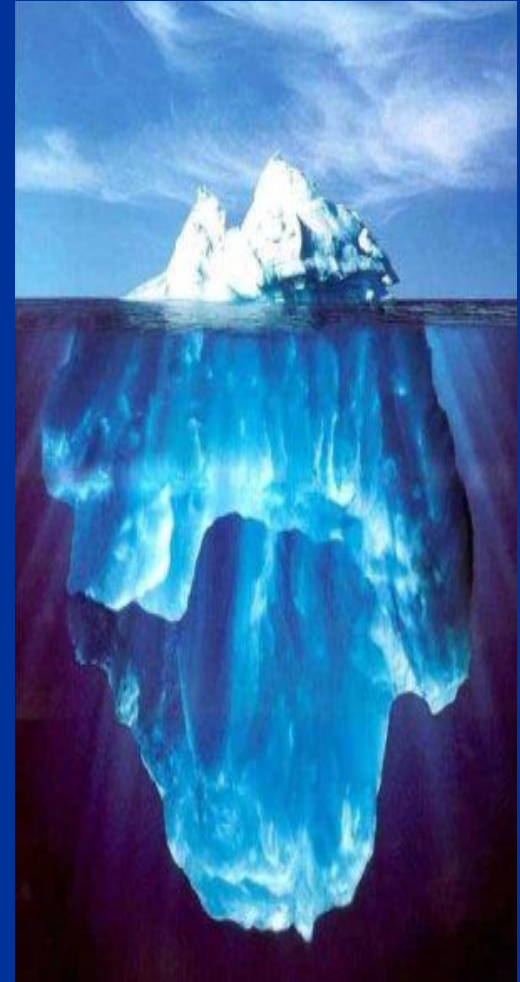


# Les complications psychocomportementales des traitements dopaminergiques



Pr Mathieu Anheim  
Service de Neurologie  
Hôpital de Hautepierre  
CHU de Strasbourg  
[mathieu.anheim@chru-strasbourg.fr](mailto:mathieu.anheim@chru-strasbourg.fr)



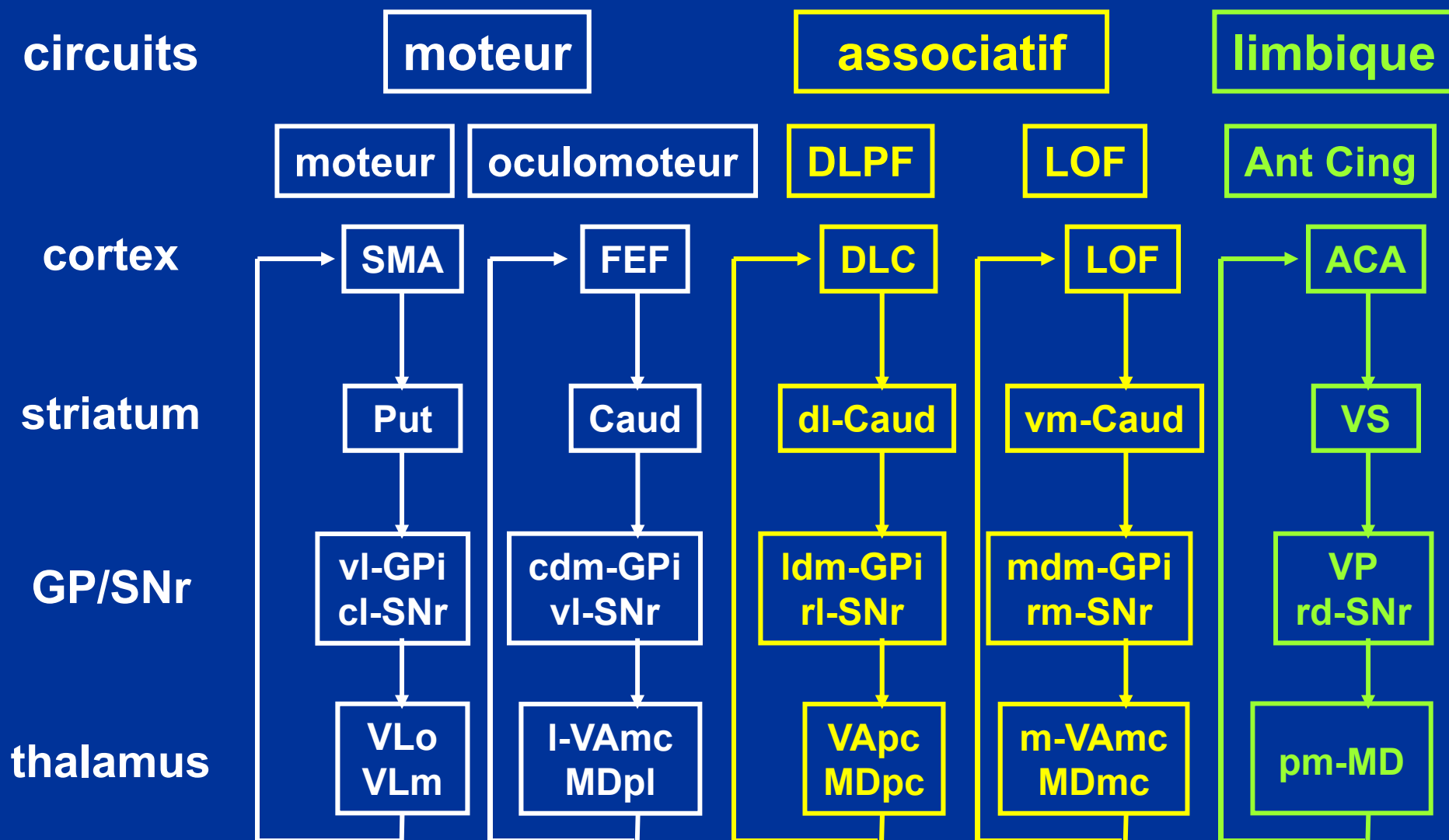
La maladie de Parkinson est une maladie neuropsychique principalement liée à un manque de dopamine

La levodopa est le traitement à la fois le plus efficace et le mieux toléré de la maladie de Parkinson

Qu'est ce que la maladie de Parkinson ?


A quoi servent les ganglions de la base ?

# Ségrégation en parallèle du circuit cortico-basal



# organisation des ganglions de la base en boucles parallèles

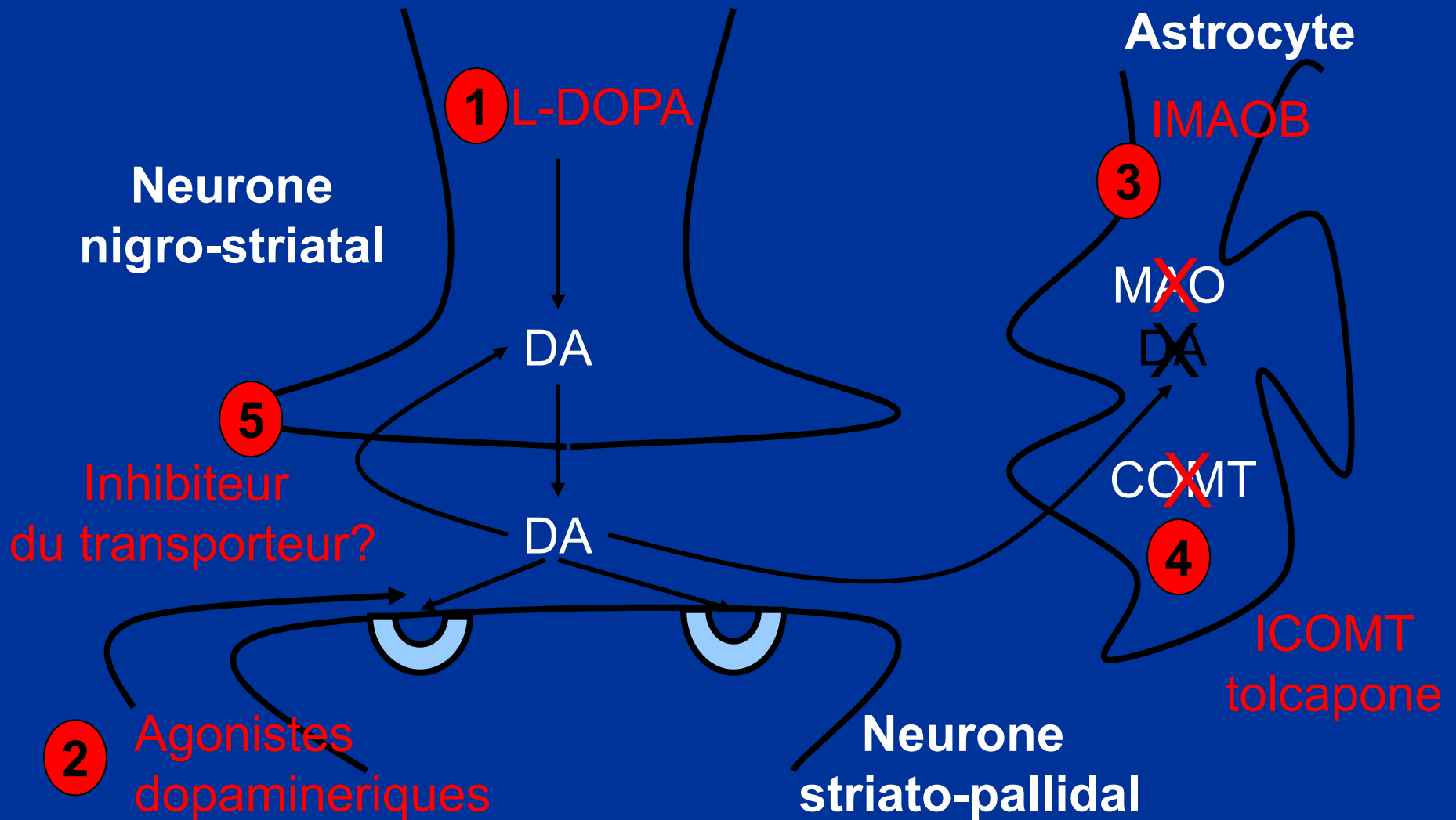
|   | boucle motrice                                    | boucle associative   | boucle limbique                                     |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Maladie de Parkinson</b></li></ul> | bradykinésie, rigidité, tremblement               | bradyphrénie troubles dysexécutifs et de mémoire de travail  | apathie, dépression, émoussement affectif, angoisse |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>L-Dopa agonistes</b></li></ul>     | dyskinésies, chorée ballisme, dystonie, hypotonie | réponses prématurées fuite des idées, délire, hallucinations | motivation, euphorie, manie impulsivité             |



