

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de le Vie

Département de Biologie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : **Biologie et Physiologie de la Reproduction**

Thème

**Trouble du comportement sexuel (addiction au sexe) chez les patients
Parkinsoniens traiter avec la L-Dopa à long terme.**

Présenté par :

DEBAB Imene

BEN KERARA Nesrine

Soutenu le 14/07/2021 devant les jurys :

Mme SAYAD Massiva

MCB

U. Blida 1

Promotrice

Mme BIREM Zahia

MCB

U. Blida 1

Présidente

Mme ZATRA Yamina

MCB

U. Blida 1

Examinatrice

2020/2021

Remerciement

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la patience pour faire ce travail.

*A notre promotrice **Mme SAYAD Massiva** ; nous tenons à vous remercier du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant l'encadrement de ce travail, pour vos aides, vos précieux conseils et encouragements.*

*A madame **ZATRA Yamina** ; Voici nos lettres de remerciement et de gratitude pour les grands efforts que vous avez faits avec nous, pour tout l'enseignement que vous nous avez dispensé, nous avons l'honneur d'avoir accepté d'examiner notre travail et de participer au jury de ce mémoire, à vous, toute gentillesse et respect.*

*A madame la présidente du jury **BIREM Zahia** ; qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.*

*A monsieur **LARBI DOUKARA Kamel** ; Qui s'est battu pour nous, Merci d'être à nos côtés, merci pour vos conseils, encouragements et soutiens.*

*A celle qui a accepté de partager ces connaissances avec nous avec un grand plaisir à madame **AMMADJ Rachida**.*

*Nous remercions également Pr **BENMAHDJOUR Mustapha** et Pr **KESRAOI Salma** du service neurologie à l'hôpital Frantz Fanon BLIDA, Pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail, pour sa disponibilité, ces conseils. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense gratitude.*

Aux patients et à leurs familles rencontrées dans le cadre de ce travail et qui ont accepté de nous donner de leur temps et de leur intimité.

*Enfin, nous tenons à remercier tous les enseignants du **département de biologie et physiologie de la reproduction**, artisans de notre formation universitaire. Je vous remercie infiniment pour toutes ces précieuses années d'études.*

Dédicace

A MON TRES CHER PERE Abd el Waheb

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, et ton perfectionnisme. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin... Ce travail est ton œuvre.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE Djahida

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

*A mes sœurs **KHAOULA** et **ASMA** merci infiniment pour votre soutien.*

*A ma princesse **YASSMINE** que j'adore.*

*A ma deuxième maman **NACIRA** ; je t'aime très fort.*

*A celui qui a écouté attentivement à tous mes soucis, à mon havre de paix dans cette vie ;
Oncle BACHIR.*

*A mes tantes **F. Zohra, NACIRA, MAHDIA, FELLA, HASSINA et LAILA** merci pour l'amour partagé.*

*A mes oncles maternelle **Zakaria, Mohammed, Redouane, Ali, Hacine**, et paternelle, **Abd el Kader, M'hammed** merci pour vos encouragements.*

Mon profond respect à tous mes cousins et cousines.

*A toutes la famille **BOUDJEMAA et DEBAB.***

*A **MES** amies **Safaa, kaouther et Nesrine** avec lesquelles j'ai passé des agréables moments.*

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

En fin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la voie du savoir.

IMENE...

Je dédie ce travail :

*A ceux qui ont donné un sens à mon existence, en m'offrant une éducation digne de confiance ; ceux qui ont attendu avec patience les fruits d'une bonne éducation ; **mes parents**, que ce travail leur apporté joie et fierté...*

*A celle qui m'a donné la vie, symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, ma chère mère **CHAHRAZED**.*

*A mon ombre durant toutes les années d'études, a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, me donner de l'aide et me protéger, mon cher père **ABD ELHAFID**.*

A mes chers grands-parents paternels et maternels que dieu les gardes et les protégés.

*A ma chère sœur **IMENE** et mes adorables frères **ABDELMALEK** et **ABDELDJALIL** qui reste toujours gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai passé des meilleurs moments, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu vous protégé et vous garde.*

A toute ma famille ; mes oncles et mes tantes.

*A ma deuxième sœur et mon binôme **IMENE**, merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble.*

*A toute mes chères amies, ainsi qu'à toute la promotion **BPR BLIDA 2018/2021**.*

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du lycée ou de l'enseignement supérieur.

NESRINE ...

Résumé

L'addiction au sexe (AS) a été l'un des premiers exemples de Trouble du Contrôle des Impulsions (TCI) ou de comportement addictif associé au traitement de la maladie de Parkinson (MP). Ce travail a pour objectifs, d'une part, l'évaluation de la dépendance de L-Dopa responsable des addictions, notamment au sexe, en fonction des prises médicamenteuses, et d'autre part, la détermination de l'impact des dysfonctionnements du système dopaminergique cérébral chez les patients parkinsoniens souffrant d'addiction, et améliorer la prise en charge des addictions au sexe provoquée par les traitements antiparkinsonien. Pour cela, nous avons effectué une étude clinique et psycho-comportementale sur 20 patients parkinsoniens suivis au niveau du service neurologie de l'Hôpital (Frantz Fanon) de Blida.

Nos résultats ont montré une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,85. L'âge moyen des patients atteints de la MP dans cette étude est de $56,95 \pm 13,54$ ans. Par contre, l'analyse descriptive des cas de MP retrouvait un âge moyen de début de la maladie de $50,15 \pm 12,78$ ans. Concernant le Mini Mental State Examination (MMSE), 60% des patients possèdent un score supérieur à 23 ne présentent qu'une atteinte cognitive légère. L'évaluation des différents troubles psycho-comportementaux des patients parkinsoniens a montré deux types de comportements ; hypo et hyper-dopaminergique (35% et 65% respectivement) provoqué par des prises médicamenteuses répétées de L-Dopa. Nos résultats ont aussi révélé la présence d'addiction au sexe chez 45% des patients parkinsoniens traité avec une posologie dans notre série est revue à la hausse après une période de prise médicamenteuse ($6,4 \pm 3,56$ ans) et peut être allé jusqu'à 1450 mg/jour.

Mots clés : Maladie de Parkinson (MP), L-Dopa, Dopamine (DA), Addictions comportementales, Système dopaminergique cérébral, MMSE.

summary

Sex addiction (AS) was one of the earliest examples of Impulse Control Disorder (IPD) or addictive behavior associated with treatment for Parkinson's disease (PD). The objectives of this work are, on the one hand, to assess the dependence of L-Dopa responsible for addictions, in particular to sex, according to medication taken, and on the other hand, to determine the impact of dysfunctions of the cerebral dopaminergic system in parkinsonian patients suffering from addiction, and to improve the management of sex addictions caused by antiparkinsonian treatments. To do this, we carried out a clinical and psycho-behavioral study on 20 parkinsonian patients followed in the neurology department of the Hospital (Frantz Fanon) in Blida.

Our results showed male predominance with a sex ratio of 1.85. The mean age of PD patients in this study is 56.95 ± 13.54 years. On the other hand, the descriptive analysis of PD cases found a mean age of onset of the disease of 50.15 ± 12.78 years. Regarding the Mini Mental State Examination (MMSE), 60% of patients have a score above 23 with only mild cognitive impairment. The evaluation of the different psycho-behavioral disorders of Parkinson's patients showed two types of behavior; hypo and hyper-dopaminergic (35% and 65% respectively) caused by repeated drug intake of L-Dopa. Our results also revealed the presence of sex addiction in 45% of Parkinson's patients treated with a dosage in our series that is revised upwards after a period of price increase (6.4 ± 3.56 years) and may have gone up to 1450 mg / day.

Keywords: Parkinson's disease (PD), L-Dopa, Dopamine (DA), Behavioral addictions, Cerebral dopaminergic system, MMSE.

ملخص

يعتبر إدمان الجنس أحد أقدم الأمثلة في اضطراب التحكم في الانفعالات أو السلوك الإدماني المرتبط بعلاج مرض باركنسون. تتمثل أهداف هذا العمل، من ناحية، في تقييم اعتماد L-Dopa المسؤول عن الإدمان، وخاصة الجنس، وفقاً للأدوية التي يتم تناولها، ومن ناحية أخرى، لتحديد تأثير الاختلالات الوظيفية للدوبامين الدماغي. في مرضى باركنسون الذين يعانون من الإدمان، ولتحسين إدارة إدمان الجنس الناجم عن العلاجات المضادة لمرض باركنسون. للقيام بذلك، قمنا بإجراء دراسة إكلينيكية وسلوكية نفسية على 20 مريضاً بمرض باركنسون تم متابعتهم على مستوى قسم الأعصاب في مستشفى (فرانتز فانون) في البلدة.

أظهرت نتائجنا غلبة للذكور بنسبة جنس 1.85. متوسط عمر مرضى شلل الرعاش في هذه الدراسة هو $56.95 \pm$ 13.54 سنة. من ناحية أخرى، وجد التحليل الوصفي لحالات مرض باركنسون أن متوسط عمر ظهور المرض $50.15 \pm$ 12.78 سنة. فيما يتعلق بفحص الحالة العقلية المصغر (MMSE)، فإن 60% من المرضى الحاصلين على درجة أعلى من 23 يعانون من ضعف إدراكي خفيف فقط. أظهر تقييم الاضطرابات النفسية والسلوكية المختلفة لمرضى باركنسون نوعين من السلوك؛ hypo و hyper-dopaminergique (35% و 65% على التوالي) بسبب تناول الدواء المتكرر ل-L-Dopa. كشفت نتائجنا أيضاً عن وجود إدمان للجنس لدى 45% من مرضى باركنسون الذين عولجوا بجرعة في سلسلتنا تمت مراجعتها لأعلى بعد فترة من تناول الدواء (6.4 ± 3.56 سنة) وربما ارتفعت إلى 1450 مجم / يوم.

كلمات البحث: مرض باركنسون، ناهض دوبامين، دوبامين، ادمان سلوكي، نظام الدوبامين الدماغي، MMSE

Glossaire

Addiction : Les addictions sont des pathologies cérébrales définies par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères.

Agoniste : est une molécule qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs d'une molécule naturelle de l'organisme, en imitant l'action de cette molécule naturelle et en exerçant ainsi une action physiologique similaire à cette dernière.

Antagoniste : c'est une substance qui empêche une autre d'agir correctement chez un être vivant.

Anxiété : L'anxiété est une émotion souvent ressentie comme désagréable qui correspond à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir.

Barrière hémato-encéphalique : elle représente la barrière anatomique qui filtre et contrôle le passage des substances sanguines et les empêche de passer librement du sang au liquide extracellulaire de la substance grise.

Corps de Lewy : sont des agrégats anormaux de protéines qui se forment à l'intérieur des cellules nerveuses au cours de la maladie de Parkinson.

Facteur Neurotrophe Dérivé de la Glie (GDNF) : est une petite protéine qui, chez l'humain est codé par le gène GDNF et favorise fortement la survie de nombreux type de neurones.

Freezing : il se caractérise par une immobilité soudaine qui peut durer quelques secondes ou quelques minutes, les pieds restent collés au sol, la personne piétine est dans l'impossibilité de transférer le poids de son corps sur une jambe afin d'avancer. Il est la cause de nombreuses chutes.

La rigidité parkinsonienne : réaction anormalement vive du muscle au cours de son étirement ; due à une hyper activité du système de motoneurones gamma (abaissement du seuil d'excitabilité des récepteurs fusoriaux) et hyper activité alpha.

Le Tremblement parkinsoniens : constitué par une succession rythmique de bouffées d'activité électromyographie et phases silencieuses.

Prolactine : est une hormone polypeptidique, principalement secrété par les cellules lactotrope de l'antéhypophyse.

Protéine G : est une protéine régulatrice qui active des enzymes qui elles-mêmes mobilisent des molécules « seconds messagers » pour activer d'autres enzymes ou canaux.

Punding : elle est définie comme une activité stéréotypée, répétée et non dirigée vers un but, caractérisée par une intense fascination pour des objets communs, qui sont sans cesse manipulés.

Striatum : En neuroanatomie, le striatum est une structure nerveuse subcorticale. Il est impliqué dans le mouvement volontaire, la motivation alimentaire ou sexuelle, la gestion de la douleur (via le système dopaminergique) et la cicatrisation voire la régénérescence de certains tissus cérébraux.

Liste des abréviations

3-MT : 3- méthoxytyramine

ACDD : Auto-évaluation Dopa-Dépendante

AS : Addiction au Sexe

ATV : Aires Tegmentale Ventrale

BHE : Barrière Hémato Encéphalique.

CL : Corps de Lewy

COMT : Catéchol-O-méthyl-transférase COOH terminale du Roc

CP : Pédoncule cérébral

DA : Dopamine

DAT : transporteurs de la dopamine.

DOPAC : acide 3,4-dihydrophenylacétique

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

GB : Ganglions de la Base

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

HVA : acide homovanillique

IMAO B : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase B

L-Dopa: Levodopa

LRRK-2: Leucine-Rich Repeat 2

MAO : monoamine-oxydase

MMSE : Mini Mental State Examination

MP : Maladie de Parkinson

NGC : Noyau Gris Centraux

NPP : Noyau Pédonculo-Pontin

NST : Noyau Subthalamique

SCN : Système Nerveux Central

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

SN : Substantia Nigra ou Substance Noire

SNc : Substantia Nigra pars compacta

SNCA : α -Synucléine

TCI : Trouble du Contrôle des impulsions

TH: tyrosine hydroxylase

Liste des figures

Figures	Désignation	Page
01	Anatomie des noyaux gris centraux.	4
02	corps de LEWY dans un neurone dopaminergique.	5
03	aspect macroscopique de pédoncule cérébral en coupe horizontale.	5
04	Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base en situation normale et pathologique.	7
05	Les sites d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens.	10
06	métabolisation de la L-dopa en Dopamine.	10
07	biosynthèse et catabolisme de la DA.	12
08	Représentation schématique d'une synapse dopaminergique	18
09	Représentation schématique des voies de projections dopaminergiques	18
10	Représentation schématique de la régulation neuroendocrinienne de la sécrétion de prolactine.	20
11	Schéma simplifié les régions impliquées dans le circuit de la récompense et de la motivation chez l'Homme	25
12	Répartition des patients atteint de la MP en fonction de sexe.	30
13	Répartition des patients parkinsoniens en fonctions de l'âge.	31
14	Répartition des patients parkinsoniens selon l'âge de début et la maladie.	32
15	Représentation des scores d'MMSE chez 20 patients parkinsoniens	33
16	Répartition des associations médicamenteuses	34

17	Répartitions des différentes addictions comportementales dans la MP.	36
18	Répartition d'AS chez les patients parkinsoniens.	36
19	Répartition d'AS chez les patients parkinsoniens selon le sexe	37

Liste des tableaux

Tableau	Désignation	Page
I	résultats d'un méta _analyse d'une étude épidémiologique européenne.	3
II	avantages et inconvénients de la lévodopa.	12
III	avantages et inconvénients des agonistes dopaminergiques.	13
IV	Caractéristiques des récepteurs dopaminergique	17
V	La prise journalière de la L-Dopa chez les patients parkinsoniens en fonction des différentes périodes	34
VI	Score ACDD chez 20 patients parkinsoniens.	35

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Summary

ملخص

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1- Généralité sur la Maladie de Parkinson (MP) 2

I.1.1- Epidémiologie de la MP 2

I.1.2- Etiopathogénie de la MP 3

I.1.3- Physiopathologie de la MP 4

I.1.4- Symptomatologie de la MP 8

I.1.4.1- Les signes cliniques moteurs 8

I.1.4.2- Les signes cliniques non moteurs 9

I.1.5- Diagnostique 9

I.1.6- Stratégies thérapeutique 10

I.1.6.1- Traitement pharmacologique (Dopathérapie) 10

a) - La Lévodopa 10

b) - Les agonistes dopaminergiques 12

c) - Les antagonistes 13

I.1.6.2- La neurostimulation (Stimulation Cérébrale Profonde) 14

I.1.6.3- La thérapie génique dans la MP 14

I.2- La neurotransmission dopaminergique 15

I.2.1- Définition de la Dopamine (DA) 15

I.2.2- Synthèse et métabolisme de la DA 15

I.2.3- Récepteurs dopaminergique	16
I.2.4- Voies dopaminergique	17
I.2.5- Rôle physiologique de la DA	18
I.2.6- Rôle de la DA dans la fertilité	19
I.3- Les troubles du comportement dans la MP	20
I.3.1- Fonctionnement hypo-dopaminergique	21
I.3.2- Fonctionnement hyper-dopaminergique	22
I.3.2.1- Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (Addictions comportementales)	22
I.3.2.2- Exemples des addictions comportementales	23
a) - Addiction au tabac	23
b) – Addiction à l'alcool	23
c) - Punding	23
d) – Jeux pathologique	23
e) – Achats compulsifs	23
f) – Alimentation compulsive	23
g) – Addiction au sexe	23
I.4- Addiction au sexe dans la MP	24
I.4.1- Définition	24
I.4.2- Prévalence d'AS dans la MP	24
I.4.3- Physiopathologie d'AS	25
I.4.4- Symptômes d'AS	26
I.4.5- Conséquence d'AS la vie du couple	26
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	
II.1- Données générales des patients parkinsoniens	28
II.2- Evaluation de l'état psychologique du patient (MMSE)	28
II.3- Evaluation des Comportements d'addiction Dopa-Dépendant (ACDD)	29
II.4- Test statistique	29
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
III.1- Résultats	30
III.1.1- Aspect clinique	30
III.1.1.1- Répartition de MP selon le sexe des patients	30
III.1.1.2- Répartition de MP selon l'âge des patients	31
III.1.1.3- Répartition de MP selon l'âge de début de la maladie	31

III.1.2- Aspect psycho-comportemental	32
III.1.2.1- Mini Mental Stat Examination (MMSE)	32
III.1.2.2- Répartition des associations médicamenteuses chez les patients parkinsoniens	33
III.1.2.3- Prise du traitement L-Dopa (doses et périodes)	34
III.1.2.4- Auto-évaluation comportementale Dopa-Dépendante (ACDD)	35
III.1.2.5- Répartition générale des différents addictions comportementales	35
III.1.2.6- Répartitions d'AS chez les patients parkinsoniens	36
III.1.2.7- Répartitions d'AS chez les patients parkinsoniens selon le sexe	37
III.2- Discussion	38
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXES	53
LISTE DES CHERCHEURS	60

INTRODUCTION

La Maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par la dégénérescence sévère des cellules du cerveau produisant la dopamine (DA) (**Defebvre et al., 2007**). Elle touche environ 6.3 millions de personnes dans le monde et 300000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (**selon l'OMS**). Cependant aucune étude épidémiologique de la MP n'a été effectuée en Algérie.

