude a testé l'efficacité de l'arrêt des AD sur ces troubles du comportement [40]. Dans cette étude, 15 patients parkinsoniens avec un TCI étaient réévalués après un intervalle de 29 mois. Lors du suivi, les doses d'AD avaient été significativement diminuées et les doses de levodopa augmentées. Douze patients (80 %) avaient une régression totale ou partielle des troubles sans changement significatif des scores moteurs. Cette étude suggère que l'attitude aujourd'hui généralement acceptée qui consiste à diminuer les doses des agonistes et augmenter en compensation les doses de levodopa est efficace pour le traitement des TCI dans la MP. Cependant, cette stratégie thérapeutique n'est pas dénuée de risque puisque la prise de fortes doses de levodopa est associée à la survenue plus précoce de dyskinésies. Par ailleurs, un syndrome de sevrage à l'arrêt des AD a été décrit, associant dysphorie, attaques de panique, douleurs et sensation de manque [41]. Le *punding* peut régresser lors de l'arrêt des agonistes ou de la levodopa [27]. La diminution des doses de levodopa dans le DDS est souvent difficile, associée à un syndrome de sevrage et à un risque de rechute [19, 20].

Traitement pharmacologique

De nombreux cas ou petites séries de patients améliorés par divers médicaments ont été rapportés mais ces observations ne permettent pas de définir des recommandations [42]. Deux essais thérapeutiques randomisés ont été réalisés.

L'amantadine est un médicament à faible activité dopaminergique et ayant une action antagoniste glutamatergique utilisé dans la MP pour le traitement des dyskinésies. Une étude randomisée en *cross-over* testant l'amantadine pendant 4 semaines versus placebo a été réalisée chez 17 patients parkinsoniens ayant un TCI [43]. L'étude s'est révélée positive avec un effet spectaculaire sur le comportement des patients. Cependant, le schéma en *cross-over* surprenant pour ce type de trouble, et le faible nombre de patients ne permet pas de conclure définitivement à son efficacité. Par ailleurs, une large étude épidémiologique n'a pas retrouvé d'association entre la prise d'amantadine et la présence de TCI dans la MP [44].

Une autre étude suggère que la naltrexone, un antagoniste morphinique, pourrait être efficace pour le traitement de ces troubles [45]. Cette étude randomisée versus placebo en bras parallèles a été effectuée chez 50 patients avec TCI. L'effet de la naltrexone n'était pas significativement différent du placebo sur le critère primaire (échelle d'impression globale des patients) mais montrait une efficacité sur une échelle de TCI adaptée pour la MP. Ces résultats méritent donc d'être confirmés.

Traitement chirurgical

Des études chez l'animal ont suggéré que la SCP pourrait être envisagée pour le traitement dans l'addiction, la stimulation réduisant les effets récompensant de la

cocaïne [46]. Ses effets sur les troubles du comportement dans la MP restent cependant controversés, des cas de patients dont les troubles se sont améliorés après une SCP ou à l'inverse qui se sont aggravés ou qui sont apparus en post-opératoire ont été rapportés [47]. Les séries rétrospectives récentes confirment ces résultats montrant la possibilité de disparition, d'apparition ou d'absence d'effet sur les troubles du comportement suite à une SCP [48, 49]. Deux études prospectives ont obtenus des résultats plus prometteurs, montrant l'amélioration de SDD chez 11 sur 12 patients après SCP [22] et la disparition de tous les troubles dans une série de 63 patients [23]. Ces résultats discordants sont sans doute en rapport avec de multiples facteurs : les effets propres de la SCP, la diminution des médicaments dopaminergiques en postopératoire, et l'amélioration des fluctuations motrices et non motrices des patients. Des études contrôlées réalisées dans des conditions standardisées seront sans doute nécessaires pour évaluer le potentiel thérapeutique de la SCP dans l'addiction [50].

