



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 204

Les troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson : Etude rétrospective de 10 cas

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Nadia SAKOUT

Née le 30 Décembre 1993 à El Kelaâ des Sraghna

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladie de Parkinson, trouble du contrôle des impulsions, syndrome de
dysrégulation dopaminergique, punting, traitement.

Membres du Jury :

Madame Maria BENABDELJLIL

Professeur de Neurologie

Madame Mounia RAHMANI

Professeur de Neurologie

Madame Wafa REGRAGUI

Professeur de Neurologie

Monsieur Adyl MELHAOUI

Professeur de Neurochirurgie

Madame Maria SABIR

Professeur de Psychiatrie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ

سورة التوبة : الآية : 105

بِسْمِ اللَّهِ
صِدْقِ
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie

Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie

Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae
NOVEMBRE 2019
Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

DÉDICACES

Je dédie ce travail :

A Allah le tout puissant, le créateur du monde, qu'il nous accorde son pardon et sa clémence.

A ma mère : Fatima KELFI

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour que j'éprouve pour toi. Il y a eu ces années d'études médicales, mais il y a eu toutes celles qui ont précédé et toutes celles qui suivront. Tu m'as toujours soutenu et encouragée. Tes conseils permanents de la vie ne cessent de m'apprendre autant de choses. Rien n'est plus précieux que ton sourire. Reçois ici une marque de reconnaissance envers cette maman forte pleine de talent que tu peux être. Je t'aime ma tendre maman.

A mon père : Samir SAKOUT

Gentil, attentionné, sage. Je souhaiterais bien réunir toutes les qualités du dictionnaire pour te les dédicacer. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Le simple fait d'entendre ta voix fait que tout va bien. Tu es mon meilleur ami, et mon fort repère. Je te dédis ce travail aujourd'hui, qui n'aurait pu être achevé sans ton éternel encouragement. Je t'aime tellement papa.

A mes parents : Merci pour tous les sacrifices, que vous avez fait pour moi, pour tous les moments difficiles que vous avez vécu avec moi...Puisse le tout puissant vous procurer santé, longue vie et bonheur.

A mon adorable frère : Dr Ismail SAKOUT

Quand je ferme les yeux et repense aux vacances d'été, aux années passées à tes côtés... Intelligent que tu es grand frère! Merci de m'avoir accompagné dans les bons et mauvais moments tel un ami sincère, tel un frère aimant. Malgré la distance, et les années qui passent, je resterais toujours ta plus grande admiratrice. Je t'aime ADA.

A la mémoire de mes grands-parents

Abdessalam SAKOUT et Meftaha ZEMMAMA

Ahmed KELFI et Mbarka EL KHELFI

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A ma belle-sœur Sophia : Merci pour tes encouragements et ton accueil toujours chaleureux.

A mes neveux Elias & Rayan : votre arrivée nous a apporté beaucoup de joie. Je vous aime mes twin boys.

A ma tante Maria KELFI : Merci pour tout ce que tu as pu faire pour moi. Tu es formidable tata.

A tous mes oncles paternels, maternels, cousins et cousines :
Je vous adore.

Aux familles SAKOUT et KELFI.

A Pr Abdellah MJAHER et Pr Mohammed Najib BENHMAMOUCHE :
Votre professionnalisme et qualité de travail m'ont toujours marqué. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance. Veuillez accepter dans ce travail, l'assurance de mon estime et profond respect.

A toute l'équipe médicale et para médicale du service de Neuro A de l'année 2015 : Merci pour votre professionnalisme et qualité de prise en charge.

A KENZA CHOBAH : A ma meilleure amie, à la plus ancienne et folle amitié (déjà 22 ans). A notre complicité qui date. Je t'adore KELLY.

A Nouhaila SABIR, Imane EL MESSAOUDI : A cette amitié débutée dans les premières années de la fac et poursuivre dans d'autres aventures ... Merci pour cette amitié fidèle. Vous êtes mes sœurs de cœur.

A Fatimazahra CHAKIB, Khaoula MESTOUR, Ihsane CHETOUANI, Fadoua HNOUNA : Merci pour tous les délires qu'on a pu partager durant ces années de fac. A nos futurs moments ensembles.

A Jihane Ziati : Voisine, amie et consœur avec qui j'ai partagé les bancs du collège et faculté. Merci d'être toujours là quand il le fallait.

A Soufiane BOULAFRAH, Hajar LAKRAD, Nadir BENABID, Zahra MARS, Yazid BOUTAIB : Avec qui les années du collège /lycée ont été supers. Merci pour ce lien qui perdure.

A tous les patients qui me seront confiés.

A tous les médecins dignes de ce nom.

A tous ceux qui feuilleteront un jour ce travail.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur...

REMERCIEMENTS :

A notre maître et Présidente du Jury

Madame Maria BENABDELJLIL

Professeur de Neurologie

Vous me faites l'honneur de diriger et de présider cette thèse.

Malgré la brièveté de nos interactions, votre grande modestie et affabilité restent inoubliables, reflétées par la simplicité de votre accueil.

Je vous exprime ma gratitude et mon profond respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Mounia RAHMANI

Professeur de Neurologie

Vous avez marqué mes débuts universitaires et sept années plus tard vous marquez la fin de ce cycle. Je vous remercie de croire en moi, d'accepter de m'encadrer, de me proposer ce sujet aussi intéressant et de m'accompagner tout au long de cette période.

Merci pour l'attention que vous avez portée à ce travail, en laissant toujours place au dialogue. J'ai autant apprécié votre pédagogie, et le savoir que vous m'avez transmis avec gentillesse, et simplicité.

Votre grande disponibilité et vos conseils ont permis l'aboutissement de cette thèse.

Au-delà de ce travail, vos qualités humaines et modestie sont pour moi un exemple à suivre.

Pour cela, recevez mes sincères remerciements et hommage respectueux.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame Wafa REGRAGUI

Professeur de Neurologie

Vous me faites l'honneur de siéger au jury de thèse
en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie pour la qualité de votre encadrement lors
de mon stage de 4ème année.

Veillez agréer ici, Professeur, l'expression de ma vive gratitude
et mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Adyl MELHAOUI

Professeur de Neurochirurgie

L'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner mon estime et mon respect.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame Maria SABIR

Professeur de Psychiatrie

Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de mon jury.

Veillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements
et mon profond respect.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AC	: Alimentation compulsive.
AD	: Agoniste dopaminergique.
AP	: Achat pathologique.
CL	: Corps de Lewy.
DAEDD	: Dopamine agonist equivalent daily dose.
GPe	: Globus pallidus externe
GPI	: Globus pallidus interne
HSR	: Hôpital des spécialités de Rabat.
HS	: Hypersexualité.
JP	: Jeu pathologique.
LD	: Lévodopa.
LEDD	: Levodopa Equivalent Daily Dose.
MDS	: Movement Disorders Society.
MP	: Maladie de Parkinson.
NGC	: Noyaux gris centraux.
NST	: Noyau sous thalamique.
QUIP	: Questionnaire for impulsive-compulsive disorders.
QUIP-RS	: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease Rating Scale.
SCP	: Stimulation cérébrale profonde.
SDD	: Syndrome de dysrégulation dopaminergique.
SNM	: Symptômes non moteurs.
TCC	: Thérapie cognitivo-comportementale.
TCI	: Trouble de contrôle des impulsions.
UKPDSBB	: United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank.
UPDRS	: Unified Parkinson's Disease Rating Score.
SN	: Substance noire

SNe	: Substance noire pars compacta
SNr	: Substance noire par reticulata
MAO	: Monoamine oxydase
COMT	: Catéchol-O-méthyltransférase
IMAO	: Inhibiteurs de la monoamine oxydase
ICOMT	: Inhibiteurs de la catechol-O-méthyl transférase
ATV	: Aire tegmentale ventral
LC	: Locus coruleus
PV	: Parkinsonisme vasculaire
AMS	: Atrophie multistématisée
PSP	: Paralysie supranucléaire progressive
DFT	: Démence fronto-temporale
DCB	: Dégénérescence corticobasale
DCL	: Démence à corps de Lewy
SSAD	: Syndrome de sevrage des agonists dopaminergiques
TP	: Taux de prevalence
NE	: Noradrénaline
ISD	: Indice sociodémographique
MIDI	: Minnesota impulse disorders interview
IGT	: Iowa Gambling Task
ECMP	: Echelle d'Evaluation Comportementale de la Maladie de Parkinson
MDS-UPDRS	: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
SCOPA-PC	: Scale for Outcomes in Parkinson's disease - Psychiatric Complications

DDS-PC : Dopamine Dysregulation Syndrome-Patients and caregiver Inventory

SCID-OCSD : structured clinical interview for obsessive-compulsive spectrum disorders

PICS : Parkinson's Impulse Control Scale

ASBPD : Ardouin scale of behavior in Parkinson's disease,

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Couverture de l'ouvrage « essai sur la paralysie agitante ».....	5
Figure 2: James Parkinson	6
Figure 3: Une photo d'Augustus Pugh et Thomas Rowlandson de la cour de la prison de Kings' Bench, Southwark 1808-1811	7
Figure 4: Coupe coronale du cerveau montrant la distribution des noyaux gris centraux.....	9
Figure 5: Représentation schématique de l'anatomie et de la fonction du circuit moteur (voies directes et indirectes) des ganglions de la base à l'état normal et dans le cas de la MP.....	12
Figure 6: Synthèse de la dopamine dans les terminaisons nerveuses suite à une cascade de réactions enzymatiques.....	13
Figure 7: Distribution de la dopamine et ses récepteurs (D1/D2-like) en périphérie	15
Figure 8: Voies dopaminergiques.	16
Figure 9: Coupes horizontales du mésencéphale	19
Figure 10: Corps de Lewy et corps pâles après coloration à l'hématoxyline et l'éosine	21
Figure 11: Représentation schématique de la progression de la MP selon la théorie de Braak et al.	22
Figure 12: Prévalence mondiale de la MP par âge et par sexe en 2016.....	25
Figure 13: Taux de croissance projeté en 2030 du nombre d'individus de plus de 50 ans atteints de la MP dans les nations les plus peuplées du monde	25
Figure 14: Coûts semestriels de la MP par stade de la maladie.....	28
Figure 15: Estimation du nombre de personnes atteintes de MP aux États-Unis	36
Figure 16: L'équilibre des facteurs génétiques et environnementaux qui sous-tendent la survenue de la MP.....	37
Figure 17: Pathogénie de la MP :.....	39
Figure 18: Posture caractéristique d'un patient parkinsonien.....	42
Figure 19: Camptocormie chez un parkinsonien.	44

Figure 20: Antécolis chez un patient atteint de la MP.....	44
Figure 21: Déformations sagittales	45
Figure 22: Déformation striatale typique de la main et contracture sévère en flexion.	46
Figure 23: Déformations striatales du pied dans la MP.....	46
Figure 24: Différents organes touchés en cas de MP avec les symptômes correspondants	48
Figure 25: Evolution de la MP de la phase prodromique à la phase clinique incluant les symptômes moteurs / non moteurs ainsi que les complications liées à la LD.....	51
Figure 26: Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson selon la United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank.....	52
Figure 27: Critères de diagnostic positif de la MP établis par la MDS.....	53
Figure 28: Critères d'exclusion de la MP établis par la MDS	54
Figure 29: Drapeaux rouges de la MP selon la MDS.....	55
Figure 30: Principaux critères diagnostiques de la MP établis par la MDS	56
Figure 31: Images IRM coupes axiales flair montrant des lésions ischémiques de la substance blanche chez un patient souffrant d'un parkinson vasculaire	58
Figure 32: Images IRM : sujet normal, syndrome de Fahr, maladie de Wilson.....	59
Figure 33: Exemples de spirales d'Archimède dessinées par des patients atteints de la MP et du TE	61
Figure 34: Images IRM T2 dans l'AMS.....	68
Figure 35: Images IRM T1 dans la PSP montrant l'atrophie du mésencéphale en cas de PSP.	68
Figure 36: Images IRM en coupes axiales T1 montrant une atrophie frontopariétale bilatérale prédominant à droite chez un patient ayant une DCB.....	69
Figure 37: Images TESP [¹²³ I]-FP-β-CIT (Datscan) en coupes axiales et coronales superposées sur des images de scanner X acquises simultanément.	69
Figure 38: Images échographiques du mésencéphale chez un patient parkinsonien (A) et un sujet normal (B).....	70

Figure 39: Classification des dyskinésies établie par rapport à l'administration d'une prise unique de LD.....	79
Figure 40: Traitement médicamenteux des troubles moteurs à la phase initiale de la MP	81
Figure 41: Stratégie thérapeutique des troubles moteurs à la phase avancée de la MP	82
Figure 42: Accessoires de la pompe à apomorphine (à gauche) et pompe mise en place avec son cathéter en sous cutanée (à droite)	87
Figure 43: Dispositif de perfusion intrajéjunale continue de gel intestinal de LD-carbidopa.	88
Figure 44: Définition des troubles du contrôle des impulsions	92
Figure 45: Répartition mondiale de la prévalence des TCI chez les patients parkinsoniens..	95
Figure 46: Différents facteurs de risque de TCI au cours de la MP.....	99
Figure 47: Pathophysiologie hypothétique du trouble du contrôle des impulsions (TCI) dans la MP.....	101
Figure 48: Mécanismes neurobiologiques présumés impliqués dans le développement des TCI	107
Figure 49: Différents sous types des TCI.	120
Figure 50: Trois œuvres de la première période de non-dépendance.....	125
Figure 51: Période addictive. Peinture de relations amoureuses illustrant le changement de contenu et de technique	125
Figure 52: Période addictive. Le tableau porte l'inscription " Ça va pas la tête?" illustrant le maintien de l'autocritique par la patiente	126
Figure 53: Reprise d'une créativité calme et satisfaisante.....	126
Figure 54: Algorithme de diagnostic et de gestion thérapeutique des TCI	140
Figure 55: Répartition des patients selon le sexe.	155
Figure 56: Répartition des patients selon l'âge actuel.....	156
Figure 57: Durée d'évolution de la MP.....	157
Figure 58: Répartition des patients selon le statut marital.....	158

Figure 59: Répartition des patients selon le niveau d’instruction.....	158
Figure 60: Répartition des patients selon l’activité professionnelle.....	159
Figure 61: Répartition des patients selon les antécédents familiaux de la MP.....	160
Figure 62: Répartition des formes cliniques de la maladie dans notre série.....	161
Figure 63: Répartition des patients selon le côté le plus atteint de la maladie.	162
Figure 64: Répartition des malades selon les stades de Hoehn et Yahr à l’état ON.	163
Figure 65: Prévalence des autres SNM chez nos patients.	164
Figure 66: Répartition des TCI chez chaque patient.	166
Figure 67: Pourcentage des achats pathologiques dans notre série.....	167
Figure 68: Pourcentage de l’hypersexualité dans notre série.....	168
Figure 69: Pourcentage des troubles du comportement alimentaire dans notre série.	169
Figure 70: Pourcentage des jeux pathologiques dans notre série.....	170
Figure 71: Pourcentage du punding dans notre série.....	171
Figure 72: Pourcentage du SDD dans notre série.....	172
Figure 73: Pourcentage de chaque TCI dans notre série.	173
Figure 74: Traitements pharmacologiques des patients au moment des TCI.	174
Figure 75: Evolution des TCI.....	175

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Progression lésionnelle d'après Braak et al. Comportant six stades de progression de la MP, allant du bulbe au néocortex.	23
Tableau 2: Principaux gènes impliqués dans la transmission mendélienne et non mendélienne au cours de la MP.....	32
Tableau 3: Principaux symptômes non-moteurs chez les sujets atteints de la MP.....	47
Tableau 4 : Caractéristiques différenciant le tremblement de la MP du tremblement essentiel.....	60
Tableau 5: Les principaux diagnostics différentiels de la MP	65
Tableau 6: Description des fluctuations dysautonomiques	77
Tableau 7: Description des fluctuations cognitivo-psychiques	77
Tableau 8: Dyskinésies induites par la lévodopa.....	78
Tableau 9: Résumé des principales thérapeutiques symptomatiques face à un SNMJ]......	84
Tableau 10: Principaux facteurs de risque de TCI au cours de la MP.....	98
Tableau 11: Caractéristiques cliniques de l'hypersexualité et ses répercussions basées sur le témoignage des patients et de leurs conjoints.....	112
Tableau 12: Définitions des différents TCI au cours de la MP.....	119
Tableau 13: Critères diagnostiques du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) de la kleptomanie.....	119
Tableau 14: Outils de dépistage des TCI chez les personnes atteintes de la MP	130
Tableau 15: Approche thérapeutique des TCI dans la MP	137
Tableau 16: Equivalence des médicaments antiparkinsoniens.....	144
Tableau 17: Répartition selon l'âge actuel.....	156
Tableau 18: Durée de l'évolution de la maladie.....	157
Tableau 19: Répartition des TCI chez chaque patient.	166

Tableau 20: Taux de prévalence des TCI dans différentes études comparé à celui retrouvé dans notre série.....	179
Tableau 21: Taux de prévalence des sous types de TCI dans notre série comparée à celles d'autres études.	185

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GÉNÉRALITÉS SUR LA MALADIE DE PARKINSON	4
I. MALADIE DE PARKINSON	5
A. HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON (MP)	5
B. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES	9
1) Organisation anatomique	9
2) Organisation fonctionnelle	10
3) Neurotransmetteurs	12
3.1 Dopamine	12
3.1.1 Synthèse de la dopamine :	13
3.1.2 Récepteurs dopaminergiques	14
3.1.3 Voies de la transmission dopaminergique	16
3.2 Sérotonine	18
3.3 Noradrénaline	18
3.4 Acétylcholine	18
C. ANATOMOPATHOLOGIE	19
D. EPIDÉMIOLOGIE	24
1) Prévalence	24
2) Incidence	26
3) Age de début	26
4) Sexe-ratio	26
5) Survie	27
6) Aspects socio-économiques	27
E. HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES	28
1) Facteurs de risque génétiques	28
1.1 Gènes à transmission mendélienne (formes monogéniques)	29
1.1.1 Transmission autosomique dominante	29
1.1.2 Transmission autosomique récessive	30
1.2 Transmission génétique non mendélienne	31
2) Facteurs environnementaux et toxiques	32
2.1 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP)	32
2.2 Pesticides	32
2.3 Métaux lourds	33
2.4 Solvants	33
2.5 Profession	33
2.6 Traumatisme crânien	33
2.7 Stress	34
2.8 Consommation de produits laitiers	34
2.9 Diabète de type 2	34
2.10 Anémie	34
2.11 Mélanome	34
2.12 Autres facteurs	34

3) Facteurs protecteurs.....	35
3.1 Tabac.....	35
3.2 Café et caféine.....	35
3.3 Consommation de thé.....	35
3.4 Acide urique et MP.....	35
3.5 Activité physique.....	35
3.6 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	36
3.7 Médicaments antihypertenseurs.....	36
F. ETIOPATHOGÉNIE.....	38
G. ETUDE CLINIQUE.....	40
1) Signes moteurs.....	40
1.1 La triade parkinsonienne.....	40
1.2 Autres manifestations motrices.....	42
1.2.1 Instabilité posturale.....	42
1.2.2 Trouble de l'écriture.....	42
1.2.3 Troubles de la marche paroxystique.....	43
1.2.4 Troubles de la parole.....	43
1.2.5 Troubles de la posture.....	43
2) Signes non moteurs.....	47
H. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	52
1) Critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB).....	52
2) Critères de la "Movement Disorders Society" (MDS).....	53
2.1 Critères positifs de la MP.....	53
2.2 Critères d'exclusion de la MP.....	54
2.3 Drapeaux rouges de la MP.....	55
2.4 Diagnostic positif de la MP.....	56
I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	57
1) Syndrome parkinsonien acquis non dégénératif.....	57
2) Tremblement essentiel (TE).....	60
3) Syndromes parkinsoniens atypiques.....	61
3.1 Atrophie multisystématisée (AMS).....	61
3.2 Paralysie supranucléaire progressive (PSP).....	62
3.3 Dégénérescence corticobasale.....	63
3.4 Démence à corps de Lewy.....	63
4) Autres.....	64
J. PLACE DE L'IMAGERIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	66
K. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES.....	71
1) Traitement médical.....	71
1.1 Traitement des signes moteurs.....	71
1.1.1 Moyens thérapeutiques.....	71
1.1.2 Complications liées au traitement de la MP.....	75
1.1.3 Stratégies médicamenteuses.....	80
1.2 Traitement des signes non moteurs.....	83
2) Thérapies assistées par dispositif médical.....	85
2.1 Stimulation cérébrale profonde (SCP).....	85

2.2 Pompes continues	87
2.2.1 Pompe à apomorphine en sous cutanée	87
2.2.2 Pompe intestinale à duodopa	88
3) Gestion complémentaire	89
II. TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS.....	90
A. DÉFINITION DES TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS (TCI)	90
B. EPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES TCI AU COURS DE LA MP	93
1) Données démographiques	93
1.1 Genre et TCI.....	93
1.2 Âge et durée de la maladie.....	94
1.3 Pays de résidence.....	94
2) Rôle des médicaments dopaminergiques et de la SCP	95
2.1 Médicaments dopaminergiques.....	95
2.2 SCP	96
3) Pré morbidités et comorbidités.....	96
3.1 Alcool et tabagisme	96
3.2 Traits de personnalité.....	96
3.3 Histoire familiale	97
4) Facteurs de risque génétiques.....	97
5) Autres facteurs de risque de TCI.....	98
C. PHYSIOPATHOLOGIE DES TCI.....	100
1) Mécanismes impliqués dans les TCI au cours de la MP.....	100
2) Les théories de l'addiction et des impulsions.....	102
2.1 Théories du plaisir	102
2.2 Dysrégulation homéostatique hédonique (DHH).....	103
2.3 Théorie de l'habitude	104
2.4 Théorie de la sensibilisation incitative	105
3) Mécanismes neurobiologiques	106
D. LES DIFFÉRENTS SOUS TYPES DES TCI RENCONTRÉS AU COURS DE LA MP 108	
1) Jeu pathologique	108
2) Achats pathologiques.....	109
3) Hypersexualité.....	110
4) Alimentation compulsive	113
5) Autres troubles liés aux TCI	114
5.1 Syndrome de dysrégulation dopaminergique.....	114
5.2 Punding	116
5.3 Hobbyisme	118
5.4 Déambulation ou « walkabout ».....	118
5.5 Kleptomanie	118
5.6 Thésaurisation	120
6) La créativité du patient parkinsonien au cours des TCI.....	121
6.1 Lien entre la créativité et les AD.....	121
6.2 Inversion de la créativité après réduction de la thérapie dopaminergique.....	122

6.3 Profil psychologique des patients créatifs.....	123
6.4 Autres facteurs impliqués dans la créativité	123
6.5 Exemple d'un cas clinique	124
E. OUTILS D'ÉVALUATION	127
1) Echelle QUIP.....	127
2) QUIP-RS	127
3) Echelle MIDI.....	128
4) Iowa Gambling Task (IGT) ou « test du jeu de poker »	128
5) Echelle ECMP	128
6) Echelle MDS-UPDRS.....	129
7) Questionnaire "SCOPA-PC "	129
8) Questionnaire "DDS-PC "	129
9) SCID-OCSD.....	129
10) Echelle PICS.....	129
F. NEUROIMAGERIE DES TCI	131
1) Imagerie par résonance magnétique morphologique et fonctionnelle.....	131
2) Tomographie par émission de positons avec 11C-.....	131
G. PRISE EN CHARGE DES TCI	132
1) Prévention : identification des patients à risque.....	132
2) Gestion pharmacologique	133
2.1 Lévodopa.....	133
2.2 Rotigotine.....	134
2.3 Amantadine	134
2.4 Antipsychotiques et antidépresseurs atypiques	134
2.5 Médicaments antiépileptiques.....	135
2.6 Infusion entérale de gel L-dopa/carbidopa ou DUODOPA.....	135
2.7 Infusion sous-cutanée continue d'apomorphine	136
2.8 Autres.....	136
3) Gestion non pharmacologique.....	138
3.1 SCP et TCI	138
3.2 Interventions psychosociales et thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	138
4) Résumé de la gestion	139
5) Impact des TCI et la MP sur les soignants.....	141
6) Perspectives d'avenir	141
MATÉRIÉLS ET MÉTHODES	142
I. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	143
II. CRITÈRES D'INCLUSION	143
III. CRITÈRES D'EXCLUSION	143
IV. RECUEIL DES DONNÉES.....	143
V. OBSERVATIONS CLINIQUES	145
Cas N°1	145
Cas N°3.....	147
Cas N°4.....	148
Cas N°5.....	148

Cas N°6.....	149
Cas N°7.....	150
Cas N°8.....	151
Cas N°9.....	151
Cas N°10.....	152
VI. ANALYSE STATISTIQUE	153
RÉSULTATS	154
I. DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES	155
A. POPULATION TOTALE	155
B. RÉPARTITION SELON LE SEXE	155
C. RÉPARTITION SELON L'ÂGE	155
D. AGE DE DÉBUT DE LA MP.....	156
E. DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MP.....	157
F. STATUT MARITAL	158
G. NIVEAU D'INSTRUCTION.....	158
H. PROFESSION	159
II. DONNÉES CLINIQUES	160
A. ANTÉCÉDENTS.....	160
1) Médicaux.....	160
2) Toxiques.....	160
3) Chirurgicaux.....	160
4) Familiaux	160
B. PERSONNALITÉ PRÉMORBIDE.....	161
C. FORME CLINIQUE DE LA MP	161
D. SCORES UPDRS	162
1) UPDRS III (Score moteur).....	162
2) UPDRS V (Stade de Hoehn et Yahr).....	162
3) UPDRS VI (Echelle de Schwab et England)	163
E. AUTRES SIGNES NON MOTEURS	163
F. COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT	164
III. CARACTÉRISTIQUES DES TCI.....	165
A. AGE AU MOMENT DE LA CONSTATATION DES TCI	165
B. DÉLAI D'APPARITION ET RETARD DIAGNOSTIQUE DES TCI.....	165
C. PERSONNE AYANT RAPPORTÉ LE TCI.....	165
D. DESCRIPTION CLINIQUE DES DIFFÉRENTS TCI.....	165
1) Taux de prévalence des TCI par rapport à la cohorte totale	165
2) Répartition des TCI chez chaque patient	165
2.1 Achats pathologiques.....	167
2.2 Hypersexualité.....	168
2.3 Alimentation compulsive	169
2.4 Jeux pathologiques	170
2.5 Punding	171
2.6 Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD).....	172
2.7 Autres TCI :.....	172

3) Fréquence des TCI.....	173
4) Traitement dopaminergique associé aux TCI.....	173
E. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES TCI	175
F. EVOLUTION DES TCI.....	175
G. CONSÉQUENCES SOCIOPROFESSIONNELLES ET FAMILIALES	176
DISCUSSION	177
I. EPIDÉMIOLOGIE DES TCI	178
A. TAUX DE PRÉVALENCE GLOBALE	178
B. RÉPARTITION SELON L'ÂGE	180
C. RÉPARTITION SELON LE SEXE	180
D. FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE ET TCI.....	180
1) Comorbidités et personnalité prémorbide.....	180
2) Antécédents familiaux de TCI.....	182
3) Antécédents familiaux de MP	182
4) Statut socio-professionnel	182
II. DIAGNOSTIC POSITIF DES TCI.....	183
III. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES TCI.....	184
A. TAUX DE PRÉVALENCE DE CHAQUE SOUS TYPE.....	184
1) Hypersexualité.....	186
2) Alimentation compulsive	186
3) Achats pathologiques.....	187
4) Jeu pathologique.....	187
5) Punding	188
6) Syndrome de dysrégulation dopaminergique.....	189
7) Autres.....	190
B. TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE ET TCI.....	191
IV. CORRÉLATIONS ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE LA MP ET LES TCI.....	193
A. DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MP	193
B. SIGNES MOTEURS DE LA MP ET TCI.....	193
1) Forme clinique.....	193
2) Sévérité de la MP.....	194
3) Complications motrices	194
C. SIGNES NON MOTEURS ET TCI	195
D. QUALITÉ DE VIE ET TCI	197
V. PRISE EN CHARGE ET ÉVOLUTION	197
A. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE.....	197
B. SCP et TCI.....	199
VI. LIMITES DE L'ÉTUDE ET PERSPECTIVES D'AVENIR.....	201
CONCLUSION.....	202
RÉSUMÉ	205
ANNEXES	209
BIBLIOGRAPHIE	233

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais qui lui attribua son nom, James Parkinson [1]. Elle est considérée comme la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [2]. Elle représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens. Sa prévalence varie entre 100 et 300 pour 100.000 habitants. Elle débute entre la cinquième et sixième décennie [3] et touche tous les groupes ethniques, bien que la race noire semble être moins touchée [4]. C'est une affection liée au vieillissement mais il existe des formes juvéniles et d'autres tardives [3].

D'étiologie encore inconnue à ce jour, la MP doit son apparition à de nombreux facteurs, combinaison de facteurs génétiques et environnementaux [2]. Elle se caractérise par la destruction progressive et lente des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux (NGC) particulièrement du locus niger (LN) [5] à l'origine d'une baisse de la dopamine au niveau striatal. Sa principale manifestation est motrice comportant la triade caractéristique : tremblement, rigidité et bradykinésie [6]. Le traitement médical vise à rétablir une concentration normale de dopamine dans le cerveau. Cependant les médicaments peuvent engendrer des effets indésirables tels que troubles du transit, malaises hypotensifs, hallucinations et encore méconnus jusqu'à peu, comportements compulsifs [7]. La stimulation cérébrale profonde (SCP), nouvelle technique chirurgicale développée au milieu des années 90, est pratiquée dans les cas avancés de MP avec complications motrices secondaires au traitement. Elle apporte un bénéfice net sur les symptômes moteurs de la maladie [7].

Pour de nombreuses personnes, définir la MP, consiste en la description de la triade parkinsonienne, or en plus de ces manifestations motrices observables, la MP est associée à des symptômes dits non moteurs (SNM), non visibles, responsables parfois d'un handicap sévère en raison de l'impact négatif sur la qualité de vie, l'accroissement du fardeau familial, et le plus grand recours au placement en institution pour personnes âgées dépendantes [8].

Bien que ces dysfonctions motrices prennent le devant de la MP, les SNM peuvent débiter à la phase dite pré-motrice ou prodromale de la maladie, plusieurs années avant les signes moteurs. Ils sont souvent peu rapportés par les patients, représentant alors la face cachée de la MP. Parmi ces SNM, les troubles neuropsychiatriques ont une place prépondérante. Ils sont soit liés à la maladie en elle-même soit représentent un effet

secondaire des médicaments dopaminergiques. Ils comprennent la dépression, l'anxiété, l'apathie, les troubles du contrôle des impulsions (TCI), les hallucinations et la confusion [9]. Les TCI sont considérés comme des comportements «hyperdopaminergiques» secondaires à l'action du traitement sur les boucles cortico-sous-corticales associatives et limbiques impliquées dans la récompense, la motivation, le contrôle des impulsions et la flexibilité cognitive [10]. Très souvent, les patients et leurs familles ignorent tout de ces effets qui se révèlent parfois dangereux, comme des pertes d'argent, et des actes délictueux [11].

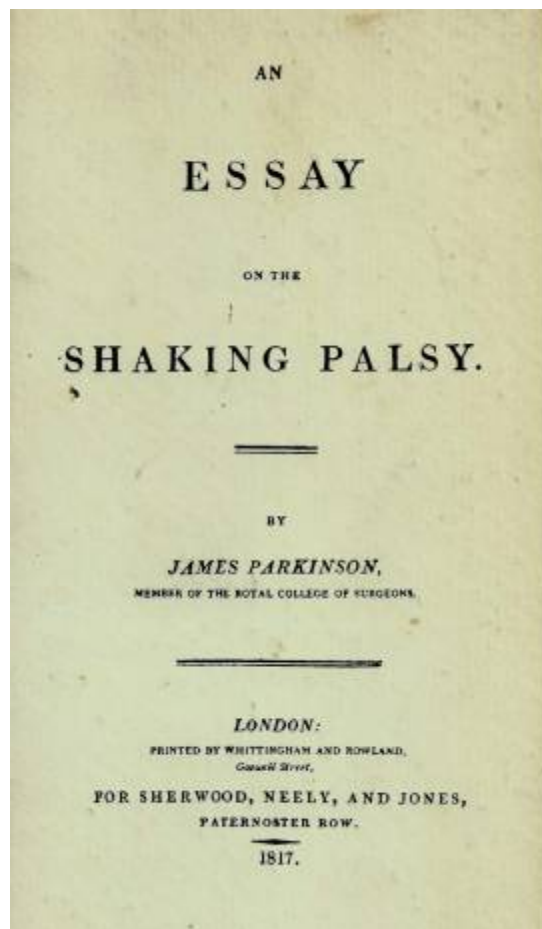
Compte-tenu de ces conséquences lourdes, désastreuses à la fois familiales et socioéconomiques, le dépistage des TCI constitue un véritable enjeu clinique. Étant encore peu connus du grand public mais aussi de la communauté scientifique, l'objectif de notre travail est de faire connaître les TCI à travers une série rétrospective de 10 malades parkinsoniens, suivis au service de Neurologie A de l'hôpital des Spécialités, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina. Nous aborderons en premier les généralités de la MP et des TCI avant de développer les résultats de notre étude. Nous décrirons également les travaux récents qui se sont intéressés à cette problématique.

GÉNÉRALITÉS SUR LA MALADIE DE PARKINSON

I.MALADIE DE PARKINSON

A. HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON (MP)

L'histoire de la MP débute en 1817 par la publication par James Parkinson d'un ouvrage de 66 pages intitulé « An essay on the Shaking Palsy », essai sur la « paralysie agitante » [12]. (Figure 1). James Parkinson (figure 2), né le 11 avril 1755 et décédé le 21 décembre 1824, était un médecin londonien, membre du collège royal des chirurgiens mais aussi géologue, paléontologue et militant politique anglais [13].



(De la collection de livres des auteurs)

Figure 1: Couverture de l'ouvrage « essai sur la paralysie agitante » [1].



Figure 2: James Parkinson [14].

Parkinson était un fin observateur. Au cours de ses promenades dans les rues du quartier londonien de Hoxton, il remarqua les symptômes de la MP chez 6 patients, tous de sexe masculin avec des âges allant de 50 à 72 ans [15] [1]. Il rapporta la nature dégénérative de la maladie et décrivit la posture parkinsonienne classique, la démarche festinante, ainsi que le caractère typique et la propagation du tremblement [16]. Sa définition très précise de la « paralysie agitante » mérite d'être reproduite dans son intégralité. Il l'a décrite comme une maladie caractérisée par « *un mouvement trémulant involontaire, associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos et même soutenues, avec une propension à courber le tronc en avant et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts* » [12].

Parkinson a signalé également que déjà le médecin grec Claude Galien (129-199), au début de notre ère, au cours du IIe siècle après J.C, et plus tard Sylvius de la Boë (1614-1672) avaient constaté le tremblement caractéristique de l'affection [12].

Cinq décennies après la publication de la « Shaking Palsy », Jean-Martin Charcot, imminent neurologue français, a renommé cette affection "Maladie de Parkinson" en l'honneur de James Parkinson. Il avait démontré dans ses conférences du mardi que les patients atteints de cette maladie avaient une force motrice normale et qu'il y avait des cas où le tremblement de repos était absent [17]. Charcot a également attiré l'attention de ses

étudiants sur le potentiel du diagnostic clinique instantané de la paralysie par tremblement (figure 3) : « J'ai vu de tels patients partout, dans les rues de Rome, d'Amsterdam, en Espagne. C'est toujours la même image. Ils peuvent être identifiés de loin. Vous n'avez pas besoin d'antécédents médicaux » [18].



Figure 3: Une photo d'Augustus Pugh et Thomas Rowlandson de la cour de la prison de Kings' Bench, Southwark 1808-1811 [18]. Au premier plan de l'image et dans l'encadré agrandi se trouve un homme qui pourrait être atteint de paralysie agitante.

En 1893, Blocq et Marinesco ont suggéré un lien entre la pathologie de la substance noire (SN) et l'affection alors connue sous le nom de MP [19]. L'idée leur est venue d'examiner un patient tuberculeux, admis dans le service de neurologie de Charcot et qui souffrait d'un tremblement parkinsonien unilatéral [20]. A l'autopsie, Blocq et Marinesco découvrirent une tumeur isolée dans la SN controlatérale au tremblement. Freidrich Heinrich Lewy, neurologue allemand, a été le premier à décrire en 1912 les corps d'inclusion

intra-neuronaux qui portent son nom, corps de Lewy (CL) [21]. En 1919, Tretiakoff, neuropathologiste russe, a souligné la présence de ces inclusions dans la SN de patients atteints de parkinsonisme idiopathique et post-encéphalitique [20,22].

Sur le plan thérapeutique, Ordenstein, l'un des internes de Charcot, a écrit sa thèse de médecine sur le traitement du tremblement parkinsonien avec les alcaloïdes de la belladone, premier traitement bien établi de la MP. Ces agents sont des médicaments anticholinergiques à action centrale dont on comprendra plus tard qu'ils affectent l'équilibre cholinergique/dopaminergique dans le striatum et améliorent ainsi le parkinsonisme [15].

La révolution débute dans les années 1960 suite à la découverte de la dopathérapie, l'une des plus grandes innovations en neurologie, ayant permis d'améliorer de façon spectaculaire l'état moteur des patients. Cependant, ses effets iatrogènes constatés après quelques années d'utilisation, ont contribué à l'émergence d'autres molécules notamment des inhibiteurs de la décarboxylase en 1967 puis des agonistes dopaminergiques (AD) une quinzaine d'années plus tard [23]. L'autre révolution thérapeutique est la découverte de la SCP à la fin des années 1980 par l'équipe du centre hospitalier-universitaire de Grenoble [13].

La découverte de la MP et de ses traitements représente une période glorieuse de l'histoire de la neurologie. Aujourd'hui, elle fait toujours l'objet de recherche dynamique et son histoire continue à s'écrire. Comme chaque année, le 11 avril marque la journée mondiale de la MP, date anniversaire du médecin britannique qui a découvert cette pathologie [24].

B.RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

1) Organisation anatomique

Le système des NGC aussi appelés ganglions de la base (figure 4) est constitué d'un ensemble de structures sous-corticales constitués par des noyaux pairs et incluant le noyau caudé, le putamen et le pallidum, auxquels s'ajoutent le noyau subthalamique (NST) (ou corps de Luys) et la SN, formation mésencéphalique formée de deux parties: la pars compacta (SNc) et la pars reticulata (SNr). Le noyau caudé et le putamen forment avec le noyau accumbens et le tubercule olfactif, le striatum. On distingue généralement le striatum dorsal, représentant la majeure partie du noyau caudé et du putamen et le striatum ventral qui comprend le noyau accumbens, la partie ventromédiane du noyau caudé et du putamen ainsi que le tubercule olfactif. Le pallidum est formé de deux segments: interne (globus pallidus interne GPi) et externe (globus pallidus externe GPe) [25].

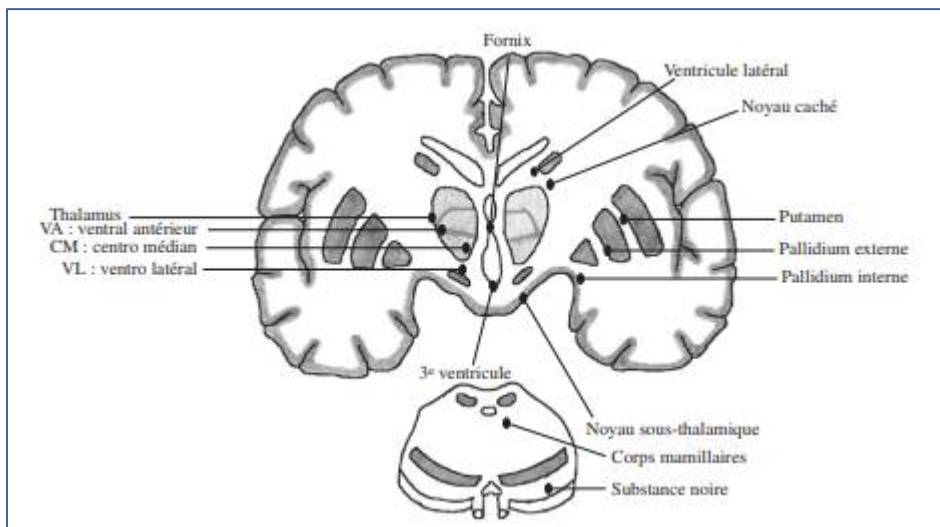


Figure 4: Coupe coronale du cerveau montrant la distribution des noyaux gris centraux [25].

2) Organisation fonctionnelle

Les NGC forment des boucles avec le cortex : le cortex envoie des informations aux ganglions de la base qui traitent celles-ci avant de les renvoyer au cortex par l'intermédiaire du thalamus. Ces boucles sont dénommées boucles cortico-thalamo-corticales. Il existe plusieurs boucles : motrices, oculomotrices, cognitives et limbiques. La mieux connue implique le cortex moteur.

Les multiples afférences des NGC convergent vers le striatum et le NST. La totalité du cortex, à la seule exception du cortex visuel primaire, envoie des axones au striatum. Les fibres cortico-striées sont des voies excitatrices glutamatergiques. Le striatum reçoit aussi des projections dopaminergiques excitatrices et inhibitrices en provenance de la SN pars compacta, et des afférences excitatrices du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. Pour le NST, les afférences sont plus limitées, restreintes au cortex frontal, au noyau parafasciculaire du thalamus et au noyau pédonculo-pontin. Toutes les afférences des NGC sont issues du GPi et de la SNr. Ces structures exercent une inhibition tonique GABAergique sur les noyaux ventral antérieur et ventral latéral du thalamus qui projettent à leur tour vers le cortex cérébral, essentiellement le cortex frontal [25].

L'action locomotrice des NGC se fait selon deux voies, l'une excitatrice et l'autre inhibitrice du mouvement. C'est l'équilibre entre ces deux voies qui rend possible la programmation et la réalisation d'un acte moteur normal (figure 5). Toute perturbation de cet équilibre induit des troubles du mouvement comme le syndrome parkinsonien [26].

A l'état normal, la voie directe se projette directement sur les structures de sortie des ganglions de la base que sont le GPi et le SNr, deux structures qui contiennent des neurones GABAergiques inhibiteurs se projetant principalement sur les neurones glutamatergiques excitateurs du thalamus moteur. L'activité des neurones GABAergiques striataux exprimant le récepteur D1 inhibe l'activité des neurones GPi et SNr, qui lèvent par conséquent l'inhibition sur le thalamus moteur, dont les neurones sont ainsi activés facilitant par conséquent l'initiation du mouvement. C'est pour cette raison que cette voie est considérée comme facilitatrice du mouvement [26].

La voie indirecte implique les neurones striataux exprimant le récepteur D2 qui innervent grâce à leurs projections GABAergiques le GPe. L'activité des neurones GABAergiques du GPe est ainsi inhibée, permettant ainsi de renforcer l'activité des neurones du SNr et du GPi, par voie directe et voie indirecte passant par le NST, qui envoie alors des projections excitatrices vers ces structures neuronales. Cette inhibition de l'inhibition exercée sur le SNr et le GPi renforce l'inhibition exercée par ces structures sur les neurones du thalamus moteur, inhibant ainsi l'initiation du mouvement. La voie indirecte est considérée comme une voie inhibitrice du mouvement.

Au cours de la MP, la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans le SNc provoque un déséquilibre entre les deux voies. Le manque d'activation des récepteurs D2 augmente l'inhibition striatale du GPe avec levée de l'inhibition du NST. Ce dernier exercera par conséquent une activité excessive excitatrice sur les SNr et GPi renforçant alors l'inhibition de ces structures sur le thalamus. En même temps, la déplétion dopaminergique réduit l'activation des récepteurs D1, ce qui réduit l'inhibition striatale sur la SNr et le GPi. Le résultat est l'augmentation de l'activité de la SNr et du GPi qui vont à leur tour avoir une inhibition exagérée sur les neurones du thalamus moteur. Celui-ci lève l'excitation du cortex moteur à l'origine de la bradykinésie [27].

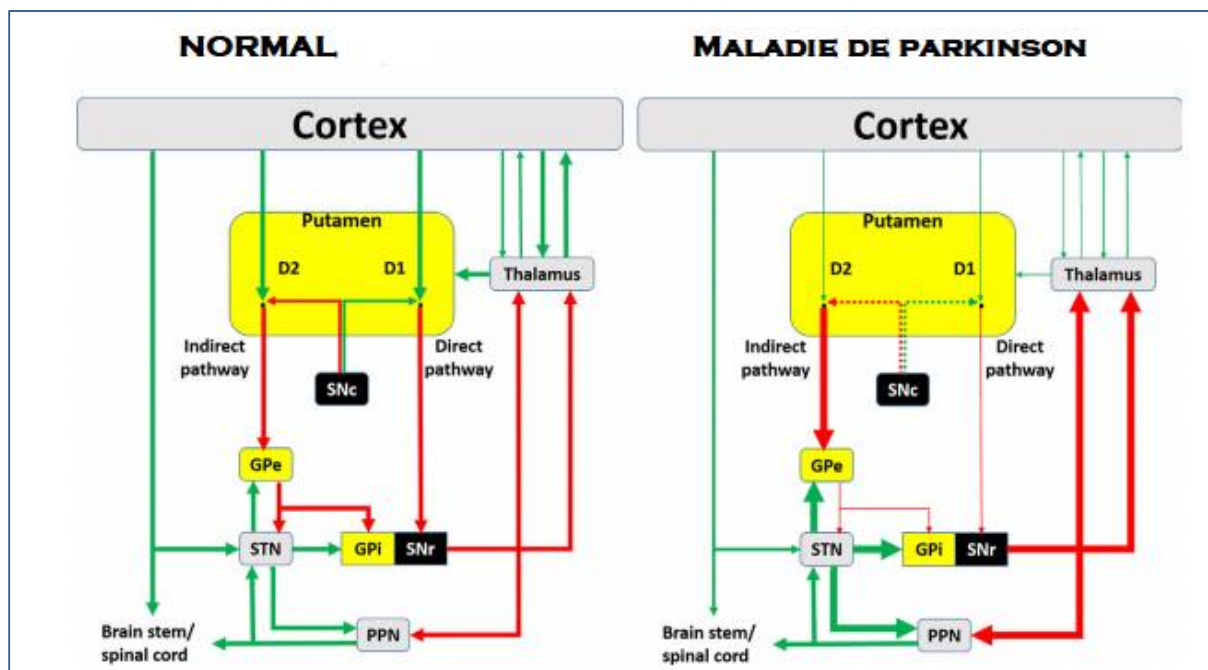


Figure 5: Représentation schématique de l'anatomie et de la fonction du circuit moteur (voies directes et indirectes) des ganglions de la base à l'état normal et dans le cas de la MP [28]. Les flèches rouges représentent les connexions inhibitrices et les vertes les connexions excitatrices. L'épaisseur des flèches reflète leurs activités relatives. D1 et D2 : sous-types de récepteurs de la dopamine. GPe : segment externe du globus pallidus. GPi : segment interne du globus pallidus. PPN : noyau pédonculopontin. SNc : substantia nigra pars compacta ; SNr, substantia nigra pars reticulata. STN : noyau sous thalamique

3) Neurotransmetteurs

3.1 Dopamine

Synthétisée pour la première fois en 1910, la dopamine est une petite molécule faisant partie du groupe des monoamines et plus particulièrement de la grande famille des catécholamines [29]. Elle a longtemps été considérée comme étant exclusivement un intermédiaire de la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline. Ce n'est qu'au milieu des années 50, qu'Arvid Carlsson, médecin et neurobiologiste suédois a démontré, que la dopamine était un neurotransmetteur à part entière et qu'elle était présente en quantité importante dans certaines parties du cerveau [30].

3.1.1 Synthèse de la dopamine :

La dopamine est un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Grâce à une cascade de réactions enzymatiques, la dopamine est synthétisée à partir de la tyrosine. Sa synthèse est décrite dans la figure 6.

Une fois que la dopamine est libérée au niveau de la synapse de la terminaison nerveuse, son action se termine soit par une recapture dans le neurone présynaptique, soit par une dégradation métabolique. La dégradation de la dopamine se produit par l'action de deux enzymes : la monoamine oxydase de type B (MAO-B) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Les principaux métabolites sont l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et l'acide homovanillique (HVA). L'HVA est utilisé comme indice de renouvellement de la dopamine. De nombreux antipsychotiques augmentent le renouvellement de la dopamine, mais bloquent son action sur les récepteurs post-synaptiques [31].

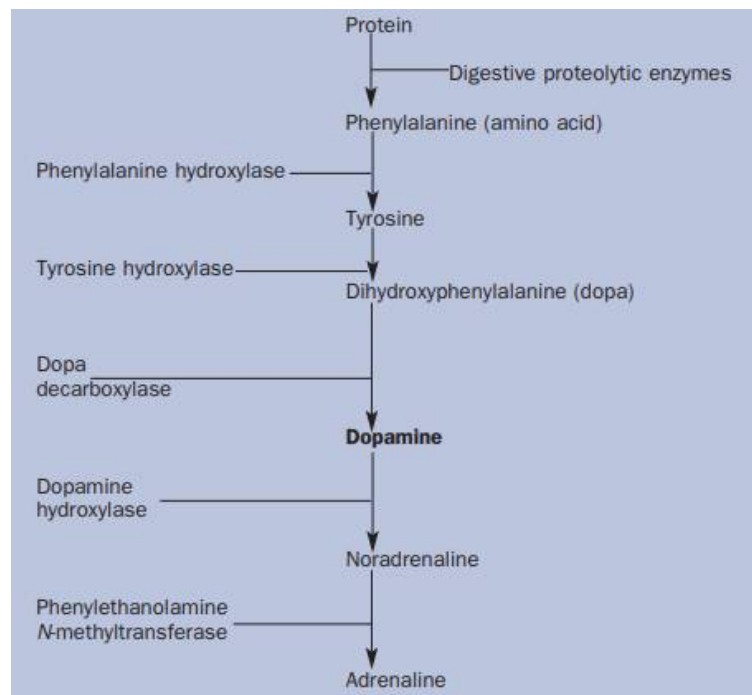


Figure 6: Synthèse de la dopamine dans les terminaisons nerveuses suite à une cascade de réactions enzymatiques [31].

3.1.2 Récepteurs dopaminergiques

Kebabian et Calne ont été les premiers à décrire les deux principaux types de récepteurs de la dopamine, qu'ils ont nommé D1 et D2 [32]. Les progrès récents en matière de clonage génétique ont permis de découvrir 5 sous-types de récepteurs, de D1 à D5. Les zones présentant les plus fortes concentrations de chaque site récepteur semblent être le striatum dorsal pour D1 et D2, le striatum ventral pour D3, le cortex frontal pour D4 et l'hippocampe pour D5 [33]. Les récepteurs de la dopamine sont généralement classés en deux groupes principaux. On dit que les récepteurs D1 et D5 présentent des propriétés de type D1 et les autres des propriétés de type D2. Les récepteurs de type D1 se trouvent sur le neurone post-synaptique, tandis que les récepteurs de type D2 se trouvent à la fois sur les neurones post et présynaptiques. Les récepteurs présynaptiques sont parfois appelés "autorécepteurs" et contribuent à la rétroaction et au contrôle de la synthèse et de la libération des neurotransmetteurs. Une autre distinction importante entre ces deux types de récepteurs est leur action différente lorsqu'ils sont combinés à l'AD. Lorsque les récepteurs de type D1 sont activés par la dopamine (ou un AD), ils favorisent l'activation de l'enzyme adénylate cyclase qui catalyse la conversion des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique). L'AMP cyclique agit comme un messager secondaire dans la cellule et peut déclencher une cascade d'événements intracellulaires, notamment la libération d'autres neurotransmetteurs, la modification de la perméabilité de la paroi cellulaire aux produits chimiques et la production de protéines. L'activation des récepteurs D2 n'a aucun effet sur l'AMP cyclique ou inhibe sa formation [31].

Les récepteurs de la dopamine sont largement exprimés dans le système nerveux central, mais on les trouve également en périphérie (figure 7), dans les vaisseaux sanguins, les reins, le cœur, la rétine et les surrénales, où ils contrôlent la libération des catécholamines et le système rénine-angiotensine [34].

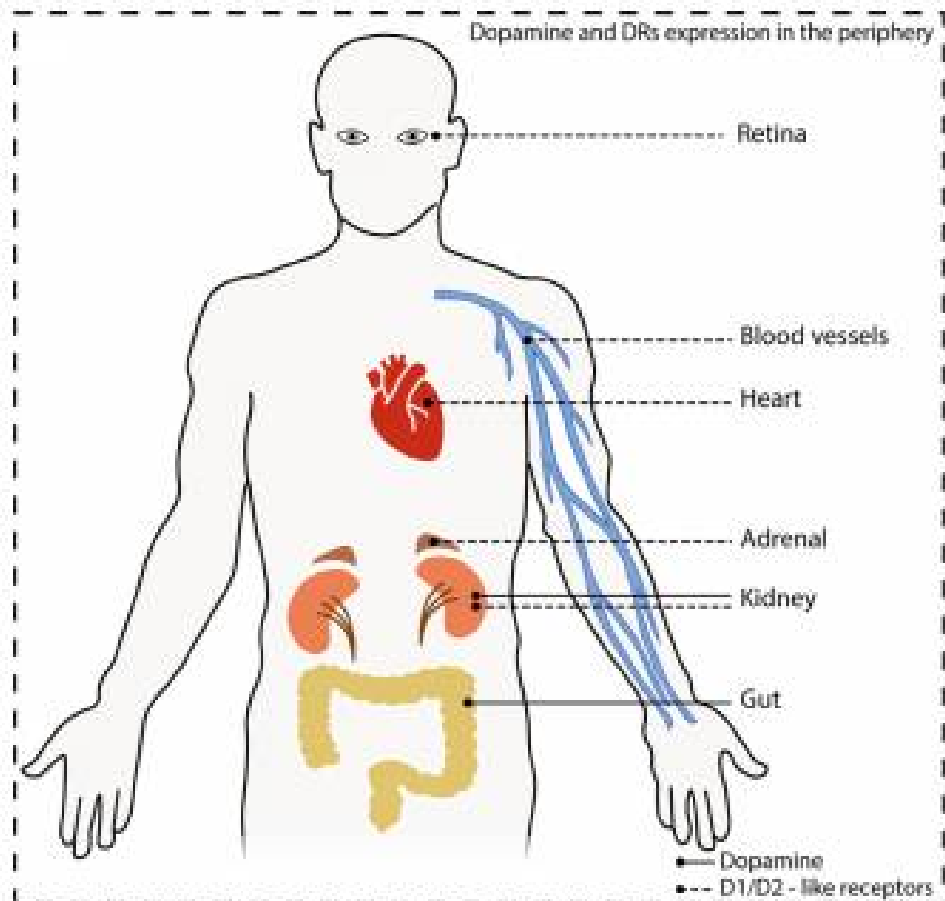


Figure 7: Distribution de la dopamine et ses récepteurs (D1/D2-like) en périphérie [35].

La dopamine (flèche noire continue) est produite dans les reins et l'intestin, tandis que les récepteurs de la dopamine (flèche noire pointillée) sont principalement situés dans la rétine, les vaisseaux sanguins, le cœur, les surrénales et les reins.

3.1.3 Voies de la transmission dopaminergique

Il existe quatre voies dopaminergiques principales (figure 8): la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriatale et la voie tubéro-infundibulaire [36].

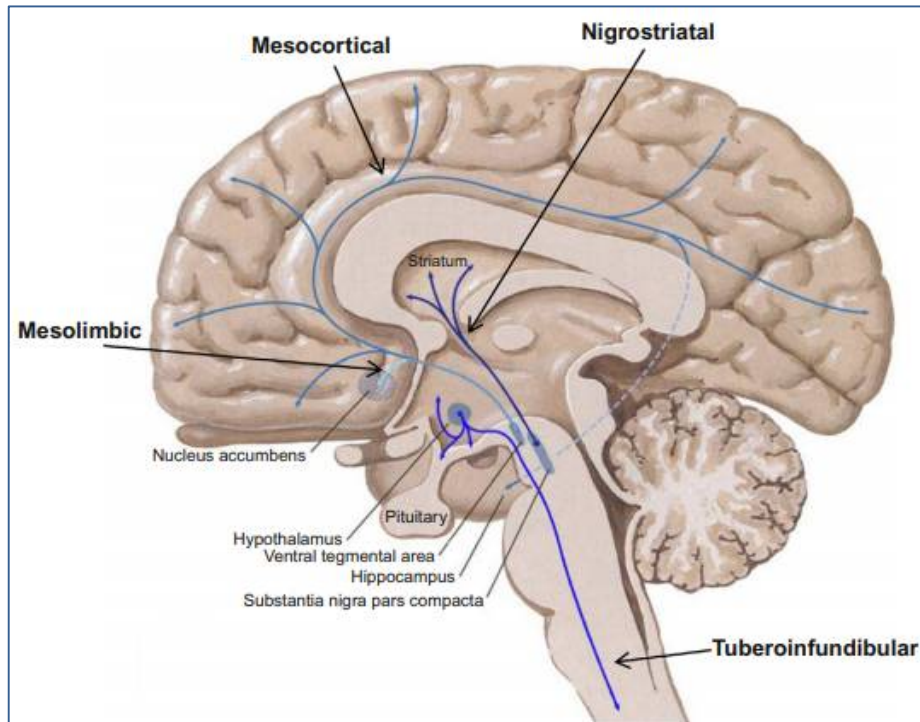


Figure 8: Voies dopaminergiques [37].

La voie mésolimbique prend naissance dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et envoie des projections vers l'amygdale (sensations agréables et désagréables), l'hippocampe (mémoire de la sensation agréable) et le striatum ventral, également connu sous le nom de noyau accumbens (centre du plaisir). Cette voie est impliquée dans la récompense et le plaisir. La voie mésocorticale provient également de l'ATV mais se projette vers les lobes frontaux du cerveau, en particulier le cortex préfrontal (planification, motivation de l'action), le cortex orbito-frontal (attribution de la saillance, contrôle des émotions, empathie), le cortex cingulaire antérieur (anticipation de la récompense, motivation des comportements) et est impliquée dans la cognition et les émotions. Les voies mésolimbique et mésocorticale ont été associées à la dépendance, à la dépression et à la schizophrénie. Le circuit de la récompense

est donc un circuit anatomique correspondant au système mésocorticolimbique, issu de l'ATV, productrice de dopamine, et composé de deux circuits fortement liés entre eux et liés aux NGC. L'amygdale, le système limbique et le cortex frontal vont être stimulés par le noyau accumbens (centre du désir) déclenchant ainsi la sensation de plaisir. Le noyau accumbens et le cortex orbitofrontal envoient aussi des projections au thalamus qui les renvoie à d'autres structures cérébrales, formant ainsi la boucle cortico-striatothalamique [38]. La dopamine est impliquée dans la phase motivationnelle de recherche de la récompense et non pas dans la perception elle-même du résultat et du plaisir procuré par l'obtention de celle-ci. La production de dopamine se fait grâce à des entrées sensorielles qui stimulent l'ATV puis les neurones « activateurs de libération de la dopamine » du noyau accumbens. Ainsi, l'activation du système limbique évaluera le caractère émotionnel attribué à l'objet du désir et celle du cortex préfrontal permettra de prendre une décision relative à l'action à entreprendre. Cette décision sera transmise par le noyau accumbens au tronc cérébral et aux voies motrices de la moelle épinière afin d'initier l'action qui permettra d'obtenir la récompense. L'hypothalamus par l'intermédiaire du système nerveux autonome interviendra dans la perception corporelle des effets du plaisir (sensation de bien-être, joie intense, chaleur) [38]. Les récepteurs D3 de la dopamine, de par leur forte présence dans le système limbique notamment le noyau accumbens participent activement dans la récompense particulièrement le contrôle de la motivation. La stimulation des récepteurs D1 facilite l'apprentissage de la récompense alors que celle des récepteurs D2 diminuent la synthèse et libération de la dopamine [39]. L'exposition chronique aux drogues induit une réduction significative de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum donc une baisse de l'activité dopaminergique en post-synaptique.

La voie nigrostriatale est constituée de neurones dont les corps cellulaires proviennent de la SN et se terminent dans le striatum dorsal. Cette région est impliquée dans le mouvement, puisqu'il a été démontré que la dégénérescence de ces projections provoquait la MP [40]. Il a également été démontré que cette région était importante dans le comportement alimentaire [41].

Enfin, les neurones de la voie tubéro-infundibulaire, qui désigne un groupe de neurones dopaminergiques du noyau arqué de l'hypothalamus se projetant vers l'éminence médiane, contrôlent la sécrétion de prolactine par l'hypophyse antérieure [42].

3.2 Sérotonine

La neurodégénérescence au cours de la MP ne concerne pas que les voies dopaminergiques mais touche aussi d'autres circuits. Des études indiquent que le système sérotoninergique pourrait être le système le plus vulnérable dans la MP après le système dopaminergique [43]. La sérotonine est impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions, notamment le cycle veille-sommeil (rythmicité circadienne), le comportement alimentaire et sexuel, la thermorégulation, le contrôle moteur, les troubles de la fonction intestinale, la dépression, la schizophrénie, la douleur, l'anxiété, la phobie sociale et autres [44].

L'extension du processus neurodégénératif au-delà des ganglions de la base est probablement responsable des caractéristiques cliniques non motrices de la MP, telles que la dépression, les hallucinations, la démence et les troubles du sommeil [45].

3.3 Noradrénaline

La noradrénaline (NE) est une autre catécholamine qui semble être affectée dans la MP. La perte des neurones noradrénergiques au niveau du locus coeruleus (LC), situé dans la partie dorsale du pont et principale source de NE au niveau cérébral, abouti à un déficit significatif en NE pouvant atteindre 80% [46]. Le déficit en NE pourrait être responsable de la survenue de trouble de l'équilibre et de certains troubles cognitifs ou thymiques [47].

3.4 Acétylcholine

Le système cholinergique est également touché par la dégénérescence dans la MP, expliquant notamment les troubles de l'équilibre et l'instabilité posturale, les troubles cognitifs et la démence [48].

C. ANATOMOPATHOLOGIE

Dans sa thèse publiée en 1919, Konstantin Tretiakoff, neuropathologiste russe a décrit les deux principales lésions morphologiques de la MP : la perte des cellules nerveuses pigmentées dans la SN et les corps d'inclusion intracellulaires, appelés "corps de Lewy" (CL), initialement découverts par Fritz Heinrich Lewy en 1912 [49]. Tretiakoff a affirmé que les lésions de la SN étaient responsables du tremblement et de la rigidité et qu'il existait une corrélation parfaite entre ces lésions et le changement du tonus musculaire [49].

Les CL sont largement distribués dans le système nerveux central, notamment dans l'hypothalamus, le noyau basal de Meynert, la SN, le locus coeruleus, le noyau du raphé dorsal, le noyau vagal dorsal, le noyau intermédiolatéral de la moelle épinière [50]. On observe également des CL dans les neurones du noyau amygdalien [51] et du cortex cérébral [52]. Des inclusions similaires sont également observées dans le système nerveux autonome périphérique, y compris les ganglions sympathiques, le système nerveux entérique, les plexus cardiaques et pelviens, la médullosurrénale, les glandes salivaires et la peau [53].

Sur le plan macroscopique, à l'état normal, les neurones de la SN possèdent un pigment, la neuromélanine, proche de celle présente dans les cellules de la peau, leur conférant une pigmentation noire visible. Chez les parkinsoniens, une disparition progressive des neurones de la SN est illustrée par leurs aspects dépigmentés [54] (figure 9).

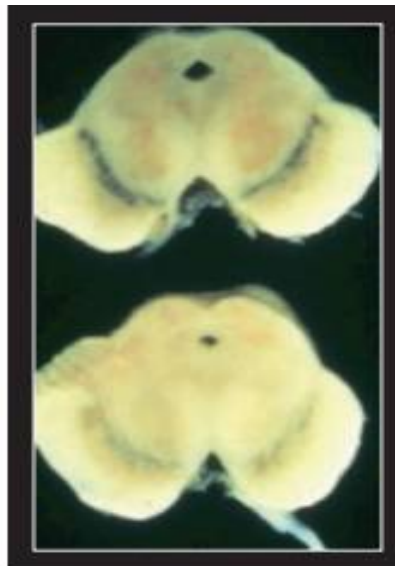


Figure 9: Coupes horizontales du mésencéphale [54]. Pigmentation normale de la SN pars compacta (SNc) (image du haut). Réduction marquée du pigment de neuromélanine dans la SNc (image du bas) chez un patient parkinsonien.

Barre d'échelle = 0,5 cm

Grâce aux progrès de l'histologie, une meilleure description des CL a été rendue possible. Les données microscopiques utilisant la coloration hématoxyline-éosine montrent que les CL sont des inclusions intra-neuronales, éosinophiles, en forme de cible, mesurant 5 à 25 % μm de diamètre [55]. Il existe deux types de CL, le type tronc cérébral (classique) et le type cortical (figure 10). Les CL du tronc cérébral sont facilement visibles. Il s'agit de structures éosinophiles intra-cytoplasmiques, uniques ou multiples, sphériques ou allongées, possédant un noyau dense et un halo périphérique (figure 10A). Les CL corticaux sont également éosinophiles, mais sont de forme quelque peu irrégulière, souvent sans halo ni noyau visible (Figure 10B). On trouve également des CL dans des axones dilatés (Figure 10C), appelés neurites de Lewy [56]. Dans la SN et le LC, des inclusions neuronales distinctes appelées corps pâles sont observées dans le cytoplasme des neurones pigmentés, présentant des zones bien définies, moins éosinophiles, quelque peu vitreuses et sans halo (Figure 10D) [57]. Sur le plan ultrastructurel, les CL du tronc cérébral et du cortex comportent au centre un matériel granulaire et vésiculaire, et en périphérie, un réseau radiaire de fibrilles de 8 à 10 nm de diamètre. Ils sont composés d'agrégats de protéines représentés essentiellement par l'alpha synucléine mais aussi par d'autres protéines : ubiquitine, neurofilaments, torsine-A, parkine, UCHL1 [58].