La DA est un neurotransmetteur jouant un rôle clé dans le contrôle du mouvement moteur (**Bournival et al., 2009**). La diminution importante des niveaux de DA ainsi provoquée par la MP explique l'apparition des symptômes moteurs caractéristiques de cette pathologie (**Braak et al., 2005**). La L-DOPA est le médicament de choix utilisé pour le traitement symptomatique de la MP, et qui se transforme en DA dans le cerveau (**Buee et al., 2000**). Ce dernier pose un nouveau problème, celui d'effets indésirables méconnus jusqu'à peu.

Dans la MP, les addictions comportementales sont largement décrites dans le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) du patient parkinsonien. Ce syndrome est défini par une utilisation compulsive des médicaments dopaminergiques par le patient, au-delà des besoins justifiés par son état moteur ; et est responsable de nombreux troubles du comportement. En effet, la bibliographie révèle l'apparition de comportements d'addiction chez ces patients, due à la prise abusive de L-Dopa, telles que les addictions au jeu, à l'ingestion compulsive de nourriture, la consommation d'alcool, des dépenses accrues ou encore l'addiction au sexe chez ces patients (**Dodd et al., 2005**).

L'interprétation de ces troubles est difficile car certains auteurs les intègrent au spectre des troubles obsessionnels compulsifs, d'autres soulignent plutôt le lien avec un état hypomaniaque, d'autant qu'ils peuvent s'associer à une insomnie (**Defebvre et Vérin, 2006**).

Donc les problématiques posées dans notre étude sont les suivantes :

- La L-Dopa est-il le traitement responsable de l'addiction au sexe ?
- Quelle est le circuit cérébral touché par cette addiction ?
- A partir de quel dose et période de prise médicamenteuse on parle du comportement addictif ?

Afin de mieux situer ce travail, il est important de revenir sur les bases de la MP qui est le point de départ du premier chapitre rappel bibliographique. Dans le second chapitre, nous allons parler sur la méthodologie du travail et sur les résultats de notre recherche et leurs discussions, puis nous terminons par une conclusion.

CHAPITE I
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1- Généralité sur la maladie de parkinson (MP) :

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (**Aubignat et al., 2020**), dont les principales lésions cérébrales qui touche les systèmes monoaminergique (dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique), se situent dans les structures sous corticale et plus particulièrement dans la SN elle-même composé d'un ensemble de cellules pigmenté situent à la base du cerveau dans la partie supérieure de tronc cérébrale (**Agid et al., 1987**), responsable des troubles moteurs notamment la triade parkinsonienne : tremblement, rigidité et akinésie (**Cheng et al., 2010**).

I.1.1- Epidémiologie de la MP :

La MP a une fréquence de 1.5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (**Lees et al., 2009**). Dans la population générale des pays industrialisés, la prévalence de la MP est de 0.3% (**Breteler et al., 2006**) et de 6.3 millions de personnes dans le monde (**selon l'euro péen parkinson disease association -EPDA-**). Cette prévalence augmente avec l'âge. En effet, elle atteint, en moyenne, 1 à 2% chez les plus de 65 ans, et 4 à 5% chez les plus de 85 ans (**Dawson et al., 2000**). Selon les pays européens, on constate de grandes variations de la prévalence comme le montre le tableau I.

Ces variations de prévalence pourraient s'expliquer par des différences d'exposition à des facteurs environnementaux ainsi qu'à des susceptibilités génétiques différentes selon les populations (**Breteler et al., 2006**).

Tableau I : Résultats d'un méta-analyse d'une étude épidémiologique européenne sur la MP (Barbara et al., 2015).

Caractéristiques épidémiologiques.	Détails
Âge moyen d'apparition, ans.	65
Hommes /Femmes.	1.5/1
Incidence, pour 1000 personnes-années :	
• Patients âgés de 55 à 65 ans.	0.3
• Patients ≥ 85 ans.	4.4
Prévalence, % :	
• Population totale.	0.3
• Patients ≥ 60 ans.	1
Idiopathique / héréditaire, %.	90/10
Espérance de vie.	Varie avec l'âge d'apparition et la survenue de la démence.
Sous-groupes cliniques, % :	
• Tremblement dominant.	8
• Akinétique-rigide.	26
• Mixte.	66
Facteurs de protection de la MP.	Tabagisme, consommation élevée de café.
Facteurs de risque de la MP.	Antécédents familiaux de MP, exposition aux pesticides, traumatisme crânien, constipation.

I.1.2- Etiopathogénie de la MP :

Les causes exactes de la dégénérescence neurale sont incertaines, mais l'âge reste le principal facteur de risque (Derkinderen, 2019).

La dégénérescence serait favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux, il existe une susceptibilité génétique à la MP, avec environ 5 à 10% de formes génétiques liées à des mutations affectant des gènes spécifique (Defebvre et al., 2010). Certains ont été identifiée comme l' α -synucléine, le gène LRRK-2 (leucine-Rich Repeat kinase 2) ou encore le gène de la β -glucocérébrosidase (GBA). Ces mutations sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de Lewy (Defebvre et al., 2010).

Le facteur environnemental a été proposé suite au lien trouvé avec l'utilisation de certains pesticides ayant une action neurotoxique directe, ou l'exposition à certain solvants organique ou métaux lourds (Cambier *et al.*, 2008).

I.1.3- Physiopathologie de la MP :

La MP dérive de la dégénérescence des neurones produisant la DA, ou les neurones dopaminergique notamment de la voie nigrostriatale (Derkinderen, 2019). La Substantia Nigra ou Substance Noire (SN), plus sombre que les autres régions cérébrales à la section autopsique du cerveau, présente une partie des ganglions de la base (autrement appelée noyaux gris centraux); une collection des régions cérébrales qui contrôlent le mouvement par l'intermédiaire de leur connexion avec le cortex moteur (Agid *et al.*, 1987) (voir figure 01).

Les noyaux gris centraux sont principalement constitués de 4 noyaux cérébraux : le striatum, le globus pallidus (GP), le noyau sous-thalamique (NST) et la SN (Yelnik, 2002), ces derniers ont un rôle dans le contrôle moteur, l'apprentissage, et l'adaptation à l'environnement (Defebvre et Vérin, 2007). Dans la MP, la SN disparaissent progressivement.

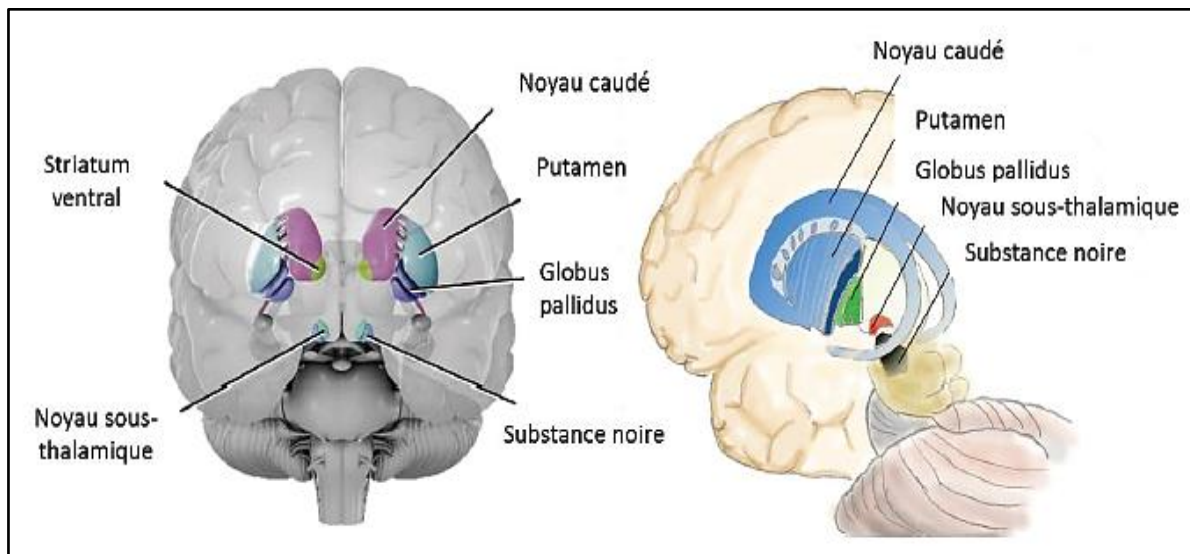


Figure 01 : Anatomie des noyaux gris centraux (Martinez, 2019).

Sous le microscope, les corps de Lewy (CL) qui sont des inclusions éosinophiliques remplies par la protéine α -synucléine, sont présents dans les neurones affectés la substance noire juste avant sa mort ((Derkinderen, 2019) (voir figure 02).

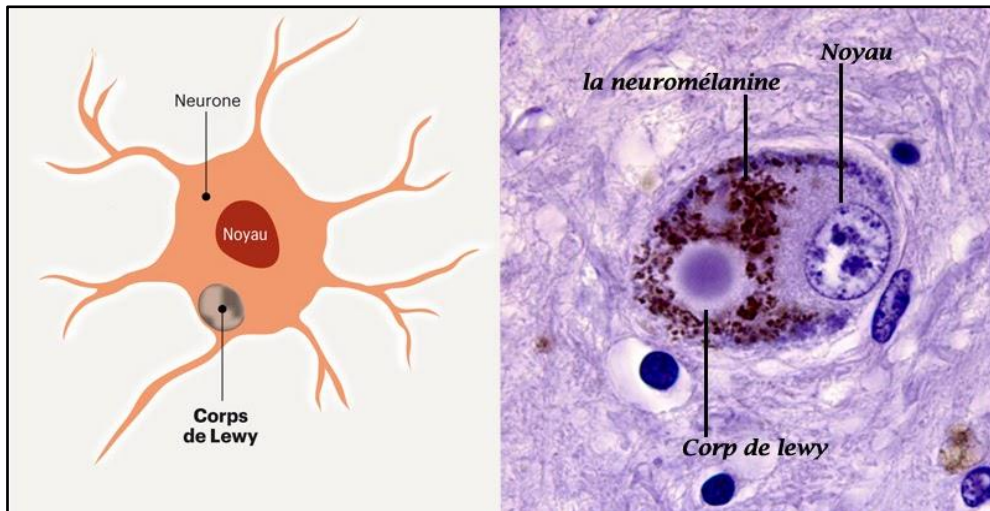


Figure 02 : Corps de LEWY dans un neurone dopaminergique (Annoni et *al.*, 2015).

La fonction de l' α -synucléine est inconnue, ainsi que l'importance des corps de Lewy, et ils sont tous les deux présents dans d'autres maladies, comme la démence à CL et l'atrophie multi-systémique (Derkinderen, 2019).

Le locus niger est, en effet, altéré dans tous les cas de façon bilatérale et grossièrement symétrique avec, dès l'examen macroscopique, une pâleur de cette formation (Rondo, 1976) (voir figure 03).

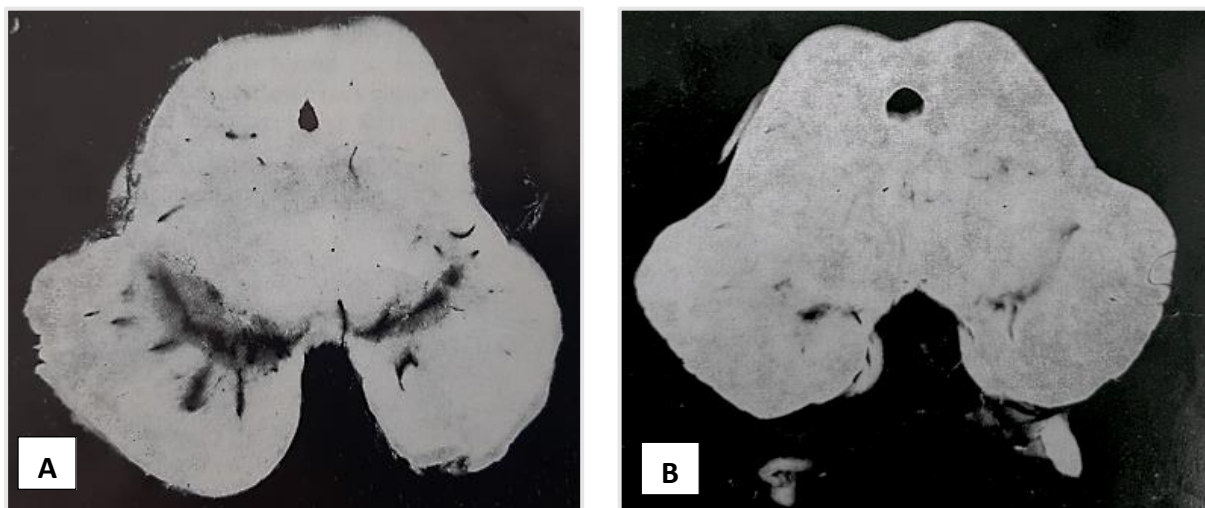


Figure 03 : Aspect macroscopique de pédoncule cérébral en coupe horizontale (Laboratoire Charles Foix, Pr Raymond Escourolle).

- a. Locus niger normal.
- b. Dépigmentation de locus niger (maladie de parkinson).

La SN est en fait dissociée en deux parties :

- La pars reticulata : reçoit des signaux d'une partie des GB, appelée le striatum, qui est un terme pour le caudé et le putamen ensemble, et envoie des messages au thalamus les neurones riches en neurotransmetteurs GABA (**Derkinderen, 2019**).
- Compacta pars : c'est la partie antérieure de la SN dans la MP. Le compacta pars envoie des messages au striatum par les neurones riches en DA formant la voie nigrostriatale, ce qui contribue à stimuler le cortex cérébral (**Derkinderen, 2019**).

Les NGC ont une organisation structurelle et fonctionnelle complexe, selon des liens d'activation ou d'inhibition, le tout réalisant des boucles fronto-sous-corticales avec donc un lien au niveau du cortex. On considère que les boucles fronto-sous-corticales ont un pôle d'entrée, soit le striatum soit le noyau sous thalamique, ainsi qu'un pôle de sortie caractérisé par le GPi ou la SNr, et entre ces deux pôles, il existe trois principaux circuits de traitement de l'information. En effet, il existe une voie hyper directe (trans-subthalamique), une voie directe (trans-striatales) et une voie indirecte (trans-subthalamique indirecte, transmission striato-pallido-subthalamique). La MP se traduit par une destruction progressive des neurones dopaminergiques dans la SNc (**Defebvre et Vérin, 2007**) (voir figure 04).

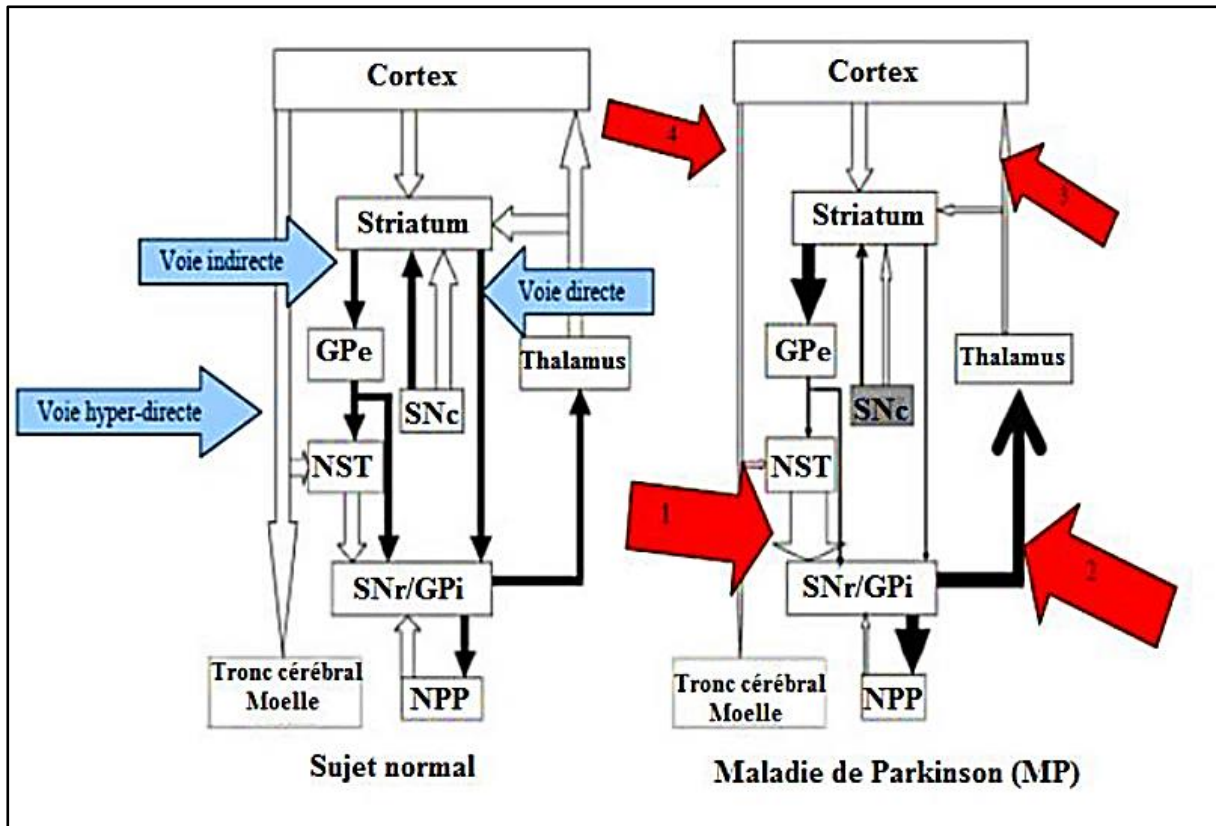


Figure 4 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base en situation normale et pathologique (Defebvre, 2007).

Gpe : globus pallidus externe, Gpi : globus pallidus interne, STN : noyau sous-thalamique ; SNr : substance noire pars reticulata, SNc : substance noire pars compacta, NPP : noyau pédonculo-potin.

La MP se traduit par une destruction progressive des neurones dopaminergiques dans la SNc (Defebvre et Vérin, 2007). Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc induira une hyper activité des neurones (glutamatergique) du NST (1) qui induira à son tour une hyper activité du Gpi (2) qui sera à l'origine d'une inhibition de l'activité thalamique (3) et donc par phénomène de causalité une hypo activation des aires motrice corticales (4) (Sayad, 2016).