# Médicaments disponibles

- La L-dopa
  - Modopar® ou Sinémet®
- Les agonistes dopaminergiques :
  - ropinirole Requip®, pramipexole Sifrol®, piribédil Trivastal®
  - rotigotine Neupro ® en patch transdermique
  - apomorphine (Apokinon®) sous-cutanée
- Les inhibiteurs de la COMT
  - entacapone Comtan® → Stalevo®
  - tolcapone Tasmar®
- Les IMAO
  - rasagiline Azilect®
- Les anticholinergiques (Artane ®, Parkinane®, Lepticur ®)
- Amantadine Mantadix®

# Synapse dopaminergique



# Agonistes dopaminergiques

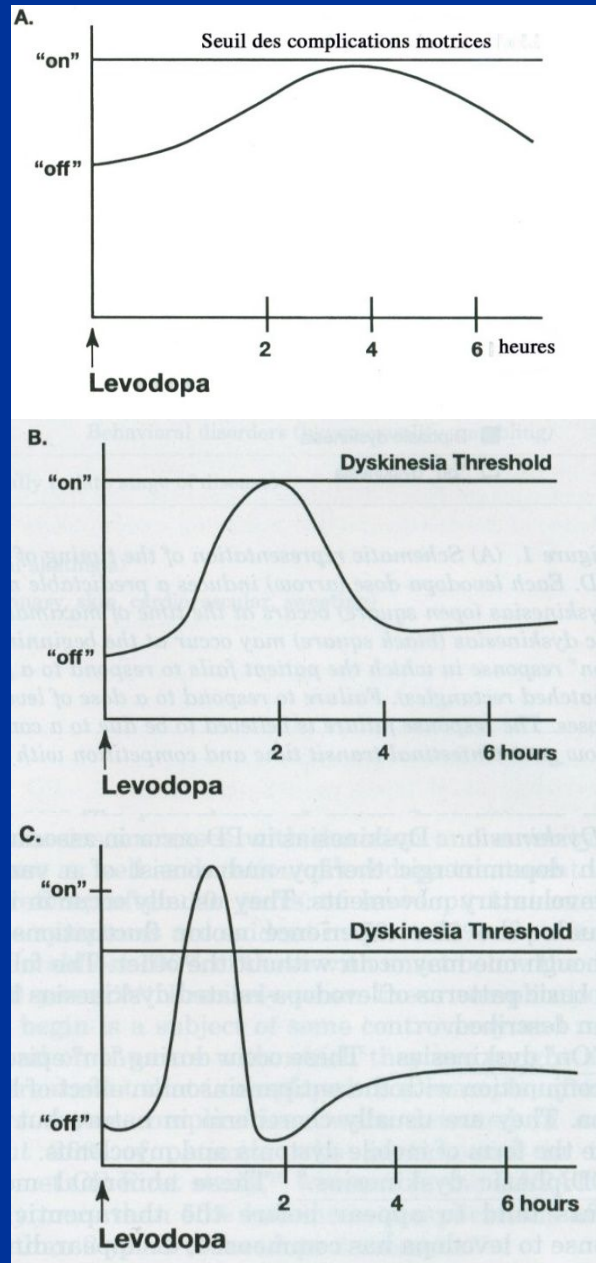
- Effets indésirables
  - nausées, vomissements
  - hallucinations, délire, confusion
  - insomnie, somnolence diurne excessive
  - hypotension orthostatique
  - troubles du contrôle des impulsions
  - oedèmes des membres inférieurs



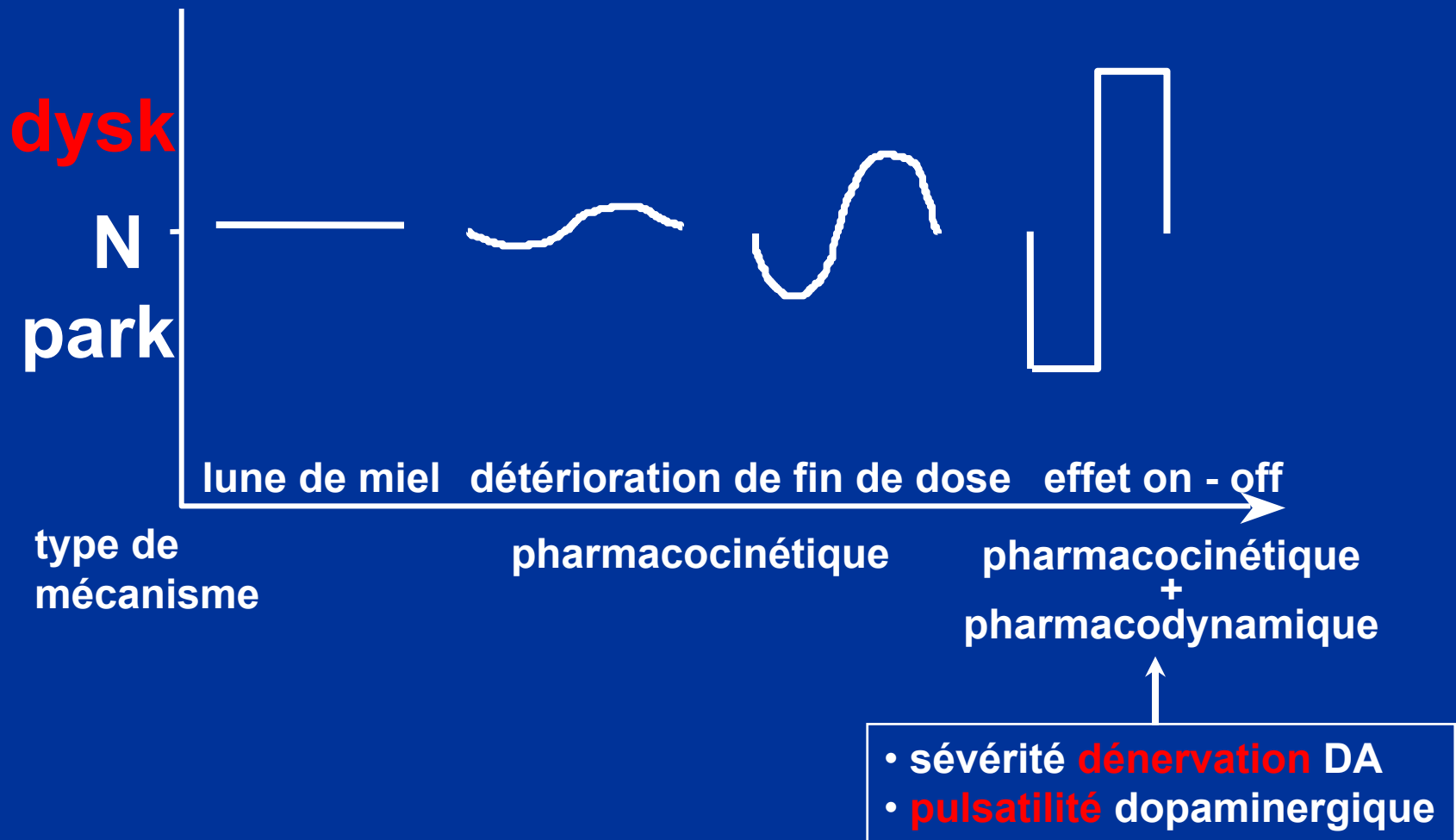
# Avantages et inconvénients des médicaments antiparkinsoniens

| Effets           | L-DOPA | agonistes DA | ICOMT | amantadine |
|------------------|--------|--------------|-------|------------|
| Antiparkinsonien | +++    | ++           | +     | +/-        |
| Dyskinésies      | +++    | +            | ++    | -          |
| Indésirables     | +      | +++          | +     | +          |