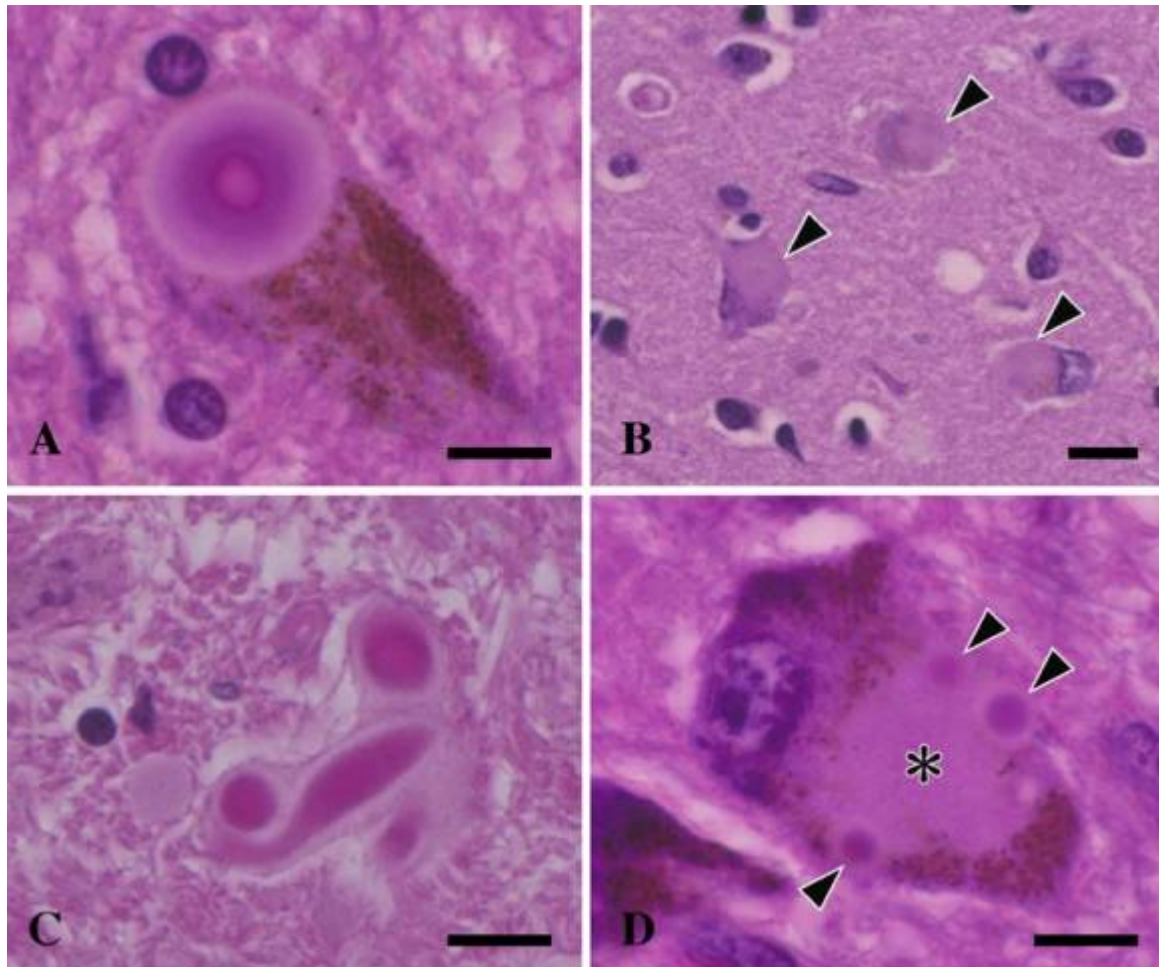


Figure 10: Corps de Lewy et corps pâles après coloration à l'hématoxyline et l'éosine [59]. Barre d'échelle : 10 μm . A : CL concentrique dans un neurone de la SN. B : CL cortical dans le cortex temporal. C : CL intraneuritique dans le noyau vagal dorsal. D : Corps pâle (astérisque) et CL (pointes de flèches) dans un neurone de la SN.

Il existe selon la théorie de Braak et al, six stades de progression de la MP, allant du tronc cérébral au cortex (tableau 1 et figure 11) [60]. Les stades 1 et 2 correspondent à une atteinte pratiquement sélective du bulbe rachidien intéressant les neurones du noyau dorsal moteur du IX, du X, du noyau olfactif et de la zone réticulée intermédiaire. Cette atteinte va s'accroître avec une progression dans les noyaux caudaux du raphé, du LC et subcoeruleus. Les stades 3 et 4 correspondent à la progression de l'atteinte aux niveaux inférieur et supérieur du tronc cérébral en l'absence de lésions corticales pour le stade 3 ou avec une

atteinte initiale du mésocortex temporal antéro-médial pour le stade 4. Les stades 5 et 6 correspondent à une atteinte sévère cérébrale comprenant le néocortex (cortex préfrontaux, insulaires et cingulaires antérieurs). Au stade 6, l'ensemble du néocortex est touché [60].

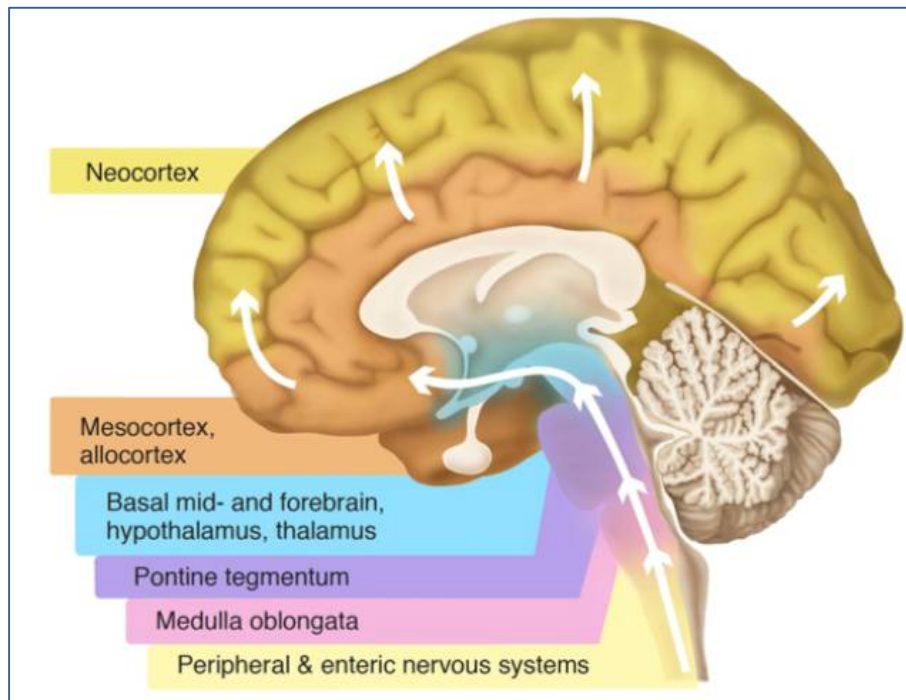


Figure 11: Représentation schématique de la progression de la MP selon la théorie de Braak et al. [61].

Selon le modèle de Braak, l' α synucléine se dépose dans des régions cérébrales selon un schéma stéréotypé et temporel qui monte caudo-rostralement du bulbe (incluant le noyau moteur dorsal du nerf vague puis le complexe coeruleus-subcoeruleus, les noyaux du raphé, le noyau réticulaire gigantocellulaire bulbaire, en passant par le mésencéphale (SN et noyau tegmental pédonculopontin), le cerveau antérieur (l'amygdale) puis le cortex cérébral (le mésocortex temporal antéro-médial, le cortex cingulaire et les structures néocorticales ultérieures). L'hypothèse est que la maladie commence à la périphérie, accédant au SNC par transport rétrograde le long des neurones de projection du tractus gastro-intestinal. Au fur et à mesure que la maladie progresse, la gravité des lésions dans les régions sensibles augmente [61].

Tableau 1: Progression lésionnelle d'après Braak et al.
Comportant six stades de progression de la MP, allant du bulbe au néocortex [60].

Théorie de Braak
<p>Stade 1 : bulbe</p> <p>Noyau dorsal du IX/X et/ou de la zone réticulée intermédiaire</p>
<p>Stade 2 : bulbe et calotte pontique</p> <p>Stade 1 + – noyaux du raphé – complexe <i>coeruleus/subcoeruleus</i></p>
<p>Stade 3 : mésencéphale</p> <p>Stade 2 + – <i>Substantia nigra pars compacta</i></p>
<p>Stade 4 : prosencéphale basale et mésocortex</p> <p>Stade 3 + – prosencéphale basale – mésocortex temporal (région transenthorinal) – allocortex (plexus de CA-2)</p>
<p>Stade 5 : néocortex</p> <p>Stade 4 + – aires associatives sensorielles d'ordre élevé – néocortex préfrontal</p>
<p>Stade 6 : néocortex</p> <p>Stade 5 + – aires associatives sensorielles de premier ordre – cortex prémoteur – ± aires sensorielles et motrices primaires</p>

Il est à souligner enfin que la présence de CL dans la SN représente un élément caractéristique et non pathognomonique de la MP puisqu'ils sont retrouvés dans diverses pathologies neurodégénératives impliquant un syndrome parkinsonien telles que les démences à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée [62].

D. EPIDÉMIOLOGIE

La MP représente la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, et la seconde cause d'handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux [63]. Bien qu'elle ait déjà fait l'objet de multiples études, l'épidémiologie de la MP reste encore un vaste domaine d'exploration. Les données d'épidémiologie descriptive sont nombreuses et de qualité méthodologique variable [64].

1) Prévalence

La MP est présente dans tous les pays et toutes les ethnies mais avec une prévalence très variable [4]. Des études ont révélé une prévalence plus faible en Afrique qu'en Europe ou en Amérique du Nord [65]. Cette prévalence augmente progressivement après 60 ans. Selon une méta-analyse de 2014, elle passe de 107 par 100 000 personnes entre 50 et 59 ans à 1087 par 100 000 personnes entre 70 et 79 ans [66].

En 2016, 6.1 millions de personnes à travers le monde avaient la MP (2.9 millions (47.5%) femmes et 3.2 millions (52.5%) hommes). La moitié de ces patients (50,8%) provenaient des pays à indice sociodémographique (ISD) élevé-moyen ou moyen, 34,4% de pays à ISD élevé et 14,8% de pays à ISD moyen à faible ou faible. Le nombre de sujets avec MP en 2016 était 2,4 fois plus important que celui de 1990. La prévalence était basse avant 50 ans. Elle a augmenté avec l'âge pour atteindre un pic entre 85 et 89 ans (1,7% pour les hommes et 1,2% pour les femmes) puis a diminué après cet âge (figure 12) [67].

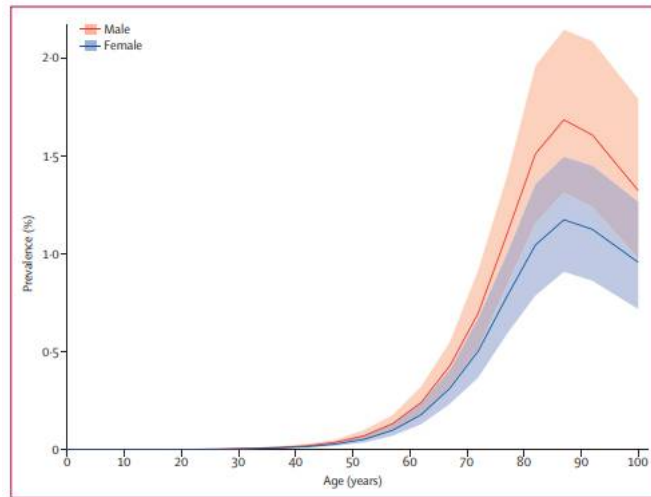


Figure 12: Prévalence mondiale de la MP par âge et par sexe en 2016 [67]. La prévalence est exprimée en pourcentage de la population touchée par la maladie.
Les ombres indiquent les intervalles d'incertitude à 95 %.

En 2005, le nombre total de patients atteints de la MP dans les pays les plus peuplés du monde était estimé à environ 4 millions. Sur la base des tendances démographiques, ce nombre devrait plus que doubler pour atteindre environ 9 millions d'ici 2030 [68] (figure 13).

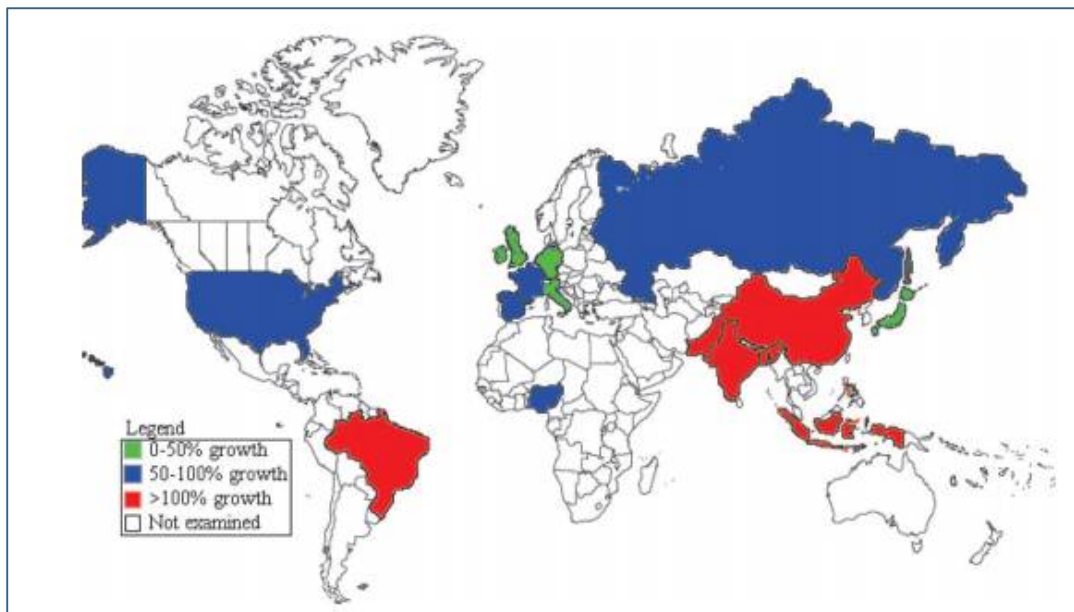


Figure 13: Taux de croissance projeté en 2030 du nombre d'individus de plus de 50 ans atteints de la MP dans les nations les plus peuplées du monde [68].

2) Incidence

L'incidence de la MP est difficile à évaluer en raison du retard diagnostique souvent constaté [69]. L'incidence est comprise entre 8 et 18.6 par 100000 personnes-année [70]. Elle suit les mêmes variations que la prévalence. Elle est faible avant 50 ans et augmente rapidement avec l'âge, atteignant dans la plupart des études un pic autour de 80 ans. Au-delà de cet âge, l'incidence chute considérablement. Cela est le témoin non pas d'une réelle raréfaction de la maladie mais plutôt d'un diagnostic particulièrement difficile des formes à début très tardif [71]. Au Maroc, le ministère de la santé estime qu'il existe 30000 cas de MP avec une incidence de 4000 nouveaux cas par an [72].

3) Age de début

L'âge moyen de début de la MP se situe entre 58 et 62 ans. Dans 80 % des cas, la maladie débute entre 40 et 75 ans et plus rarement après 80 ans. Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit faire systématiquement rechercher une maladie de Wilson ou une forme héréditaire de MP par mutation de la Parkine. Elle est rare avant 40 ans et concerne moins de 10 % des cas. On parle alors de MP à début précoce [73]. Au Maroc, à notre connaissance, une seule étude a évalué les aspects démographiques de la MP. Cette étude menée par Regragui *et al* à l'hôpital des spécialités de Rabat sur 117 patients entre le mois de Janvier 2006 et Janvier 2011 a montré que l'âge moyen des patients atteints par la MP est de 64 ans +/- 10 ans avec des extrêmes allant de 29 à 85 ans [74].

4) Sexe-ratio

Le risque de développer la MP est plus important chez les hommes que chez les femmes. Aucune explication satisfaisante n'a été avancée à ce jour et l'on estime que le sexe masculin est plutôt un facteur associé à la MP qu'un facteur de risque en soi [3]. Le sex-ratio M/F dans une série marocaine était de 1,6 avec une prédominance masculine de 61.5% Cette différence pourrait s'expliquer selon les auteurs par certaines expositions professionnelles plus fréquentes chez l'homme [74]

5) Survie

Bien que la dopathérapie et l'ensemble des thérapeutiques ont considérablement amélioré l'espérance de vie des malades, très peu de données sur le pronostic et la survie de la MP sont disponibles [73]. La médiane de survie dans une cohorte américaine de 110 cas incidents était estimée à 10,3 ans versus 13,4 ans pour les témoins sains [75]. La mortalité reste en revanche plus élevée que celle de la population générale. Dans les études de survie, les infections pulmonaires sont considérées comme les causes de décès les plus fréquentes [76,77]. Par ailleurs, l'institutionnalisation et la dépendance sont deux paramètres à prendre en compte lors de l'analyse de la survie. Le taux d'institutionnalisation est plus élevé en cas de MP [77].

6) Aspects socio-économiques

Les études menées sur les conséquences socio-économiques de la MP sont rares. En 2006 une enquête a été menée au nord-est de l'Angleterre afin d'évaluer le coût annuel relatif à l'ensemble des soins (soins primaires et secondaires, examens complémentaires, médicaments, soins informels) générés par la maladie. Ce coût était de 13 804 £ par personne (170622,87dh). Les coûts des soins formels et informels (familles/amis) représentaient respectivement 20 % et 80% du coût global. Ce dernier a augmenté avec la sévérité et le stade de la maladie, évalués par l'échelle de Hoehn et Yahr (figure 14). La MP est par conséquent une pathologie dont le poids socio-économique grandissant pèse aussi bien sur les états que sur les familles [78].

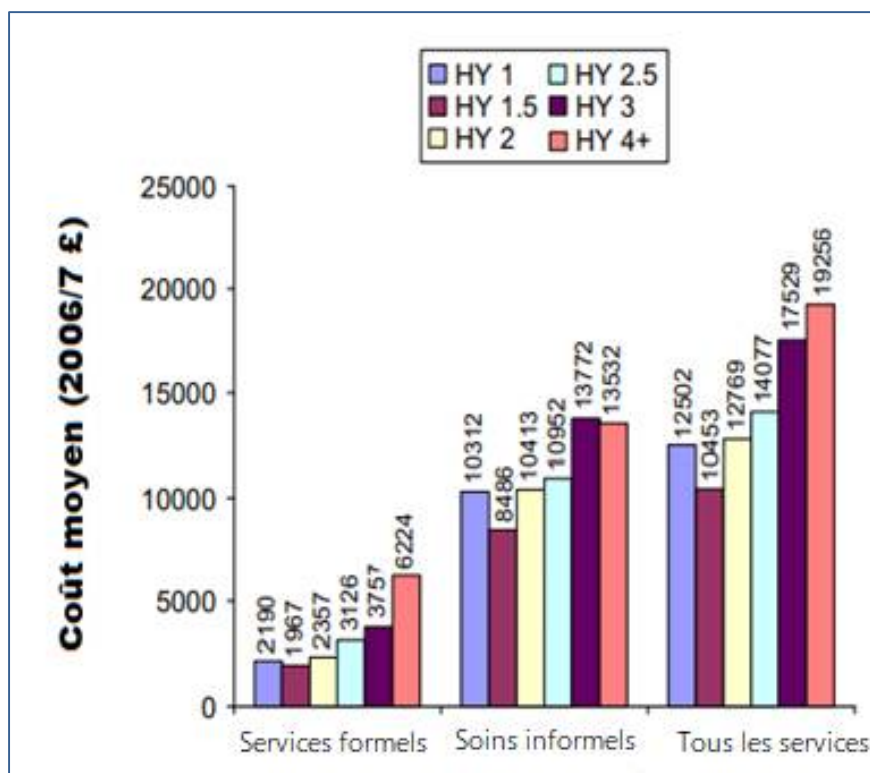


Figure 14: Coûts semestriels de la MP par stade de la maladie. L'échelle de Hoehn et Yahr (HY) est une mesure de la gravité des symptômes. Des scores plus élevés indiquent des niveaux de gravité plus élevé [78].

E. HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES

Au cours des dix dernières années, plusieurs études longitudinales ont permis d'identifier divers facteurs de risque de la MP (figure 15), dont certains pourraient être ciblés pour réduire le risque de la maladie ou ralentir sa progression [79].

1) Facteurs de risque génétiques

De nombreuses études se sont intéressées à la génétique de la MP. Plusieurs gènes responsables de formes familiales monogéniques de la MP ont ainsi été décrits [80]. (Tableau 2).

1.1 Gènes à transmission mendélienne (formes monogéniques)

1.1.1 Transmission autosomique dominante

- **Gène codant pour l'alpha-synucléine (SNCA)**

La SNCA a été le premier gène identifié dans une forme familiale de la MP, situé dans le bras long du chromosome 4. Depuis, six mutations ponctuelles (A53T, E46P, A30P, H50Q, G51D et A53E) ont été décrites [81]. Certaines de ces mutations ponctuelles augmentent la propension de l'alpha-synucléine à former des oligomères ou des fibrilles, les deux étant considérés comme les espèces les plus toxiques [82]. Des mutations multiples du gène ont également été liées à la MP, avec une relation dose-effet, les mutations triples étant associées à un début plus précoce et à une évolution plus agressive de la maladie [83].

- **Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)**

Les mutations de LRRK2 ont été découvertes en 2002. Depuis lors, plus de 100 mutations ont été décrites, mais seules quelques-unes ont été bien caractérisées. La fréquence de la mutation LRRK2 varie considérablement selon les groupes ethniques et les régions géographiques allant de moins de 0,1% chez les asiatiques à 20% chez les juifs ashkénazes et 40% dans la population nord-africaine [84].

G2019S et R1441G/C/H sont les plus fréquentes des mutations LRRK2 [85]. LRRK2 est responsable de 4 % des cas de MP héréditaire [86]. La pénétrance est incomplète et dépend de l'âge. En Afrique du Nord, une série marocaine de 100 patients atteints de MP a démontré que 41% des sujets étaient porteurs de la mutation G2019S. Elle était plus élevée chez les probands à transmission autosomique dominante (76%) que chez ceux ayant une forme sporadique (28%). La mutation G2019S a également été trouvée chez 5% des individus témoins. Cliniquement, les patients porteurs de cette mutation avaient plus de dystonie et de troubles du sommeil que les non-porteurs [87]. Les mutations de LRRK2 sont associées à une MP "classique" à début tardif, presque identique aux formes sporadiques avec un début autour de la sixième décennie. Le tremblement et la dystonie sont plus fréquents, tandis que la démence est moins fréquente [81]. La protéine LRRK2 contient un domaine kinase et un domaine guano sine triphosphatase (GTPase). Elle est impliquée dans le trafic des vésicules, l'autophagie et la fonction mitochondriale. L'activité kinase est augmentée par certaines mutations, comme G2019S [85].

- **Triage des protéines vacuolaires (VPS35)**

Des mutations du gène VPS35 ont été découvertes pour la première fois dans une famille autrichienne présentant une MP à début tardif. Elles représentent 1 % de la MP familiale. La principale mutation est D620N. VPS35 est impliqué dans le transport rétrograde des vésicules et dans le trafic de la cathepsine D, impliquée dans la dégradation de l'alpha-synucléine [88].

- **Autres gènes rares**

Trois mutations du gène CHCHD2, situé sur le chromosome 7, ont été décrites dans des familles japonaises. La protéine semble être liée au complexe respiratoire mitochondrial [86]. EIF4G1 est un autre gène rare, situé sur le chromosome 3 et représentant moins de 1 % des cas de MP. Il a été découvert pour la première fois dans une famille française présentant une MP à début tardif répondant à la lévodopa (LD). Deux mutations ont été décrites (R1205H, A502V) [86].

1.1.2 Transmission autosomique récessive

- **Parkine**

La parkine est le gène le plus fréquemment muté dans la MP autosomique récessive à début précoce [89]. La Parkine est une ubiquitine ligase E3 protéosomique qui interagit avec la kinase putative 1 induite par PTEN (PINK1) et FBXO7 pour la dégradation des mitochondries défectueuses [88]. La PINK1, également appelée PARK6, est située sur le premier chromosome. Ses mutations de perte de fonction sont la deuxième cause la plus fréquente de la MP autosomique récessive précoce sensible à la LD [81].

- **DJ1**

Daisuke-Junko-1 (DJ1) est une cause rare de MP autosomique récessive. Le phénotype clinique ressemble à celui des mutations de PINK1 et de Parkine, avec un âge d'apparition autour de la trentaine. DJ1 régule la translocation de PINK1-Parkin vers les mitochondries [88]. C'est également une protéine chaperon qui empêche l'agrégation de l'alpha synucléine. Lorsqu'elle est mutée, la forme des mitochondries est altérée [81].

- **Autres formes rares de MP récessive**

ATP13A2 est responsable de la maladie de Kufor Rakeb, un syndrome à début juvénile caractérisé par un parkinsonisme, une dystonie et une paralysie supranucléaire [81].

PLA2G6 est associé à un parkinsonisme et une dystonie dopasensible. Elle appartient au spectre des maladies neurologiques caractérisées par une neurodégénérescence et une accumulation cérébrale anormale de fer [81].

FBXO7 a été décrit dans le cas d'une MP dopa-sensible de type juvénile avec des signes pyramidaux (débutant par une paraplégie spastique). *FBXO7* interagit directement avec Parkine et *PINK1* pour la mitophagie. Lorsqu'il est muté, il est mal localisé dans le cytosol [81].

Des mutations de *DNAJC6* ont été identifiées dans plusieurs familles atteintes de la MP. Le phénotype clinique comprend un parkinsonisme juvénile non sensible à la LD, une dystonie, des crises d'épilepsie, un retard mental et des signes pyramidaux. Une MP classique à début précoce a également été décrite. Ce gène code pour l'auxiline impliquée dans le décapage de la clathrine et la formation et le recyclage des vésicules synaptiques [86].

1.2 Transmission génétique non mendélienne

Les études d'association pangénomique évaluent les associations potentielles entre le polymorphisme mononucléotidique et le risque de MP. Une méta-analyse a identifié onze loci associés à un risque accru de MP [90]. Il s'agit notamment de SNP des gènes *SNCA*, *MAPT* et *LRRK2*. D'autres gènes, tels que *HLA-DRB5*, *BST1*, *GAK*, *ACMSD*, *STK39*, *MCCC1/LAMP3*, *SYT11* et *CCDC62/HIP1R* ont également été signalés [80].

Tableau 2: Principaux gènes impliqués dans la transmission mendélienne et non mendélienne au cours de la MP [80].

<p>Transmission mendélienne</p>	<p>Transmission autosomique dominante</p> <p>Transmission récessive</p>	<p>SNCA, LRRK2, VPS35, CHCHD2, EIF4G1</p> <p>Parkin, PINK1, DJ1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, DNAJC6, RAB39B</p>
<p>Polymorphismes mononucléotidiques augmentant le risque de MP</p>		<p>SNCA, MAPT, LRRK2, HLA-DRB5, BST1, GAK, ACMSD, STK39, MCCC1/LAMP3, SYT11, CCDC62/HIP1R</p>

2) Facteurs environnementaux et toxiques

2.1 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP)

Le MPTP est le premier agent reconnu ayant conduit au développement d'un modèle animal de la MP. Il a été associé en 1976 à un parkinsonisme sévère d'apparition rapide chez des jeunes toxicomanes en Californie du Nord utilisant de l'héroïne synthétique [91]. Le MPTP a été identifié par la suite comme constituant de cette drogue illicite. Il traverse la barrière hémato-encéphalique, se transforme en MPP+ qui a une forte affinité pour les transporteurs de dopamine, expliquant ainsi les dommages sélectifs aux neurones dopaminergiques [92].

2.2 Pesticides

Les pesticides comprennent un ensemble de composés conçus pour tuer les insectes (insecticides), les plantes (herbicides) et les champignons (fongicides) [93]. La première étude bien connue date de 1986, lorsque Barbeau et ses collègues ont évalué la prévalence de la MP dans une population homogène du Québec. Ils ont trouvé des taux de prévalence élevés dans

les zones d'utilisation de pesticides [94]. L'identification d'une ou plusieurs molécules est souvent difficile car les produits utilisés sont multiples et leur composition très variable, généralement peu ou pas connue des utilisateurs [3]. Parmi ces pesticides, citons la roténone couramment utilisé comme insecticide [95], le paraquat (herbicide) [96], le manèbe (fongicide) [97], les organochlorés largement utilisés dans les années 1940 à 1970 dans l'agriculture et la lutte contre les moustiques et interdits depuis [98] et les organophosphates dont l'exposition chronique professionnelle et même domestique peut entraîner un risque accru de MP [99].

2.3 Métaux lourds

Certains métaux lourds augmenteraient le risque de survenue de la MP, notamment le mercure, le plomb, le cadmium et le manganèse [100].

2.4 Solvants

Les solvants représentent une vaste classe de composés ayant de nombreuses applications commerciales, notamment le dégraissage des métaux, le nettoyage à sec, les diluants pour peinture et les détergents. L'exposition est donc relativement répandue sur les lieux de travail et au domicile. De nombreux solvants sont lipophiles et capables de pénétrer dans les systèmes nerveux central et périphérique [101].

2.5 Profession

La profession a également été étudiée comme un facteur de risque potentiel de MP, avec des résultats variables. En général, les agriculteurs et les personnes exerçant une activité agricole ou rurale semblent présenter un risque plus élevé, du à l'utilisation plus fréquente de pesticides [102].

2.6 Traumatisme crânien

Le traumatisme crânien a été associé au développement de la MP. Goldman et al. ont constaté que le nombre de traumatismes crâniens et la durée de la perte de conscience étaient associés à un risque accru de MP [103]. Les personnes restées inconscientes pendant plus de 5 minutes semblaient présenter un risque de MP deux fois plus élevé. Ce lien est expliqué par la survenue d'évènements inflammatoires cérébraux provoqués par le traumatisme

crânien (atteinte de la barrière hémato-encéphalique avec lésions neurotoxiques ou dysimmunitaires, surexpression de protéines pouvant contribuer à un processus neurodégénératif) [104].

2.7 Stress

Le stress de la vie a été proposé comme facteur de risque de la MP et d'autres troubles neurodégénératifs par le biais d'effets neurotoxiques directs [105].

2.8 Consommation de produits laitiers

La consommation de produits laitiers a été associée à une augmentation du risque de MP dans un certain nombre d'études et dans une méta-analyse récente, probablement en raison d'une plus grande consommation de substances toxiques liposolubles [106].

2.9 Diabète de type 2

Une augmentation significative du risque de MP chez les personnes atteintes de diabète de type 2 a été signalée dans une cohorte en Finlande [107], au Danemark [108] et à Taïwan [109].

2.10 Anémie

Dans une étude cas-témoins, l'anémie a été observée plus fréquemment dans les antécédents médicaux des patients atteints de MP que dans ceux des témoins [110].

2.11 Mélanome

Le risque accru de la MP chez les personnes atteintes de mélanome est bien documenté. Dans une vaste étude danoise comprenant plus de 8000 patients atteints de la MP, un diagnostic de mélanome était associé à un risque accru de 44 % de développer la MP [111]. Des associations similaires ont été rapportées dans une étude nationale en Suède [112].

2.12 Autres facteurs

Il existe de nombreux autres facteurs de risque présumés de la MP pour lesquels les preuves sont encore rares ou incohérentes. Il s'agit notamment de facteurs liés au début de la vie (saison et poids de la naissance, âge des parents) [113] et des infections (rougeole [114], infections du SNC [115], hépatite C [116] et helicobacter pylori [117]).

3) Facteurs protecteurs

3.1 Tabac

Plusieurs études prospectives ont fait état d'un faible risque de MP chez les fumeurs de tabac [118]. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que le tabagisme réduirait le risque de MP de 74 % [119]. Cependant, il faut rappeler et insister sur les graves problèmes de santé de type cardiovasculaire ou carcinologique provoqués par la consommation chronique de tabac. Le rôle neuroprotecteur réel du tabac est cependant discuté. En effet, cette association inverse tabac-MP pourrait être le marqueur d'une personnalité prémorbide (une concentration basale basse en dopamine diminuant la recherche de « sensations nouvelles » et donc la dépendance à la nicotine). L'autre hypothèse est l'existence d'un biais de sélection. Les individus les plus résistants donc non-fumeurs sont ceux qui survivent le plus et donc susceptibles d'avoir un risque différent de MP [69].

3.2 Café et caféine

Une diminution du risque de MP chez les buveurs de café par rapport aux non-buveurs a été mise en évidence dans plusieurs cohortes prospectives [120] et semble être due à la consommation de caféine qui a une action antagoniste sur certains récepteurs de l'adénosine modulant ainsi la neurotransmission dopaminergique [121].

3.3 Consommation de thé

Les buveurs de thé réguliers présentent également un risque plus faible de MP. Dans une étude de cohorte menée à Singapour, la consommation de thé noir a été associée à une réduction du risque de MP mais pas celle de thé vert [122].

3.4 Acide urique et MP

Une méta-analyse a démontré que les patients atteints de MP ont des taux d'acide urique plasmatique plus faibles que les sujets sains [123].

3.5 Activité physique

L'activité physique a été associée à un risque plus faible de MP, en particulier chez les hommes (figure 16) [124]

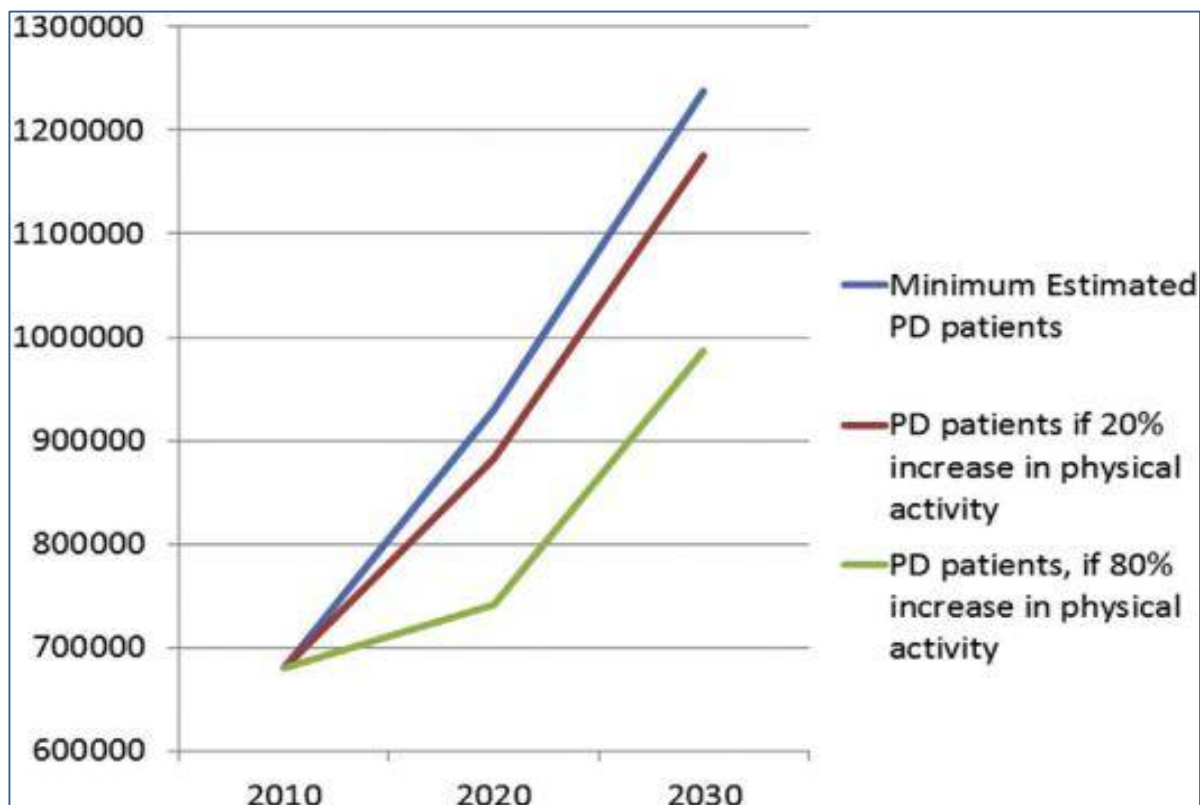


Figure 15: Estimation du nombre de personnes atteintes de MP aux États-Unis (ligne bleue) et de la réduction prévue de la MP si l'activité physique des adultes augmentait de 20 % (ligne rouge) ou de 80 % (ligne verte) [124].

3.6 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Une méta-analyse a montré que l'ibuprofène réduisait le risque de MP, sans que toutefois les AINS en tant que classe thérapeutique aient un effet bénéfique [125].

3.7 Médicaments antihypertenseurs

Plusieurs méta-analyses n'ont pas trouvé d'association entre l'utilisation globale de médicaments antihypertenseurs et le risque de MP. Toutefois, on a constaté que les inhibiteurs calciques, qu'ils soient ou non dihydropyridiniques avaient un effet protecteur contre la MP [126].

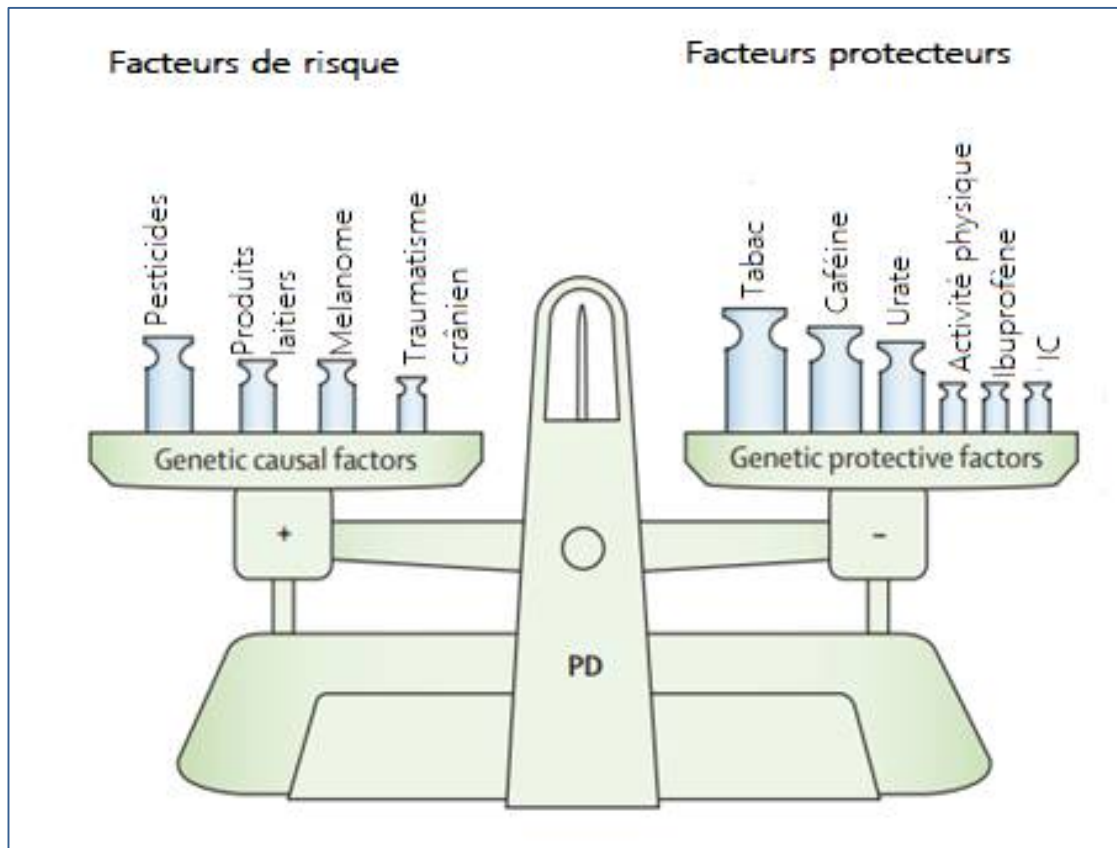


Figure 16: L'équilibre des facteurs génétiques et environnementaux qui sous-tendent la survenue de la MP. PD : Maladie de Parkinson. IC : Inhibiteurs calciques [79].

F. ETIOPATHOGÉNIE

Les études post-mortem chez l'homme montrent que les patients atteints de MP présentent une perte neuronale dans la SNc, le LC et d'autres populations neuronales [127]. Quelles que soient les étiologies sous-jacentes (facteurs environnementaux, génétiques ou autres facteurs de risque), plusieurs événements moléculaires et cellulaires clés ont été régulièrement incriminés dans la genèse de la maladie. Il s'agit notamment du mauvais repliement et de l'agrégation de l' α -synucléine, du dysfonctionnement mitochondrial, de l'altération de la clairance des protéines (impliquant les systèmes ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome), de la neuroinflammation et du stress oxydatif (figure 17). Ces principales caractéristiques sont souvent associées à de nombreux autres événements interdépendants, notamment la perturbation du transport vésiculaire, la perte de l'intégrité microtubulaire, l'excitotoxicité neuronale, la perturbation des facteurs trophiques, le dérèglement des voies du métabolisme du fer, l'altération du réticulum endoplasmique et l'activation de la polymérase et d'autres enzymes. Les mitochondries axonales sont particulièrement vulnérables et leur dysfonctionnement peut contribuer à l'altération de la transmission axonale. Certains ont suggéré que les axones distaux du striatum pourraient être le site initial de la neurodégénérescence dans la MP [128]. Les mécanismes suivants favorisent la mort cellulaire programmée (apoptose) ou la nécrose :

- ❖ L' α -synucléine est nativement dépliée et adopte une structure tertiaire lors de certaines interactions biochimiques. On a constaté que l'agrégation anormale de cette protéine est toxique pour les neurones dopaminergiques, ce qui entraîne la neurodégénérescence associée à la MP. Le stress oxydatif, les mutations du gène de la MP peuvent influencer les changements de conformation de l' α -synucléine et son agrégation [129].
- ❖ Une réduction de l'activité du complexe 1 mitochondrial a été constatée chez les patients atteints de la MP et l'utilisation de son inhibiteur (par exemple, le rotenone) a entraîné des dommages mitochondriaux. De même, les caractéristiques du dysfonctionnement mitochondrial, y compris l'altération de la mitophagie ont été identifiées comme le résultat des effets délétères de certains gènes liés à la maladie (Parkin, PINK1 et DJ1) [130]. Les chercheurs ont également démontré que les dommages mitochondriaux favorisaient l'accumulation de dopamine oxydée et la

réduction de la glucocérébrosidase, suggérant que la dopamine est le lien commun entre l'accumulation d' α -synucléine et l'altération lysosomale [128].

- ❖ Des anomalies de la réponse immunitaire ont été mises en évidence chez les patients atteints de MP notamment une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une modification de la population des cellules immunitaires, comme les monocytes et leurs précurseurs [131].
- ❖ Il existe de plus en plus de preuves que le lien entre l'intestin et le cerveau est un facteur contributif à la pathogenèse de la MP, le nerf vague agissant comme une "autoroute" pour la transmission de l' α -synucléine agrégée du tractus gastro-intestinal au tronc cérébral inférieur [132]. L'interaction intestin-cerveau est soutenue par une expérience dans laquelle des isolats de patients atteints de MP transplantés chez des souris transgéniques α -synucléine a conduit à des déficits moteurs régressifs sous traitement antibiotique. En outre, plusieurs études ont montré que la vagotomie et l'appendicectomie pouvaient potentiellement réduire le risque de développer une MP [130].

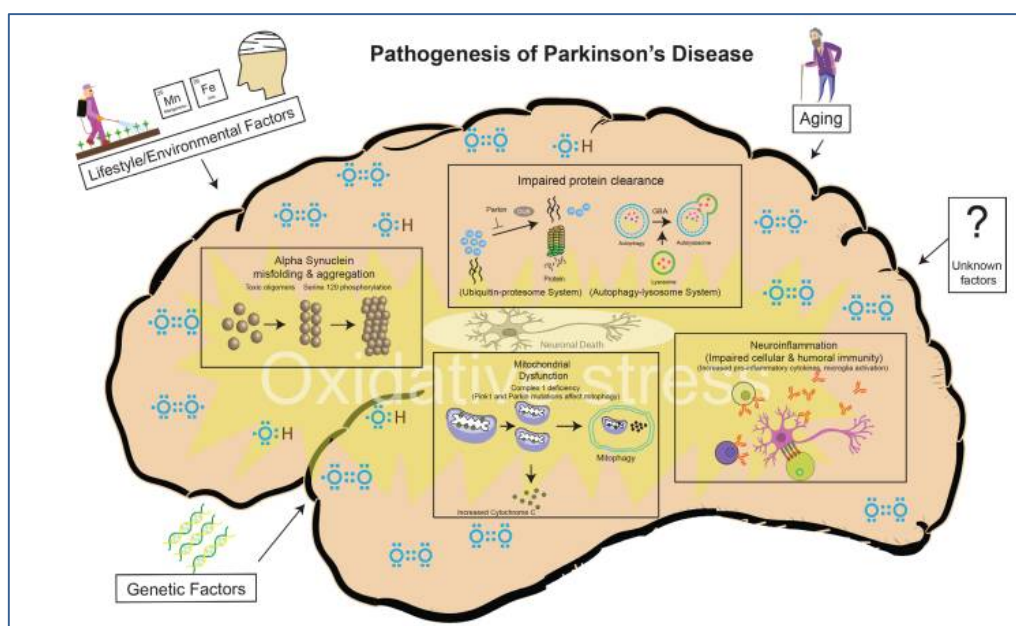


Figure 17: Pathogénie de la MP : Divers mécanismes cellulaires sur fond de stress oxydatif, associés à des facteurs liés au mode de vie, à l'environnement et à la génétique, contribuent à la neurodégénérescence liée à la MP [130].

G. ETUDE CLINIQUE

1) Signes moteurs

Le tableau clinique de la MP est dominé par des symptômes moteurs cardinaux facilement reconnaissables, constituant la classique triade parkinsonienne et incluant le tremblement de repos, l'akinésie, la rigidité musculaire, auxquels il faut ajouter les troubles axiaux. D'évolution lente et progressive, ils apparaissent de façon intermittente et insidieuse. Ces symptômes évoluent selon le degré de gravité de la maladie [133].

1.1 La triade parkinsonienne

- **Le tremblement de repos [134]**

Décrit dans 70 % des cas, le tremblement est le signe le plus facile à reconnaître. Sa présence conduit facilement au diagnostic. Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos qui a les caractères suivants :

- Ressenti parfois par le patient comme une vibration intérieure quand il est discret.
- Régulier, lent (4 à 5 cycles par seconde), de faible amplitude.
- Unilatéral ou asymétrique.
- Du point de vue anatomique, il apparaît classiquement au niveau de l'extrémité distale du membre supérieur. A la main, le patient semble répéter mécaniquement des petits gestes tels « qu'émietter du pain ». Il peut également intéresser les membres inférieurs, la mâchoire (au repos, en dehors de la parole), les lèvres et la langue.
- Epargne l'extrémité céphalique.
- Se majore par la fatigue, les émotions, les efforts, le stress et à le calcul mental.
- Ce tremblement cesse lors de l'exécution de mouvements volontaires ou lors du sommeil, ce qui le distingue des autres formes de tremblement.

- **L'akinesie [133]**

L'akinesie est le symptôme cardinal de la MP. Il désigne le fait d'exécuter des mouvements de façon plus lente que la normale avec un défaut d'initiation de l'acte moteur. Il est à distinguer de la bradykinésie définie par une lenteur lors de l'exécution du mouvement et d'une hypokinésie qui se traduit par une réduction de l'amplitude du mouvement. Ces derniers sont souvent également présents. De topographie initialement unilatérale, cette symptomatologie peut être bilatérale d'emblée mais asymétrique.

Tous les actes moteurs dans leur variabilité sont atteints. L'akinesie s'évalue en observant tous les mouvements du patient. Au niveau du visage, le malade devient moins expressif avec une rareté du clignement des yeux (hypomimie) et une réduction du balancement des bras. La parole devient assourdie et monotone, l'écriture se modifie et a tendance à la micrographie. Au niveau du membre inférieur, l'amplitude du pas est réduite et le demi-tour est décomposé.

Affectant les activités répétitives de la vie quotidienne, une difficulté à exécuter les mouvements rapides est décrite par les patients (comme par exemple battre une omelette, se boutonner, se brosser les dents). Un appauvrissement de la motricité globale est observé. L'ensemble de ces troubles retentissent sur la qualité de vie du malade parkinsonien.

- **La rigidité [135]**

Appelée aussi hypertonie extrapyramidale, la rigidité constitue le troisième signe de la triade parkinsonienne. Secondaire à une augmentation du tonus musculaire, elle atteint les muscles fléchisseurs et accompagne généralement l'akinesie. Elle se majore lors du stress, la fatigue ou le froid. Elle est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Ce dernier conserve sa position à la fin du mouvement exercé : on parle de rigidité en « tuyau de plomb », de type plastique. Au cours de la mobilisation passive, la rigidité va céder par à-coup décrivant ainsi le phénomène de la « roue dentée ». Par la manœuvre de Froment, il est possible de la renforcer ou de la faire apparaître. Cette hypertonie joue un rôle dans l'attitude globale du patient (figure 18).



Figure 18: Posture caractéristique d'un patient parkinsonien [136].

1-Expression figée (hypomimie), 2-Posture typique penchée en avant avec le dos courbé, 3-Membres fléchis

1.2 Autres manifestations motrices

1.2.1 Instabilité posturale [137]

Décrite comme l'un des signes cardinaux de la MP, l'instabilité posturale est une manifestation tardive qui survient après de nombreuses années d'évolution. Elle est prépondérante aux stades 4 et 5 de Hoehn et Yahr. La rétropulsion constitue la forme la plus caractéristique de cette instabilité. Elle se caractérise surtout par la difficulté du sujet à rétablir son équilibre une fois déstabilisé tantôt vers l'avant, tantôt vers l'arrière et peut aboutir à des chutes, source d'handicap fonctionnel important.

1.2.2 Trouble de l'écriture [138]

La micrographie ou petite écriture est un trouble très souvent constaté, pouvant affecter la vie professionnelle et sociale. L'écriture devient irrégulière, lente avec une diminution de la taille des caractères. Au fur et à mesure que la main progresse vers la fin d'une ligne et d'une ligne à l'autre, on observe un rapprochement progressif des lettres entre elles et des lignes entre elles. A un stade avancé la micrographie s'accroît, l'écriture devient petite moins visible voire illisible et difficile à déchiffrer.

1.2.3 Troubles de la marche paroxystique [139]

• **La festination** est un trouble paroxystique, très particulier, défini comme une augmentation brusque de la fréquence du pas avec une réduction d'amplitude. Le patient donne l'impression qu'il court après son centre de gravité et qu'il ne peut pas s'arrêter sauf s'il rencontre un obstacle ou finit par tomber. La festination est une cause importante de chutes.

• **Le freezing** se définit comme une akinésie paroxystique de fonction (enrayage cinétique) touchant principalement la marche mais non exclusivement (parole, gestes). Elle apparaît souvent lors de l'initiation de la marche (perception d'avoir les « pieds collés sur le sol » avec un arrêt brutal du mouvement), au cours du déplacement ou au demi-tour après le lever du lit ou d'une chaise. Quand le patient ébauche le pas, il existe un piétinement avec l'impression de tremblements des membres inférieurs sur place. On parle de « bégaiement de la marche ». L'obscurité améliore le freezing qui disparaît au moment de la fermeture des yeux.

1.2.4 Troubles de la parole [140]

• **La dysarthrie** est un trouble de l'exécution motrice de la parole touchant plus de 80% des patients parkinsoniens. Le terme «neurodysarthrophonie» (dysfonctionnement articulaire et/ou phonatoire d'origine neurologique) est peut-être celui qui définirait le mieux le concept actuel de la dysarthrie extrapyramidale. La dysarthrie hypokinétique de la MP se présente initialement par une dysphonie voir même une insuffisance prosodique. La progression de la maladie s'exprime ensuite d'avantage par une monotonie d'intensité et de hauteur, un débit variable et une possible imprécision des phonèmes. Dans la majorité des cas, la voix dévient rauque et soufflante. L'ensemble de ces atteintes pénalisent l'autonomie et l'image sociale des patients et constituent une gêne considérable.

1.2.5 Troubles de la posture

Les troubles de la posture sont fréquents et comprennent la camptocormie, l'antécolis, la scoliose et le syndrome de Pise.

• **La camptocormie** : Elle se caractérise par une flexion majeure du tronc sur le bassin, d'au moins 45°, aggravée par la station debout et la marche. Lorsque le patient prend appui sur un support ou des cannes ou quand il est en position de décubitus dorsal, elle disparaît. Elle est souvent associée à une rotation et une inclinaison latérale du tronc (cyphoscoliose) et à des douleurs rachidiennes (figure 19) [137].



Figure 19: Camptocormie chez un parkinsonien. Caractérisée par une flexion majeure du tronc sur le bassin qui disparaît totalement lorsque le patient prend appui sur un support [137].

• **L'antécolis** : ou « syndrome de la tête tombante » désigne la flexion anormale de la tête et du cou (figure 20) [141].



Figure 20: Antécolis chez un patient atteint de la MP [141].

• **La scoliose et le syndrome de Pise** : Ils partagent non seulement le plan de la déformation qui est coronal mais aussi le segment du corps impliqué (par opposition à la camptocormie et à l'antécolis). La scoliose est définie comme une inflexion latérale du rachis. Au cours de la MP, elle est latéralisée du côté où prédominent les signes extrapyramidaux. Le syndrome de pise désigne une flexion latérale (minimum 10 °) marquée du tronc qui est typiquement mobile et réductible au plan du lit. Elle pourrait être un précurseur de développement d'une scoliose dans la MP (figure 21) [142].



Figure 21: Déformations sagittales : C : Syndrome de pise, D : Scoliose [142].

• **Autres troubles posturaux** : Il s'agit de déformations striatales de la main et des orteils (figure 22) qui peuvent se présenter au début de la MP et être confondue avec une pathologie rhumatologique [143]. Elles associent une flexion métacarpo-phalangienne, une extension des interphalangiennes proximales, une flexion des interphalangiennes distales et une déviation ulnaire (figure 22) [143]. Pour le pied, l'attitude la plus classique est le varus équin avec orteils en griffe et parfois coup de vent péronier (figure 23) [144].



Figure 22: Déformation striatale typique de la main et contracture sévère en flexion [143].



a

b

Figure 23: Déformations striatales du pied dans la MP.
a : coup de vent péronier, b : pied en varus équin [144].

2) Signes non moteurs

Les SNM de la MP concernent une multitude de fonctions touchant presque tous les systèmes et comprenant plus de 30 symptômes (tableau 3) [145] et (figure 24) [146].

Dans leurs diverses combinaisons, les SNM peuvent devenir les principales plaintes du patient et constituent un défi thérapeutique majeur aux stades avancés de la MP [147]. D'après plusieurs rapports, il a été démontré qu'ils se produisaient au moins chez un tiers des patients parkinsoniens [148,149].

Tableau 3: Principaux symptômes non-moteurs chez les sujets atteints de la MP [145].

Catégorie	Symptômes non moteurs
Symptômes sensoriels	hyposmie, vision des couleurs altérée, vision floue, diplopie, douleur.
Symptômes neuropsychiatriques	hallucinations, psychose, anxiété, dépression, apathie, troubles du contrôle des impulsions.
Symptômes cognitifs	trouble cognitif précoce, démence.
Troubles du sommeil	trouble du comportement en sommeil paradoxale (TCSP), syndrome des jambes sans repos (SJSR), fragmentation du sommeil, somnolence diurne excessive (SDE).
Troubles cardiovasculaires	hypotension orthostatique, œdème des membres.
Troubles digestifs	gastroparésie, constipation, dysphagie, hypersalivation.
Troubles uro-génitaux et sexuels	nycturie, urgenterie, pollakiurie, incontinence urinaire, dysfonction érectile, diminution de la libido.

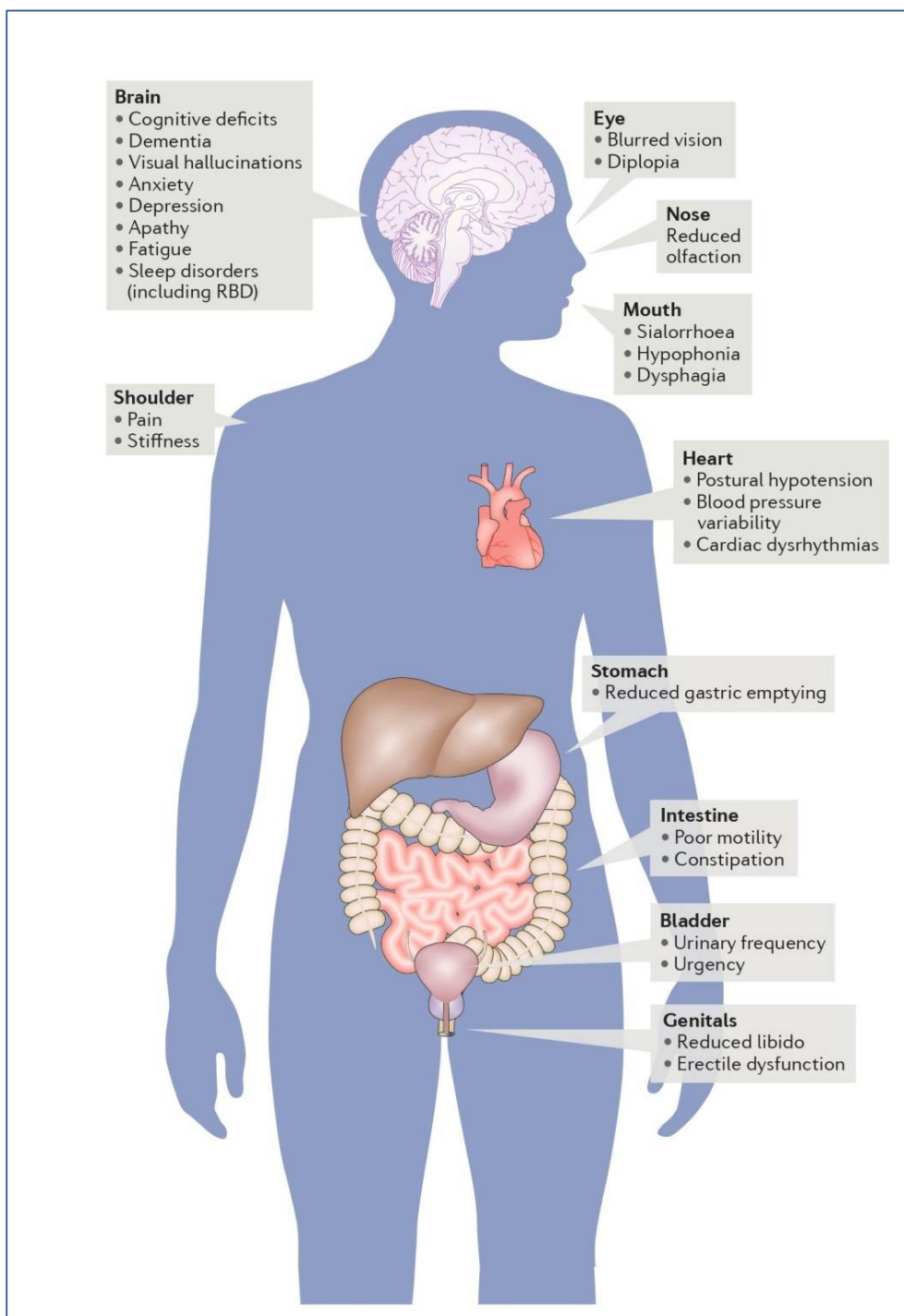


Figure 24: Différents organes touchés en cas de MP avec les symptômes correspondants [146].

Certains de ces SMN sont non-dopaminergiques, tandis que d'autres répondent à un traitement dopaminergique [150]. Les symptômes non dopaminergiques sont le résultat d'anomalies d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine, le glutamate, le GABA, l'acétylcholine et les neuropeptides. Les déficits en noradrénaline entraînent certains symptômes tels que la constipation, les troubles urinaires et l'hypotension orthostatique. Les troubles cognitifs sont en partie le résultat du déficit dopaminergique mais aussi d'un déficit cholinergique et noradrénergique. Les troubles du sommeil et certains symptômes neuropsychiatriques sont liés aux troubles sérotoninergiques. Néanmoins, il convient de mentionner que la plupart des symptômes non-moteurs ont en commun des perturbations des voies dopaminergiques et non dopaminergiques [151].

Les symptômes tels que la dépression, le SJSR, la constipation et la douleur sont considérés comme sensibles au traitement dopaminergique [152]. À l'inverse, certains symptômes tels que les TCI, les œdèmes et les hallucinations visuelles sont liés au traitement de la MP [153]. De plus, certains symptômes tels que l'apathie et les TCI ont été considérés comme faisant partie d'un spectre comportemental continu impliquant une hypo- et une hyperdopaminergie [154] (voir chapitre TCI) :

Une autre caractéristique importante des SNM est leur caractère fluctuant. Comme les symptômes moteurs, les SNM peuvent fluctuer en fonction de l'état " on " (avec effet du médicament) ou " off " (sans effet du médicament). Les principaux SNM dont on rapporte la fluctuation sont les symptômes neuropsychiatriques, tels que la dépression et l'anxiété, et les symptômes dysautonomiques notamment l'hypotension, la constipation, les troubles sexuels et les troubles vésicaux [155].

Certains SNM sont généralement observés à un stade avancé de la maladie (démence, psychose, hypotension orthostatique), tandis que d'autres sont présents à un stade précoce (fatigue, douleur, anxiété). Les symptômes qui se développent des années, voire des décennies avant le début de la maladie (phase pré-motrice) sont pertinents du point de vue diagnostique [156]. Ces symptômes comprennent souvent l'hyposmie, les TCSP, la constipation et la dépression [157,158].

Le TCSP est un trouble du sommeil caractérisé par le fait que le patient interprète physiquement des rêves vifs (comportement d'interprétation des rêves). Les rêves sont généralement désagréables et la mise en scène est souvent accompagnée de sons vocaux et de mouvements soudains et violents des bras et des jambes. Le mouvement tremblant des membres se produit pendant le sommeil, augmente jusqu'à ce qu'il réveille le patient et est fréquemment associé à beaucoup d'agitation et d'alarme. Le diagnostic définitif des TCSP doit être confirmé par une polysomnographie de nuit complète [159].

L'hyposmie est définie comme une perte partielle de la capacité à percevoir ou à détecter les odeurs. En pratique clinique, l'hyposmie est diagnostiquée par une performance anormale lors d'un test d'identification des odeurs. Elle a été identifiée comme un marqueur de risque fort pour le développement d'une maladie neurodégénérative [160]. Selon le modèle de propagation de Braak, le dépôt d'alpha-synucléine dans le bulbe olfactif est observé au premier stade. Une étude récente a démontré la présence d'alpha-synucléine dans l'épithélium olfactif chez six des huit patients atteints de MP inclus [161]. De plus, un dépôt d'alpha-synucléine a été aussi identifié le long des neurones tout au long de la voie olfactive [162].

La MP peut débuter dans le système nerveux entérique [163]. Des CL ont été retrouvés dans les plexus myentériques et sous-muqueux dans l'ensemble du système nerveux entérique [53] avec une plus grande implication dans l'œsophage inférieur par rapport au côlon. La motilité gastro-intestinale est altérée dans la MP, responsable de symptômes tels que la dysphagie, la constipation et une vidange gastrique anormalement ralentie. Parmi ces symptômes, seule la constipation peut précéder l'apparition des symptômes moteurs [164]. La prévalence de la constipation basée sur les critères de Rome III a été rapportée comme étant de 27%, [165] mais la plupart des études décrivent une moyenne de 40 à 50% selon la définition et l'outil clinique utilisé [166].

Les études montrent que globalement les SNM sont insuffisamment pris en charge. Une étude rapporte que seul 28 % des syndromes dépressifs, 3 % des dysfonctions érectiles, 2 % des TCSP et 13 % des symptômes urinaires seraient pris en charge [167]. Le dépistage de ces SNM se fait grâce à un auto-questionnaire remis au patient lors de la consultation. Il s'agit du NMS-Questionnaire [168] comprenant 30 questions à réponses binaires validées en langue française [169] (Voir annexe).

Une récente étude portant sur une cohorte de 177 patients parkinsoniens marocains, publiée en Avril 2018 et qui visait à étudier la prévalence des SNM, a rapporté que les SNM les plus fréquents étaient les dysfonctionnements urinaires (82,6 %), les troubles du sommeil (80,6 %) et les troubles gastro-intestinaux (80%). D'autres troubles dysautonomiques étaient également fréquents à savoir les troubles de la thermorégulation (58,6%), les désordres cardiovasculaires (50,9%) et les dysfonctionnements sexuels (47,9%). La dépression et la fatigue étaient présents respectivement chez 47,9% et 23,1% des patients [170].

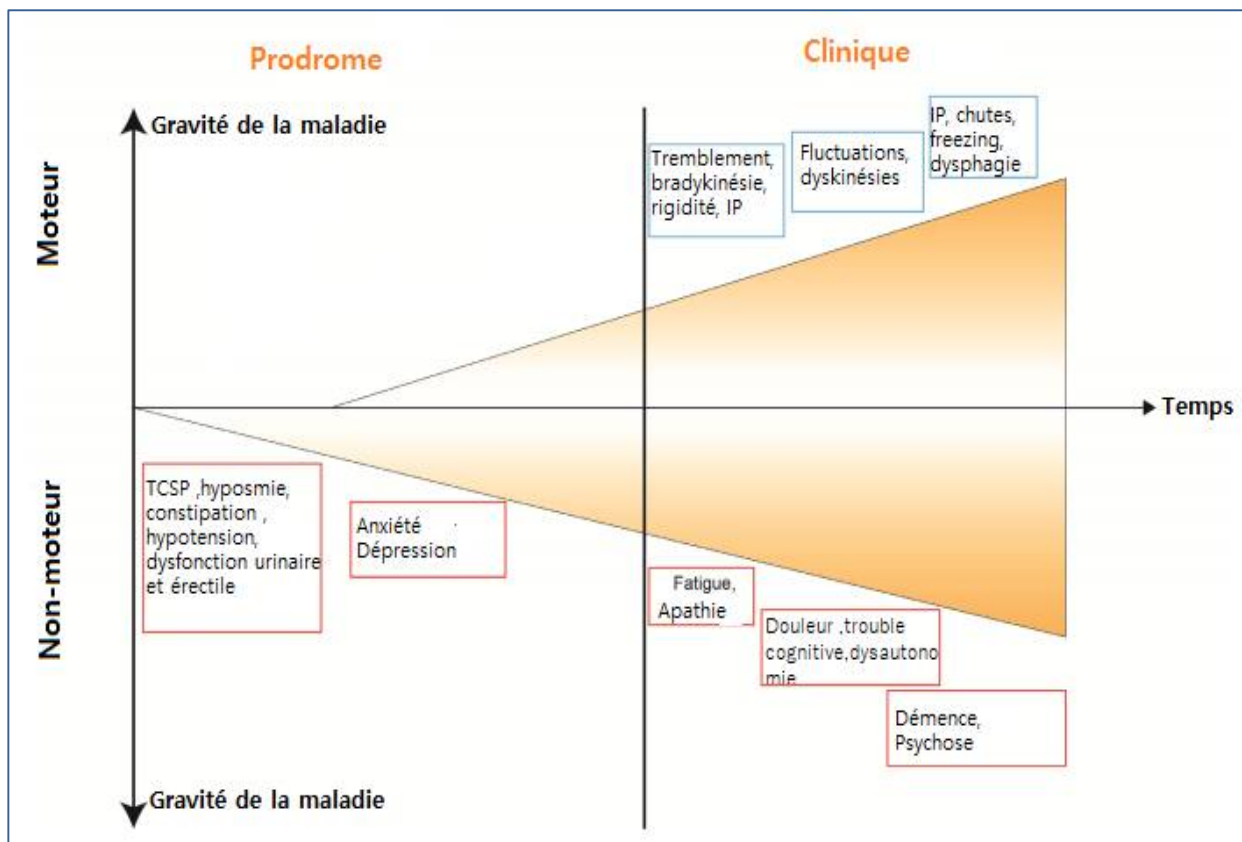


Figure 25: Evolution de la MP de la phase prodromique à la phase clinique incluant les symptômes moteurs / non moteurs ainsi que les complications liées à la LD [130]. TCSP : Trouble du comportement en sommeil paradoxal. IP : Instabilité posturale.

H. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

1) Critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB)

Le Diagnostic de la MP est posé selon des critères bien établis. Les plus souvent cités et utilisés depuis 20 ans sont ceux de la UKPDSBB [171]. Le diagnostic clinique est proposé en 3 étapes (figure 26).

Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien

- bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs)
- et au moins un critère parmi les 3 suivants :
 - rigidité musculaire
 - tremblement de repos de 4 à 6 Hz
 - instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

Etape 2. Critères d'exclusion de maladie de Parkinson

- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne
- antécédents de traumatismes crâniens répétés
- antécédent documenté d'encéphalite
- crises oculogyres
- traitement par neuroleptique au début des symptômes
- plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien
- rémission prolongée des symptômes parkinsoniens
- symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution
- paralysie supranucléaire de l'oculomotricité
- syndrome cérébelleux
- dysautonomie sévère et précoce
- syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques
- signe de Babinski
- tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomodensitométrie cérébrale
- résistance à la L-Dopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption
- exposition au MPTP

Etape 3. Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de maladie de Parkinson. Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie.