Plusieurs études (Mitchell et al., 1986) suggèrent que la diminution de DA dans la MP a pour conséquence finale une augmentation de l'activité inhibitrice de l'efférence des ganglions de la base vers le thalamus. L'activité du pallidum interne et celle de la SNr qui sont GABAergique, serait ainsi augmenté.

L'ensemble des dysfonctionnements de ce circuit semble, de manière simplifiée, expliquer la symptomatologie parkinsonienne (Defebvre et Vérin, 2007 ; Vérin, 2007 ; Dujardin et Defebvre, 2007).

I.1.4- Symptomatologie de la MP :

I.1.4.1- Les signes cliniques moteurs :

Le diagnostic de la MP repose sur l'existence de trois manifestations élémentaires : Bradykinésie, rigidité et tremblements de repos.

Certains auteurs ajoutent l'instabilité posturale sévère, les perturbations de la statique ou le *freezing* de la marche sont aussi sous-tendus par des mécanismes non dopaminergiques. (Grabli, 2017).

Avant d'aborder les trois principaux symptômes moteurs, il est important de mentionner que l'apparition de ces symptômes et leur intensité ne sera pas la même pour tous les patients c'est une maladie progressive et chronique qui évolue de manière lente sur une longue durée (Grabli, 2017).

- **Bradykinésie** : correspond à une lenteur dans la mise en œuvre et coordination des mouvements volontaires et automatiques (Belon, 2020). Elle s'accompagne d'akinésie qui est l'absence totale des mouvements et l'hypo kinésie qui correspond à une diminution des mouvements (Hallett, 2011).
- **L'hypertonie (rigidité musculaire)** : est dite « en roue dentée », est liée à une augmentation du tonus musculaire en absence de toute contraction volontaire. Elle affecte tous les muscles avec une prédominance pour les muscles fléchisseurs (Delwaide et al., 1986).
- **Tremblements de repos** : c'est le premier symptôme chez les personnes atteintes de cette affection, il s'agit d'un tremblement lent et régulier qui apparait de manière asymétrique au début de la maladie (Stanley-jones, 1956), ce phénomène est notamment observé lorsque les jambes et les bras sont au repos et peuvent être aggravé dans des situations de stress ou la fatigue et disparaissent lors des mouvements volontaires ou pendant le sommeil. Dans la plupart des cas ces tremblements sont remarqués d'un seul côté du corps (uni latéral) surtout pour la main et le pied, avec la progression de la maladie le tremblement s'est diffusé dans tous les membres du corps (deviendra bilatéral) (Belon, 2020). Ce tremblement ne touche pas l'ensemble des

patients parkinsoniens (**Cambier, 1972 ; Harrison, 1992 ; Godeau, 1996 ; Rodrigueroroz et al., 2009**).

I.1.4.2- Les signes cliniques non moteurs :

Il existe de nombreuses symptomatologies non-motrice qui se développerai fréquemment plusieurs années avant le diagnostic et qui ne sont pas liée au mouvement elle pourrait être le reflet de la dégénérescence neurale dans les stades avancés de la maladie, la sévérité des SNM peut s'accroître avec l'évolution de la maladie (**Aubignat et al., 2020**).

On observe, par exemple, les troubles psycho-cognitifs, des perturbations comportementales et psychiatriques (**Ball, 1882**), on retrouve aussi des troubles du sommeil (insomnie) et des troubles du système nerveux autonome (**Chaudhuri et Schapira, 2009**), De plus, un dysfonctionnement olfactif et digestifs (constipation) et les troubles génito-urinaires (Nycturie, urgence, pollakiurie, incontinence urinaire, troubles d'érection...) sont également très fréquents.

Enfin, 30 à 50 % des parkinsoniens développent un anxiodépressifs et des troubles du contrôle des impulsions et les conduites addictives chez 14 à 39% des cas (**Aubignat et al., 2020**).

I.1.5- Diagnostic :

En effet, le diagnostic de la MP est avant tout clinique ; il repose sur une anamnèse et un examen clinique ciblés sur les troubles moteurs que présentent ces patients. Le clinicien examine tout d'abord la présence de symptômes cardinaux de la maladie : le tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie, ainsi que l'instabilité posturale (**Derkinderen, 2019**).

Le clinicien se doit également de penser à certains signes apparaissant très précocement dans le cours de la maladie, particulièrement la diminution de l'odorat. En effet, il est maintenant démontré statistiquement qu'une grande proportion de patients parkinsoniens présente, dans les stades initiaux de la maladie, une légère baisse de l'olfaction. Cette découverte a fait de l'olfactométrie un test aujourd'hui couramment utilisé dans le diagnostic de la MP (**Eger et al., 2009**).

Les instabilités posturales ainsi que les déformations structurales font partie des signes cardinaux de la maladie mais ne surviennent que plus tard dans l'évolution de la maladie et restent peu spécifiques, rendant ces signes peu utiles dans le diagnostic précoce de la MP (**Nutt**

et *al.*, 2005). Une fois cette première étape est franchie, le clinicien doit alors conforter son diagnostic par un bilan sanguin à la recherche de problèmes : Neuroleptiques, antiémétiques, anti-vertigineux, hypnotiques et antihistaminiques H1 (Danziger et *al.*, 2006).

I.1.6- Stratégies thérapeutique :

I.1.6.1- Traitement pharmacologique (La Dopathérapie) :

A ce jour, il existe deux grandes classes de médicaments utilisés pour traiter les personnes atteintes de la MP : les médicaments visant à combler le déficit en DA (voir figure 05).

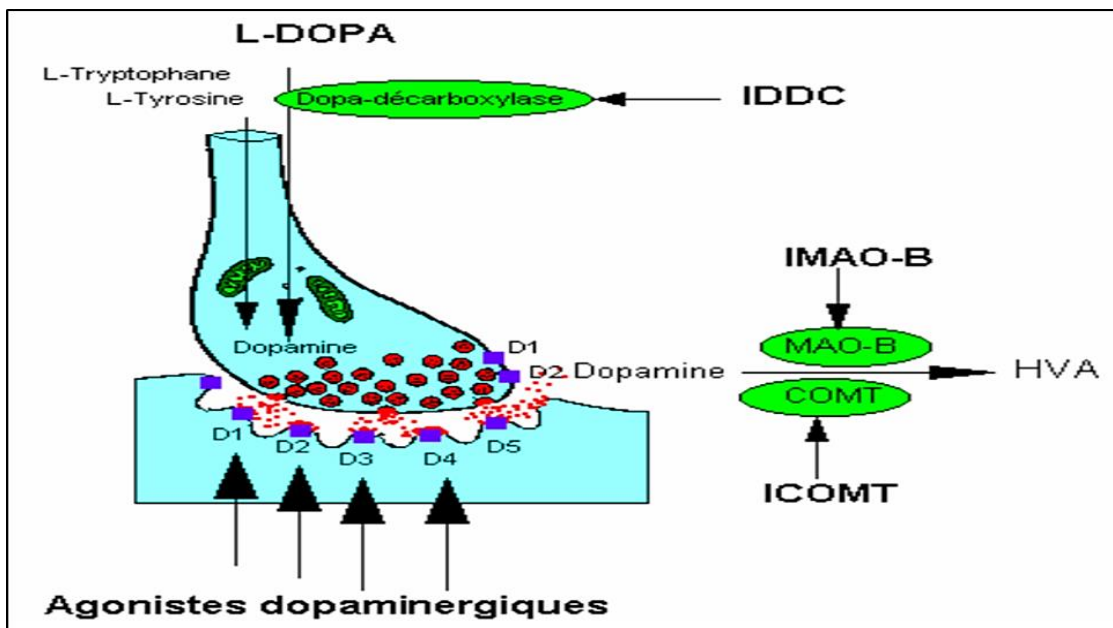


Figure 05 : Les sites d’action des principaux médicaments antiparkinsoniens (Cavorzin et *al.*, 1999).

a) La Lévodopa

(Dihydroxyphenylalanine ou L-Dopa) précurseur de la DA et qui est transformée en DA dans les terminaisons nerveuses de la substance noire et décarboxylé en DA (voir figure 06).

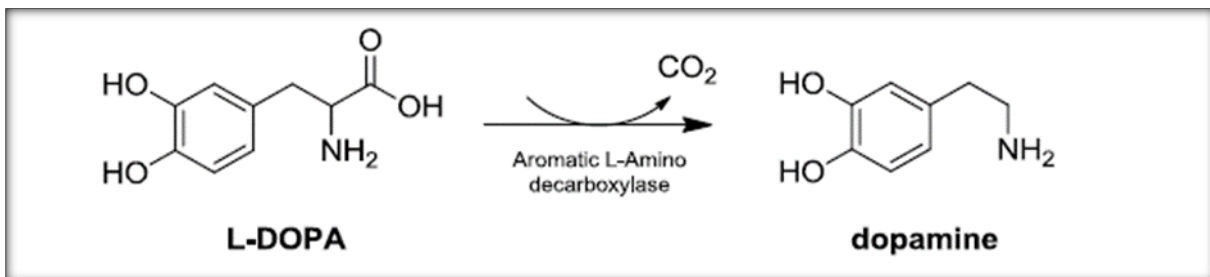


Figure 06 : Métabolisation de la L-dopa en DA (Martinez, 2019).

La L-Dopa administrer par voies orale, par elle-même est dénué de toute activité pharmacologique. En revanche elle est capable de passer la BEH contrairement à la DA qui est moins lipophile (**Bouchrit, 2013**).

La L-Dopa est généralement administrée par voie orale il y'a une partie qui est transformé en DA par dopa-décarboxylase dans la périphérie, donc l'administration des inhibiteurs de dopa-décarboxylase (Benséraside, carbidopa) est nécessaire pour augmenter la biodisponibilité de L-Dopa (**Contin et al., 1998**).

La L-Dopa, même lorsqu'elle est associée aux inhibiteurs de la dopa-décarboxylase, à une demi-vie qui est relativement courte de 1 à 3 heures, en général, il faut prendre au moins trois administrations par jour de L-Dopa. Elle est absorbée par transport actif dans le jéjunum en 30 à 120 Minutes et éliminé par voie rénale à 80% (**Zagnoli et al., 2006**).

Une particularité pharmacologique ; la L-Dopa au niveau du tube digestif et également pour franchir la BHE utilisent des transporteurs qui sont des acides aminés aromatiques, donc quand on prend la L-Dopa par voie orale il faut éviter que ce soit en même temps qu'un repas qui contient des protéines (en dehors d'un repas) afin d'avoir une résorption digestif optimale (**Poyer, 2016**).

Il s'agit du médicament le plus puissant pour l'amélioration des troubles moteurs et peut rester efficace tout au long de la maladie, avec cependant la nécessité d'augmenter sensiblement les doses au fil de son évolution. Lorsque qu'elle est utilisée seule, 70 % de la L-Dopa est dégradée par la Dopa-décarboxylase périphérique, avant le passage de la BHE et induit de nombreux effets secondaires périphériques. C'est pourquoi, elle est toujours prescrite en association avec des inhibiteurs de la Dopa-décarboxylase périphérique, afin de limiter sa dégradation dans le système nerveux périphérique et d'augmenter l'efficacité du traitement (**Zagnoli et al., 2006**).

Le tableau II les inconvénients de la L-Dopa. Comme pour tous les médicaments antiparkinsoniens, les effets secondaires psychiatriques sont plus fréquents à doses élevées et chez les patients plus âgés.

Tableau II : Inconvénients de la L-Dopa (Maertens, 2009).

Inconvénient
*Fluctuations motrices
*Dyskinésies.
*Troubles neuropsychiatriques, confusion.
*Sédation.
*Inefficace sur les symptômes non dopaminergiques : freezing, instabilité posturale, dysautonomie, démence.

- Les inhibiteurs de la dégradation de la DA :

Deux enzymes interviennent dans l'espace synaptique pour inactiver la DA : la COMT et la MAO (voir Figure 07). Certains inhibiteurs de ces enzymes sont prescrits pour traiter les personnes atteintes de la MP, empêchant ainsi la dégradation de la L-dopa et/ou de la DA synthétisée par le cerveau (Martinez, 2019). On en distingue deux sortes :

- les inhibiteurs de la COMT ou ICOMT, ex : Tolcapone et Entacapone.
- les inhibiteurs de la MAO-B ou IMAO-B, ex : Sélégiline et Rasagiline.

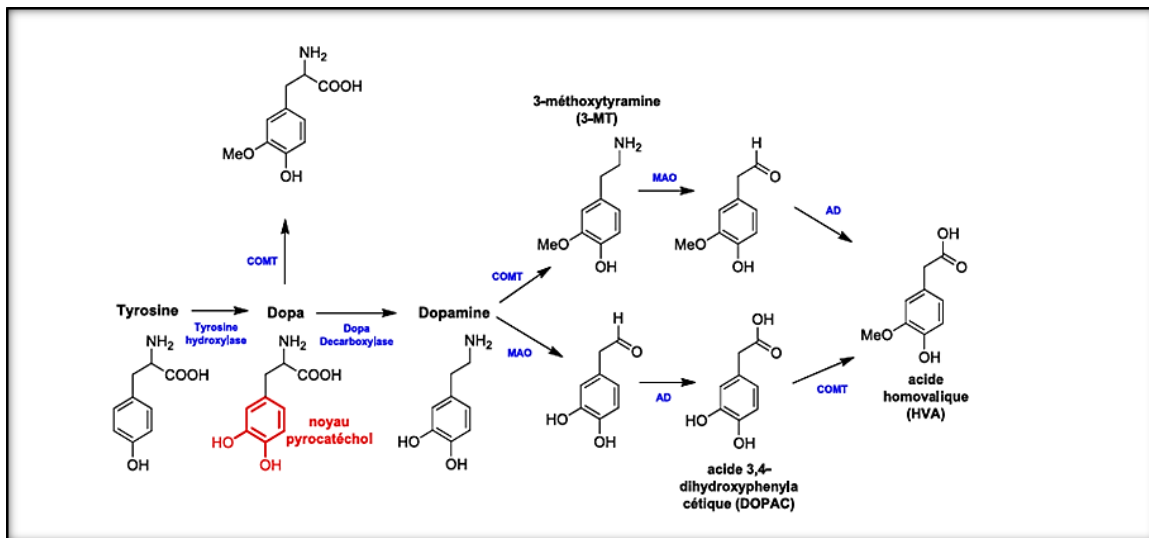


Figure 07 : Biosynthèse et catabolisme de la DA (Martinez, 2019).

b) Les agonistes dopaminergiques :

Un agoniste est une molécule capable de se fixer sur un récepteur membranaire, mimant ainsi l'effet de son ligand endogène. Les agonistes dopaminergiques (voir figure 05) miment

l'effet de la DA au niveau de la synapse en agissant directement sur les récepteurs post-synaptiques à DA. Ils ont toutefois un effet plus modéré sur la motricité que la DA elle-même (ex : Apomorphine, Bromocriptine et Piribédil) (Gray et al., 2014).

Tous les agonistes dopaminergiques ont en commun certains effets secondaires parfois difficiles à gérer, et dont la fréquence et la gravité augmentent avec l'âge : hallucinations, bouffées délirantes, hypotension orthostatique, œdèmes. C'est pourquoi leur utilisation est rarement recommandée après 70 ans (Gray et al., 2014). D'autres manifestations indésirables spectaculaires surviennent plus volontiers chez les patients jeunes utilisant souvent des doses massives d'agonistes : addiction au sexe, addiction au jeu, achats compulsifs ou boulimie. Les avantages et inconvénients des agonistes dopaminergiques sont repris dans le tableau III.

Tableau III : Avantages et inconvénients des agonistes dopaminergiques (Maertens, 2009).

Avantages	Inconvénients
*Effets antiparkinsoniens en monothérapie ou associés à la L-Dopa.	*effets secondaire digestifs, hypotension.
*Réduisent le risque de développer des fluctuations motrices.	*effets secondaire psychiatriques.
*Ne sont pas métabolisés par voie oxydative.	*somnolence diurne.
*Effet d'épargne de la L-Dopa.	*Agonistes ergotés : fibrose pulmonaire, valvulaire.
*Possible effets neuroprotecteurs.	*œdème des chevilles et prise de poids.
	*sans effet sur les symptômes non dopaminergiques.

c) Les antagonistes :

Un antagoniste est une molécule capable d'interagir avec un récepteur membranaire en empêchant la fixation de son ligand endogène. Certains antagonistes utilisés dans le traitement de la MP bloquent les récepteurs de deux autres neurotransmetteurs également déréglés dans le cerveau des malades parkinsoniens : l'acétylcholine et le glutamate. La Trihexyphénidyle et le Parkinane bloquent les récepteurs de l'acétylcholine et possèdent par ce biais une efficacité modérée sur les signes moteurs de la maladie. Le Mantadix, quant à lui, bloque les récepteurs du glutamate (Klein et al., 2019).

I.1.6.2- La neurostimulation (la stimulation cérébrale profonde) :

Il a été développé par le scientifique **Louis Bin Obaid** (un médecin et chercheur français) en 1985. La stimulation thalamique et sous-thalamique est une technique chirurgicale utilisée pour traiter les stades avancés de la MP où il y a des dyskinésies et des fluctuations d'efficacité pharmacothérapie. Ce caractère invalidant peut être liée soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrice de la Dopathérapie (**Defebvre et Vérin, 2006**).

I.1.6.3- La thérapie génique dans la MP :

Selon la nature chronique et progressive de la MP, une libération continue de facteurs améliorant la capacité de survie et de sécrétion des neurones dopaminergiques via une thérapie génique pourraient continuer un moyen de ralentir significativement la progression de la maladie.

L'expression durable du gène GDNF via des adénovirus (AD), des virus associés aux adénovirus (AAV) ou via des lentivirus (LV) a été évalué et développé dans des modèles animaux de la MP depuis une dizaine d'année. Comme pour toutes thérapie génique, le paramètre clé de l'utilisation de vecteurs viraux est la sécurité d'emploi comprenant une faible toxicité, une stabilité génétique et une faible immunogénicité (**Deierborg et al., 2008**).

Malgré les résultats encourageants dans les modèles animaux, les essais cliniques de thérapie génique pour le GDNF n'ont pas débuté. Cependant, des essais cliniques utilisant le GDNF, mais administré par d'autres moyens sont actuellement en cours, mais elle peut avoir pour conséquences des effets délétères, l'un des problèmes est l'incapacité de contrôler le nombre de gène insérés dans le génome cellulaire et donc la quantité de protéine exprimé. Ce problème peut être évité en utilisant un lentivirus contenant un promoteur qui up-régule la réponse thérapeutique en fonction de la progression de la pathologie (**Lu et al., 2005**).