# Evolution de la réponse à la levodopa dans le temps



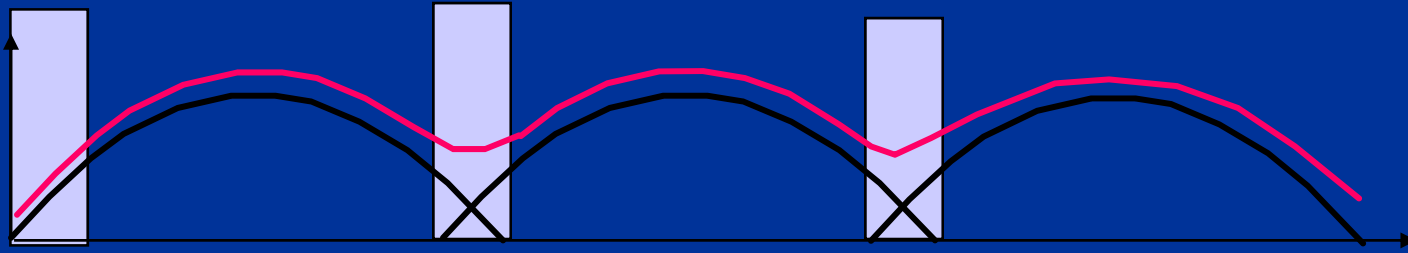
# Réponse motrice à la L-dopa au cours du temps



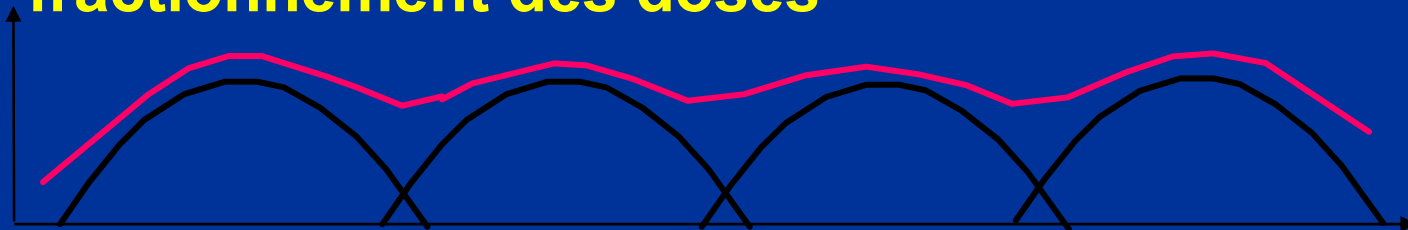
- **fluctuations motrices**

**= réapparition des signes parkinsoniens**

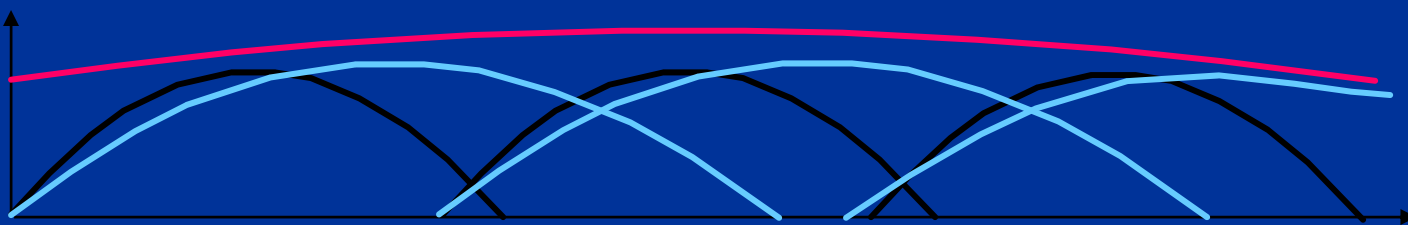
# Fluctuations motrices : wearing off



**fractionnement des doses**



**L-Dopa + agonistes dopaminergiques**



— L-Dopa    — agonistes    — état moteur

# Fluctuations non motrices

- manifestations **digestives**
  - ballonnement, dureté de la paroi abdominale
  - nausées, éructations, hypersialorrhée, dysphagie
- manifestations **respiratoires**
  - dyspnée, oppression thoracique, serrement de gorge
- manifestations **psychiatriques**
  - anxiété, apathie « fatigue » ++, impression de mort imminente
- manifestations **sensorielles**
  - dysesthésies, diminution d'acuité visuelle, acouphènes
- manifestations **douloureuses** (50 à 60 % des périodes OFF)
  - dystonie, céphalées, sciatalgies, crampes musculaires
- manifestations **dysautonomiques**
  - sudation profuse, fatigue, chaleur, pollakiurie, dysurie

# Fluctuations non motrices

- jusqu'à 60% des patients pour certains signes
- parfois plus gênantes que les fluctuations motrices

*Witjas, 2005*

- expliquer le lien avec la maladie de Parkinson
  - éducation patient et entourage
- peuvent survenir brutalement
  - en même temps que l'état moteur se dégrade ou même avant

# Syndrome de dysrégulation de la dopamine

- maladie de Parkinson dopasensible
- automédication abusive
  - patient réclame dopa en pleine dyskinésie, stockage de médicaments

## - troubles du comportement:

- jeu pathologique « gambling »
  - achats inconsidérés
  - compulsions alimentaires
  - hypersexualité
  - désinhibition, agressivité
  - comportements stéréotypés « punding »
- } troubles du contrôle des impulsions

- humeur: hypomanie, manie, fluctuations thymiques
- sevrage → dépression, irritabilité, angoisses
- durée des troubles supérieure à 6 mois





CASINO ROYALE



# Syndrome de dysrégulation de la dopamine

- Dangers:

- répercussions parfois catastrophiques:
  - achats inconsidérés, jeu pathologique: dettes
  - hypersexualité: divorce, infections
  - troubles du comportement: licenciement
- caché par le patient
  - conscient mais honteux ou ambivalent
  - interrogatoire conjoint(e)
- négligé par le médecin
  - connaître cette entité
  - interrogatoire délicat

# Hypersexualité

- toute personne se sentant **préoccupée** par des pensées ou des émotions sexuelles.
- **retentissement** dans sa vie professionnelle et privée
- **harcèlement** sexuel vis à vis du conjoint

**Parkinson's disease society (UK)**

# Patiente sous pompe à apomorphine





# Troubles du contrôle des impulsions: épidémiologie

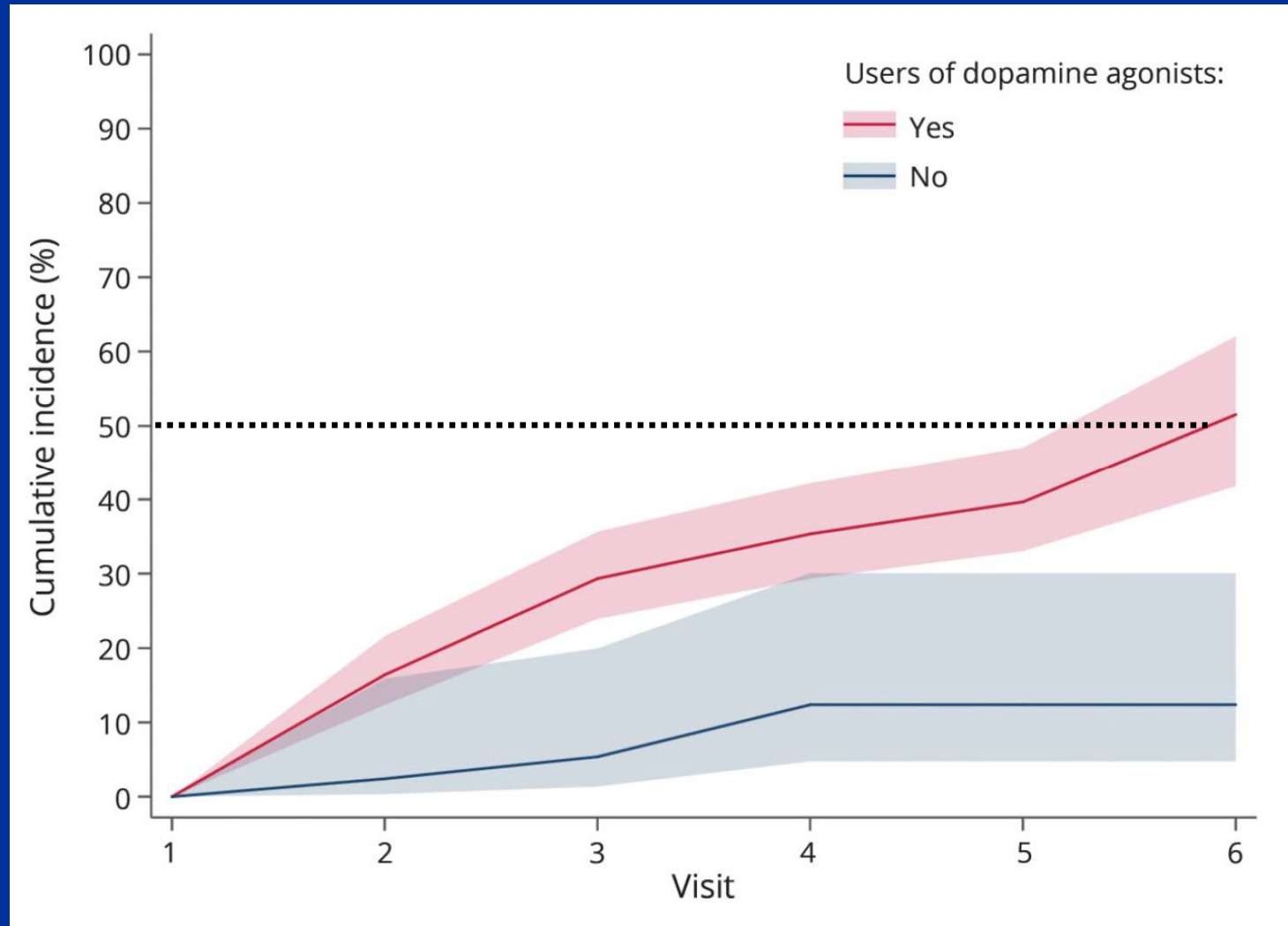
- 2,4 % de l'ensemble des patients parkinsoniens