- début unilatéral
- tremblement de repos
- évolution progressive
- persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint
- excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100%)
- mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa
- sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans
- évolution clinique de 10 ans ou plus

Figure 26: Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson selon la United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank [171].

2) Critères de la "Movement Disorders Society" (MDS)

Les critères diagnostic de la MP ont récemment été mis à jour par la MDS [172] permettant de poser le diagnostic clinique établi et probable d'une MP. Le diagnostic de certitude définitif de la MP est quand à lui apporté par les résultats de l'anatomopathologie pratiquée en post-mortem. Ces critères diagnostiques sont résumés dans les encadrés ci-joints.

2.1 Critères positifs de la MP

Les critères positifs.

Présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique.

A l'initiation du traitement le patient doit revenir à un état neurologique normal. En l'absence de documentation de cette réponse initiale significative un bénéfice du traitement dopaminergique sera défini selon les critères suivants :

- amélioration marquée lorsque les doses de traitement sont augmentées ou nette aggravation lorsque les doses sont diminuées. Un changement minime ne peut pas être considéré. L'amélioration doit être de plus de 30 % sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS ou une évaluation subjective sera clairement documentée par l'histoire du patient ou par une amélioration très significative mentionnée par le patient ou son aidant ;
- présence de fluctuations significatives ou marquées (phénomène on/off) qui doivent inclure également des fluctuations prévisibles (phénomène de fin de dose).

Présence de dyskinésies induites par la L-dopa.

Tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen clinique (dossier du malade ou à l'examen).

Présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIB.

Figure 27: Critères de diagnostic positif de la MP établis par la MDS [172].

2.2 Critères d'exclusion de la MP

Les critères d'exclusion.

La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de maladie de Parkinson :

- syndrome cérébelleux (ataxie, syndrome cérébelleux cinétique ou trouble oculomoteur : nystagmus, saccades hypermétriques, ondes carrées).
- ophthalmoplégie supranucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas ;
- diagnostic de démence fronto-temporale probable ou d'aphasie progressive primaire selon les critères de consensus, dans les 5 premières années d'évolution ;
- 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, astéréognosie, apraxie idéo-motrice) ;
- imagerie fonctionnelle des marqueurs présynaptiques normale ;
- document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif évalué par un expert.

Figure 28: Critères d'exclusion de la MP établis par la MDS [172].

2.3 Drapeaux rouges de la MP

Les drapeaux rouges.

Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5^{er} années d'évolution.

Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus, sauf si la stabilité de la symptomatologie est liée à l'adaptation du traitement.

Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie sévère (voix peu compréhensible) ou dysphagie sévère justifiant une alimentation mixée, une nutrition entérale les 5^{er} années d'évolution.

Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soubresauts inspiratoires fréquents.

Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant :

- hypotension orthostatique, chute de 3 points de la systolique ou de 15 points sur la diastolique après 3 minutes de position debout en l'absence de déshydratation, de traitement ou de pathologie susceptible d'expliquer cette dysautonomie ;
- rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire dans les 5 premières années d'évolution (excluant l'incontinence urinaire d'effort chez la femme). Chez l'homme la rétention urinaire ne doit pas être en lien avec une pathologie prostatique et doit être associée à une dysfonction érectile.

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^{er} années d'évolution.

Absence d'un syndrome non moteur classique de la MP dans les 5^e années d'évolution ;

- troubles du sommeil (insomnie, SDE, TCSP) ;
- dysautonomie (constipation, urgenturie, hypotension orthostatique) ;
- hyposmie ;
- troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucination).

Syndrome pyramidal inexplicé :

- déficit et asymétrie des réflexes ;
- syndrome pyramidal ;
- signe de Babinski.

Syndrome parkinsonien bilatéral

Le patient ou l'aidant rapporte une symptomatologie bilatérale d'emblée et aucune asymétrie n'est décelée à un examen neurologique

Figure 29: Drapeaux rouges de la MP selon la MDS [172].

2.4 Diagnostic positif de la MP

Le diagnostic de la MP repose sur la présence ou pas de critères positifs, de critères d'exclusion et des drapeaux rouges. Il est ainsi classé selon la MDS en diagnostic positif établi et en diagnostic probable [172] (figure 30).

Critère essentiel.
Le critère essentiel est la bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS.

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 un drapeau rouge est présent, présence nécessaire d'au moins un critère positif,
 - si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires,
 - pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés.

Figure 30: Principaux critères diagnostiques de la MP établis par la MDS [172].

I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

D'autres pathologies peuvent conduire à des symptômes parkinsoniens et doivent être distinguées de la MP (tableau 4) [173].

1) Syndrome parkinsonien acquis non dégénératif

Le parkinsonisme secondaire à la prise de médicament (antipsychotiques et neuroleptiques cachés (métyclopramide), inhibiteurs calciques, amiodarone, lithium, valproate de sodium) est la deuxième cause la plus fréquente de parkinsonisme après la MP. Les caractéristiques motrices peuvent ressembler à la MP. L'hyposmie semble être le SNM le plus fiable pour le différencier de la MP. L'arrêt du médicament responsable pendant 6 mois entraîne généralement une amélioration des symptômes, mais cela n'est pas toujours possible ni efficace [174].

Le parkinsonisme vasculaire (PV) associe un syndrome parkinsonien à une maladie cérébrovasculaire et se caractérise par un début soudain et une détérioration progressive continue par paliers. La bradykinésie peut varier en terme de distribution et de gravité. Le phénotype typique du PV est le "parkinsonisme des membres inférieurs", dans lequel ces derniers sont principalement touchés, avec des troubles de l'équilibre et de la marche et une épargne disproportionnée des membres supérieurs. La rigidité est généralement de type mixte, le tremblement de repos est souvent absent. Les troubles urinaires, de la déglutition et cognitifs sont souvent présents [175]. La neuro-imagerie joue un rôle central dans la détection des lésions vasculaires ischémiques de la SB (figure 31) [176].

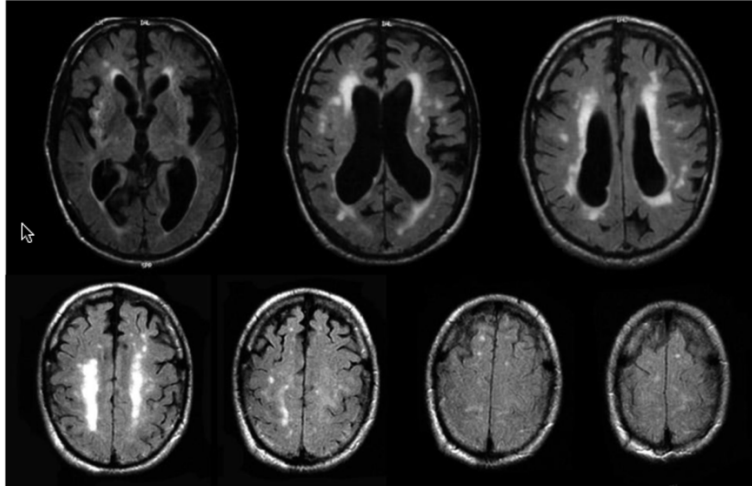


Figure 31: Images IRM coupes axiales flair montrant des lésions ischémiques de la substance blanche chez un patient souffrant d'un parkinson vasculaire [176].

L'exposition à des substances toxiques (monoxyde de carbone, manganèse) est souvent responsable d'un parkinsonisme. Citons également la maladie de Wilson, maladie génétique curable caractérisée par une accumulation excessive et toxique du cuivre dans l'organisme notamment dans le foie, l'œil et les NGC. Le tableau clinique comprend de manière variable un tremblement principalement des membres et de la tête, de repos ou d'action, souvent asymétrique et de grande amplitude, une dysarthrie, une hypersalivation, une rigidité et une démarche de type parkinsonienne ainsi que des mouvements anormaux (dystoniques le plus souvent). Le patient a généralement un faciès wilsonien avec un visage figé, une bouche entrouverte, et un aspect de sourire permanent. Le diagnostic repose sur l'analyse du métabolisme cuprique : taux de céruléoplasmine et cuivre sanguins bas et cuivre urinaire élevé [177]. La présence entre autres d'un anneau cornéen brun-verdâtre caractéristique, dit de Kayser-Fleischer est un autre argument pour le diagnostic de cette maladie. L'IRM cérébrale révèle le plus souvent des hypersignaux T2 de l'ensemble des ganglions de la base (figure 32). Les hypersignaux peuvent intéresser aussi le tronc cérébral en épargnant les noyaux rouges, donnant alors une image dite de « tête de panda ».

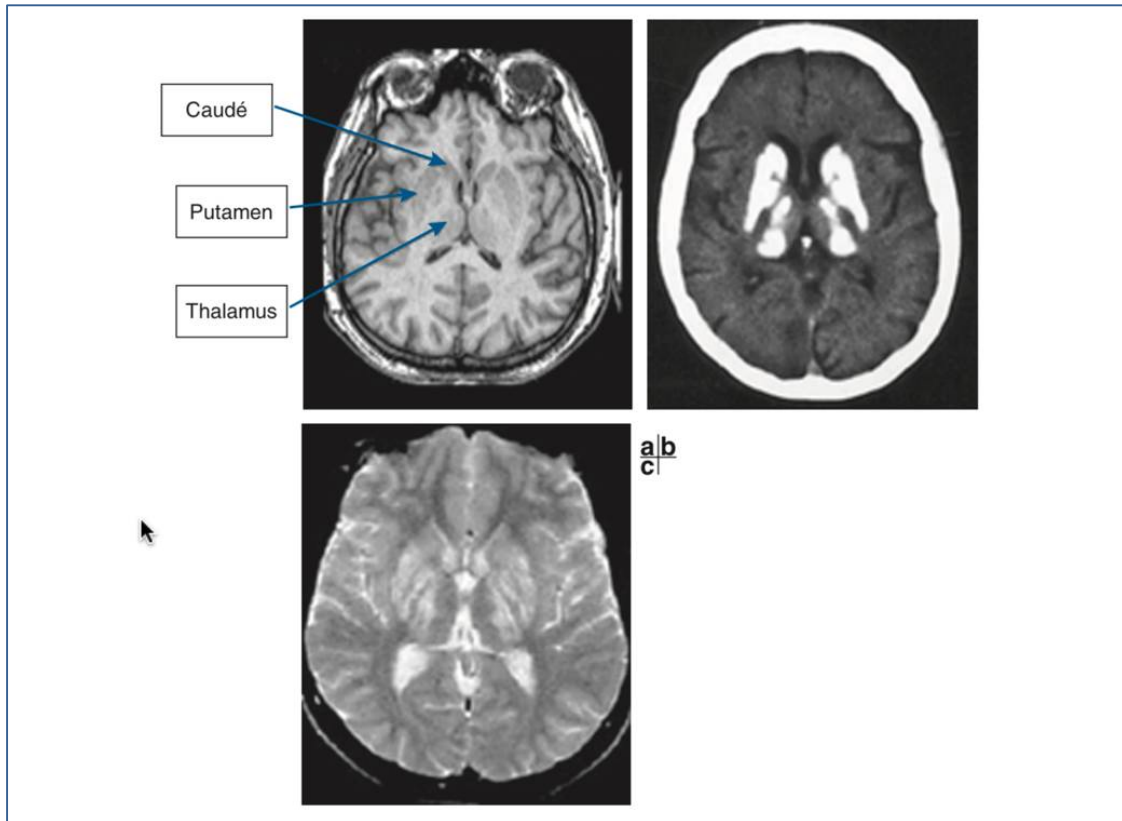


Figure 32: Images IRM : sujet normal, syndrome de Fahr, maladie de Wilson [178].

A : image IRM T1 normale

B : scanner cérébral montrant des calcifications des ganglions de la base et thalamus

C : image IRM T2 dans la maladie de wilson : hypersignal bilatéral du noyau caudé, putamen, pallidum et thalamus

Une hydrocéphalie chronique de l'adulte, une tumeur fronto-temporale ou un syndrome de Fahr (calcifications extensives des ganglions de la base) (figure 32) peuvent aussi se révéler par un syndrome parkinsonien. Leur diagnostic est facilité par le scanner ou l'IRM. Plus rarement, des lésions néoplasiques ou infectieuses des ganglions de la base peuvent être à l'origine d'un parkinsonisme. La coexistence d'autres symptômes doit faire penser dans ces cas à un diagnostic autre que celui de la MP.

2) Tremblement essentiel (TE)

Il s'agit d'un tremblement très lentement évolutif, bilatéral généralement symétrique, visible et persistant du membre supérieur, touchant les mains, la tête et les cordes vocales [179]. Les caractéristiques qui différencient le tremblement de la MP du TE sont représentées dans les tableau 4 et figure 33 [180].

Tableau 4 : Caractéristiques différenciant le tremblement de la MP du tremblement essentiel [180].

Caractéristiques	Tremblement parkinsonien	Tremblement essentiel
Tremblement	Au repos, augmente avec la marche Diminution lors de l'action	Posture, au cours de l'action
Fréquence	3-6Hz	5-12Hz
Distribution	Asymétrique	Symétrique
Parties du corps	Mains et jambes, tête (menton)	Mains, tête, cordes vocales
Ecriture	Micrographie	Tremblante
Evolution	Progressive	Stable ou lentement progressive
Histoire familiale	Moins fréquente (1%)	Fréquemment (30-50%)
Autres signes neurologiques	Bradykinésie, rigidité, perte des réflexes posturaux, symptômes non moteurs	Ataxie discrète
S'améliore avec	Lévodopa, anticholinergiques	Ethanol, propranolol, primidone

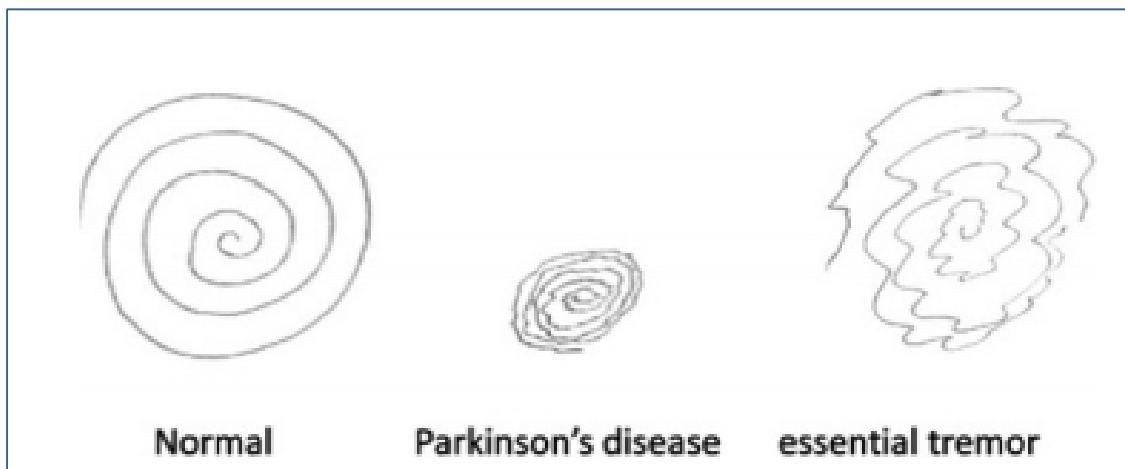


Figure 33: Exemples de spirales d'Archimède dessinées par des patients atteints de la MP et du TE [180].

3) Syndromes parkinsoniens atypiques

Les syndromes parkinsoniens atypiques sont un groupe de maladies neurodégénératives hétérogènes caractérisées par la présence d'un syndrome parkinsonien ne répondant pas ou très peu à la LD et associé à d'autres symptômes neurologiques. On distingue 4 pathologies : l'atrophie multisystématisée (AMS), la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence cortico- basale (DCB) et la DCL.

3.1 Atrophie multisystématisée (AMS)

L'AMS est une maladie faisant partie des synucléinopathies et caractérisée par une défaillance du système nerveux autonome associée à des signes parkinsoniens et/ou cérébelleux. Il existe deux types : AMS de type parkinsonien (AMS-P) avec prédominance du syndrome parkinsonien et AMS de type cérébelleux (AMS-C) avec prédominance du syndrome cérébelleux. L'AMS-P est la forme la plus fréquente. Les signes moteurs de l'AMS-P comprennent un parkinsonisme akinéto-rigide, avec à la différence de la MP une distribution symétrique et une réponse nulle ou minimale à la LD. Des signes pyramidaux, des signes cérébelleux et un dysfonctionnement oculomoteur (altération des mouvements de

poursuite, saccades dysométriques, suppression du réflexe vestibulo-oculaire) peuvent apparaître. Le tremblement de repos classique est rare. Les patients peuvent plutôt présenter des myoclonies distales des mains lors du maintien d'attitude. Une dystonie cervicale (antécolis) ou orofaciale peut se produire, en particulier en réponse à l'administration de LD. Les caractéristiques dysautonomiques sont fréquentes dès les premiers stades de la maladie. Elles comprennent des symptômes uro-génitaux (fuite ou incontinence urinaire, dysfonction érectile), cardiovasculaires (hypotension orthostatique), respiratoires (stridor laryngé) et gastro-intestinaux. La démence peut survenir à un stade avancé de la maladie. [181,182]. L'IRM cérébrale apporte des arguments pour le diagnostic positif (voir chapitre place de l'imagerie)

3.2 Paralyse supranucléaire progressive (PSP)

La PSP ou le syndrome de Steel-Richardson-Oszlewski se présente généralement sous la forme d'un parkinsonisme axial akinéto-rigide sans réponse ou avec une réponse légère à la LD avec des postures anormales (hyperextension de la tête et du tronc), des troubles de la démarche, une instabilité posturale et des chutes précoces (contrairement à la MP). Le signe typique de la PSP est la paralysie supranucléaire du regard vertical, absent dans la MP. D'autres signes de dysfonctionnement oculomoteur comprennent sont présents. Ils comprennent le ralentissement des mouvements saccadiques verticaux (en particulier vers le bas) et l'apraxie de l'ouverture des yeux. Le réflexe vestibulo-oculaire est préservée étant donné la nature supranucléaire de la paralysie du regard. Les autres caractéristiques incluent une paralysie pseudobulbaire, une démence de type sous-cortical, des signes d'atteinte frontale et une persévération motrice absents dans la MP. Un trait caractéristique des patients atteints de PSP est " l'insouciance motrice ", définie par l'absence de prudence dans la marche, la station debout et les déplacements malgré le manque d'équilibre et les chutes fréquentes. D'un point de vue pathologique, la PSP est une tauopathie, un trouble associé à des agrégats anormaux de la protéine tau, et son trait caractéristique est la présence d'astrocytes en touffe [181,182]. L'IRM cérébrale montre des aspects radiologiques particuliers (atrophie corticale, élargissement des quatrième et troisième ventricules et l'atrophie du mésencéphale).

3.3 Dégénérescence corticobasale

La DCB est une maladie neurodégénérative rare, d'évolution progressive touchant à la fois le cortex et les noyaux sous-corticaux. Elle se caractérise par une rigidité et une bradykinésie asymétriques non réactives à la LD, une apraxie asymétrique du membre supérieur ou inférieur (symptôme le plus fréquent) et des troubles de la marche. D'autres signes peuvent venir compléter ce tableau : dystonie, myoclonies, dysarthrie et troubles sensitifs corticaux. Le signe caractéristique de la DCB est le "phénomène du membre étranger", signalé par environ 50 % des patients : le membre peut involontairement prendre des positions, saisir des objets ou interférer avec les actions des membres non affectés. Le tremblement est rare et, s'il est présent, il s'agit d'un tremblement d'action/postural plutôt que d'un tremblement de repos comme dans la MP. La présentation de la DCB est très variable et peut se chevaucher avec d'autres maladies. Une atrophie des lobes pariétal et frontal ainsi que du mésencéphale est l'anomalie la plus évocatrice à l'IRM. La précision de son diagnostic clinique est particulièrement faible [181,182].

3.4 Démence à corps de Lewy

Les principales caractéristiques cliniques de la DCL sont le déclin cognitif d'apparition précoce avec des fluctuations de la vigilance et de l'attention, des hallucinations visuelles et des TCSP. Le parkinsonisme est présent chez près de 85 % des patients. Il est généralement plus léger que dans les autres syndromes parkinsoniens atypiques et la MP. Les signes axiaux tels que les anomalies posturales, les troubles de la marche et l'instabilité posturale sont fréquents. Il est important de noter que les troubles cognitifs commencent en même temps que le syndrome parkinsonien ou dans l'année qui suit. Les troubles cognitifs sont caractérisés par des déficits de l'attention, des troubles des fonctions exécutives et des capacités visuospatiales, tandis que la mémoire et le langage sont relativement épargnés. Les autres caractéristiques cliniques sont les suivantes : dysautonomie, chutes fréquentes, somnolence diurne excessive, sensibilité aux neuroleptiques, hyposmie et troubles de l'humeur. Les hallucinations sont typiquement très vives et détaillées. Les fluctuations de la vigilance et de l'attention sont très caractéristiques et permettent d'exclure la MP. La DCL est une synucléinopathie. Ses caractéristiques pathologiques sont les inclusions neuronales d'alpha-synucléine et la perte neuronale [183].

4) Autres

Un syndrome parkinsonien peut apparaître en cas de dégénérescence frontotemporale (DFT). La DFT est la deuxième cause la plus fréquente de démence neurodégénérative avant 65 ans après la maladie d'Alzheimer. Il existe différentes variantes de la DFT, classées en fonction de leurs caractéristiques cliniques. Le syndrome parkinsonien est plus fréquent au cours de la variante comportementale (« behavioural variant »). Les symptômes moteurs les plus fréquents sont la bradykinésie, les troubles de la posture, la rigidité et le tremblement de repos. Le syndrome parkinsonien est aussi souvent noté en cas de DFT avec la mutation C9orf72, responsable de la forme de DFT associée à la sclérose latérale amyotrophique. Il est typiquement symétrique et akinéto-rigide. La présence de troubles du comportement ou cognitifs précoces peut aider au diagnostic différentiel d'un syndrome parkinsonien [184].

Un syndrome parkinsonien peut aussi survenir en cas de chorée de Huntington, maladie héréditaire à transmission autosomique dominante caractérisée par une augmentation, supérieure à la normale, de répétition de trois nucléotides (C, A et G) codant la protéine huntingtine. Dans sa forme juvénile, également connue sous le nom de « variante Westphal », le syndrome parkinsonien est fréquent et peut mimer une véritable MP. Les troubles comportementaux et cognitifs sont souvent le premier signe, et le tableau moteur est caractérisé par une hypokinésie, une bradykinésie avec des traits dystoniques. La chorée est rare dans la première décennie et n'apparaît que dans la deuxième décennie [185].

D'autres pathologies rares incluent au cours de leur évolution un syndrome parkinsonien. C'est le cas du syndrome de l'X fragile, des neurodégénérescences avec accumulation de fer, certaines ataxies cérébelleuses (SCA3), la dystonie dopasensible et dystonie-parkinsonisme lié à l'X [184].

Tableau 5: Les principaux diagnostics différentiels de la MP [173]

MP	Sd Parkins secondaire	Sd Parkins atypique	Maladie neurodégénérative	Autres
Sporadique Familial/génétique	Induit par les médicaments	AMS	Maladie d'Alzheimer avec parkinsonisme	Maladie de Wilson
	Vasculaire	PSP	Maladies à prion	Maladie de Huntington
	Toxique	DCB	DFT	Syndrome Machado-Joseph
	Néoplasique	DCL		Dystonie sensible à la LD
	Infectieux			Dystonie-parkinsonienne liée à l'X
	Traumatique			Syndrome de l'X fragile associé au tremblement /ataxie
	Insuffisance hépatique			Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer
	Hydrocéphalie à pression normale			Syndrome de Kufor-Rakeb

Sd Parkins : Syndrome parkinsonien. AMS : Atrophie multisystématisée. PSP : Paralyse supranucléaire progressive. DCB : Dégénérescence corticobasale. DCL : Démence à corps de Lewy

J. PLACE DE L'IMAGERIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Bien que le diagnostic de la MP soit clinique, l'imagerie peut aider au diagnostic différentiel. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas utile pour diagnostiquer la MP. Son utilité repose sur l'exclusion des causes ischémiques, inflammatoires, infectieuses et néoplastiques ou d'autres formes de parkinsonisme atypique [173]. L'IRM cérébrale en coupes morphologiques objective dans: [186].

- L'AMS : (figure 34).
 - Le signe de la croix / « hot cross bun » ou œuf de pâques.
 - Au niveau du putamen, un hyposignal en T2 qui s'accroît progressivement et attribué à une accumulation de fer.
 - Signe de « margination du putamen » (« slit-like change » ou « hyperintense rim ») défini par la présence d'un hypersignal T2 dans la partie postérieure et latérale du putamen.
- La PSP : (figure 35).
 - Le signe « humming bird » ou signe du colibri ou bec d'oiseau qui traduit une réduction progressive du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale, associé à un aspect progressivement concave en haut du toit du mésencéphale.
 - Le « signe du liseron » ou « morning glory sign » en rapport avec la concavité de la face postéro-latérale du mésencéphale.
- La DCB : (figure 36).
 - L'atrophie corticale pariétale très asymétrique représente le signe le plus spécifique avec l'élargissement de la scissure de Rolando. Ces signes sont contralatéraux aux symptômes cliniques.
- La DCL : l'atrophie semblable à celle retrouvée dans la maladie d'alzheimer mais moins importante au niveau temporal interne [187].

Grâce à différents traceurs et ligands, la tomographie par émission de simples photons (TESP) permet d'étudier les versants pré-synaptiques de la synapse dopaminergique nigro-striatale *via* des traceurs du site de recapture pré-synaptique de la dopamine, dont les plus utilisés en TESP sont le [123 I]-β-CIT et surtout le [123 I]-FP-β-CIT ou DAT-scan® [178]. Elle révèle des signes de dénervation dopaminergique tels qu'une absorption réduite et asymétrique des biomarqueurs dopaminergiques striataux, en particulier dans le putamen postérieur. L'imagerie dopaminergique est utile pour différencier la MP des affections sans dénervation dopaminergique telles que le parkinsonisme induit par les médicaments ou le TE (figure 37). En revanche, elle ne permet pas de différencier la MP des autres syndromes parkinsoniens atypiques dégénératifs [188].

La tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose peut révéler un hypométabolisme dans les mêmes zones que celles affectées par l'atrophie dans la DCL [189]. Cette atrophie intéresse plus les lobes occipitaux [187].

La scintigraphie cardiaque à la métaiodobenzyl guanidine (MIBG) est utile pour documenter la dénervation sympathique cardiaque, ce qui permet de différencier la MP et la DCL de l'AMS et de la PSP [190].

Récemment, l'échographie transcrânienne a démontré son utilité dans le diagnostic positif de la MP en détectant une hyperéchogénicité anormale de la SN chez les patients parkinsoniens (figure 38) [191].

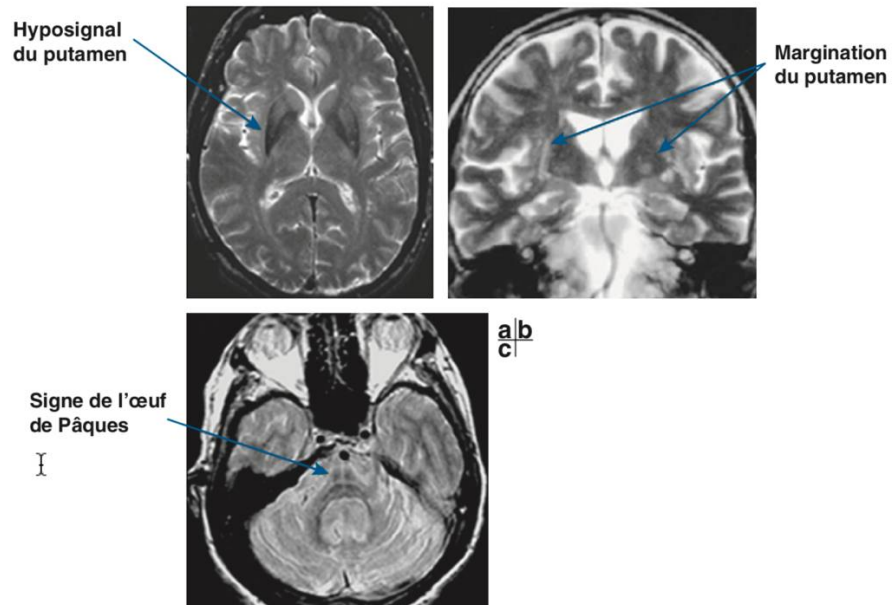


Figure 34: Images IRM T2 dans l'AMS. Coupes coronales (b) et horizontales (a,c).
 a : Hyposignal du putamen dans sa partie postérieure.
 b : Hypersignal du bord latéral, « signe de margination » (flèche) et atrophie du putamen.
 c : aspect en «œuf de Pâques» traduisant l'atrophie protubérantielle. [192].

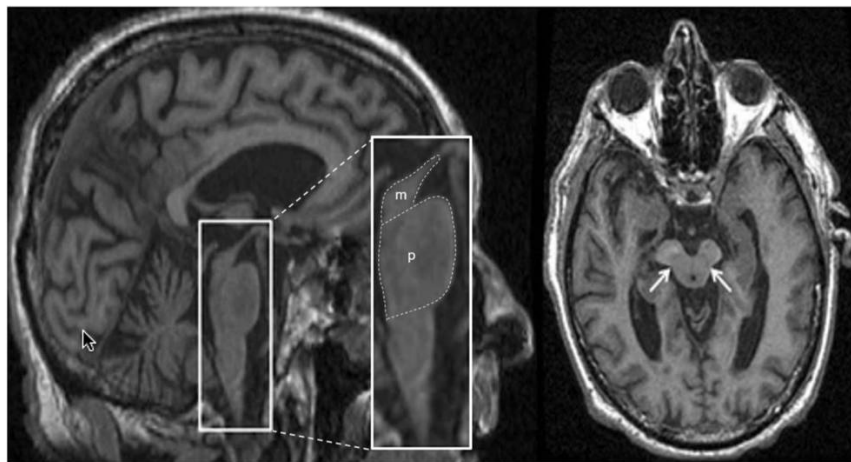


Figure 35: Images IRM T1 dans la PSP montrant l'atrophie du mésencéphale en cas de PSP.

Image de gauche, coupes sagittale : aspect de bec d'oiseau

Image de droite, coupe axiale : « morning glory sign »

M: midbrain, p: pons [186].

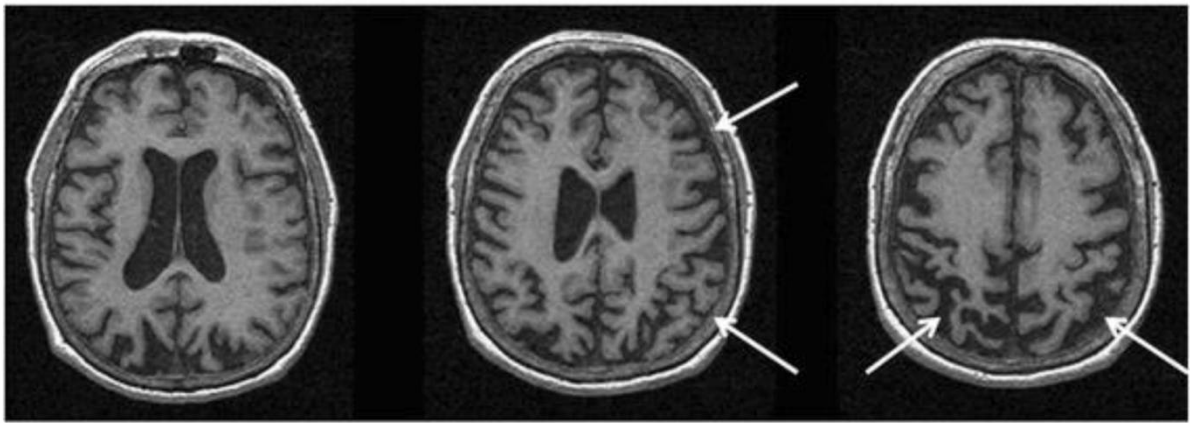


Figure 36: Images IRM en coupes axiales T1 montrant une atrophie frontopariétale bilatérale prédominant à droite chez un patient ayant une DCB [186].

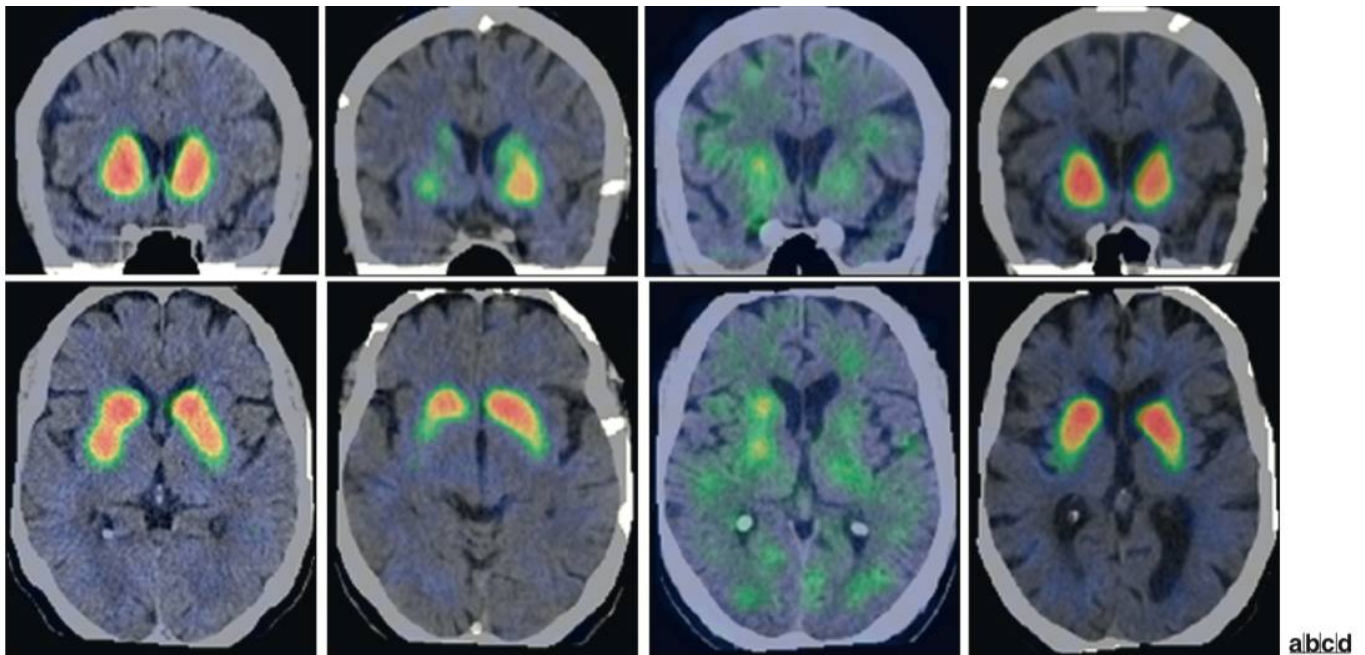


Figure 37: Images TESP [^{123}I]-FP- β -CIT (Datscan) en coupes axiales et coronales superposées sur des images de scanner X acquises simultanément. A : fixation normale du traceur au niveau striatal dans le cadre d'un syndrome parkinsonien post-neuroleptique
 B : hypofixation asymétrique avec gradient antéro-postérieur dans la cadre d'une MP
 C : hypofixation majeure dans le cadre d'une DCL
 D : fixation normale dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer [178].

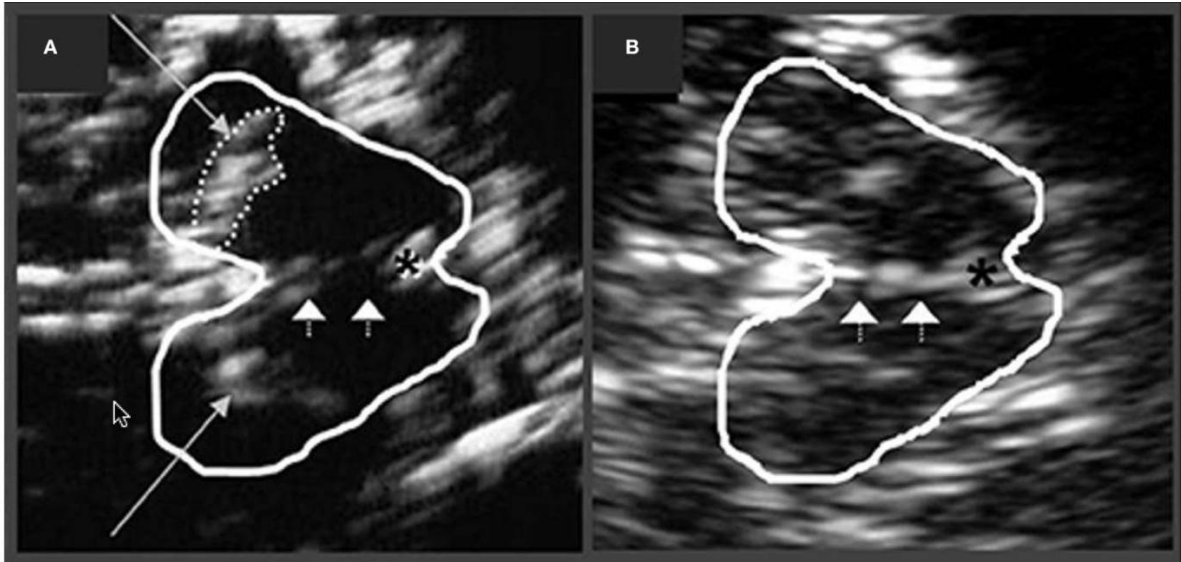


Figure 38: Images échographiques du mésencéphale chez un patient parkinsonien (A) et un sujet normal (B)

A : aspect hyperéchogène de la SN (flèches longues) et interruption de la ligne du raphé (flèches courtes)

B : aspect normal, aqueduc visible par l'astérix [186].

K. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Les causes de la neurodégénérescence de la MP demeurant inconnues à l'heure actuelle, le traitement reste purement symptomatique. Aucun traitement neuroprotecteur n'est disponible de nos jours.

1) Traitement médical

1.1 Traitement des signes moteurs

1.1.1 Moyens thérapeutiques

- **Lévodopa (LD)**

La majorité des patients atteints de MP nécessitent un traitement par la LD (médicament le plus efficace) dans les deux ans suivant l'apparition des symptômes. La dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), seul son précurseur la LD est utilisée en thérapeutique car absorbé par le tube digestif de manière active en compétition avec les acides aminés. La LD est décarboxylée en dopamine normalement sur la paroi digestive et en intracérébrale puis stockée dans les neurones. La dopamine se fixe sur les récepteurs D1 et D2 post-synaptiques. Une partie sera catabolisée par la MAO (monoamineoxydase de type B) et par COMT (catéchol-o-méthyltransférase). La décarboxylation périphérique interdisant le passage encéphalique et étant la source d'effets indésirables (hypotension artérielle, nausées et vomissements), la LD est toujours associée à la carbidopa ou au bensérazide, des inhibiteurs de la décarboxylase des L-aminoacides aromatiques [193]. Il a été démontré que l'augmentation du rapport carbidopa / lévodopa permettrait d'augmenter la durée d'utilisation de la LD sans dyskinésies [194].

La LD existe sous forme orale, en forme simple, dispersible ou à libération prolongée. Une nouvelle formulation de LD, approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2018, comme " sauvetage " des blocages, est la poudre de LD inhalable sans carbidopa [195]. Le médicament doit être inhalé activement et est, par conséquent, souvent associé à des troubles de la toux. Une fois que les patients sont en mesure de le tolérer, ils peuvent l'inhaler jusqu'à cinq fois par jour selon leurs besoins et s'attendre à une inversion des symptômes parkinsoniens en 10 à 30 minutes. Le délai d'action est comparable à celui de la

formulation dissoluble [196] mais plus lent que celui de l'apomorphine sous-cutanée ou sublinguale (7-10 min) [197].

Des études ont montré que la carbidopa/LD à libération contrôlée (IPX066) développée en 2013 était utile chez les patients qui continuaient à présenter des fluctuations motrices [198].

Les effets indésirables de la LD sont les suivants : nausées et vomissements, hypotension orthostatique, sédation, confusion, troubles du sommeil, hallucinations et dyskinésies [199]. Le délai entre l'ingestion de la LD et le bénéfice thérapeutique observable peut être raccourci en la prenant à jeun (si elle est tolérée sans nausées), en évitant ou en réduisant l'apport en protéines ou en écrasant le comprimé de LD et en le mélangeant à une boisson gazeuse. Contrairement aux AD, la dopathérapie nécessite une prise à distance des repas (30 minutes avant ou 1 h 30 après) ; son effet émétisant peut être atténué par la prise de dompéridone à la posologie maximale de 30 mg par jour en trois prises.

- **Agonistes dopaminergiques (AD)**

Les AD, analogues structuraux de la dopamine, stimulent les récepteurs de la dopamine tant centraux que périphériques, surtout les récepteurs D2. Lorsqu'ils sont introduits tôt dans le traitement de la MP, ils retardent les complications liées à la LD telles que les fluctuations motrices et les dyskinésies. Les AD non ergotés couramment utilisés en pratique clinique comprennent le piribédil (trivastal), le pramipexole (sifrol), le ropinirole (requip) administrées par voie orale, la rotigotine en patch (neupro) et l'apomorphine. Cette dernière est hydrosoluble et lipophile et convient donc à une administration sous-cutanée (stylo injecteur ou en pompe continue), orale/sublinguale, intranasale [197]. Les 2 dernières formes ayant une biodisponibilité très faible ont depuis été abandonnées. L'apomorphine, lorsqu'elle est administrée par injection sous-cutanée, peut fournir une levée très rapide de l'akinésie de fin de dose ou des épisodes de blocages imprévisibles, typiquement observés dans la MP avancée.

Certaines règles sont nécessaires à respecter lors de l'administration des AD : ne pas prescrire d'AD chez le sujet trop âgé ou en cas de troubles cognitifs, ne pas associer 2 AD entre eux, débiter le traitement par une titration très progressive précédée systématiquement par la prise de dompéridone (30 à 60 mg par jour) si l'âge du patient et ses antécédents cardiologiques le permettent, afin d'éviter les effets secondaires périphériques initiaux [193]. Les effets secondaires les plus courants des AD sont l'hypotension orthostatique, la somnolence, les hallucinations et l'œdème des jambes. De plus, ces médicaments ont été associés à une fréquence relativement élevée de divers problèmes comportementaux, notamment le jeu pathologique (JP), les achats pathologiques (AP), l'alimentation compulsive (AC), l'hypersexualité (HS) et d'autres troubles du contrôle des impulsions (TCI) [200] (Voir chapitre TCI).

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

Les IMAO prolongent l'effet thérapeutique de la LD en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. Il en existe 2 : Sélégiline (Déprenyl, Otrasele) et rasagiline (Azilect). Un autre IMAO, a récemment été approuvé par la FDA en 2017, le Safinamide (Xadago). Deux études randomisées en double aveugle ont démontré son efficacité versus placebo en terme d'amélioration du temps quotidien passé en phase ON, de 30 à 60 minutes, sans dyskinésies ou avec dyskinésies non gênantes. Il est administré une fois par jour à raison de 50-100 mg/jour. Le safinamide est à la fois un IMAO réversible qui réduit également le recaptage neuronal de la dopamine et bloque le canal sodique activé dépendant du voltage et l'entrée de calcium intracellulaire, réduisant ainsi la libération neuronale du glutamate [201].

- **Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT)**

L'entacapone (comtan), la tolcapone (tasmar) et l'opicapone (ongentys) bloquent la dégradation de la LD périphérique et la tolcapone bloque en plus la dégradation centrale de LD et de dopamine. L'hépatotoxicité associée à la tolcapone a limité son utilisation. Une trithérapie contenant de la LD (50, 75, 100, 125, 150 et 200 mg), de la carbidopa et de l'entacapone (Stalevo) est disponible. L'opicapone, un nouveau ICOMT, administré une fois par jour (50 mg), s'est avéré efficace pour réduire de manière significative les akinésies de fin de dose [202]. Le rôle principal des ICOMT est de prolonger les effets de la LD et, par

conséquent, ils sont utiles comme médicaments d'appoint pour les patients qui présentent des fluctuations motrices liées à la LD. Les ICOMT sont généralement bien tolérés, mais en plus d'augmenter les dyskinésies liées à la LD, ils peuvent provoquer des nausées, une hypotension posturale, une diarrhée et une coloration orange des urines [203].

- **Anticholinergiques**

Les anticholinergiques, tels que le trihexyphénydyl (artane) et la bengtropine (cogentin), antagonisent les effets de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques postsynaptiques des interneurons striataux. Ils sont principalement utilisés pour réduire les tremblements et n'ont aucun effet sur la bradykinésie. L'antagonisme de l'acétylcholine peut être associé à divers effets indésirables tels que des troubles cognitifs, la confusion, les hallucinations, la vision trouble, la sécheresse buccale, la constipation et la rétention urinaire. Ces effets secondaires limitent l'utilité des anticholinergiques dans le traitement de la MP [130].

- **Amantadine**

Le glutamate est le médiateur de la neurotransmission de la plupart des synapses excitatrices et est vital pour le fonctionnement physiologique normal du cerveau. L'amantadine (mantadix), développée à l'origine comme médicament antigrippal, est actuellement le principal médicament utilisé dans le traitement des dyskinésies liées à la LD. Outre son effet antiglutamatergique (vraisemblablement en tant qu'antagoniste des récepteurs du glutamate/NMDA), on pense que l'amantadine stimule la libération des réserves endogènes de dopamine, bloque le recaptage de la dopamine dans la fente synaptique et possède des propriétés anticholinergiques. On a constaté que la formulation à libération prolongée de l'amantadine (ADS-5102 ou Amantadine ER), nouvellement approuvée par la FDA en 2017, administrée avant le coucher, améliorerait à la fois les dyskinésies et les fluctuations motrices. Dans un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur 126 patients, l'Amantadine ER a significativement diminué la durée moyenne d'inactivité et augmenté la durée moyenne d'activité sans dyskinésie gênante [204]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des hallucinations visuelles, des œdèmes périphériques et des vertiges. L'amantadine ER est disponible en capsules de 68,5 et 137 mg. Une autre formulation d'amantadine, Osmolex ER

(disponible en comprimés de 129, 193 et 258 mg), contrairement à Amantadine ER, délivre l'amantadine tout au long de la journée (Tmax médian de 7,5 heures ; demi-vie de 16 heures). Lorsqu'elle est administrée le matin, elle atteint les taux plasmatiques les plus élevés pendant les heures d'éveil et les plus bas pendant la nuit. L'amantadine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et doit être utilisée avec prudence et sous surveillance chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.

1.1.2 Complications liées au traitement de la MP

Au début de la MP, le traitement par LD est source d'efficacité majeure pendant plusieurs années qualifiées de période de « lune de miel ». Cependant, la LD est responsable après en moyenne 5 à 8 ans d'évolution de complications à type de fluctuations et de dyskinésies.

- **Fluctuations motrices** : [205] On classe les fluctuations en 2 catégories :
 - Prévisibles, rythmées par les prises médicamenteuses ou d'horaire invariable, pouvant alors s'agir de :
 - L'akinésie de fin de dose définie par la réapparition précoce des symptômes après la prise de LD et avant l'action de la prise suivante. Cette akinésie est due au raccourcissement de la durée d'efficacité d'une dose de LD et représente la description la plus classique des fluctuations prévisibles. Cette akinésie de fin de dose devient ensuite de plus en plus brutale et peut même apparaître soudainement.
 - L'akinésie matinale, constatée au réveil avec tremblement et/ou rigidité traduit un véritable sevrage médicamenteux. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître.
 - L'akinésie nocturne se traduit par des difficultés à se retourner dans le lit correspondant à une insuffisance de stimulation dopaminergique. Elle ne devient évidente que chez des sujets parkisoniens évolués, notamment avec une expression plus marquée des signes axiaux de la maladie.

- Imprévisibles, apparaissant plus tardivement, sans rapport avec la prise de médicament et comprenant :
 - L'akinésie nyctémérale survenant à horaire régulier, souvent en début ou fin d'après-midi
 - L'akinésie paradoxale survenant dix à vingt minutes après une prise de LD et persiste dix à vingt minutes.
 - Les effets on/off se caractérisent par le passage en quelques minutes, d'un état moteur normal (on) à un état (off) où le syndrome parkinsonien est majeur. Ces variations brutales de l'état moteur concernent parfois une seule fonction, comme la marche, avec l'observation au cours de la période off de nombreux épisodes d'enrayage cinétique.

- **Fluctuations non motrices [206]**

Les fluctuations non motrices peuvent parfois être au premier plan et mimer des pathologies cardiaques, digestives ou psychiatriques. Elles représentent une source d'inquiétude pour les patients et leur entourage qui ne les relie pas toujours à la maladie. On les classe en trois sous-groupes : dysautonomiques, cognitivo-psychiques et sensitivo-douloureuses.

- Fluctuations dysautonomiques : Elles constituent les fluctuations les plus fréquentes et les plus gênantes. Elles peuvent être regroupées selon l'appareil concerné. (tableau 6)

Tableau 6: Description des fluctuations dysautonomiques [206].

Cardiovasculaires	Pneumologiques	Digestives	Urinaires	Autres
Palpitations	Dyspnée	Douleur abdominale	Impériosité	Crise sudorale
Oppression thoracique	Stridor	Gonflement	Dysurie	Sensation distale de chaud de froid
Œdème des MI	Toux sèche	Dysphagie	Pollakiurie	Trouble de l'accommodation
Hypertension		Pyrosis		Flou visuel
Hypotension		Nausée		
Pâleur		Hypersialorrhée		
Flush		Xérostomie		
		Ténesme		
		Anisme		
		Flatulence		
		Éructation		
		Fringale		

MI : membres inférieures

- Fluctuations cognitivo-psychiques : Elles sont dominées par le ralentissement idéatoire, les difficultés de mémorisation, l'anxiété ou les troubles de l'humeur au moment de la phase off (tableau 7).

Tableau 7: Description des fluctuations cognitivo-psychiques [206].

Cognitives	Psychiques
Ralentissement idéatoire	Anxiété
Difficulté de mémorisation	Tristesse
Vide mental	Fatigue
Défilement rapide de la pensée	Irritabilité
	Hallucinations
	Euphorie
	Hyperactivité
	Hypomanie
	Lassitude
	Aboulie
	Attaque de panique
	Mutisme
	Agressivité

○ Fluctuations sensitivo-douloureuses : Elles sont fréquentes, parfois plus pénibles que les symptômes moteurs. Elles se présentent sous forme de sensations d'étau ou de brûlures, de paresthésies ou de myalgies. Les douleurs pseudorhumatismales sont les plus fréquentes et s'améliorent par le traitement dopaminergique et non par le traitement antalgique ou antiinflammatoire.

• Dyskinésies

Ce sont des mouvements anormaux induits par la LD, présents chez un tiers des patients en moyenne après 4 à 6 ans de traitement [207]. Un âge de début précoce de la maladie représente un facteur de risque d'apparition des dyskinésies [208]. Trois formes ont été décrites : les dyskinésies de milieu de dose, les dyskinésies de début et de fin de dose et les dystonies de phase « off ». On retrouve également d'autres dyskinésies plus rares (tableau 8) [207].

Tableau 8: Dyskinésies induites par la lévodopa [207].

Dystonie des périodes Off	<ul style="list-style-type: none"> - Dystonie matinale : extension du gros orteil, pied en varus equin, flexion des orteils. - Dystonies parfois plus sévères : hémicorps, tronc, cou, membre supérieur.
Dyskinésie de début et de fin de dose	<ul style="list-style-type: none"> - Mouvements balliques de début de dose. - Mouvements dystoniques de fin de dose.
Dyskinésie de milieu de dose	<ul style="list-style-type: none"> - Mouvements choréiques / choréo-athétosiques : membres, tronc, cou. - Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique : visage, blépharospasme, torticolis.
Dyskinésie plus rares	<ul style="list-style-type: none"> - Myoclonies. - Dyskinésies diaphragmatiques. - Akathisie.

La classification des dyskinésies est établie suivant l'administration d'une prise unique de LD sous forme de test (100-200 mg sous forme dispersible chez un patient à jeun de traitement), permettant d'évaluer le délai, la durée, l'importance de l'amélioration des signes parkinsoniens ainsi que l'évolution concomitante des mouvements involontaires et leurs caractères séméiologiques [209]. L'analyse chronologique des symptômes présents durant le test à la LDopa montre que la dystonie de la période off disparaît en premier, les dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif y succèdent, les dyskinésies de milieu de dose de type choréique arrivent par la suite et les dyskinésies de fin de dose apparaissent enfin quand le syndrome parkinsonien se majore à nouveau (Figure 39).

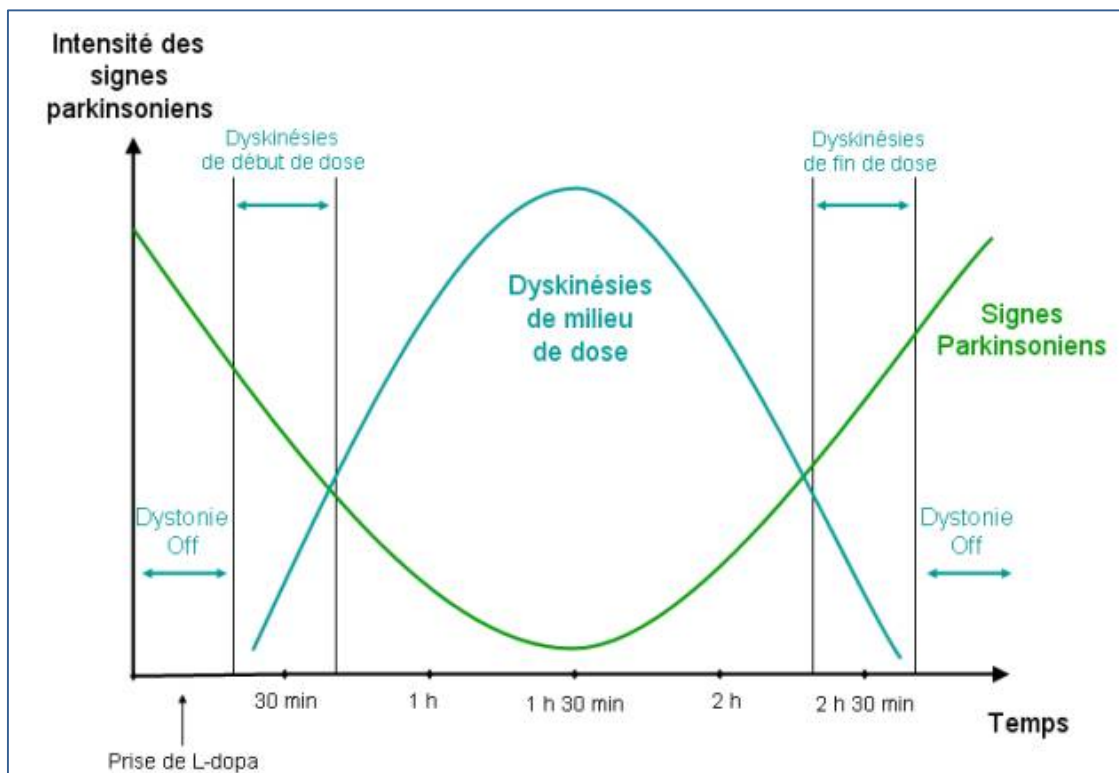


Figure 39: Classification des dyskinésies établie par rapport à l'administration d'une prise unique de LD [209].

1.1.3 Stratégies médicamenteuses

L'initiation du traitement dopaminergique au cours de la MP doit être individualisé et adapté aux besoins de chaque patient. Dans le cas où aucune gêne fonctionnelle engendrée par la maladie n'est constatée, l'abstention thérapeutique est de mise. Dans le cas contraire, le choix du médicament le plus adéquat dépend de l'âge du patient et de l'impact de la maladie sur ses activités quotidiennes. En cas de gêne fonctionnelle minimale, un traitement par amantadine, rasagiline ou anticholinergiques peut être instauré en évitant toutefois ces derniers chez le sujet de plus de 70 ans. Lorsque l'handicap moteur causé par la maladie est certain, la LD sera initiée d'emblée chez le sujet âgé de plus de 65/70 ans car les complications motrices tardives dopa-induites seront moins fréquentes vu l'espérance de vie moins longue. Chez un patient moins âgé, les AD seront préférés en 1ère intention en raison de la crainte du développement à moyen terme de complications motrices liées à la LD. De nombreux praticiens hésitent à initier un traitement par LD, même si les patients présentent des symptômes gênants. C'est particulièrement vrai chez les patients atteints d'une MP à un stade précoce, plus susceptibles de développer des fluctuations motrices et des dyskinésies [210,211]. Cette "phobie de la LD" peut malheureusement et inutilement retarder le soulagement nécessaire et efficace des symptômes moteurs liés à la MP.

Dans les phases avancées de la maladie avec fluctuations motrices et une réponse à la LD de courte durée, le fractionnement de la dose quotidienne totale de LD est généralement la stratégie initiale pour tenter d'aplanir les fluctuations et prévenir l'usure des symptômes. La durée du bénéfice de chaque dose de LD peut être augmentée en bloquant le métabolisme de la dopamine avec des IMAO ou des ICOMT ou en ajoutant des AD [212] ou des préparations à libération prolongée d'amantadine. Bien que la sélégiline et la rasagiline soient le plus souvent utilisées dans la MP précoce et légère, ces IMAO sont également efficaces chez les patients présentant une MP modérément avancée avec des complications motrices liées à la LD.

Certaines règles spécifiques aux classes médicamenteuses sont importantes à préciser aux malades: [213]

- ✚ Le traitement doit débuter à la dose la plus faible possible, puis adapté jusqu'à la posologie optimale (la période d'ajustement peut être longue) et ne doit en aucun cas être arrêté de façon brutale.
- ✚ La constipation est fréquente dans le cadre de l'administration d'antagonistes muscariniques, ce qui doit conduire à rappeler certaines règles hygiéno-diététiques (consommation d'aliments riches en fibres, bonne hydratation).
- ✚ L'automédication est contre-indiquée chez le patient parkinsonien. Un avis médical est indispensable avant l'instauration d'un traitement quel qu'il soit.

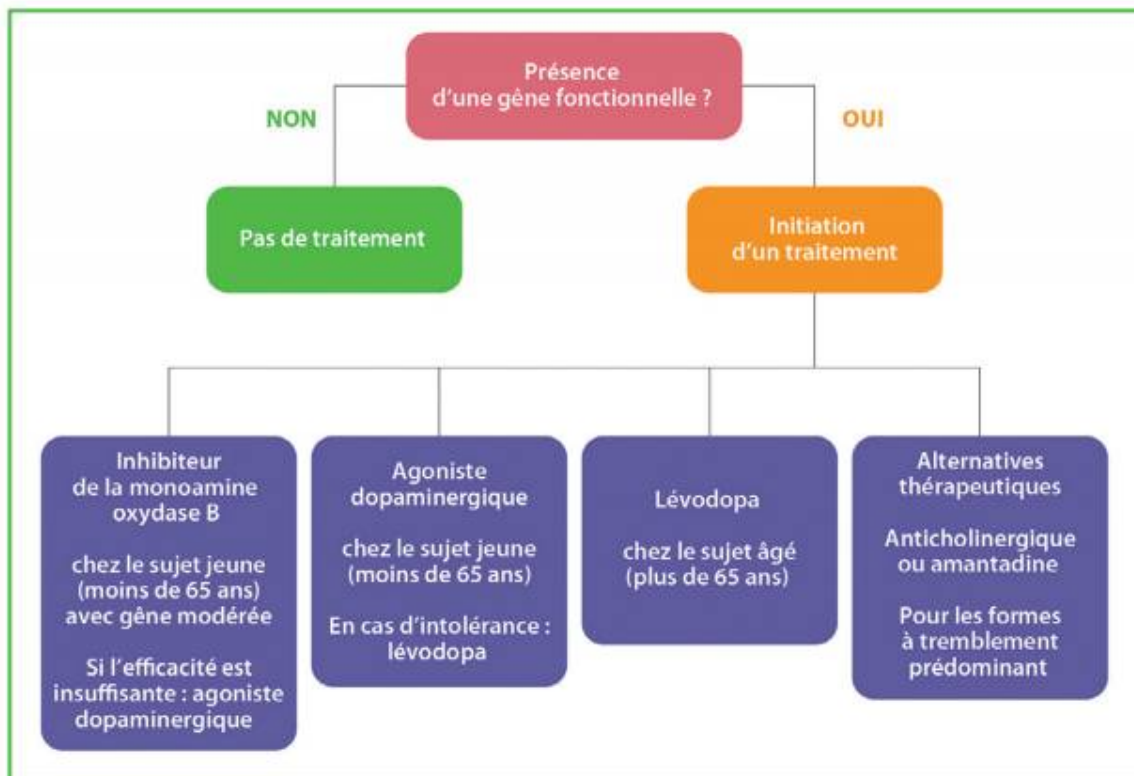


Figure 40: Traitement médicamenteux des troubles moteurs à la phase initiale de la MP [213].

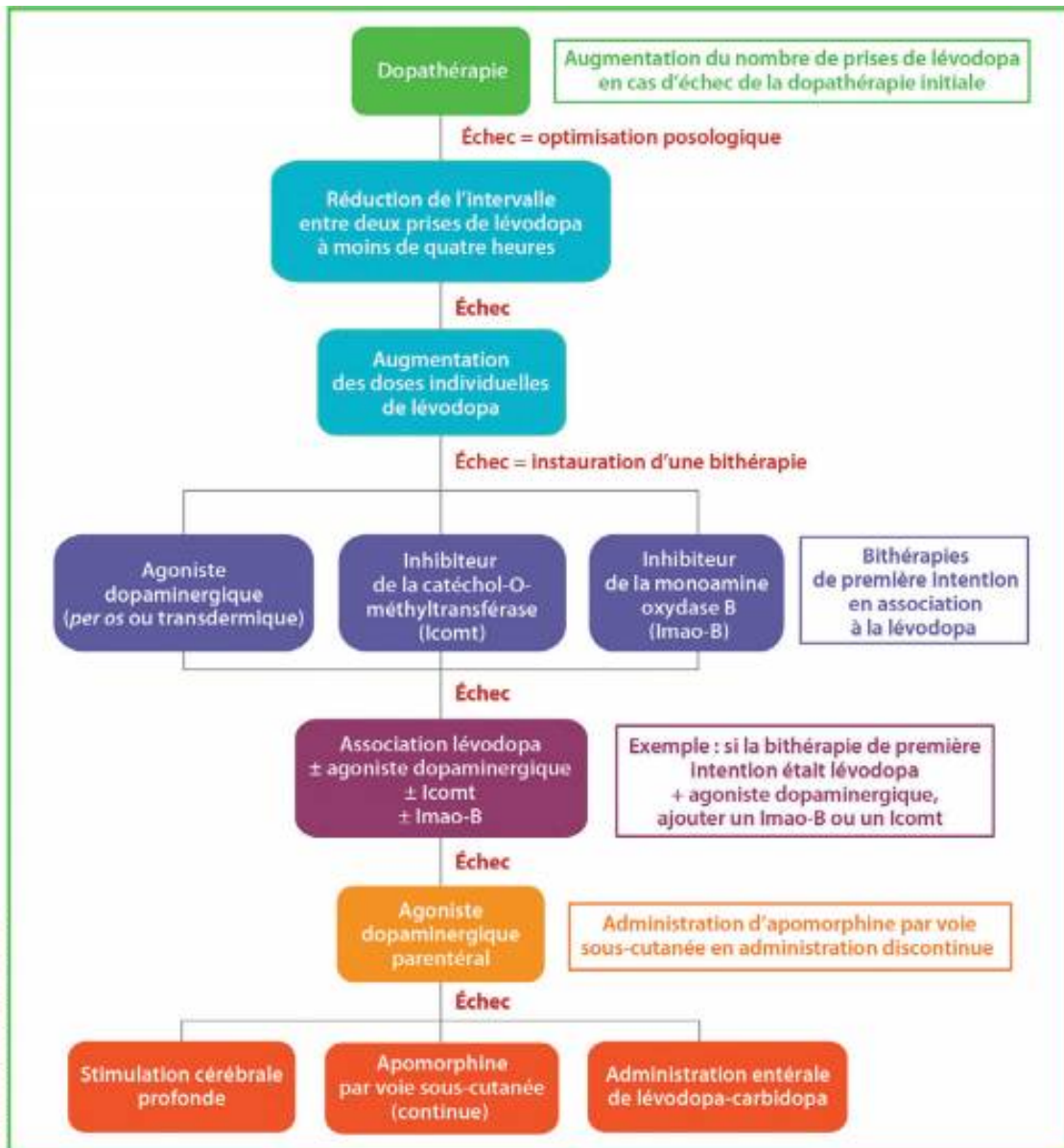


Figure 41: Stratégie thérapeutique des troubles moteurs à la phase avancée de la MP [213].

1.2 Traitement des signes non moteurs

Le donépézil et la rivastigmine (inhibiteurs de la cholinestérase) et la mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA) apportent un bénéfice modeste chez les patients atteints de démence associée à la MP. Les hallucinations, souvent associées à la démence liée à la MP et/ou déclenchées par les médicaments antiparkinsoniens, s'améliorent généralement avec les antipsychotiques atypiques (clozapine ou quétiapine) qui contrairement aux autres antipsychotiques (bloqueurs des récepteurs de la dopamine) présentent un risque relativement faible d'exacerber le parkinsonisme. La pimavansérine (comprimé de 10 mg ou de gélule de 34 mg), un agoniste inverse de la sérotonine, non dopaminergique et sélectif, présentant une forte affinité pour le récepteur 5-HT_{2A}, a été récemment approuvée par la FDA en 2016 pour le traitement des hallucinations et des délires associés à la MP [214].

Les inhibiteurs de la cholinestérase, en plus d'améliorer la fonction cognitive, peuvent réduire les hallucinations, améliorer la stabilité posturale et pourraient même réduire la fréquence des chutes chez certains patients [215]. Les troubles du sommeil doivent être traités par des stratégies visant à améliorer l'hygiène du sommeil et, si nécessaire, par des hypnotiques, de la mélatonine, des antidépresseurs (tricycliques, mirtazapine, trazodone), de la quétiapine ou un traitement dopaminergique nocturne [216]. La somnolence diurne excessive peut répondre au méthylphénidate, au modafinil ou à l'armodafinil.

L'hypotension orthostatique peut être prise en charge de façon conservatrice par une supplémentation en sel et le rajout si besoin de la fludrocortisone, de la midodrine ou de la droxidopa. Les médicaments urologiques, comme le mirabegron et les injections de toxine botulique dans la paroi de la vessie peuvent améliorer le dysfonctionnement vésical. Des changements de régime alimentaire ainsi que des médicaments tels que le linaclotide et le lubiprostone peuvent améliorer la constipation [217].

Tableau 9: Résumé des principales thérapeutiques symptomatiques face à un SNM [169].