Les essais cliniques utilisant le GDNF on fait suite aux résultats obtenus chez des primates non-humains parkinsoniens notamment après une administration continue de GDNF dans les ventricules conduisant à une réversion des symptômes. Le premier essai clinique a été réalisé chez des patients parkinsoniens par injection en bolus du GDNF dans les ventricules. Les résultats de ces essais ont été négatifs (**Mandel et al., 1997**). Dans un autre essai le GDNF a été administré en continu à l'aide d'une pompe et d'un cathéter directement dans le putamen sur une période de 3 ans. Cet essai a montré que l'utilisation du GDNF était sûre, et permettait

une diminution des symptômes parkinsoniens et une augmentation du taux de neurones DAergique. D'autres essais ont confirmé ces résultats. Cependant le mode d'administration via une pompe et un cathéter est complexe et les concentrations de GDNF devaient être très élevées. Un autre essai clinique avec un système d'administration locale diffère et pour des doses de GDNF plus faibles, n'a pas mis en évidence d'effets bénéfiques (**Behrstock et al., 2006**).

I.2- La neurotransmission dopaminergique :

I.2.1- Définition de la DA :

La DA est un neurotransmetteur monoamine qui fait partie de la famille des catécholamines, au même titre que l'adrénaline et la noradrénaline. La DA est un modulateur critique de la motricité, l'apprentissage, la prise de décision, la mémoire spatiale, la motivation, la recherche de récompense, les comportements dirigés vers un but, ... (**Carlson, 1959 ; Oades, 1987 ; Wise et al., 1987 ; Berridge and Robinson, 1998 ; Klein et al., 2019**).

I.2.2- Synthèse et métabolisme :

La DA résulte d'une synthèse en deux étapes : la première étape de la synthèse des catécholamines est la catalyse par la tyrosine hydroxylase qui va transformer la tyrosine en (L)-3,4dihydroxyphénylalanine (L-DOPA). Celle-ci va ensuite être décarboxylée en DA par la dopa-décarboxylase après avoir été synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, la DA est chargée dans les vésicules synaptiques, qui vont libérer leur contenu dans la fente synaptique par exocytose.

L'action de la DA prend fin de plusieurs manières : 1) par recapture au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques ou par les cellules gliales en se fixant au transporteur de la DA (DAT) ; 2) par dégradation dans le milieu extracellulaire, via deux principales enzymes, la catéchol O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO), qui vont la métaboliser suivant différents processus en acide dihydroxyphénylacétique ou en acide homovanillique respectivement (**Westerink et Spaan, 1982 ; Klein et al., 2019**). La figure 08 illustre la synthèse et le métabolisme de la DA.

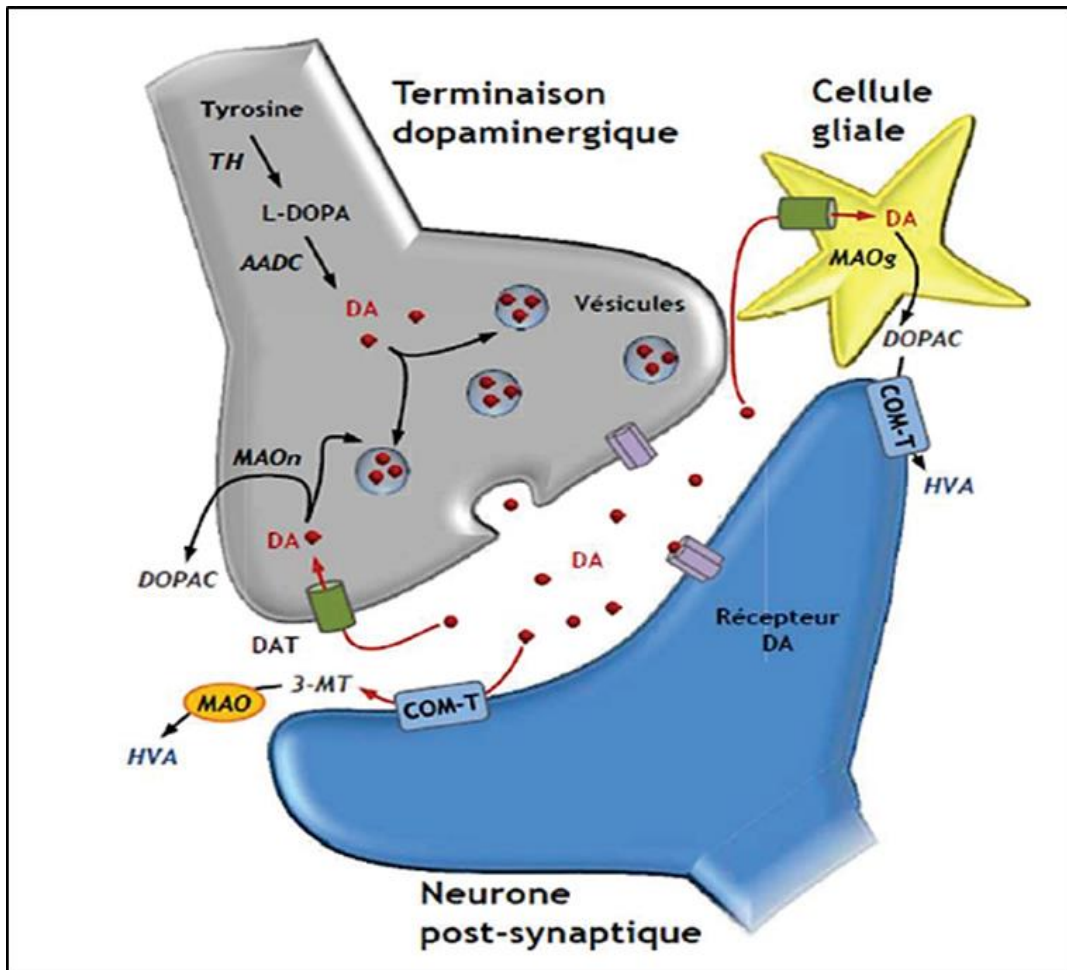


Figure 08 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique (Westerink et Spaan, 1982 ; Klein et *al.*, 2019).

3-MT : 3-méthoxytyramine ; COM-T : catéchol-o-méthyltransférase ; DA : Dopamine ; DDC : dopamine décarboxylase ; DOPA : dihydrophénylalanine ; DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique ; HVA : acide homovanillique ; MAO : monoamine oxydase gliale ; TH : tyrosine hydroxylase.

I.2.3- Les récepteurs dopaminergique :

La DA agit sur les récepteurs couplés à la protéine G et il y a au moins 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques peuvent être classés en deux grandes familles ; la famille D1 (D1 et D5) et la famille D2 (D2, D3 et D4), Leurs caractéristiques sont rappelées dans le tableau suivant :

Tableau IV : Caractéristique des récepteurs dopaminergiques (**Baufreton et al., 2003**).

	D1	D5	D2	D3	D4
Action	Activation du neurone qui les porte.		Inhibition du neurone qui les porte.		
Localisation cellulaire	Post synaptique.		Pré et post synaptiques.		
Localisation centrale.	-Noyau caudé. -Putamen. -Noyau accumbens. -Tubercules olfactifs. -Périphérie.	- Hippocampe. -hypothalamus.	-Noyau caudé. -putamen. -noyau accumbens. -tubercules olfactifs.	-Hots de Calleja. - noyau accumbens.	-amygdale. -cortex frontal. -hippocampe. -cœur.

La famille D1 est des récepteurs couplés positivement avec la protéine G, capable d’activer l’adénylate cyclase et permettre l’accumulation d’AMPc. Ceci permet l’activation de la protéine kinase AMPc dépendante (PKA), qui pourra, entre autres, phosphoryler des canaux potassiques et moduler l’activité électrique des neurones. Ainsi, l’activation de la PKA par la signalisation D1-like dépendante va diminuer la conductance potassique et entraîner ainsi une dépolarisation du neurone (**Baufreton et al., 2003**). Alors que la famille D2 entraîne l’inactivation de la PKA par la signalisation D2-like dépendante ce qui va augmenter la conductance potassique et entraîner ainsi une hyperpolarisation du neurone (**Baufreton et al., 2003**).

I.2.4- Les voies dopaminergiques :

La DA est retrouvée au niveau du SNC dans ce qu’on appelle les vois dopaminergiques qui sont des faisceaux (un ensemble de neurones qui relie différente structure du cerveau) en nombre de quatre :

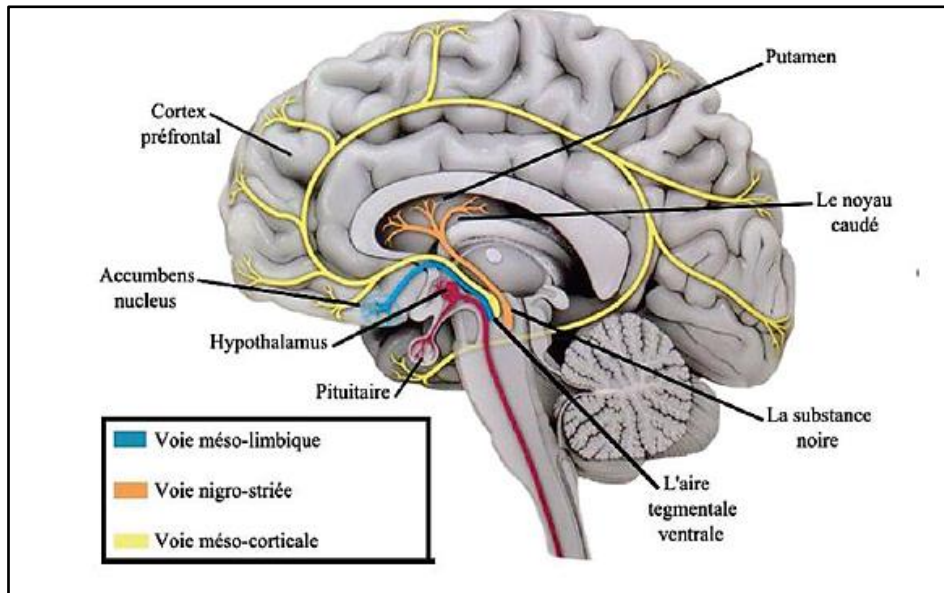


Figure 09 : Représentation schématique des voies de projections dopaminergiques (**Hikosaka et al., 2002**).

- La voie nigro striée : provient de SNc (A9) et diverge principalement vers le striatum dorsal, c'est-à-dire vers le noyau caudé et le putamen. Ainsi, la voie de projection de la DA agit sur les régions linéaires impliquées dans l'intégration sensorielle du contrôle moteur (**DeLong et al., 1984**) et l'apprentissage de l'automatisation de l'action (**Hikosaka et al., 2002**).
- La voie mésolimbique : est constituée de projections ATV (A10) vers le striatum ventral, l'amygdale et le cortex cingulaire principalement.
- La voie cortico-limbique : se compose des projections de l'ATV projetant majoritairement sur les cortex préfrontaux et associatifs.

L'Ensemble, de ces deux dernières voies forment la voie méso cortico limbique intermédiaire qui opère sur des régions des noyaux gris centraux et du cortex connus pour leurs effets dans les mécanismes sous-jacents à la récompense ainsi que dans la motivation, qu'elle soit dirigée vers l'approche des stimuli de l'appétit ou la prévention des stimuli (**Pessiglione et al., 2005 ; Saga et al., 2018**).

I.2.5- Rôle physiologique de la DA :

La DA libérée par la SNc tient un rôle très important dans la régulation et la modulation de comportement surtout tout ce qui est motivation, sensation de plaisir et le système de récompense (**Ljungberg et al., 1992**), la régulation de certaines hormones de l'hypophyse, la thermorégulation, la mémoire et le plaisir (**Schultz, 1997**). A l'état physiologique, la DA permet

de réguler l'acte moteur mais aussi les cycles veille/sommeil et les dimensions temporelles (**Matell et Meck, 2000**), elle joue également un rôle majeur dans le contrôle des fonctions motrices et au niveau périphérique on la retrouve surtout sur le plan cardiovasculaire. Ainsi, des déficits de représentations spatiales et temporelles, des pathologies compulsives et d'addiction (**Smith et Kieval, 2000 ; Smith et Villalba, 2008**).

I.2.6- Rôle de la DA dans la fertilité :

Après des recherches approfondies, **Macleod** a proposé que la DA puisse être libérée dans le système porte de l'hypophyse, et agissant ainsi comme une hormone hypothalamique (par opposition à son rôle de neurotransmetteur dans autres systèmes) (**Macleod et al., 1970**).

Il a démontré que les agonistes dopaminergiques étaient efficaces pour supprimer la sécrétion de prolactine *in vivo*, et peut-être plus important encore, que la DA pourrait inhiber la sécrétion de prolactine des glandes pituitaires isolées (**Macleod et al., 1970**) et puis la DA a ensuite été détecté dans le sang porte pituitaire (**Kamberi et al., 1970**), ainsi que d'autres chercheurs ont trouvé que les variations des niveaux de DA dans le sang portent ce qui explique les changements dans la sécrétion de prolactine dans divers conditions physiologiques (**Ben-Jonathan et al., 1977 ; Gibbs et Neill 1978 ; Greef et Neill 1979**).

Une autre recherche n'a identifié que les récepteurs de la DA dans les cellules lactotrope au niveau des glandes pituitaires antérieure (**Mansour et al., 1990**). Cependant ; l'observation des souris dépourvus du récepteur de la DA D2 sont hyperprolactinémies (**Kelly et al., 1997, Saiardi et al., 1997**) ce qui démontre clairement le rôle essentiel de la DA dans la suppression endogène de la sécrétion de prolactine. Ainsi que les neurones dopaminergiques qui contrôlent la sécrétion de prolactine sont localisé dans le noyau arqué de l'hypothalamus (**Freeman et al., 2000**) (voir figure 10).

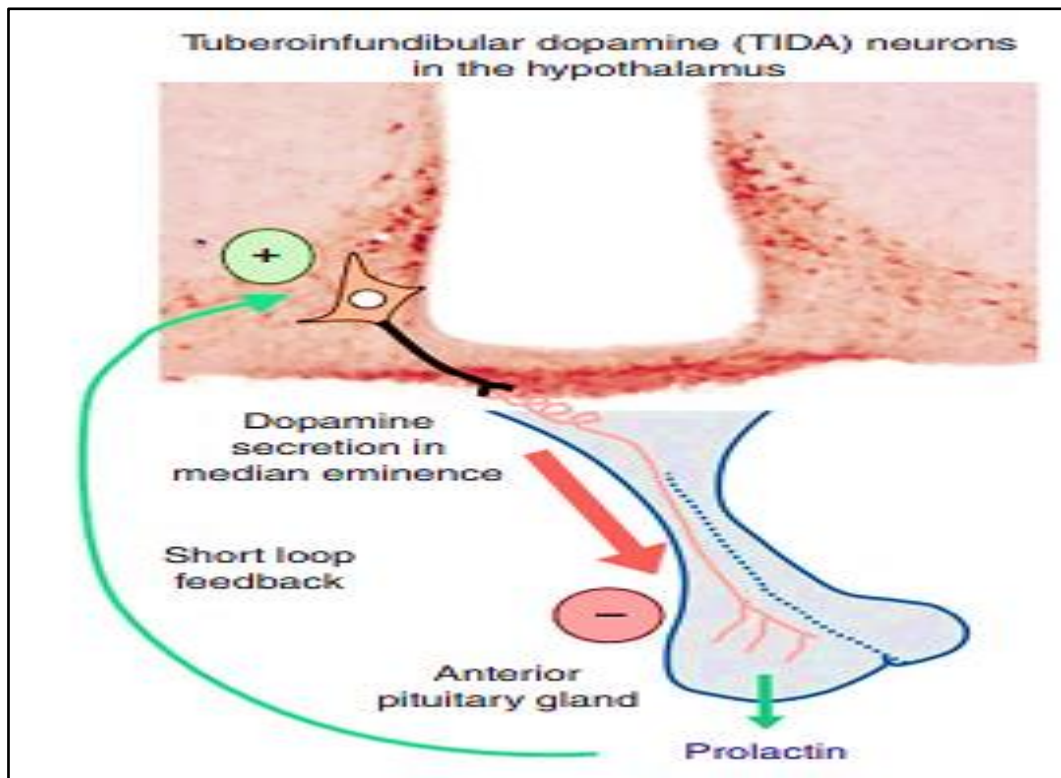


Figure 10 : Représentation schématique de la régulation neuroendocrinienne de la sécrétion de prolactine (grattan *et al.*, 2016).

La libération de prolactine hypophysaire antérieure est inhibée par DA provenant des neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaire dont les corps cellulaires se trouvent dans l'arc noyau de l'hypothalamus, avec des axones se projetant vers la couche externe de l'éminence médiane (Société d'Endocrine, 2012).

I.3- Les troubles du comportement dans la MP :

La Dopa thérapie dans la MP peuvent être associée à des troubles psycho-comportementaux, elle peut aller d'un état dépressif, anxieux et apathique à un état des addictions comportementales (Evans et Lees, 2004 ; Potenza *et al.*, 2007 ; Borg et Bayreuther, 2008). Des perturbations du système dopaminergique sont à l'origine de la MP et ont également été observées ou présumées dans des maladies psychiatriques telles que la schizophrénie, le désordre de l'hyperactivité et du déficit d'attention ainsi que la dépendance aux drogues.

Les troubles psychiques de la MP peuvent être classés en deux catégories opposées : « l'hypo dopaminergiques », qui sont associées à une fonction dopaminergique diminuée et « l'hyper dopaminergiques » s'ils sont liées à l'effet thérapeutique excessif de la DA.

I.3.1- Fonctionnement hypo-dopaminergique :

Les comportements hypo-dopaminergique qui sont en revanche améliorés par un traitement dopaminergique, que ce soit chez un patient parkinsonien de novo, chez un patient qui a développé des fluctuations motrices accompagnées de symptômes thymiques ou comportementaux ou encore chez un patient sous-dose (**Ardouin et al., 2009**).