*Voon et al., Neurology, 2006*

- 13.7 % des patients sous agoniste dopaminergique

*Weintraub, Arch Neurol, 2010*

# Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease



# Facteurs de risques

- AGONISTES DOPAMINERGIQUES

- apomorphine (Apokinson)
- piribédil (Trivastal) **OR = 5.35**
- ropirinole (Requip, Réquip LP)...
- pramipexole (Sifrol, Sifrol LP)
  
- association levodopa + agoniste dopaminergique: pire

# Autres facteurs de risque

- homme
- début précoce de la maladie
  - origine génétique ?
- Polymorphismes
  - DRD3 (dopamine)
  - 5HT2AR (sérotonine)
  - GRIN2B (glutamate)
  - OPRM1 (opiacés)
- comorbidités :
  - dépressions
  - trouble comportement alimentaire
  - irritabilité
  - alcool
  - drogue
  - célibat



# Traitement

- préventif

- informer patient et conjoint des risques
- limiter la dose d'agoniste
- ne pas hésiter à mettre de la levodopa

- curatif

- difficile:
  - problème de compliance / addiction comportementale
  - syndrome de sevrage en agoniste dopaminergique
- baisse des agonistes dopaminergiques
- stimulation chronique des noyaux subthalamiques
- case report ou études discutables
  - mantadix, naltrexone, sildénafil, clozapine

# Conférence de Consensus organisée par l'ANAES en 2000

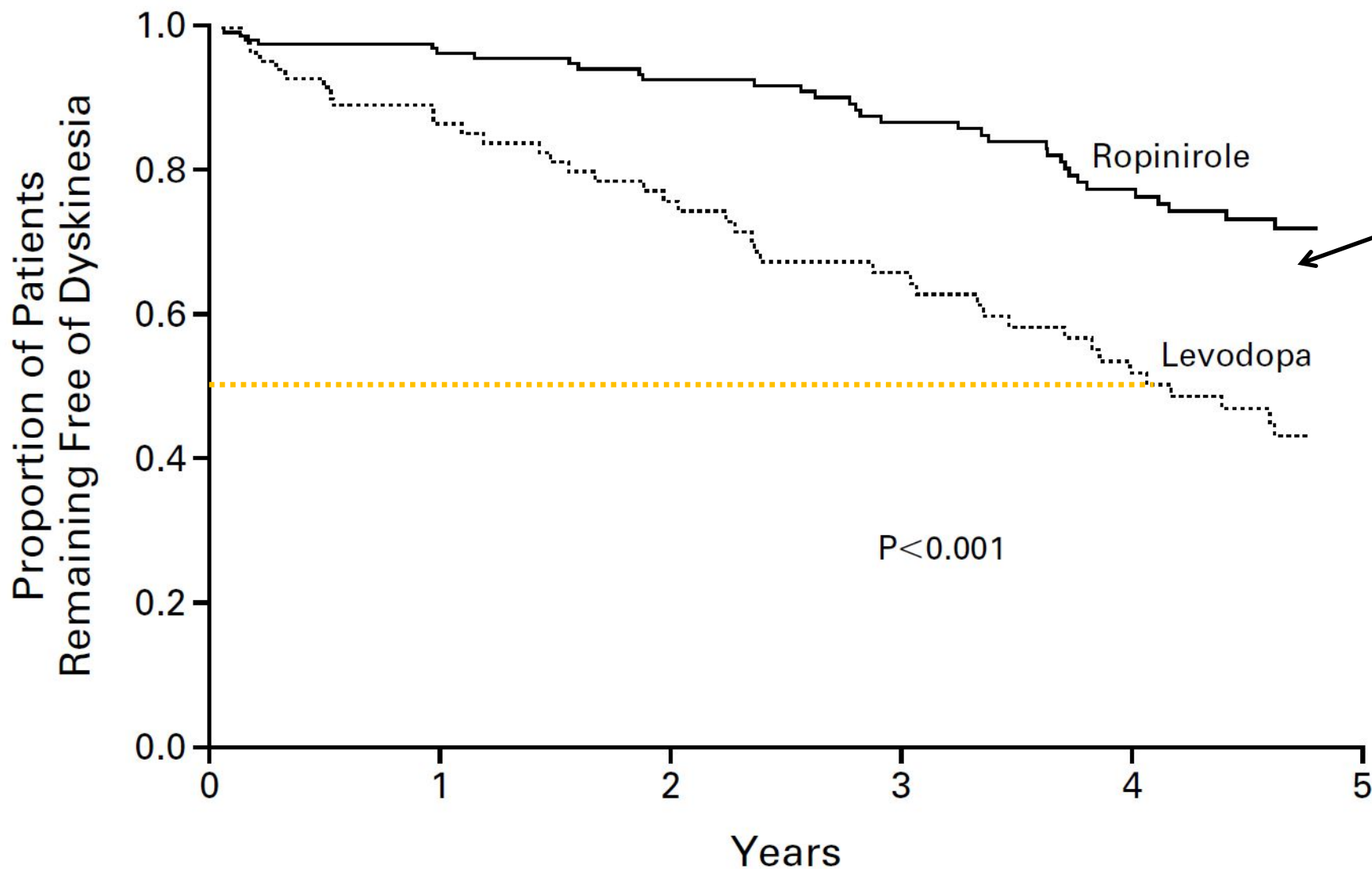
- lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement
  - chez le sujet jeune
    - privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible
    - dopathérapie en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante
    - la dose de levodopa devra rester la plus faible possible
  - chez le sujet âgé
    - la levodopa peut être utilisée en première intention
    - apparition déclin cognitif doit conduire à utiliser doses minimales efficaces

# ‘Levodopa Phobia’: a review of a not uncommon and consequential phenomenon

- méconnue
- touche les patients et les médecins (y compris neurologues)
- peur
  - des dyskinésies dopa-induites
  - des effets secondaires gastro-intestinaux
  - de la neurotoxocité de la levodopa
- influence de la littérature et des réseaux sociaux
- délétère
  - mauvais compliance
  - détérioration motrice et/ou non motrice
  - effets secondaires des agonistes dopaminergiques à forte dose  
ex. troubles contrôle impulsions (hypersexualité, jeux/achats pathologiques)



# A FIVE-YEAR STUDY OF THE INCIDENCE OF DYSKINESIA IN PATIENTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WHO WERE TREATED WITH ROPINIROLE OR LEVODOPA