Symptômes	Thérapeutiques
Hypotension orthostatique	Mesures non médicamenteuses (hydratation, bas de compression, lever progressif...) Midodrine Fludrocortisone
Troubles urinaires	Droxidopa Anticholinergiques ne passant pas la barrière hémato-encéphalique (solifénacine, fostérodine, chlorure de tropsium) Alpha-bloquants (alfluzosine, tamsulosine...) Toxine botulique intra-vésicale
Troubles érectiles	Inhibiteurs de la phosphodiesterase V (sildénafil, tadalafil...)
Hypersialorrhée	Scopolamine en patch Collyres atropiniques en sublingual Toxine botulique dans les glandes salivaires
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (exercice, hydratation, changements alimentaires...) Laxatifs
Nausées, gastroparésie	Dompéridone
Troubles de la déglutition	Prise en charge orthophonique Prise en charge des éventuelles anomalies dentaires Adaptation de la texture des aliments Eau gazeuse ou épaissie Gastrostomie
Syndromes anxiodépressifs	Soutien psychologique Anxiolytiques au coup par coup Antidépresseurs
Douleurs	Exercice physique Kinésithérapie Antalgiques usuels de palier I ou II Antidépresseurs ou antiépileptiques (si neuropathique)
Troubles du sommeil	Mesures d'hygiène (siestes courtes, horaires fixes d'endormissement...) Mélatonine (si troubles du comportement en sommeil paradoxal) Clonazepam

2) Thérapies assistées par dispositif médical

Le traitement de 2^{ème} ligne de la MP comprend la SCP et les pompes continues, soit à apomorphine en sous cutanée soit à LD en intrajéjunal. Ces dispositifs médicaux sont indiqués aux stades avancés de la maladie lorsque le traitement médical devient inefficace pour soulager le malade. Leurs avantages principaux est le maintien d'un niveau plasmatique stable en dopamine intracérébrale par rapport à la forme orale de LD. En 2018, des critères strictes de sélection (« delphi criteria ») ont été préconisés afin d'homogénéiser de part le monde la sélection des patients. Ainsi la présence au minimum d'une prise de LD 5x/j, de symptômes du off 2h/j et de dyskinésies gênantes d'1h/j est une indication à une thérapeutique de 2^{ème} intention. Il n'y a pas de critères définitifs pour le choix du type de dispositif. Cette décision dépend de l'âge du patient, de la sévérité des complications motrices, de la présence ou non de troubles cognitifs ou dépressifs, de la préférence du malade, de l'expérience et des possibilités matérielles de l'équipe soignante [218].

2.1 Stimulation cérébrale profonde (SCP)

La SCP, chirurgie fonctionnelle réversible, a connu un essor considérable depuis sa 1^{ère} mise en œuvre en 1993 par l'équipe française dirigée par le Pr Benabid. Elle a supplanté la chirurgie lésionnelle (thalamothomie, pallidotomie) auparavant pratiquée de manière unilatérale étant donné la survenue d'effets secondaires assez sévères. La SCP nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant neurochirurgiens, neurologues, anesthésistes, neuroradiologues, neurophysiologistes, psychiatres et neuropsychologues. Plus de 120000 patients parkinsoniens sont implantés à travers le monde [219]. La SCP est basée sur l'utilisation d'un courant électrique direct chronique à haute fréquence sur une cible qui, selon les caractéristiques cliniques, peut être le NST la cible la plus utilisée dans la MP), le GPi ou le thalamus. Le mécanisme d'action de la SCP semble reposer à la fois sur des effets excitateurs et inhibiteurs. Une hypothèse actuelle est que la SCP exercerait ses effets thérapeutiques en dissociant les signaux d'entrée et de sortie dans la cible stimulée et en perturbant le flux d'information anormal à travers la boucle ganglionnaire cortico-basale [220]. La SCP du NST est efficace pour réduire les symptômes moteurs, les complications motrices, certains SNM, les doses de médicaments antiparkinsoniens, diminuer le handicap et améliorer la qualité de vie. La SCP n'est pas efficace sur les symptômes axiaux dopa-

résistants. Des essais contrôlés randomisés ont montré que la SCP du NST était supérieure au traitement pharmacologique dans la réduction des complications motrices et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints de MP au stade avancée [221,222].

Différentes variables interagissent pour déterminer un résultat positif à la SCP: sélection des patients, procédure chirurgicale et placement des électrodes, réglage postopératoire des paramètres de stimulation et ajustement du traitement pharmacologique. La sélection minutieuse des patients est essentielle au succès de la SCP. Elle doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire expérimentée. Les aspects les plus importants à prendre en compte sont la durée de la maladie, l'âge, la réponse à la LD, le type et la gravité des symptômes qui sont dopa-résistants, les problèmes cognitifs et psychiatriques, les comorbidités et les résultats de l'IRM cérébrale [223]. Bien que la plupart des études aient été réalisées dans des cas de MP avancés, l'essai EARLYSTIM a suggéré que la SCP pourrait être utile chez les patients présentant une apparition récente de complications motrices induites par la LD [224].

Comme chaque intervention, il existe des complications à la SCP. Elles comprennent les événements indésirables suivants: per-opératoires (hématomes intracérébraux, confusion, embolie pulmonaire), liés au matériel (infection, dislocation ou fracture du matériel, érosion cutanée) et ceux liés à la stimulation (aggravation de la fonction cognitive, accès maniaque ou hypomaniaque, dépression, apathie, suicide, dysarthrie, freezing, prise de poids) [225]. Le suivi des patients traités par SCP est nécessaire et sera assuré par un neurologue expert afin d'ajuster les paramètres de stimulation, les traitements médicamenteux et détecter des complications ou des modifications du comportement. Le patient peut disposer d'un système de contrôle de son stimulateur afin de vérifier si nécessaire son bon fonctionnement. Après la stimulation, en cas de récurrence brutale ou rapide des symptômes, on évoquera un arrêt ou un dysfonctionnement du neurostimulateur. Si la symptomatologie parkinsonienne s'accroît, les paramètres de stimulation seront majorés [226].

Bien que l'efficacité des pompes est comparable à la SCP, cette dernière sera proposée chez un patient de moins de 70 ans sans troubles cognitifs ni psychiatriques et avec des dyskinésies et un état off très sévères [227].

2.2 Pompes continues

2.2.1 Pompe à apomorphine en sous cutanée

La pompe à apomorphine est d'utilisation facile. Elle est portée en bandoulière ou en ceinture abdominale, reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée (figure 42). Elle représente le dispositif le moins invasif. Elle permet de délivrer en permanence en sous-cutané une dose de maintenance d'apomorphine adapté pour chaque patient (4-7mg/j) auquel peut s'ajouter, une quantité supplémentaire en bolus en cas de blocage. Elle est habituellement branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Un ECG est obligatoire avant la mise en place de la pompe afin d'exclure un allongement de la durée de l'intervalle QT, une tachycardie et bradyarythmie, une fibrillation auriculaire et des contractions ventriculaires prématurées. La prise de dompéridone est nécessaire avant la mise en place de la pompe afin d'éviter les nausées, vomissements et hypotension orthostatique. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nodules sous-cutanés au site d'injection qui seront évités par la rotation des sites, une bonne hygiène, des massages locaux, l'utilisation de seringues en teflon et de concentrations plus faibles d'apomorphine. L'apparition d'hallucinations visuelles, de confusion et d'anémie hémolytique est possible. La pompe à apomorphine est indiquée chez tous les patients surtout en cas de contreindications à la SCP [228]. Certaines équipes cependant préfèrent étant donné sa simplicité la proposer en 1^{ère} intention avant la SCP et réserver la chirurgie aux cas ne s'améliorant pas sous ce traitement.



Figure 42: Accessoires de la pompe à apomorphine (à gauche) et pompe mise en place avec son cathéter en sous cutanée (à droite) [193].

2.2.2 Pompe intestinale à duodopa

L'utilisation de la LD associé à la carbidopa en suspension dans un gel pour administration intestinale (Duodopa) continue s'est avérée efficace pour atténuer les fluctuations motrices et les dyskinésies [229]. Cette technique a vu le jour en Suède en 1994. Elle n'est utilisée en France que depuis 2004 et aux USA depuis 2015. Une sonde gastro-duodénale est mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne pour une administration du gel directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable (figure 43). La duodopa est administrée en monothérapie et comporte 3 doses : une matinale en bolus (entre 100 et 200 mg de LD), une d'entretien continue (entre 40 et 120 mg/h) et une supplémentaire en bolus, administrée selon les besoins du patient (10 à 40 mg/j). Les complications liées au matériel sont fréquentes: déplacement, occlusion ou coudure de la sonde. Les infections locales autour de l'orifice de stomie, les péritonites chimiques liées à la diffusion du liquide gastrique dans la cavité abdominale par le biais de la stomie et les neuropathies par déficit en vitamine B6 et B12 sont possibles. La duodopa peut être proposée à tout âge. Elle est cependant vu le coût très élevée, globalement retenue chez un patient de plus de 70 ans avec ou sans troubles cognitifs [230].



Figure 43: Dispositif de perfusion intrajéjunale continue de gel intestinal de LD-carbidopa A : Pompe, B: cassette de Duodopa, C: tube de gastrostomie, D: sonde gastro-duodénale [231].

3) Gestion complémentaire

La gestion complémentaire désigne un groupe de thérapies ou de produits, autres que les thérapies classiques et bien acceptées, qui peuvent contribuer au traitement de la MP. La variété de la gestion alternative comprend principalement l'exercice, l'éducation, les groupes de soutien, l'orthophonie et la nutrition. Bien qu'elles ne ralentissent pas l'évolution de la MP, chacune d'entre elles offre des avantages pour certains aspects de la maladie et/ou traite de son impact pathophysiologique [232].

L'exercice régulier et la thérapie physique peuvent vraiment aider à atténuer certains des effets corporels de la MP, comme la rigidité des articulations et la posture fléchie. Les exercices visant à améliorer la souplesse, la force et l'équilibre doivent être privilégiés. Les patients peuvent acquérir un sentiment de contrôle sur certaines composantes de la maladie [233].

L'éducation du patient, de la famille et des soignants est importante et indispensable dans le cas d'une maladie neurologique chronique progressive. Certains programmes ont été élaborés à cet effet notamment pour des maladies neurologiques spécifiques comme la MP [234].

Les groupes de soutien sont utilisés très efficacement par de nombreux patients atteints de maladies chroniques dont la MP. Les groupes de soutien permettent de discuter des préoccupations émotionnelles et psychologiques des patients et de leurs soignants. Il faut faire preuve de prudence dans la mise en place des groupes de soutien. Certains patients nouvellement diagnostiqués peuvent avoir du mal à voir d'autres personnes qui ont progressé davantage en terme de détérioration [235].

L'orthophonie peut être très utile pour traiter les dysfonctionnements de la phonation associés à la MP [235].

Une consultation nutritionnelle peut avoir un impact positif sur la progression des affections associées à la MP. Aucun régime spécifique n'est un "régime de MP" ou ne modifie son évolution. Cependant, les interventions diététiques peuvent traiter des problèmes spécifiques gênants tels que la constipation (inclure une quantité élevée de fibres et une bonne

hydratation) et le ralentissement de la vidange gastrique (éviter les gros repas riches en graisses). Un bon conseil en nutrition peut aider à compenser la perte de poids et le manque d'appétit [236].

Le Tai Chi, un exercice traditionnel chinois combinant une respiration profonde et des mouvements lents, s'est avéré efficace pour réduire les troubles de l'équilibre et les chutes [237]. Selon une méta-analyse récente, le Tai Chi a des effets positifs sur la fonction motrice et l'équilibre, mais pas sur la vitesse de la marche, la longueur des pas et l'endurance de la marche [238].

II. TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS

A. DÉFINITION DES TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS (TCI)

Au cours des deux dernières décennies, un nombre croissant de caractéristiques non motrices ont été reconnues dans la MP, y compris plusieurs symptômes neuropsychiatriques : déclin cognitif, psychose, dépression et symptômes comportementaux tels que les troubles du contrôle des impulsions (TCI) [239].

Le terme TCI englobe un groupe de troubles psychiatriques qui impliquent des comportements agréables, répétitifs et compulsifs. Selon la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-IV), les TCI sont définis comme des troubles perturbateurs du contrôle des impulsions et de conduite et impliquant des problèmes de maîtrise des émotions et des comportements [240].

En nosologie psychiatrique, pour être considérés comme un trouble, ces comportements et les symptômes associés doivent interférer dans les principaux domaines du fonctionnement de la vie, y compris les activités de la vie quotidienne, les relations interpersonnelles et le fonctionnement socioprofessionnel. Dans les TCI, la nature répétitive, excessive et compulsive de ces comportements peut être débilitante [241].

Parmi les critères importants de définition de ces troubles [242] :

- L'incapacité à résister à une impulsion d'accomplir un acte qui est nuisible à l'individu ou à autrui
- Un sentiment d'excitation ou de tension croissant avant de commettre ou d'entreprendre l'acte
- Un sentiment de plaisir, de gratification ou de libération de la tension au moment de commettre l'acte.

Les TCI comprennent [243] le jeu pathologique (JP), les achats pathologiques (AP), l'hypersexualité (HS) et l'alimentation compulsive (AC). D'autres comportements impulsifs apparentés sont décrits et incluent (figure 44) :

- Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), qui est un état d'addiction aux médicaments au cours duquel les patients prennent de leur propre initiative des quantités excessives de médicaments de courte durée d'action (lévodopa, apomorphine sous cutanée) afin de maintenir un état « on » permanent.
- Le punding, qui englobe des comportements répétés, sans but, stéréotypés tels que collecter, arranger, démonter des objets au détriment de l'activité quotidienne normale.
- Le hobbyisme, considéré comme un comportement répétitif de haut niveau avec l'exercice excessif des activités sportives, artistiques et l'utilisation à outrance d'internet.
- « walkabout » ou déambulations qualifiées d'errance excessive et sans but.
- La thésaurisation c'est-à-dire l'acquisition et l'accumulation d'un grand nombre d'articles ayant peu ou pas de valeur objective, conduisant parfois à des conditions de vie dangereuses ou insalubres.

Les TCI sont à distinguer des troubles obsessionnels compulsifs (TOC). En effet, les TOC visent à soulager le stress et à réduire et prévenir l'anxiété (renforcement négatif), tandis que les TCI et les troubles liés à la consommation de substances visent la gratification et le plaisir (renforcement positif) [244].

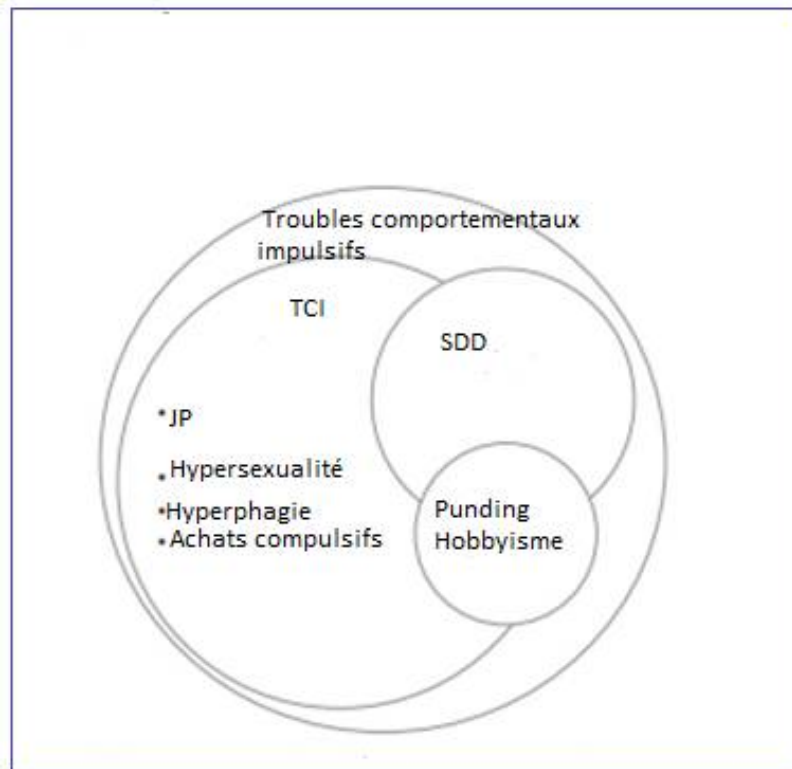


Figure 44: Définition des troubles du contrôle des impulsions [243].

Les TCI sont de plus en plus reconnus comme une cause de handicap à long terme, qui détériore la qualité de vie et est une source de détresse pour les patients et les soignants [245]. Généralement ils sont sous-diagnostiqués parce qu'ils ne sont pas signalés spontanément par les patients, en raison de la gêne ou de l'ignorance que ces symptômes peuvent être liés à la MP et à son traitement [246].

B.EPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES TCI AU COURS DE LA MP

Les TCI sont plus fréquents chez les parkinsoniens que dans la population générale [247]. La prévalence chez les patients traités est de 14% [248], l'incidence cumulée à 5 ans est de 46% et l'incidence annuelle de 10% [249]. Bien qu'il soit actuellement reconnu que les AD soient à l'origine de nombreuses TCI, les médicaments seuls ne représentent pas la seule cause. En effet un large éventail de facteurs modifiables et non modifiables des facteurs de modifiables et non modifiables a été décrit comme étant lié aux TCI. Ces facteurs non dopaminergiques contribuent de manière significative à la variabilité du risque de ces troubles [250].

1) Données démographiques

1.1 Genre et TCI

En général, les hommes sont proportionnellement plus nombreux que les femmes à être dépistés positifs aux TCI [251]. Une vaste étude sur la MP menée dans 32 sites en Italie a révélé que 223 (32,5 %) des 686 hommes et 83 (21,7 %) des 383 femmes ont été dépistés positifs pour les TCI [252]. L'étude DOMINION portant sur 3090 patients atteints de la MP a révélé que les hommes représentaient environ 64 % des patients atteints de TCI, bien que la prévalence des sous-types des TCI était cependant variable selon le sexe [248]. Il est difficile de déterminer si le sexe est un facteur de risque décisif pour les TCI dans la MP, ou si la prévalence plus élevée notée chez les hommes était plutôt due à la démographie globale de la population de MP, qui est à prédominance masculine [253]. Des différences entre les sexes existent lors de l'examen des sous-types de TCI. Ainsi, les hommes semblent avoir un risque accru de développer un comportement sexuel compulsif [254], alors que les femmes souffrent d'AC et AP, ce qui indique que des facteurs biologiques et sociaux peuvent influencer l'expression des TCI [248]. Par ailleurs, un nombre limité d'études suggère que le JP, le hobbysme et le punding seraient plus fréquents chez les hommes atteints de MP [255, 256].

1.2 Âge et durée de la maladie

Les patients jeunes atteints de MP ont un risque accru de développer des TCI [248,251,257]. Ceux ayant des TCI sont aussi généralement plus jeunes au début de la maladie et au moment du diagnostic [251,257]. Par conséquent, les personnes ayant une MP précoce avec une durée d'évolution plus longue ont un risque plus élevé de développer des TCI au cours de leurs vies car ils sont plus exposés aux médicaments dopaminergiques [257,258].

1.3 Pays de résidence

Les différences culturelles et environnementales peuvent affecter à la fois l'incidence et le type de TCI [254,259]. La prévalence varie considérablement selon les pays (figure 45). En effet, dans l'étude DOMINION, les TCI étaient plus communs aux États-Unis (US) par rapport au Canada, avec des achats et JP plus souvent signalés par les patients américains [248]. Ceci est expliqué par la plus grande accessibilité des casinos et centres commerciaux aux États-Unis qu'au Canada. En Asie, des pays tels que la Chine, Taïwan et la Corée du Sud ont par contre une prévalence plus faible [260,259,261], tandis que l'Inde a une prévalence particulièrement élevée estimée à 31,6 % [262]. En Europe, la prévalence varie de 14,9 % à 39% [257, 263,264]. Une étude finlandaise a révélé que la prévalence du JP chez les patients parkinsoniens était sept fois plus élevée que dans la population générale finlandaise [460]. Une autre étude espagnole incluant des malades avec MP à un stade précoce a suggéré que l'utilisation des nouvelles technologies chez les populations jeunes contribuerait à des taux plus élevés d'hobbyisme [254].

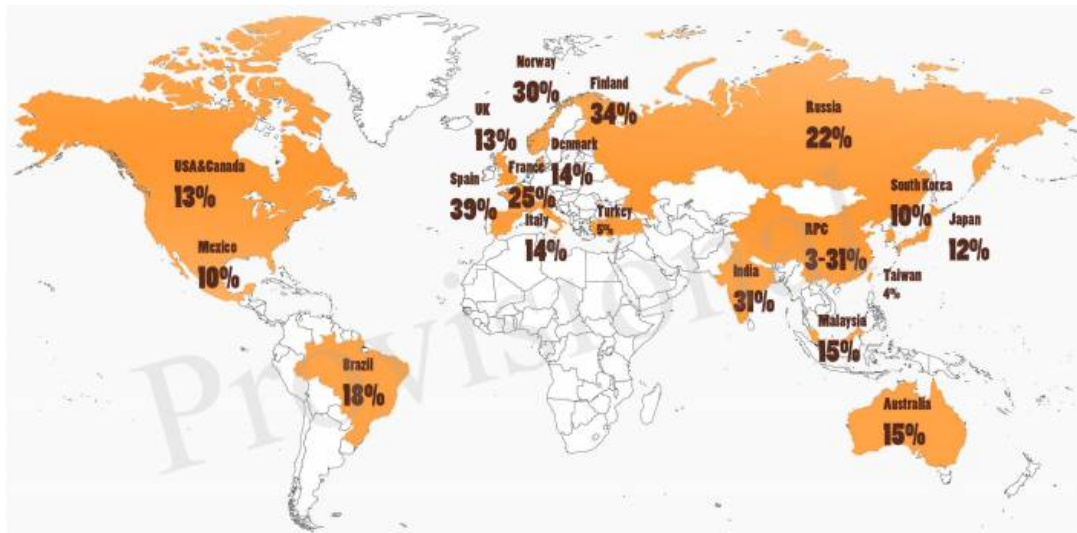


Figure 45: Répartition mondiale de la prévalence des TCI chez les patients parkinsoniens [250].

2) Rôle des médicaments dopaminergiques et de la SCP

2.1 Médicaments dopaminergiques

L'association entre médicaments dopaminergiques et TCI est la plus documentée de toutes les associations. De nombreuses études ont observé qu'une présence élevée de dopamine intracérébrale, par le biais soit des AD ou de la LD, augmentait le risque de développer des TCI [252,254]. Le traitement à la dopamine a été associé à un risque sept fois plus élevé de TCI dans une étude portant sur des patients atteints de MP à début précoce [254]. Quelques études de cas ont montré que les IMAO induisaient une HS et un JP [265]. Le rôle des IMAO dans les TCI est attribué à leur effet sur la plasticité comportementale et les traits de personnalité tels que l'impulsivité et l'agressivité [266].

Dans l'étude de Voon et al, les TCI ne sont statistiquement présents que lorsque la dose journalière équivalente totale de lévodopa (LEDD) inclut une combinaison d'AD et de LD [267]. De nombreux rapports ont montré des différences entre les médicaments dopaminergiques à longue durée d'action (voie orale/transdermique ou par le biais d'une pompe) et ceux à courte durée d'action (voie orale, apomorphine injectable) [268]. En effet, ces derniers ont un risque plus élevé de TCI comparativement à ceux à longue durée d'action en raison de la pharmacocinétique de la dopamine non continue induisant une libération pulsatile à l'origine d'une aggravation des TCI [269].

Les personnes atteintes du syndrome des jambes sans repos (SJSR) traitées par des AD présentent des taux de TCI plus faibles que les patients atteints de la MP [263] ce qui implique que certains facteurs de susceptibilité sont probablement en jeu chez les patients parkinsoniens.

2.2 SCP

La relation entre SCP et TCI est complexe avec des données contradictoires. La majorité des études ont observé un bénéfice évident. Une aggravation ou l'absence de changement des TCI a été également notée [270,275] La SCP peut améliorer indirectement les TCI en raison de la réduction marquée des médicaments dopaminergiques dû à l'effet bénéfique de la chirurgie sur les symptômes moteurs de la MP [271, 272, 273, 276]. Les cas de TCI survenant après SCP sont expliqués par la diffusion de la stimulation à la partie limbique du NST. La position de l'électrode et les configurations du contact actif varient considérablement d'un sujet à l'autre et jouent donc un rôle important dans l'apparition de ces TCI post-opératoires [274,277].

3) Pré morbidités et comorbidités

3.1 Alcool et tabagisme

La tendance au tabagisme est un facteur de risque important des TCI. Différentes études ont montré que les patients étaient plus susceptibles d'être des anciens fumeurs [248,267]. Les patients atteints de MP souffrant de TCI sont également plus susceptibles de consommer régulièrement de l'alcool [260].

3.2 Traits de personnalité

Les sujets avec TCI ont une personnalité antérieure particulière. En effet, ils présentent une impulsivité plus marquée qui conditionne la gravité ultérieure de ces troubles [278]. Ils ont aussi tendance à la recherche de nouveauté compte tenu de la corrélation de cette dernière avec l'impulsivité [267,279] et de son apparition après le traitement dopaminergique [280]. Ces patients sont plus susceptibles donc de choisir de nouvelles thérapies et sont plus attirés par les nouveaux stimuli [279].

Les plus grandes différences de traits de personnalité apparaissent lors de l'étude des sous-types de TCI. Dans une série récente, une association entre HS et jalousie délirante a été observée [281]. Les malades ont également tendance à avoir une personnalité schizoïde, un névrosisme plus élevé, une plus faible agréabilité ainsi que des idées paranoïaques plus fréquentes [252, 272,282].

3.3 Histoire familiale

Les patients ayant des antécédents familiaux d'impulsivité sont plus susceptibles de développer des addictions [283]. Il est difficile de déterminer si cela est dû à des facteurs génétiques qui affectent les voies neuronales liées à l'impulsivité ou à l'environnement familial.

4) Facteurs de risque génétiques

Les connaissances actuelles sur les facteurs de risque génétiques sont limitées. Les études sur le comportement impulsif chez les patients non souffrant de MP indiquent une implication d'un polymorphisme du gène du récepteur D2 (DRD2) dans l'abus de drogues, l'AC, le tabagisme et le JP [284]. La présence d'une base de 48 polymorphismes de la répétition par paire dans le gène du récepteur D4 (DRD4) est également associée au JP [285, 286].

Une étude menée sur 404 patients atteints de MP et 559 témoins sains [287] a démontré que les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) dans le gène DRD3 et GRIN2B conféraient un risque accru de TCI. L'allèle A de la substitution DRD3 p.S9G était plus fréquente chez les patients atteints de TCI que chez les autres patients parkinsoniens sans TCI, tout comme l'allèle C du GRIN2B c.366C>G polymorphisme [287]. L'allèle A de la substitution DRD3 p.S9G a été associée aux TCI, à l'abus d'alcool et à la schizophrénie. Le GRIN est un récepteur NMDA du glutamate ayant une sous-unité de type 2B principalement exprimée dans le striatum. Le glutamate est crucial dans la transition entre l'apprentissage de la récompense et les comportements répétitifs dans la toxicomanie. Le niveau de glutamate dans le noyau accumbens semble servir de médiateur au comportement de recherche de récompense [288,289].

5) Autres facteurs de risque de TCI

La dépression prédispose au développement de TCI dans la MP. Ce risque est amplifié par les AD qui doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients dépressifs atteints de MP [290].

Le fait d'être célibataire, d'avoir reçu une éducation plus formelle, semblent avoir une influence désavantageuse [248]. Des antécédents familiaux de troubles bipolaires [291] et d'apathie chez le malade [292] ont en outre été signalés comme facteurs de risque potentiels.

Les TCSP sont également associés à un risque accru de développer des symptômes de TCI dans la MP [293].

Tableau 10: Principaux facteurs de risque de TCI au cours de la MP [294] :

Médicaments dopaminergiques : <ul style="list-style-type: none">➤ Agonistes dopaminergiques➤ Lévodopa
Facteurs de risque lié à la maladie : <ul style="list-style-type: none">➤ Age plus jeune au début➤ Trouble cognitif lié à la maladie de Parkinson
Autres facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none">➤ Troubles du contrôle des impulsions avant la maladie de Parkinson➤ Sexe masculin➤ Profil de personnalité caractérisé par l'impulsivité et la recherche de la nouveauté➤ Antécédents familiaux de troubles liés à la consommation d'alcool ou de jeu➤ Antécédents personnels de troubles liés à la consommation d'alcool➤ Antécédents personnels de toxicomanie ou de troubles bipolaires➤ Tabagisme➤ Célibat
Facteurs de risque génétiques <ul style="list-style-type: none">➤ Polymorphisme du gène du récepteur D2 (DRD2)*➤ Polymorphismes répétés de 48bp du gène du récepteur D4 (DRD4)**➤ GRIN2B c.366 >G➤ DRD3 p.S9G

* Étudié chez des patients ne souffrant pas de la maladie de Parkinson ; facteur de risque d'abus de drogues, d'alimentation compulsive, de tabagisme et de jeu pathologique.

** Étudié chez des patients non parkinsoniens, facteur de risque pour le jeu pathologique.

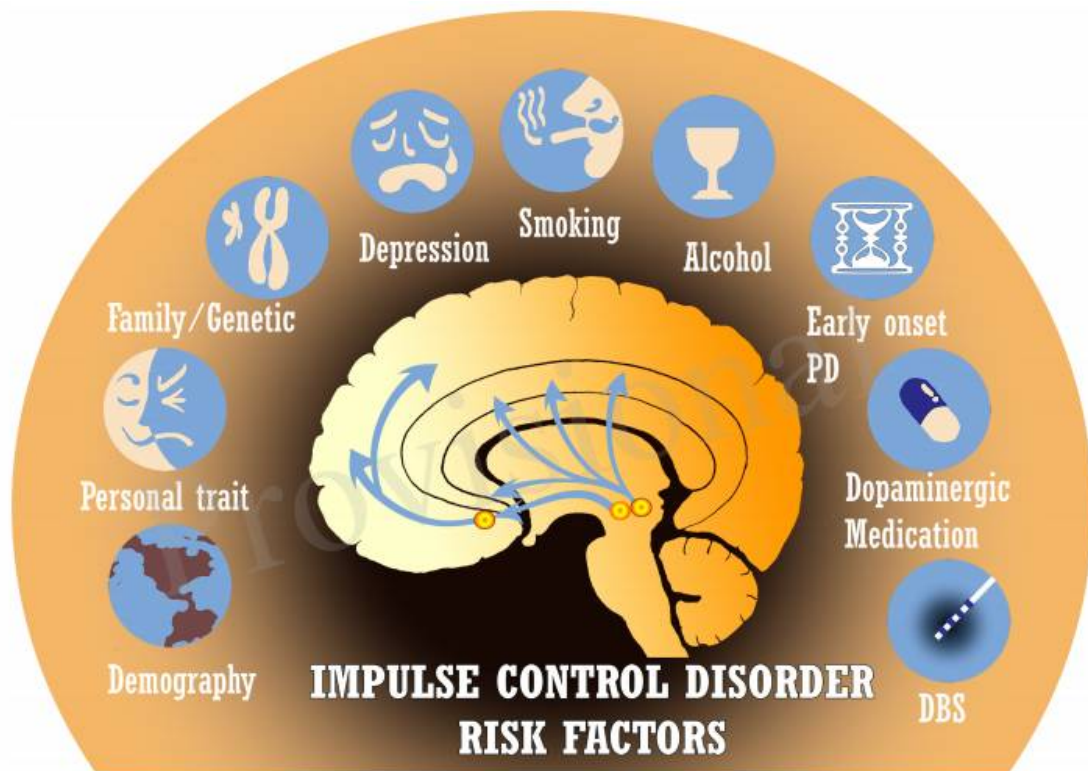


Figure 46: Différents facteurs de risque de TCI au cours de la MP [250].

Il existe de nombreux facteurs de risque établis pour les TCI dans la MP notamment les données démographiques, certains traits de personnalité, la prédisposition génétique, la dépression, la consommation de tabac/alcool, l'âge d'apparition de la maladie, les médicaments dopaminergiques et la stimulation cérébrale profonde (SCP).

C. PHYSIOPATHOLOGIE DES TCI

La pathophysiologie des TCI dans la MP est loin d'être complètement élucidée. Deux circuits dopaminergiques importants sont impliqués : la voie mésolimbique et la voie mésocorticale [295].

1) Mécanismes impliqués dans les TCI au cours de la MP

Les TCI résultent probablement d'interactions complexes entre les médicaments utilisés et des facteurs pharmacologiques et non pharmacologiques prédisposants [296]. Un état hyperdopaminergique sous-jacent a été suggéré comme cause de TCI chez les patients atteints de la MP (figure 47) [297].

Le substrat anatomique semble être similaire à celui de la dépendance chimique, liée à des anomalies dans le système de récompense impliquant les voies dopaminergiques striatales ventrales. Une libération accrue de dopamine endogène et une densité potentiellement réduite des récepteurs D2/D3 sont des caractéristiques des TCI. Le traitement dopaminergique peut provoquer une hyperstimulation du striatum ventral relativement préservé, entraînant un manque de contrôle du système de perception de la récompense. De plus, par ses connexions avec le noyau accumbens, l'amygdale et le noyau subthalamique ventromédial hyperactif peuvent induire des symptômes de TCI chez les patients atteints de MP. L'administration répétée de LD augmente la fréquence de décharges des neurones dopaminergiques. Bien que la LD augmente l'activité de ces neurones, la libération de dopamine limite également la capacité du système à répondre à de nouveaux stimuli pharmacologiques. L'administration répétée d'AD augmente aussi la fréquence de décharges des neurones dans la zone tegmentale ventrale par une méthode analogue à l'effet de l'administration répétée de LD sur la SN. Le système commence donc à présenter une réponse excessive aux stimuli, ce qui entraîne une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques (hypothèse de surdosage).

L'activation anormale préférentielle des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 abondants dans le striatum ventral par les AD augmente l'activité de cette structure lors de l'anticipation de la récompense. Il y aura également une réduction de l'interaction avec le cortex préfrontal, diminuant ainsi le traitement de la valeur de la récompense et empêchant le renforcement des perceptions des effets négatifs. La stimulation continue de l'hippocampe fait que les individus persévèrent dans des comportements impulsifs [296 ,247].

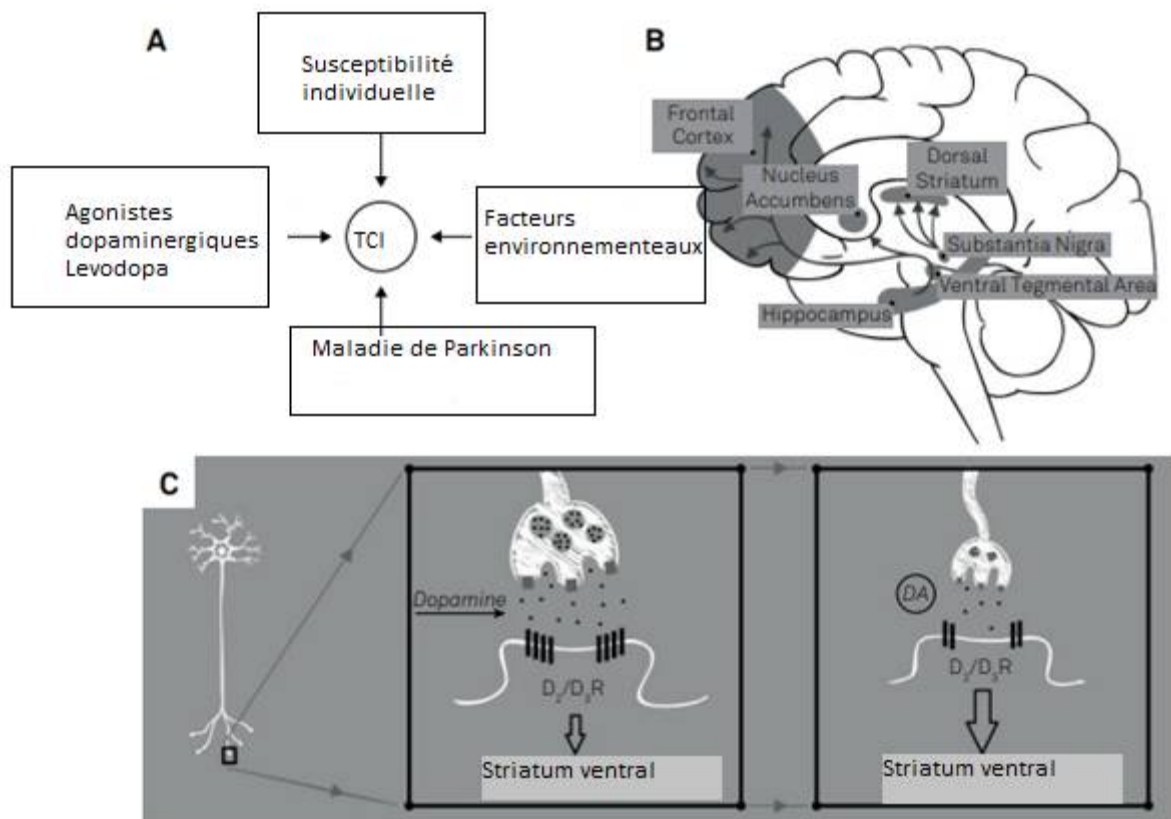


Figure 47: Pathophysiologie hypothétique du trouble du contrôle des impulsions (TCl) dans la MP [297].

A : Le TCl résulte très probablement d'interactions complexes entre des médicaments dopaminergiques, des prédispositions individuelles et des facteurs environnementaux. B : Voies mésocorticolimbiques. Les projections de dopamine vers le striatum ventral sont relativement épargnées par rapport aux projections vers le striatum dorsal. Les médicaments dopaminergiques surstimulent les récepteurs D2/D3 postsynaptiques qui sont abondants dans le striatum ventral, augmentant l'activité des zones cérébrales correspondantes liées à la récompense et réduisant l'interaction avec le cortex préfrontal, diminuant ainsi le traitement de la valeur de la récompense et empêchant le renforcement des perceptions des effets négatifs. La stimulation continue de l'hippocampe fait que les individus persévèrent dans des comportements impulsifs. C : La dénervation en dopamine, et la densité potentiellement réduite des récepteurs D2/D3, induisent une sensibilité accrue des récepteurs à la dopamine endogène et exogène.

2) Les théories de l'addiction et des impulsions

2.1 Théories du plaisir

Les drogues agissent comme des récompenses [298] parce qu'elles induisent une sorte de plaisir, effet recherché par les consommateurs compulsifs de drogues.

Chez les patients atteints de MP, un dosage aigu de LD peut entraîner une légère augmentation du "bonheur" et de l'humeur positive", qui peut s'accroître avec des doses croissantes [299]. De nombreux utilisateurs compulsifs de médicaments dopaminergiques font état de sentiments d'euphorie et de joie à la dose maximale. Les théories du plaisir de la dépendance ne sont pas parfaitement élucidées [300,301]. Cette théorie est cependant mise en doute par plusieurs arguments :

- La consommation d'une importante quantité de traitements dopaminergiques provoque des effets désagréables.
- Si toutes les drogues utilisées de manière compulsive activent les systèmes dopaminergiques notamment le noyau accumbens, et si l'utilisation de ces drogues est motivée par le plaisir, alors la destruction des neurones dopaminergiques devrait abolir le plaisir, ce qui n'est pas le cas [298].

Berridge et ses collègues ont étudié le rôle de la dopamine dans la médiation du plaisir. Contrairement à l'hypothèse de l'hédonisme, la déplétion quasi totale de la dopamine induite par les neurotoxines ne diminue pas les expressions faciales de plaisir aux goûts sucrés (expériences menées chez le rat), même si elle abolit la motivation à manger. Ainsi, même si le "plaisir" éprouvé par les toxicomanes est inconscient, il n'est pas le même que le plaisir sensoriel éprouvé en mangeant, par exemple, des aliments sucrés. Chez l'être humain, le blocage dopaminergique diminue le « wanting » de drogue déclaré par l'intéressé mais pas le « liking » de la drogue [302].

Il est peut-être encore possible de défendre une théorie de la dépendance au plaisir, si l'on admet qu'il peut y avoir différents types de plaisir et que tous les plaisirs ne sont pas des plaisirs sensoriels [303].

2.2 Dysrégulation homéostatique hédonique (DHH)

C'est la théorie la plus souvent avancée pour justifier le SDD. L'idée est que les toxicomanes sont motivés à prendre de la drogue non seulement pour le plaisir, mais aussi et peut-être surtout pour éviter des symptômes de sevrage désagréables liés au manque.

La théorie « des processus opposants » [304] propose que des doses agréables d'une drogue activent un processus "A" dose-dépendant dans les circuits de récompense du cerveau, qui à son tour déclenche l'activation d'un processus "B" opposé désagréable, et qui sert à rétablir l'homéostasie [300, 304]. Le processus "A" provoque l'euphorie. Le processus "B" se manifeste initialement par une diminution de l'euphorie après le pic initial. La consommation de drogue activerait un circuit de l'euphorie dose-dépendant A dans le circuit de la récompense et désactive un circuit B, opposé, circuit du déplaisir secondaire au pic d'euphorie.

Avec l'usage répété de drogues, le processus "B" se renforce et se manifeste par une tolérance à l'euphorie. Le syndrome de manque apparaît quand l'effet de la drogue se dissipe et que le circuit B se manifeste plus que le A, qu'il tend à devenir plus long et plus important à la moindre dose de drogue consommée. Cependant, après une longue période d'abstinence, les circuits reprennent peu à peu leur formation d'origine et l'addiction disparaît [300,304].

Le modèle de dysrégulation hédonique homéostatique de Koob et Le Moal diffère du précédent. C'est une variante basée sur l'adaptation allostatique, plutôt qu'homéostatique. La DHH définit la dépendance comme la présence d'un état émotionnel désagréable de dysphorie, d'irritabilité et d'anxiété pendant l'abstinence [305]. Avec la prise répétée de drogue, le processus "B" ne revient pas à la ligne homéostatique normale de base, ce qui entraîne un état allostatique. Cet état désagréable de perte du plaisir reflète une diminution des niveaux de plaisir de base associée à une réduction de la fonction de la dopamine. Une augmentation de la consommation de drogue est alors nécessaire pour compenser le changement du niveau de récompense de base [306]. Certains patients parkinsoniens ont une baisse excessive de l'activité dopaminergique du circuit de la récompense, ce qui, selon la DHH, les rend plus sensibles à l'addiction aux traitements.

2.3 Théorie de l'habitude

La théorie de l'habitude est une approche récente de la dépendance qui minimise la part des émotions et met davantage l'accent sur les mécanismes d'apprentissage [307].

Une habitude est une action automatique dans une situation donnée, sans référence directe au but de cette action. Les modèles d'habitude partent du principe que, même si au départ, il s'agit d'une action orientée vers un but (recherche de drogues sur la base de la connaissance du plaisir qu'elles procurent), il y a une progression vers une forme de comportement automatique dans laquelle le contrôle volontaire de la consommation de drogues est perdu [307,308]. Cette progression d'un but orienté vers une habitude est favorisée par la stimulation pulsatile du striatum dorsolatéral induite par la LD. C'est pourquoi une SCP réduisant cette stimulation pulsatile ou une subthalamotomie atténue la dépendance aux traitements.

La théorie des habitudes fournit une bonne explication du comportement stéréotypé observé au cours du punding. Ces comportements stéréotypés comprennent des routines prépotentes et habituelles (par exemple, le toilettage), homologues aux réponses stéréotypées complexes observées chez les rats pendant les états hyperdopaminergiques [309]. De fortes habitudes de réponse au stimulus forment la base de ces activités de routine. Les stéréotypes représentent l'aboutissement d'un processus continu de stimulation psychomotrice et de compétition comportementale. Les stéréotypes se développent à partir d'habitudes prépotentes, idiosyncrasiques, en fonction de l'histoire de vie individuelle (par exemple, les employés de bureau mélangent les papiers de manière stéréotypée, une couturière collectionne et range les boutons de manière stéréotypée). Les individus deviennent incapables de contrôler les mécanismes automatiques de sélection de la réponse au stimulus (c'est-à-dire que les stéréotypes sont sans objet et qu'il y a une dissociation entre la connaissance et le comportement) [310,311].

2.4 Théorie de la sensibilisation incitative

Selon la théorie de la sensibilisation incitative de Robinson et Berridge l'usage compulsif de drogues résulte de neuroadaptations progressives et persistantes induites dans les projections dopaminergiques liés au noyau accumbens [300,301]. Ces neuroadaptations incluent un changement durable dans la neurotransmission dopaminergique/GABAergique et des voies de signalisation intracellulaires activées par ces neurotransmetteurs ainsi qu'une modification persistante dans la structure physique des neurones eux-mêmes [312]. Les systèmes sensibilisés, selon cette théorie, servent de médiateur pour une sous-composante de la récompense appelée saillance incitative [302]. La saillance incitative n'est pas un état de faim. Il s'agit plutôt d'une composante de l'appétit normal qui, si elle est attribuée à des stimuli, les rend attrayants et "désirés" [300,301]. Ce "wanting" est tout à fait distinct du "liking" (plaisir sensoriel) [302]. Le processus de sensibilisation neuronale conduit finalement à une attribution excessive de la saveur incitative aux drogues et aux stimuli liés à la drogue, les rendant très attrayants et pathologiquement "désirés". Selon la théorie de la sensibilisation par incitation, le système qui provoque l'attribution de la saillance incitative peut produire une recherche de drogue non seulement en l'absence de plaisir subjectif mais aussi en l'absence de conscience du "vouloir" lui-même (c'est-à-dire qu'il peut agir comme un processus motivationnel inconscient) [301].

Les dyskinésies induites par le LD sont généralement considérées comme un phénomène de sensibilisation [313]. La sensibilisation locomotrice n'est observée que lorsque les médicaments sont administrés de façon intermittente. Elle est plus forte lorsque des doses élevées ou une augmentation rapide sont administrées [301]. Les dyskinésies sont couramment observées chez les personnes qui utilisent de façon compulsive les médicaments dopaminergiques. Les changements au niveau neuronal induits par la LD chronique impliquent principalement le striatum dorsolatéral [314]. Cependant, des données expérimentales ont démontré que l'administration répétée de LD déclenche une surexpression des récepteurs D3 de la dopamine dans l'accumbens (striatum ventral), qui est une neuroadaptation impliquée dans l'usage compulsif de drogues [315,316]. Les patients se donneront beaucoup de mal pour obtenir des médicaments, malgré le risque de conséquences

néfastes [317] et déclareront également être "poussés" à prendre davantage [318]. Selon la théorie de la sensibilisation incitative, la capacité de la sensibilisation à améliorer la réactivité aux récompenses ne se limite pas aux récompenses de la drogue, elle s'applique également à d'autres comportements appétitifs. Dans une étude expérimentale, le traitement chronique aux amphétamines chez les rats a augmenté à la fois la préférence de lieu induite par les amphétamines et le comportement appétissant pour la nourriture et les récompenses sexuelles [319]. Une sensibilisation globale aux comportements appétitifs explique facilement les symptômes d'HS et d'AC dans la MP. En outre, l'argent [320] et les biens de consommation [321] activent tous deux le noyau accumbens, ce qui signifie que les symptômes d'achats et de jeux compulsifs pourraient également s'expliquer par cette théorie.

La variabilité individuelle est une caractéristique importante de la sensibilisation. Les facteurs pharmacologiques, génétiques, sociaux et expérientiels, ceux liés au sexe, à l'âge, au tempérament, à l'activité sont des paramètres importants qui influent sur le développement et l'expression de la sensibilisation. Des différences individuelles peuvent aider à expliquer le profil des patients atteints de MP vulnérables à l'utilisation compulsive d'un traitement de remplacement dopaminergique : cas d'hommes jeunes, de mauvaises conditions sociales avec des antécédents de forte consommation d'alcool ou de drogues illégales [317].

3) Mécanismes neurobiologiques

Il semble clair que les TCI dans la MP sont liés à un état d'hyperdopaminergie. On ignore encore si cela est dû à la supplémentation en dopamine d'un striatum ventral relativement épargné, c'est-à-dire à la "théorie du surdosage" [322] ou à la supersensibilité des récepteurs D3 du striatum ventral induite par la dénervation en dopamine [323] (figure 48).

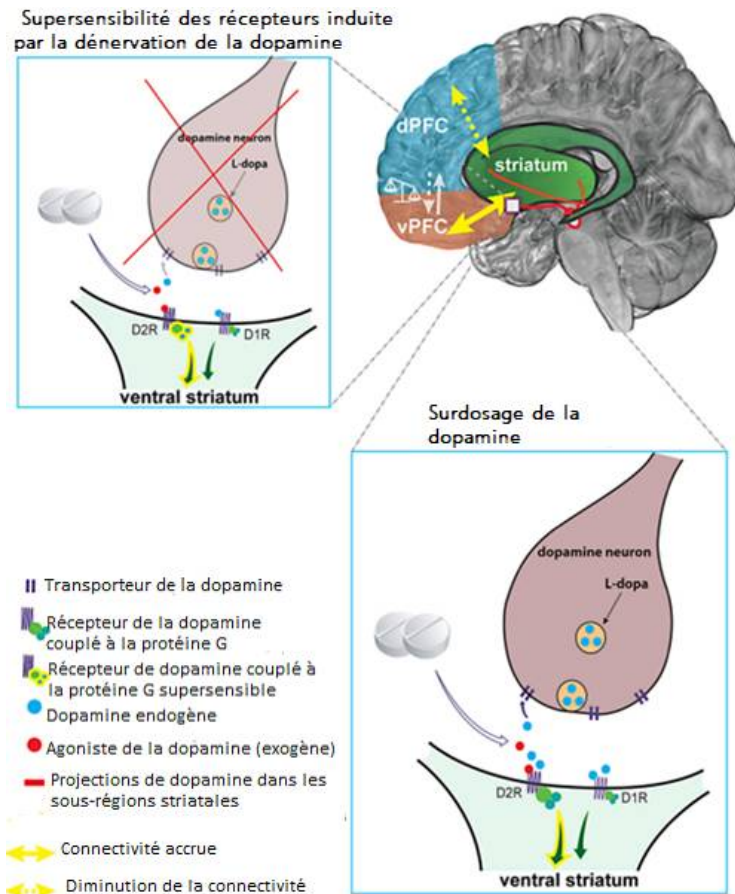


Figure 48: Mécanismes neurobiologiques présumés impliqués dans le développement des TCI [324].

vPFC : cortex préfrontal ventral, dPFC : cortex préfrontal dorsal.

Deux mécanismes neurobiologiques proposés concernant le système dopaminergique et la supplémentation en dopamine sont illustrés : (1) la supersensibilité des récepteurs induite par la dénervation de la dopamine (en haut à gauche) et (2) le surdosage de dopamine (en bas à droite). (1) Lorsque les projections de dopamine du mésencéphale vers le striatum ventral dégénèrent dans la MP, les récepteurs de dopamine post-synaptiques de type D2 (en particulier les récepteurs D3) développent une sensibilité accrue à la dopamine endogène et exogène [325]. Un traitement dopaminergique contre la MP peut ensuite entraîner une réponse exagérée des neurones striataux ventraux post-synaptiques liés à la récompense et une activité accrue dans les zones limbiques connectées, y compris le cortex préfrontal ventral (2) La théorie du surdosage suppose que les projections de dopamine vers le striatum ventral sont encore relativement épargnées par rapport aux projections vers le striatum "moteur" dorsal. En conséquence, les médicaments dopaminergiques provoquent un surdosage des récepteurs post-synaptiques de type D2 dans le striatum ventral, ce qui entraîne une activité accrue dans les zones cérébrales liées à la récompense. En haut à droite, outre les aberrations dans les zones liées à la récompense, une connectivité réduite du striatum associatif dorsal et du cortex préfrontal dorsal peut entraver la régulation correcte du comportement impulsif et favoriser davantage le développement des TCI [326].

D. LES DIFFÉRENTS SOUS TYPES DES TCI RENCONTRÉS AU COURS DE LA MP

1) Jeu pathologique

Le JP (« gambling » chez les anglosaxons) est défini comme une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu, inexplicable par un épisode maniaque. Le manuel DSM-IV inclut le JP dans les TCI et définit les critères du diagnostic en dix items (Tableau 12). Le diagnostic est retenu lorsque 5 de ces éléments sont présents. Dans le DSM-V, le JP a été déplacé dans la section « troubles liés aux addictions » ou « substance-related and addictive disorders » [327].

Les comportements de jeu comprennent différentes activités comme jouer aux cartes pour de l'argent, parier sur des chevaux ou des chiens ou sur des jeux de sport, jouer à la bourse ou au marché des marchandises, acheter des billets de loterie, jouer au bingo ou à des jeux au casino (machines à sous) ou jouer sur internet. Ces activités sont excessives et préoccupantes autant pour le patient que pour le soignant [328]. Les types de JP les plus fréquents sont les machines à sous, les jeux de grattage et le bingo. Le JP est plus fréquent pendant la période "on" [329]. Les différences culturelles ont un impact significatif sur les taux de prévalence du JP. Dans les pays occidentaux, notamment les Etats-Unis et le Canada, la prévalence est plus élevée qu'en Asie [330].

Le JP est associé à une incapacité à résister aux impulsions du jeu et ce malgré de graves répercussions sur la vie personnelle, familiale ou professionnelle parfois dramatiques [331]. Les patients ont des pensées intrusives et répétitives sur les jeux de hasard [332]. Ils passent la plupart de leur temps à des activités liées au jeu et négligent leurs responsabilités quotidiennes. Ils perdent le contrôle de leurs finances et deviennent manipulateurs et trompeurs, évitent les amis et les événements sociaux, mentent, volent leurs parents et leurs connaissances. Les relations personnelles se détériorent. Ils perdent leur emploi par manque de crédibilité ou par absentéisme, présentent des périodes d'abstinence et rechutent lors de tentatives d'abandon de l'habitude [332,333]. Ces patients ressentent de la culpabilité et du regret mais deviennent irrités et hostiles lorsqu'ils sont privés de la possibilité de jouer. Une étude portant sur 297 patients atteints de MP a identifié dix patients qui avaient des problèmes

liés au JP (3,4%). Ces patients préféraient les machines à sous et les cartes de loterie à gratter, suggérant que le JP était un comportement lié à la gratification immédiate et à des actes moteurs répétitifs. La somme d'argent moyenne perdue par les dix patients à cause du JP était de 10 000 dollars US [334]. Une autre étude italienne comparant des patients atteints de MP à des sujets contrôles a révélé une fréquence de JP de 6,1 % chez les premiers contre 0,25 % dans le 2ème groupe. Les auteurs concluent que la MP augmentait le risque de JP de 26 fois [335].

La durée du traitement par AD peut être un facteur de risque indépendant de JP car celui-ci apparaît généralement après de nombreux mois de traitement. Les patients parkinsoniens souffrant de JP ont un âge de début de la maladie plus jeune, des antécédents personnels ou familiaux de troubles liés à la consommation d'alcool, une impulsivité plus marquée, une tendance à l'hypomanie induite par les médicaments plus grande ainsi qu'une planification altérée [336]. Le JP est l'un des TCI les plus fréquemment signalés dans la MP surtout chez les sujets de sexe masculin. Dans une méta-analyse, 75,6 % des joueurs étaient des hommes [337].

2) Achats pathologiques

McElroy et al (1994) ont proposé des critères pour définir l'AP. Ces critères nécessitent au moins un des éléments suivants [338] :

- Préoccupation ou impulsion fréquentes d'achats vécus comme étant irrésistibles, intrusives et/ou insensées.
- Achats fréquents d'articles dont le prix est supérieur à ce qui est abordable.
- Temps excessif passé à acheter des articles inutiles.
- Présence d'une souffrance et des conséquences socio-professionnelles ou financières induites par les AP.

Ce comportement anormal ne doit pas se produire pendant les périodes d'hypomanie ou de manie. L'AP est détecté plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes [248]. Il est généralement associé à d'autres troubles psychiatriques. Les antidépresseurs contribuent à

réduire sa fréquence et sa gravité [339]. Dans le premier rapport sur l'achat incontrôlé chez les patients atteints de MP, une association à d'autres TCI a été décrite [340]. Lejoyeux et al ont rapporté que les AP étaient également associés à d'autres troubles compulsifs, à une dépendance aux drogues et à un niveau élevé d'impulsivité. Les patients atteints de ce trouble travaillaient même à l'extrême pour atteindre leur objectif, mais une fois qu'ils possédaient l'objet, ils s'en désintéressaient complètement [341]. Chez certains malades, l'AP se manifeste par le besoin de faire des cadeaux ou de distribuer de l'argent à l'entourage pour n'importe quelle raison décrivant ainsi une générosité excessive [342]. Celle-ci a été décrite chez trois patients atteints de MP, survenant peu après le début d'un AD. D'autres comportements impulsifs-compulsifs étaient présents dans tous les cas [343].

3) Hypersexualité

L'HS se définit par la présence d'au moins un des critères suivants, survenant depuis au moins un mois et non lié à un état maniaque : demande inappropriée ou excessive de rapports sexuels de la part d'un conjoint ou d'un partenaire, visionnage de supports pornographiques accru, appels répétés à des lignes téléphoniques à caractère sexuel, masturbation ou promiscuité compulsive [344] et pratique de la paraphilie [345]. Ce comportement doit également être à l'origine d'au moins une des caractéristiques suivantes : souffrance marquée, efforts de contrôle infructueux, coût en temps et interférence significative avec le fonctionnement socio-professionnel. Néanmoins, il est difficile de définir quand le comportement sexuel d'un individu est anormal, car il peut y avoir de grandes différences entre les individus [346]. Le passage de la normalité à l'HS est généralement basé sur la comparaison entre le comportement antérieur et celui qui suit un traitement dopaminergique. Il est fréquent qu'après un orgasme, le patient ne soit pas satisfait et que la nécessité de continuer à avoir des rapports sexuels ou à y penser puisse finalement générer de l'anxiété et de la frustration [347]. La prévalence de l'HS en cas de MP a été estimée à 2,4%, les hommes ayant une tendance à développer une HS plus que les femmes [348].

L'HS est un comportement sexuel aux conséquences graves, familiales, psychosociales, juridiques [345], aboutissant parfois à l'isolement social [349], au chômage, au divorce, à des problèmes financiers, des grossesses non planifiées, des infections sexuellement

transmissibles [350] et du harcèlement sexuel [351]. Une étude récente a rapporté le cas d'un patient atteint de la MP sous AD et HS compliquée d'une infection sexuellement transmissible gonococcique disséminée [350]. Les praticiens doivent donc être vigilants quand au risque de développement d'une infection sexuellement transmissible chez les patients parkinsoniens avec TCI.

L'entretien systématique avec le malade en présence du conjoint est d'une grande importance pour améliorer le dépistage de l'HS. Une étude menée au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille chez 9 patients dont 6 ont accepté l'entretien avec leurs partenaires a mis en exergue les différentes expressions de ces changements de comportement sexuels (tableau 11), souvent sous-estimés par les patients. Cette étude a permis de mieux appréhender les sentiments tels que la culpabilité, la jalousie ou la honte inhérents à l'HS et de soulager les conjoints habituellement désemparés face à ce type de trouble [352].

Tableau 11: Caractéristiques cliniques de l’hypersexualité et ses répercussions basées sur le témoignage des patients et de leurs conjoints [352].

	Couple 1		Couple 2		Couple 3		Couple 4		Couple 5		Couple 6		Patient 7
	Patient	Conjoint	Patient	Conjoint	Patient	Conjoint	Patient	Conjoint	Patient	Conjoint	Patient	Conjoint	Patient
Augmentation du désir sexuel	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Augmentation de la fréquence des rapports sexuels	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non
Augmentation de la fréquence des masturbations	Non	NS	Non	NS	Non	NS	Oui	NS	Oui	NS	Non	NS	Oui
Intérêt accru pour sites à caractère pornographique	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Intérêt accru pour magazines à caractère pornographique	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Recours à la prostitution	Non	NS	Non	NS	Non	NS	Non	NS	Non	NS	Non	NS	Non
Répercussion pour le patient	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Répercussion pour le conjoint	Oui	Oui	NS	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui

NS : non spécifié.

Même s’il est parfois difficile d’aborder le thème de la sexualité avec le malade, des questions parfois précises doivent être posées au cours du suivi du patient parkinsonien. Il faut proposer aux patients d’être reçus en consultation en présence de leur conjoint. En cas de conséquences psychopathologiques graves, une orientation spécifique vers une équipe de psychiatrie est envisagée [352].

En juillet 2009, l’agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a diffusé une lettre d’information destinée aux médecins généralistes, neurologues, psychiatres, neuropsychiatres et pharmaciens de ville relative à l’apparition des TCI notamment l’HS chez les patients sous AD. La lettre précise la mission des professionnels de santé en terme d’informations, de surveillance des effets secondaires et de modification du traitement dopaminergique en cas de répercussions de l’HS sur le patient et l’entourage [353].

4) Alimentation compulsive

La MP a souvent été fortement associée à la perte de poids, en particulier chez les femmes. Les mécanismes proposés comprennent une augmentation de la dépense énergétique, une satiété précoce (due à une diminution de la motilité gastro-intestinale), une déficience olfactive et une diminution de la stimulation dopaminergique de base des systèmes de récompense centraux [354,355]. En revanche, certains patients sous traitements antiparkinsoniens développent un comportement alimentaire excessif entraînant une prise de poids non désirée.

Dans la cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5), le terme de Binge Eating Disorders (BED) ou AC est défini par le fait de manger une quantité de nourriture nettement supérieure à celle que la plupart des gens mangeraient pendant la même période dans des circonstances similaires, associé à un manque évident de contrôle de l'alimentation. Les épisodes d'AC doivent se produire au moins une fois par semaine pendant au moins trois mois sans qu'il y ait de comportements compensatoires inappropriés tels que les purges ou le jeûne. Les patients avec AC souffrent d'une détresse marquée, mangent trop vite même s'ils n'ont pas faim, généralement seuls parce qu'ils se sentent gênés par la quantité de nourriture qu'ils consomment. Les manifestations cliniques sont une augmentation spectaculaire de la consommation de nourriture dans le cadre d'une envie nouvelle de glucides, de sucreries et/ou d'aliments salés, une consommation compulsive de portions plus importantes au moment des repas et de collations plus fréquentes tout au long de la journée, une tendance au grignotage à prédominance nocturne, ce qui en résulte une augmentation involontaire du poids et de l'indice de masse corporelle [356].

L'AC est secondaire le plus souvent à la prise d'AD. Nirenberg et Waters ont décrit sept patients chez lesquels un AC s'est développé dans le contexte de l'utilisation du pramipexole. Quatre de ces patients avaient d'autres comportements compulsifs, les symptômes de cinq malades ont disparu après l'arrêt ou la réduction de la dose de pramipexole, un patient s'est amélioré après être passé au pergolide tandis que l'AC a persisté chez les patients qui ont continué à prendre la même dose de pramipexole [356].

La régulation de l'AC est complexe et implique de multiples niveaux de contrôles à la fois cognitifs, sensoriels, métaboliques, endocriniens et neuronaux [357].

5) Autres troubles liés aux TCI

5.1 Syndrome de dysrégulation dopaminergique

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) se caractérise par la demande précoce des patients au médecin pour des doses plus importantes de médicaments dopaminergiques ou par l'auto-escalade de ces médicaments sans l'approbation du praticien traitant. Les malades consacrent beaucoup de temps à l'élaboration de schémas d'administration des médicaments et toute tentative du médecin pour réduire la dose du médicament se heurte à une forte résistance [358].

Giovannoni et al ont signalé la première série de SDD noté chez 15 malades parmi 364 atteints de MP à un stade précoce, qui prenaient un traitement en excès, bien au-delà de ce qui était nécessaire pour le contrôle moteur. La prévalence du SDD dans cette série était de 4,1% [317], similaire (3,4%) à celle observée dans une étude italienne où 7 des 202 patients parkinsoniens présentaient un SDD [359]. Le terme "dysrégulation homéostatique hédoniste" a été appliqué en 1^{er} en référence à un modèle de dépendance aux substances, qui lie la motivation à prendre des drogues à la peur du sevrage [305]. Partant du constat que beaucoup de ces comportements s'amélioraient avec la réduction du traitement dopaminergique, le terme de SDD a été préféré [360].

La LD et les injections sous-cutanées d'apomorphine sont considérées comme les médicaments les plus pourvoyeurs de SDD en raison de leur courte durée d'action et de l'apparition rapide de leurs effets stimulants moteurs et psychotropes [361].

Les principaux facteurs de risque pour le développement du SDD sont : le sexe masculin, le jeune âge au début de la MP, le traitement dopaminergique et la dépression [330,362,363].

La symptomatologie clinique du SDD est caractérisée par l'impulsivité, la compulsivité et la préoccupation pour un comportement ou un état d'esprit. Différents types de troubles psychocomportementaux sont présents au cours du SDD. Il s'agit notamment du :

➤ **Craving:**

Le patient ressent un désir ardent et un besoin en médicaments antiparkinsoniens qui n'a rien avoir avec son état. Il adopte des stratégies pour forcer la prise supplémentaire tout en essayant d'être convaincant auprès de son médecin. Il a recours aux mensonges, et peut même simuler son état akinétique, ses dystonies du « off » ou un tremblement. Une phobie de la période « off » s'installe et le patient devient dépendant de la LD. Il a un désir intense pour la supplémentation de traitement juste après la prise actuelle à tel point qu'il développe un état dyskinétique quasi permanent dont il est indifférent [364].

➤ **Euphorie/hypomanie :**

Des sentiments d'euphorie, d'omnipotence, d'invulnérabilité et de joie inappropriée peuvent se produire pendant les effets maximaux des médicaments avec des pensées hâtives et une idéation grandiose [365]. Paradoxalement, le patient peut se plaindre de dépression et menacer de se suicider [366] malgré son apparence euphorique [367]. La jalousie pathologique (syndrome d'Othello), la désorganisation de la pensée, l'incapacité croissante à distinguer la réalité de la fantaisie, l'insomnie et l'agitation psychomotrice peuvent attirer l'attention du médecin sur ce trouble. L'enthousiasme pour l'interaction interpersonnelle que l'on observe classiquement dans la manie est cependant absent. En outre, ces sentiments sont généralement cycliques ou de courte durée (quelques heures ou quelques jours) et ponctués par un émoussement épisodique des réponses émotionnelles, un retrait social et une apathie [368].

➤ **Dysphorie de la période « off » :**

Dans la MP, les périodes « off » sont caractérisées par des sentiments de tristesse, un ralentissement psychomoteur exagéré, une dysphorie, une fatigue, une anhédonie [369] et une apathie [370]. Dans le SDD on décrit une anxiété marquée, des crises de panique, une irritabilité, des symptômes dépressifs et dysphoriques [365]. La consommation non contrôlée de drogues dopaminergiques conduit à l'intoxication et à une psychose réversible liée à la dose. Le délire, les idées paranoïaques de persécution, la panique et les hallucinations auditives, visuelles peuvent tous être présents. De graves dyskinésies, des troubles du sommeil et une agitation motrice extrême sont courants.

➤ **Agressivité :**

Le système de la dopamine est impliqué dans le traitement des signaux d'agressivité [371]. Une agressivité accrue est courante et comprend l'irritabilité, une faible tolérance à la frustration, des accès de colère, l'utilisation de langage ou de gestes insultants, la jalousie, des menaces d'homicide et des violences occasionnelles. Les patients font état de sentiments transitoires exagérés de pouvoir et de domination [368].

5.2 Punding

La première description du punding a été faite dans les années 1970 par Rylander et al. qui ont décrit un comportement stéréotypé chez les toxicomanes aux amphétamines [372]. Le punding provoqué par la LD a été quant à lui signalé pour la première fois chez un patient atteint de la MP en 1994 [373].