- **Dépression** : Elle affecte environ 30 à 50% des patients atteints de la maladie de Parkinson et est une condition caractérisée par l'humeur maussade, la tristesse et le désespoir avec parfois des sentiments de culpabilité et de vide (**selon MDS, 2018**). La dépression est interprétée comme une réponse au handicap, plusieurs facteurs contributifs ont été identifiés : début précoce de la maladie, forme non motrice (akinésie) et utilisation précoce de la L-dopa. Les aspects physiopathologiques de la dépression dans la MP semblent complexes et comprennent probablement des anomalies neurochimiques, une dégénérescence dopaminergique et des circuits sérotoninergiques et noradrénergiques (**Schrag, 2006 ; Aaresland et al., 2009 ; Defebvere, 2009 ; Benoit et Robert, 2011 ; Kostic et Filippi, 2011**).
- **Anxiété** : C'est une sensation de nervosité, d'inquiétude, de tension et d'inconfort. Les patients anxieux peuvent ressentir de la peur ou développer des crises de paniques (**MDS, 2018**). L'anxiété a été interprétée comme un symptôme de la dépression parkinsonien. Cependant, il peut se manifester indépendamment même s'il existe une forte corrélation entre elles. L'anxiété, comme la dépression, peut être un symptôme précoce de la MP. Une association a été montrée avec la carence dopaminergique et noradrénergique (**Ardouin et al., 2009**). L'anxiété sociale dans la MP peut être liée à un dysfonctionnement de la DA par une augmentation de l'intensité de la transmission de la DA dans les putamen gauche et droit et dans le noyau caudé gauche. De plus, les symptômes d'anxiété semblent préférentiellement associés à un dysfonctionnement du lobe gauche (**Moriyama et al., 2011**).
- **Apathie** : est le manque d'intérêt, d'enthousiasme ou d'impulsion pour mener des activités ou être avec d'autres personnes, cela peut être considéré comme une maladie de la volonté (concept psychologique), mais il est également considéré comme une maladie de contrôle (**Levy et Dubois, 2006 ; Ajade et al., 1984**). L'apathie dans la MP est en partie attribuée à la dénervation dopaminergique et semble répondre au traitement dopaminergique (**Remy et al., 2005 ; Cherinky et al., 2008**).

I.3.2 -Le fonctionnement hyperdopaminergique :

Les comportements hyper dopaminergiques qui surviennent toujours en association avec le traitement dopaminergiques, sont considérés comme un effet secondaire fréquent du ce traitement (**Pagonabarraga et al., 2015 ; Sierra et al., 2015 ; Vriend et al., 2014**), et qui sont améliorées ou disparaissent avec un arrêt ou une diminution de ces mêmes médicaments.

I.3.2.1- Syndrome de dysrégulation dopaminergique (addictions comportementales) :

La MP est la perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau caractérisée par des troubles du mouvement et des déficits psychiatriques. Le traitement le plus courant est le traitement de substitution dopaminergique, qui consiste à l'administration aux patients de L-Dopa ou d'agonistes dopaminergiques (comme le pramipexole ou le robinol). Ils l'ont décrite pour la première fois en **2000** sous le terme de « Hedonistic Homeostatic Dysregulation » par **Giovanni et al.** Cela rend le patient amusant, créatif et interactif. Ils ont depuis été regroupés sous le terme de « Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique » (SDD) (**Merims et al., 2008**).

Le SDD est une dépendance à la DA chez les patients atteints de MP qui sont traités avec des antagonistes dopaminergique (**Coulais et al., 2016**). Les patients prendront des doses accrues de médicaments dopaminergiques, malgré la dyskinésie sévère provoquée par ces médicaments, et développeront des troubles du comportement (troubles du contrôle des impulsions, agitation) et de l'humeur (hypomanie, psychose), souvent avec des conséquences graves pour le patient et son entourage.

Il touchera environ 4% des patients atteints de la MP, le syndrome est principalement lié aux hommes (80%), modérément jeunes (57,3 ans), avec un diagnostic précoce de MP (l'âge moyen au début de la maladie est de 43 ans) et avec une humeur impulsive dominant il doit rechercher la nouveauté (**O 'Sullivan et al., 2009**). Conduisent à une surestimation des résultats positifs, des actions précédentes et à la persistance de comportements aux conséquences néfastes.

Des études ont montré que la prévalence de ce type de trouble est d'environ 14%, dont 5% de jeu pathologique, 3,5% d'hypersexualité, 5,7% d'achats compulsifs et 4,3% de compulsions alimentaires (**Valero-Cabré et al., 2011**).

I.3.2.2- Exemples des addictions comportementales :

- a) **Addiction au tabac** : Une étude a été faite l'an 1993 résulte qu'environ 33% des patients atteints de MP sont des fumeurs (n=239) (**Alves et al., 2004**). Dans cette même étude, 4 ans plus tard ; 34% des patients atteints de la MP (n=144) sont des fumeurs et ce chiffre reste stable 4 ans plus tard en plus tard en 2001 (n=89). De plus, **Benedetti** constate dans son étude en **2000** que 15,7 % des patients atteints de MP fument plus de 20 cigarettes par jour et que 20,3 % fument plus de 30 paquets de cigarette par an.
- b) **Addiction à l'alcool** : **Benedetti** et ces collaborateurs (**2000**) trouve une fréquence de 25% de buveurs réguliers d'alcool et de 6.5% de buveurs excessifs d'alcool. **Hernan** et collaborateurs (**2003**) observe que 5.8 % des patients atteints de la MP consomment 30 g ou plus d'alcool par jour (1 verre de boisson alcoolisé représente environ 10 g d'alcool pur) .il y a 19.3 % qui consomment de la bière au moins une fois par semaine, 7,3% consomment du vin au moins cinq fois par semaine et 13,1% consomment de la liqueur au moins cinq fois par semaine.
- c) **Punding** : Le Punding est une fascination intense envers des comportements répétitifs excessifs, stéréotypés, non productifs, sans but, qui peuvent être simples (manipulation d'objets ou d'instruments, écriture, chant, etc.) ou complexes (laver, écrire, utiliser un ordinateur, jardiner, vide-greniers, collectionner, etc.) Typiquement, les hommes tendent à bricoler répétitivement, alors que les femmes rangent incessamment leurs sacs à main, se brossent les cheveux, ou polissent leurs ongles. Le Punding dans la MP a été associé au SDD et au TCI (**Spencer et al., 2011**).
- d) **Jeux pathologiques** : Les jeux pathologique semble être une complication de traitement de la MP, sa prévalence varie de 4,4 à 6,1 chez les patients parkinsoniens sous traitement DAergique substitutif, comparé à 0,25 à 1% dans la Population générale. (**Grosset et al., 2006**)
- e) **Achats compulsifs** : Ce trouble est défini par des achats répétitifs, compulsifs et excessifs ; conduisant toujours à des difficultés financières. Ce trouble a été constaté chez 3% des patients parkinsoniens (**Merims et al., 2008**).
- f) **Alimentation compulsive** : La MP est souvent caractérisée par une perte de poids, particulièrement chez la femme. Plusieurs explications sont proposées : augmentation des dépenses énergétiques, satiété précoce (due à une diminution de

la motilité gastro-intestinale), affaiblissement olfactif, dysfonction bulbaire ou diminution du taux basal de la stimulation DAergique des systèmes centraux de la recompose (Nirenberg et al., 2006).

- g) **Addiction au sexe** : Considérée comme l'un des premiers exemples de trouble du contrôle des impulsions, ou de comportement associé au traitement de MP (Codling et al., 2015).

I.4- Addiction au sexe dans la MP :

Ces dernières années, AS soit de plus en plus reconnue comme un problème dans la recherche, il existe encore très peu d'informations concernant ses manifestations, son impact et ses corrélats. Il est donc important d'explorer ce domaine en détail afin d'élargir la compréhension associée à ce problème sensible. Peut-être que ce faisant, les barrières seront brisées et le problème deviendra plus facile a discuté et, finalement, évalué plus systématiquement et mieux géré (Tayim, 2019).

I.4.1- Définition :

L'AS est une complication dose dépendante du traitement dopaminergique en particulier les agonistes dopaminergiques, elle est considérée comme une augmentation marquée de l'intérêt, de l'excitation et du comportement sexuels, ce qui a des conséquences néfastes pour le patient et son partenaire ou ses soignants, et ne correspond pas à la personnalité pré morbide (Tayim, 2019). Elle se caractérise souvent par une préoccupation concernant les pensées sexuelles, des demandes fréquentes et un désir de pratique sexuelle qui pourraient être très différents de ceux qui se livraient auparavant et actuellement à l'utilisation habituelle des lignées sexuelles et de la pornographie sur Internet ou des contacts avec des travailleurs du sexe (Codling et al., 2015). Bien que l'AS dans la MP soit le plus étroitement associée à la pharmacologie, elle a également été rapportée dans des cas suivant une SCP du NST (Fernandez et al., 2011).

I.4.2- Prévalence d'AS dans la MP :

À l'heure actuelle, la littérature semble présenter des chiffres de prévalence différents en ce qui concerne d'AS dans la MP. Il a été estimé entre 2,0 % et environ 10,0 % dans le monde (Kuzma et al., 2008). Une récente revue systématique d'AS dans la MP par (Codling et al., 2015) rapporte une prévalence entre 2,0% et 4,0% et entre 3,5% et 7,2% chez les utilisateurs de agonistes dopaminergiques (Codling et al., 2015). Il a été montré aussi que les patients

souffrant de cette addiction ne sont pas forcément conscients de présenter ce trouble. Ils minimisent voire nient complètement avoir un comportement sexuel change (Poyer, 2016).

De plus, dans une autre revue systématique plus récente menée par Nakum et Cavanna 2016, la prévalence moyenne au cours de la vie de l'AS chez les patients atteints de la MP sous thérapie de remplacement dopaminergique a été estimée à 2,7 % à 7,4% (Nakum et al., 2016).

I.4.3- Physiopathologie d'AS :

L'AS semblé être lié à des mécanismes de récompense spécifiquement soutenus par des circuits impliqués dans les comportements motivés. Parmi les différents neurotransmetteurs impliqués dans ces circuits, la DA joue un rôle central, notamment via la voie mésocorticolimbique (Hollander et al., 2001). Ces circuits sont impliqués dans la prise de décision, le désir et le plaisir. Les régions cérébrales les plus impliquées comprennent les régions ventromédiales et orbitofrontales du cortex préfrontal, l'amygdale et le striatum ventral et le noyau accumbens (Baler et al., 2006).

Dans la MP, l'interférence neuropathologie prédomine sur une autre voie dopaminergique, entre la SN et la partie dorsale du striatum (Damier et al., 1999 ; Kish et al., 1988). La thérapie antiparkinsonienne, en particulier les agonistes dopaminergiques, restaure la fonction normale des voies nigro-striées, mais conduit en même temps à une surstimulation dopaminergique de la voie mésocorticolimbique ce qu'on appelle le circuit de récompense (voir figure 11).

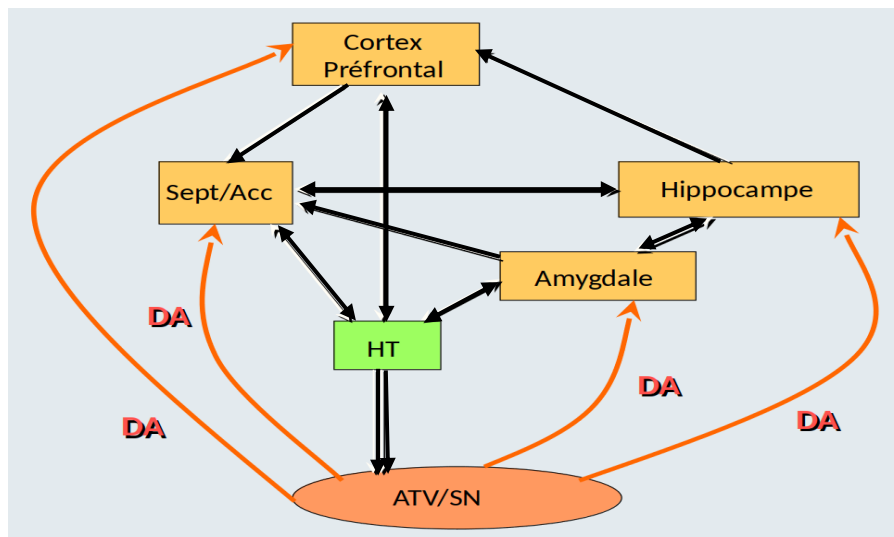


Figure 11 : Circuit cérébral de la récompense (Abrous et al., 2004)

Aire Tegmentale Ventrale (ATV) ; Substance Noire (SN) ; Hypothalamus (HT) ; Septum/ Noyau accumbens (Sep/Acc) ; Double fléché= interaction entre système effecteurs et système modulateur.

Ce processus conduit ainsi à une « surdose » de DA dans le circuit cortical ventral avec hyperactivité du système limbique, mise en évidence par les comportements impulsifs responsables de la TCI (**Evans et al., 2006**).

D'autre part, certaines données pharmacocinétiques permettent de mieux comprendre pourquoi les agonistes dopaminergiques sont utilisés. En effet, par rapport à la L-Dopa, ces substances activent préférentiellement les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 dans le striatum (**Gerlachs et al., 2003**). Les récepteurs D1 et D2 sont situés dans la partie dorsale du striatum et leur activation provoque les effets de divers médicaments sur les symptômes moteurs de la maladie.

En revanche, les récepteurs D3 sont localisés dans les régions limbiques, y compris le striatum ventral, et sont impliqués dans la médiation de certaines manifestations psychologiques (**Sokoloff et al., 1990**). Une stimulation excessive de ces récepteurs semble contribuer à l'apparition d'AS chez certains patients.

I.4.4- Symptômes d'AS :

Les symptômes de la dépendance sexuelle incluent : (1) s'engager fréquemment dans des activités sexuelles avec plus de partenaires que prévu ; (2) une préoccupation sexuelle ; (3) désir constant se livrer à une activité sexuelle ; (4) tentatives infructueuses pour arrêter le comportement ; (5) négliger d'autres domaines de la vie en raison de la préoccupation ou de la poursuite du sexe ; (6) l'incapacité de réduire ou d'arrêter l'activité sexuelle malgré les conséquences négatives ; et (7) l'irritation lorsqu'il est incapable de « adopter le comportement souhaité » (**Nelson, 1982**). Ceux-ci reflètent les symptômes rapportés associés au AS. Par ailleurs, la recherche clinique a en effet montré que la DA apparaît comme le « dénominateur commun de toutes les addictions » (**Baron-Cohen et al., 1997**).

I.4.5- Conséquence d'AS sur la vie du couple :

Les conséquences de l'AS sont nombreuses (**Coleman et al., 2003**). Commenant par les risques d'infections sexuellement transmissibles en raison d'un non protection lors des rapports sexuelles répétitifs (VIH, chlamydie, gonococcie ...etc.) ainsi de grossesse non désirée (**Carnes et al., 2005**).

Certaines études ont montré que l'utilisation de pornographie chez l'un des partenaires avait un impact négatif sur la relation, une diminution de la confiance dans la relation suivie par une diminution des rapports sexuelles dans le couple, une augmentation de critiques envers le corps

du partenaire, ainsi d'une baisse d'estime de soi et une augmentation de solitude et des tensions conjugales qui conduit dans la majorité de temps au divorce (**Karila et al., 2014**).

L'équipe d'hôpital Fontane (CHRU de Lille), service de psychiatrie ont réalisé un entretien avec les hommes parkinsoniens en présence de la conjointe pour améliorer la prise en charge d'AS provoquée par un traitement anti parkinsonien, Leur témoignage a révélé la présence de troubles psychopathologiques, pour certains d'entre eux, induits par l'apparition de l'AS. Parmi les 6 conjointes présentes, 3 ont exprimé des idées suicidaires faisant suite à l'AS. la conjointe admis que les faits relatés étaient douloureux pour elle, elle évoquait la notion de chantages au suicide lors des refus d'acte sexuel, elle avait subi des viols intraconjugaux, elle décrivait son mari comme incontrôlable lors de ces moments de « crises » sexuelles. Son mari dormait avec un couteau au milieu du lit et s'en servait comme moyen de pression en menaçant de la tuer puis de se suicider si elle repoussait ses demandes sexuelles (**Grandgenevre et al., 2015**).

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

Notre étude portant sur les comportements addictifs, plus précisément l'AS chez les patients parkinsoniens ayant pris des doses de la L-Dopa pendant une durée assez longue, s'est déroulée au service de neurologie à l'hôpital de Frantz Fanon Blida, durant 3 mois (de Avril à Juin 2021), en recrutant des malades ayant une symptomatologie parkinsonienne.

Sur les 47 patients Parkinsoniens, 12 d'entre eux prenaient des traitements dopaminergiques, mais n'ont pas développé une hypersexualité ou d'autre comportement addictif suite à la prise du L-Dopa, car leur durée de traitement n'excédait pas un an et demi. L'hypersexualité dans la MP ne se développe qu'avec une utilisation répétée des médicaments et ne se produit pas de manière aiguë chez les nouveaux patients (**Giladi et al., 2007**), 15 patients sont écartés de l'étude suite au manque des données (dossiers incomplets en raison de COVID-19).

Donc, sur les 47 patients parkinsoniens, 20 d'entre eux répondaient aux critères de diagnostic de la MP et donc faisant partie de cette étude. Ce travail a été réalisé en consultation spécialisée de pathologie de mouvements au niveau de l'Hôpital Frantz Fanon de Blida. Les patients proviennent de toutes les wilayas du pays avec une prédominance de la wilaya de Blida et les wilayas limitrophes (Médéa, Ain Defla, Chlef, Tipaza et Alger).

II.1- Données générales des patients parkinsoniens :

Nous avons procédé à un questionnaire dans lequel il est mentionné : le nom et prénom du patient, le sexe, la date de naissance, région de provenance (centre, Est, Ouest et sud), situation familiale, profession exercée par chaque patient ainsi que le dosage initial du traitement et le dosage actuel.

Nous avons utilisé deux formulaires (annexe 1 et 2), dans lequel nous avons pris en compte la forme de la maladie, âge du début de la maladie, prise de traitement, l'aggravation de la maladie, la dépendance au traitement et la présence du trouble de comportement du malade.

II.2- Evaluation de l'état psychologique du patient (MMSE) :

Le questionnaire a été élaboré conjointement avec l'équipe du service neurologie de CHU de Blida, nous avons utilisé le Mini Mental State Examination (MMSE) (voir annexe 01) qui est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives, mis au point pour un dépistage rapides, des déficits cognitives constitué de 30 questions (**Folstein et al., 1975**). Sa facilité d'administration (il peut être utilisé par tout avec un minimum d'entraînement préalable), sa rapidité (son administration nécessite seulement 5 à 10 minutes).

Il faut compter 1 point pour chaque bonne réponse avec un score globale de 30. Tout âge et tout niveau socio-culturel confondus, le seul le plus discriminant est 24 ; un score inférieur à 24 est considéré comme anormal. Mais, selon certains auteurs, les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel (**Derouesné et al., 1999 ; Kalafet et al., 2003**).