CONCLUSION

L'addiction comportementale dans la MP présente une symptomatologie polymorphe mais les troubles ont tous en commun le caractère répétitif, compulsif et parfois stéréotypé des troubles. Sa relation avec le traitement dopaminergique, nécessaire pour contrôler les symptômes moteurs, rend difficile sa prise en charge pharmacologique. Le traitement par SCP reste pour l'heure avec des effets controversés. La prévention reste donc aujourd'hui la meilleure stratégie pour éviter les effets collatéraux de ces troubles du comportement pour le patient et son entourage. La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et physiopathologiques à l'origine des troubles apporteront certainement des informations utiles pour développer de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Cilia R, van Eimeren T. Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct Funct.* 2011;216(4):289-99.
- [2] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1140-9.
- [3] Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(4):324-30.
- [4] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013; 368(7):610-22.

- [5] Sacks OW, Messeloff CR, Schwartz WF. Long-term effects of levodopa in the severely disabled patient. *JAMA*. 1970;213(13):2270.
- [6] Seedat S, Kesler S., Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety*. 2000;11(4):185-6.
- [7] Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15(5):869-72.
- [8] Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(3):170-2.
- [9] Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1561-70.
- [10] Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-2.
- [11] 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*. 2010; 67(5):589-95.
- [12] Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1254-7.
- [13] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
- [14] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007;22(12):1757-63.
- [15] Pineau F, Schupbach M, Corvol JC, Flamand-Rouviere C, Vidailhet M, Roze E. Long-standing paraphilia induced by dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(7): 963-5.
- [16] Pereira B, Llorca PM, Durif F, Brousse G, Blanc O, Rieu I, et al. Screening hypersexuality in Parkinson's disease in everyday practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):242-6.
- [17] Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. 2006;21(4):524-9.
- [18] Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423-8.
- [19] Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(4):393-8.
- [20] Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(10):1570-4.
- [21] Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbri G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(1):77-81.
- [22] Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchere F, Jouve E, Regis J, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):868-74.

- [23] Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 2012; 135(Pt 5):1463-77.
- [24] Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004;19(4):397-405.
- [25] Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):578-86.
- [26] Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(4):367-70.
- [27] Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(8):1179-81.
- [28] Schapira AH. Neuroprotection and dopamine agonists. *Neurology*. 2002;58(4 Suppl 1):S9-18.
- [29] Fayard C, Bonaventure A, Benatru I, Roze E, Dumurgier J, Moisan F, et al. Impact of recommendations on the initial therapy of Parkinson's disease: a population-based study in France. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(7):543-6.
- [30] Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):863-8.
- [31] Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011;11:117.
- [32] Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012; 25(4):208-14.
- [33] Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Montastruc JL, et al. Do Parkinson's disease patients disclose their adverse events spontaneously? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(5):857-65.
- [34] Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, Lhommee E, Durif F, Pollak P, et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165(11):845-56.
- [35] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(10):1461-7.
- [36] Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2012.
- [37] Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2013;80(2):176-80.
- [38] Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):202-7.
- [39] Carriere N, Kreisler A, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A cohort of 35 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(2):143-51.
- [40] Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80.
- [41] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58-63.

- [42] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
- [43] Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010;68(3):400-4.
- [44] Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol.* 2010;68(6):963-8.
- [45] Papay K, Xie SX, Stern M, Hurtig H, Siderowf A, Duda JE, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Neurology.* 2014; 83(9):826-33.
- [46] Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci.* 2005;8(4):484-9.
- [47] Witjas T, Eusebio A, Fluchere F, Azulay JP. Addictive behaviors and Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(8-9):624-33.
- [48] Kim YE, Kim HJ, Lee JY, Yun JY, Kim JY, Paek SH, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2013;20(7):964-9.
- [49] Mowm SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C, et al. Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One.* 2012;7(1):e29768.
- [50] Vorspan F, Mallet L, Corvol JC, Pelissolo A, Lepine JP. Treating addictions with deep brain stimulation is premature but well-controlled clinical trials should be performed. *Addiction.* 2011;106(8):1535-6 ; author reply 1537-8.