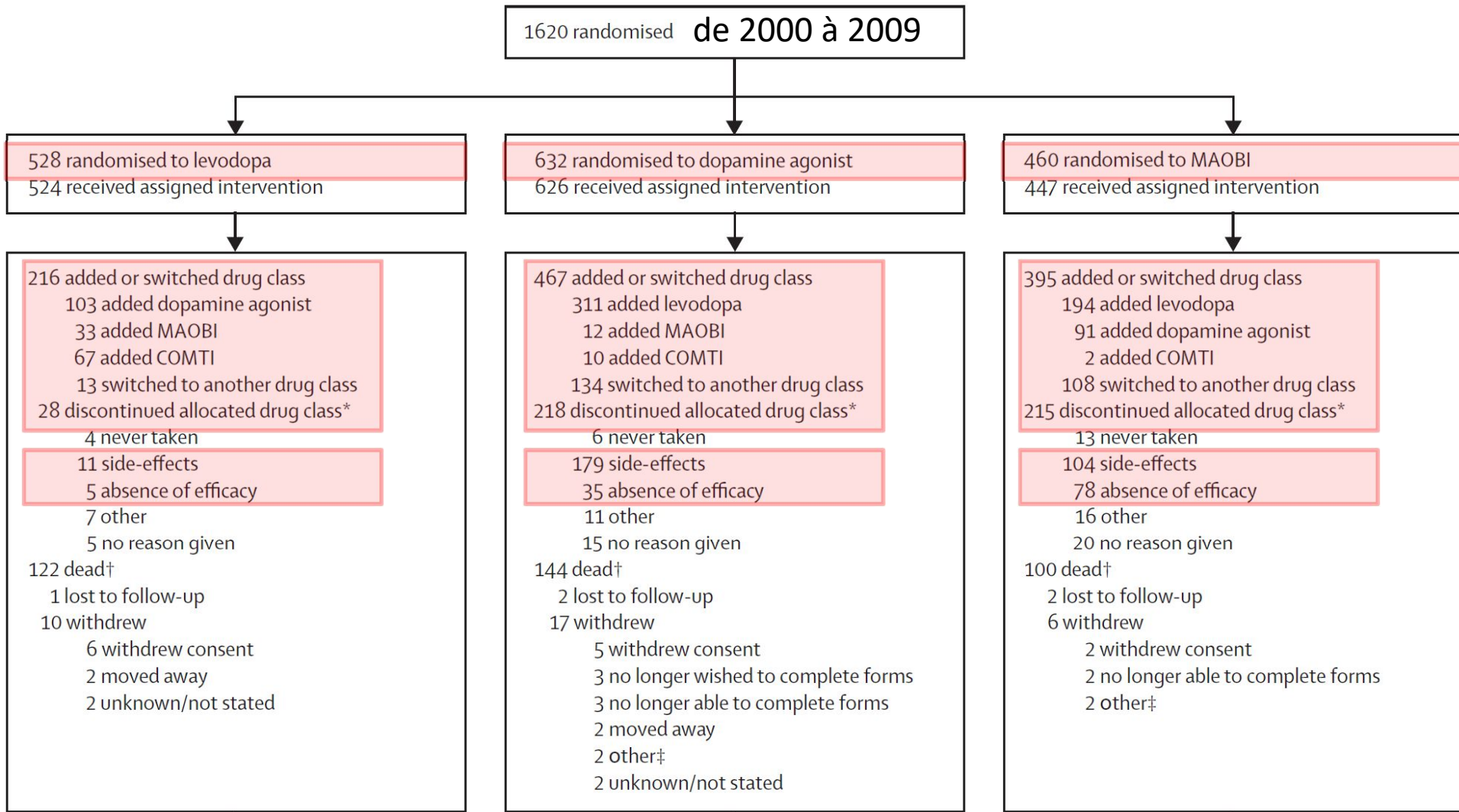


# Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial

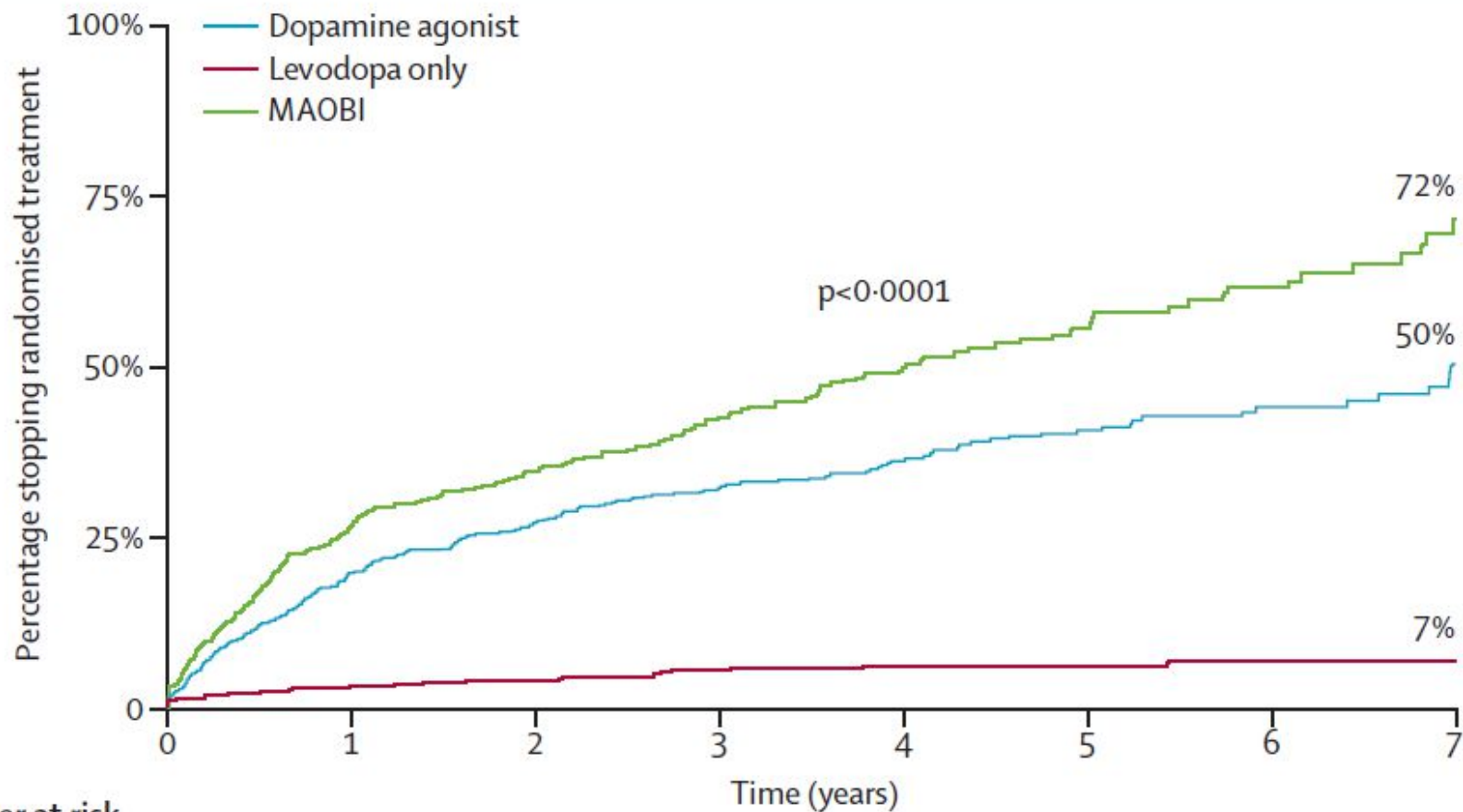
PD MED Collaborative Group\*

- **comparaison prospective de 3 stratégies thérapeutiques**
  1. traitement épargnant la levodopa (possibilité de rajouter levodopa)
    - 1.1 agoniste dopaminergique (au choix, switch possible)
    - 1.2 IMAO-B
  2. levodopa seule
- critère de jugement principal: PDQ-39 (**qualité de vie**)
- secondaires: tolérance, dyskinésies...
- suivi à 6 mois puis annuel (suivi médian de 3 ans)