-si le score est inférieur à 10, l'atteinte cognitive est sévère (**Salmon et al., 1989**).

- si le score est supérieur ou égale à 23, l'atteinte cognitive est légère (**Salmon et al., 1989**)

II.3- Evaluation des comportements d'addiction Dopa-dépendant (ACDD) :

L'étude du comportement addictive chez les patients parkinsoniens est étudiée par l'évaluation des comportements d'addiction Dopa-dépendant (ACDD) (voir annexe 2),

C'est un auto-questionnaire constitué de 14 questions avec trois propositions pour chaque question, en répondant par vrai à la situation dans laquelle se trouverait le patient. Si le patient coche une case à gauche, cela signifie que c'est un comportement hypo-dopaminergique ; s'il coche la case à droite, c'est plutôt un comportement hyper-dopaminergique alors que s'il coche la case au milieu c'est un comportement normal. Le score global nous permettra de placer le comportement en hyper ou en hypo-dopaminergique (**Sayad, 2016**).

Nous avons mentionné les doses initiales et actuelles du L-Dopa, le comportement additif après la prise du traitement.

II.4- Tests statistiques :

Nous avons utilisé le logiciel (Microsoft Excel) pour présentées les variables quantitatives (âge, âge de début...etc.) sous la forme de moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, et les variables qualitatives (sexe, médicaments...) sont exprimées en fréquences et pourcentages.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSION

III.1- Résultats :

Au cours de cette analyse statistique, plusieurs points importants sont abordés, comme le pourcentage de malades développant des addictions comportementales, la répartition de la MP selon le sexe des patients, ou encore la répartition des différents traitements chez les patients interrogés.

III.1.1- Aspect clinique :

III.1.1.1 - Répartition de MP selon le sexe des patients :

Parmi les 20 patients interrogés, 14 d'entre eux sont des hommes (65%) contre 6 femmes (35%). Le risque de développer une MP semble être plus élevé chez les hommes que chez les femmes (voir figure 12).

Dans notre étude nous avons trouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio 1,85 en faveur des hommes. En ce qui concerne cette prédominance masculine, notre travail confirme les données de la littérature scientifique.

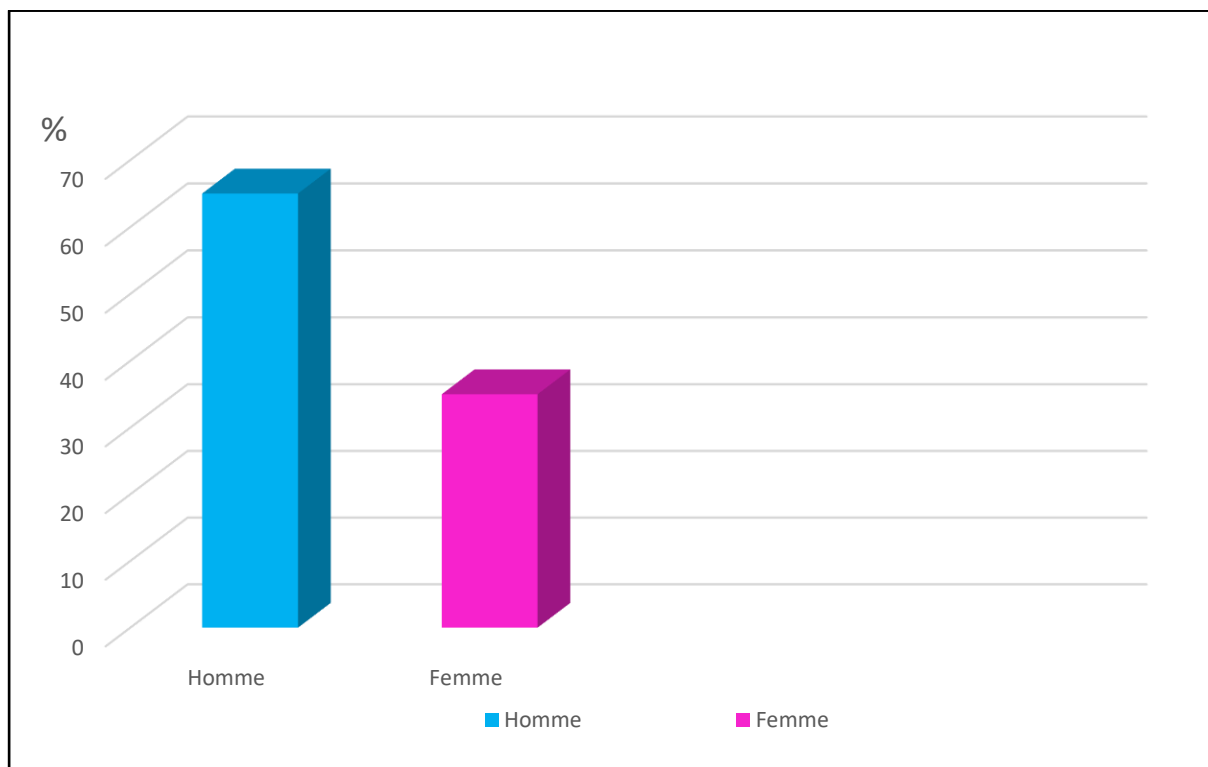


Figure 12 : Répartition des patients atteints de la MP en fonction du sexe.

III.1.1.2 - Répartition selon l'âge des patients :

Parmi les 20 patients, la majorité d'entre eux ont un âge entre 60 et 70 ans (45%). Les patients âgés entre 30 et 40 ans et de 70 à 80 ans représentent 20 % sont majoritaire (voir figure 13). L'âge moyen des patients atteints de la MP dans cette étude est de $56,95 \pm 13,54$ ans avec un minimum d'âge de 34 ans et maximum d'âge de 74 ans.

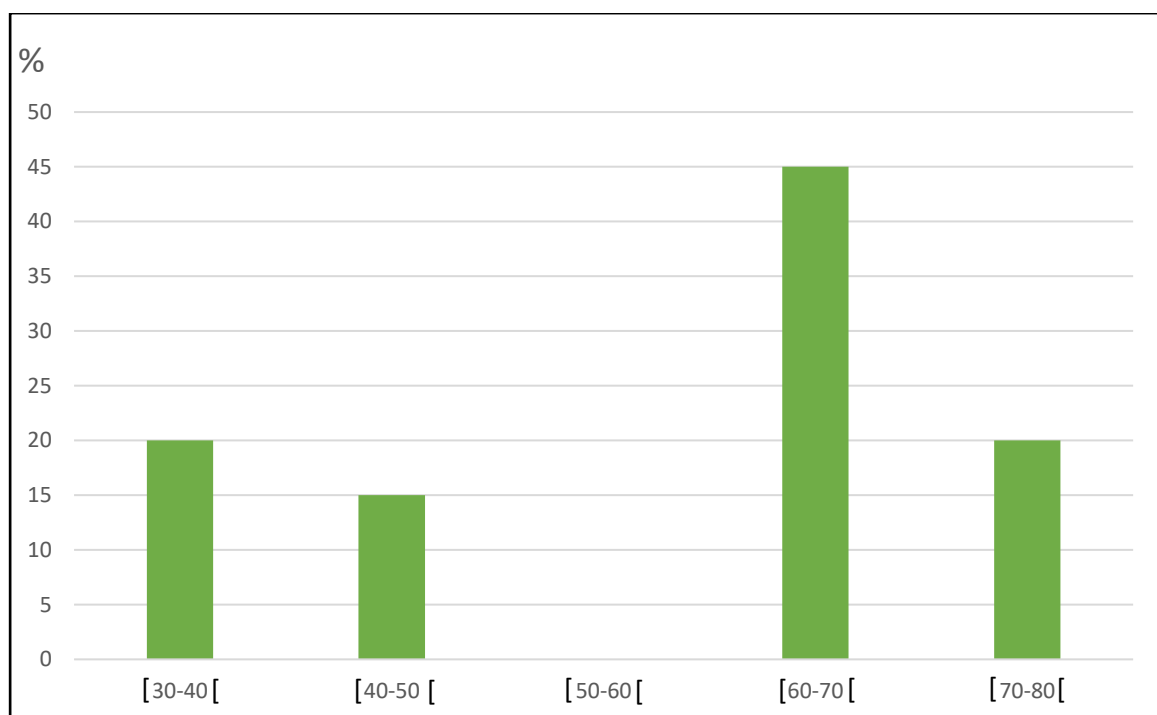


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

III.1.1.3- Répartition selon l'âge de début de la maladie :

L'âge de début de la MP dans une population de 20 patients est classé en 5 groupes. La majorité d'entre eux développe une symptomatologie parkinsonienne entre 50 et 60 ans (45%). Les patients âgés de 20 à 30 représentent 10%, de 30 à 40 ans représentent 15 %, ceux âgés de 40 à 50 ans (15%). Enfin, pour la dernière tranche d'âge, les malades âgés de 70 et 80 ans représentent 5 % (voir figure 14).

L'analyse descriptive des cas de MP retrouvait un âge moyen de début de la maladie de $50,15 \pm 12,78$ ans avec un minimum d'âge de 20 ans et un maximum de 80 ans.

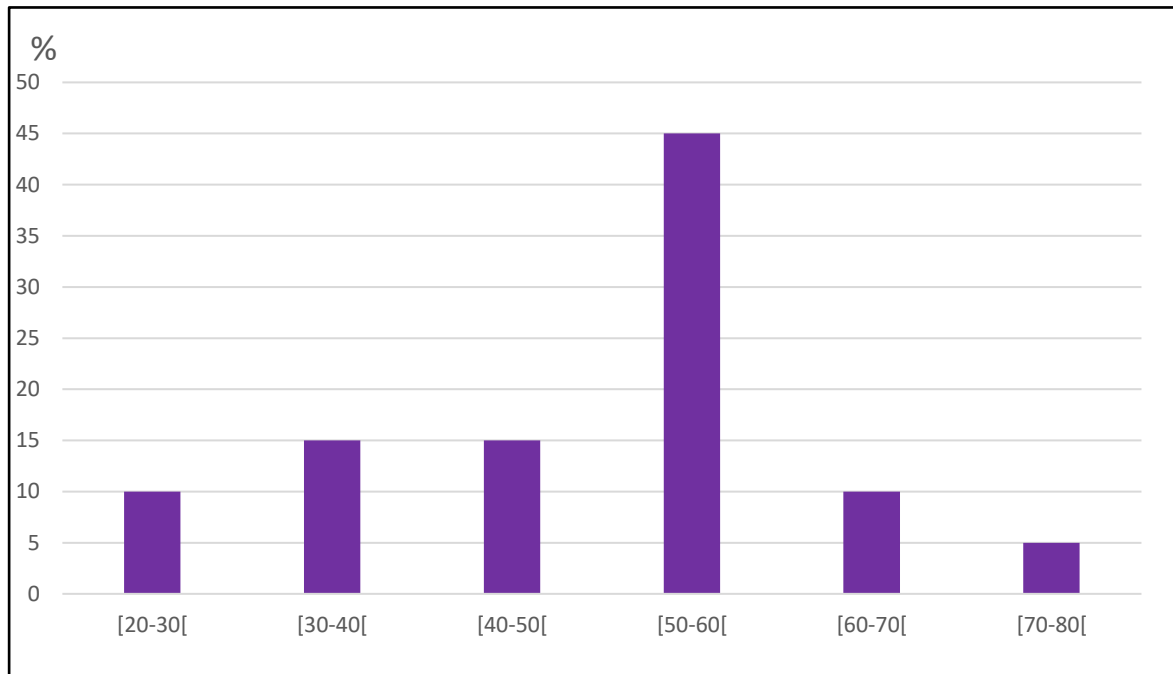


Figure 14 : Répartition des patients selon les classes d'âge de début de la maladie.

III.1.2- Aspect psycho-comportemental :

III.1.2.1- Mini Mental State Examination (MMSE) :

Nos résultats montrent que l'atteinte cognitive est sévère chez 5% des patients qui ont un score inférieure de 10, et 35% des patients présente une atteinte cognitive moyenne avec un score varie entre 10 et 23, alors que 60% des patients possèdent un score supérieur à 23 ne présentent qu'une atteinte cognitive légère (voir figure 15).

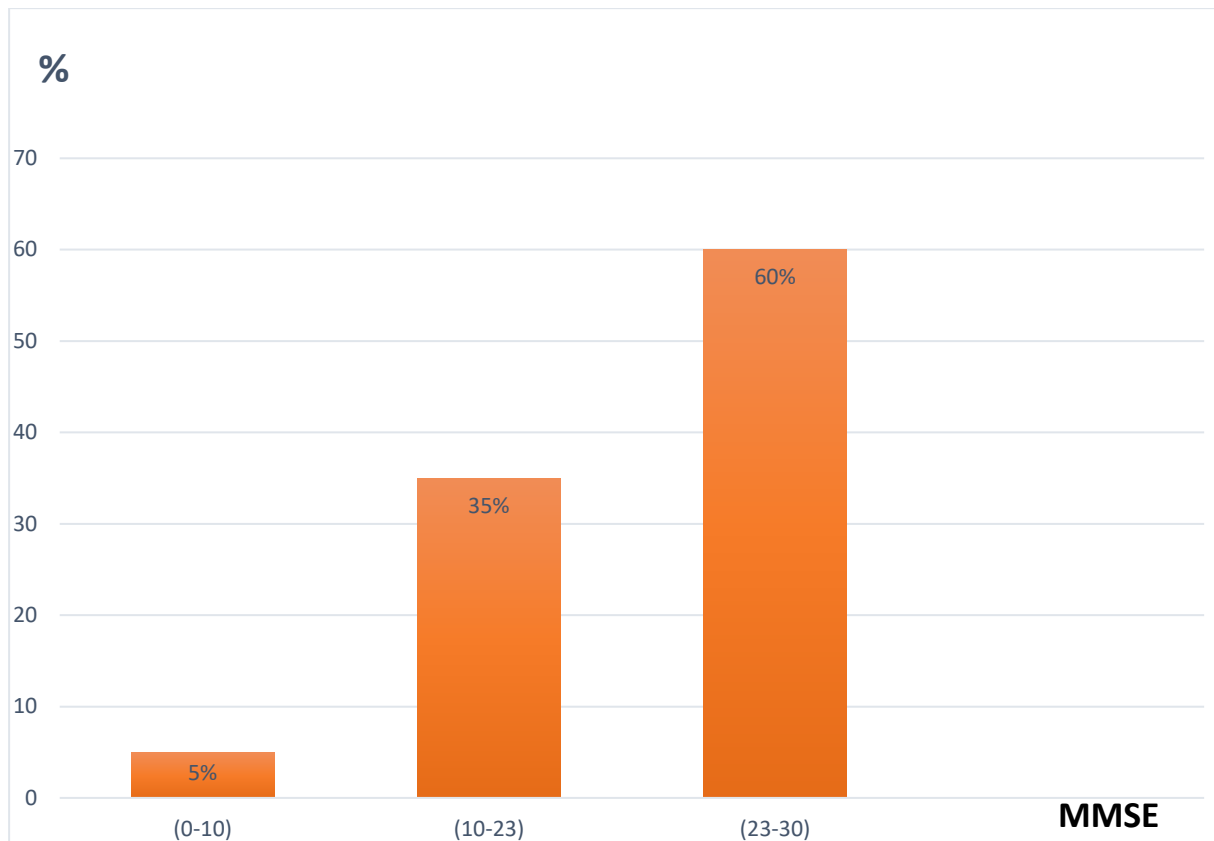


Figure 15 : Représentation des scores MMSE chez 20 patients parkinsoniens.

on distingue 3 stades d'atteintes cognitive chez les patients parkinsoniens : ≤ 10 : l'atteinte cognitive est sévère. (10-23) : l'atteinte cognitive est moyenne. ≥ 23 : l'atteinte cognitive est légère.

III.1.2.2- Répartition des associations médicamenteuse chez les parkinsoniens :

Différentes stratégies médicamenteuses sont associées avec le traitement antiparkinsonien, les patients sous L-Dopa seule représentent 20%, tandis que les deux associations de médicaments qui sont les plus prescrites sont d'une part, l'association de la L-Dopa avec les psychotropes (Preziva®) (40%) (voir figure 16).

D'autres parts, l'association de la L-Dopa avec d'autre médicament représente 35%. Selon notre enquête, les parkinsoniens sont souvent soufferts des troubles urinaires et des complications digestifs, cela nécessite l'association d'autre médicaments (Flavoxate ®, Proton ®, Chlorumagene ®, Dulcolax ®...etc.) avec la L- Dopa.

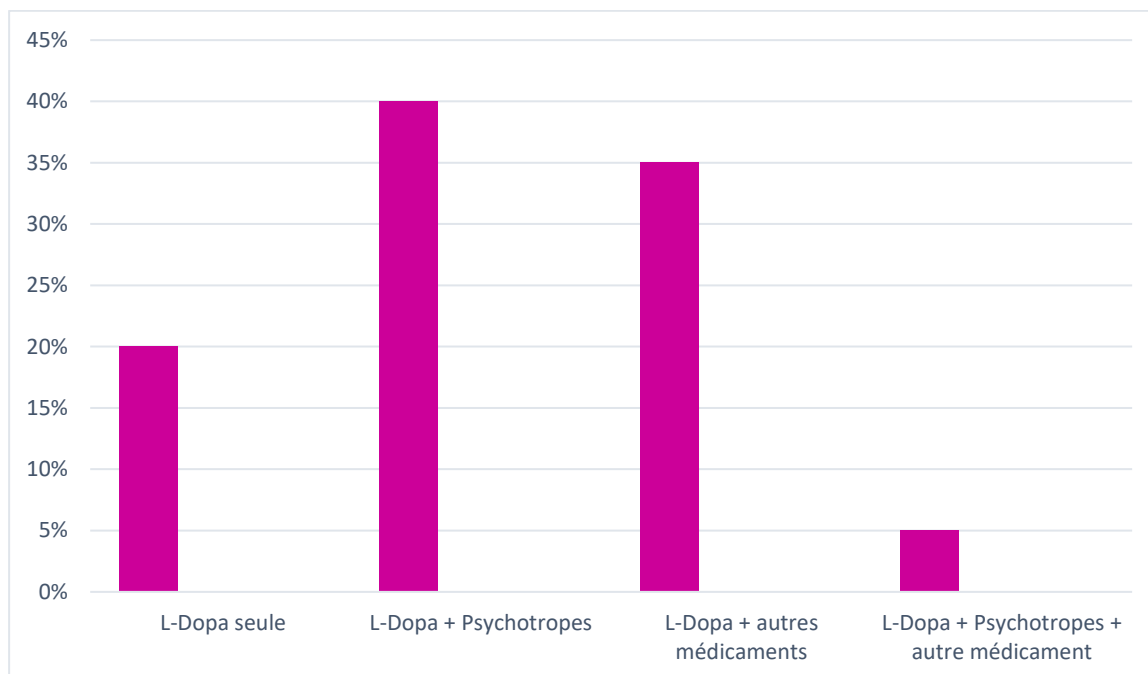


Figure 16 : Répartition des associations médicamenteuses.