Le terme « punding » dérivé de l'argot suédois, signifie « tête bloquée », en référence au fait que malgré l'inutilité et le caractère inapproprié de cette activité, les patients persistent à l'accomplir [374]. Le punding désigne un comportement moteur stéréotypé caractérisé par une forte fascination pour la collecte, l'organisation, la désorganisation, l'examen et la manipulation excessifs et répétitifs d'objets. Ces comportements sont irrésistibles et peuvent être simples ou impliquer des actions plus complexes associées à des activités ou des passe-temps spécifiques, comme dans le cas du hobbyisme [375]. Les patients déclarent que leur motivation à réaliser les actions stéréotypées implique une fascination et une curiosité, même si l'activité ciblée peut être sans but [297]. Ils répètent leurs actes quotidiennement de la même manière, de façon stérile et rituelle [364]

L'activité choisie est souvent liée à des occupations ou des intérêts antérieurs, par exemple une couturière qui trie les boutons de façon répétitive, un menuisier qui entreprend des tâches de bricolage inutiles ou un artiste qui se livre à des gribouillages sans fin [373,368]. Les hommes ont tendance à orienter leurs activités vers des appareils, des équipements électriques, des moteurs, le jardinage tandis que les femmes s'intéresseront à des vêtements, des sacs, des nécessaires de maquillage ou de coiffure ainsi que la peinture. Les patients qui avaient une activité de bureau vont s'occuper de rangement, de papiers, d'écriture ou d'activité sur ordinateur [364].

D'autres comportements inhabituels peuvent être considérés comme punding, tels que le chant ou le fredonnement compulsif [376,377], les promenades à pied ou la conduite sans but [317] et le long monologue dénué de sens.

Le punding est généralement associé à des sentiments de soulagement ou de calme, mais les tentatives d'arrêt de l'activité par d'autres personnes entraînent de l'irritabilité et de la frustration. Ces comportements sont reconnus comme étant inadéquats et socialement perturbateurs. Les patients sont incapables de les arrêter. Ces comportements interfèrent avec la prise de médicaments, l'alimentation et le sommeil, entraînant un retrait social et une désintégration des relations familiales. Les troubles du sommeil, la dépression hivernale et le SDD sont couramment associés au punding [297]. Le diagnostic du punding peut être difficile car les malades ne perçoivent généralement pas leurs comportements comme étant problématiques [375]. Il est différent du trouble obsessionnel-compulsif du fait de l'absence de pensées intrusives et d'anxiété [378]. Il se distingue aussi de la manie : les patients se replient sur eux-mêmes au lieu de s'enthousiasmer et de s'adonner à de multiples activités [368]

Les facteurs associés au punding comprennent l'impulsivité, une faible qualité de vie, un âge de début de la MP plus précoce, le sexe masculin, l'insomnie, le tabagisme, l'abus de substances, l'anxiété et les symptômes psychotiques [379,380].

La prévalence du punding est difficile à évaluer [375]. Dans une étude portant sur des patients atteints de la MP identifiés comme prenant des doses élevées de médicaments dopaminergiques, la prévalence atteignait 14 % [368]. Une deuxième étude menée dans un centre tertiaire au Canada a trouvé une prévalence de seulement 1,4 % [381]. Cette disparité peut s'expliquer par les différentes procédures d'évaluation utilisées. La sévérité du punding est corrélée à la sévérité de la MP, en particulier à la gravité des dyskinésies. Cette relation suggère que les deux découlent de mécanismes analogues, liées à la sensibilisation induite par les médicaments des systèmes neuronaux impliqués dans les fonctions motrices et comportementales et favorisées par une administration pulsatile des traitements dopaminergiques (LD forme simple et apomorphine en injection sous-cutanée) [382].

5.3 Hobbyisme

Il s'agit d'un comportement répétitif de haut niveau impliquant l'exercice excessif d'activités sportives ou artistiques telles que le jardinage, la lecture, la couture, l'utilisation à outrance d'internet. Certains patients ne peuvent plus quitter l'ordinateur, oublient de dormir ou demandent à manger devant l'ordinateur [383]. Le hobbyisme représente avec le grignotage et l'appétence pour les aliments sucrés les formes bénignes les plus fréquentes des TCI.

5.4 Déambulation ou « walkabout »

La déambulation est définie comme une errance excessive, sans but, à pied ou en voiture, souvent associés au SDD [317]. Pendant la phase de marche, les malades peuvent faire un "walkabout" et devenir agités avec une envie de marcher ou de voyager. Pascual-Sedano et al ont rapporté le cas de cinq patients atteints de MP qui ont présenté des déambulations avec une errance sans but en marchant sur de longues distances, tôt le matin et pendant la phase "on". Pendant leurs promenades, deux d'entre eux ont ramassé des objets inutiles dans la rue ou dans les poubelles et les ont ramenés chez eux [384].

5.5 Kleptomanie

La kleptomanie n'est rapportée que de manière anecdotique [385]. Deux observations décrivent deux patientes parkinsoniennes présentant des comportements addictifs sous traitement dopaminergique. Ces comportements se manifestent par un SDD et un TCI sous la forme d'une kleptomanie répondant aux critères du DSM IV (tableau 13). La première patiente rapporta spontanément des vols à l'étalage à type de produits cosmétiques, confiseries, vêtements pour lequel elle avait été arrêtée. À chaque vol, il y avait une sensation d'excitation et de tension croissante au moment du passage du portique de sécurité en caisse et devant le personnel de sécurité. Il n'y avait pas de recherche d'une valeur matérielle, de l'utilité ultérieure ou de la nécessité de l'objet. Il s'agissait d'objets de faible valeur. La deuxième patiente rapportait des vols de végétaux, fruits, légumes, fleurs dans des jardins privés ou publics, sans pouvoir en dater l'ancienneté. Il faut penser à rechercher systématiquement ce trouble en raison des conséquences judiciaires potentielles, psychologiques et familiales qu'il peut engendrer [386].

Tableau 12: Définitions des différents TCI au cours de la MP [387].

Comportements	Critères	Définitions
Jeu	Jeu pathologique DSM-IV-TR	A. Pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes : 1. Préoccupation par le jeu 2. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré 3. Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu 4. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu 5. Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dépressive 6. Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent pour jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes 7. Ment à sa famille ou à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu 8. Commet des actes illégaux, tels que la falsification, fraudes, vols ou détournements d'argent pour financer la pratique du jeu 9. Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu 10. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu B. La pratique du jeu n'est pas mieux expliquée par un épisode maniaque
	Problème de jeu	Identique au jeu pathologique sans les critères 3-4
Hypersexualité	Voon <i>et al.</i>	A. Pensées sexuelles ou comportements excessifs, ou contraste atypique avec l'état pré-morbide caractérisés par au moins 1 des critères suivants : 1. Préoccupation inadaptée avec pensées sexuelles 2. Besoin inapproprié ou excessif de sexe envers l'époux (se) ou le (la) partenaire 3. Promiscuité inhabituelle 4. Masturbation compulsive 5. Appels sur des lignes de téléphone rose ou visionnage de supports pornographiques 6. Paraphilies B. Comportement qui existe depuis au moins 1 mois C. Comportement à l'origine d'au moins une des caractéristiques suivantes : 1. Souffrance marquée 2. Efforts répétés du contrôle des pensées ou du comportement infructueux ou caractérisés par une détresse ou une anxiété 3. Coût en temps 4. Interférence significative avec le fonctionnement social ou professionnel D. Comportement qui ne survient pas exclusivement lors d'épisodes hypomaniaques ou maniaques
Achats compulsifs	McElroy <i>et al.</i>	A. Pensées inadaptées centrées sur des achats ou du shopping manifestées sous forme d'impulsions ou de comportements qui : 1. Sont vécus comme irrésistibles, intrusifs, et /ou sans utilité 2. Conduisent à des achats fréquents, plus nombreux que nécessaires, sans forcément d'utilité et peuvent monopoliser la personne plus longtemps par rapport à ce qu'elle avait prévu d'y consacrer comme temps B. Présence d'une souffrance, d'une perte de temps, avec conséquences sur le fonctionnement social ou professionnel, ou problèmes financiers C. Comportement qui ne survient pas exclusivement lors d'épisodes hypomaniaques ou maniaques
Trouble alimentaire compulsif	<i>Binge-eating</i> DSM-IV-TR	Episodes récurrents de boulimie, en l'absence d'un recours régulier aux comportements compensatoires inappropriés caractéristiques de la boulimie
	Trouble alimentaire compulsif Nirenberg <i>et al.</i>	Prise alimentaire incontrôlable d'une importante quantité de nourriture qui excède ce qui est nécessaire pour atteindre la satiété
<i>Punding</i>	Fernandez <i>et al.</i>	Fascination intense caractérisée par des comportements plus ou moins complexes, répétitifs, excessifs non orientés vers un but. Ces comportements peuvent consister en des actions peu complexes, telles que le rangement de papiers ou de sacs à mains, le classement de boîtes, ou des actions plus complexes, comme des activités de loisir (jardinage, peinture), l'écriture ou l'utilisation excessive de l'ordinateur
Usage compulsif de la dopamine (syndrome de dysrégulation hédoniste homéostatique)	Giovannoni <i>et al.</i>	A. Diagnostic clinique de maladie de Parkinson L-dopa-sensible B. Besoin d'augmenter excessivement la médication dopaminergique par rapport à ce qui est requis pour le contrôle des symptômes moteurs C. Usage pathologique malgré la présence de troubles comportementaux sévères et de dyskinesies induites par le traitement D. Conséquences sociales ou professionnelles E. Apparition d'un état de dépendance avec la réduction des dosages

Tableau 13: Critères diagnostiques du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) de la kleptomanie [386].

Impossibilité répétée de résister à l'impulsion de voler des objets qui ne sont dérobés ni pour un usage personnel ni pour leur valeur commerciale

Sensation croissante de tension juste avant de commettre le vol

Plaisir, gratification ou soulagement au moment de commettre le vol

Le vol n'est pas commis pour exprimer la colère ou la vengeance, ni en réponse à des idées délirantes ou des hallucinations

Le vol n'est pas mieux expliqué par un trouble des conduites, un épisode maniaque ou une personnalité antisociale

5.6 Thésaurisation

Elle est définie par l'acquisition et l'accumulation d'un grand nombre d'articles ayant peu ou pas de valeur objective conduisant à des conditions de vie dangereuses ou insalubres [368].



Figure 49: Différents sous types des TCI. De haut en bas : A gauche : Hypersexualité, achats compulsifs, alimentation compulsive et jeu pathologique. A droite : l'hypersensibilité à la récompense entraîne un comportement répétitif incontournable qui en résulte une altération de la qualité de vie du patient [250].

6) La créativité du patient parkinsonien au cours des TCI

Dans certains cas, les patients atteints de la MP à qui l'on administre des médicaments dopaminergiques peuvent soudainement développer une activité créative qu'ils n'avaient pas auparavant, mais à laquelle ils étaient déjà prédisposés (peinture, modelage, sculpture, écriture de romans ou de poésie). Ces médicaments déclenchent un dysfonctionnement dopaminergique qui conditionne le développement de l'activité artistique [388]. La question du lien entre créativité et pathologie psychiatrique se pose depuis de nombreuses années et revient sur le débat de l'actualité scientifique [389].

6.1 Lien entre la créativité et les AD

Il semble que, comme cela a été démontré pour d'autres modifications comportementales, les AD joueraient un rôle crucial dans l'apparition d'une appétence au plaisir, dont le comportement créatif fait partie [248]. Il est évident que la créativité fait partie des activités motivées par le système de récompense. En raison de leur grande affinité avec les récepteurs D3 principalement exprimés dans la voie mésolimbique, comme les drogues psychédéliques, les AD D2-D3 peuvent faciliter les idées créatives et leur expression [390].

Des artistes tels que Jack Kerouac, Jean-Paul Sartre, Johnny Cash ou Andy Warhol, qui ont tous utilisé des amphétamines pour faciliter l'inspiration créative dans leurs domaines artistiques spécifiques, peuvent être cités en exemple pour illustrer ce point de vue. Jack Kerouac, célèbre écrivain et poète américain a écrit son meilleur livre "Sur la route" en 3 semaines, travaillant jour et nuit sur un rouleau de papier continu, choisi pour éviter d'interrompre son rythme, dans une "trance" créative qu'il ne pouvait supporter de rompre en changeant le papier dans sa machine à écrire. Les amphétamines induisent une augmentation aiguë de la dopamine dans le noyau accumbens qui exprime le récepteur D3 [391].

Les AD peuvent provoquer des hallucinations dans lesquelles des objets statiques se transforment en objets mobiles ou vivants. Ils sont donc susceptibles de modifier la perception et peut-être de faciliter l'inspiration visuelle [392]. De plus, en agissant sur le noyau accumbens, l'un des principaux composants des circuits de récompense cérébrale [393], les AD encouragent probablement un retour positif sur le travail de l'artiste, facilitant la

présentation de ses oeuvres aux autres en raison d'une plus grande confiance en soi, d'une plus grande audace et d'un plus grand non-conformisme. Les patients créatifs sont en effet plus hypomanes que les patients témoins. Enfin, la dénervation mésolimbique aboutit, par des mécanismes compensatoires, à une sensibilité accrue aux effets psychostimulants du traitement dopaminergique, comme cela a été démontré dans le modèle animal des lésions dopaminergiques traitées par des médicaments dopaminergiques [394,395].

6.2 Inversion de la créativité après réduction de la thérapie dopaminergique

La réduction de la créativité a été corrélée à la diminution des AD. Une étude a démontré indirectement que la créativité est au moins partiellement dépendante de la dopamine, puisqu'elle a diminué de manière significative suite à la réduction du traitement dopaminergique permis par la stimulation des NST [396]. Seul 1 patient créatif parmi 11 a continué à maintenir un niveau élevé de créativité 1 an après l'intervention chirurgicale. Les patients qui se plongent dans la créativité sont généralement convaincus que leur passion est l'expression de leur propre personnalité et qu'elle n'est pas influencée par les médicaments qu'ils prennent pour traiter la MP. Ils sont attachés à leur créativité car elle est une source d'un enrichissement personnel fort et d'un "éveil" socialement reconnu. Lorsque le personnel médical envisage une intervention chirurgicale, les patients créatifs doivent être avertis que celle-ci pourrait induire une diminution de l'activité créative via la réduction du traitement dopaminergique [390].

Le traitement dopaminergique semble influencer tous les comportements orientés vers un objectif avec une composante de récompense, contrairement à la maladie elle-même qui entraîne une perte de motivation liée à la dénervation dopaminergique mésolimbique [397]. Ceci explique le continuum des comportements observés dans la MP avec l'éveil du désir d'entreprendre des activités agréables si le système mésolimbique est riche en dopamine et l'extinction du désir d'entreprendre des activités agréables si le système mésolimbique manque de dopamine.

6.3 Profil psychologique des patients créatifs

Les patients créatifs sont plus hypomanes et plus actifs la nuit. Ils pratiquent davantage d'autres passe-temps et fonctionnent sur un mode plus appétissant que les sujets contrôles. Ils sont également moins apathiques et ressentent une euphorie du « ON » plus prononcée et une dysphorie du « OFF » moins sévère. Ce profil correspond à une personnalité enthousiaste et énergique avec une prolifération d'idées et de désirs, un mode de pensée moins conventionnel, un bon niveau de confiance en soi et la conviction de la capacité à accomplir de grandes choses. On suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre la forte prévalence de la créativité chez les patients atteints de la MP présentant un profil hypomaniaque et le trouble bipolaire également associé à la créativité [398]. Dans une étude, les patients créatifs prenaient davantage d'AD et de médicaments antidépresseurs et anxiolytiques [390]. La MP et le trouble bipolaire conduisent tous deux à une surexploitation du talent créatif, ce qui favorise l'hypothèse selon laquelle le dysfonctionnement du système dopaminergique mésolimbique est un mécanisme du trouble bipolaire comme c'est le cas dans la MP.

6.4 Autres facteurs impliqués dans la créativité

Étant donné l'importance du cortex préfrontal dans la créativité, il est concevable que l'insertion bilatérale dans le lobe frontal de microélectrodes de SCP ait un impact sur celle-ci. Les AD facilitent probablement la créativité, mais ne la génèrent pas d'eux-mêmes.

Les patients doivent communiquer par des moyens d'expression non conventionnels afin de faire face à leur pathologie souvent mal comprise par les proches et socialement stigmatisée. Le déclenchement de la MP survient généralement vers l'âge de la retraite et l'invalidité liée à la MP peut également entraîner l'arrêt prématuré de l'activité professionnelle. La retraite est généralement le moment de profiter de la vie et de réaliser les rêves de jeunesse de longue date.

L'adaptation psychologique explique également la créativité dans la MP, comme un besoin de sublimer l'accumulation de toutes les petites et grandes frustrations de la vie quotidienne : incapacité à réaliser des projets, ne plus pouvoir porter les mêmes vêtements, ne plus pouvoir exécuter certains pas de danse, être découragé de conduire une voiture. L'art est l'expression de l'âme et l'âme du patient parkinsonien a beaucoup à exprimer [390].

6.5 Exemple d'un cas clinique [390]

Le cas d'une femme rapportée dans une étude illustre l'influence des AD sur la créativité. La MP a débuté en 1994, à l'âge de 41 ans, par une douleur au bras droit. Elle a développé un syndrome dépressif en apprenant le diagnostic. Quelques années plus tard, sous l'effet d'une forte dose de pramipexole (2,8 mg/jour) associée à la LD (LEDD total 1100 mg/jour), elle a connu une forte exacerbation de son activité de peinture (figure 50), accompagnée d'une hyperactivité nocturne et d'une psychose. Une dépendance dopaminergique a suivi, ainsi qu'une escalade de la dépendance à la peinture (figures 51-52), associée à l'achat compulsif de matériel de peinture et à un comportement de prise de risque.

Le style de vie de la maladie a complètement changé et sa maison est devenue un lieu de rassemblement où ses amis artistes se réunissaient et faisaient la fête. Toutes les modifications comportementales qu'elle a connues ont eu des répercussions majeures, bouleversant son équilibre personnel, familial et social et ont conduit à une hospitalisation, à une réduction du traitement dopaminergique et à l'introduction de la clozapine. L'augmentation de l'akinésie qui s'en est suivie a nécessité des doses plus élevées de LD, ce qui a entraîné l'apparition de complications motrices. En conséquence, une SCP du NST a été effectuée en 2009. Le traitement neurochirurgical a permis d'améliorer les fluctuations motrices et de réduire la thérapie dopaminergique. L'activité créatrice est restée riche et la patiente elle-même l'a jugée plus tranquille et plus satisfaisante. Cette activité porte surtout sur la sculpture (figure 53). La malade n'a pas osé prendre un pinceau pendant longtemps et avait peur de redevenir la proie d'une dépendance dévastatrice à la peinture.



Figure 50: Trois œuvres de la première période de non-dépendance [390].



Figure 51: Période addictive. Peinture de relations amoureuses illustrant le changement de contenu et de technique [390].



Figure 52: Période addictive. Le tableau porte l'inscription "Ça va pas la tête?" illustrant le maintien de l'autocritique par la patiente [390].



Figure 53: Reprise d'une créativité calme et satisfaisante [390].

E. OUTILS D'ÉVALUATION

Il est prouvé que les comportements impulsifs/compulsifs liés à la MP continuaient d'être mal connus et mal pris en charge en pratique clinique [399]. Cette sous-reconnaissance permanente pourrait être due en partie au fait que le dépistage systématique ne soit pas courant. En outre, les patients peuvent ne pas signaler les symptômes soit parce qu'ils sont gênés, ou parce qu'ils ont une connaissance limitée de leurs comportements, soit encore parce qu'ils ne soupçonnent pas une association possible entre TCI et leurs médicaments antiparkinsoniens [400]. Une récente étude a révélé que la gravité des TCI était corrélée à l'alexithymie, plus précisément à la difficulté de décrire les sentiments [401], ce qui pourrait expliquer pourquoi les patients ne signalent pas suffisamment leurs symptômes.

Différentes échelles sont disponibles pour dépister les TCI.

1) Echelle QUIP

Le « Questionnaire for the Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease » (QUIP) est l'échelle la plus utilisée pour évaluer les TCI en cas de MP. Elle a été validée, publiée en 2009 et traduite depuis en diverses langues. Elle peut être administrée à chaque consultation et est composée de 30 questions binaires (oui/non) réparties en trois sections portant sur les points suivants : 1 jeu, sexe, achat et alimentation; 2 punding; 3 utilisation compulsive de médicaments. La version standard interroge les patients sur tous les comportements depuis le début de la maladie et ayant duré au moins 4 semaines. Une version concernant les comportements actuels est également disponible. Le QUIP a une forte spécificité et sensibilité pour détecter les TCI [402] (Annexe).

2) QUIP-RS

Le « Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease–Rating Scale » QUIP-RS est une brève échelle de 28 points, pouvant être autoadministrée par le patient ou utilisée par le clinicien. Elle permet en plus du QUIP la mesure de la gravité des TCI. Chaque élément est noté sur une échelle à 5 points évaluant la fréquence des symptômes avec une gamme de notes allant de 0 (jamais) à 4 (très souvent). Les questions portent sur les 4 TCI (JE, AP, AC et HS), le hobbyisme et le punding et l'utilisation compulsive des médicaments au cours des 4 semaines précédentes [403] (Annexe). Elle représente l'échelle la plus utilisée pour dépister les TCI.

3) Echelle MIDI

Le Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) est un instrument global utilisé dans la population générale qui comprend des questions sur le JP, l'AP, l'HS, l'AC et le punding [404].

4) Iowa Gambling Task (IGT) ou « test du jeu de poker »

L'IGT est un test validé évaluant la prise de risque. Il est utilisé dans la majorité des études ayant évalué les processus décisionnels dans la MP notamment dans le cas du JP. Les sujets choisissent 100 cartes parmi quatre jeux identiques en apparence mais différentes en termes de récompense. Les participants sont invités à choisir entre ces quatre jeux de cartes sans savoir que deux d'entre eux sont désavantageux (plus risqués, produisant des récompenses importantes immédiates mais aussi des pertes d'argent considérables) ou avantageux (caractérisés par de petites et fréquentes récompenses avec moins de pertes d'argent). L'objectif est de maximiser le profit et d'éviter de perdre de l'argent autant que possible [405]. Les résultats de l'IGT ont montré que les joueurs pathologiques parkinsoniens ignoraient fréquemment les conséquences négatives à long terme de leurs troubles. Ils sont motivés par la gratification et le soulagement immédiat des états inconfortables associés à leur dépendance, laissant supposer qu'ils étaient insensibles aux punitions et qu'ils avaient une forte dépendance aux récompenses [406].

5) Echelle ECMP

L'échelle d'Evaluation Comportementale de la Maladie de Parkinson (ECMP) ou Ardouin scale of behavior in Parkinson's disease (ASBPD) est une échelle francophone établie par Ardouin et al en 2009 visant à analyser aussi bien les troubles dus à un état d'hyperdopaminergie que d'hypodopaminergie. Elle repose sur un entretien semi-structuré allant d'une demi-heure à deux heures selon le patient et son degré de perturbation thymique ou comportementale. Des questions ouvertes permettent au patient de s'exprimer, le plus librement possible. Dans les troubles hyperdopaminergiques, un entretien avec le conjoint est parfois très utile. Cette échelle est divisée en quatre parties elles-mêmes composées de différents items [407] (Annexe).

6) Echelle MDS-UPDRS

La nouvelle version de la « Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale » contient une question dans sa partie I permettant d'évaluer les conséquences du SDD, du JP, de l'HS, du hobbyisme et du punding sur la vie personnelle et familiale du malade [408].

7) Questionnaire "SCOPA-PC "

La Scale for Outcomes in Parkinson's disease - Psychiatric Complications est un questionnaire clinique à 7 items avec des évaluations du comportement psychotique et compulsif comprenant la combinaison des AP et du JP sans inclure l'AC ou la prise de médicaments [409] (Annexe).

8) Questionnaire "DDS-PC "

Le Dopamine Dysregulation Syndrome-Patients and caregiver Inventory est un questionnaire de dépistage proposé pour évaluer les comportements impulsifs compulsifs chez les patients atteints de la MP [410].

9) SCID-OCS

Le structured clinical interview for obsessive-compulsive spectrum disorders est un entretien clinique structuré pour les troubles obsessionnels compulsifs a été dérivé du DSM-IV pour dépister les troubles obsessionnels compulsifs chez les patients atteints de la MP [399].

10) Echelle PICS

Le Parkinson's Impulse Control Scale est une nouvelle échelle d'évaluation de la sévérité des TCI chez les patients ayant une MP nécessitant une formation clinique pour une administration et une notation fiables [411].

Le tableau ci-dessous résume les outils disponibles pour le dépistage des TCI dans la population de patients atteints de MP.

Tableau 14: Outils de dépistage des TCI chez les personnes atteintes de la MP [412]

	TCI évalués	Type d'entretien
MIDI	Achats compulsifs, hypersexualité, jeu pathologique	Entretien semi-structuré
QUIP-RS	Jeux pathologique, comportements sexuels, achats, alimentation, punding, hobbyisme, promenades, consommation impulsive de médicaments	Auto-administration aux patients
DDS-PC	Consommation compulsive de médicaments, jeu pathologique, hypersexualité, trouble alimentaire, achats compulsifs, conduite imprudente et comportements violents	Auto-administration aux patients et aux soignants
SCID-OCSD	Jeu pathologique, shopping compulsif, hypersexualité, trouble de l'alimentation	Entretien clinique structuré
ASBPD	Alimentation compulsive, créativité, bricolage, méditation, shopping, jeu, hypersexualité, consommation compulsive de médicaments	Entretien semi-structuré
MDS-UPDRS	Éléments individuels : jeux d'argent, activités sexuelles compulsives, hobbyisme, punding et SDD	Entretien semi-structuré
PICS	Jeux d'argent, shopping, alimentation, hypersexualité, méditation, hobbyisme, surconsommation compulsive de médicaments	Entretien semi-structuré

MIDI: Minnesota impulse disorders interview, QUIP: questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, DDS-PC: dopamine dysregulation syndrome-patients and caregiver inventory, SCID-OCSD: structured clinical interview for obsessive-compulsive spectrum disorders, ASBPD: Ardouin scale of behavior in Parkinson's disease, MDS-UPDRS: movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale, PICS: Parkinson's impulse control scale.

F.NEUROIMAGERIE DES TCI

La neuroimagerie, axée sur le système dopaminergique, a contribué de manière significative à la connaissance des facteurs neurobiologiques des TCI [413].

1) Imagerie par résonance magnétique morphologique et fonctionnelle

Des changements structurels ont été signalés à l'IRM cérébrale en cas de punding avec une atrophie sélective des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur (zones impliquées dans la modulation comportementale) [414]. Une étude basée sur les données de l'IRM fonctionnelle a fait état d'un métabolisme anormal dans les aires corticales frontale et cingulaire, le noyau accumbens et l'amygdale au cours du JP [415]. Par ailleurs, un dysfonctionnement de la connexion entre les zones striatales et limbiques a été évoqué au cours des TCI chez les malades parkinsoniens [326]. En effet, une étude de 2015 [326] a montré, une connexion altérée entre l'aire associative striatale (putamen antérieur gauche) et les régions corticales associatives et limbiques (gyrus temporal inférieur et cingulaire antérieur gauches). Tandis qu'une connectivité accrue a été identifiée dans le réseau de saillance (réseau limbique-paralimbique) [416].

2) Tomographie par émission de positons avec 11C-

La tomographie par émission de positons (TEP) au 11C-raclopride explore les flux d'AD dans les ganglions de la base. La diminution de la liaison au 11C-raclopride est une mesure indirecte de l'augmentation de la libération de dopamine endogène ou "état hyperdopaminergique". Chez les personnes atteintes de MP avec TCI, une réduction significative de la liaison au 11C-raclopride a été signalée dans le striatum ventral, mais pas dans le striatum dorsal. Un radioligand [18F] fallypride plus sélectif, avec des récepteurs de type D2 de haute affinité (récepteurs D2/D3) a confirmé une liaison réduite au sein du striatum ventral et du putamen [417]. Tous ces résultats contribuent à affirmer la présence d'un déséquilibre mésocorticolimbique dans la MP avec TCI [418].

G. PRISE EN CHARGE DES TCI

Il existe un manque de données approuvant un traitement particulier pour les TCI. La réduction ou l'arrêt des médicaments dopaminergiques, ou la réalisation d'une SCP du NST ont été envisagées. Le traitement est souvent complexe car les patients sont souvent réticents à réduire ou à arrêter les médicaments en raison de la réémergence de symptômes moteurs et non moteurs et de l'apparition d'un syndrome de sevrage de la dopamine manifeste (withdrawal syndrome) [419]. Ce syndrome de sevrage des AD (SSAD) a été décrit chez plusieurs patients qui ont développé de graves symptômes non moteurs pendant la diminution des AD, ne répondant qu'à la réinstauration de ces médicaments et non à la LD. Il est caractérisé par une symptomatologie très stéréotypée, ressemblant beaucoup à d'autres syndromes de sevrage avec des manifestations psychiatriques (anxiété, crises de panique, dysphorie, dépression, agitation, irritabilité, fatigue) et dysautonomiques (hypotension orthostatique, diaphorèse) importantes, réfractaires aux autres médicaments [420].

La réduction ou l'arrêt des AD représente la stratégie de gestion de première ligne pour traiter les TCI avec une rémission complète ou une réduction cliniquement significative de la symptomatologie dans la plupart des cas. Cette réduction doit être déterminée par la gravité des symptômes, la réponse du patient et la tolérance. A l'heure actuelle la meilleure stratégie est la prévention [419].

1) Prévention : identification des patients à risque

Le potentiel de dépendance comportementale doit être discuté avec les patients et le soignant dans le contexte des effets secondaires potentiels du médicament avant le début du traitement, en particulier avec les AD. Les patients doivent être interrogés sur leurs loisirs et la qualité de leur sommeil [240]. Il est obligatoire de conseiller les patients et idéalement les conjoints ou les membres de la famille avant d'entamer une thérapie afin de reconnaître les signes de TCI. Il s'agit notamment de conseiller aux familles d'interroger et de signaler au médecin les absences inexplicables, les changements de comportements habituels, l'irritabilité, la dissimulation des signes et les conséquences monétaires. Il existe une disparité entre le rapport du patient et celui du conjoint ou d'un membre de la famille qui reflète soit un manque de compréhension de ces troubles, soit un sentiment de culpabilité et de honte qui conduit à un comportement de déni [421]

2) Gestion pharmacologique

Les décisions de traitement doivent être soigneusement équilibrées et adaptées aux caractéristiques et aux besoins spécifiques du patient. A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus clairement admis. Le choix d'un adjuvant spécifique ou d'un traitement d'appoint dépend des comorbidités associées, du profil des facteurs de risque, des symptômes moteurs, du soutien social et du handicap fonctionnel ou social lié aux TCI. Une connaissance particulière des facteurs de risque et des antécédents neuropsychiatriques de chaque patient est nécessaire pour faciliter les décisions de prise en charge. Le pilier du traitement est l'arrêt ou la réduction des AD [419]. La rasagiline potentialise le risque de développer les TCI. La prudence est de mise lorsqu'on l'utilise comme stratégie d'épargne des AD pour gérer les symptômes moteurs de la MP [422]. Les thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées pour traiter les TCI :

2.1 Lévodopa

L'utilisation de LD chez les patients atteints de TCI en monothérapie peut être envisagée car les différences pharmacocinétiques entre les médicaments peuvent apporter un bénéfice moteur adéquat avec une réduction des TCI. Toutefois, il est nécessaire de disposer de preuves supplémentaires de l'efficacité du médicament. Des médicaments adjuvants sont généralement nécessaires chez ces patients, ainsi qu'une réduction judicieuse de la LD à des doses minimales efficaces [248]. La forme à libération prolongée de carbidopa-lévodopa IPX066 (Rytary), mise sur le marché en 2015, a l'avantage de produire des concentrations plasmatiques thérapeutiques prolongées de LD avec réduction du risque de TCI. Cependant, une période d'observation plus longue est nécessaire pour déterminer le risque avec cette forme [423].

2.2 Rotigotine

Il s'agit d'un AD non ergoté et liposoluble, distribué à l'aide d'un patch transdermique. Il permet l'administration continue du médicament avec un profil d'absorption linéaire. Dans une étude, la rotigotine (dose moyenne de 8,6 mg) a été bien tolérée avec un taux de TCI de 3,6 %, nettement inférieure aux autres préparations d'AD à libération prolongée. Cette donnée suggère la possibilité de switcher à la rotigotine en cas de TCI avec une atténuation des symptômes sans risque d'apparition d'un SSAD [424].

2.3 Amantadine

Le rôle de l'amantadine reste controversé. Thomas et al ont rapporté la résolution du JP chez des patients traités avec 200 mg/jour d'amantadine. La réduction ou l'arrêt des AD n'avait pas abouti à obtenir une amélioration [425]. Une autre observation fait état d'un effet bénéfique de l'amantadine à raison de 100-300 mg/jour sur le punding [426]. À l'inverse, dans une large étude (728 malades avec amantadine comparés à 2357 sans amantadine), l'utilisation de cette molécule a été associée à un risque plus élevé de développer des TCI notamment le JP [248].

2.4 Antipsychotiques et antidépresseurs atypiques

Bien que l'utilisation des neuroleptiques classiques améliore les TCI, leur utilisation aggrave la fonction motrice au cours de la MP. La quétiapine fait l'objet de controverses, en raison de son implication dans l'émergence du punding chez des patients traités pour psychose [427]. Il existe plusieurs rapports décrivant la résolution des TCI surtout l'HS après utilisation de clozapine [428, 429,430]. Toutefois, en raison du risque hématologique inhérent à cette molécule, la quétiapine est généralement utilisée en premier. Cet avantage doit être mis en balance avec l'observation selon laquelle la quétiapine peut entraîner une détérioration de la fonction motrice chez 32% des patients parkinsoniens et conduire à l'arrêt du traitement chez 9% d'entre eux [431].

Les antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent contribuer à réduire les TCI indépendamment de la présence de symptômes dépressifs [432]. La clomipramine, un antidépresseur tricyclique, a aussi été utilisé pour traiter le punding nocturne chez des patients parkinsoniens [368].

2.5 Médicaments antiépileptiques

Vu leur efficacité à réduire les comportements impulsifs chez les sujets non parkinsoniens, plusieurs médicaments antiépileptiques ont été évalués en tant que traitements potentiels des TCI dans le cadre de la MP. L'acide valproïque a été utilisé dans 2 petites séries. Quatre patients avec un SDD et trois autres avec des TCI ont reçu des doses variables de 250 mg à 1000 mg par jour avec une bonne amélioration. L'effet supprimeur est attribué principalement aux effets gabaergiques de l'acide valproïque et/ou à ses actions sur le système sérotoninergique. L'action inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut induire une retenue et un contrôle inhibiteur des associations stimulus-récompense, tandis qu'une augmentation du taux de sérotonine peut entraîner une diminution de la réflexion sur la récompense [433,434]. La carbamazépine à raison de 200 mg par jour s'est révélée efficace pour réduire l'HS chez un patient atteint de SDD. Le topiramate a été évalué dans un petit essai ouvert avec une réduction marquée de la gravité des TCI chez sept patients [435]. Le zonisamide (25-200 mg/jour) a été étudié chez 15 patients souffrant de JP, d'HS, d'AC et d'AP dans le cadre d'une étude non contrôlée et ouverte. Une réduction de la sévérité des comportements impulsifs a été observée [436].

2.6 Infusion entérale de gel L-dopa/carbidopa ou DUODOPA

La perfusion entérale d'un gel de LD/carbidopa fournit des niveaux plasmatiques plus continus par rapport à l'administration orale de LD, ce qui élimine théoriquement la stimulation dopaminergique pulsatile. Plusieurs études ont suggéré que les TCI pourraient être liées à une libération aiguë de dopamine dans le striatum ventral en relation avec une thérapie dopaminergique pulsée et que la perfusion continue du médicament pourrait les minimiser [437]. Dans une étude rétrospective d'une cohorte longitudinale menée sur 6 ans, évaluant la présence d'une prise compulsive de médicaments dopaminergiques, quarante-sept patients atteints de MP ont été suspectés de consommation compulsive de médicaments dopaminergiques. Le traitement par DUODOPA a réussi à soulager le SDD chez 4/5 des patients [363].

2.7 Infusion sous-cutanée continue d'apomorphine

Il n'existe pas d'études majeures explorant la relation entre la perfusion d'apomorphine et les TCI. Dans une étude internationale multicentrique à grande échelle portant sur 82 patients sous traitement chronique par perfusion d'apomorphine pendant une période d'un an, la fréquence des TCI était de 8% [438].

2.8 Autres

Le donépézil a été utilisé avec succès chez un patient atteint d'une MP avec HS et détérioration cognitive [439].

Le finastéride, médicament anti-androgène (inhibiteur de la 5 alpha-réductase utilisé pour l'hypertrophie bénigne de la prostate) a permis une amélioration spectaculaire du JP chez deux patients atteints de la MP à la dose de 5 mg/j. Le traitement était bien toléré sans exacerbation du parkinsonisme [440].

Tableau 15: Approche thérapeutique des TCI dans la MP [441].

Etapas de gestion	Commentaires
S'attaquer aux facteurs de risque réversibles	
➤ Réduire ou arrêter les médicaments dopaminergiques	Très probablement efficace Moins susceptible d'être efficace
➤ Changer d'agoniste de la dopamine	SSRI, ADT
➤ Dépression	
Soutien psychosocial	
➤ Participation des familles, groupes de soutien	-
➤ Thérapie cognitivo-comportementale	Possibilité d'efficacité
Traitement pharmacologique	
➤ Clozapine, quétiapine	Punding, hypersexualité, JP
➤ Risperidone, olanzapine	Risque de détérioration motrice
➤ Valproate	HS, JP, punding, SDD
➤ Zonisamide	JP, HS, AP, AC
➤ Topiramate	JP, HS, AP, AC
➤ Naltrexone	JP
➤ ISRS	Punding, autres TCI
➤ Lithium (+ olanzapine)	HS
➤ Cyprotérone	HS
➤ Finasteride	JP
➤ Clomipramine	Punding nocturne
➤ Donepezil	Patient atteint de troubles cognitifs et d'HS

TCI : troubles de contrôle des impulsions, HS : hypersexualité, JP : jeu pathologique, SDD : syndrome de dysrégulation dopaminergique, AP : achats pathologiques, AC : alimentation compulsive, ISRS : inhibiteurs de recapture de la sérotonine, ADT : antidépresseurs tricycliques

3) Gestion non pharmacologique

3.1 SCP et TCI

Dans la grande cohorte de l'essai EARLYSTIM qui comprend 251 patients, une analyse secondaire évaluant les résultats comportementaux de la SCP du NST sur une période de suivi de deux ans a montré une diminution significative des troubles comportementaux hyperdopaminergiques chez les patients ayant reçu une stimulation bilatérale du NST et un traitement médical, par rapport aux patients ayant reçu une thérapie médicale seule [442]. Conformément à ces résultats, une étude d'observation sur 110 patients évalués au départ et un an après l'opération a montré que la stimulation du NST pouvait réduire le SDD et les TCI dans la MP [443]. Une enquête récente menée auprès de 48 centres du groupe d'étude sur la MP a révélé au contraire une fréquence élevée de TCI après une SCP [444].

Deux mécanismes expliquent le résultat positif de la SCP sur les TCI. Le 1^{er} est la réduction des médicaments dopaminergiques c'est-à-dire la diminution substantielle de la LEDD et de la DAEDD après l'intervention chirurgicale [445]. Le second est l'effet direct de la chirurgie sur les territoires du NST [446]. En effet, le NST comprend des zones limbiques, associatives et sensitivo-motrices impliquées différemment dans le contrôle de l'impulsivité. La stimulation électrique de la partie dorsale motrice pourrait altérer les réponses inhibitrices favorisant le développement des TCI [447], tandis que la stimulation de la partie ventrale limbique pourrait inhiber l'activité limbique anormale, réduisant ainsi l'impulsivité et l'expression des TCI [448]. L'AC semble mal répondre malgré l'amélioration des autres troubles et la réduction des médicaments dopaminergiques [271]. Les troubles du comportement alimentaire pourraient être sous-tendus par de multiples mécanismes [449] y compris l'effet direct de la stimulation sur le centre de l'appétit hypothalamique [447].

3.2 Interventions psychosociales et thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Outre la gestion pharmacologique, les interventions psychosociales pourraient être efficaces. Les preuves disponibles de l'efficacité de cette approche non pharmacologique proviennent uniquement de rapports de cas. Kurlan et al. [450] ont décrit un patient qui ne

s'est pas amélioré après une réduction de la dose des médicaments dopaminergiques et l'utilisation d'un ISRS, mais qui a résolu son problème de JP en participant au groupe des joueurs anonymes et à un programme d'hospitalisation.

Les interventions de soutien social, certains traitements psychothérapeutiques tels que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la thérapie d'acceptation et d'engagement et la thérapie comportementale dialectique, adaptées aux besoins particuliers de chaque patient, peuvent être efficaces pour réduire les comportements compulsifs et répétitifs [451].

Les approches non pharmacologiques utiles comprennent également la limitation de l'accès aux casinos, à l'internet, aux comptes bancaires et cartes de crédit [419].

4) Résumé de la gestion

Lorsque la thérapie de remplacement de la dopamine est introduite chez un patient de novo, les neurologues doivent surveiller attentivement le passage d'un mode apathique global à un mode appétissant. L'éducation du patient tout au long de la maladie, ainsi que la détection précoce et la quantification des TCI, des dépendances comportementales et des fluctuations neuropsychiatriques à l'aide d'outils adéquats, sont importantes dans la gestion des effets secondaires comportementaux. Dans les cas de TCI manifestes, la diminution des doses des AD et le fractionnement du traitement à la LD sont les principales options de gestion pharmacologique. Le traitement neuroleptique par la clozapine est une autre option thérapeutique, selon les experts, bien que des études appropriées fassent défaut. Outre la gestion pharmacologique, les patients doivent également être suivis de près par des neurologues et des psychologues experts. En outre, la TCC, si elle est disponible, peut être efficace. Si ces mesures sont insuffisantes, des options de traitement avancées à l'aide de pompes ou par SCP du NST peuvent être envisagées si l'état moteur du patient l'exige aussi (présence obligatoire de complications motrices handicapantes) [452]. Cette démarche thérapeutique est représentée ci-dessous par un algorithme (figure 54).



Figure 54: Algorithme de diagnostic et de gestion thérapeutique des TCI [452].
 QUIP-RS : Questionnaire sur les troubles impulsifs-compulsifs dans l'échelle d'évaluation de la MP;
 NFS : neuropsychiatric fluctuations scale; SCP : stimulation cérébrale profonde ; TCC thérapie cognitivo-comportementale.

5) Impact des TCI et la MP sur les soignants

Il est frappant de constater que les études concernant la qualité de vie des soignants soient rares. Une étude de 2012 dans laquelle 71 soignants ont été interrogés [453] a observé que ceux s'occupant des malades parkinsoniens avec TCI ressentait une charge psychologique nettement plus lourde que les soignants d'autres patients atteints de MP sans TCI.

Les soignants doivent faire face à une quantité accrue de stress. Prendre soin d'un patient atteint de MP est une occupation à plein temps et peut prendre jusqu'à plus de 40 heures par semaine. S'occuper d'un patient souffrant de problèmes mentaux est plus stressant que s'occuper d'une personne souffrant de problèmes physiques [453]. Selon A'Campo et al. non seulement la qualité de vie du patient a progressivement diminué au cours de l'évolution de la maladie mais aussi celle du soignant [454]. Les conséquences négatives des soins consistent en un manque de contacts sociaux, une réduction ou un abandon de l'emploi [455] une charge psychologique (anxiété et dépression) [456] ainsi que des problèmes physiques (diabète, problèmes cardiovasculaires, infections). La charge financière est très lourde à supporter chez les soignants, en partie à cause des coûts médicaux et non médicaux élevés [457].

6) Perspectives d'avenir

Malgré un intérêt croissant dans ce domaine, nous manquons de connaissances suffisantes concernant le traitement des TCI dans la MP. Un nombre croissant d'études soutiennent l'idée qu'elles sont surtout induites par un traitement pharmacologique (en particulier les AD) et chirurgical qui stimule le système dopaminergique. Cependant, pour bien comprendre pourquoi les TCI affectent jusqu'à un tiers des patients atteints de la MP [248], il ne suffit pas de considérer les contributions du système dopaminergique. Le rôle de la sérotonine et des opioïdes endogènes dans ces comportements liés à la MP mérite d'être étudié plus en profondeur, car ces deux neurotransmetteurs sont des médiateurs importants dans les processus de récompense et d'évaluation des risques. Dans un avenir proche, il sera essentiel d'identifier les patients qui risquent de développer des TCI afin de personnaliser la thérapie dopaminergique, en évitant le développement ou l'aggravation de la dépression, de l'anxiété ou de l'apathie lors du sevrage des AD [420].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des TCI survenant au cours de la MP, chez des patients parkinsoniens suivis entre Aout 2010 et Décembre 2020, à la consultation spécialisée de parkinson et mouvements anormaux du service de Neurologie A et Neuropsychologie (Pr Rahmani M), Hôpital des spécialités (HSR), CHU IBN Sina, Rabat. Parmi les 77 patients parkinsoniens colligés, nous avons trouvés 10 cas de TCI.

II. CRITÈRES D'INCLUSION

Tous les patients inclus dans cette étude ont :

- Une MP diagnostiquée selon les critères établis par l'UKPDSBB [171].
- Au moins un TCI défini selon les critères du DSM-IV [240] survenu au cours de l'évolution de la MP (Voir tableau N° 12)

III. CRITÈRES D'EXCLUSION

Ont été exclus de cette étude, les patients parkinsoniens atteints de troubles cognitifs et TCI ainsi que ceux ayant présenté des TCI après SCP.

IV. RECUEIL DES DONNÉES

Pour l'analyse des dossiers, une fiche d'exploitation a été établie (voir annexe).

Les caractéristiques suivantes des patients ont été colligées:

- Sexe, âge, statut marital, profession, niveau de scolarité, latéralité
- Antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux, toxiques tels que la prise d'alcool et le tabagisme)
- Antécédents familiaux de MP, consanguinité des parents
- Historique de la MP :
 - Date de début
 - Signes, symptômes moteurs de la MP

- Présence ou non de complications thérapeutiques
- Présence ou non de SNM
- Forme clinique
- Traitement prescrit avec calcul de la dose journalière en LD (LEDD : levodopa equivalent daily dose), en AD (dopamine agonist equivalent daily dose (DAEDD) ainsi que la LEDD totale (Total Levodopa Equivalent Daily Dose) pour chaque patient en suivant la méthodologie décrite dans la littérature selon Tomlinson et al. [458].

Tableau 16: Equivalence des médicaments antiparkinsoniens [458].

L-Dopa (mg/jour)	450	400	300	250	200	150	100
Trivastal (mg/jour)	200	157	150	110	100	63	50
Ropinirole (mg/jour)	19	16	13	11	9	6	4
Pramipexole (mg 1 fois/jour)	2,1+1,05	2,1+0,52	2,10	1.05+0.52+0.26	1.05+0.52	1.05	0.26+0.52

- Durée d'évolution
- Historique des TCI :
 - Nature et type du TCI recherché par l'interrogatoire seul
 - Personne ayant rapporté le TCI : patient, médecin, conjoint
 - Fréquence des TCI
 - Date de début par rapport au début de la MP
 - Date de début par rapport au type et début de traitement
 - Conséquences socio-professionnelles
 - Prise en charge proposée
 - Evolution

Tous les malades ont été examinés uniquement en phase ON car ils étaient sous traitement dopaminergique au moment de la consultation neurologique. L'état moteur a été évalué à l'aide du score UPDRS III (échelle unifiée de la MP (UPDRS) (Unified Parkinson Disease Rating Scale), le stade évolutif de la MP grâce au score UPDRS V (Stade de Hoehn et Yahr) et l'autonomie du patient par le score UPDRS VI (Echelle de SCHWAB et ENGLAND).

Lorsque cela était nécessaire, les patients étaient recontactés à distance au cours d'un entretien téléphonique afin d'avoir des informations supplémentaires.

V. OBSERVATIONS CLINIQUES

Cas N°1

Mr B.A. né en 1986, ouvrier agricole de profession, instruit jusqu'au collège, marié, père de 2 enfants, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2014 de forme akinéto-rigide plus marquée à droite. Dans ses antécédents, on note une utilisation de pesticides pendant 5 ans ainsi qu'une MP chez la mère ayant débuté à l'âge de 48 ans. Le malade a été mis depuis le début sous AD (Piribédil : Trivastal 50 LP 1cp 3x/j) avec une augmentation progressive des doses. Il est suivi à la consultation de l'HSR (hôpital des spécialités de Rabat) depuis 2016 jusqu'à ce jour.

Le diagnostic des TCI a été posé par le médecin traitant en Novembre 2019 alors que Mr BA était sous 6 cp de Trivastal et Madopar (LD et Bensérazide) 250mg ¼ cp 3x/j, correspondant à une LEDD totale de 750 mg/j (DAEDD: 600 mg/j et LEDD: 150 mg/j). Ces TCI survenaient deux fois par semaine et comportaient une HS (envie de rapports sexuels pluriquotidiens) et une AC (appétence exagérée pour les sucreries). En période ON, le score moteur UPDRS III était à 26, l'UPDRS V à 2 et l'UPDRS VI à 80%. Ce patient avait d'autres SNM à savoir : des douleurs de l'épaule droite, un syndrome anxio-dépressif et des TCSP. L'attitude thérapeutique a été de diminuer le trivastal à la dose de 2cp /jour de manière progressive et d'augmenter le Madopar 250mg à raison d' 1/2 cp 3x/j. Une éducation thérapeutique avec information du patient et de son épouse sur ces TCI a été faite. L'évolution a été marquée par la disparition totale des troubles sexuels et alimentaires.

Cas N°2

Mme L.H. née en 1942, sans profession, niveau de scolarité msid (sait lire et écrire), mariée, mère de 4 enfants, droitrière de latéralité, présente une MP évoluant depuis l'an 2000 de forme akinéto-rigide plus marquée à gauche. Dans ses antécédents, on note 2 cas familiaux de MP : le père avec un début à l'âge de 65 ans et une tante paternelle. La malade a été mise de manière progressive et à doses croissantes pendant plusieurs années sous AD (Trivastal 50 LP puis Sifrol (pramipexole) et LD).

Elle est suivie à la consultation de l'HSR depuis Février 2017 jusqu'à ce jour. Le diagnostic des TCI (AP de vaisselle, tissus de salon, aliments type viande, fruits) a été posé par le médecin traitant en 2019 alors que Mme H.L était sous Sifrol 2,1 mg 1cp /jour et Madopar 250mg 6cp/j correspondant à une LEDD totale de 1500mg (DAEDD: 300mg/j et LEDD: 1200 mg/j). Ces TCI survenaient une fois par semaine depuis 2015. En période ON, le score moteur UPDRS III était à 13, l'UPDRS V à 2,5 et l'UPDRS VI à 80%. Cette patiente avait par ailleurs un syndrome anxio-dépressif sévère nécessitant un traitement par antidépresseurs et anxiolytiques. Elle présentait également des dyskinésies sévères des deux MS de fin de dose, ainsi que des fluctuations motrices (akinésie de fin de dose après 2h de la prise de Madopar).

L'attitude thérapeutique a été d'arrêter de manière progressive le Sifrol et d'augmenter le Madopar à 1cp/3h. Une éducation thérapeutique avec information de la patiente et de son fils sur ces TCI a été faite. L'évolution a été marquée par une nette diminution des AP.

Cas N°3

Mr Z.H. né en 1967, fonctionnaire, niveau baccalauréat avec 2 ans d'études en informatique, marié, père d'un enfant, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2017 de forme mixte plus marquée à droite. Dans ses antécédents, on note une thrombopénie idiopathique depuis 2016 sans traitement spécifique, une consommation d'alcool fort depuis plus de 20 ans de manière occasionnelle avec un arrêt total depuis le début de la maladie.

Il est suivi à la consultation de l'HSR depuis Mars 2019.

Le début des TCI remonte à 2017, soit deux semaines après la prise du Sifrol LP 1,05mg. Le diagnostic n'a été posé qu'en 2019 par le médecin traitant. Les TCI comprenaient une AC de sucreries et de salés avec un grignotage nocturne vers 4h du matin, des AP (habits pour sa fille, aliments), une HS (envie de plusieurs rapports sexuels par jour), ainsi qu'une générosité excessive envers des étrangers et sa famille. Ces TCI ont été diagnostiqués alors que le patient était sous Madopar 250 mg $\frac{1}{4}$ cp 2x/j et Sifrol 1,05 mg 1cp/j correspondant à une LEDD totale de 250 mg/j (LEDD 100mg/j et DAEDD 150mg/j). Ils survenaient 2-3 x/sem.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur UPDRS III était à 21, l'UPDRS V à 2 et l'UPDRS VI à 80%. D'autres SNM étaient observés: constipation, gastroparésie, douleurs lombaires, syndrome anxio-dépressif et TCSP. Il existait aussi des complications motrices à type de dystonie du off des orteils des deux pieds (extension du gros orteil droit avec aspect en griffes des autres orteils).

Devant l'apparition de ces troubles qui étaient modérés sans grande répercussion sur la vie personnelle du malade et l'aggravation progressive de la bradykinésie, l'attitude thérapeutique a été d'augmenter le Madopar 250mg à $\frac{3}{4}$ cp 3 x/j et de remplacer le Sifrol par le Trivastal 50 3cp/j dû au manque de moyens financiers. Une éducation thérapeutique avec information du patient et de son épouse sur ces TCI a été faite. L'évolution a été marquée par la diminution de l'AC, par contre les autres troubles ont persisté.

Cas N°4

Mr E.F. né en 1970, avocat de profession, marié, père de 2 enfants, droitier de latéralité est suivi à la consultation de l'HSR depuis Mai 2017 pour une MP évoluant depuis un an et révélée par des troubles de la parole et de l'écriture minimes. Une abstention thérapeutique a été préconisée au début vu le caractère modéré de la rigidité qui restait sans aucun retentissement sur la qualité de vie du malade. En Février 2018, le Sifrol forme LP a été débuté progressivement jusqu'à arriver à 1,05 mg/j.

Les TCI sont apparus 3 mois après la prise du sifrol LP 1,05 mg. Le diagnostic des TCI a été posé par le médecin traitant en Novembre 2018 alors que Mr E.F était sous 1cp/j de Sifrol 1,05mg correspondant à une DAEDD de 150mg/j. Ces troubles comportaient une AC (appétence exagérée pour les sucreries surtout le chocolat consommé de façon quotidienne à raison d'une tablette tous les 2 à 3 jours) ainsi que des AP. En effet, ce patient dépensait 1500dh/mois en achats vestimentaires. Il a également contracté un crédit de 8000dh /mois pour l'acquisition d'une voiture de luxe de 75 millions de centimes alors que le projet familial était de s'engager dans l'achat d'un appartement plus grand que celui dont il résidait.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur UPDRS III était à 6, l'UPDRS V à 2 et l'UPDPS VI à 100%. Ce patient ne présentait pas d'autres SNM.

Ce malade a bénéficié initialement d'une éducation thérapeutique seule sans réduction des AP ce qui a motivé l'arrêt du Sifrol et l'introduction du Madopar 250 mg à raison d'½ cp 3x/j. L'évolution a été marquée par la diminution des achats d'habits et de la consommation des sucreries.

Cas N°5

Mr M.C. né en 1965, sans profession actuelle, niveau baccalauréat, père de 3 enfants, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2006 de forme akinéto-rigide plus marquée à droite. Son père avait également une MP ayant débuté à l'âge de 63 ans. Il est suivi à la consultation de l'HSR depuis 2010 jusqu'à ce jour. Le malade a été mis initialement sous Trivastal LP 50mg jusqu'à arriver à 6 cp/j. Le Madopar 250mg 1/2 cp 4x/j a été rajouté en Février 2011 et le Sifrol en Septembre 2015. Le patient a été perdu de vue pendant 6 ans. En

2018, le diagnostic de TCI a été posé alors que Mr M.C était sous Madopar 250 mg 3x/j et Sifrol LP 3,15mg/j correspondant à une LEDD totale de 1050 mg /j (LEDD de 600 mg/j et DEADD de 450 mg/j). Ces troubles comprenaient une HS (envie de plusieurs rapports sexuels quotidiennement), un punding (bricolage d'ordinateurs et de téléphones portables pendant plusieurs heures le matin), des AP de matériel informatique, une AC de sucreries, un SDD (prise de LD/1h à 1h30) ainsi que des déambulations ou «walkabout» pendant plusieurs heures l'après-midi. Cependant, ces TCI très probablement sont plus anciens étant donné le divorce de ce patient survenu en 2016 suite à des troubles du comportement remontant à 2012, de description difficile en raison du déni de la part du malade et l'absence de son épouse lors des consultations.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur de l'UPDRS III était à 7, l'UPDRS V à 3 et l'UPDRS VI à 100%. Ce patient avait d'autres SNM à savoir une hyposmie et des TCSP. Il existait aussi des complications motrices à type de dyskinésies modérées (axiales et du MS gauche), des blocages très sévères avec un effet paradoxal de la LD, une akinésie en fin de dose ainsi qu'une réduction de la durée d'efficacité de la LD à 1h30.

L'attitude thérapeutique a été de diminuer le Sifrol de manière progressive sans aucune amélioration. Vu les complications motrices sévères, ce patient a bénéficié d'une SCP le 21 Décembre 2020 du NST avec une nette réduction des symptômes parkinsoniens de type moteurs et une baisse de la LEDD totale. Cependant, ce malade a développé des troubles hypomaniaques pour lesquels il est sous dépakine 500 mg 3cp/j et quétiapine 300mg/j. A ce jour, seuls l'HS et le SDD ont régressé. Le réglage des paramètres de stimulation n'est toujours pas optimal.

Cas N°6

Mr S.F. né en 1969, fonctionnaire, niveau scolaire 4ème année secondaire, marié, père d'un enfant, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2008 de forme mixte plus marquée à droite. Dans ses antécédents, on note une MP chez plusieurs membres de sa famille (grand-mère maternelle, mère et oncle maternels avec un début à l'âge de 65 ans). Il n'y a pas de notion de consanguinité des parents. Il existe une personnalité prémorbide particulière. Le patient a en effet l'habitude de jouer régulièrement au tiercé et ce depuis 1998, bien avant l'apparition des premiers symptômes moteurs de la maladie. Il est suivi à la consultation de

l'HSR depuis Mai 2016. Il a bénéficié d'une SCP du NST en Juillet 2017 en raison de la présence de complications motrices sévères avec fluctuations d'efficacité et dyskinésies.

Le malade a été mis depuis le début de sa MP sous Trivastal LP 50 2cp 3x/j puis Madopar un an plutard. Le diagnostic des TCI a été posé en 2016 alors que Mr S.F était sous Madopar 250mg 5cp/j et Sifrol LP 2,1mg 1cp/j correspondant à une LEDD totale de 1300 mg/j (LEDD 1000mg/j et DAEDD 300 mg/j). Ces troubles comportaient uniquement une HS avec une envie de 2 à 3 rapports sexuels /j. Les autres types de TCI notamment les AP mensuels d'habits, le JP (loterie toto foot 2x/sem et tiercé 3x/sem), l'AC (consommation quotidienne de sandwiches) ont été cachés par le patient et révélés à la suite d'un grave conflit conjugal en 2019, soit 2 ans après la SCP. En période ON, le score moteur de l'UPDRS III était à 9, l'UPDRS V à 2,5 et l'UPDRS VI à 90%. Il n'y avait pas d'autres SNM. Les TCI incluait des déambulations ou «walkabout» quotidiens après le travail. Le malade allait en effet de café en café pendant plusieurs heures pour ne rentrer chez lui qu'à minuit ou 1heure du matin. Il a également contracté un crédit et retirait de l'argent (1000dh/j) en utilisant la carte guichet de son épouse à son insu pour s'adonner aux jeux. Il a rapporté aussi une aggravation des achats, jeux pathologiques et de l'hypersexualité après la chirurgie et une apparition d'une appétence pour les sucreries. L'attitude thérapeutique a donc été d'arrêter le Sifrol. L'évolution a été marquée par la disparition des TCI avec cependant de graves conséquences familiales et financières en raison du remboursement du crédit. Le patient ne gagne plus que 170dh/mois alors que son salaire de base était de 4000dh/mois.

Cas N°7

Mr D.M.A né en 1951, retraité, ancien pilote de chasse, marié, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2007 de forme akinéto-rigide plus marquée à droite. Dans ses antécédents, on note une MP chez le frère et le père. Ce patient a reçu du Sifrol LP à doses croissantes jusqu'à 2,1+0,52mg/j pendant 2 ans associé progressivement à de la LD (Madopar 250mg 1cp 3x/j, Stalevo 150 mg 3cp/j). Il est suivi depuis Novembre 2019 à la consultation de l'HSR, date à laquelle le diagnostic de TCI a été posé. La LEDD totale était de 1500mg/j (LEDD 1050mg/j et DAEDD 450mg/j). Les TCI incluait des JP (jeux de cartes, domino 1h/jour), des AP parfois et un punding (rangement pendant plusieurs heures

des affaires personnels et bricolage).

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur de l'UPDRS III était à 6, l'UPDRS V à 2,5 et l'UPDRS VI à 80%. Des TCSP étaient présents ainsi qu'une dystonie du off du gros orteil gauche. L'attitude thérapeutique a été de diminuer de façon progressive le Sifrol 2,1mg. L'évolution n'a pu être précisée en raison de la perte de vue du patient.

Cas N°8

Mr B.M né en 1957, fonctionnaire, instruit jusqu'au supérieur, marié, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2014 de forme akinéto-rigide, plus marquée à gauche. Il a reçu dès le début de sa maladie du Trivastal LP 50 2cp /j et Madopar ½ cp 3x/j.

Le patient a consulté à l'HSR en Novembre 2019 date à laquelle le diagnostic de TCI a été posé. Il prenait à ce moment du Madopar ½ cp 3x/j et du Trivastal 2cp/j correspondant à une LEDD totale de 500 mg/j (LEDD 300 mg/j et DEADD 200 mg /j). Les TCI comprenaient une HS (envies de relations sexuelles quotidiennes), une AC notamment un grignotage nocturne quotidien vers 2h du matin.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur de l'UPDRS III était à 6, l'UPDRS V à 2 et l'UPDRS VI à 100%. Ce patient présentait d'autres SNM à savoir des TCSP, un ballonnement abdominal, des hallucinations visuelles de passage et une dépression.

L'attitude thérapeutique a été d'arrêter de façon progressive le Trivastal et l'augmentation du Madoapar à ½ cp 4x/j. L'évolution n'a pu être précisée en raison de la perte de vue du patient.

Cas N°9

Mr G.M, né en 1941, retraité (ancien directeur d'une entreprise), instruit jusqu'au supérieur, marié, père de 3 enfants, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2009 de forme mixte plus marquée à gauche. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle et une arythmie cardiaque sous traitement. Il est suivi depuis 2010 jusqu'à ce jour pour sa MP en France et mis sous LD depuis 2010. Il vient également de manière régulière à la consultation de l'HSR depuis Janvier 2015 pratiquement toujours seul.

Le diagnostic de TCI a été posé lors de la première consultation à l'HSR. Mr G.M décrivait des AP de vêtements depuis 2013, alors qu'il était sous une gélule de Modopar 125 mg/j et une de 62,5mg à 19h et 2h30 du matin, Madopar 250 1cp 3x/j (9h, 13h, minuit) et 1gélule de Modopar LP 125 mg à 2h30 correspondant à une LEDD totale de 1000 mg/j. Les autres types de TCI ont été mis en évidence 9 mois plus tard après une conversation avec l'épouse. Cette dernière rapportait une HS. En effet, ce patient recrutait des jeunes filles comme aide à domicile tout en refusant que sa femme s'occupe de lui. Il s'agissait selon elle plutôt d'un prétexte pour avoir des relations sexuelles avec ces jeunes filles. Mr G.M avait également des dépenses d'argent inconsidérées. Il louait deux appartements meublés alors qu'il habitait dans une grande villa. Il passait 2h/j le matin dans l'un et allait tous les Vendredi dans l'autre situé à côté du Mausolée Mohammed V afin d'écouter l'appel à la prière de cette mosquée qu'il affectionnait particulièrement. Il avait une générosité excessive envers des gens étrangers ainsi qu'une appétence marquée pour les sucreries qu'il consommait quotidiennement (viennoiseries le matin et grignotage surtout nocturne de chocolat). La gravité des AP était sous-estimée par le patient qui cherchait seulement à se faire plaisir selon ses dires.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur de l'UPDRS III était à 12, l'UPDRS V à 2, et l'UPDRS VI à 50%. Ce patient présentait d'autres SNM à savoir une dépression, des TCSP, une hypotension orthostatique sévère et une constipation. Il existait également des complications motrices à type de fluctuations d'efficacité.

L'attitude thérapeutique a été de rajouter un neuroleptique étant donné l'échec de l'éducation thérapeutique et l'impossibilité de réduire la LD vu la sévérité des symptômes moteurs de la MP. L'évolution a été marquée par la disparition des TCI sous 50 mg/j de clozapine excepté de l'addiction pour le sucre.

Cas N°10

Mr B.A. né en 1954, chauffeur de profession, niveau scolaire CM2, marié, père d'un enfant, droitier de latéralité, présente une MP évoluant depuis 2004 de forme mixte, plus marquée à droite. Dans ses antécédents, on note un tabagisme actif à raison d'un paquet / jour depuis 1986 (actuellement 6 cigarettes par jour), une prise d'alcool occasionnel actuellement sevrage d'alcoolisme). Il n'y a pas de consanguinité des parents ni de cas familiaux de MP. Le

patient a été mis au début de sa maladie sous Trivastal LP 50mg associé à de la LD six mois plus tard. Il est suivi à la consultation de l'HSR depuis Avril 2014. Le diagnostic des TCI a été posé en 2014 par son médecin traitant soit un an après leur apparition. Mr B.A était sous Madopar 250mg 16cp/j (2cp/2h) et Trivastal 50 mg 4cp/j correspondant à une LEDD totale de 3600mg/j (LEDD 3200 mg/j et DEADD 400 mg/j). Ces troubles comprenaient une consommation exagérée de sucreries quotidiennement (gâteaux et limonades), des AP de vêtements et d'aliments, une générosité excessive envers des personnes étrangères pauvres et un SDD (prise de 2cp de Madopar 250mg toutes les deux heures). Il avait aussi un punding. Il démontait ainsi des bicyclettes, collectionnait des briquets, dévissait et réarrangeait des lunettes et appareils de rasage). Le patient a aménagé une pièce dans sa maison dédiée à cette activité où il passait en moyenne 1h30 à 2h par jour.

Au moment des TCI, en période ON, le score moteur de l'UPDRS III était de 23, l'UPDRS V était à 3 et l'UPDRS VI à 90%. Le patient présentait d'autres SNM à savoir des TCSP et une constipation.

L'attitude thérapeutique a été d'arrêter le Trivastal de façon progressive et de diminuer le Madopar à 1cp toutes les deux heures. Le patient n'a pas supporté sur le plan moteur cette modification de traitement. Du fait de l'existence de complications motrices à type de blocages moteurs récurrents, de dyskinésies de début de dose et de fluctuations d'efficacité sévères, il a bénéficié d'une SCP pratiquée le 13 Janvier 2016. L'évolution post-opératoire des TCI a été marquée par leur régression totale. Le malade prend actuellement 1cp de Sifrol 0,52mg, Madopar 250mg 1cp/5h, Mantadix 100mg (Amantadine) 3cp/j.

VI. ANALYSE STATISTIQUE

La saisie des données a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel Excel 2010.

Les résultats obtenus en pourcentage ont été rapportés au nombre total de cas, soit 10.

RÉSULTATS

I. DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

A. POPULATION TOTALE

Sur un total de 77 cas de MP nous avons trouvé 10 patients avec TCI. La prévalence est donc de 12,9%.