# Levodopa la plus efficace et la mieux tolérée



# Pourcentage de patients changeant de classe

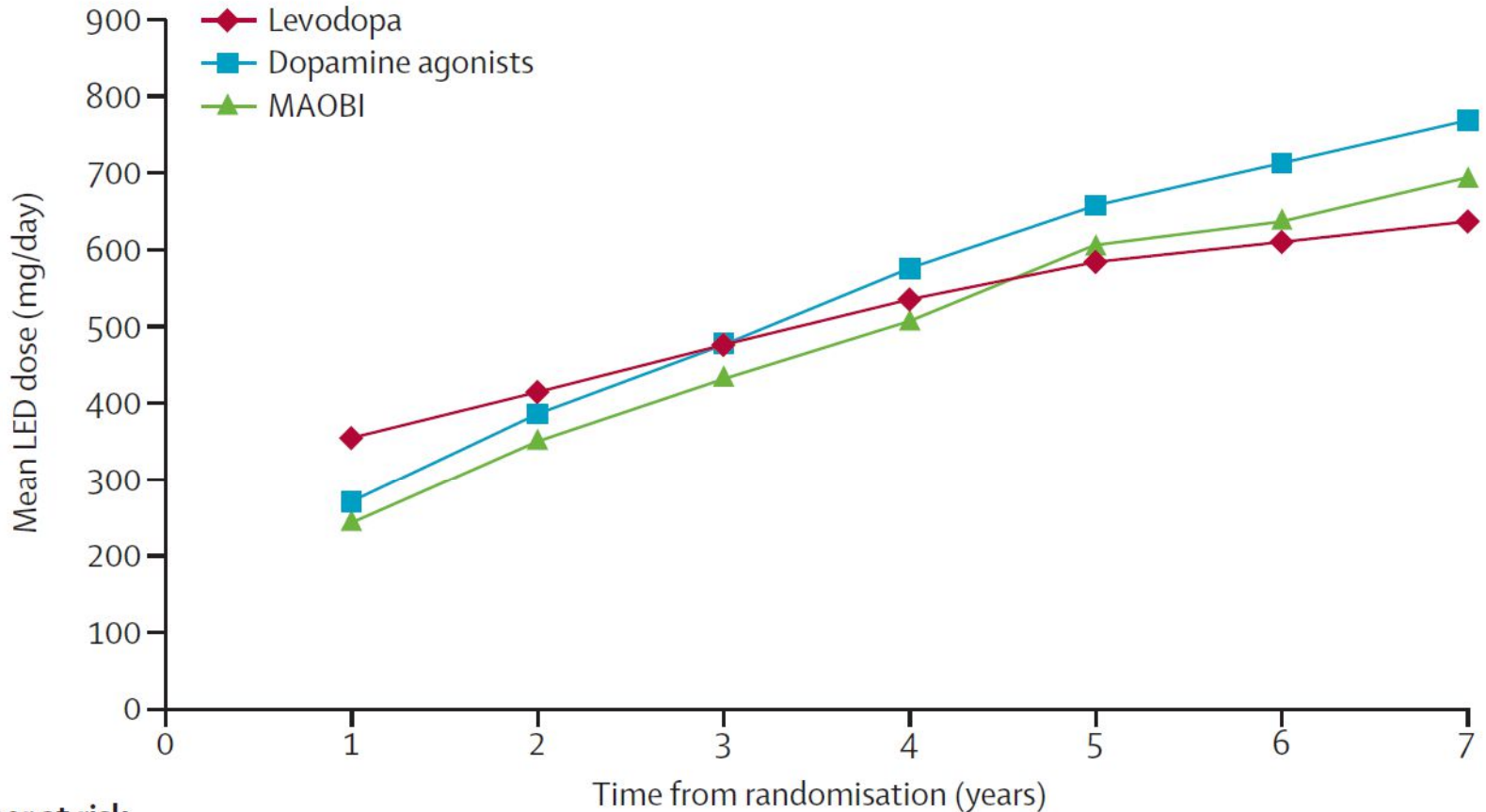


## Number at risk

|                  | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7  |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Dopamine agonist | 632 | 457 | 355 | 250 | 182 | 124 | 79  | 39 |
| Levodopa only    | 528 | 462 | 382 | 294 | 222 | 178 | 116 | 69 |
| MAOBI            | 460 | 299 | 220 | 152 | 97  | 63  | 39  | 11 |



# La stratégie d'épargne de la levodopa n'est pas celle que l'on croit !



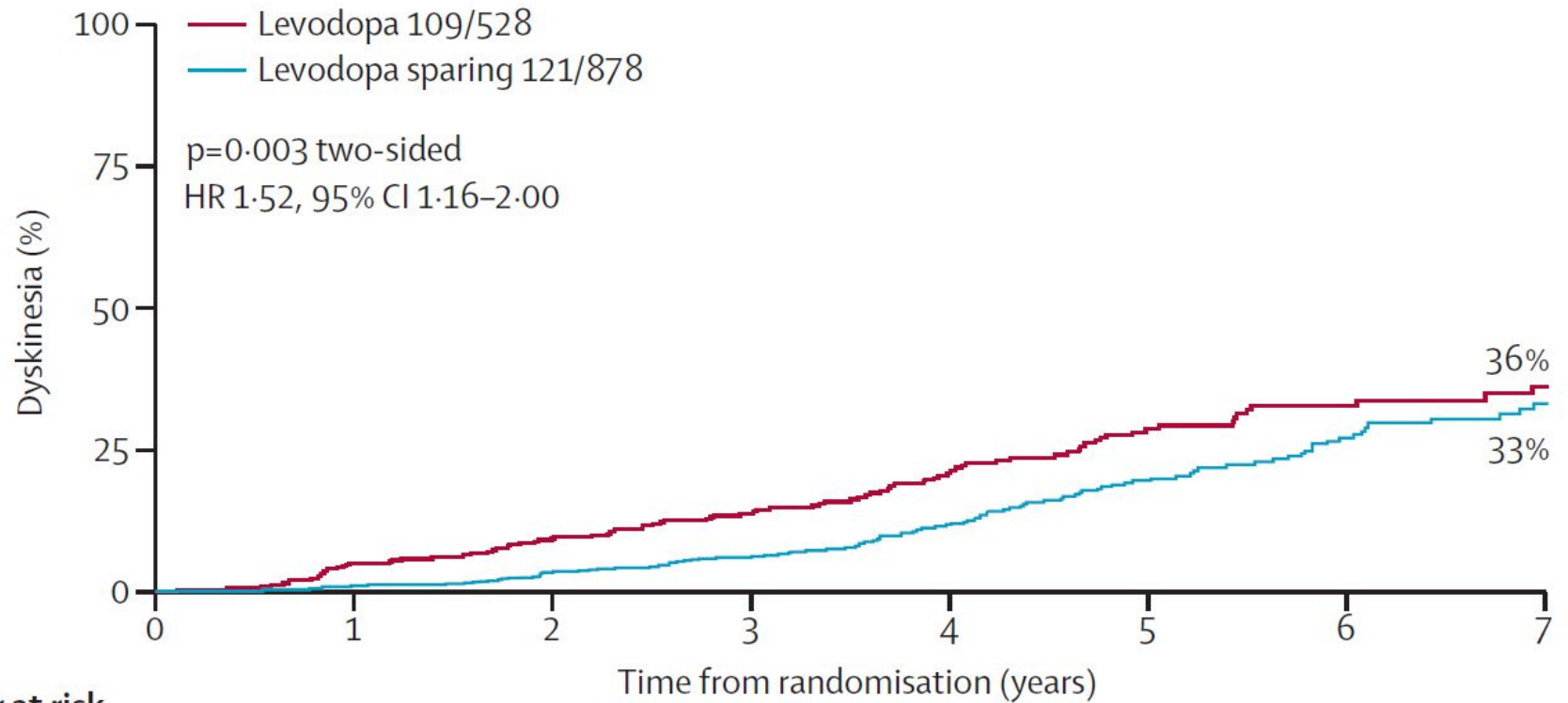
| Number at risk    | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7  |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Levodopa          | 491 | 425 | 330 | 256 | 187 | 130 | 83 |
| Dopamine agonists | 562 | 490 | 393 | 281 | 203 | 130 | 89 |
| MAOBI             | 417 | 352 | 280 | 203 | 141 | 95  | 62 |