III.1.2.3- Prise du traitement L-Dopa (doses et périodes) :

Tableau V : la prise journalière de la L-Dopa chez les patients parkinsoniens en fonction des différentes périodes.

	Moyenne	Max	Min
Début de traitement (mg/jour)	260±150,08	500	75
Traitement actuel (mg/jour)	931,31±284,03	1450	630
Périodes de prise médicamenteuse /an	6.4±3.56	14	3

Nous avons constaté que la moyenne de la prise de L-Dopa (Levomed 100 et 250 mg, Keprimol 100 mg, Sinement 250 mg, Parlodel 2,5 mg), au début du traitement est estimé approximativement à 260±150,08mg/jour, alors que le traitement actuel est environ 931,31±284,03 mg/jour. La posologie dans notre série au début de traitement varie entre 75 à

500 mg/ jour. La borne maximum est revue à la hausse après une période de prise médicamenteuse de 6.4 ± 3.56 ans avec une posologie de 1450 mg/jour (voir tableau V).

III.1.2.4- Auto-évaluation Comportementale Dopa Dépendante (ACDD) :

Parmi les 20 patients parkinsoniens traités, 65% (13 cas) d’entre eux développent un comportement hyper dopaminergique (addictions comportementale) des patients traités. Aussi, 35% d’entre eux (7 cas) développent un comportement hypo-dopaminergique tel que la dépression, l’apathie et l’anxiété (voir tableau VI).

Tableau VI : Scores ACDD chez 20 patients parkinsoniens.

Score ACDD/14	Hypo dopaminergique	Normale	Hyper dopaminergique
Patients parkinsoniens	7 cas	0 cas	13 cas
%	35	0	65

III.1.2.5- Répartition générale des différents addictions comportementales :

De nombreux troubles du comportement ont lieu avec la médication dopaminergique ont été décrits ces dernières années chez les patients parkinsoniens. Généralement, ces troubles du comportement hyper-dopaminergique regroupent les troubles d’alimentations, de Punding, d’achat compulsif ainsi que des troubles de sexualité.

Nos résultats montrent que 50 % des MP ont développée des troubles alimentaires, 35% ont un comportement addictif au jeu pathologique, 75% ont un trouble d’achats compulsifs et 45% de comportements addictifs au sexe. Les résultats représentent la présence des différentes addictions répétés chez un même patient suite à l’instauration des traitements antiparkinsoniens (voir figure 17).

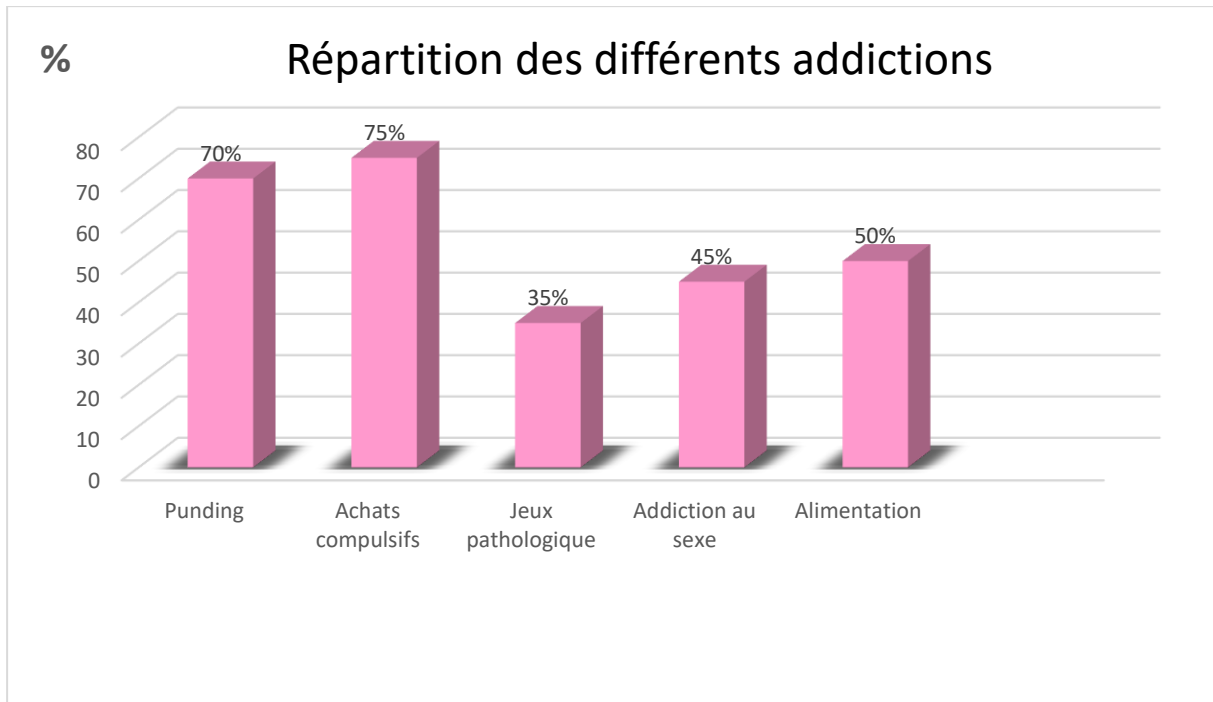


Figure 17 : Répartition des différents addictions comportementales dans la MP.

III.1.2.6- Répartition d’AS chez les patients parkinsoniens :

Nos résultats montrent que l’AS est présent chez 9 patients (45%) dans un groupe de malades de 20 patients. Par contre, les 55% restants ne souffrent pas de cette affection (voir figure 18).

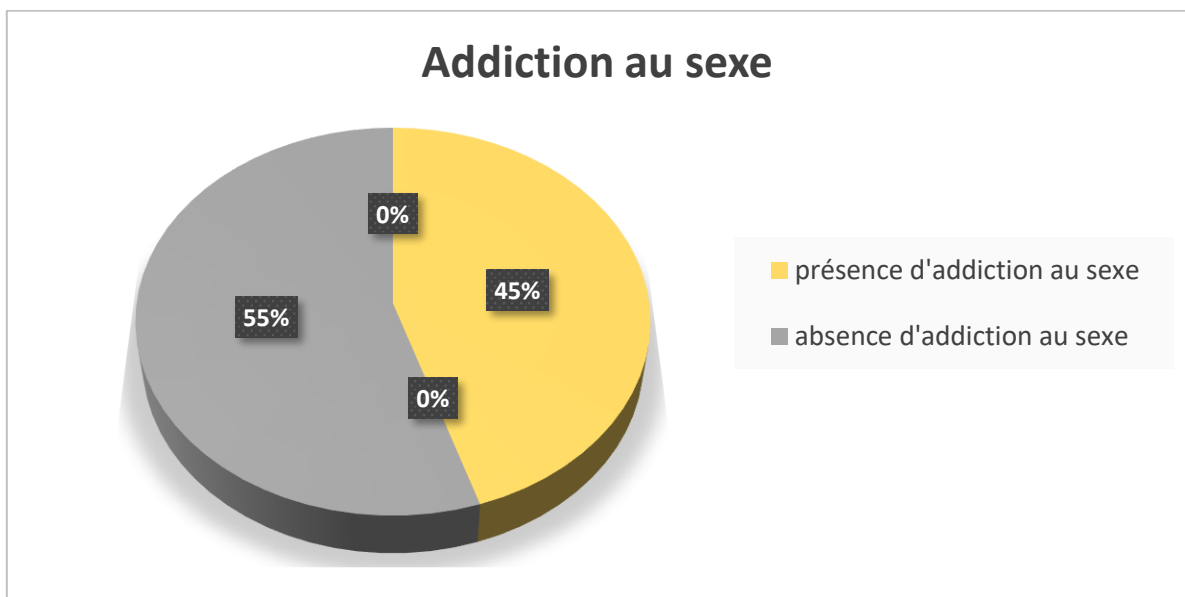


Figure 18 : Répartition d’AS chez les patients parkinsoniens.

III.1.2.7- Répartition d'AS chez les patients parkinsoniens selon le sexe :

Certains facteurs associés prédisposent à l'apparition d'addiction au sexe. Nous nous sommes intéressés dans cette partie au facteur sexe.

Nos résultats montrent que parmi les 35% des femmes atteints de la MP, 10 % entre eux développent une AS, par contre, entre les 65% des hommes parkinsoniens on a trouvé que l'AS présente chez 35% des hommes parkinsoniens (voir figure 19).

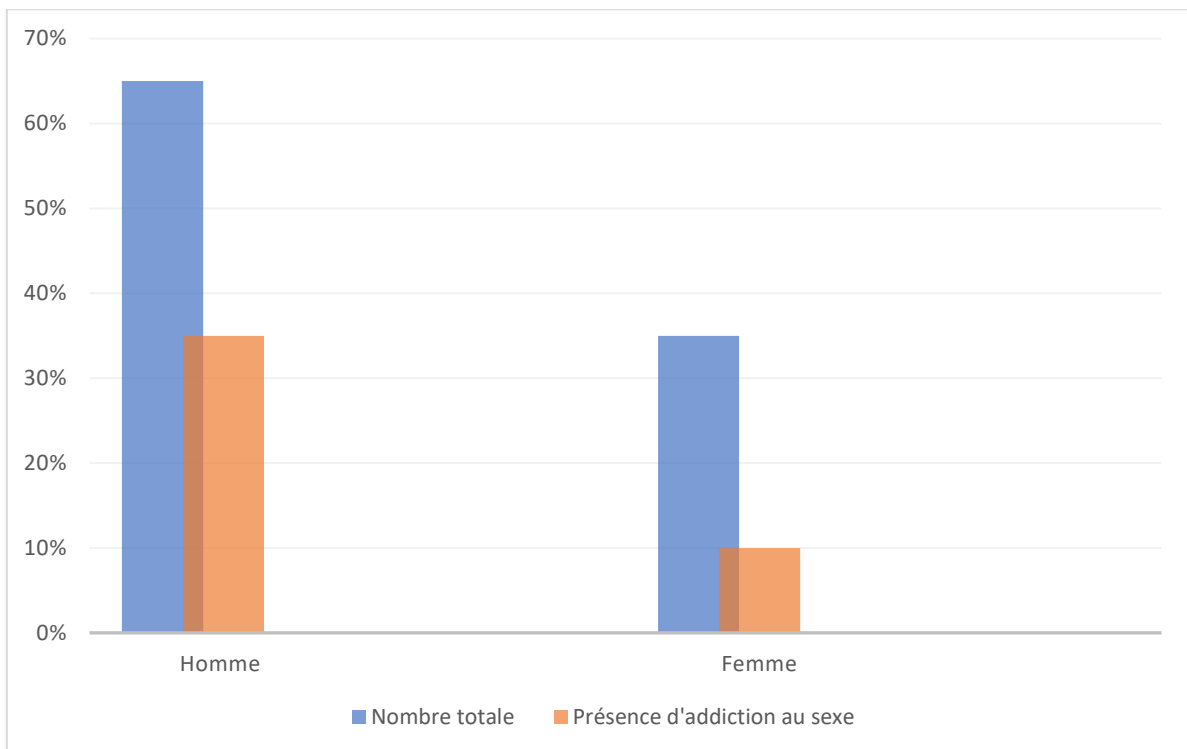


Figure 19 : Répartition d'AS chez les patients parkinsoniens selon le sexe.

III.2- Discussion :

La MP semble toucher plus les hommes que les femmes (65% et 35% respectivement) avec un sexe ratio 1,85 en faveur des hommes. Ces résultats correspondent à ceux trouvés dans la littérature. En effet, la MP est habituellement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio d'environ 1,5 hommes pour une femme selon **Moisan et Elbaz (2011)**. Ce sur risque masculin a été confirmé dans plusieurs études. Les raisons possibles de ce risque accru de MP chez les hommes sont peut-être l'exposition à des substances toxiques, un traumatisme crânien, une neuroprotection par les œstrogènes, un dysfonctionnement mitochondrial ou une liaison X de facteurs de risque génétiques (**Moisan et al., 2011**). Cette différence pourrait être aussi due à une mortalité supérieure chez l'homme observée dans certaines études (**Kontakos et al., 1999**).

Un effet protecteur des œstrogènes vis-à-vis de la dégénérescence des neurones impliquée dans cette affection et par des gènes de susceptibilité lié au chromosome X. Il existe d'autres hypothèses (**Kasten et al., 2007**), mettant en cause des différences fonctionnelles liées au sexe de la voie dopaminergique nigrostriatale, ces particularités sous-tendant une vulnérabilité différentielle de cette voie de signalisation à des facteurs d'agression internes ou externes.

Les patients atteints de la MP ont un âge moyen situé entre 56 et 70 ans. Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de $56.95 \pm 13,54$ ans. Elle est rare avant 40 ans (15% dans notre présente étude), mais sa fréquence augmente fortement à partir de l'âge de 60 ans (45% des patients ont entre 61 et 70 ans dans notre enquête).

D'après les résultats de notre étude, la MP est rare avant 20 ans ; sa prévalence augmente progressivement avec l'âge. En effet la MP (parkinson juvénile) semble exceptionnelle avant 20 ans et doit faire rechercher des causes héréditaires : (mutation de la parkine, maladie de wilson), la MP débute plus rarement à 80 ans. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature qui notent un âge moyen entre 58 et 62 ans (**Tanner, 1992**).

Les troubles cognitifs sont fréquents dans la MP, le MMSE est certainement le test d'évaluation le plus utilisé pour évaluer la fonction et le degré de gravité de l'atteinte cognitive dans la pratique médicale. Ce test fait partie de l'évaluation neuropsychologique dont l'objectif est double : authentifier le déclin cognitif et caractériser les troubles (**Daniel et al., 2014**). Plusieurs tests existent mais le MMSE est le plus couramment utilisé car il est simple, rapide et universel (basée sur un système de score dont la note maximale est de 30).

Dans cette étude, nous avons effectué des tests neuropsychologiques sur un échantillon de 20 patients atteints de MP avec des scores MMSE différents. L'évaluation comprenait des tests de cognition globale, de fonction exécutive, de langage, de mémoire et de compétences visuospatiales. Selon Nos résultats, le scores MMSE est supérieure à 23 chez 60 % des patients parkinsoniens ce qui signifie une atteinte cognitive légère expliquée par un stade précoce de la MP, l'atteinte cognitive est sévère chez 5% des patients qui ont un score inférieure de 10 qui sont des patients dans un stades plus évolutifs, alors que 35% des patients présente une atteinte cognitive moyenne avec un score varie entre 10 et 23. La gravité de l'atteinte cognitive est peut-être due au stade évolutif de la maladie.

Les zones particulièrement atteintes peuvent être la mémoire, l'attention et le langage. Dans les dernières étapes de la démence, les personnes atteintes peuvent être désorientées en temps (ignorant le jour, la semaine, le mois ou l'année), en lieu (ignorant où ils se trouvent) ou en personne (ignorant qui ils sont).

Le traitement des symptômes moteurs repose essentiellement sur la modulation du système DAergique. Il existe de nombreuses molécules disponibles pour initier la thérapeutique au début de la maladie ou prendre en charge les complications motrices (fluctuations, dyskinésies) dans les stades évolués (**Fillox, 2016**).

Nous avons constaté la présence de différentes complications en plus de la MP à cause des médicaments antiparkinsoniens. Il s'agit généralement des troubles cognitifs, des hallucinations, des troubles urinaires, des troubles gastro-intestinaux (constipation, brûlures gastriques, nausée, ...etc.), il doit associer d'autre traitement avec la L-Dopa.

Dans notre enquête, les patients sous L-Dopa seule représentent 20% ce qui signifie l'absence de toute complications en dehors des symptômes parkinsonien, alors que 40% des patients souffrent de troubles psychiques et cognitifs prennent l'association médicamenteuse de L-Dopa avec des psychotropes (Preziva® par exemple). D'autre médicaments (Flavoxate®, Proton®, Chlorumagene®, Dulcolax®...etc.) sont présents avec la L-Dopa chez 35% des patients ont des problèmes digestifs telle que la constipation, elle est plus fréquente et s'explique par l'atteinte de la motilité intestinale (**Derkinderen, 2019**)

La MP entraîne des troubles urinaires expliqués par une modification du fonctionnement de la vessie. Les troubles urinaires se manifestent par des besoins plus fréquents d'uriner ou

incontinence pouvant aller jusqu'à des envies pressantes obligeant le malade à se rendre en urgence aux toilettes et entraînant parfois des fuites (**Aranda, 1998**).

La posologie dans notre série au début de traitement varie entre 75 et 500 mg/jour avec une moyenne approximative de $260 \pm 150,08$ mg/jour, alors que la prise actuelle de traitement est environ $931,31 \pm 284,03$ mg/jour en fonction des différentes périodes de prise médicamenteuse (6.4 ± 3.56 ans), ce qui confirme les données de la littérature.

Les addictions comportementales apparaissent après 5 ans de prise de L-Dopa. La fréquence des addictions Dopa- dépendantes augmente avec la durée du traitement dopaminergique (**Schrag et al., 2000 ; Fahn, 2003**). Ces complications sont donc beaucoup plus précoces, observées chez 60 à 80% des patients après 3 à 5 ans de traitement, notamment chez les patients dont la maladie avec un début avant l'âge de 50 ans (**Ford et al., 2004**).

La MP est maintenant considérée comme une maladie neuropsychiatrique (**Agid et al., 2003**), elle peut aller d'un état dépressif, anxieux et apathique à un état des addictions comportementales (**Evans et Lees, 2004 ; Potenza et al., 2007 ; Borg et Bayreuther, 2008**).

Notre étude basée sur l'évaluation des différents troubles psycho-comportementaux chez notre échantillon de patients parkinsoniens, on a utilisé le questionnaire ACDD pour cela.