DISCUSSION

M. Jean-François ALLILAIRE

Vous n'avez pas eu le temps d'évoquer le modèle quasi-expérimental d'addiction au sexe et à l'internet qu'a été à ses débuts la DBS chez les parkinsoniens. Qu'en est-il aujourd'hui, sachant qu'à l'époque des débuts de la DBS à la Salpêtrière, une des solutions thérapeutiques adaptées devant cette véritable complication « psychiatrique » de la DBS consistait à modifier les paramètres de stimulation ?

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est utilisée chez les patients parkinsoniens jeunes ayant des complications (fluctuations motrices et dykinésies). Cette population est particulièrement exposée au risque d'addiction comportementale associé à la prise d'agonistes dopaminergiques. Les données de la littérature reste controversée quant à l'effet de la stimulation cérébrale puisque des cas d'aggravation de ces troubles du comportement sont rapportés mais aussi des cas d'amélioration. Ces résultats discordant sont sans doute expliqué par le fait que le traitement dopaminergique est modifié en post-opératoire (diminution de la levodopa mais souvent augmentation des agonistes) et qu'il est difficile de juger de l'effet de la seule stimulation cérébrales. Des études dans lesquelles ces facteurs sont contrôlés sont actuellement en cours.

M. Pierre GODEAU

Les troubles d'addiction chez les parkinsoniens sont-ils les prédictifs d'une démence à long terme ?

Les anomalies du système sérotoninergique sont-elles en jeu dans les accidents d'hypertension artérielle pulmonaire parfois observés avec les anti-parkinsoniens ?

Il n'y a actuellement pas d'étude montrant une association entre troubles du comportement de type addiction comportementale et apparition d'une démence à long terme. Plusieurs études ont montré que les troubles du comportement n'étaient pas associés à une atteinte cognitive particulière. Cependant, les addictions comportementales ont été récemment associées aux troubles du comportement en sommeil paradoxal chez les patients parkinsoniens (Fantini *et al.*, JNNP. 2014) et il existe des études suggérant que ces derniers sont prédictifs de démence.

L'implication du système sérotoninergique dans ces addictions comportementales secondaires aux agonistes dopaminergiques est possible comme le suggèrent certaines études de pharmacogénétique. Cependant, une association génétique a été suggérée entre troubles du comportement et récepteurs 5HT2A de la sérotonine (Lee *et al.*, 2012), alors que les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) sont plutôt supposées être en rapport avec les récepteurs 5HT2B (voir par exemple Launay *et al.*, 2002). Par ailleurs, les HTAP ont surtout été rapportées avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (ayant une affinité pour les récepteurs 5HT2B) ce qui n'est pas le cas des agonistes de nouvelle génération (non ergotés) pourvoyeurs de troubles du comportement.

M. Philippe BOUCHARD

Qu'en est-il des addictions pathologiques observées en dehors de la maladie de Parkinson, notamment chez les patients hyperprolactinémiques traités par agonistes dopaminergiques. Observe-t-on les mêmes facteurs favorisants ?

Le jeu compulsif est-il comparable au comportement des traders, chez qui le rôle des hormones est évoqué (testostérone) ?

Des études récentes suggèrent qu'il existe un risque accru d'addiction comportementale chez les sujets traités par agonistes dopaminergiques pour d'autres indications comme l'hyperprolactinémie (Martinkova *et al.*, 2011). Cependant la prévalence de ces troubles dans cette pathologie reste à préciser.

Le jeu compulsif est retrouvé de manière plus fréquente chez les patients parkinsoniens de sexe masculin que chez les patients de sexe féminin (Weintraub *et al.*, 2010). Dans la maladie de Parkinson, l'effet des différentes hormones n'a pas pour l'instant été exploré.