# Avantage à la levodopa, quel que soit l'âge

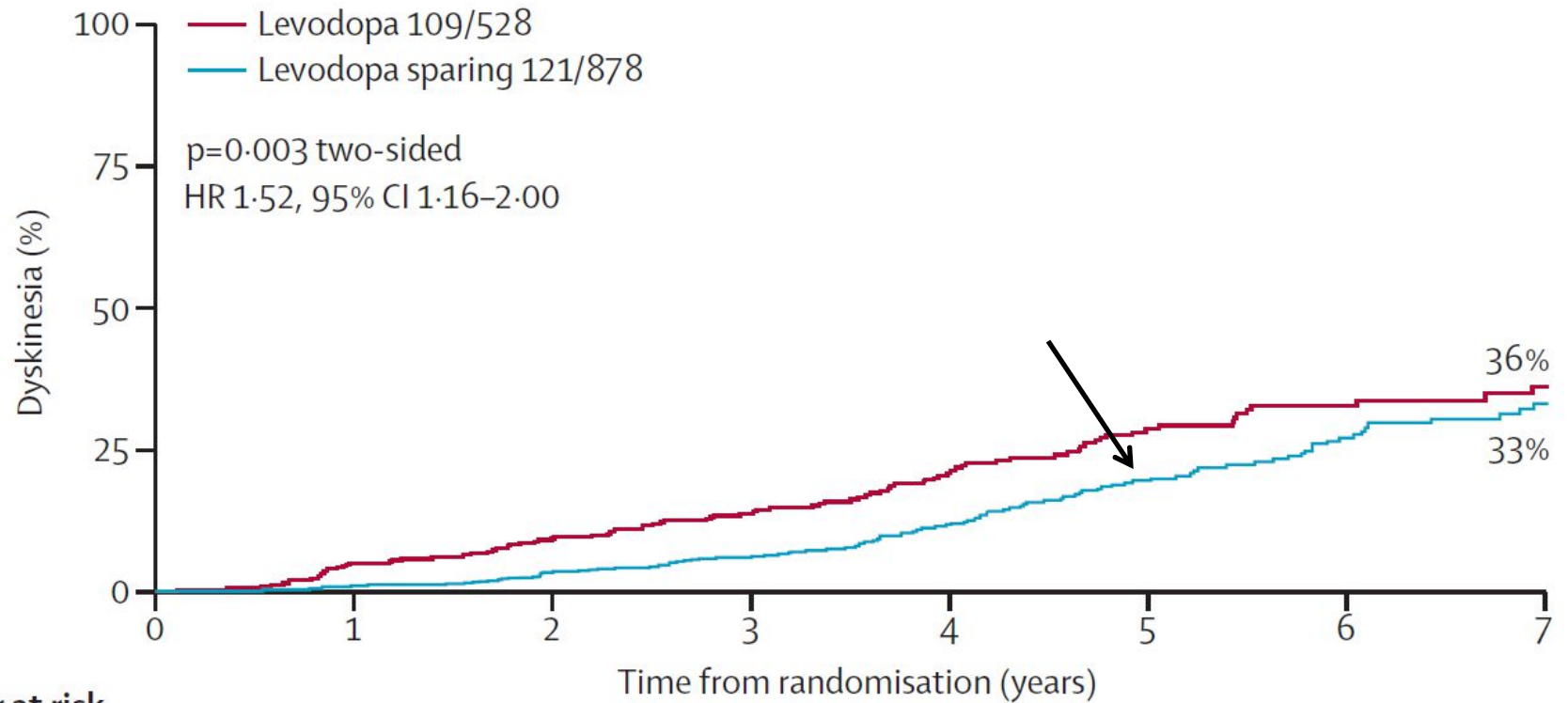
|                     | Levodopa vs levodopa-sparing |         | Dopamine agonist vs MAOBI |         | MID* |
|---------------------|------------------------------|---------|---------------------------|---------|------|
|                     | Estimate† (95% CI)           | p value | Estimate‡ (95% CI)        | p value |      |
| Mobility            | 1.8 (0.5 to 3.0)             | 0.005   | 1.4 (0.0 to 2.9)          | 0.05    | 3.2  |
| ADL                 | 1.9 (0.7 to 3.0)             | 0.002   | 0.3 (-1.1 to 1.7)         | 0.7     | 4.4  |
| Emotional wellbeing | -0.2 (-1.1 to 0.7)           | 0.7     | 0.3 (-0.8 to 1.4)         | 0.6     | 4.2  |
| Stigma              | 1.3 (0.2 to 2.3)             | 0.02    | 1.3 (0.0 to 2.5)          | 0.06    | 5.6  |
| Social support      | 0.1 (-0.6 to 0.8)            | 0.8     | 0.8 (-0.1 to 1.7)         | 0.07    | 11.4 |
| Cognition           | 1.0 (0.0 to 2.0)             | 0.05    | 1.7 (0.5 to 2.9)          | 0.005   | 1.8  |
| Communication       | 0.9 (0.0 to 1.8)             | 0.05    | 0.5 (-0.6 to 1.5)         | 0.4     | 4.2  |
| Bodily discomfort   | 1.4 (0.3 to 2.4)             | 0.01    | 0.7 (-0.6 to 2.0)         | 0.3     | 2.1  |
| Summary index       | 1.0 (0.3 to 1.7)             | 0.008   | 0.8 (0.0 to 1.7)          | 0.05    | 1.6  |
| EQ-5D utility score | 0.03 (0.01 to 0.05)          | 0.0002  | 0.004 (-0.01 to 0.02)     | 0.6     | ..   |

# Dyskinésies



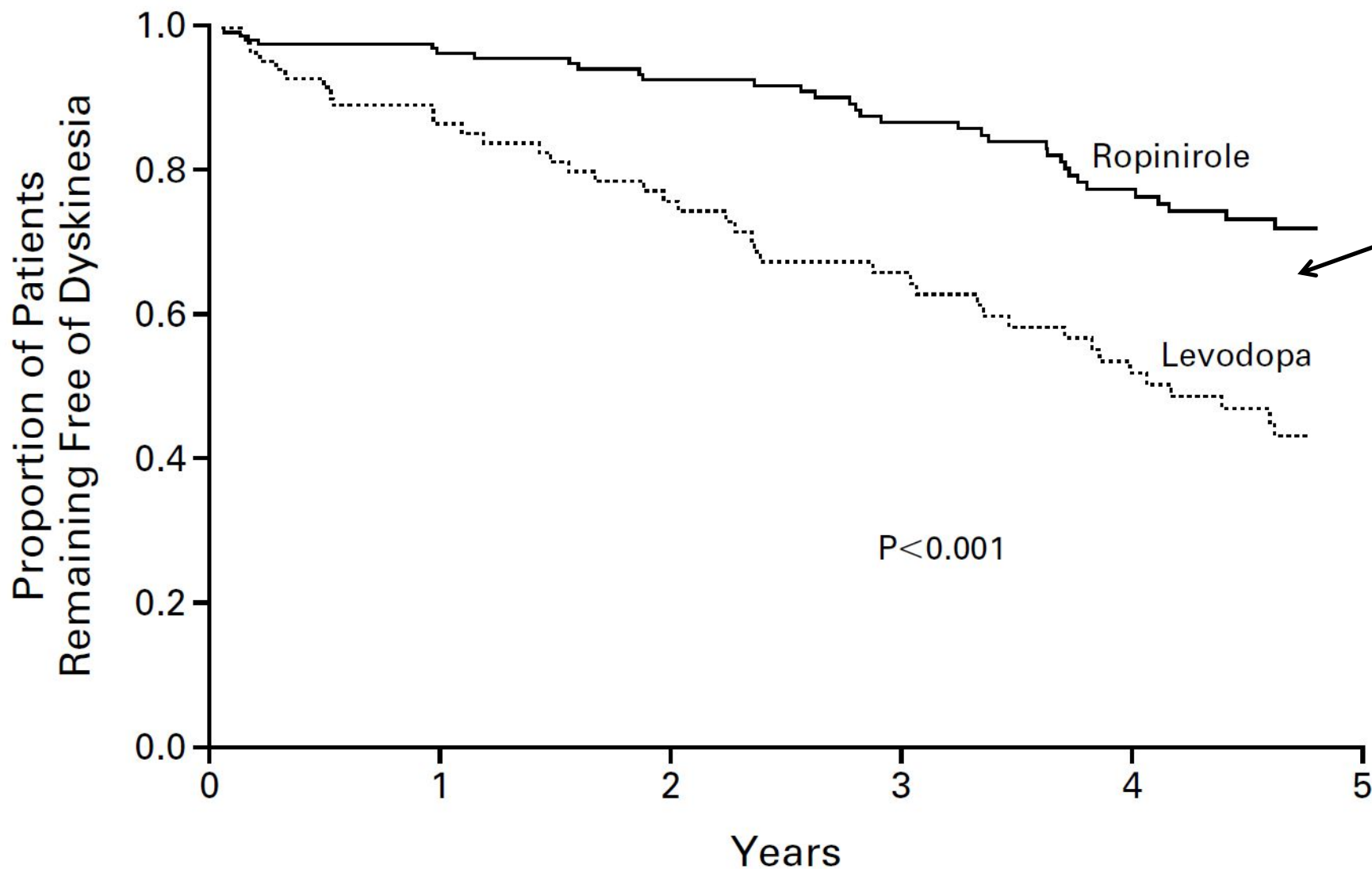
| Number at risk   |     | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6  | 7 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Levodopa         | 528 | 454 | 355 | 258 | 186 | 129 | 78  | 46 |   |
| Levodopa sparing | 878 | 764 | 630 | 465 | 320 | 208 | 123 | 57 |   |

# Dyskinésies



| Number at risk   |     | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6  | 7 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Levodopa         | 528 | 454 | 355 | 258 | 186 | 129 | 78  | 46 |   |
| Levodopa sparing | 878 | 764 | 630 | 465 | 320 | 208 | 123 | 57 |   |

# A FIVE-YEAR STUDY OF THE INCIDENCE OF DYSKINESIA IN PATIENTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WHO WERE TREATED WITH ROPINIROLE OR LEVODOPA



## Recommendation 1 Statements

1a. Clinicians should counsel patients with early PD on the benefits and risks of initial therapy with levodopa, DAs, and MAO-B inhibitors based on the individual patient's disease characteristics to inform treatment decisions (Level B).

1b. In patients with early PD who seek treatment for motor symptoms, clinicians should recommend levodopa as the initial preferential dopaminergic therapy (Level B).

1c. Clinicians may prescribe DAs as the initial dopaminergic therapy to improve motor symptoms in select early PD patients <60 years who are at higher risk for the development of dyskinesia (Level C).

1d. Clinicians should not prescribe DAs to patients with early-stage PD at higher risk of medication-related adverse effects, including individuals >70 years, patients with a history of ICDs, and patients with preexisting cognitive impairment, excessive daytime sleepiness (EDS), or hallucinations (Level B).



### **Recommendation 3 Statements**

3a. Clinicians should inform the patient and caregiver (when present) of important side effects of DAs before prescribing; this discussion should specifically include ICDs, EDS, sudden-onset sleep, nausea, postural hypotension, and hallucinations (Level B).

3b. Clinicians should screen patients for cognitive impairment, EDS, sudden-onset sleep, hallucinations, orthostatic hypotension, and the presence of risk factors for ICDs before prescribing a DA (Level B).