B. RÉPARTITION SELON LE SEXE

Parmi les 10 patients, on retrouve 9 hommes (90%) et 1 femme (10%), avec un sexe ratio H/F de 9. Il existe donc une nette prédominance masculine (figure 55).

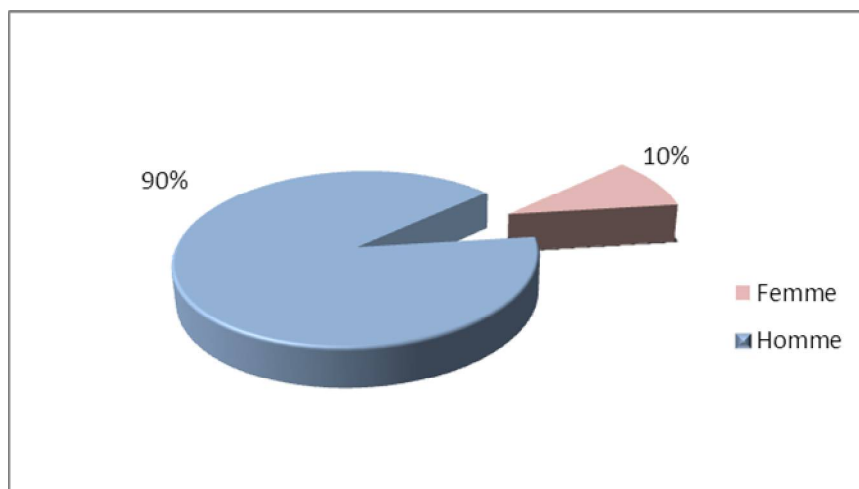


Figure 55: Répartition des patients selon le sexe.

C. RÉPARTITION SELON L'ÂGE

La moyenne d'âge actuel de nos malades est de 60,8 ans contre 62,1 de l'ensemble de notre cohorte. Parmi les 10 patients, la majorité a entre 50 et 64 ans (50%). Les patients âgés de 65 à 80 ans représentent 40% et ceux ayant un âge compris entre 35 et 40 ans représentent 10% de notre série (Tableau 17 et figure 56).

Tableau 17: Répartition selon l'âge actuel.

Tranche d'âge (années)	Effectif (n= 10)	Pourcentage (%)
65-80ans	4	40%
50-64 ans	5	50%
35-49ans	1	10%
Total	10	100%

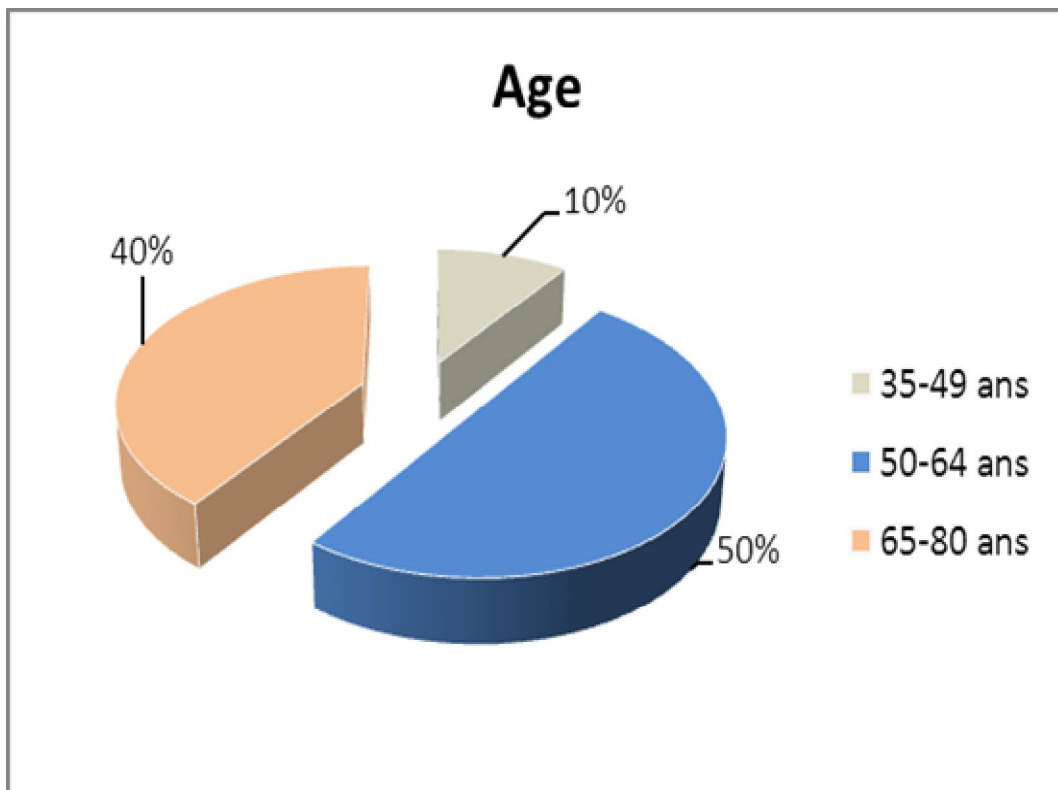


Figure 56: Répartition des patients selon l'âge actuel.

D. AGE DE DÉBUT DE LA MP

L'âge moyen de début de la MP chez nos patients est de 49,9 ans avec des extrêmes d'âge allant de 28 à 68 ans. Notons l'âge de début précoce de la maladie dans notre série.

E. DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MP

La durée d'évolution de la MP dans notre série est de 4 à 13 ans pour 60% des patients, 40% ont une durée d'évolution entre 14 et 24 ans, avec des extrêmes de durée d'évolution de 4 à 21 ans (tableau 18 et figure 57).

Tableau 18: Durée de l'évolution de la maladie.

Durée d'évolution de MP/an	Effectif (n=10)	Pourcentage %
4-13	6	60%
14-24	4	40%
Total général	10	100%

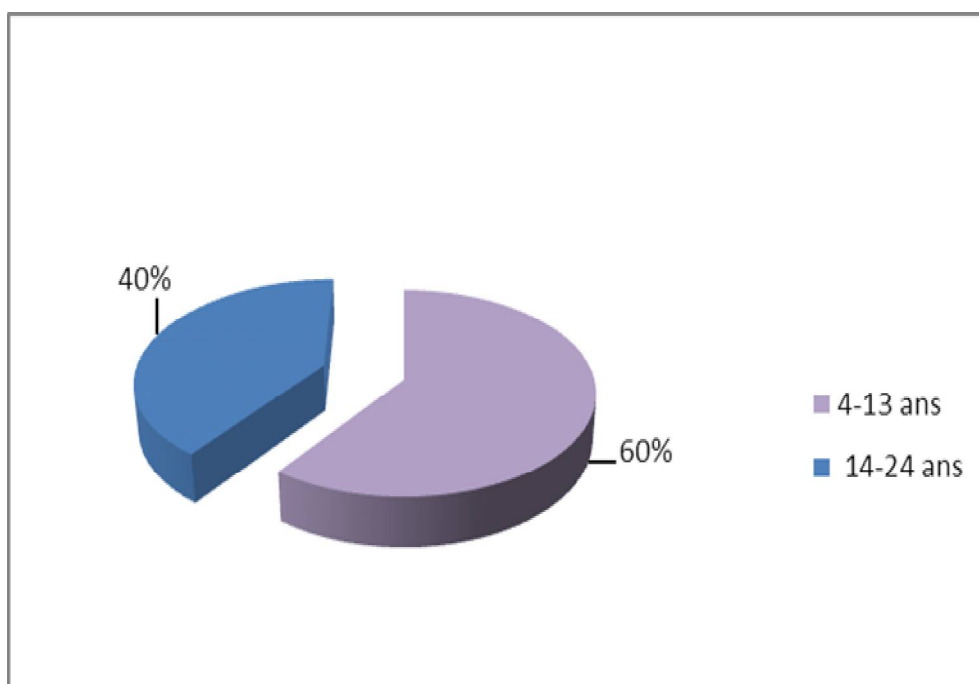


Figure 57: Durée d'évolution de la MP.

F. STATUT MARITAL

Tous nos malades sont mariés (90%) excepté un seul patient qui est divorcé (10%), suite à la gravité de ses troubles psycho-comportementaux dus à la MP (cas N°5) (figure 58).

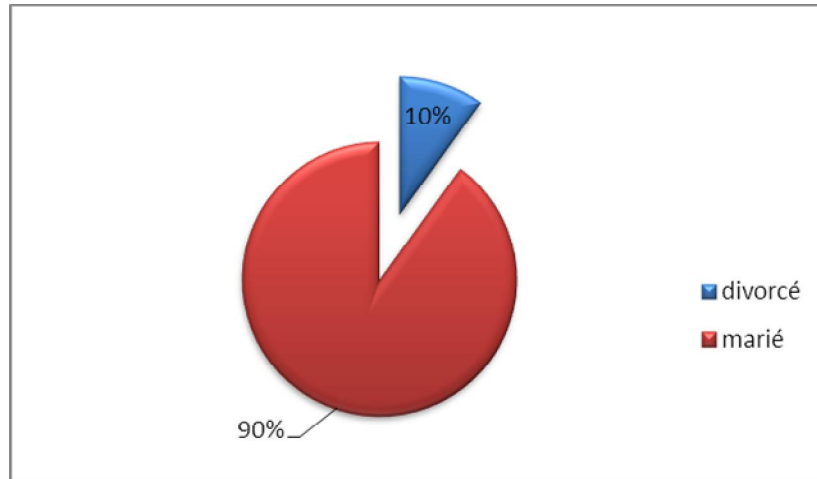


Figure 58: Répartition des patients selon le statut marital.

G. NIVEAU D'INSTRUCTION

Cinq de nos patients (50%) ont fait des études supérieures, 1 malade (10%) a un niveau baccalauréat, 2 autres (20%) ont étudié jusqu'au collège, un patient a un niveau scolaire primaire (10%) et une patiente (10%) a fréquenté le Msid (figure 59).

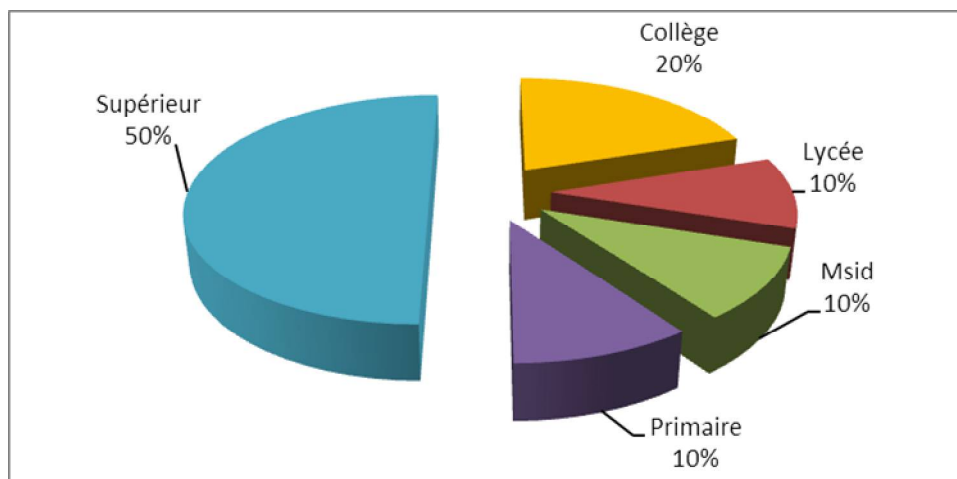


Figure 59: Répartition des patients selon le niveau d'instruction.

H. PROFESSION

Six de nos patients (60%) gardent toujours une activité professionnelle, 2 sont retraités (20%) et 2 autres n'ont aucune activité professionnelle (20%) (Figure 60).

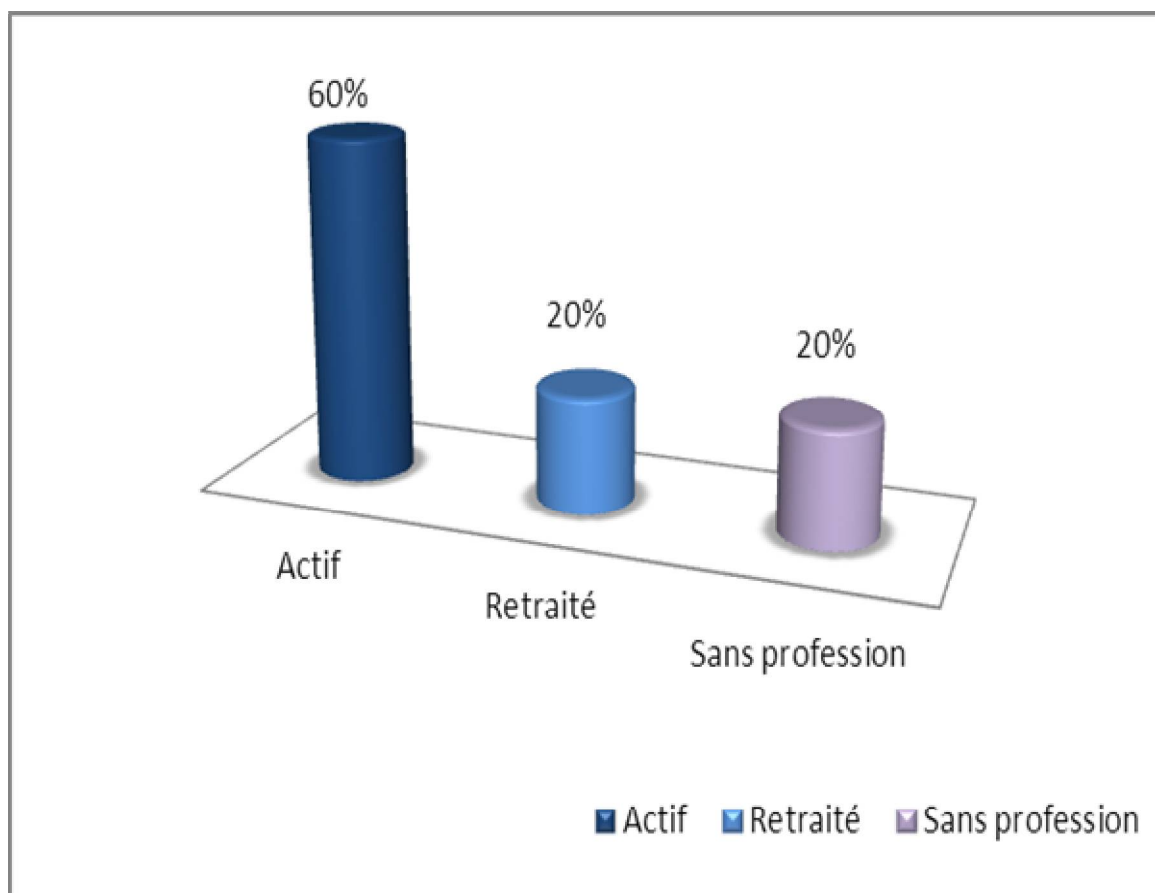


Figure 60: Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

II. DONNÉES CLINIQUES

A. ANTÉCÉDENTS

1) Médicaux

Deux patients (20%) ont des antécédents médicaux : une thrombopénie idiopathique (cas N°3) et une hypertension artérielle associée à une arythmie cardiaque (cas N°9).

2) Toxiques

Trois patients (30%) présentent des antécédents toxiques : une exposition aux pesticides (cas N°1), une consommation d'alcool fort de façon périodique (cas N°3) et un tabagisme sévère avec prise d'alcool occasionnel (cas N°10).

3) Chirurgicaux

Trois de nos patients (30%) ont eu une SCP du NST (cas N°5, N°6 et N°10).

4) Familiaux

La moitié de nos malades a des antécédents familiaux de MP. En effet, ils ont tous en commun l'un des ascendants (3 pères et 2 mères) atteint d'une MP. Un patient a en plus un frère parkinsonien, un autre une grand-mère, oncle maternel et une dernière malade une tante paternelle parkinsonienne (figure 61). Nous n'avons pas pu évaluer les antécédents familiaux des TCI, étant donné que les patients n'avaient pas d'informations précises.

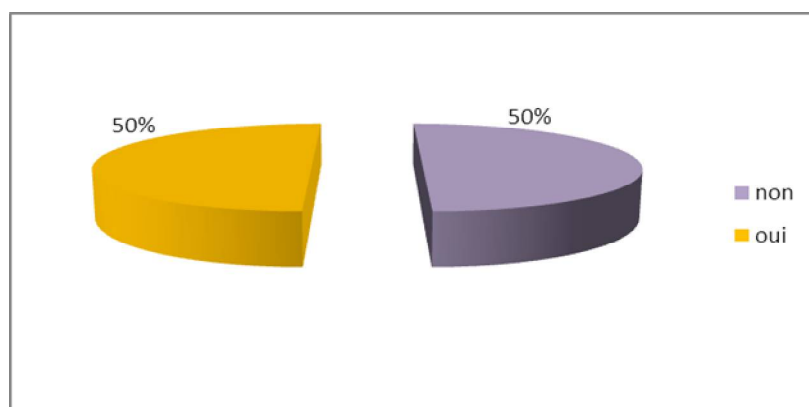


Figure 61: Répartition des patients selon les antécédents familiaux de la MP.

B. PERSONNALITÉ PRÉMORBIDE

Une personnalité prémorbide était notée chez un seul malade (10%) qui s'adonnait aux jeux de hasard (cas N°6).

C. FORME CLINIQUE DE LA MP

La forme akinéto-rigide est la forme clinique la plus fréquente retrouvée chez 6 malades (60%) suivie de la forme mixte (akinéto-rigide et tremblante) (40% des cas). Il n'existe aucune forme tremblante dans notre série (figure 62).

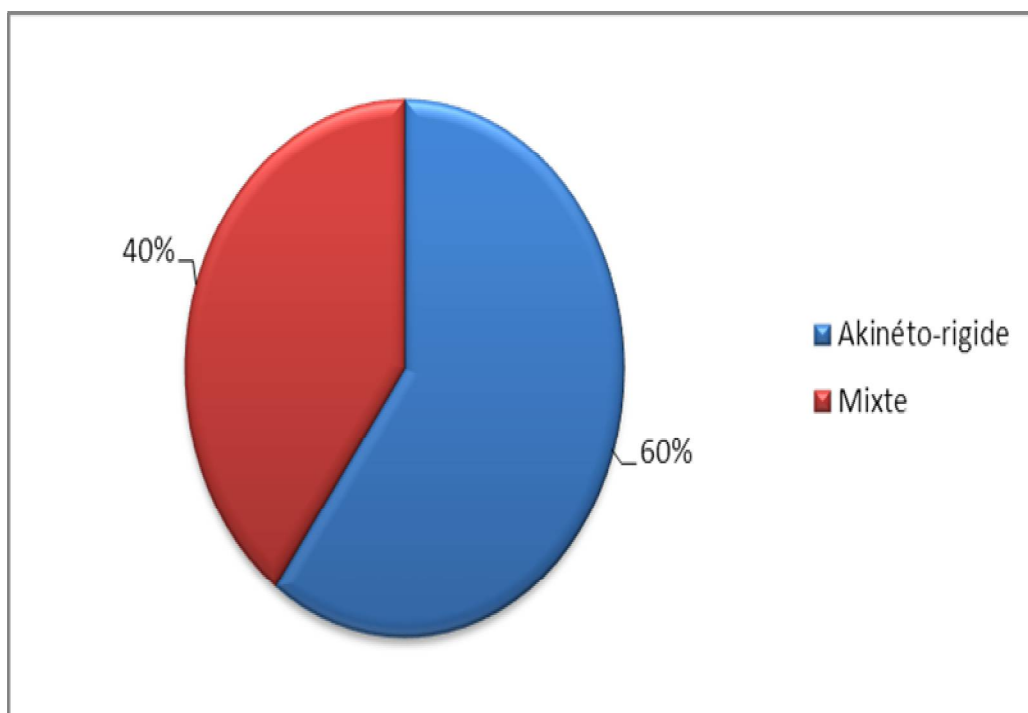


Figure 62: Répartition des formes cliniques de la maladie dans notre série.

Sept patients (70%) présentent une atteinte motrice plus marquée à l'hémicorps droit (3 patients ont une forme mixte et 4 une forme akinéto-rigide) tandis que les 3 autres (30%) ont une prédominance des symptômes moteurs à l'hémicorps gauche (un patient avec une forme mixte et deux autres avec une forme akinéto-rigide) (figure 63).

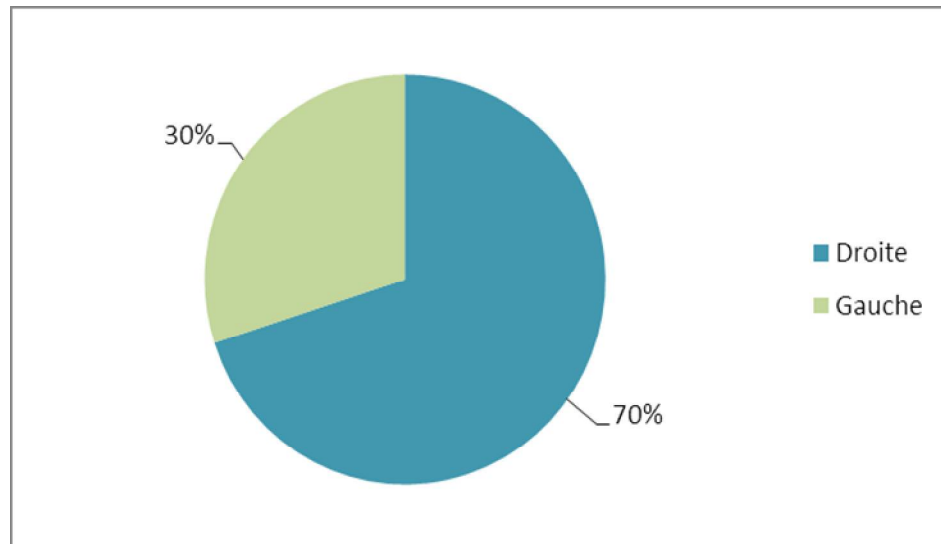


Figure 63: Répartition des patients selon le côté le plus atteint de la maladie.

D.SCORES UPDRS

1) UPDRS III (Score moteur)

Dans notre série, la médiane du score UPDRS III en phase ON est de 12,9 [6-26].

2) UPDRS V (Stade de Hoehn et Yahr)

La médiane du score UPDRS V en phase ON chez nos patients est de 2,35. La moitié des malades sont au stade 2, trois sont au stade 2,5 et deux autres au stade 3 (figure 64).

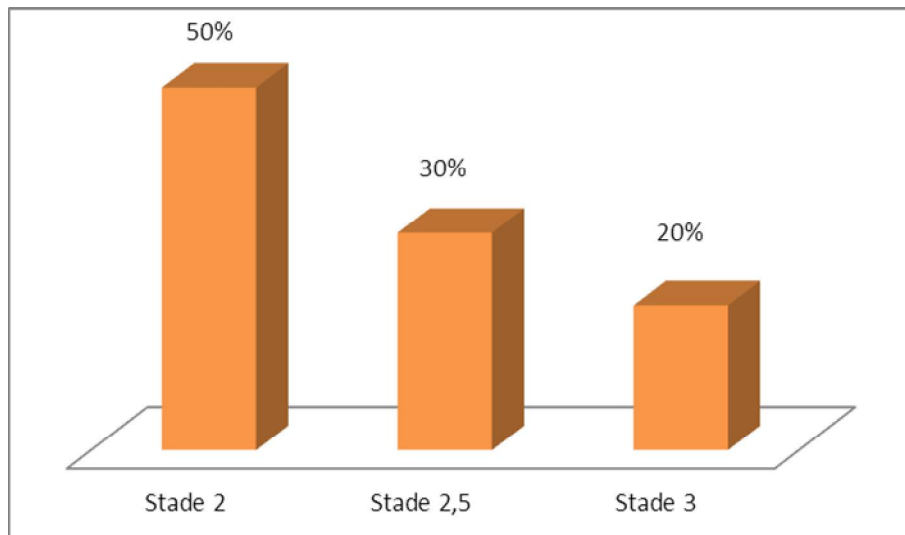


Figure 64: Répartition des malades selon les stades de Hoehn et Yahr à l'état ON.

3) UPDRS VI (Echelle de Schwab et England)

Le score moyen d'autonomie à l'état ON est de 84% [50% et 100%].

E. AUTRES SIGNES NON MOTEURS

Parmi nos 10 cas étudiés, 8 malades (80%) ont des SNM en dehors des TCI (figure 65), pouvant être uniques ou multiples. La répartition de ces SNM est la suivante:

- Troubles neuro-psychiatriques (60%) :
 - Une dépression chez 5 patients associée dans 3 cas à une anxiété.
 - Des hallucinations visuelles chez un malade.
- Troubles du sommeil (70%) à type de TCSP dans 7 cas.
- Douleur (20%) : pseudo-rhumatismale (épaule, rachis lombaire) chez deux malades.
- Troubles digestifs (40%) chez 4 sujets: constipation, gastroparésie, douleurs abdominales.
- Hyposmie chez un patient (10%).
- Troubles dysautonomiques (10%) à type d'hypotension orthostatique chez un seul malade.

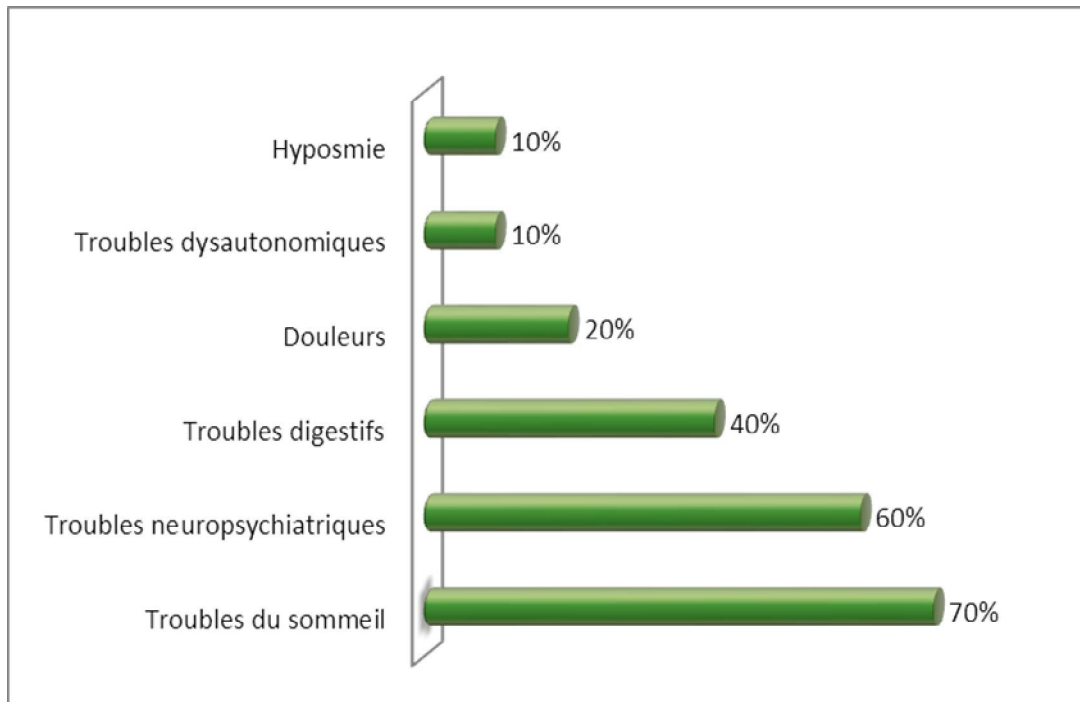


Figure 65: Prévalence des autres SNM chez nos patients.

F. COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT

Sept patients (70%) présentent des complications du traitement :

- Fluctuations d'efficacité dans 5 cas et dyskinésies dans 6 cas
- Fluctuations d'efficacité associées aux dyskinésies dans 4 cas

Un seul malade avec dyskinésies avait un TCI. Tous les autres avaient de multiples TCI au-delà de 2 : 3 malades avaient 4 TCI avec troubles associés dans 2 cas, un malade avait 3 TCI et un autre 2 TCI avec troubles associés.

III. CARACTÉRISTIQUES DES TCI

A. AGE AU MOMENT DE LA CONSTATATION DES TCI

L'âge moyen au moment de la constatation des TCI dans notre série est de 56,6 ans avec des extrêmes d'âge allant de 33 ans à 77ans.

B. DÉLAI D'APPARITION ET RETARD DIAGNOSTIQUE DES TCI

Les TCI sont apparus en moyenne 6,3 ans par rapport au début de la MP. On observe un retard diagnostique chez 6 malades (60%) allant d'un an à 6 ans. Dans 3 cas (30%), le délai entre le début du TCI et son diagnostic n'a pu être identifié car les patients n'ont pas pu établir avec exactitude cette information (cas N°1, N°7 et N°8). Chez un malade (10%), il n'y avait pas de retard diagnostique (cas N° 4).

C. PERSONNE AYANT RAPPORTÉ LE TCI

Aucun patient n'a rapporté de lui-même ses TCI. Tous les malades sauf un (cas N°4) étaient préalablement suivis par d'autres médecins avant d'être référés à la consultation à l'HSR où le diagnostic de TCI a été posé.

D. DESCRIPTION CLINIQUE DES DIFFÉRENTS TCI

1) Taux de prévalence des TCI par rapport à la cohorte totale

Dans notre cohorte, sur les 77 sujets, 10 malades présentent des TCI. Le taux de prévalence (TP) est de 10,38% pour les AP et AC, 7,79% pour l'HS, 2,59% pour le JP, SDD et déambulations et de 3,89% pour le punding et la générosité excessive.

2) Répartition des TCI chez chaque patient

Les différents TCI notés chez chaque malade sont représentés dans le tableau 19 et figure 66. Un seul patient présente un TCI dans un seul domaine (10 %), deux patients présentent l'association de deux TCI (20%) tandis que chez 7 patients (70%) plusieurs TCI sont associés. Les deux associations les plus fréquentes sont les AP et l'AC.

Tableau 19: Répartition des TCI chez chaque patient.

Patient 1	Alimentation compulsive, Hypersexualité.
Patient 2	Achats pathologiques.
Patient 3	Alimentation compulsive, achats pathologiques, hypersexualité, générosité excessive.
Patient 4	Achats pathologiques, alimentation compulsive.
Patient 5	Achats pathologiques, hypersexualité, alimentation compulsive, punding, SDD, déambulations.
Patient 6	Achats pathologiques, hypersexualité, alimentation compulsive, jeu pathologique, déambulations.
Patient 7	Achats pathologiques, jeu pathologique, punding.
Patient 8	Hypersexualité, alimentation compulsive.
Patient 9	Achats pathologiques, hypersexualité, alimentation compulsive, générosité excessive.
Patient 10	Alimentation compulsive, achats pathologiques, punding, SDD, générosité excessive.



Figure 66: Répartition des TCI chez chaque patient.

AP : achats pathologiques, HS : hypersexualité, AC : alimentation compulsive, JP : jeu pathologique, SDD : syndrome de dysrégulation dopaminergique, GE : générosité excessive.

2.1 Achats pathologiques

Huit patients présentent des AP (80%) (Cas N° 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10) (Figure 67) :

- Achats exagéré de vêtements : 5 cas.
- Achats de vaisselle, tissus d'ameublements : un cas (la seule femme de la série).
- Achats de matériel informatique : 1 cas.
- Achats d'aliments : 1cas.

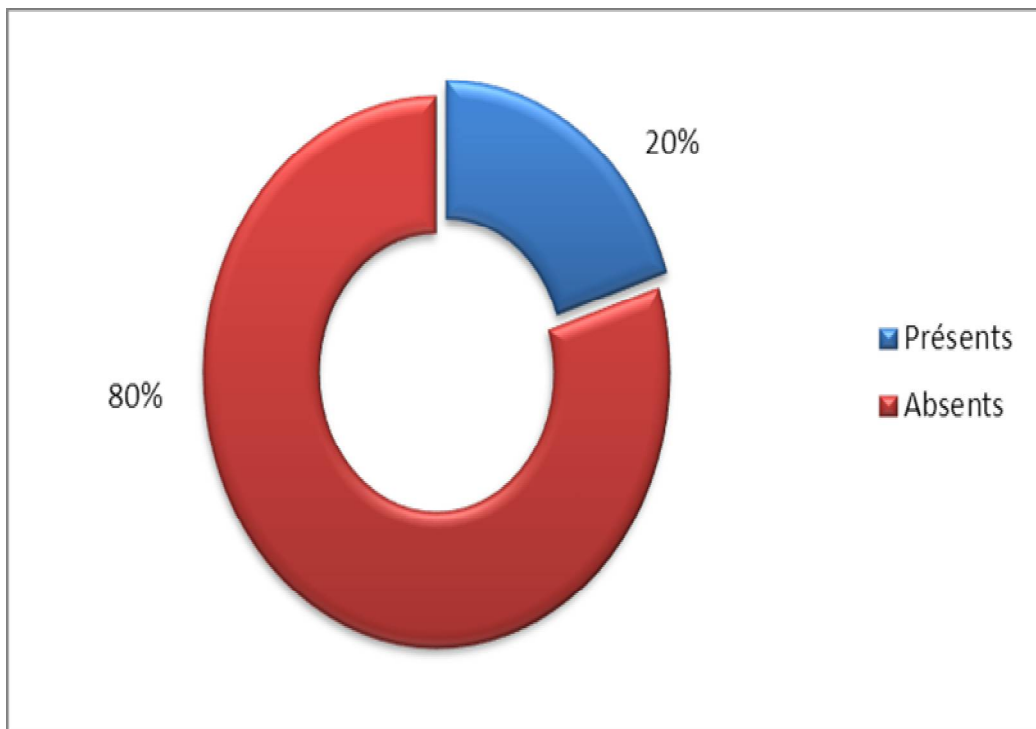


Figure 67: Pourcentage des achats pathologiques dans notre série.

2.2 Hypersexualité

Six patients (60%), tous des hommes, présentent une HS (cas N° 1, 3, 5, 6, 8, 9) (figure 68) avec une augmentation de la libido (désir de plusieurs rapports par jour).

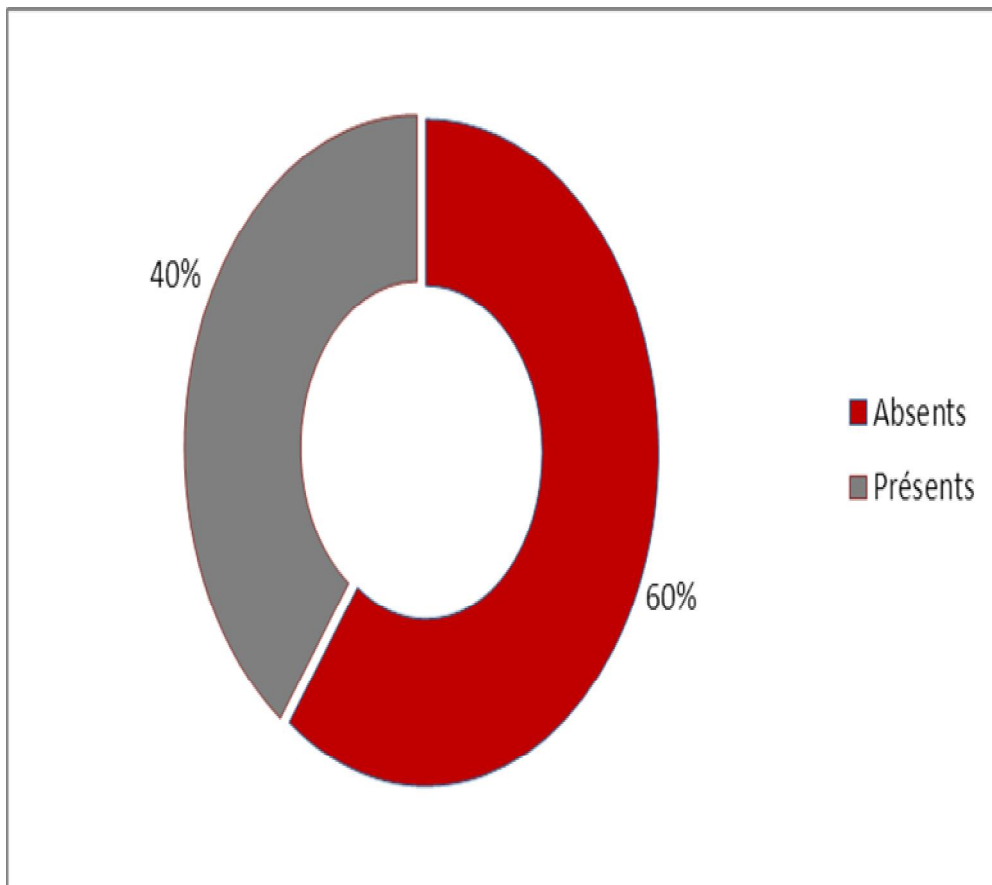


Figure 68: Pourcentage de l'hypersexualité dans notre série.

2.3 Alimentation compulsive

Huit patients (80%) présentent des troubles du comportement alimentaire (cas N°1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10) (figure 69) à type d'AC ou Binge eating : appétence pour les sucreries chez 6 sujets et d'aliments salés chez 2 autres, grignotage nocturne chez 3 malades.

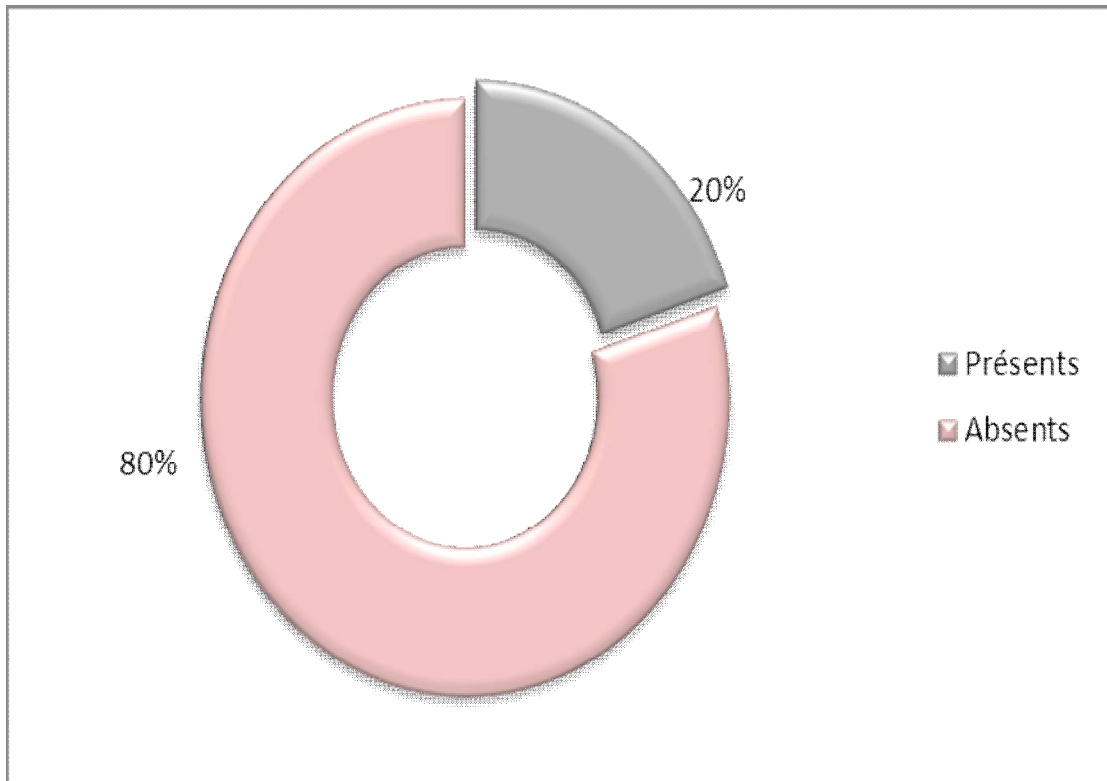


Figure 69: Pourcentage des troubles du comportement alimentaire dans notre série.

2.4 Jeux pathologiques

Deux patients hommes (20%) présentent un « gambling » (cas N°6 N°7) à type d'addiction pour la loterie (toto foot), le tiercé et les jeux de cartes (figure 70).

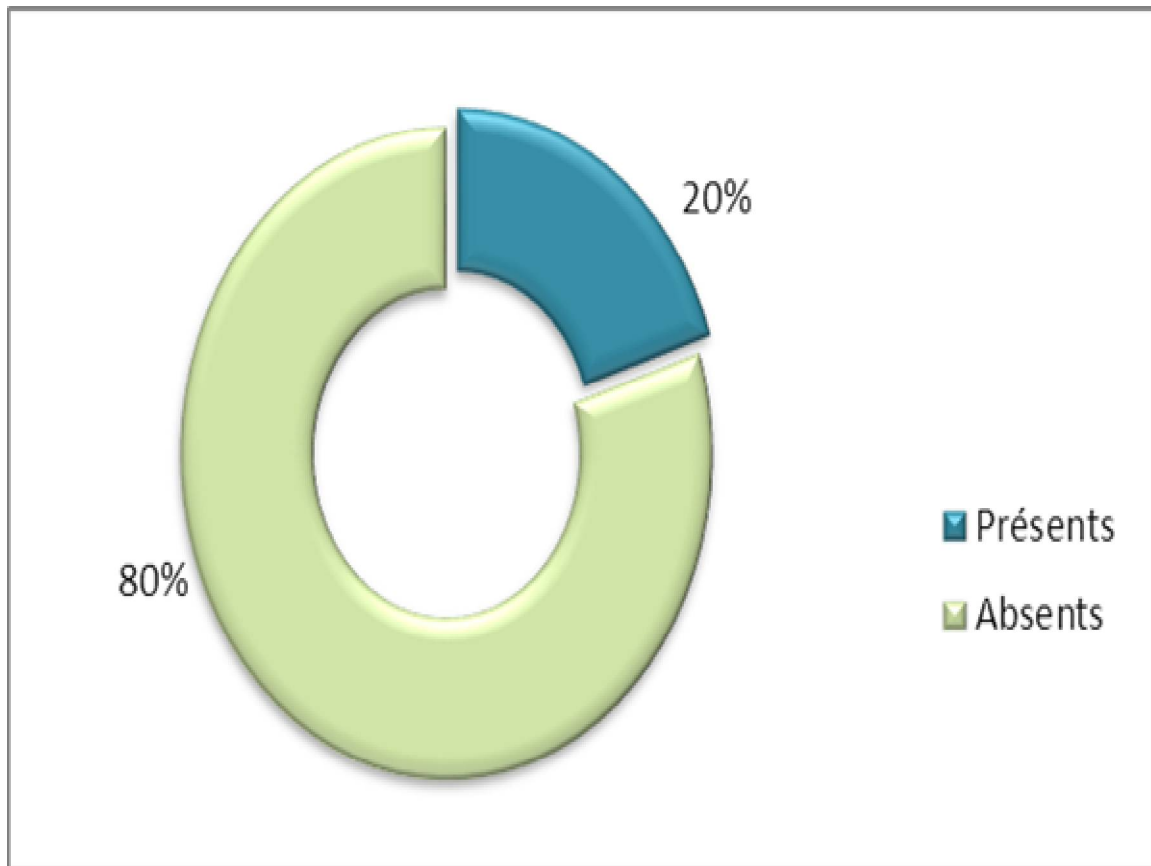


Figure 70: Pourcentage des jeux pathologiques dans notre série.

2.5 Punding

Trois patients (30%) présentent un punding (cas N°5, 7, 10) (figure 71)

- Bricolage d'ordinateurs et de téléphones portables.
- Rangement des affaires personnelles.
- Demontage de bicyclettes, dévissage et réarrangement de lunettes et des appareils de rasage.

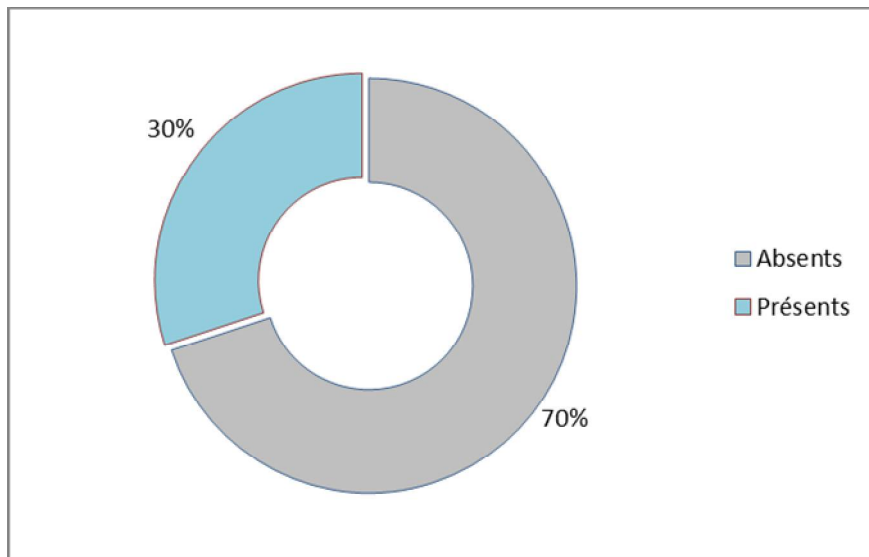


Figure 71: Pourcentage du punding dans notre série.

2.6 Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD)

Deux patients hommes (20%) (cas N°5 et N°10) présentent un SDD (figure 72) à la LD avec une LEDD respectivement de 1050 mg/j et 3600 mg/j.

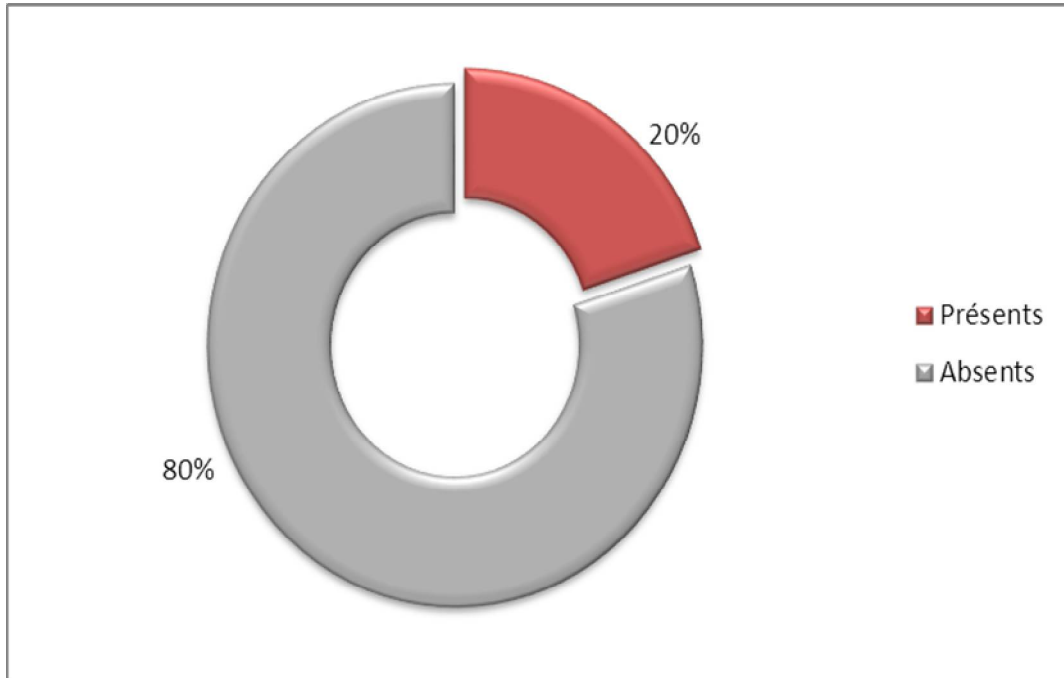


Figure 72: Pourcentage du SDD dans notre série.

2.7 Autres TCI :

Trois patients présentent une générosité anormale envers des personnes non proches (cas N°3 et N°9, N°10) et deux autres une déambulation en dehors du domicile pendant plusieurs heures (cas N°5 et cas N°6).

En résumé, les AP, le «binge eating» et les troubles sexuels sont les plus fréquents des TCI observés dans notre étude. La répartition de l'ensemble des TCI est représentée dans la figure suivante (figure 73).

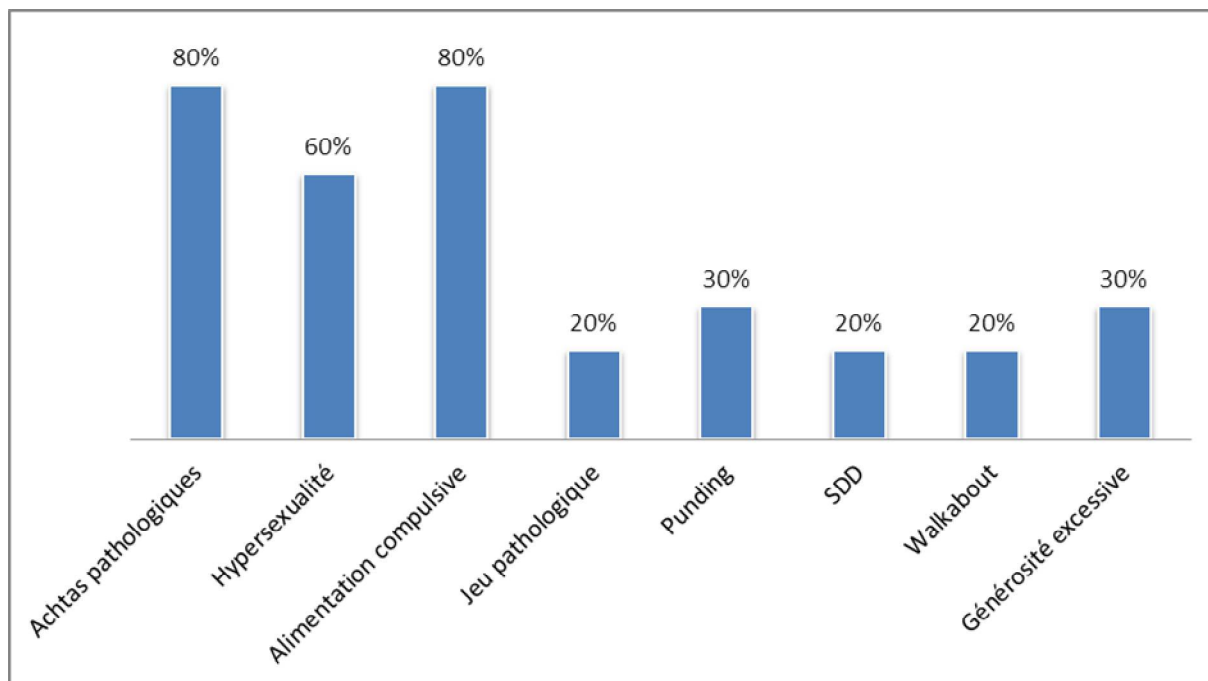


Figure 73: Pourcentage de chaque TCI dans notre série.

3) Fréquence des TCI

Une fréquence quotidienne des TCI à été observée chez les sujets présentant une AC, une HS, un punding et des deambulations. Le JP survenait par contre 2 à 3x /sem en cas de JP. Les AP étaient surtout mensuels.

4) Traitement dopaminergique associé aux TCI

Les différentes classes d'AD que prenaient nos patients sont le piribédil et le pramipexole. Au moment du diagnostic des TCI, 7 malades (70%) recevaient de la LD combinée aux AD (3 sous Trivastal et 4 sous Sifrol), un patient était uniquement sous LD (cas N°9) et 2 patients étaient sous AD seul (pramipexole) (cas N°3 et N°4) (Figure 74).

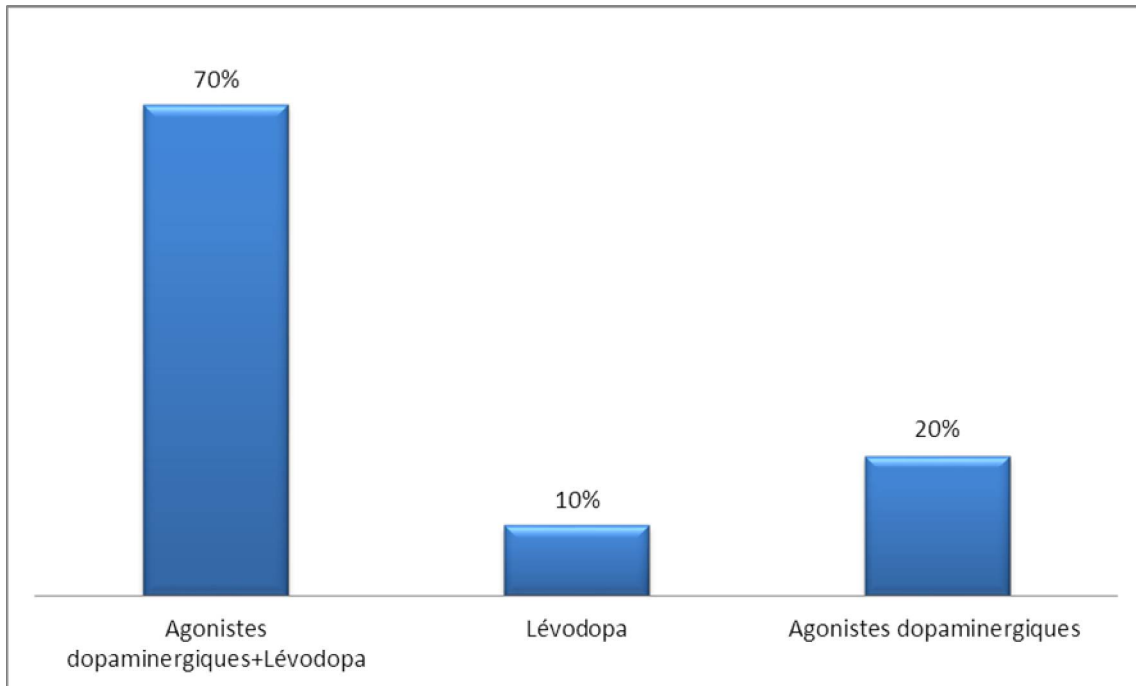


Figure 74: Traitements pharmacologiques des patients au moment des TCI.

Le début des TCI par rapport au début du traitement dopaminergique n'a pu être établi que chez 4 malades seulement. Deux d'entre eux (cas N°3 et N°4) ont développé des TCI deux semaines et 3 mois respectivement après le début du Sifrol LP 1,05mg/j. Un patient (cas N°9) a présenté des TCI sous LD seul trois ans après l'instauration de ce traitement. La LEDD était à ce moment de 1000mg/j. Pour le dernier malade (cas N°10), les TCI sont survenus sous AD et LD, 9 ans après le début de ce traitement. La LEDD totale était de 3600mg/j. Pour les autres patients, cet élément n'a pu être précisé car ils étaient suivis par d'autres médecins qui n'ont pas posé le diagnostic de TCI. Par ailleurs, ces malades ne se rappelaient pas du type de médicament et des doses exactes prises au moment de ces troubles. La dose moyenne du traitement dopaminergique dans notre série est la suivante :

- La moyenne de la DAEDD : 350 mg/j.
- La moyenne de LEDD : 1050mg/j.
- La moyenne de LEDD totale chez les patients sous AD et LD : 1457mg/j.
- La moyenne de LEDD totale dans notre série : 1400mg/j.

E. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES TCI

La stratégie thérapeutique de première intention des TCI chez nos patients fut de réinformer, d'éduquer le malade et son aidant principal sur les mesures à prendre personnelles pour réduire ce genre de troubles essentiellement pour les formes bénignes. Dans un second temps, en cas de persistance ou en cas de TCI graves d'emblée, l'attitude a été de réduire le traitement incriminé, le plus souvent l'AD tout en augmentant la dose de la LD. L'AD a été interrompu progressivement chez 4 patients (cas N°2, N°4, N°6, N°8), diminué dans trois cas (cas N°1, N°5, N°7) et remplacé par un autre AD chez un seul malade (cas N°3). Chez le seul patient qui a développé des TCI sous LD, un traitement par neuroleptique type Clozapine a été rajouté (cas N°9). La réduction de la LD n'était pas possible vu l'état moteur du malade. Parmi nos patients, 3 ont eu une SCP du NST (cas N°5, N°6, N°10) en raison de complications motrices sévères avec comme bénéfice secondaire une diminution des TCI, rapide dans 2 cas et 2 ans plus tard dans un cas après arrêt du Sifrol.

F. EVOLUTION DES TCI

L'évolution des TCI a pu être précisée chez 8 patients car deux ne sont pas revenus à la consultation (cas N°7 et N°8). Une disparition totale des TCI est observée chez trois de nos patients (30%) (cas N°1, N°6 et N°10), les deux derniers après la SCP. Deux autres malades (20%) ont eu une nette diminution de tous leurs TCI (cas N°2 et N°4) et trois sujets (30%) ont présenté une régression partielle d'au moins un TCI sans modification des autres troubles associés (cas N°3, N°5, N°9) (figure 75).

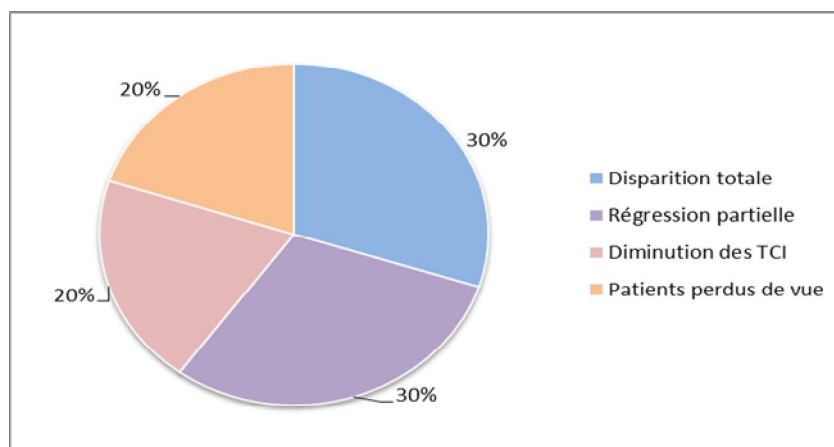


Figure 75: Evolution des TCI.

G. CONSÉQUENCES SOCIOPROFESSIONNELLES ET FAMILIALES

Aucun de nos patients n'a eu de conséquences sur son activité professionnelle. Cependant, chez 4 de nos malades hommes, les TCI ont engendré des conflits conjugaux ayant abouti à un divorce dans un cas et des relations conflictuelles persistantes avec l'épouse dans les autres cas.

DISCUSSION

Les TCI déclarés au cours de la MP ont donné lieu depuis ces dernières années à de nombreuses études. Dans la présente série, nous avons évalué les comportements impulsifs développés chez 10 patients atteints de MP en les comparant aux autres séries.

I.EPIDÉMIOLOGIE DES TCI

A.TAUX DE PRÉVALENCE GLOBALE

Dans une méta-analyse récente de 2020, le TP des TCI a été estimé selon les études de 3,53% à 59%. Il est de l'ordre de 20,8% en Europe et en Amérique du nord. Il est moins élevé dans les pays asiatiques (12,8%), peut être du entre autres à une sensibilité différente aux récepteurs dopaminergiques [246].

Notre cohorte comporte 77 malades parkinsoniens dont 10 ont développé des TCI, correspondant à un TP de 12,9%. Ce résultat concorde avec celui retrouvé lors l'étude transversale multicentrique DOMINION. Cette étude considérée comme celle ayant inclus le plus grand nombre de patients a recherché des TCI chez 3090 malades en Amérique du Nord (USA et Canada). Le TP des TCI était de 13,6 % [248]. Dans une autre cohorte danoise, il était de 14,9 %. [459]. Dans d'autres séries, le TP était plus élevé. En effet, des études européennes notamment italienne (ICARUS) [257], finlandaise [460] et espagnole [254] avaient trouvé respectivement un TP de 28,6%, 34,8% et 58,3%. Un TP augmenté (27,45%) a été également signalé dans une étude menée conjointement en Argentine, Colombie et Equateur [461], alors qu'au Mexique, ce taux était relativement plus bas (10,6 %) [462]. En Asie, le TP variait de 10,1% en Corée du sud [261] à 31% en Chine [463] (tableau 20). Dans le monde arabo-musulman, à notre connaissance 2 études seulement ont étudié les TCI. El Otmani et al. ont noté en 2019 un TP de 28% parmi 125 malades parkinsoniens étudiés au CHU de Casablanca [464]. Dans un autre travail non publié mené au CHU de Fès, parmi 60 sujets parkinsoniens, 18 malades ont eu un TCI avec un TP de 30% [465]. En Turquie, une prévalence de 5,9% a été notée [466].

Ces résultats discordants de prévalence entre les pays peuvent être attribués à plusieurs facteurs. En effet, certains sont liés au patient ou à la MP comme les différences socioculturelles, environnementales et démographiques. Nombreux seront les patients qui auront des difficultés à parler de leurs troubles. Les femmes par exemple éprouveront une gêne lors de l'évocation des désordres sexuels. D'autres facteurs sont liés à la diversité de la pratique neurologique notamment en ce qui concerne la prescription médicamenteuse, la variabilité des outils utilisés pour le dépistage ainsi que les méthodes d'études et les sources d'information.

Tableau 20: Taux de prévalence des TCI dans différentes études comparé à celui retrouvé dans notre série.

Série	Lieu d'étude	Nombre de patients	Prévalence
Notre étude 2021	Rabat (Maroc)	77	12,9%
El Otmani et al. 2019 [464]	Casablanca (Maroc)	125	28%
Weintraub et al. 2010 [248]	Amérique et Canada	3090	13,6%
Vela et al. 2016 [254]	Espagne	87	58,3%
Antonini et al. 2017 [257]	Italie	1069	28,6%
Joutsa et al. 2012 [460]	Finlande	575	34,8%
Callesan et al. 2013 [459]	Danemark	490	14,9%
Zhang et al. 2017 [463]	Chine	142	31%
Lee et al. 2010 [261]	Corée du Sud	1167	10%
Ramírez-Gómez et al. 2017 [461]	Argentine, Colombie Equateur	255	27,45%
Rodríguez-Violante et al. 2014 [462]	Mexique	300	10,6%

B. RÉPARTITION SELON L'ÂGE

De nombreuses études ont montré qu'un âge plus jeune au moment de l'apparition de la MP était lié à un risque accru de TCI [261,460,462]. Ceci concorde avec notre étude où le début de la maladie était en moyenne de 49,9 ans, rejoignant ainsi la série casablancaise (début de MP à 52 ans) [464]. L'âge précoce d'apparition de la MP comme facteur de risque de TCI s'explique en partie par la longue durée d'évolution de la maladie entraînant une consommation plus fréquente des médicaments notamment des AD.

C. RÉPARTITION SELON LE SEXE

Notre étude a permis de confirmer la prédominance masculine en cas de TCI. Cette tendance est retrouvée dans la plupart des études [467,257,248,468,460,249,259,239]. Dans la série d'El Otmani et al, parmi les 35 malades ayant un TCI, 20 étaient des hommes [464]. Cette prédominance masculine n'a pas été retrouvée dans la série de Lee et al. ayant analysé 1167 patients parkinsoniens dont 118 avaient des TCI [261]. Cela peut être expliqué par le fait que 57.3% de l'ensemble de leurs malades étaient des femmes. Les mécanismes de la prépondérance masculine ne sont pas clairs, mais des études d'imagerie comparant les hommes et les femmes après exposition à des stimuli gratifiants ont montré une libération plus importante de dopamine dans le striatum ventral [469] et une activation accrue du système mésocorticolimbique chez les hommes [470]. La MP étant par ailleurs plus fréquente chez les hommes, il est donc compréhensible de trouver un taux de TCI plus élevé chez le sexe masculin.

D. FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE ET TCI

1) Comorbidités et personnalité prémorbide

La consommation abusive et régulière d'alcool et de tabac sont deux facteurs de risque actuellement reconnus de TCI. Ceci a été retrouvé dans de nombreuses études [239,257]. Dans l'étude prospective ICARUS évaluant sur 2 ans 1069 malades parkinsoniens, les auteurs ont observé une consommation régulière d'alcool chez 17,3% des patients ayant un TCI versus 13,5% sans TCI. Le tabagisme était présent chez respectivement 12,1% et 10,5% des

malades avec et sans TCI [257]. Dans une autre étude récente de 2018, Corvol et al. ont suivi durant 5 ans 411 malades parkinsoniens. Ils ont trouvé que seul le fait de toujours fumer était corrélé au TCI alors que le tabagisme ancien ne l'était pas [249]. La relation positive entre TCI et tabagisme/alcoolisme n'a pas été identifiée dans d'autres séries [461,471] y compris la notre. En effet, un seul de nos malades avait un tabagisme régulier. La consommation occasionnelle d'alcool était notée chez 2 sujets.

Par ailleurs, le profil de personnalité est un élément qui pourrait expliquer les différences de comportement entre les patients parkinsoniens notamment la propension à prendre des risques [472]. L'impulsivité est un trait de caractère complexe qui se définit comme une tendance à s'engager dans des situations ou à répondre rapidement en vue d'une récompense potentielle sans planification et sans tenir compte de la punition ou de la perte de la récompense [473]. Des scores élevés d'impulsivité ont été décrits chez les patients parkinsoniens avec TCI [254,468]. Ceci implique que ces malades vont prendre des décisions désavantageuses car ils sont dans la précipitation de choisir. De même, une personnalité névrotique, peu agréable avec des capacités d'adaptation réduites a été observée chez ce type de sujets [474]. Les malades parkinsoniens à début précoce et ayant des TCI, présentent plus de somatisations et ont des personnalités réservées, antisociales voire schizoïdes [475].

Dans notre étude, un seul de nos patients avait une personnalité prémorbide avec une pratique de JP régulière notamment au tiercé et jeux de hasard.

L'obésité est aussi un facteur associé aux TCI. Cela a été noté dans la série de Corvol. Un IMC \geq 30 était en effet présent chez 26,3% des patients avec TCI contre 11,7% sans TCI [249]. L'obésité est une conséquence des troubles alimentaires compulsifs. Aucun de nos malades n'était obèse.

Enfin, la consommation régulière de café et de thé a été associée à un risque plus grand de TCI [249,239,248,460]. Cependant, cette association n'a pas été observée dans l'étude de Ramirez et al. [461]. Elle n'a pas été étudiée dans notre série.

2) Antécédents familiaux de TCI

Dans notre série, la présence ou non d'antécédents familiaux de TCI n'a pu être précisé, étant donné que les patients n'avaient pas d'informations sur cela. Seules quelques études ont été menées sur cette question. Dans l'étude de Weintraub et al., un antécédent familial de JP ancien et récent était noté respectivement chez 4,1% et 1,1% des patients. Une addiction familiale à l'alcool était également observée chez 23,5% des sujets [248]. Dans une autre étude espagnole prospective menée sur 5 ans, émanant du COPPADIS study group et analysant les TCI chez 613 patients parkinsoniens et 179 sujets contrôles, un antécédent familial de TCI était retrouvé chez 8,8% des patients versus 2,2 des contrôles [468].

3) Antécédents familiaux de MP

La moitié de nos patients avec TCI ont un parent parkinsonien. A notre connaissance, une seule étude a trouvé un taux élevé de MP familiale chez des malades ayant un TCI. En effet, cette étude a noté cet antécédent chez 27,7% des malades versus 16,75% des contrôles [468]. L'hypothèse incriminée serait que ces patients ont probablement une MP génétique avec donc un début à un âge plus précoce expliquant ainsi la survenue fréquente des TCI.

4) Statut socio-professionnel

Dans la population étudiée par Weintraub et al, 75,2 % des sujets avec TCI avaient un niveau d'instruction niveau baccalauréat ou moins [248]. Le même constat a été établi dans l'étude italienne ICARUS dans laquelle 91,4% des patients ont eu moins de 12 ans d'étude [257]. Cette association entre TCI et niveau d'éducation rend difficile la passation des tests chez des malades ayant eu une éducation formelle jusqu'au baccalauréat. Un haut niveau d'instruction (universitaire ou plus) serait par conséquent protecteur contre les TCI [248,257,467,471]. Seule la moitié de nos malades avaient effectué des études supérieures alors que 3 autres ont eu entre 8 et 12 ans d'études.

Le célibat est un autre facteur corrélé positivement aux TCI. Dans différentes études, les patients avec TCI étaient plus susceptibles d'être célibataires que ceux sans TCI [248,249,257]. Il n'y a pas eu d'explications rapportés à cela dans la littérature mais on comprend aisément que la présence au quotidien d'un conjoint peut être un frein pour certains

types de TCI notamment les JP, les AP, le binge eating et peut être aussi pour les autres troubles associés. Ce constat n'a pas été observé dans 3 autres études (Ramirez et al., Rana et al. et Carrière et al.) : la majorité des patients avec TCI 70/255 [461], 5/8 [476] et, 26/35 [471] étaient mariés. Parmi nos 10 malades, aucun n'était célibataire. En revanche, il est à noter que chez la moitié d'entre eux, les TCI ont engendré des relations conflictuelles avec leurs conjoints ayant abouti à un divorce dans un cas.

Peu d'études ont évalué l'activité professionnelle chez les malades parkinsoniens avec TCI. Carrière et al. ont rapporté que seuls 8.5% de leurs patients gardaient une activité professionnelle [471]. Dans notre étude, ce taux est de 60%.

II. DIAGNOSTIC POSITIF DES TCI

Notre étude confirme la difficulté à diagnostiquer les TCI ainsi que le retard diagnostique (1 à 6 ans observé chez 6 cas). Nous n'avons trouvé qu'une seule étude qui a évalué cet élément. Le diagnostic des TCI n'a été fait que 34,7 mois après leur début [471]. Cette pathologie est donc très fréquemment sous-diagnostiquée. Cette donnée est à rapprocher des résultats d'une étude lors de laquelle un dépistage des TCI fut effectué de façon systématique chez des patients parkinsoniens et montrant que le diagnostic n'était mentionné dans le dossier médical que dans 27,3 % des cas [477]. On pourrait expliquer ce retard diagnostique par plusieurs hypothèses :

- ✚ La méconnaissance de cette pathologie, de description récente et qui n'est donc pas toujours recherchée par les médecins. Les praticiens se consacrent avant tout aux troubles moteurs de la maladie.
- ✚ Les consultations de durée et de fréquence restreintes ne permettent pas toujours une discussion poussée et suffisamment prolongée aboutissant à ce type de confiance.
- ✚ Le patient peut ne pas signaler son trouble soit parce qu'il n'en perçoit pas le caractère pathologique, ou qu'il ne fait pas le lien entre son TCI et sa maladie neurologique, ou par gêne. Dans notre série, tous les TCI n'ont pas été rapportés spontanément par le malade mais diagnostiqués par le médecin traitant.

Nous avons constaté que la présence du conjoint/membre de la famille au cours de la consultation a permis de dépister un TCI qui serait passé inaperçu si le patient avait été interrogé seul. En effet, chez 5 malades, l'anamnèse avec le conjoint a révélé des TCI non rapportés initialement, notamment l'HS, les JP et les AP. Une étude française a démontré le rôle primordial de la participation du conjoint au diagnostic des TCI [352]. L'interrogatoire de cette personne a permis de recueillir plus d'informations sur les troubles sexuels améliorant ainsi leur prise en charge.

Les instruments d'évaluation sont très importants pour le diagnostic des TCI. Globalement dans la plupart des études, le QUIP était l'outil de dépistage le plus souvent utilisé (59,3 %) [460,254, 257,3805,461,462,463, 475]. Weintraub et al. ont étudié la validité du QUIP-RS. Cette étude portant sur 181 patients a mis en évidence une très bonne sensibilité et spécificité concernant le diagnostic des TCI [403]. Par ailleurs, le QUIP permet d'améliorer le dépistage des TCI. En effet, Papay et al. ont constaté qu'approximativement 40 % des patients n'ayant pas été diagnostiqués comme ayant des TCI selon les critères DSM-IV ont eu un QUIP positif [479].

D'autres tests ont été utilisés, tel que le MIDI (28.1%) [261,257,248 462,262] et le South Oaks Gambling Screen (SOGS; 9.4%) [460, 260]. Dans 3 études, les auteurs ont utilisés le MIDI et le QUIP [257,278,462]. Dans l'étude de Marín-Lahoz et al. les TCI ont été diagnostiqués par l'interrogatoire. Leur sévérité a toutefois été évaluée par le QUIP [278]. Aucun outil n'a été utilisé dans 6 études. Le diagnostic reposait uniquement sur un entretien clinique systématique [249,259,466,480,481,482] comme cela a été le cas dans notre série.

III. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES TCI

A. TAUX DE PRÉVALENCE DE CHAQUE SOUS TYPE

Les facteurs économiques et socioculturels contribuent beaucoup à la façon dont les TCI se manifestent dans différentes populations. Cependant, cette hypothèse n'a pas toujours été vérifiée [246]. Nous avons observé une hétérogénéité clinique dans de nombreuses études (tableau 21) avec toutefois une plus grande fréquence de l'HS suivie de l'AC, du JP et en dernier de l'AP.

Tableau 21: Taux de prévalence des sous types de TCI dans notre série comparée à celles d'autres études.

	NT	TCI %	TCI multiple %	HS%	AC%	AP%	JP%	P %	SDD %	W %	GE %
Notre étude	77	12,9	11,68	7,79	10,38	10,38	2,59	3,89	2,59	2,59	3,89
El.Otmani et al. [464]	125	28	14	8	7,2	9,6	3,2	11,2	10,4	-	18,4
Weitraub et al. [248]	3090	13,6	3,9	3,5	4,3	5,7	5	-	-	-	-
Zhang et al. [463]	142	31	11,27	2,8	5,6	4,9	7	9,2	11,3	9,2	-
Ramirez gomez et al.[461]	255	27,45	6,27	9,8	12,94	3,92	4,7	6,27	-	-	-
Callesen et al. [459]	490	14,9	23,3	9	8,6	7,3	7,1	5,1	6,9	5,1	-
Antonini et al. [257]	1069	28,6	15,4	9,7	9,9	6,5	5,3	6,9	4,8	2,3	-
Vela et al. [254]	87	58,3	-	23,8	20,2	15,5	10,7	17,9	-	-	-
Joutsa et al. [460]	575	34,8	12,5	22,8	11,8	10,1	8,8	15,7	-	6	-
Lee et al. [261]	1167	10,1	2,91	2,8	3,4	2,5	1,3	4,2	-	-	-
Rodriguez violante et al. [462]	300	10,6	14,3	3	8,6	3	1,3	14,3	0	-	-
Corvol et al. [249]	411	19,7	6,3	8,5	10,5	4,6	3,9	-	-	-	-

NT : nombre total. TCI : trouble du contrôle des impulsions. HS : hypersexualité. AC : alimentation compulsive. AP : achats pathologiques. JP : jeux pathologiques. P : punding. SDD : syndrome de dysrégulation dopaminergique. W : walkabout (déambulations). GE : générosité excessive, - : non défini

1) Hypersexualité

Le TP de l'HS est variable, allant de 2,8% à 23,8% selon les pays [463,464,248,461,261,254]. Dans notre série, nous avons trouvé un TP de 7,79% quasi identique à celui observé dans la série casablancaise [464]. Plusieurs explications à cette variation de la prévalence sont avancées. Comme le rapportent Rodríguez-Violante et al. les patients à faibles revenus, ne pouvant être en mesure de s'adonner à des activités telles que le jeu ou l'achat pathologique, orientent plutôt leurs impulsivités vers d'autres types d'activité anormale, notamment sexuelle [462]. D'autre part, dans certaines populations, les patients peuvent être plus réticents à discuter de ce type de problèmes avec un médecin, comme l'ont montré Zhang et al. chez des patients chinois, expliquant ainsi leur taux faibles d'HS à 2,8% [463]. Dans une autre série prospective espagnole, le TP de l'HS était de 3,24% (augmentation de la libido malgré son association parfois à l'impuissance) et de 0,93% chez les mêmes patients en rétrospectif. Les auteurs concluent à la difficulté des malades à parler et à reconnaître ce trouble comme étant pathologique [480]. L'HS est ainsi et souvent sous-estimée bien que cela ne soit pas toujours le cas comme dans la série finlandaise dans laquelle le TP de l'HS était de 22,8% [460]. Les différences socio-culturelles jouent un rôle important sachant que dans les pays européens nordiques, la sexualité n'est pas un sujet tabou. En outre, il est à noter que l'HS est généralement associée au sexe masculin [248,261,463] y compris chez les malades marocains comme cela a été retrouvée dans l'étude de El Otmani et al. [464]. Dans notre série, il est difficile de conclure à une prédominance de l'HS chez les hommes car tous nos malades excepté un étaient de sexe masculin.

2) Alimentation compulsive

En ce qui concerne l'AC (binge eating), nous avons constaté qu'elle représentait le TCI le plus fréquent dans des études réalisées en Europe (46,6 %) [257,278,380,481], mais aussi dans d'autres études américaines [248], asiatiques [261,463] et latino-américaines [461,462]. Chez nos patients, l'AC est le plus fréquent des TCI alors qu'il ne l'ait pas dans l'étude d'El Otmani et al. [464]. L'intérêt pour la gastronomie et la signification sociale attribuée aux repas peuvent expliquer la prévalence accrue de ce comportement en Amérique latine (12,94%) [461] par rapport aux pays asiatiques (5,6%) [463]. La nourriture est également

considérée comme un moyen d'expression culturelle et joue un rôle important dans les interactions sociales. Les valeurs qui régissent la nourriture et les repas dans les pays orientaux sont différentes de celles des pays occidentaux [246]. Des envies de sucreries, d'aliments riches en hydrates de carbone surtout la nuit ont été rapportées dans la littérature [333]. C'est le cas dans notre série où la majorité des sujets avaient une appétence pour le sucre.

3) Achats pathologiques

Le TP des AP dans notre série est élevé, de l'ordre de 10,38%. Ils sont tout aussi fréquents que les AC, y compris dans l'étude d' El Otmani et al. dans laquelle le TCI le plus courant est l'AP [464]. Les AP semblent être plus fréquents dans les pays industrialisés riches où le consumérisme est plus développé, le crédit plus facilement accessible, ce qui est le cas pour l'étude menée aux USA/Canada et Danemark [248,459]. Les AP sont faibles dans les 2 séries latino-américaines [461,462] probablement dus au faible pouvoir d'achat. Ils sont fortement influencés par les habitudes, les goûts, les valeurs et les traditions culturelles. En outre, ce type de trouble est également influencé par le sexe, étant plus fréquent chez les femmes [248]. Nous n'avons pas pu trouver cette prédominance dans notre série vu l'échantillon limité du sexe féminin mais la seule femme dans notre étude présentait des AP. Les 2 patients dont les AP étaient très importants avec des conséquences financières sont des malades avec des salaires élevés.

4) Jeu pathologique

Le JP apparaît dans 0.5-10,7% des cas, selon les séries [464,248,463,461,459,257,254,460,261,462,249] Dans notre étude, nous retrouvons un TP faible par rapport aux autres TCI majeurs. Il est de 2,59%, similaire à celui de la série marocaine de Casablanca (3,2%) [464]. Dans la série DOMINION, le JP était le 2^{ème} TCI le plus fréquent, surtout aux États-Unis par rapport au Canada. En effet, la disponibilité des casinos et d'autres installations ainsi que la passion pour le jeu connue des américains explique en partie cette différence [248]. Le JP se manifeste de différentes manières. Par exemple, les machines à sous sont le moyen de jeu préféré en Finlande [460], les casinos aux États-Unis [248], et les billets de loterie au Mexique [462]. Le JP est plus fréquent dans les

populations caucasiennes qu'asiatiques par manque de disponibilité des jeux d'argent légaux dans ces pays. Toutefois, il convient de tenir compte du fait que les billets de loterie et les méthodes de jeu similaires en dehors des casinos peuvent ne pas être illégaux et ne sont généralement pas reconnus comme un problème de jeu par les patients. Cela pourrait expliquer pourquoi ce trouble était le TCI le plus fréquent dans l'étude chinoise de Zhang et al. (7%) [463]. Les jeux d'argent sont également associés au sexe masculin et à un âge plus jeune dans la plupart des études [246,254] concordant avec notre série où les deux patients qui présentaient un JP étaient tous des hommes. Outre les facteurs ethniques et culturels, une des causes de variabilité des taux du JP dans la MP semble être liée aux mesures utilisées pour le dépistage. Les TP ont tendance à être plus faibles lorsque le diagnostic repose sur des questionnaires auto-administrés [334] que sur des entretiens avec des informateurs [335,483]. De nombreux patients ont une vision réduite des conséquences sociales de leur comportement ou le dissimulent à leur famille par honte ou déni [330], ce qui était le cas chez 2 de nos malades. Les conséquences du JP sont généralement graves, avec un grand impact sur les relations socio-familiales, raison pour laquelle il est spontanément rapporté par les personnes qui accompagnent les patients [480].

5) Punding

Le TP du punding est également variable selon les séries, allant de 4,2 à 17,9% [261,464,248,463,461,459,257,460,261,462,249,254]. En utilisant un auto-questionnaire, Miyasaki et al. trouvaient une prévalence de 1,4 % [381] tandis qu'Evans et al. rapportaient une prévalence de 14 % après entretien direct avec les malades [368]. Dans une série espagnole rétrospective, sur un total de 20 patients souffrant de TCI, un seul malade avait signalé de lui-même avoir ce type de trouble [480]. Cependant, en interrogeant directement les patients, 8 cas de punding ont été mis en évidence. Des activités diverses étaient rapportées: assemblage de cages avec du matériel récupéré dans des poubelles, fabrication de radios, d'ordinateurs ou d'horloges, montage et démontage de déambulateur, couture de bouts de tissus, tri de factures, de papiers, de tiroirs, etc. Ces activités étaient effectuées par les patients pendant la majeure partie de la journée. Pour les auteurs, cette différence de prévalence est due à l'hétérogénéité des outils de diagnostic et la sous déclaration de ce type

de trouble par le patient ou son aidant. En effet, ces derniers ne l'avaient pas spontanément signalé lors de leurs visites précédentes, parce qu'ils ne pensaient pas que le punding pouvait être lié à la MP, ou qu'ils le considéraient comme de la simple hyperactivité ou encore comme étant une activité normale [480]. Dans notre série, trois patients, équivalent à un TP de 3,89% avaient déclaré après interrogatoire du médecin avoir ce type de stéréotypies pendant plusieurs heures. Le TP du punding est élevé dans la série de Casablanca (11,1%) touchant autant les hommes que les femmes [464]. Il semble cependant être plus fréquent chez les parkinsoniens hommes [282,379].

6) Syndrome de dysrégulation dopaminergique

Le SDD serait plus fréquent qu'on ne le suppose, estimé entre 4,8% et 11,3% [261,464,248,463,461,459,257,460,261,249,254]. Peu de cas de SDD ont été décrits dans la littérature. Seuls 2 de nos patients présentaient cette addiction médicamenteuse à la LD soit un TP de 2,59%. Dans une étude mexicaine évaluant 300 malades ayant une MP, aucun ne remplissait les critères du SDD [462]. Le SDD concerne plutôt des hommes jeunes et est souvent associé aux complications motrices notamment les dyskinésies et fluctuations. Une addiction à des substances illégales antérieures [368] et une dépression [437] sont des facteurs associés au SDD. Il est généralement secondaire à la consommation abusive de médicaments dopaminergiques principalement la LD débutant après un intervalle libre parfois long [364].

Deux séries de SDD ont été publiées respectivement en 2014 (35 patients) puis en 2017 (98 cas) [363,200]. Dans cette dernière méta-analyse (la plus importante à notre connaissance), il y avait plus de patients hommes avec un début de MP précoce par rapport aux cas précédemment rapportés dans la littérature [200,484]. Les dyskinésies et les fluctuations motrices étaient très fréquentes de même que les attaques de panique, les hallucinations, les agressions et les 4 principaux TCI. La LD était plus associée au SDD que les AD. Dans la MP, les dyskinésies sont retrouvées dans 30% des cas précoces et 50% après 10 ans de traitement. Le mécanisme à l'origine d'une fréquence élevée de dyskinésies au cours du SDD est imprécis : prise excessive de LD ou réseaux neuronaux impliqués différents [485]. L'anxiété, symptôme non moteur courant au cours de périodes « off » n'a pas été noté comme habituel dans cette série, du probablement aux limites de l'étude [486]. La fréquence élevée des attaques de panique étaient corrélées à une LEDD augmentée, à la dépression et un

début jeune de MP [487]. Les conséquences psychosociales de l'addiction et le handicap physique causé par la maladie doivent être aussi pris en considération pour expliquer ces troubles de l'humeur et l'anxiété au cours du SDD [200]. Par ailleurs, une addiction antérieure ou un antécédent de pathologie mentale était noté dans 10% des cas, similaire à la population générale. Les symptômes psychotiques caractérisés par une prédominance des hallucinations étaient aussi identiques par rapport à la population générale et ce malgré l'âge jeune des malades, évoquant un moindre dépôt de CL chez les jeunes sujets [488]. Les stratégies médicamenteuses étaient variables avec un succès thérapeutique observé en cas de contrôle strict des traitements dopaminergiques. Les rechutes du SDD étaient fréquentes liées en partie à la difficulté d'arrêter le processus d'addiction [301,363,489].

7) Autres

Même au sein du même pays ou d'un même groupe ethnique, les TCI peuvent varier. En effet, El Otmani et al. ont noté une lecture excessive du Coran (9,6%) ainsi qu'une générosité excessive (18,4%) chez les patients parkinsoniens marocains avec TCI [464]. Dans notre étude, aucun de nos malades n'avait de lecture du coran exagérée. La générosité excessive était faiblement rapportée, chez 3 de nos malades soit un TP de 3,89%. Ce trouble est peu décrit dans la littérature. Sean S. O'Sullivan et al détaillent une série de 3 cas de générosité excessive [343]. Des études sur l'activité cérébrale humaine pendant le don de charité ont indiqué que le don activait les régions mésolimbiques du cerveau liées à la récompense, telles que l'ATV du mésencéphale, le striatum dorsal et ventral et le cingulum subgénital [490,491]. L'activation du striatum ventral est plus intense lors du don que lorsqu'on qu'on reçoit une récompense purement monétaire [490].

Les déambulations et la kleptomanie ont été très peu étudiées. Le TP des déambulations est estimé à 2,59% dans notre série. Ce résultat est proche de celui décrit dans l'étude italienne d'Antonini et al. (2,3%) [257]. D'autres études rapportent des taux plus élevés [459,460,463]. En ce qui concerne la kleptomanie, aucune donnée n'est disponible dans les séries précédemment décrites. Seules deux observations ont été décrites [386]. Aucun de nos malades ne présentait ce type de trouble. Il est fort probable que ce type de comportement, souvent méconnu des praticiens, soit rarement recherché comparativement aux autres principaux TCI.

B. TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE ET TCI

L'utilisation de médicaments dopaminergiques est le facteur de risque le plus important de développement d'un TCI au cours de la MP [261,468]. En effet, les données de l'étude DOMINION ont montré que le traitement par AD (pramipexole, ropinirole) était associé à une probabilité de 2 à 3,5 fois plus élevée d'avoir un TCI [248]. Les 4 principaux TCI étaient plus fréquents chez les patients sous AD par rapport à ceux ne prenant pas d'AD (17,1/6,9%). La prise concomitante d'un AD et de LD augmentait le risque de développer les TCI. Au moins un TCI était présent chez 17,7% des patients sous AD, 14% chez ceux sous AD sans LD et 7,2% sous LD sans AD. La fréquence des TCI était similaire en cas de prise de pramipexole ou de ropinirole. La DEADD était identique (300mg/j) à la fois pour les patients sous AD avec ou sans TCI, alors que la LEDD était supérieure chez les patients ayant un TCI par rapport à ceux sans TCI (621mg/j /461mg/j) suggérant un effet de dose pour la LD et non pour les AD [248]. Une étude longitudinale menée chez 411 patients a confirmé la forte association entre l'utilisation d'AD et les TCI avec une relation dose-effet [249], résultat observé dans une étude récente de 2020 [468]. Bien que la Rotigotine (Neupro patch) a été trouvée comme ayant le risque le plus faible et le Ropinirole le plus élevé, les auteurs ne concluent pas à une inégalité entre ces 2 molécules étant donné que cette différence était statistiquement faible. Dans la série ICARUS menée sur 2 ans, le TP des TCI était le même pour les patients sous un seul traitement (AD ou LD) et plus élevée chez les malades sous association LD et AD que ce soit au début, à un an ou à 2 ans de l'étude. Par ailleurs, parmi 22 sujets recevant un traitement autre que les AD ou la LD (IMAO, amantadine, ICOMT), 5 ont présenté des TCI [257]. La durée de traitement est corrélée aussi à l'apparition des TCI [261]. Deux de nos patients ont présenté des TCI 3 et 9 ans après le début du traitement alors que chez 2 autres, ces troubles sont apparus précocement, soit 2 semaines et 3 mois après l'initiation du traitement.

Certaines études trouvent une relation graduelle entre les TCI et la dose de LD (comme c'est le cas de notre patient n°9 ayant une LEDD de 1000mg/j), mais pas entre les TCI et la dose d'AD [492,493]. D'autres trouvent le contraire, concluant à une relation graduelle entre les AD et les TCI mais pas entre la LD et les TCI [492,493]. C'est le cas de deux de nos

patients mis sous AD seul (pramipexole à 1.05mg/j). D'autres études encore montrent que les associations dopamine-TCI ne sont statistiquement présentes que lorsqu'on considère une combinaison d'AD et de LD en utilisant une LEDD totale et non une DEADD seule [267,459]. Nous avons observé ce résultat chez la majorité de nos malades. En effet 7 d'entre eux ont eu des TCI sous association LD et AD avec une LEDD totale estimée à 1457mg/j.

Un point intéressant est l'évaluation de la dose moyenne DEADD à l'origine des TCI. De nombreuses études émanant de différents pays et continents ont noté une DEADD allant de 125 à 300 mg/j [462,478,248,261,249]. La DEADD dans notre série est de 350 mg/j contrastant avec celle plus faible retrouvée dans la série d'El Otmani et al. [464] pouvant être expliquée en partie par le faible nombre et l'état moteur plus sévère de nos malades. Une DEADD élevée a été corrélée à l'apparition des AP, JP et HS alors que la LEDD était plutôt augmentée en cas des AC et punding [261].

La plus grande fréquence des TCI sous AD est due à leurs propriétés pharmacologiques distinctes par rapport à la LD [452]. Les AD actuellement disponibles (à l'exception de l'apomorphine) présentent une affinité relativement sélective pour la famille des récepteurs D2 en particulier pour les récepteurs D3 principalement exprimés dans le système limbique, alors que la LD, via sa transformation en dopamine, présente une affinité égale pour les deux familles de récepteurs D1 et D2. Ainsi, la stimulation sélective des récepteurs D3 par les AD au sein du système mésocorticolimbique semble jouer un rôle crucial dans l'émergence des addictions comportementales [154,494]. En outre, certaines études ont rapporté un risque plus élevé de développer des TCI avec des médicaments à durée d'action courte (forme orale ou sous cutanée), par rapport à ceux ayant une durée d'action longue (forme orale, patch ou pompe). La voie d'administration du médicament et donc la stabilité des niveaux plasmatiques liée au caractère pulsatile ou non du médicament contribue ainsi au risque de développer un TCI, bien que les raisons à cela ne soient pas encore claires [481,495].

Contrastant avec les publications antérieures, certains auteurs n'ont pas démontré de relation entre TCI et traitement dopaminergique [261,496]. Ils émettent l'hypothèse que les médicaments peuvent être un "facteur de susceptibilité" qui fonctionne en coordination avec des facteurs psychosociaux. Lorsque la détresse psychologique causée par la maladie chronique dépasse un certain seuil, elle conduit au développement de TCI. Les résultats d'une étude anglaise récente suggèrent que les facteurs psychologiques seuls peuvent suffire à dépasser ce seuil [380].

IV.CORRÉLATIONS ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE LA MP ET LES TCI

A.DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MP

Plusieurs études ont trouvé que les personnes dont la MP durait plus longtemps ont un risque accru de développer des TCI. En effet, une méta-analyse datant de 2019 ainsi que d'autres séries comparant les sujets parkinsoniens TCI et non TCI ont trouvé que le groupe de malades TCI avaient une durée de maladie plus longue, allant en moyenne de 6,25 ans à 11.3 ans [468,467,478]. Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature étant donné que la durée de maladie chez nos malades était en moyenne de 11,4 ans. L'âge jeune de début de la maladie chez nos patients les expose à l'utilisation des médicaments dopaminergiques plus longtemps, ce qui augmente le risque de développer un TCI. D'autres études y compris celle d'El Otmani et al, n'ont pas réussi à identifier une relation entre les TCI et la durée de la maladie [464, 248,267, 279].

B.SIGNES MOTEURS DE LA MP ET TCI

1) Forme clinique

La majorité de nos patients atteints de TCI présentaient une forme mixte. Il a été suggéré que la forme akinéto-rigide était plus enclin aux réponses impulsives et à la prise de risque que la forme tremblante. Une étude a évalué grâce au jeu de l'Iowa les réactions à la nouveauté et la volonté de prendre des risques chez 29 patients atteints de MP sans TCI par

rapport à 14 patients atteints de MP avec TCI. Les auteurs ont trouvé que la prise de risque était plus grande uniquement pour les patients atteints de MP à forme akinéto-rigide [497]. Une autre étude a noté un résultat contraire avec une prédominance des formes tremblantes (44 malades versus 26) [461]. Le peu d'études publiées sur ce sujet ainsi que les résultats discordants concernant les 2 précédentes séries ne permet pas de tirer des conclusions quant à une éventuelle relation entre TCI et forme clinique de la MP.

Par ailleurs, il n'y a pas de données publiées sur une hypothétique corrélation entre TCI et le côté le plus atteint. Seule une étude évoque la prédominance de la MP du côté droit chez 40 patients parmi 69 malades parkinsoniens avec TCI [461], résultat similaire à notre série.

2) Sévérité de la MP

La plupart des patients atteints de la MP avec TCI présentent une maladie relativement légère avec un score moyen de Hoehn & Yahr de 2 [257,261,498], ce qui concorde avec notre étude. La moitié de nos patients avaient un score de 2, les autres ne dépassant pas le stade 3. D'autres études n'ont pas trouvé de corrélation entre le H&Y et les TCI [249,251,495,462]. Par ailleurs, aucune relation entre TCI et score moteur III n'a été aussi rapportée dans la littérature, ce score étant similaire aussi bien chez les patients parkinsoniens avec ou sans TCI [499]. Bien que nous n'ayons pas évalué le score moteur UPDRS III en ON chez nos malades sans TCI, la moyenne de ce score (12,9) est identique à celle notée dans la littérature (12,14 à 23,8) [499] y compris celle de la série casablancaise qui est de 14 [464].

3) Complications motrices

Les TCI et les dyskinésies sont des complications fréquentes et invalidantes du traitement dopaminergique dans la MP. La coexistence des TCI avec les dyskinésies est largement admise avec des scores de dyskinésies élevés en cas de TCI multiples [267,282,368]. Une seule étude (ALTHEA) à ce jour s'est vraiment intéressée à l'évaluation des TCI chez des patients parkinsoniens au stade avancé de la maladie avec dyskinésies. Dans cette série italienne ayant analysé 251 patients, 36% d'entre eux présentaient des TCI. Les TCI étaient plus fréquents en cas de dyskinésies sévères. La perception de l'impact de ces dyskinésies sur la qualité de vie a été surestimée par les malades en opposition aux

observations du neurologue traitant. Les auteurs expliquent cela par la présence de dépression sévère chez les patients ayant des TCI [500]. Parmi nos malades, 6 ont eu des dyskinésies dont 5 avaient des TCI multiples concordant avec le résultat précédemment décrit. Comme le suggèrent Voon et al., l'association entre les comportements compulsifs et les dyskinésies dans la MP peut refléter un continuum d'expressions pathologiques motrices et non motrices de la maladie, probablement médié par les mêmes mécanismes physiologiques sous-jacents agissant toutefois à travers des circuits distincts des ganglions de la base [267]. Le mécanisme génétique a été retenu notamment le polymorphisme du récepteur D3 p.S9G. Les patients ayant aussi la mutation « parkin » à l'origine de dyskinésies sévères, font plus de TCI graves comparés aux sujets jeunes ayant des doses d'AD égales [199]. Un autre argument en faveur de mécanismes communs est l'augmentation des TCI sous AD et LD de 50% par rapport à la prise d'AD seul [348].

Bien que peu d'études se soient penchées sur la recherche d'une relation entre TCI et fluctuations motrices, ces dernières ont toutefois été significativement associées aux TCI [261,4462]. Ces fluctuations étaient élevées en cas d'AC, JP, AP, punding et pas en cas d'HS. Une seule série n'a pas trouvé de corrélation entre ces 2 paramètres [461]. La moitié de nos malades avaient des fluctuations motrices ne nous permettant pas de soutenir une quelconque liaison.

C.SIGNES NON MOTEURS ET TCI

Deux grandes séries se sont intéressées à l'étude des TCI et des SNM dans leur globalité. Les SNM (incluant tous les domaines) étaient plus fréquents dans le groupe TCI par rapport au groupe non TCI. Dans l'étude ICARUS et COPPADIS, les scores étaient largement plus élevés en ce qui concerne les domaines suivants : sommeil /fatigue, humeur/apathie, attention/mémoire et fonction sexuelle. Les scores neuropsychiatriques étaient les plus augmentés et ceux évaluant les domaines gastro-intestinal, cardiovasculaire et perceptuels/hallucinations étaient peu élevés par rapport aux sujets sans TCI [257,468]. Une récente étude longitudinale menée en Espagne en 2020 a trouvé une forte association entre la dépression et les TCI dans la MP [290]. Le fait que le risque de développer des TCI soit accru chez les patients déjà déprimés indique clairement

que la dépression liée à la MP est un état qui prédispose aux TCI mais elle pourrait être aussi considérée comme réactionnelle à ces troubles comportementaux [501]. La dépression a été retrouvée chez la moitié de nos patients. La dépression et l'addiction partagent plusieurs mécanismes neurobiologiques associés à la récompense. Tout d'abord, le déséquilibre dopaminergique de la voie mésolimbique est considéré comme la caractéristique de l'addiction et des TCI au cours de la MP [502]. Un déséquilibre dans cette voie a également été trouvé dans la dépression, à la fois dans la MP et dans la population générale [503]. Deuxièmement, les mêmes mécanismes moléculaires de l'addiction et des TCI sont aussi observés dans la dépression [504]. Enfin, il a récemment été démontré que le déficit sérotoninergique considéré comme un substrat essentiel de la dépression est aussi impliqué dans la physiopathologie des TCI au cours de la MP [505].

Les traits de personnalité impulsifs, facteurs de risque reconnus pour les TCI sont liés aux troubles du sommeil, quelle que soit l'utilisation des médicaments dopaminergiques [34, 100]. La grande majorité de nos malades (70%) avaient des troubles du sommeil notamment des TCSP. Les résultats de la littérature sont controversés en ce qui concerne l'association des TCSP et des TCI chez les patients atteints de MP. Romenets et al. n'ont pas trouvé de différence particulière mais ils ont eu recours à un simple entretien pour évaluer le comportement impulsif au lieu des critères diagnostiques standardisés [506]. Bayard et al. ont étudié 21 patients parkinsoniens avec TCI. Ils n'ont pas conclu à une association possible entre TCSP et TCI [507]. Dans la série COPPADIS, les TCSP étaient plus fréquents chez les patients ayant un TCI (44.87%) par rapport à ceux sans TCI (37%) [468]. Une autre étude a rapporté une moins bonne qualité de sommeil chez les personnes atteintes de MP avec TCI par rapport aux personnes sans TCI, pouvant être due à l'hyperactivité nocturne liée aux TCI. Les TCSP étaient identiques dans les 2 groupes [508]. Une somnolence diurne excessive ainsi qu'un SJSR ont été souvent observés chez les patients parkinsoniens avec TCI [508].

D. QUALITÉ DE VIE ET TCI

Très peu d'études ont examiné la qualité de vie des malades parkinsoniens en cas de TCI. Des scores élevés au PDQ39 ont été retrouvés chez les patients souffrant de TCI par rapport à ceux sans TCI [468,254,257,399]. Les dimensions les plus affectées étaient la mobilité, les activités de la vie quotidienne, l'inconfort physique, la communication, la cognition et le bien être émotionnel [468]. Le même constat a été observé dans l'étude ICARUS utilisant le PDQ8 avec toutefois une préservation de la cognition dans les 2 groupes de patients parkinsoniens avec ou sans TCI [257].

Nous n'avons pas réalisé le PDQ39 mais l'échelle de Schawb et England, calculée en période « on » chez nos patients nous a permis d'apprécier le degré d'autonomie et d'approcher ainsi l'une des dimensions de la qualité de vie. Elle est en moyenne de 84% correspondant à un état d'indépendance avec une discrète lenteur motrice globale. Ce résultat est compatible avec la présence de TCI chez des patients parkinsoniens. Une mobilité minimale est nécessaire au développement des TCI notamment les AC, JP, punding et les « walkabout ».

V. PRISE EN CHARGE ET ÉVOLUTION

A. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Lorsque les TCI apparaissent, le traitement reste un défi. Un traitement individualisé doit être mené, en identifiant les variables potentielles, telles que l'état moteur, les comorbidités, les autres SNM et la qualité de vie [279,419]. La première approche pour le traitement des symptômes des TCI est la réduction ou l'arrêt des AD [413].

Les grandes séries de TCI chez les patients parkinsoniens [248,257,468,261] n'ont pas abordé la problématique de la prise en charge. Seules quelques études avec faible échantillon de malade sont disponibles. En 2006, Weintraub et al. [421] ont examiné 18 patients atteints de TCI qui prenaient des AD seuls. Quatre d'entre eux sont devenus asymptomatiques après l'arrêt du traitement et deux après la réduction de la dose. Driver Dunckley et al. [509] ont remarqué que tous les patients parkinsoniens avec JP, traités par pramipexole, se sont

améliorés lorsqu'ils sont passés au ropinirole ou lorsqu'ils ont réduit le pramipexole. Bastiaens et al [482] ont rapporté que chez 18 patients atteints de TCI, les symptômes ont disparu chez les 10 patients qui ont arrêté le traitement par AD. Mamikonyan et al. [245] ont constaté que 83,3 % de leurs patients ne répondaient plus aux critères diagnostiques du TCI après l'arrêt ou la diminution de l'AD.

Dans notre étude, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été envisagées. L'attitude principale a été de réduire le traitement incriminé, le plus souvent l'AD, tout en augmentant la dose de la LD. En effet, lorsqu'on est confronté à des addictions comportementales avec des répercussions sociales acceptables, les AD ne doivent être diminués qu'en dessous du seuil individuel d'induction de troubles comportementaux plutôt que d'être totalement arrêtés. Si une aggravation des symptômes moteurs se produit, ceux-ci peuvent alors être gérés de manière adéquate en compensant les réductions de dose d'AD par une augmentation concomitante des doses quotidiennes totales de LD [452]. L'AD a été interrompu progressivement chez quatre sujets, diminué dans trois cas et remplacé par un autre AD chez un seul malade. Il est possible de prendre en charge de manière adéquate les symptômes moteurs chez les patients atteints de TCI en modifiant l'équilibre entre le traitement par AD et le traitement par LD sans modifier le score moteur UPDRS [245]. Chez 60 % des patients, un antipsychotique ou un antidépresseur a également été ajouté [510]. La Clozapine a été préconisé chez le seul patient âgé qui avait développé des TCI sous LD avec une nette réduction des TCI notamment les AP. Les TCI ont complètement disparu chez 3 patients et nettement régressé chez 5 autres. Deux malades ont été perdus de vue.

Ces stratégies de modification du traitement dopaminergique ne sont pas toujours couronnées de succès. Quelques études de cas ont rapporté que les anticonvulsivants (topiramate et valproate de sodium) amélioreraient les TCI. Ces médicaments augmentent l'inhibition GABAergique, atténuant les TCI en facilitant le contrôle de la relation stimulation-récompense [434]. En plus de ses effets anticonvulsivants, le valproate diminue également la transduction du signal par les récepteurs D2 de la dopamine à des doses modérées. La dégénérescence des neurones sérotoninergiques dans la MP est un agent supplémentaire qui pourrait contribuer à la survenue de TCI dans cette maladie [441].

Certaines études suggèrent que les ISRS réduisaient le JP chez les sujets sains et pourraient être utiles pour traiter les TCI dans la MP. Les ISRS ont un autre avantage, celui de prévenir les TCI en traitant tôt la dépression inhérente à la MP, connue comme facteur de risque des TCI. Les antiandrogènes sont employés pour réduire la libido chez les personnes non parkinsoniennes atteintes d'HS grave. Deux petites études ont examiné leur utilisation dans le traitement des TCI chez les patients atteints de la MP. Lors d'un essai ouvert chez deux patients masculins atteints de MP n'ayant montré aucune amélioration après ajustement de l'AD, le finastéride, un inhibiteur stéroïdien de la 5 α -réductase, a réduit les symptômes du JP chez l'un et la cyprotérone a atténué l'HS chez un autre malade [440]. L'évolution à long terme des TCI n'est pas bien connue. Siri et al. ont constaté que 40 % des patients ont connu une rémission prolongée, les troubles liés au jeu avaient un meilleur pronostic par rapport aux autres types de TCI [511].

B.SCP et TCI

La SCP du NST est une option thérapeutique bien établie pour soulager les symptômes moteurs chez les patients atteints de la MP avec des complications motrices sévères dopa-résistantes. Bien que des études rétrospectives aient montré une amélioration des TCI chez des patients atteints de MP après SCP du NST [271,443], d'autres ont souligné la persistance, l'aggravation voire même l'apparition de TCI *de novo* que ce soit après stimulation du NST ou du GPi [512].

Une méta-analyse allemande récente publiée en Juin 2020 a étudié l'évolution des TCI après SCP bilatérale du NST [513]. Cette publication incluait au total 10 études [271,514,515,443,516,517,272,445,518,442] colligés entre Janvier 2000 à Décembre 2019: 3 rétrospectives, 5 prospectives, une à la fois rétrospective et prospective et une dernière contrôlée randomisée .

Sur le nombre total de 513 patients [271,514,515,443,516,517,272], 144 avaient un TCI préopératoire. Après la SCP, les TCI avaient disparu ou s'étaient améliorés chez 121 de ces 144 patients (84,8 %). Une aggravation ou l'apparition de TCI *de novo* ont été rapportés chez 32 patients. Dans l'une des séries, [443], les crises de boulimie ont augmenté de manière significative après l'opération chez tous les malades (avec ou sans TCI en pré-opératoire). De

plus, 7 cas de TCI *de novo* ou aggravé de manière transitoire ont été rapportés. Dans l'étude menée par Kim et al. [518] en 2018, des données de suivi à long terme ont été signalées pour 61 patients. Tous les 8 malades ayant présenté un TCI avant l'opération ont connu une rémission ou une réduction des symptômes après une moyenne de 7 ans. Cependant, des TCI *de novo* sont apparus chez 7 autres patients. Abbes et al. [445] en 2018 ont souligné dans leur étude de suivi à long terme (6 ans en moyenne) que tous les TCI étaient significativement réduits après SCP. La seule étude contrôlée randomisée évaluant les TCI avant et après l'opération [442] comprenait 122 patients recevant une SCP du NST et un groupe témoin de 127 patients ayant reçu le traitement médical optimal de la MP selon les recommandations internationales. Au départ, le TP de certains TCI ne différait pas entre les deux groupes et était plus faible que dans d'autres études (AP 0,8 % dans le groupe SCP du NST et 0,8 % dans le groupe témoin, JP 0,8 % dans le groupe SCP du NST et 1,6 % dans le groupe témoin, HS 3,2 % dans le groupe SCP du NST et 1,6 % dans le groupe témoin, SDD 0,8 % dans le groupe SCP du NST et 1,6 % dans le groupe témoin). Les deux groupes ne différaient pas non plus en terme d'âge et de sexe. Lors du suivi à deux ans, l'incidence des TCI est restée globalement faible dans les deux groupes. A l'exception du comportement alimentaire (une légère augmentation dans les deux groupes), les autres TCI ne se sont pas aggravés dans les deux groupes. La LEDD était réduite de 39% dans le groupe SCP du NST et augmentée de 21% dans le groupe témoin.

Dans l'ensemble, la plupart des études prospectives et rétrospectives examinées suggèrent qu'une amélioration peut être obtenue chez la majorité des patients après une SCP bilatérale du NST. Dans toutes les études rapportant des résultats positifs, une réduction des doses des AD et de LEDD totale a été constatée.

Parmi nos patients, 3 ont bénéficié d'une SCP bilatérale du NST. Deux d'entre eux ont connu une amélioration totale des TCI. Pour le dernier patient opéré récemment, un état hypomaniaque est apparu en post-opératoire ne permettant pas actuellement un réglage optimal des paramètres de stimulation. Toutefois, on a déjà constaté une nette régression de l'HS et du SDD. Aucun de nos patients n'a eu de prise de poids en post-opératoire. Ce gain de poids est dû au fait que les malades sont plus aptes à se nourrir par eux-mêmes et que la disparition des dyskinésies et de la rigidité permet de ramener leur métabolisme de base à des valeurs plus basses. L'AC semble être le TCI qui s'améliore le moins [519].

Dans l'ensemble, les études réalisées jusqu'à présent n'ont rapporté qu'un petit nombre de TCI de novo après la SCP du NST. Il a été décrit que les TCI de novo se sont produits après l'augmentation des médicaments dopaminergiques. Cependant, chez d'autres patients, les TCI de novo n'étaient pas corrélés à une augmentation du traitement dopaminergique [512]. Le mauvais placement de l'électrode dans la zone ventromédiale du NST affecte les circuits associatifs et limbiques de la voie ganglionnaire basale-thalamocorticale [520] et de ce fait peut engendrer des TCI [521].

VI.LIMITES DE L'ÉTUDE ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Bien que l'étude actuelle (deuxième étude après celle menée au CHU de Casablanca) représente un travail utile à la compréhension des TCI dans la MP notamment dans notre population marocaine, certaines limites méritent d'être soulignées. La 1^{ère} limite est celle du faible nombre de patients TCI étudiés et ce malgré la présence d'une grande cohorte de malades parkinsoniens. L'absence du groupe témoin ajoute aussi une autre limite à la validité de l'étude. Ce faible effectif ne nous permet pas entre autre de comparer les TCI chez les hommes et les femmes. D'autre part, nous n'avons pas utilisé de questionnaires notamment celui validé pour détecter les TCI à savoir le QUIP-RS. L'interrogatoire seul ne permet pas de dépister correctement les TCI ni d'évaluer leurs sévérité. Un travail de traduction de la version marocaine en arabe dialectal du QUIP-RS est en cours de validation au service de Neurologie A. L'idéal serait dans l'avenir de faire une étude prospective multicentrique au Maroc en utilisant cette échelle afin d'avoir un grand nombre de patients parkinsoniens inclus. Cela nous permettra d'étudier le profil des TCI chez nos malades marocains et d'analyser l'implication des facteurs économiques et socioculturels dans la manifestation des sous types des TCI.

CONCLUSION

La MP, deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, a traditionnellement été considérée comme un trouble moteur résultant de la dégénérescence progressive du système dopaminergique nigrostriatal. Sur la base de cette hypothèse, les stratégies thérapeutiques se sont concentrées sur l'augmentation des niveaux de dopamine. Au fil du temps, plusieurs effets indésirables de la thérapie de remplacement dopaminergique ont été décrits particulièrement dyskinésies et fluctuations motrices. En plus des troubles moteurs, la MP se caractérise par la présence de SNM parfois aussi gênants que les troubles moteurs. Ces SNM ont fait l'objet d'une attention croissante au cours de cette dernière décennie. Parmi eux, on retrouve les troubles psycho-comportementaux notamment les TCI. Ce sont des troubles perturbateurs de contrôle des impulsions et de conduite, impliquant des problèmes de maîtrise des émotions et des comportements, caractérisés par leur nature répétitive, excessive et compulsive. Les TCI comprennent 4 principaux sous-types à savoir l'HS, les AP, l'AC et les JP. Ils sont également associés à d'autres troubles à savoir : le punding, le hobbyisme, le SDD et l'errance excessive. L'impulsivité, caractéristique principale de ces troubles, se distingue par des réponses rapides et non planifiées à des stimuli. Les personnes impulsives prennent rarement le temps d'évaluer l'impact négatif que leurs actions peuvent avoir sur elles-mêmes ou sur d'autres personnes. Le TP des TCI est plus élevé chez les patients atteints de MP que dans la population générale.

Un certain nombre de facteurs de susceptibilité semblent contribuer aux TCI comme le jeune âge de la maladie, le sexe masculin, le début précoce, une plus longue durée de la maladie, le traitement dopaminergique, les antécédents d'alcoolisme, de dépression et de TCSP. Des antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques associés à l'impulsivité peuvent contribuer à l'apparition de ces troubles. Le modèle physiopathologique actuel résulterait d'une action du traitement sur les boucles cortico-sous-corticales associatives et limbiques impliquées dans la récompense, la motivation, le contrôle des impulsions et la flexibilité. L'association des TCI à l'usage des AD pourrait s'expliquer par leur affinité particulière pour les récepteurs D3, abondants dans le striatum ventral, une région impliquée dans les troubles addictifs.

Les TCI peuvent affecter considérablement la qualité de vie et avoir de graves conséquences personnelles, familiales, sociales et financières. Bien que fréquents, leur diagnostic précoce demeure difficile, soulignant l'importance d'interroger systématiquement les patients en essayant toujours d'avoir le point de vue du conjoint ou de l'aidant principal. Des questionnaires et échelles d'évaluation plus complètes sont disponibles. L'échelle QUIP-RS est la plus spécifique. Les malades souffrant de TCI sont souvent réticent à parler de leurs troubles. En effet, il s'agit de sujets intimes. Les notices des médicaments comprennent des informations exhaustives, mais une information exhaustive ne veut pas dire pour autant information compréhensible. C'est pour cela qu'il revient aux professionnels de santé et plus particulièrement au neurologue en premier lieu avant de commencer le traitement, de prévenir, transmettre une information détaillée, claire, facile et de renouveler à chaque consultation les questions sur d'éventuelles modifications comportementales observées. Bien que nous ayons évalué un petit groupe de patients, la diminution des doses d'AD et l'augmentation de la LD ont permis d'améliorer les comportements chez la majorité des malades. Dans quelques situations d'achats ou de JP, des dépenses excessives persistantes doivent justifier des mesures de protection des biens (sauvegarde de justice), signature conjointe de chèques, retrait de la carte bancaire. La prise en charge psychiatrique associée peut s'avérer utile notamment la TCC pour le traitement des comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété). Compte tenu de la difficulté de suivre un grand nombre de patients, nos résultats peuvent être considérés comme importants.

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ :

Titre : Les troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson : Etude rétrospective de 10 cas.

Auteur : Sakout Nadia.

Mots clés : Maladie de Parkinson, trouble du contrôle des impulsions, syndrome de dysrégulation dopaminergique, punding, traitement.

Introduction : La survenue des troubles du contrôle des impulsions (TCI) au cours de la maladie de Parkinson (MP) n'est pas rare et a été mise en lien principalement avec les agonistes dopaminergiques (AD).

Objectifs : Décrire les TCI au cours de la MP dans une série hospitalière.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective descriptive d'une cohorte de 77 sujets parkinsoniens. Parmi eux 10 avaient des TCI. Nous avons recueilli les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Résultats : La prévalence des TCI dans notre série est de 12,9% avec un sexe ratio H/F de 9. L'âge moyen est de 60,8 ans et l'âge de début de la MP est de 49,9 ans. L'alimentation et les achats pathologiques sont les plus fréquents des TCI (10,38%) suivis de l'hypersexualité (7,97%), du punding (3,89%), des jeux pathologiques, du syndrome de dysrégulation dopaminergique et des errances excessives. Les TCI multiples étaient présents dans 11,68% des cas. Sept patients étaient sous AD et lévodopa (LD), 1 sous LD et 2 sous AD seuls. La moyenne de LEDD totale est de 1400 mg/j. L'arrêt ou la diminution des AD étaient les principaux traitements proposés chez 5 sujets. Trois ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques. Les TCI ont complètement disparu chez 3 patients et nettement régressé chez 5 autres. Deux malades étaient perdus de vue.

Conclusion : Les TCI sont responsables de graves conséquences personnelles, familiales, sociales et financières nécessitant un dépistage précoce. Le traitement repose sur la réduction/modification du traitement dopaminergique et l'utilisation des neuroleptiques si nécessaire.

ABSTRACT :

Title : Impulse control disorders in Parkinson's disease: retrospective study of 10 cases.

Author : Sakout Nadia.

Keywords : Parkinson's disease, impulse control disorders, dopaminergic dysregulation syndrome, punding, treatment.

Introduction : The occurrence of impulse control disorders (ICD) during Parkinson's disease (PD) is not uncommon and has been linked mainly to dopaminergic agonists (DAs).

Objective : To describe ICD during PD in a hospital series.

Material and methods : Retrospective descriptive study of a cohort of 77 parkinsonian subjects. Among them 10 had ICD. We collected sociodemographic, clinical and therapeutic data using an evaluation form.

Results : The prevalence of ICD in our series was 12.9% with a sex ratio M/F of 9. The mean age was 60.8 years and the age of onset of PD was 49.9 years. Pathological eating and shopping were the most frequent ICD (10.38%) followed by hypersexuality (7.97%), punding (3.89%), pathological gambling, dopaminergic dysregulation syndrome and walkabout. Multiple ICDs were present in 11.68% of cases. Seven patients were on DAs and levodopa (LD), 1 on LD and 2 on DAs alone. The average total LEDD was 1400 mg/d. Discontinuation or reduction of DAs was the main treatment proposed in 5 subjects. Three received deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. The ICD disappeared completely in 3 patients and regressed significantly in 5 others. Two patients were lost to follow-up.

Conclusion : ICD are responsible for serious personal, family, social and financial consequences requiring early detection. Treatment is based on reduction/modification of dopaminergic treatment and use of neuroleptics if necessary.

ملخص:

العنوان : اضطرابات التحكم في الاندفاع أثناء مرض باركنسون: دراسة رجعية ل 10 حالات.

المؤلف : سقوط نادية.

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، اضطرابات التحكم في الاندفاع، متلازمة خلل تنظيم الدوبامين، بندين، العلاج.
مقدمة : إن حدوث اضطرابات التحكم في الاندفاع في مرض باركنسون ليس نادرا وقد تم ربطه بشكل أساسي بناهض الدوبامين(ن د).

الاهداف : وصف اضطرابات التحكم في الاندفاع خلال مرض باركنسون في سلسلة استشفائية.

المواد و الطرق : دراسة وصفية بأثر رجعي لمجموعة من 77 شخصا مصابا بمرض باركنسون. من بينهم 10 لديهم إضراب التحكم في الاندفاع. قمنا بجمع البيانات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية والعلاجية باستخدام ورقة استغلال .
النتائج : معدل انتشار الاضطراب في سلسلتنا هو 12.9% مع نسبة جنسية ذ/أ 9. متوسط العمر 60.8 سنة وعمر بداية الباركنسون هو 49.9 سنة. يعد الأكل و المشتريات المرضية الاكثر شيوعا في الاضطرابات (10,38%) يليها فرط الجنس (7,97%)، بندين (3,89%)، القمار المرضي، متلازمة خلل تنظيم الدوبامين، و التجول المفرط. كانت العديد من الاضطرابات موجودة في 11,68% من الحالات. كان سبعة مرضى على ن.د و ليفودوبا، 1 على ليفودوبا، 2 على ن.د وحده. متوسط الاجمالي الدوبامين اليومي 1400 مغ/يوم. كان الوقف أو الحد من ن.د هي العلاجات الرئيسية المقدمة عند الخمسة مرضى. استفاد ثلاثة من المرضى من التحفيز العميق للدماغ. اختفى الاضطراب تماما عند 3 مرضى وتراجع بشكل ملحوظ عند 5 آخرين وفقد مريضان للمتابعة .

الخلاصة: اضطرابات التحكم في الاندفاع مسؤولة عن العواقب الشخصية والعائلية والاجتماعية والمالية الخطيرة التي تتطلب الكشف المبكر. يعتمد العلاج على تقليل / تعديل العلاج الدوباميني واستخدام مضاد الذهان إذا لزم الأمر لذلك.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

FICHE TCI ET SDD AU COURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

I-INFORMATIONS GENERALES SUR LE MALADE

Date : / /

Nom :

Prénom :

Age : /_/

Sexe 1. Masculin 2. Féminin

Adresse actuelle:..... :

Adresse actuelle

Milieu rural (1), milieu urbain (2)/_/

Latéralitéchoix unique...../_/

1- Droitier 2- Gaucher 3- Ambidextre

Téléphone :

Etat marital :

P1. Niveau d'instruction...../_/

Non scolarisé (1), msid (2), primaire (3) ; collège (4) ; lycée (5) ; supérieur (6)

Profession :

P2. Facteurs de risque : (Mettre 1 si oui et 2 si non)

P2.1 Tabac :(Mettre 1 si oui et 2 si non)...../_/

P2.2.1 Si oui, le nombre de paquets années /_/ /_/

P2.2.2 Si oui, depuis quand a-t-il commencé à fumer, en mois /_/ /_/ en années /_/

P2.2.3 Si oui, le patient fume-t-il encore,/_/

P2.2.4 Si le patient a arrêté de fumer, depuis quand, en mois /_/ /_/ en années /_/

P2.2 Consommation de thé :(Mettre 1 si oui et 2 sinon)...../_/

P2.2.1 Si oui, combien de verres de thé par jour ? 1 à 3 /_/ 3 à 6 /_/ Plus de 6 /_/

Si oui, thé vert seul (1) ou thé à la menthe (2) ? /_/

Si thé à la menthe, menthe du commerce (1) ou menthe plantée soi-même (2) ? /_/

P2.3 Consommation de café : (Mettre 1 si oui et 2 si non)...../_/

Si oui, combien de verres de café par jour ? 1 à 3 /_/ 3 à 6 /_/ Plus de 6 /_/

Si oui, café seul (1) ou café au lait (2) ? /_/

P2.4 Alcool : jamais occasionnel quotidiens

Vin bière alcool fort

P2.5 Obésité : poids / taille : / périmètre abdominal :

P3. Antécédents familiaux et personnels : (Mettre 1 si oui et 2 si non)

P3.1 Existe-t-il une consanguinité ? oui /_/ non /_/ ne sais pas /_/

P3.1.1 Si oui, s'agit-il d'une consanguinité du : 1^{er} degré /_/ 2^{ème} degré /_/ autre /_/

P3.2 Existe-t-il un jumeau du patient ? /_/

P6.2.1 Si oui, s'agit-il d'un vrai /_/ ou faux jumeau /_/

- P3.3 Existe-t-il un tremblement dans la famille ? /_/_
- P3.3.1. Si oui, affecte-t-il : *plusieurs choix possibles*
- La fratrie ? /_/_ , nombre /_/_/_
- Les ascendants ? /_/_ , nombre /_/_/_
- Les descendants ? /_/_ , nombre /_/_/_
- Les collatéraux ? /_/_ , nombre /_/_/_
- P3.3.2 Si oui, s'agit-il d'un tremblement d'attitude (1) ou de repos (2) ou d'action (3) ne sais pas (4) ? /_/_ *plusieurs choix possible*

II-HISTOIRE DE LA MALADIE DE PARKINSON

P4 Age de début de la Maladie de Parkinson:

P5 Depuis quand le diagnostic a été posé ? en mois /_/_/_/_ en années /_/_/_

P5.1 Quel est le délai diagnostique ? en mois /_/_/_/_ en années /_/_/_

P6 Quel est le premier médicament prescrit ? (Mettre 1 si oui et 2 si non)

L Dopa ? /_/_ date A raison de /_/_/_/_ mg/jour,

durée en mois /_/_/_/_ en années /_/_/_

Agonistes dopaminergiques ? /_/_ date A raison de /_/_/_/_ mg/jour,

durée en mois /_/_/_/_ en années /_/_/_

Trihéphénidil /_/_ A raison de /_/_/_/_ mg/jour

durée en mois /_/_/_/_ en années /_/_/_

P7 Quel traitement est prescrit au moment de la constatation des troubles comportementaux :

L Dopa : A raison de /_/_/_/_ mg/jour

Agonistes dopaminergiques : A raison de /_/_/_/_ mg/jour

Trihéphénidil ? /_/_ A raison de /_/_/_/_ mg/jour

Amantadine ? /_/_ A raison de /_/_/_/_ mg/jour

Antidépresseurs ? /_/_

Antipsychotiques ? /_/_

Autres /_/_

LED Agoniste

LED levodopa

LEDD :

P8 Quels sont les signes de début de la maladie ? : (Mettre 1 si oui et 2 si non)...../_/_

P8.1 Signes moteurs/_/_

Si oui : S'agissait-il ? (un seul choix possible)

P8.1.1 D'un tremblement de repos/_/_

P8.1.2 D'un ralentissement moteur/_/_

P8.1.3 De troubles de la marche...../_/_

P8.1.4 De dystonie/_/_

P8.1.5 De micrographie/_/_

P8.2 Signes non moteurs/_/_

Si oui : S'agissait-il ? (un seul choix possible)

P8.2.1 D'un syndrome algique/_/_

P8.2.2 D'un syndrome dépressif/_/_

P8.2.3 De troubles de l'odorat/_/_

P8.2.4 De troubles nocturnes du comportement en sommeil paradoxal...../_/_

P9 Quels sont les signes moteurs au moment de l'examen?: (Mettre 1 si oui et 2 si non)

P9.1 Existe-il un tremblement de repos ?

...../..

P9.2 Existe-il un ralentissement moteur ?...../..

P9.3 Existe-il des troubles de la marche ?...../..

Si oui : S'agit-il ?

P9.3.1 D'une marche à petits pas ?...../..

P9.3.2 D'un tremblement orthostatique ?...../..

P9.3.3 D'une festination ?...../..

P9.3.4 D'un freezing ?/..

P9.4 Existe-il des troubles de la parole ?...../..

P9.5 Existe-il une micrographie ?/..

P9.6 Existe-il des troubles de la statique rachidienne ?...../..

Si oui : S'agit-il ?

P9.6.1 D'une antéflexion du tronc ?/..

P9.6.2 D'une camptocormie ?/..

P9.6.3 D'une scoliose ?/..

P9.6. Chutes ?/..

P10 Troubles du contrôle des impulsions et comportements répétitifs...../..

Rapportés par : malade conjoint médecin

P10 Age de début des troubles comportementaux
s'agit-il de ?

P10.1.1 Jeu pathologique...../..

P10.1.2 Achat pathologique...../..

P10.1.4 Punding...../..

P10.1.5 Accès de boulimie ou grignotage...../..

P10.1.6 Addiction à la LDopa : dose /jLED...../..

P10.1.1 hypersexualité oui non ne sais pas

Traitement : Arrêt agoniste

Diminution dose

Autre : levodopa

neuroleptique

Evolution : Disparition totale

Régression partielle

Pas d'amélioration

P11 Existe-t-il des complications motrices? (Mettre 1 si oui et 2 si non).....

...../..

P11 1 Lune de miel/..

P11.1.1 Durée en mois /././ en années /././

P11.2 Fluctuations motrices/..

P11.2.1 Date d'apparition par rapport au début en mois /././ en années /././

P11.2.2 Akinésie de fin de dose/..

P11.2.3 Akinésie matinale/..

P11.2.4 Effets on/off/..

P11.3 Dyskinésies...../..

P11.3.1 Date d'apparition par rapport au début en mois /././ en années /././

P11.3.2 Dystonies du off...../..

- P11.3.3 Dyskinésies de début et de fin de dose...../ /
- P11.3.4 Dyskinésies de milieu de dose...../ /
- P11.3.5 Quel est le temps passé avec les dyskinésies (un seul choix)/ /
1. ≤ 25% du temps éveillé dans la journée 2. 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.
3. 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée. 4. > 75 % du temps éveillé dans la journée.
- P11.3.6 Quel est le retentissement fonctionnel des dyskinésies (un seul choix possible) / /
- 1 minime 2 léger 3 modéré 4 sévère



III -EXAMEN CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

P12 Examen neurologique : (Mettre 1 si oui et 2 si non)

- P12.1 Tremblement de repos...../ /
- P12.1.1 Si oui :/ /
- 1-MSD 2- MSG 3- MID 4- MIG 5- Mâchoire 6- Tête
- P12.2 Akinésie/ /
- P12.2.1 Si oui, est elle :/ /
- 1- MSD 2- MSG 3- MID 4- MIG 5- Visage
- P12.3 Hypertonie :/ /
- P12.3.1 Si oui, est elle :/ /
- 1- MSD 2- MSG 3- MID 4- MIG 5- Axiale
- P12.2 Dyskinésies au moment de l'examen...../ /
- P12.2.1 Dystonies du off...../ /
- P12.2.1.1 Extension gros orteil...../ /
- P12.2.1.2. Pied varus équin...../ /
- P12.2.1.3 Flexion des orteils...../ /
- P12.2.4 Mouvements balliques de début de dose/ /
- P12.2.5 Mouvements dystoniques de fin de dose...../ /
- P12.2.6 Mouvements choéroathétosiques de milieu de dose...../ /

IV Echelles de la maladie et du handicap au moment du diagnostic

UPDRS III : EXAMEN MOTEUR (période ON)

UPDRS V : STADE DE HOEHN ET YAHR

UPDRS VI : ECHELLE DE SCHWAB & ENGLAND

ANNEXE : Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS)

III. Examen moteur (période ON ou OFF) (Tableau)

18. Parole		19. Expression faciale	
Normale	0	Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1	Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2	Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3	Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes	3
Incompréhensible	4	Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale ; lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
20. Tremblement de repos		21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	
Absent	0	Absent	0
Léger, et rarement présent	1	Léger, présent lors de l'action	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2	Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3	Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Tremblement d'amplitude marquée et	4	Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
22. Rigidité : (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la rouedentée)		23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Absente	0	Normal	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres desensibilisation	1	Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude	1
Légère ou modérée	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4	Peut à peine effectuer le mouvement	4

24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)		25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normal	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Peut à peine effectuer la tâche	4
26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)		27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normaux	0	Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1	Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2	Pousse sur les bras du siège	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3	Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Peut à peine effectuer la tâche	4	Incapable de se lever sans aide	4
28. Posture		30. Démarche	
Normalement droite	0	Normale	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1	Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festination, ni propulsions possibles	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2	Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté	3	Perturbation sévère de la marche nécessitant une aide	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4	Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4

(réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4
30. Bradykinésie corporelle et hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

IV– Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 :

Stade 1 = maladie unilatérale.

Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale. Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.

Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.

Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome.

Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.

Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

V – L'échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient:

- 100 % : totalement indépendant,
- 90 % : indépendant mais plus lent,
- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur,
- 70 % : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent,
- 60 % : partiellement dépendant,
- 50 % : aidé dans 50 % des activités,
- 40 % : très dépendant,
- 30 % : peu d'activités effectuées seul
- 20 % : ne fait rien seul, aide légèrement
- 10 % : alité, totalement dépendant,
- 0 % : alité, troubles végétatifs.

ANNEXE : Questionnaire des SNM (tableau)

Avez-vous été incommodé par certains de ces problèmes suivants au cours du dernier mois ? Oui Non

-
- Écoulement de salive durant la journée
 - Perte ou changement dans votre capacité à goûter ou à sentir
 - Difficulté à avaler de la nourriture ou des liquides, ou problème d'étouffement
 - Vomissements ou sensation de nausée
 - Constipation (< 3 selles par semaine) ou besoin de fournir un effort soutenu afin d'évacuer une selle
 - Incontinence fécale
 - Sensation que votre intestin n'est pas complètement vidé après être allé aux toilettes
 - Sensation d'urgence urinaire qui vous fait courir pour aller aux toilettes
 - Se lever régulièrement la nuit pour uriner
 - Douleur inexpliquée (non causée par une maladie connue telle l'arthrite)
 - Changement inexpliqué de votre poids (non causé par un changement de diète)
 - Problème à se rappeler des choses qui se sont produites récemment ou oubliées de faire des choses
 - Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour des activités à faire
 - Voir ou entendre des choses alors que vous savez, ou que l'on vous a dit, qu'elles ne sont pas là
 - Difficulté à se concentrer ou à garder votre attention
 - Sensation de tristesse, de déprime ou diminution de l'énergie
 - Sensation d'anxiété, de peur, de panique
 - Avoir moins d'intérêt pour la sexualité ou plus d'intérêt pour la sexualité
 - Avoir des difficultés lors des relations sexuelles quand vous essayez
 - Se sentir étourdi ou faible lorsque vous êtes debout après avoir été assis ou couché
 - Chute
 - Avoir de la difficulté à rester éveillé lors d'activités telles que travailler, conduire ou manger
 - Difficulté à vous endormir la nuit ou à rester endormi durant la nuit
 - Rêves intenses, d'apparence réelle ou cauchemars
 - Parler ou bouger durant votre sommeil comme si vous « actiez » vos rêves
 - Sensations désagréables dans vos jambes le soir ou lorsque vous vous reposez et une sensation que vous avez besoin de bouger
 - Enflure de vos jambes
 - Transpiration excessive
 - Vision double
 - Croire que des choses vous arrivent alors que d'autres personnes vous disent que c'est faux
-

ANNEXE : 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 or 1 day/week

Sometimes (2) = at times or 2-3 days/week

Often (3) = most of the time or 4-5 days/week

Very often (4) = nearly always or 6-7 days/week

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

Reported by: ___ Patient ___ Informant ___ Patient and Informant

Patient / Subject: _____

Date: _____

H. How much do you think about the following behaviors (such as having trouble keeping thoughts out of your mind or feeling guilty)?

Gambling?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Sex?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Buying?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Eating?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Repeating simple activities?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Taking your PD medications?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)

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

Gambling?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Sex?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Buying?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Eating?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Performing tasks or hobbies?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Repeating simple activities?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)
Taking your PD medications?	___ Never(0) ___ Often(3)	___ Rarely(1)	___ Sometimes(2)	___ Very often(4)

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

Gambling?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Sex?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Buying?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Eating?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Performing tasks or hobbies?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Repeating simple activities?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Taking your PD medications?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			

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

Gambling?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Sex?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Buying?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Eating?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Performing tasks or hobbies?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Repeating simple activities?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			
Taking your PD medications?	<input type="checkbox"/> Never(0)	<input type="checkbox"/> Rarely(1)	<input type="checkbox"/> Sometimes(2)	<input type="checkbox"/> Very often(4)
	<input type="checkbox"/> Often(3)			

ANNEXE : Echelle QUIP



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

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

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

IMPULSE CONTROL DISORDERS

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

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

Y N

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

Y N

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

Y N

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

Y N

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

Gambling Y N

Sexual behavior Y N

Buying Y N

Eating Y N

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

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

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

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

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

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

DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME

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

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

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

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

OTHER COMPULSIVE BEHAVIORS

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

If yes, specify activity: _____

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

If yes, specify activity: _____

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

ANNEXE : Échelle ECMP

L'ECMP est un guide d'entretien. Cet outil permet de cadrer, de structurer l'entretien et de passer en revue de façon systématique tous les troubles de l'humeur et du comportement spécifiques aux patients parkinsoniens, qu'ils soient dus à la maladie elle-même ou au traitement dopaminergique.

- **Pré requis** : connaissance de la MP et des troubles comportementaux induits par la maladie et par les traitements.
- **Matériel** : Un livret guide d'entretien avec des questions type Un livret de cotation
- **Présentation** : L'ECMP est divisée en 4 parties.