3c. Clinicians should screen patients for the presence of adverse effects related to DAs, including ICDs, EDS, sudden-onset sleep, orthostatic hypotension, cognitive impairment, and hallucinations repeatedly in follow-up of patients prescribed DAs (Level B).

3d. Clinicians should involve caregivers in assessments for ICDs, EDS, sudden-onset sleep, orthostatic hypotension, cognitive impairment, and hallucinations in patients with PD (Level B).

## Recommendation 4 Statements

4a. Clinicians should integrate patient preferences concerning formulation, mode of administration, and cost when prescribing a DA (Level B).

4b. Clinicians should prescribe the lowest dose of DA required to provide therapeutic benefit (Level B).

## Recommendation 5 Statements

5a. Clinicians should recommend tapering or discontinuation of DAs if patients experience disabling medication-related adverse effects, including ICDs, EDS, sudden-onset sleep, cognitive impairment, or hallucinations (Level B).

5b. When DAs must be discontinued due to adverse effects, clinicians should monitor patients for symptoms of DAWS and, when possible, gradually decrease the dosage to minimize symptoms (Level B).

# Psychose associée à la maladie de Parkinson

- présence d'au moins 1 des symptômes suivants
  - illusion
  - sensation de présence
  - hallucinations
  - idées délirantes
- continue ou récurrente, pendant au moins 1 mois
- l'apparition succède au diagnostic de Parkinson
- en l'absence d'autre étiologie



# Hallucinations

- Définition

- perception sans objet  
(pouvant s'étendre à tous les appareils sensoriels)
- *hallucinari*: « se méprendre »

- Prévalence:

- 40% des patients
- H° visuelles absentes en début de maladie (par définition)
- démence parkinsonienne: 70%
- démence corps Lewy: H° visuelles 60-70% (sans L-dopa!)

*Fénelon, 2000*

**65 ans, Parkinson 86  
2002 stimulation STN**

**traitement actuel  
Célance 3 x 1 mg  
L-dopa 100 mg/j  
Déroxat 1/2 cp**

**« présences » et HV  
+/- critiquées  
stables depuis 1 an**

**Baisse acuité visuelle, s. dysexécutif, plaintes mnésiques**

*P. Krack*

# Phénoménologie des hallucinations dans la maladie de Parkinson

- hallucinations mineures
  - sensation de présence ++
    - concerne une personne, parfois familière
    - syndrome de « l'ange gardien »
    - perception visuelle non aboutie, hors du champ visuel
  - sensation de passage
    - plus rare
    - vision brève d'une personne ou d'un animal qui passe
  - illusions (défaut de perception d'un objet réel)
    - transformation d'un objet en animal, buisson en visage...

# La règle des 4 des hallucinations

- critique ?
  - complète, partielle, fluctuante, absente
- horaire ?
  - recrudescence vespérale ou nocturne
- idées délirantes associées ?
  - infidélité, abandon, persécution, intrusion
- retentissement sur le patient et son entourage
  - anxiété
  - délire

interrogatoire ++ (rarement signalées spontanément)

# Phénoménologie des hallucinations dans la maladie de Parkinson

- hallucinations visuelles complexes
  - personnes (parfois familières) > animaux (zoopsie) > objets
  - cinétiques > statiques
  - couleur > noir et blanc
  - souvent floues
  - yeux ouverts
  - dans la périphérie du champ visuel
  - durée brève: <5 minutes
- autres hallucinations
  - hallucinations auditives: plus rares, bande son de l'HV
  - hallucinations tactiles/olfactives
    - très rares, peut-être sous-estimé, petits animaux

# Phénoménologie des hallucinations dans la maladie de Parkinson

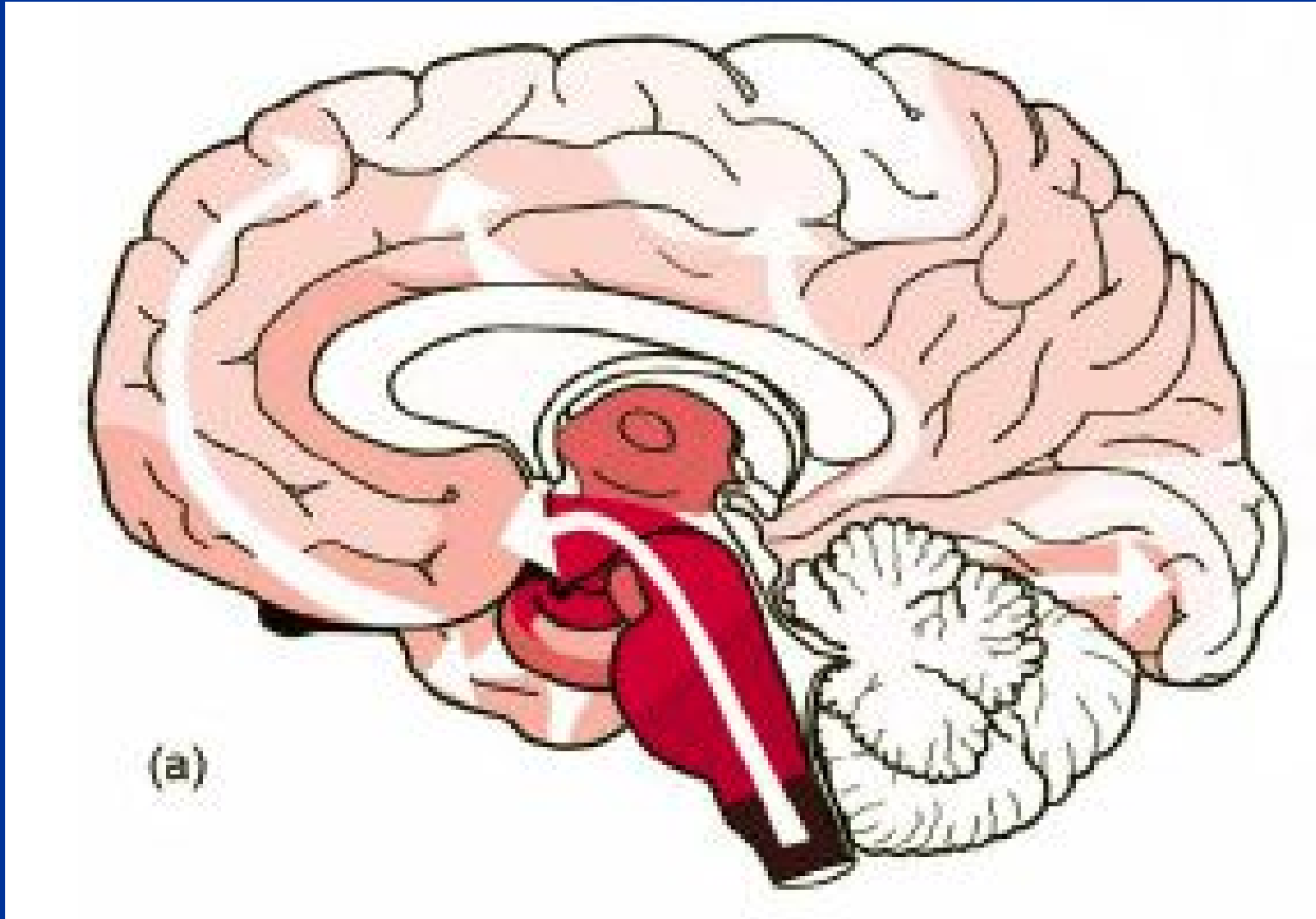
- critique
  - souvent partielle ou différée
  - disparaît avec installation d'une démence
    - idées délirantes
- « hallucinations bénignes » ?
  - 80% non critiquées ou délire 3 ans plus tard

# Hallucinations dans MP :

## facteurs de risque

1. troubles cognitifs (notamment visuospatiaux, MMS<24)
2. traitement dopaminergique  
(agonistes > L-dopa) + traitement anticholinergique, antiglutamate
3. troubles visuels perceptifs, troubles sommeil  
(sommolence diurne >> insomnie, rêves agités)
4. durée de la maladie (>8 ans)

# Progression de la pathologie intraneuronale dans la maladie de Parkinson





# Hallucinations dans MP : traitement

- traitement si
  - mal critiquées
  - anxiogènes
  - idées délirantes associées
- baisser ou arrêter de façon progressive et successive, en commençant par le dernier introduit ou modifié mais en privilégiant dans l'ordre:
  - anticholinergiques, amantadine, IMAO-B, agonistes, ICOMT
- anticholinestérasiques (Exelon)
- clozapine (Léponex)

# Conclusion

- passer des heures avec les patients
  - interroger et écouter le patient et l'entourage
  - s'intéresser à ce qu'il vit, ce qu'il voit, ce qu'il ne dit pas
- les complications du traitement sont
  - souvent intriquées (cf boucles parallèles)
  - parfois aussi gênantes (voire plus) que la maladie elle-même
  - liées à la maladie autant qu'à son traitement

♦ **MOTRICES**

dyskinésies

fluctuations motrices

♦ **MENTALES**

hallucinations

addictions comportementales

fluctuations thymiques