La partie I : Evaluation psychique, évaluée :

1) L'humeur dépressive : tristesse, découragement, pessimisme, idées suicidaires...

On cote l'humeur dépressive.

/! L'apathie, les troubles du sommeil, de l'appétit, la perte de poids, les troubles de l'attention ne se cotent pas ici, sauf si l'on est certain qu'ils sont dus à la symptomatologie dépressive.

/! Un patient qui pleure n'est pas forcément dépressif. Les pleurs peuvent être l'expression d'un trouble du contrôle émotionnel [à coter dans : 4) Hyperémotivité].

2) L'humeur hypomaniaque

3) L'anxiété

4) L'irritabilité-agressivité

5) L'hyperémotivité : trouble du contrôle des émotions

/! A bien différencier des pleurs de tristesse [à coter dans 1) Humeur dépressive].

6) Les troubles psychotiques : hallucinations, délires

/! L'humeur dépressive ou hypomaniaque, l'anxiété, l'irritabilité – agressivité peuvent exister uniquement dans une condition motrice (OFF ou ON) chez les patients fluctuants, et dans ce cas ne sont pas cotées dans cette partie mais dans la partie III- Fluctuations non motrices.

La partie II : Fonctionnement sur le mode apathique évaluée :

L'apathie, que ce soit au niveau du comportement c'est-à-dire de l'action (réduction de l'activité), au niveau cognitif (perte d'intérêt, manque de curiosité...), ou au niveau émotionnel (perte de l'enthousiasme, de l'envie, du plaisir...).

La partie III : Fluctuations non-motrices évalue

L'état psychique (humeur et comportement) associé à la condition motrice OFF ou ON chez les patients fluctuants. C'est-à-dire l'effet de la MP elle-même (en condition OFF) et l'effet psychique du traitement dopaminergique (en condition ON).

/! Il faut s'assurer que le patient a réellement des fluctuations motrices. Il faut s'assurer aussi que pour le patient les « mauvaises périodes » sont bien les OFF, car pour certains, les ON avec dyskinésies importantes sont aussi des mauvais moments. Il faut tenir compte de la sévérité du OFF moteur (par exemple un patient avec des blocages sévères et des douleurs, qui n'a plus aucune activité n'est pas apathique ! Il est parfois difficile de faire la part des choses...

La partie IV : Comportements hyperdopaminergiques évalue :

L'existence et l'intensité des troubles comportementaux induits par le traitement dopaminergique :

1) Hyperactivité nocturne : temps passé, avec plaisir, à des activités au cours de la nuit.

/! On ne cote pas ici la qualité du sommeil, mais bien l'activité pendant la nuit. Se méfier aussi de l'activité physique qui relève plus du syndrome des jambes sans repos.

2) Somnolence diurne : endormissement involontaire dans certaines situations de la vie quotidienne.

3) Comportement alimentaire : changement d'habitude alimentaire dans le sens d'une augmentation de l'appétit et/ou de comportements de "grignotage" au cours de la journée et de la nuit.

4) Créativité : activité créative nouvelle ou majorée (arts, inventions diverses...).

5) Bricolage : activité(s) de bricolage nouvelle(s) ou majorée(s).

/! Le mot “Bricolage” est pris au sens large du terme (ex : maçonnerie, menuiserie, ... ,couture, cuisine, ménage, décoration, , ordinateur, Internet...). On évalue globalement l’hyperactivité.

6) Punding : activité répétitive et stérile, en général ayant un lien avec une activité antérieure du patient (professionnelle ou autre...).

7) Comportement à risque : prise de risque volontaire, pour l’excitation, le plaisir.

/! Ne sont pas pris en compte ici les prises de risque involontaires dues à un trouble du jugement.

8) Achats compulsifs : “fièvre acheteuse”, achats plus fréquents, quel que soit le type d’achats (magasin, brocante, ... , par correspondance ou Internet)

9) Jeu pathologique : attirance nouvelle ou augmentée pour les jeux d’argent (Casino, grattages, rapido, jeux d’argent sur Internet..., mais aussi achats par correspondance dans le but de gagner un chèque, un cadeau...).

10) Hypersexualité : intérêt accru pour les choses sexuelles, pouvant se révéler par une augmentation du désir ou des relations sexuelles, par la recherche d’autres partenaires ou d’autres types de relations sexuelles, par un intérêt pour les journaux ou les films ou les sites spécifiques, ...

/! Une hypersexualité, augmentation de la libido, n’est pas incompatible avec un trouble de l’érection.

11) Addiction dopaminergique : augmentation du traitement par rapport à la prescription ou aménagement des prises, à la recherche, consciente ou pas, de l’effet psychique dopaminergique.

/! Souvent difficile à mettre en évidence, sans avoir l’avis du neurologue.

Fonctionnement sur le mode appétitif (est le pendant de la partie II : fonctionnement sur le mode apathique) évalue :

Le fonctionnement global du patient dans le sens “recherche de plaisir”.

- **Entretien**

Durée : 1 h en moyenne Avec le patient, seul.

Avec le conjoint, seul, si cela est possible et avec l’accord du patient. Un entretien avec le conjoint est même recommandé si l’on a des doutes sur

certains points, ce qui est assez fréquent en ce qui concerne le jeu ou les achats pathologiques et l'hypersexualité.

La cotation se fait sur l'état du patient durant le mois précédent l'entretien, en fonction de toutes les informations réunies. Les antécédents sont importants à noter, mais ne sont pas cotés.

- **Mode de passation**

L'ordre des différentes parties de l'échelle n'est pas un ordre imposé, sauf les questions sur l'humeur qui sont en général une bonne entrée en matière. Il faut laisser le patient parler spontanément de lui, de son moral, de ses activités, des changements d'habitude et de comportement... L'examineur fait approfondir les points abordés en posant les questions appropriées (les questions type), puis interroge le patient sur les points non abordés spontanément jusqu'à couvrir tous les items de l'ECMP.

/! Il est important de se familiariser avec l'échelle avant, car ce mode de passation cherchant à préserver la spontanéité fait que l'on doit sans cesse jongler entre les différents items. La 1^{ière} question, la plus banale « Comment va le moral ? » peut nous entraîner à des schémas d'entretien complètement différents.

Exemples :

- 1 - « Pas terrible » -> humeur dépressive -> anxiété -> apathie... (vraie dépression parkinsonienne)
- 2- « Pas terrible » -> humeur dépressive, trouble du sommeil -> hyperactivité nocturne -> jeu pathologique -> Hypersexualité... (conflits conjugaux et dépression réactionnelle)
- 3- « En pleine forme » -> humeur hypomaniaque -> Bricolage -> créativité... (syndrome de dysrégulation dopaminergique)

Les questions type sont des exemples de questions que chaque examinateur s'approprié et adapte, à lui-même et au patient. Dans le livret guide d'entretien, chaque question type est précédée d'un petit carré que l'on coche lorsque la réponse du patient va dans le sens du trouble exploré (et non pas pour signaler que la question a été posée). Ces indications servent à conserver une expression qualitative du trouble.

/! Ce ne sont pas toujours les réponses « oui » qui vont dans le sens du trouble exploré et qui doivent être cochées.

- **La cotation**

5 niveaux de sévérité, de 0 à 4 :

Trouble sévère : 4
Trouble marqué : 3
Trouble modéré : 2
Trouble léger : 1
Absence de
trouble : 0

La cotation tient compte de l'intensité, de la fréquence du trouble et de ses répercussions.

Le livret de cotation décrit pour chaque item à quoi correspond chaque degré de sévérité, de 0 à 4.

La cotation pour chaque item est reportée dans la colonne correspondante du tableau récapitulatif figurant sur la 1^{ière} page du livret guide d'entretien.

Dans la colonne de droite, sont notés les antécédents, uniquement à titre informatif.

Annexe : Echelle ECMP – Exemple

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

ANNEXE : SCOPA-PC

The proposed questions are used to introduce the psychiatric complications, ask for more details or examples to clarify whether the problem is present or not, and if so, to what degree. The following symptoms can occur due to side-effects of anti-Parkinsonian medication. Did any of the following symptoms occur during the last month? (Ask patient and caregiver).

1. Hallucinations:

Did you perceive (see, hear, feel, smell) things that you knew were not there or that other people didn't perceive? When you perceived it, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch it)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena that were not there, for instance, did (s)he talk to people that were not there? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when (s)he perceived these phenomena?

0. absent

1. mild; complete insight; non-threatening

2. moderate; partial insight; can be convinced; may be threatening

3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression.

2. Illusions and Misidentification of persons:

Did you perceive (see, hear) things differently than they really were (for instance a person instead of a tree, a bug instead of a crumb)? When you perceived them, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch them)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena differently, for instance, did (s)he wave to a tree or picked up a crumb saying it is bug? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when he perceived these phenomena?

0. absent

1. mild; complete insight; non-threatening

2. moderate; partial insight; can be convinced; may be may be threatening

3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression

3. Paranoid Ideation (persecutory and/or jealousy type):

Were you more suspicious or jealous than you should be? (For instance were you convinced that people were having “bad thoughts” about you, that people were stealing from you). Did you wrongfully accuse people? Did these thoughts make you more tense or aggressive? For the caregiver: do you have the impression the patient had ideas that were not true, for instance accused you wrongfully of infidelity? Could you convince him/her that the ideas were false? Did (s)he get aggressive or refused to cooperate because of these ideas?

0. absent
1. mild; associated with suspiciousness
2. moderate; associated with tension and excitement
3. severe; accusations of persons, aggression and/or lack of cooperation (i.e.refusal to eat and/or take medication).

4. Altered dream phenomena:

Did you dream more than you used to? Do you recall vivid or unpleasant dreams? Has someone told you that you moved, talked or screamed while sleeping? Were you aware of having had a dream when you woke up, were you afraid, agitated or confused? For the caregiver: have you noticed that the patient was dreaming? Did (s)he move, talk or scream while sleeping? Was (s)he afraid, agitated or confused when waking up?

0. absent
1. mild; vivid dreams; restless sleep (moving or talking in sleep); may be associated with anxiety
2. moderate; associated with feeling of danger
3. severe; associated with agitation and confusion.

5. Confusion (impaired attention, memory, orientation in time, place or person, or incoherence of speech):

Were you able to think as clearly as you used to? Were you able to concentrate? (on a book or a conversation?)

How was your memory? (Did you forget what you were doing?) How was your orientation? (Did you always know where you were, could you find your way; did you know what day/month it was or whether it was morning or evening; did you always know who a familiar person was). How coherent was your speech (Did you sometimes stop when talking because you couldn't focus on the topic or made an illogical switch to another subject?) For the caregiver: do you have

the impression the patient had difficulties with concentration, memory, orientation or speech?

0. absent

1. mild; mildly impaired awareness of environment or mildly impaired attention; may have some problems with memory, orientation, or incoherence of speech

2. moderate; considerably impaired awareness of environment; impaired attention; may have considerable problems with memory, orientation, or incoherence of speech

3. severe; unaware of environment, unable to focus, sustain, or shift attention; may have severe problems with memory, orientation, or incoherence of speech.

6. Sexual Preoccupation:

Did you dream or think more about sex or did your sex drive increase? Did you get angry or aggressive when your desires couldn't be fulfilled? For the caregiver: do you have the impression the patient is more occupied by sexual thoughts or that his/her sex drive has increased? Did (s)he get angry or aggressive when his/her desires couldn't be fulfilled?

0. absent
1. mild; increased sexual thoughts, dreams
2. moderate; increased demand for sexual activity
3. severe; violent sexual impulsiveness.

7. Compulsive behaviour (shopping/gambling):

Are your thoughts more occupied by a desire to shop or gamble? Did you spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult to control your thoughts or behaviour? Did this behaviour lead to financial problems or problems in daily life? For the caregiver: Do you have the impression the patient thought more about shopping or gambling? Did (s)he spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult for him/her to control the thoughts or behaviour? Did this behaviour lead to financial problems or problems in daily life?

0. absent
1. mild; mildly increased thoughts or time spent shopping or gambling, some control over thoughts and behaviour, no financial problems
2. moderate; increased time or money spent by shopping or gambling, hard to resist, disturbs daily life
3. severe, extreme time and money spent by shopping or gambling/financial problems, unsuccessful to control, severe problems in daily life.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Teive HA, Munhoz RP, Lees AJ. Parkinson's disease - 200 years: the outstanding contribution of "Old Hubert". *Arq Neuropsiquiatr.* 2017 Mar;75(3):192-194.
- [2]. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Jan;172(1):14-26.
- [3]. DEFEBVRE L., VERIN M., VIDAILHET M., FUMAT C. *La maladie de Parkinson.* Issy-lesMoulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
- [4]. Sauerbier A, Aris A, Lim EW, Bhattacharya K, Ray Chaudhuri K. Impact of ethnicity on the natural history of Parkinson disease. *Med J Aust.* 2018 May 21;208(9):410-414.
- [5]. Opris I, Nestianu VS, Nestianu A, Bilteanu L, Ciurea J. George Marinesco in the Constellation of Modern Neuroscience. *Front Neurosci.* 2017 Dec 25;11:726.
- [6]. Grabli D. *Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs.* Presse Med. 2017 Mar;46(2 Pt 1):187-194.
- [7]. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017 Nov;136(5):378-385.
- [8]. Hanagasi HA, Emre M. Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005 Apr;19(2):133-46.
- [9]. Azulay JP, Witjas T, Eusebio A. Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. *Presse Med.* 2017 Mar;46(2 Pt 1):195-201.
- [10]. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1258-61.
- [11]. Depierreux-Lahaye F, Crémers J, Skawiniak E, Parmentier E, Delvaux V, Garraux G. Les troubles du contrôle des impulsions associés au traitement dopaminergique substitutif antiparkinsonien. *Rev Med Liege.* 2013 May-Jun;68(5-6):221-5.

- [12]. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36.
- [13]. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Mar 17;18(4):251-259.
- [14]. Lees A, Eyre P, Brown P. The true face of James Parkinson. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):507.
- [15]. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a008862.
- [16]. McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? *Age Ageing*. 2018 Mar 1;47(2):209-214.
- [17]. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):27-32.
- [18]. Lees A. An essay on the shaking palsy. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):843-848.
- [19]. Hostiuc S, Drima E, Buda O. Shake the Disease. Georges Marinesco, Paul Blocq and the Pathogenesis of Parkinsonism, 1893. *Front Neuroanat*. 2016 Jun 24;10:74.
- [20]. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci*. 2010 May;37(3):313-9.
- [21]. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jan;9(1):13-24.
- [22]. Rodrigues e Silva AM, Geldsetzer F, Holdorff B, Kielhorn FW, Balzer-Geldsetzer M, Oertel WH, Hurtig H, Dodel R. Who was the man who discovered the "Lewy bodies"? *Mov Disord*. 2010 Sep 15;25(12):1765-73.
- [23]. Roe DL. From DOPA to Parkinson's disease: the early history of dopamine research. *J Hist Neurosci*. 1997 Dec;6(3):291-301.
- [24]. Journée mondiale Parkinson. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/journee-mondiale-parkinson>. Consulté le 26 mars 2021.

- [25]. Dujardin K, Defebvre L. Les Noyaux Gris Centraux: Rappels Anatomiques et Physiologiques. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Elsevier Masson; 2007:3-10.
- [26]. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. Clin Neurophysiol. 2008 Jul;119(7):1459-74.
- [27]. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. Lancet. 2014 Aug 9;384(9942):523-31.
- [28]. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. Rev Neurol. 2020 Sep;176(7-8):543-559.
- [29]. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23 Suppl 3:S497-508.
- [30]. Horowski R, Löschmann PA. Classical dopamine agonists. J Neural Transm. 2019 Apr;126(4):449-454.
- [31]. Birtwistle J, Baldwin D. Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. Br J Nurs. 1998 Jul 23-Aug 12;7(14):832-4, 836, 838-41.
- [32]. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature. 1979 Jan 11;277(5692):93-6.
- [33]. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011 Mar;63(1):182-217.
- [34]. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 1998 Jan;78(1):189-225.
- [35]. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019 Jan;39(1):31-59.
- [36]. McHugh PC, Buckley DA. The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. Vitam Horm. 2015;98:339-69.

- [37]. Scarr E, Gibbons AS, Neo J, Udawela M, Dean B. Cholinergic connectivity: it's implications for psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2013 May 3;7:55.
- [38]. Reynaud M. *Addictions et psychiatrie*. Masson, 2005. 2-294-02092-8.
- [39]. Chen G, Kittler JT, Moss SJ, Yan Z. Dopamine D3 receptors regulate GABAA receptor function through a phospho-dependent endocytosis mechanism in nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2006 Mar 1;26(9):2513-21.
- [40]. BARBEAU A. The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can Med Assoc J*. 1962 Oct 13;87(15):802-7.
- [41]. Robinson S, Rainwater AJ, Hnasko TS, Palmiter RD. Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology*. 2007 Apr;191(3):567-78.
- [42]. Weiner RI, Ganong WF. Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol Rev*. 1978 Oct;58(4):905-76.
- [43]. Leal PC, Lins LC, de Gois AM, Marchioro M, Santos JR. Commentary: Evaluation of Models of Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2016 Jun 21;10:283.
- [44]. Švob Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci*. 2016 May 9;7(1):35-49.
- [45]. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):309-16.
- [46]. Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):365-74.
- [47]. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul;84(7):774-83.

- [48]. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2496-503.
- [49]. Holdorff B. Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. *J Hist Neurosci*. 2019 Oct-Dec;28(4):387-398.
- [50]. den HARTOG JAGER WA, BETHLEM J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Nov;23(4):283-90.
- [51]. Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J, Jellinger K. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1994;88(6):493-500.
- [52]. Wakabayashi K, Hansen LA, Masliah E. Cortical Lewy body-containing neurons are pyramidal cells: laser confocal imaging of double-immunolabeled sections with anti-ubiquitin and SMI32. *Acta Neuropathol*. 1995;89(5):404-8.
- [53]. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol*. 1988;76(3):217-221.
- [54]. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1-136.
- [55]. Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 7;103(6):1661-8.
- [56]. Wakabayashi K, Takahashi H, Obata K, Ikuta F. Immunocytochemical localization of synaptic vesicle-specific protein in Lewy body-containing neurons in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1992 Apr 27;138(2):237-40.
- [57]. Pappolla MA, Shank DL, Alzofon J, Dudley AW. Colloid (hyaline) inclusion bodies in the central nervous system: their presence in the substantia nigra is diagnostic of Parkinson's disease. *Hum Pathol*. 1988 Jan;19(1):27-31.

- [58]. McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Aug;2(8):589-94.
- [59]. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*. 2013 Apr;47(2):495-508.
- [60]. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
- [61]. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 May 8;1:2.
- [62]. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*. 2002 Mar;11(1):19-28.
- [63]. Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson: une maladie à forte composante environnementale ?. *Rev Neurol*. 2010 Oct;166(10):757-63.
- [64]. Schapira AH. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. 2013 Aug;26(4):395-400.
- [65]. Blanckenberg J, Bardien S, Glanzmann B, Okubadejo NU, Carr JA. The prevalence and genetics of Parkinson's disease in sub-Saharan Africans. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):22-5.
- [66]. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90.
- [67]. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939-953.

- [68]. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384-6.
- [69]. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. Chapitre 1 Épidémiologie. In: *La maladie de Parkinson*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
- [70]. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525-35.
- [71]. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Sep;15(5):819-25.
- [72]. Ben El Haj R. Etude génétique de la Maladie de Parkinson dans la population marocaine: Analyse des formes récessives et de G2019S, la mutation la plus fréquente des formes dominantes au sein de la population marocaine. [Rabat]: Université Med V, Faculte de médecine et de pharmacie; 2018.
- [73]. Uc EY, Rodnitzky RL. Juvenile parkinsonism. *Semin Pediatr Neurol*. 2003 Mar;10(1):62-7.
- [74]. Regragui W, Lachhab L, Razine R, Raissouni L, Rasmouni K, Imounan F, Benhaddou EHA, Abouqal R, Benomar A, Yahyaoui M. Profile of idiopathic parkinson's disease in Moroccan patients. *Int Arch Med*. 2014 Mar 6;7(1):10.
- [75]. Fahn S. Parkinson's disease: 10 years of progress, 1997-2007. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S2-14.
- [76]. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol*. 2003 Jan;60(1):91-6.

- [77]. Berger K, Breteler MM, Helmer C, Inzitari D, Fratiglioni L, Trenkwalder C, Hofman A, Launer LJ. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S24-7.
- [78]. McCrone P. Capturing the costs of end-of-life care: comparisons of multiple sclerosis, Parkinson's disease, and dementia. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jul;38(1):62-7.
- [79]. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1257-1272.
- [80]. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med*. 2017 Mar;46(2 Pt 1):175-181.
- [81]. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 1(Suppl 1):59-74.
- [82]. Lázaro DF, Rodrigues EF, Langohr R, Shahpasandzadeh H, Ribeiro T, Guerreiro P, Gerhardt E, Kröhnert K, Klucken J, Pereira MD, Popova B, Kruse N, Mollenhauer B, Rizzoli SO, Braus GH, Danzer KM, Outeiro TF. Systematic comparison of the effects of alpha-synuclein mutations on its oligomerization and aggregation. *PLoS Genet*. 2014 Nov 13;10(11):e1004741.
- [83]. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):841.
- [84]. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet*. 2011 Jun 1;4:67-80.
- [85]. Bardien S, Lesage S, Brice A, Carr J. Genetic characteristics of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Aug;17(7):501-8.

- [86]. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand.* 2017 Mar;135(3):273-284.
- [87]. Bouhouche A, Tibar H, Ben El Haj R, El Bayad K, Razine R, Tazrout S, et al. *LRRK2 G2019S Mutation: Prevalence and Clinical Features in Moroccans with Parkinson's Disease.* *Parkinsons Dis.* 2017;2017:2412486.
- [88]. Lin MK, Farrer MJ. Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.* 2014 Jun 30;6(6):48.
- [89]. Dawson TM, Dawson VL. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1(0 1):S32-9.
- [90]. International Parkinson Disease Genomics Consortium, Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, Sharma M, Sheerin UM, Saad M, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet.* 2011 Feb 19;377(9766):641-9.
- [91]. Langston JW. MPTP and parkinson's disease. *Trends in Neurosciences.* 1985;8:79-83.
- [92]. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):215-24.
- [93]. Nandipati S, Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Sep 3;13(9):881.
- [94]. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci.* 1987 Feb;14(1):36-41.
- [95]. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine.* 2008;13(1):37-48.

- [96]. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 15;169(8):919-26.
- [97]. Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology*. 1988 Apr;38(4):550-3.
- [98]. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*. 1996 May;46(5):1275-84.
- [99]. Narayan S, Liew Z, Paul K, Lee PC, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Ritz B. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1476-85.
- [100]. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol*. 2019 Mar 19;10:218.
- [101]. Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 Feb 1;266(3):345-55.
- [102]. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*. 2008 Mar 28;8:6.
- [103]. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol*. 2006 Jul;60(1):65-72.
- [104]. Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, McDonnell SK, Ahlskog JE, Rocca WA. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology*. 2003 May 27;60(10):1610-5.

- [105]. Metz GA. Stress as a modulator of motor system function and pathology. *Rev Neurosci*. 2007;18(3-4):209-22.
- [106]. Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):46-52.
- [107]. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):842-7.
- [108]. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1102-8.
- [109]. Sun Y, Chang YH, Chen HF, Su YH, Su HF, Li CY. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1047-9.
- [110]. Savica R, Grossardt BR, Carlin JM, Icen M, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2009 Oct 27;73(17):1381-7.
- [111]. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology*. 2006 Sep;17(5):582-7.
- [112]. Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, Kamel F, Lundholm C, et al. Parkinson's disease and cancer: A register-based family study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jan 1;179(1):85-94.
- [113]. Gardener H, Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Spiegelman D, Ascherio A. Prenatal and early life factors and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1560-7.
- [114]. Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr. Measles infection and Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 1985 Dec;122(6):1017-31.

- [115]. Fang F, Wirdefeldt K, Jacks A, Kamel F, Ye W, Chen H. CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 2012 Aug;41(4):1042-9.
- [116]. Wangensteen KJ, Krawitt EL, Hamill RW, Boyd JT. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease. *J Viral Hepat*. 2016 Jul;23(7):535.
- [117]. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):864-9.
- [118]. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology*. 1995 Jun;45(6):1041-51.
- [119]. Morozova N, O'Reilly EJ, Ascherio A. Variations in gender ratios support the connection between smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1414-9.
- [120]. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2674-9.
- [121]. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):56-63.
- [122]. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):553-60.
- [123]. Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Nov 18;3(11):e003620.
- [124]. Yang F, Trolle Lagerros Y, Belloc R, Adami HO, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*. 2015 Feb;138(Pt 2):269-75.

- [125]. Samii A, Etminan M, Wiens MO, Jafari S. NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drugs Aging*. 2009;26(9):769-79.
- [126]. Mullapudi A, Gudala K, Boya CS, Bansal D. Risk of Parkinson's Disease in the Users of Antihypertensive Agents: An Evidence from the Meta-Analysis of Observational Studies. *J Neurodegener Dis*. 2016;2016:5780809.
- [127]. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):1-12. .
- [128]. Wong YC, Luk K, Purtell K, Burke Nanni S, Stoessl AJ, Trudeau LE, et al. Neuronal vulnerability in Parkinson disease: Should the focus be on axons and synaptic terminals? *Mov Disord*. 2019 Oct;34(10):1406-1422.
- [129]. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau LE. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018 Jun 19;9:455.
- [130]. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808.
- [131]. Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jun;16(6):303-318.
- [132]. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord*. 2019 Mar;34(3):307-316.
- [133]. Cambier, J., Masson, M., Masson, C., & Dehen, † Henri. *Maladies des noyaux de la base*. *Neurologie*. 2012;296–325.
- [134]. Dujardin K, Defebvre L. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés*. Elsevier Masson; 2007;11-88.
- [135]. Bourdain, F., Tir, M., & Trocello, J.-M. Les syndromes parkinsoniens : de l'analyse sémiologique au diagnostic nosologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(9), 528–537.

- [136]. PRITCHARD T., ALLOWAY K. Neurosciences médicales. De Boeck University, 2002.
- [137]. Tiffreau V, Preudhomme M, Defebvre L. Troubles de la statique au cours des affections neurologiques évolutives : syndromes parkinsoniens et pathologies musculaires. Rev Rhum Monographies 2011;78 : 26–31.
- [138]. Shukla AW, Ounpraseuth S, Okun MS, et al. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease : A cross-sectional study. BMJ Open janv 2012; 2(3) : e000628.
- [139]. Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay J-P. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique et physiopathologique. Revue Neurologique. 2010;166(2):158-67.
- [140]. Pinto S, Ghio A, Teston B, Viallet F. La dysarthrie au cours de la maladie de Parkinson. Histoire naturelle de ses composantes: dysphonie, dysprosodie et dysarthrie. Rev Neurol. 2010 Oct;166(10):800-10.
- [141]. Pandey S, Kumar H. Assessment of striatal & postural deformities in patients with Parkinson's disease. Indian J Med Res. 2016 Nov;144(5):682-688.
- [142]. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, Bloem BR. Postural deformities in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2011 Jun;10(6):538-49.
- [143]. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2005 Jul;4(7):423-31.
- [144]. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Morales-Briceño H, Neri-Nani G, Millán-Cepeda R, Velázquez-Osuna S. Frequency and clinical correlates of postural and striatal deformities in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Mar;142:140-144.
- [145]. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. Arch Med Res. 2017 Apr;48(3):221-227.

- [146]. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jul;18(7):435-450.
- [147]. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20.
- [148]. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):507-10.
- [149]. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399-406..
- [150]. van der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, van Hilten JJ. Importance of nondopaminergic features in evaluating disease severity of Parkinson disease. *Neurology*. 2014 Feb 4;82(5):412-8.
- [151]. Bonnet A-M. Involvement of Non-Dopaminergic Pathways in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 1 mai 2000;13(5):351-64.
- [152]. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2015 May;8(2):92-7.
- [153]. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2015 Sep;132:96-168.
- [154]. Sierra M, Carnicella S, Strafella AP, Bichon A, Lhommée E, Castrioto A, et al. Apathy and Impulse Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(3):625-36.
- [155]. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1080-94.
- [156]. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Sep;13 Suppl:S2-7.

- [157]. Wu YH, Liao YC, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Risk of premotor symptoms in patients with newly diagnosed PD: a nationwide, population-based, case-control study in Taiwan. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0130282.
- [158]. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):229-37.
- [159] Li K, Li SH, Su W, Chen HB. Diagnostic accuracy of REM sleep behaviour disorder screening questionnaire: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017 Jun;38(6):1039-1046.
- [160]. Postuma RB, Adler CH, Dugger BN, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, et al. REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Sep;30(10):1413-7.
- [161]. Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 2016 Jan;31(1):135-8.
- [162]. Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, Argandoña-Palacios L, Garcia-Muñozguren S, Martinez-Marcos A. alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):723-35.
- [163]. Reichmann H. View point: etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):9-11.
- [164]. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):69-73.
- [165]. Mishima T, Fukae J, Fujioka S, Inoue K, Tsuboi Y. The Prevalence of Constipation and Irritable Bowel Syndrome in Parkinson's Disease Patients According to Rome III Diagnostic Criteria. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):353-357.

- [166]. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):94-105.
- [167]. Baig F, Lawton M, Rolinski M, Ruffmann C, Nithi K, Evetts SG, et al. Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives. *Mov Disord.* 2015 Nov;30(13):1759-66.
- [168]. Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, Postuma RB. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18(1):54-8.
- [169]. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce. *Rev Med Interne.* 2021 Apr;42(4):251-257.
- [170]. Tibar H, El Bayad K, Bouhouche A, Ait Ben Haddou EH, Benomar A, Yahyaoui M, et al. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Their Impact on Quality of Life in a Cohort of Moroccan Patients. *Front Neurol.* 2018 Apr 4;9:170.
- [171]. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
- [172]. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601.
- [173]. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):27-42.
- [174]. Brigo F, Erro R, Marangi A, Bhatia K, Tinazzi M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Aug;20(8):808-14.
- [175]. Caproni S, Colosimo C. Movement disorders and cerebrovascular diseases: from pathophysiology to treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017 May;17(5):509-519.

- [176]. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome. *Mov Disord*. 2015 Jun;30(7):886-94.
- [177]. Ardelean-Jaby D, Broucker T de, Cailliez M. Maladie de Wilson : un cas et revue de la littérature. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2001;16(6):368-75.
- [178]. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. Chapitre 12 Imagerie cérébrale. In: *La maladie de Parkinson*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
- [179]. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76.
- [180]. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S90-2.
- [181]. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin*. 2015 Feb;33(1):39-56.
- [182]. Deutschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):41-58.
- [183]. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1683-97.
- [184]. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):175-85.
- [185]. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1398.
- [186]. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol*. 2020 Oct 15;11:572976.
- [187]. Masdeu JC. Neuroimaging of Diseases Causing Dementia. *Neurol Clin*. 2020 Feb;38(1):65-94.
- [188]. de la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):696-701.

- [189]. Deuschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):41-58.
- [190]. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord*. 2011 Jun;26(7):1218-24.
- [191]. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, Lökk J. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Sep;42:1-11.
- [192]. Broussolle E, Vérin M. Apport de l'IRM pour le diagnostic de l'atrophie multisystématisée. *Revue Neurologique*. 2002;158:1244-6.
- [193]. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. Chapitre 13 Stratégies médicamenteuses. In: *La maladie de Parkinson*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
- [194]. Trenkwalder C, Kuoppamäki M, Vahteristo M, Müller T, Ellmén J. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves "off" time in a randomized trial. *Neurology*. 2019 Mar 26;92(13):e1487-e1496.
- [195]. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. SPAN-PD Study Investigators. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Feb;18(2):145-154.
- [196]. Vijiaratnam N, Foltynie T. Therapeutic Strategies to Treat or Prevent Off Episodes in Adults with Parkinson's Disease. *Drugs*. 2020 Jun;80(8):775-796.
- [197]. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Dec;76(12):840-848.

- [198]. Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, Fahn S, Jankovic J, Pourcher E, et al ; APEX-PD Investigators. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Feb;20(2):142-8.
- [199]. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol*. 2018 Dec;84(6):797-811.
- [200]. Warren N, O'Gorman C, Lehn A, Siskind D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Dec;88(12):1060-1064.
- [201]. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1;74(2):216-224.
- [202]. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. BIPARK-2 Study Investigators. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1;74(2):197-206.
- [203]. Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, Rascol O, Rocha JF, Keller B, et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology*. 2018 May 22;90(21):e1849-e1857.
- [204]. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Isaacson SH, Nausieda PA, Truong DD, et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):941-949..
- [205]. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Aug;51(2 Suppl 2):S25-9.
- [206]. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP. Les fluctuations non motrices de la maladie de Parkinson0 *Rev Neurol*. 2007 Sep;163(8-9):846-50.

- [207]. Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinésies provoquées par la L-DOPA. *Rev Neurol*. 2002;158(122):92-101
- [208]. Cerasa A, Salsone M, Morelli M, Pugliese P, Arabia G, Gioia CM, et al. Age at onset influences neurodegenerative processes underlying PD with levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Oct;19(10):883-8.
- [209]. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. Chapitre 8 Signes non moteurs. In: *La maladie de Parkinson*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
- [210]. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Oct;67:74-89.
- [211]. Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug;65:39-48.
- [212]. Latt MD, Lewis S, Zekry O, Fung VSC. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2019 Mar;36(3):189-202.
- [213]. Colombat S, Boulin M. Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020;59(595):25-8.
- [214]. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):533-40.
- [215]. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):249-58.
- [216]. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug;20(11):1351-1363.
- [217]. Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019 Nov;94(11):2340-2357.

- [218]. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018 Dec;34(12):2063-2073.
- [219]. Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, Wojtecki L, Schnitzler A. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Mar 28;12:1756286419838096.
- [220]. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist.* 2016 Jun;22(3):313-22.
- [221]. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, et al. German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 31;355(9):896-908.
- [222]. Carmona-Torre F, Martinez-Urbistondo D, Del Pozo JL. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 May 23;368(21):2037.
- [223]. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999 Jul;14(4):572-84.
- [224]. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 Feb 14;368(7):610-22.
- [225]. Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Oct;16(10):87.
- [226]. Fraix V. Traitement chirurgical. In: Defebvre L, Vérin M, editors. *La maladie de Parkinson.* 3e édition. Monographies de neurologies, Elsevier Masson; 2015.

- [227]. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):664-70.
- [228]. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Sep;21(9):1023-30.
- [229]. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):538-46.
- [230]. Virhammar J, Nyholm D. Levodopa-carbidopa enteral suspension in advanced Parkinson's disease: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Mar;10(3):171-187.
- [231]. Abbvie. Duodopa user manuel. Study material for minimizing risks (risk management plan version 7.2, March 13, 2017).
- [232]. Dong J, Cui Y, Li S, Le W. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(4):339-55.
- [233]. Zigmond MJ, Smeyne RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20 Suppl 1:S123-7.
- [234]. Chaplin H, Hazan J, Wilson P. Self-management for people with long-term neurological conditions. *Br J Community Nurs*. 2012 Jun;17(6):250-4, 256-7.
- [235]. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014 Jan 1;6:65-74.
- [236]. Ułamek-Kozioł M, Bogucka-Kocka A, Kocki J, Pluta R. Good and bad sides of diet in Parkinson's disease. *Nutrition*. 2013 Feb;29(2):474-5.
- [237]. Tsang WW. Tai Chi training is effective in reducing balance impairments and falls in patients with Parkinson's disease. *J Physiother*. 2013 Mar;59(1):55.

- [238]. Y Yang Y, Li XY, Gong L, Zhu YL, Hao YL. Tai Chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e102942.
- [239]. Cossu G, Rinaldi R, Colosimo C. The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46 Suppl 1:S24-S29.
- [240]. Association AP. *DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-lesMoulineaux : Elsevier-Masson; 2004.
- [241]. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:679-717.
- [242]. Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D, Hollander E. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Dec;256(8):464-75.
- [243]. Zurowski M, O'Brien JD. Developments in impulse control behaviours of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):387-92.
- [244]. Reiff J, Jost WH. Drug-induced impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011 May;258(Suppl 2):S323-7.
- [245]. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, Weintraub D. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):75-80.
- [246]. Parra-Díaz P, Chico-García JL, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Escandón CL, Alonso-Cánovas A, Martínez-Castrillo JC. Does the Country Make a Difference in Impulse Control Disorders? A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Dec 21;8(1):25-32.
- [247]. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(2):105-38.

- [248]. 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 May;67(5):589-95.
- [249]. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, et al; DIGPD Study Group. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Jul 17;91(3):e189-e201.
- [250]. Eisinger RS, Ramirez-Zamora A, Carbutaru S, Ptak B, Peng-Chen Z, Okun MS, et al. Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019 Feb 26;10:86.
- [251]. Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):691-4.
- [252]. Pontieri FE, Assogna F, Pellicano C, Cacciari C, Pannunzi S, Morrone A, et al. Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control disorders NOS in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan;25(1):69-76.
- [253]. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
- [254]. Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E et al. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci*. 2016 Sep;368:150-4.
- [255]. Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Canesi M, Meucci N, Zecchinelli AL, et al. Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol*. 2010 Feb;257(2):247-52.

- [256]. 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 Apr;19(4):397-405.
- [257]. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):317-324.
- [258]. Lim SY, Tan ZK, Ngam PI, Lor TL, Mohamed H, Schee JP, et al. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Dec;17(10):761-4.
- [259]. Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2012 Mar;19(3):494-500.
- [260]. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett*. 2009 Nov 6;465(1):6-9.
- [261]. 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 Mar;16(3):202-7.
- [262]. Sarathchandran P, Soman S, Sarma G, Krishnan S, Kishore A. Impulse control disorders and related behaviors in Indian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Nov;28(13):1901-2.
- [263]. Ondo WG, Lai D. Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(1):28-32.
- [264]. Nikitina AV, Fedorova NV. [Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013;113(7 Pt 2):32-8.
- [265]. Reyes D, Kurako K, Galvez-Jimenez N. Rasagiline induced hypersexuality in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014 Mar;21(3):507-8.

- [266]. Harro J, Orelund L. The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Aug 1;69:101-11.
- [267]. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011 Jun;69(6):986-96.
- [268]. Scullin MK, Sollinger AB, Land J, Wood-Siverio C, Zanders L, Lee R, et al. Sleep and impulsivity in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Nov;19(11):991-4.
- [269]. Vitale C, Santangelo G, Trojano L, Verde F, Rocco M, Grossi D, Barone P. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Apr;26(5):830-6.
- [270]. Rossi PJ, De Jesus S, Hess CW, Martinez-Ramirez D, Foote KD, Gunduz A, Okun MS. Measures of impulsivity in Parkinson's disease decrease after DBS in the setting of stable dopamine therapy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Nov;44:13-17.
- [271]. Lhommée 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 May;135(Pt 5):1463-77. .
- [272]. Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, Rizzone MG, Zibetti M, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol*. 2017 Jan;264(1):40-48.
- [273]. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):1941-6.
- [274]. van Wouwe NC, Pallavaram S, Phibbs FT, Martinez-Ramirez D, Neimat JS, Dawant BM, et al. Focused stimulation of dorsal subthalamic nucleus improves reactive inhibitory control of action impulses. *Neuropsychologia*. 2017 May;99:37-47.

- [275]. Moum 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.
- [276]. Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Aug;13(6):369-71.
- [277]. Landau WM, Perlmutter JS. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*. 1999 Sep 23;341(13):1004.
- [278]. Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pascual-Sedano B, Pérez-Pérez J, et al. Parkinson's Disease: Impulsivity Does Not Cause Impulse Control Disorders but Boosts Their Severity. *Front Psychiatry*. 2018 Sep 28;9:465.
- [279]. Djamshidian A, O'Sullivan SS, Wittmann BC, Lees AJ, Averbeck BB. Novelty seeking behaviour in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2011 Jul;49(9):2483-8.
- [280]. Bódi N, Kéri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2385-95.
- [281]. Poletti M, Lucetti C, Baldacci F, Del Dotto P, Bonuccelli U. Concomitant development of hypersexuality and delusional jealousy in patients with Parkinson's disease: a case series. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Nov;20(11):1290-2.
- [282]. Callesen MB, Damholdt MF. Phenomenology and gender characteristics of hobbyism and punting in Parkinson's disease: A self-report study. *Basal Ganglia*. 2017;9:1-6.
- [283]. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602.

- [284]. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*. 1995 Jun;5(3):121-41.
- [285]. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999 Aug 20;88(4):358-68.
- [286]. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Torres P, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*. 1997 Oct;7(5):345-8.
- [287]. Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS, et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Sep 15;24(12):1803-10.
- [288]. Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 1;75(1):63-75.
- [289]. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW. Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3531-7.
- [290]. Marín-Lahoz J, Sampedro F, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Depression as a Risk Factor for Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 2019 Nov;86(5):762-769.
- [291]. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 4:S111-5.
- [292]. Leroi I, Andrews M, McDonald K, Harbeshettar V, Elliott R, Byrne EJ, Burns A. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a direct comparison. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Feb;18(2):198-203.

- [293]. Fantini ML, Macedo L, Zibetti M, Sarchioto M, Vidal T, Pereira B, et al. Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb;86(2):174-9.
- [294]. Maréchal E, Denoiseux B, Thys E, Crosiers D, Pickut B, Cras P. Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview from neurobiology to treatment. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):7-20.
- [295]. Latella D, Maggio MG, Maresca G, Saporoso AF, Le Cause M, Manuli A, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci*. 2019 Mar 15;398:101-106.
- [296]. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017 Mar;16(3):238-250.
- [297]. Vargas AP, Cardoso FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jun;76(6):399-410.
- [298]. Wise RA. The anhedonia hypothesis: mark III. *Behav Brain Sci* 1985; 8: 178–86.
- [299]. Brown E, Brown GM, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-dopa. *Am J Psychiatry*. 1978 Dec;135(12):1552-5.
- [300]. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2003;54:25-53.
- [301]. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S91-117.
- [302]. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998 Dec;28(3):309-69.
- [303]. Berlyne DE, Madsen KB, eds. *Pleasure, reward, preference*. New York: Academic Press, 1973: 243–74.
- [304]. Solomon RL. Recent experiments testing an opponent-process theory of acquired motivation. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1980;40(1):271-89.

- [305]. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997 Oct 3;278(5335):52-8.
- [306]. Barr AM, Markou A, Phillips AG. A 'crash' course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 2002 Oct;23(10):475-82.
- [307]. Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Oct;36(2-3):129-38.
- [308]. Hogarth LC, Mogg K, Bradley BP, Duka T, Dickinson A. Attentional orienting towards smoking-related stimuli. *Behav Pharmacol*. 2003 Mar;14(2):153-60.
- [309]. Young RK, Thiessen DD. Washing, drying, and anointing in adult humans (*Homo sapiens*): commonalities with grooming sequences in rodents. *J Comp Psychol*. 1991 Dec;105(4):340-4.
- [310]. Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(1):59-83.
- [311]. Robbins TW, Mittleman G, O'Brien J, Winn P. The neuropsychological significance of stereotypy induced by stimulant drugs. In: Cooper SJ, Dourish CT, eds. *Neurobiology of stereotyped behaviour*. Oxford: Clarendon Press, 1990: 25–63.
- [312]. Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*. 2000 Mar;25(3):515-32.
- [313]. Graybiel AM, Canales JJ, Capper-Loup C. Levodopa-induced dyskinesias and dopamine-dependent stereotypies: a new hypothesis. *Trends Neurosci*. 2000 Oct;23(10 Suppl):S71-7.
- [314]. Mura A, Mintz M, Feldon J. Behavioral and anatomical effects of long-term L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) administration in rats with unilateral lesions of the nigrostriatal system. *Exp Neurol*. 2002 Sep;177(1):252-64..
- [315]. Cenci MA, Whishaw IQ, Schallert T. Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nat Rev Neurosci*. 2002 Jul;3(7):574-9.

- [316]. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*. 2001 May 3;411(6833):86-9.
- [317]. 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 Apr;68(4):423-8.
- [318]. Nausieda PA. Sinemet "abusers". *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(4):318-27.
- [319]. Nocjar C, Panksepp J. Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behavior for drug- and natural-reward: interaction with environmental variables. *Behav Brain Res*. 2002 Jan 22;128(2):189-203.
- [320]. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2001 Aug 15;21(16):RC159.
- [321]. Erk S, Spitzer M, Wunderlich AP, Galley L, Walter H. Cultural objects modulate reward circuitry. *Neuroreport*. 2002 Dec 20;13(18):2499-503.
- [322]. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol*. 2011 Aug;24(4):324-30.
- [323]. Vriend C, Pattij T, van der Werf YD, Voorn P, Booij J, Rutten S, et al. Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:60-71.
- [324]. Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell Tissue Res*. 2018 Jul;373(1):327-336.
- [325]. Prieto GA, Perez-Burgos A, Palomero-Rivero M, Galarraga E, Drucker-Colin R, Bargas J. Upregulation of D2-class signaling in dopamine-denervated striatum is in part mediated by D3 receptors acting on Ca V 2.1 channels via PIP2 depletion. *J Neurophysiol*. 2011 May;105(5):2260-74.

- [326]. Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2015 May 26;84(21):2116-23.
- [327]. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. *Mov Disord*. 2019 Apr;34(4):447-452.
- [328]. Morasco BJ, Pietrzak RH, Blanco C, Grant BF, Hasin D, Petry NM. Health problems and medical utilization associated with gambling disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2006 Nov-Dec;68(6):976-84.
- [329]. 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? *Mov Disord*. 2000 Sep;15(5):869-72.
- [330]. Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):183-8.
- [331]. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S80-4.
- [332]. Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Apr;1394(1):106-127.
- [333]. Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry*. 2011 Feb 21;2:1.
- [334]. 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 Jun 13;66(11):1750-2.

- [335]. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2068-72.
- [336]. 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. *Arch Neurol*. 2007 Feb;64(2):212-6.
- [337]. 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 Sep 15;22(12):1757-63.
- [338]. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry*. 1994 Jun;55(6):242-8.
- [339]. Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol*. 2009 Sep;20(5-6):363-79.
- [340]. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer;15(3):371-4.
- [341]. Lejoyeux M, Bailly F, Moula H, Loi S, Adès J. Study of compulsive buying in patients presenting obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2005 Mar-Apr;46(2):105-10.
- [342]. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol*. 2007 Jul;21(5):501-6.
- [343]. O'Sullivan SS, Evans AH, Quinn NP, Lawrence AD, Lees AJ. Reckless generosity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Jan 30;25(2):221-3.

- [344]. 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 Dec;8(12):1140-9.
- [345]. Solla P, Bortolato M, Cannas A, Mulas CS, Marrosu F. Paraphilias and paraphilic disorders in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Mov Disord*. 2015 Apr 15;30(5):604-13.
- [346]. Villa C, Pascual-Sedano B, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Impulse control disorders and dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Nov;167(11):827-32.
- [347]. Kaplan HI, Saddock BJ, Grebb JA. *Synopsis of psychiatry*. 7th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins. 1994.
- [348]. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1254-7.
- [349]. Kuzma JM, Black DW. Epidemiology, prevalence, and natural history of compulsive sexual behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 2008 Dec;31(4):603-11.
- [350]. Moegle C, Grillon A, Anheim M, Lipsker D, Velter C. Impulse control disorder-linked hypersexuality complicated by disseminated gonococcal infection in a patient with Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May;176(4):292-293.
- [351]. Bronner G, Aharon-Peretz J, Hassin-Baer S. Sexuality in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other dementias. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:297-323.
- [352]. 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 [Hypersexuality in Parkinson's disease. *Presse Med*. 2015 Mar;44(3):e51-8.

- [353]. Lettre : ANSM. Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Lettre aux professionnels de santé. ANSM; 2009 Accès au site le 4/11/2014 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-desecurite-Lettres-aux-professionnels-desante/Levodopa-agonistes-dopaminergiques-et-troubles-du-contrôle-des-impulsions>.
- [354]. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):107-16.
- [355]. Beyer PL, Palarino MY, Michalek D, Busenbark K, Koller WC. Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease. *J Am Diet Assoc*. 1995 Sep;95(9):979-83.
- [356]. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):524-9.
- [357]. Alonso-Alonso M, Woods SC, Pelchat M, Grigson PS, Stice E, Farooqi S, et al. Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutr Rev*. 2015 May;73(5):296-307.
- [358]. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23(2):157-70.
- [359]. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jan;20(1):77-81.
- [360]. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):595-604.
- [361]. Vogel HP, Schiffter R. Hypersexuality--a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatria*. 1983 Jul;16(4):107-10..
- [362]. Katzenschlager R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):271-5.

- [363]. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, Tesei S, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):311-8. .
- [364]. Borg M, Bayreuther C. Syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol*. 2008 Apr;164(4):310-21. .
- [365]. Serrano-Dueñas M. Chronic Dopamimetic Drug Addiction and Pathologic Gambling in Patients with Parkinson's Disease - Presentation of Four Cases. *German J Psychiatry*. 2002;5.
- [366]. Müller U, Reuter M, Hermann W, Gertz HJ. Levodopa-Abhängigkeit bei Parkinsonkrankheit Fallbericht und Literaturübersicht. *Nervenarzt*. 2002 Sep;73(9):887-91.
- [367]. Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1997 Apr;20(2):140-7.
- [368]. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004 Apr;19(4):397-405.
- [369]. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):524-30.
- [370]. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*. 2002;40(13):2257-67.
- [371]. Lawrence AD, Calder AJ, McGowan SW, Grasby PM. Selective disruption of the recognition of facial expressions of anger. *Neuroreport*. 2002 May 7;13(6):881-4.

- [372]. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 1972 May-Jun;75(3):203-12.
- [373]. Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry*. 1994 Sep 1;36(5):350-1.
- [374]. O’Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson’s disease. *Pract Neurol* 2007;7:397—9.
- [375]. Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):578-86.
- [376]. Micheli F, Fernandez Pardal M, Giannaula R, Fahn S. What is it? Case 3, 1991: moaning in a man with parkinsonian signs. *Mov Disord*. 1991;6(4):376-8.
- [377]. Bonvin C, Horvath J, Christe B, Landis T, Burkhard PR. Compulsive singing: another aspect of punding in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):525-8.
- [378]. Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Apr;19(4):367-70.
- [379]. El Otmani H, Raji L, El Moutaouakil B, Rafai MA, Slassi I. Punding sévère au cours d'une maladie de Parkinson. *Encephale*. 2015 Apr;41(2):190-3.
- [380]. Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA, Overton PG. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Predominant role of psychological determinants. *Psychol Health*. 2016 Dec;31(12):1391-1414.
- [381]. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1179-81.
- [382]. Witjas T, Eusebio A, Fluchère F, Azulay JP. Addictive behaviors and Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Aug-Sep;168(8-9):624-33.
- [383]. Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):273-80.

- [384]. Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Campolongo A, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Walkabout'': an unrecognized compulsive behavior in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suplem 2):S284 n8302.
- [385]. Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jun;16(5):358-9.
- [386]. Grolez G, Annic A, Warembourg F, Grandgenèvre P, Destée A, Defebvre L. La kleptomanie : un trouble du contrôle des impulsions méconnu. *Pratique Neurologique - FMC*. 2013;4(3):187-90.
- [387]. Bayard S, Cochen De Cock V, Dauvillers Y. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011 Jun;9(2):227-35.
- [388]. López-Pousa S, Lombardía-Fernández C, Olmo JG, Monserrat-Vila S, Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L. Dopaminergic dysregulation, artistic expressiveness, and Parkinson's disease. *Case Rep Neurol*. 2012 Sep;4(3):159-66.
- [389]. Bindler L, Anheim M, Tranchant C, Vidailhet P. La créativité du patient parkinsonien. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2011;169(2):104-7.
- [390]. Lhommée E, Batir A, Quesada JL, Ardouin C, Fraix V, Seigneuret E, et al. Dopamine and the biology of creativity: lessons from Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2014 Apr 22;5:55.
- [391]. Black KJ, Hershey T, Koller JM, Videen TO, Mintun MA, Price JL, Perlmutter JS. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec 24;99(26):17113-8.
- [392]. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45.

- [393]. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Feb;24(2):97-129.
- [394]. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1971;367:95-122
- [395]. Nicholas AP. Levodopa-induced hyperactivity in mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Mov Disord*. 2007 Jan;22(1):99-104.
- [396]. Witt K, Krack P, Deuschl G. Change in artistic expression related to subthalamic stimulation. *J Neurol*. 2006 Jul;253(7):955-6.
- [397]. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1111-27.
- [398]. Jamison KR. Great wits and madness: more near allied? *Br J Psychiatry*. 2011 Nov;199(5):351-2.
- [399]. Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, Mahant N, Fung VS, Moore GD, et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci*. 2014 Jan;21(1):63-6
- [400]. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):121-7.
- [401]. Goerlich-Dobre KS, Probst C, Winter L, Witt K, Deuschl G, Möller B, van Eimeren T. Alexithymia-an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):214-20.
- [402]. 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 Jul 30;24(10):1461-7.

- [403]. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):242-7.
- [404]. Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, Raymond NC, Specker SM, Ekern MD, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 1994 Jan;55(1):5-11.
- [405]. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994 Apr-Jun;50(1-3):7-15.
- [406]. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa gambling task in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Apr;33(4):395-409.
- [407]. Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, Krack P; groupe évaluation comportementale de la maladie de Parkinson. Evaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol*. 2009 Nov;165(11):845-56.
- [408]. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70.
- [409]. Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007 Nov 15;22(15):2221-8.
- [410]. Cabrini S, Baratti M, Bonfà F, Cabri G, Uber E, Avanzi M. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2009 Aug;30(4):307-13.

- [411]. Okai D, Askey-Jones S, Mack J, Martin A, Chaudhuri KR, Samuel M, et al. Parkinson's Impulse-Control Scale for the Severity Rating of Impulse-Control Behaviors in Parkinson's Disease: A Semistructured Clinical Assessment Tool. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Sep-Oct;3(5):494-499.
- [412]. Figorilli M, Congiu P, Lecca R, Gioi G, Frau R, Puligheddu M. Sleep in Parkinson's Disease with Impulse Control Disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 11;18(10):68.
- [413]. Gatto EM, Aldinio V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front Neurol*. 2019 Apr 17;10:351.
- [414]. Yoo HS, Yun HJ, Chung SJ, Sunwoo MK, Lee JM, Sohn YH, et al. Patterns of Neuropsychological Profile and Cortical Thinning in Parkinson's Disease with Punding. *PLoS One*. 2015 Jul 28;10(7):e0134468.
- [415]. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology*. 2009 Dec;34(13):2758-66.
- [416]. Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Giordano A, Raimo S, Amboni M, et al. Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Cortex*. 2017 Sep;94:63-72
- [417]. Stark AJ, Smith CT, Lin YC, Petersen KJ, Trujillo P, van Wouwe NC, et al. Nigrostriatal and Mesolimbic D_{2/3} Receptor Expression in Parkinson's Disease Patients with Compulsive Reward-Driven Behaviors. *J Neurosci*. 2018 Mar 28;38(13):3230-3239.
- [418]. Wu K, Politis M, O'Sullivan SS, Lawrence AD, Warsi S, Bose S, et al. Single versus multiple impulse control disorders in Parkinson's disease: an ¹¹C-raclopride positron emission tomography study of reward cue-evoked striatal dopamine release. *J Neurol*. 2015 Jun;262(6):1504-14.

- [419]. Ramirez-Zamora A, Gee L, Boyd J, Biller J. Treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease: Practical considerations and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(4):389-99.
- [420]. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):58-63.
- [421]. 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 Jul;63(7):969-73.
- [422]. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, Brotchie JM, Ray Chaudhuri K, Brown RG, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):150-9.
- [423]. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al; IPX066 ADVANCE-PD investigators. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2013 Apr;12(4):346-56.
- [424]. Rizos A, Martinez-Martin P, Martin A, Henriksen T, Kessel B, Koch I, et al. European multicentre survey of tolerability rates and impulse control behaviour trends of prolonged release dopamine agonists in young and old PD. In 2012. p. S50-S50.
- [425]. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):400-4.
- [426]. Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):656-60.
- [427]. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punding after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Mar;10(3):177-80.

- [428]. Bonfils NA, Benyamina A, Aubin HJ, Luquiens A. Clozapine use for refractory impulse control disorders in Parkinson's disease: a case report. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Oct;232(19):3677-9.
- [429] Hardwick A, Ward H, Hassan A, Romrell J, Okun MS. Clozapine as a potential treatment for refractory impulsive, compulsive, and punding behaviors in Parkinson's disease. *Neurocase*. 2013;19(6):587-91.
- [430]. Erga AH, Dalen I, Ushakova A, Chung J, Tzoulis C, Tysnes OB, et al. Dopaminergic and Opioid Pathways Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018 Feb 28;9:109.
- [431]. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):510-4.
- [432]. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):381-6.
- [433]. Sriram A, Ward HE, Hassan A, Iyer S, Foote KD, Rodriguez RL, McFarland NR, Okun MS. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):521-7.
- [434]. Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jun;17(5):379-81.
- [435]. Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(5):448-9.
- [436]. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010 Oct;257(10):1682-5.

- [437]. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Lees AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):852-8.
- [438]. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1130-6.
- [439]. Ivanco LS, Bohnen NI. Effects of donepezil on compulsive hypersexual behavior in Parkinson disease: a single case study. *Am J Ther*. 2005 Sep-Oct;12(5):467-8.
- [440]. Bortolato M, Cannas A, Solla P, Bini V, Puligheddu M, Marrosu F. Finasteride attenuates pathological gambling in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Jun;32(3):424-5.
- [441]. Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 May;6(3):175-88.
- [442]. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al ; EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):223-231.
- [443]. Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):868-74.
- [444]. Hack N, Akbar U, Thompson-Avila A, Fayad SM, Hastings EM, Moro E, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson Study Group (PSG) centers performing deep brain stimulation surgery. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):591-8..

- [445]. Abbes M, Lhommée E, Thobois S, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):836-843.
- [446]. Vitale C, Amboni M, Erro R, Picillo M, Pellecchia MT, Barone P, et al. Parkinson's disease management and impulse control disorders: current state and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jun;19(6):495-508.
- [447]. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007 Nov 23;318(5854):1309-12.
- [448]. Rodriguez-Oroz MC, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, Alegre M, Toledo J, Valencia M, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):36-49.
- [449]. Aiello M, Eleopra R, Foroni F, Rinaldo S, Rumiati RI. Weight gain after STN-DBS: The role of reward sensitivity and impulsivity. *Cortex*. 2017 Jul;92:150-161.
- [450]. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Apr;19(4):433-7.
- [451]. Zhang S, Dissanayaka NN, Dawson A, O'Sullivan JD, Mosley P, Hall W, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*. 2016 Oct;28(10):1597-614.
- [452]. Béreau M, Fleury V, Bouthour W, Castrioto A, Lhommée E, Krack P. Hyperdopaminergic behavioral spectrum in Parkinson's disease: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):653-663.
- [453]. Leroi I, Harbisetar V, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Feb;27(2):160-6.

- [454]. A'Campo LE, Wekking EM, Spliethoff-Kamminga NG, Stijnen T, Roos RA. Treatment effect modifiers for the patient education programme for Parkinson's disease. *Int J Clin Pract*. 2012 Jan;66(1):77-83
- [455]. Brodaty H, Hadzi-Pavlovic D. Psychosocial effects on carers of living with persons with dementia. *Aust N Z J Psychiatry*. 1990 Sep;24(3):351-61
- [456]. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist*. 1995 Dec;35(6):771-91.
- [457]. Wimo A, Jonsson L, Winblad B. An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):175-81.
- [458]. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2649-53.
- [459]. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20(1):22-6.
- [460]. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Feb;18(2):155-60.
- [461]. Ramírez Gómez CC, Serrano Dueñas M, Bernal O, Araoz N, Sáenz Farret M, Aldinio V, et al. A Multicenter Comparative Study of Impulse Control Disorder in Latin American Patients With Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):51-55.
- [462]. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Aug;20(8):907-10.

- [463]. Zhang Y, He AQ, Li L, Chen W, Liu ZG. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2017 May 18;17(1):98.
- [464]. El Otmani H, Mouni FZ, Abdulhakeem Z, Attar Z, Rashad L, Saali I, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study in Morocco. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Apr;175(4):233-237.
- [465]. Sennou A, Lkhomssi F, Imane T, Belahsen F, Messouak O. Troubles impulsifs et compulsifs au cours de la maladie de Parkinson : étude menée au CHU de Fès. *Revue Neurologique*. 2014;170:A132.
- [466]. Kenangil G, Ozekmekçi S, Sohtaoglu M, Erginöz E. Compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease. *Neurologist*. 2010 May;16(3):192-5.
- [467]. Martini A, Ellis SJ, Grange JA, Tamburin S, Dal Lago D, Vianello G, et al. Risky decision-making and affective features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Feb;125(2):131-143.
- [468]. Jesús S, Labrador-Espinosa MA, Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, ET AL; COPPADIS Study Group. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Sci Rep*. 2020 Oct 9;10(1):16893.
- [469]. Munro CA, McCaul ME, Wong DF, Oswald LM, Zhou Y, Brasic J, et al. Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry*. 2006 May 15;59(10):966-74.
- [470]. Hoeft F, Watson CL, Kesler SR, Bettinger KE, Reiss AL. Gender differences in the mesocorticolimbic system during computer game-play. *J Psychiatr Res*. 2008 Mar;42(4):253-8.
- [471]. Carrière N, Kreisler A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de 35 patients. *Rev Neurol*. 2012 Feb;168(2):143-51.

- [472]. Llewellyn DJ. The psychology of risk taking: toward the integration of psychometric and neuropsychological paradigms. *Am J Psychol.* 2008 Fall;121(3):363-76.
- [473]. Zuckerman M, Kuhlman DM. Personality and risk-taking: common biosocial factors. *J Pers.* 2000 Dec;68(6):999-1029.
- [474]. Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci.* 2017 Mar 15;374:47-52.
- [475]. Gescheidt T, Losada VILY, Menšíková K, Dušek L, Czekóová K, Menclová P, et al. Impulse control disorders in patients with young-onset Parkinson's disease: A cross-sectional study seeking associated factors. *Basal Ganglia.* 2016;6(4):197-205.
- [476]. Rana AQ, Mansoor W, Hussaini S, Al Mosabbir A, Rahman M, Rahman L. Factors associated with the development of impulse compulsive disorders in Parkinson patients. *Int J Neurosci.* 2013 Jul;123(7):503-6.
- [477]. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 3:S110-3.
- [478]. Auyeung M, Tsoi TH, Tang WK, Cheung CM, Lee CN, Li R, Yeung E. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Sep;17(8):635-7.
- [479]. Papay K, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Lyons KE, Pahwa R, et al. Patient versus informant reporting of ICD symptoms in Parkinson's disease using the QUIP: validity and variability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Mar;17(3):153-5.
- [480]. Ávila A, Cardona X, Bello J, Maho P, Sastre F, Martín-Baranera M. Trastornos del control de los impulsos y punding en la enfermedad de Parkinson: la necesidad de una entrevista estructurada. *Neurología.* 2011;26(3):166-72.
- [481]. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2016;23(8):1255–61.

- [482]. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(3):327–33.
- [483]. 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 May;68(5):857-65.
- [484]. Teixeira-Júnior AL, Cardoso F. Factitious disorder mimicking addiction to levodopa in a patient with advanced Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Jun;63(2A):324-6.
- [485]. Solla P, Cannas A, Floris GL, Orofino G, Costantino E, Boi A, et al. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):1009-13.
- [486]. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641-9.
- [487]. Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand*. 1993 Jan;87(1):14-8.
- [488]. Kiziltan G, Ozekmekçi S, Ertan S, Ertan T, Erginöz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):448-52.
- [489]. Limotai N, Oyama G, Go C, Bernal O, Ong T, Moum SJ, et al. Addiction-like manifestations and Parkinson's disease: a large single center 9-year experience. *Int J Neurosci*. 2012 Mar;122(3):145-53.
- [490]. Moll J, Krueger F, Zahn R, Pardini M, de Oliveira-Souza R, Grafman J. Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 17;103(42):15623-8.

- [491]. Harbaugh WT, Mayr U, Burghart DR. Neural responses to taxation and voluntary giving reveal motives for charitable donations. *Science*. 2007 Jun 15;316(5831):1622-5.
- [492]. Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita S, Yamamoto M, Nakashima K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2013 Aug 15;331(1-2):76-80.
- [493]. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci*. 2007 Dec;14(12):1178-81.
- [494]. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf*. 2018 Jan;41(1):19-75.
- [495]. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Aug;85(8):840-4.
- [496]. Hurt CS, Alkufri F, Brown RG, Burn DJ, Hindle JV, Landau S, et al; PROMS-PD study group. Motor phenotypes, medication and mood: further associations with impulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(2):245-54.
- [497]. Ramlackhansingh, A., Bose, S. K., Ahmed, et al. PATH51 Investigating adenosine A2A receptor availability in Parkinson's disease patients with and without levodopa induced dyskinesias with [11C]SCH442416 PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(11), e21–e21.
- [498]. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Weintraub D, Antonini A. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Apr 15;30(5):688-95.

- [499]. Liu B, Luo W, Mo Y, Wei C, Tao R, Han M. Meta-analysis of related factors of impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Aug 10;707:134313.
- [500]. Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Jori MC, et al. Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study. *Mov Disord*. 2017 Nov;32(11):1557-1565.
- [501]. Gentile DA, Choo H, Liao A, Sim T, Li D, Fung D, Khoo A. Pathological video game use among youths: a two-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):e319-29.
- [502]. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Nov 16;18(12):741-752.
- [503]. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011 Dec 26;8(1):35-47.
- [504]. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Oct 12;12(11):623-37.
- [505]. Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep;29(9):433-6.
- [506]. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinard S, Montplaisir J, Postuma RB. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):996-1003.
- [507]. Bayard S, Dauvilliers Y, Yu H, Croisier-Langenier M, Rossignol A, Charif M, Geny C, et al. Impulse control disorder and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Dec;20(12):1411-4.
- [508]. O'Sullivan SS, Loane CM, Lawrence AD, Evans AH, Piccini P, Lees AJ. Sleep disturbance and impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):620-2.

- [509]. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VG, Caviness JN, Parish J, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2007 Sep-Oct;30(5):249-55.
- [510]. Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jun;16(5):334-7.
- [511]. Siri C, Cilia R, Reali E, Pozzi B, Cereda E, Colombo A, et al. Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord*. 2015 Apr 15;30(5):696-704.
- [512]. Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):287-305.
- [513]. Amstutz D, Paschen S, Lachenmayer ML, Maradan-Gachet ME, Deuschl G, Krack P, Debove I. Management of Impulse Control Disorders with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(8):611-617.
- [514]. Kim YE, Kim HJ, Kim HJ, Lee JY, Yun JY, Kim JY, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2013 Jul;20(7):964-9.
- [515]. Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, et al. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18(1):10-6
- [516]. Amami P, Dekker I, Piacentini S, Ferré F, Romito LM, Franzini A, et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):562-4.

- [517]. Gee L, Smith H, De La Cruz P, Campbell J, Fama C, Haller J, et al. The Influence of Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Impulsivity and Prepulse Inhibition in Parkinson's Disease Patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93(4):265-70.
- [518]. Kim A, Kim YE, Kim HJ, Yun JY, Yang HJ, Lee WW, et al. A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Nov;56:3-8.
- [519]. Kasemsuk C, Oyama G, Hattori N. Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword. *J Neurol Sci* 2017; 374: 63-8.
- [520]. Sensi M, Eleopra R, Cavallo MA, Sette E, Milani P, Quatralo R, et al. Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Jun;10(4):247-51.
- [521]. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1425-7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 204

سنة: 2021

اضطرابات التحكم في الاندفاع أثناء مرض باركنسون: دراسة رجعية ل 10 حالات.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة نادية سقوط

المزودة في 30 دجنبر 1993 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض باركنسون، اضطرابات التحكم في الاندفاع، متلازمة خلل تنظيم الدوبامين، بندين، العلاج.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة مريا بن عبد الجليل

أستاذة في طب الأعصاب

مشرفة

السيدة مونيا الرحمانى

أستاذة في طب الأعصاب

عضوة

السيدة وفاء ركراكي

أستاذة في طب الأعصاب

عضو

السيد عادل ملحاوي

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

عضوة

السيدة مريّة صابر

أستاذة في الطب النفسي