Un lien très spécifique existe entre le traitement dopaminergique et les modifications psychiques et comportementales. Il nous conduit à classer ces troubles de comportements en deux formes différentes selon les scores obtenus d'après cette enquête :

- 1) Selon nos résultats, 35 % des patients (7 cas) ont coché plus de case à droite dans le questionnaire ACDD ce qui signifie le développement d'un comportement hypo-dopaminergique. Ce phénomène a été expliqué par la dénervation dopaminergique, reflète l'hypofonctionnement dopaminergique chez les patients de *novo* ou sous-dosés (**Ardouin et al., 2009**). L'anxiété, la dépression et l'apathie constituent le syndrome comportemental hypo dopaminergique chez le patient parkinsonien.
- 2) Par contre, le score ACDD est élevé chez 65% des malades (13 cas), les patients présentaient un comportement hyper-dopaminergique qui survient toujours en association avec les médicaments dopaminergiques et qui sont améliorés ou disparaissent avec un arrêt ou une diminution de ces mêmes médicaments (**Ardouin et al., 2009**). L'hyper sensibilité des

récepteurs mésocorticolimbique induite par l'administration chronique de médicaments dopaminergique expliquerait le comportement hypodopaminergique (**Thobois et al., 2010**). Environ 60% des patients développent ce type de complication après 5 ans de traitement (**Schrag et al., 2000 ; Fahn., 2003**). Ce comportement est caractérisé par l'apparition de différentes addictions comportementales (Punding, hypersexualité, achats compulsifs ...etc).

En ce qui concerne la répartition des différentes addictions comportementales, 50 % des malades ont des comportements alimentaires compulsifs, 23,14% ont. Le Punding est présent chez 70% des malades, les achats compulsifs chez 75%, les jeux pathologiques chez 35% et enfin l'hypersexualité se retrouve chez 45% des patients atteints de la MP, tous les patients traités présentent deux ou plusieurs de ces troubles.

Ceci peut s'expliquer d'une part par le patient lui-même. Il s'agit d'un auto-questionnaire. Le patient a répondu seul aux questions. Il n'est pas guidé et devant les différents symptômes proposés, lui seul peut juger de leur apparition, de leur fréquence, de leur importance. par exemple un patient jeune retraité peut passer beaucoup plus de temps au marché sans que ceci soit en rapport direct avec la prise de médicament antiparkinsoniens.

Les patients atteints de la MP avec addiction au sexe présentent 45% de notre population étudiée, confirmant que l'AS n'est pas rare dans la MP, par contre, le chiffre de prévalence de l'AS dans la MP est moindre (12,22 %) dans l'étude de **Wang et collaborateurs (2016)**. Les raisons de ces incohérences peuvent être expliquées par plusieurs critères, notamment des échantillons différents, une taille d'échantillon et des différences de genre, différents outils utilisés, un manque de perspicacité, ainsi que des défis inhérents associés à la discussion de questions relatives au sexe et/ou à la sexualité ce qui est difficile pour les patients de divulguer de telles informations. Par contre nos résultats sont en accord avec l'étude de **Baumann-Vogel et collaborateurs (2012)**. Le fait demeure qu'il y a eu de nombreux chiffres de prévalence rapportés dans la littérature concernant l'AS dans la MP, il est donc difficile de tirer des conclusions définitives.

Nous avons remarqué une augmentation significative du désir sexuel et du goût du contenu sexuel suite à l'exposition à des signaux sexuels. Leur libido a augmenté davantage lorsqu'ils étaient sous L-DOPA par rapport aux médicaments hors tension après exposition à un contenu sexuel. Le rôle crucial du cortex cingulaire antérieur, du cortex cingulaire postérieur, du striatum ventral et du cortex orbitofrontal dans la motivation sexuelle a été souligné par le fait qu'une activation accrue dans ces régions était corrélée à un désir sexuel accru (**Marios et al.,**

2021). Nous avons également observé des abus par des expressions sexuelle verbales d'après ces patients souffrent d'addiction au sexe vers le personnel médical (voir annexe 04).

Dans notre enquête, l'AS s'exprime plus fréquemment dans la population masculine générale que dans la population féminine (35% et 10% respectivement), Ces résultats correspondent à ceux trouvés dans la littérature scientifique (**Coutlee et al., 2014**). Peut-être parce que les femmes ont généralement moins de partenaires et d'expériences sexuelles que les hommes au cours de leur vie (**Coutlee et al., 2014**).

Compte tenu de la société dans laquelle a le droit d'exprimer ses sentiments librement et de manière indépendante, contrairement aux femmes qui ont du mal à parler de telles questions et les considèrent comme tabous.

CONCLUSION

Notre étude portant sur l'addiction au sexe provoquer par la prise de L-Dopa à long terme chez les patients parkinsoniens a abouti à différents résultats, en réponse aux problématiques posée d'une part, sur l'aspect clinique dans la MP, et d'autre part sur les changements comportementaux liée à cette affection.

Nos résultats montrent un sexe ratio de 1,85 avec une prédominance masculine. L'âge moyen étant de $56,95 \pm 13,54$ ans avec un âge moyen de début de la maladie de $50,15 \pm 12,78$ ans. Aussi, 60% des patients possèdent un score MMSE supérieur à 23 ne présentent qu'une atteinte cognitive légère.

La MP se traduit par des troubles à la fois moteurs et psychiques dont l'importance influe sur le traitement mis en place afin de réguler ces symptômes. Cependant, les traitements médicamenteux instaurés conduisent eux-mêmes à des troubles psychiques de type addictifs. L'évaluation des différents troubles psycho-comportementaux des patients parkinsoniens a montré deux types de comportements ; hypo et hyper-dopaminergique (35% et 65% respectivement) provoqué par des prises médicamenteuses répété de L-Dopa.

Nos résultats ont ainsi révélé la présence d'addiction au sexe (AS) chez 45% des patients parkinsoniens traité, l'addiction est généralement liée à la prise journalière de la L-Dopa en fonction des différentes périodes. La posologie dans notre série est revue à la hausse après une période de prise médicamenteuse ($6,4 \pm 3,56$ ans) et peut être allé jusqu'à 1450 mg/jour, ce qui confirme les données de la littérature.

L'addiction au sexe est un problème moins étudié chez les patients parkinsoniens à cause de sa sensibilité, ainsi que sa détection est délicate, mais elle doit être systématiquement recherchée. Le traitement d'hypersexualité nécessite une approche pluridisciplinaire (sexologue, psychologue, urologue, gynécologue, médecin généraliste, psychiatre) pour identifier la nature et les causes des difficultés, en particulier ce qui revient à l'évolution de la maladie ou à des difficultés psychologiques. Cependant, les patients ayant une addiction sexuelle n'ayant pas des solutions efficaces pour au moins diminuer l'intensité de ce problème. Dans ce cas, des modifications thérapeutiques sont nécessaires avec diminution, arrêt ou changement du traitement en cause.

En absence de données épidémiologique nationale, les résultats de notre étude peuvent être considérés comme un point de départ pour mieux comprendre la pathogénie de la maladie de parkinson et sa relation avec l'hyper sexualité pour pouvoir identifier ses effets sur la fertilité.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

- **Agid O., Kapur S., Arenovich T., Robert B.,2001.** (Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected". DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1228.
- **Andrew J., Lees MD., 2009.**" Parkinson's disease" The Lancet, Volume 373, Issue 9680, 13–19 June 2009, Pages 2055-2066.
- **Aubignat M., Roger P., Dernoncourt A., Valery S., Amar S.,2020.** « Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients? » 9; 2020 :5946985.
- **Behrstock S., Ebert A., Hough J., Vosberg S., Moore J., Schneider B., Capowski E., Kordower J., Aebischer P.,2006.**" Human neural progenitors deliver glial cell line-derived neurotrophic factor to parkinsonian rodents and aged primates". doi.org/10.1038/sj.gt.3302679.
- **Braak H., Rüb U., E N H Jansen Steur., Tredici K.,2005** "Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease", neurology apr 26;64(8):1404-10.
- **Buée L., Bussière T., Buée-Scherrer V., Delacourte A., Hof P.,2000.** "Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders" Aug;33(1):95-130.
- **Cavorzin L., Leroy R., Boyer G., Auburger P., 1999.** "Pharmacologie de la maladie de Parkinson."
- **Chaudhuri K., Anthony H., Schapira V.,2009.** « non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment", DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
- **Cheng W., Hubbard A., Aaron B., Ira B., Tager E., 2010.** "Positivity in Practice" American Journal of Epidemiology, Volume 171, Issue 6, 15 March 2010, Pages 678–679.
- **Damier P., Hirsch E., Agid Y., Graybiel A.,1999.** "The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease". doi.org/10.1093/brain/122.8.1437. Brain, Volume 122, Issue 8, August 1999, Pages 1437–1448.
- **Damier P., Hirsch K., Agid M., Graybiel W.,1999.** "The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease". doi.org/10.1093/brain/122.8.1437. Brain, Volume 122, Issue 8, August 1999, Pages 1437–1448.

- **Danziger N., Kenneth M., Prkachin and Jean-Claude Willer.,2006.** “Is pain the price of empathy? The perception of others’ pain in patients with congenital insensitivity to pain”. doi:10.1093/brain/awl155.
- **Defebvre L.,2007.** “La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés » Service de neurologie et pathologie du mouvement, hôpital Roger-Salengro, CHU de Lille 59037 cedex, France 10.1016/j.mednuc.2007.03.013.
- **Deierborg T., Souled D., Roybon L., Hall V., Brundin P.,2008.** « Emerging restorative treatments for Parkinson's disease”. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.001.
- **Eger F., Gaudet-Lavigne C., Hammer A.,2009** “La Maladies de Parkinson”. Université de Genève.
- **Fineberg N., Marc N., Chamberlain S., Heather A B., Menzies L., Barbara J., Robbins C.,2001.** “Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review”. doi: 10.1038/npp.2009.185.
- **Freeman J., Long A., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L, Malenkovich N., Okazaki N., Byrne M., Horton H., Fouser L., Carter L, Ling V., Bowman V., Carreno B., Collins M., Wood C., Honjo T.,2000** “Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member led to negative regulation of lymphocyte activation” DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
- **Gerlach M., Kay L., Ben-Shachar D., Zecca L., Moussa B.,2003.** “Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease” DOI <https://doi.org/10.1007/BF03033371>.
- **Grabli D.,2017** « Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs ». Doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.003.
- **Gray R., Bressington B., Ivanecka A., Hardy S., Jones M., Schulz M., Bormann S., Jacquie W., 2016.**” Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis”. Doi: 10.1186/s12888-016-0801-1.
- **Grossed A., Macphee G., Pal G., Stewart D., Watt A., Davie J., Grosset D.,2006.** “Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity”. doi: 10.1002/mds.21110.

- **Hallett M.,2011.** « Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition”. ;42(2):177-84. doi: 10.1016/j.nbd.2010.08.025.
- **Harrison J.,1992.** “A Meta-Analysis of Studies of the Health Belief Model with Adults”. DOI:10.1093/her/7.1.107.
- **Hikosaka O., Nakamura K., Sakai K., Hiroyuki N.,2002.** “Central mechanisms of motor skill learning” doi: 10.1016/s0959-4388(02)00307-0.
- **Husain M., Roiser J.,2018.** “Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach” DOI: 10.1038/s41583-018-0029-9.
- **Kamberi A., Mical R., Porter J.,1970.** “Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release”. DOI : 10.1210/endo-87-1-1.
- **Karila L., Benyamina A.,2014.** “Données sur les addictions ». 2018 published by Elsevier. This manuscript is made available under the Elsevier user license.
- **Kasten M., Chade A., Tanner C.,2007.** « Epidemiology of Parkinson's disease”. DOI: 10.1016/S0072-9752(07)83006-5.
- **Kish S., Shannak K., Hornykiewicz O.,1988.** “Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications” DOI: 10.1056/NEJM198804073181402.
- **Knikou M., Chaudhuri D., Elizabeth Kay., Brian D., Schmit Z.,1986.** “pre-and post-alpha motoneuronal control of the soleus H-reflex during sinusoidal hip movements in human spinal cord injury”. DOI : 10.1016/j.brainres.2006.05.036.
- **Le Foll B., Perachon S., Schwartz J., Sokoloff P.,1990** « Une approche thérapeutique centrée sur les effets conditionnels des drogues » Dans Psychotropes 2002/1 (Vol. 8), pages 115 à 124.
- **Ljungberg T., Apicella P., Schultz P.,1992.** « Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions” DOI: 10.1152/jn.1992.67.1.145.

- Longoni G., Agosta F., Stojković T., Pagani E., Massimo F.,2011 « MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease" doi: 10.1002/mds.23293. Epub 2010 Dec 15.
- Magerl M., Altrichter S., Borzova E., Giménez-Arnau A., Grattan H., Lawlor F., Mathelier-Fusade P., Zuberbier T., Metz M., Maurer M.,2016. "The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision". DOI: 10.1111/all.12884.
- Mandel R., Spratt K., Snyder R., 1997. "Midbrain injection of recombinant adeno-associated virus encoding rat glial cell line-derived neurotrophic factor protects nigral neurons in a progressive 6-hydroxydopamine-induced degeneration model of Parkinson's disease in rats". doi: 10.1073/pnas.94.25.14083.
- Matell M., Meck W.,2000. "Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior" DOI: 10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94: AID-BIES14>3.0.CO;2-E.
- Moisan F., Wanneveich M., Kab S, Moutengou E., Boussac-Zarebska M., Laure B., Jacqmin-Gadda H., Joly P., Elbaz A., 2015 "Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030 » Doi 29(13) :1615-22.
- Moriyama M., Fukuhara T., Britschgi M., Yingbo He., Narasimha R.,2011. "Complement receptor 2 is expressed in neural progenitor cells and regulates adult hippocampal neurogenesis". DOI 10.1523/JNEUROSCI.3617-10.2011.
- O'Sullivan K., Murray E., Sainsbury D.,2009. "The effect of warm-up, static stretching and dynamic stretching on hamstring flexibility in previously injured subjects". doi: 10.1186/1471-2474-10-37.
- Pessiglione M., Seymour B., Flandin G., Raymond J., 2005. "Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans". doi: 10.1038/nature05051.
- Potenza M.,2008. "The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings". doi: 10.1098/rstb.2008.0100.

- **Poyer F., Cassoux N., Doz F., Desjardins L., Freneaux P., Thomas C.,2016** « Looking for the best retinoblastoma mouse model using in vivo spectral domain optical coherence imaging”. Volume 57, Issue 12.
- **Rodriguez-Oroz M., Jahanshahi M., Krack P., Litvan I., Macias R., Bezard E., José A Obeso.,2009.** “Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms”. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.
- **Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.,2000** « What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?”. DOI: 10.1136/jnnp.69.3.308.
- **Smith Y., Kieval J.,2000.** “Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia” DOI: 10.1016/s1471-1931(00)00023-9.
- **Thobois S., Ardouin C., Lhommée E., Klinger H., Lagrange C., Jing X., Valérie F., Hassani R., Kistner A., Juphard A., Seigneuret E.,2010.** « non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation ». DOI: 10.1093/brain/awq032.
- **Volkow N., Fowler J., Wang J., Baler R., and F., 2006.** “Imaging dopamine’s role in drug abuse and addiction”. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022.
- **Vriend C., imageStella J., Wit D., Odile A., Heuvel H.,2014** « Response inhibition and interference control in obsessive–compulsive spectrum disorders”. doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419.
- **Walter K., Legrand C., Pauwels N., 2015.** “Le rôle des psychiatres dans l’accompagnement des journalistes vers un traitement médiatique plus responsable du suicide ». doi.org/10.1016/S2590-2415(19)30431-3.
- **Yelnik MD., 2002.** “Functional anatomy of the basal ganglia”. Volume 17, Issue S3 p. S15-S21.
- Ardouin C., Chéreau I., Llorca P., Lhommée E., Durif P., Krack P.,2009** “ Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson ». Dio : 10.1016/j.neurol.2009.06.003.
- Ball B., 1882** « Évolution des idées sur les signes moteurs et psychiques de la maladie de Parkinson. » Revue Neurologique Volume 172, Supplément 1, Page A155.

- Barbara S., Connolly MD., Anthony E.,2015** « pharmacologique trématent of parkinson disease. A rêviez.
- BOUCHERIT M., 2012**, Chronobiologie : Mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments, université anges.
- Cambier D et Witvrouw E.,2008**. "Screening the athlete's shouder for impingement symptoms: a clinicall reasoning algorithm for early detection of shoulder pathology." 10.1136/bjism.2008.048074.
- Codling D., Shaw P., David A.,2015** Hypersexuality in Parkinson's disease: systematic review and report of 7 new cases. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2(2), 116-126. doi:10.1002/mdc3.12155.
- Contin M., Riva R., Martinelli P., Albani F., 1998** Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa-controlled release [corrected] in parkinsonian patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998 ;54(4) :303–8.
- Dawson G., Ashman S., Carver J., 2000** "The role of early experience in shaping behavioral and brain development and its implications for social policy" ;12(4):695-712. Doi : 10.1017/s0954579400004089.
- Defebvre L., 2010**. "Maladie de Parkinson : problématique des enrayages cinétiques à la marche ». Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, CNRS 3291, CHRU Lille.
- Defebvre L., Vérin M.,2007** "La maladie de Parkinson » ISBN 978-2-294-74232-3.
- Derkinderen P., Verstuyft C., Grall-Bronnec M.,2020** "Naltrexone Use in Treating Hypersexuality Induced by Dopamine Replacement Therapy: Impact of OPRM1 A/G Polymorphism on Its Effectiveness". DOI: 10.3390/ijms21083002.
- Doron M., Giladi N., 2008** "Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease" Doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.09.007. Epub 2007 Nov 7.
- Filloux A.,2016** "Biofilms and Cyclic di-GMP (c-di-GMP) Signaling: Lessons from *Pseudomonas aeruginosa* and Other Bacteria". DOI: 10.1074/jbc. R115.711507.
- Ford T., Parker C., Salim J., Goodman R., Logan S., Henley S.,2004**. "The relationship between exclusion from school and mental health: a secondary analysis of the British Child and

Adolescent Mental Health Surveys 2004 and 2007". Published online by Cambridge University.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171700215X>.

-Giladi N., Weitzman N., Schreiber S., Shabtai H., Peretz C.,2007. 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*, 21(5), 501-506. doi:10.1177/0269881106073109.

-Hall P.,2011. A biopsychosocial view of sex addiction. *Sexual and Relationship Therapy*, 26(3),

-Hirsch C., Graybiel M., Duyckaerts C., Javoy-Agid.,1987 « Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy” *Aug;84(16):5976-80.*

-Klein C., M Tucker., Nolin W., Hopping R. Reid D., Steger A., Grêt-Regamey S., Lavorel G.,2019. “Catalyzing Transformations to Sustainability in the World's Mountains”.
doi.org/10.1029/2018EF001024.

-Kuzma J., Black D., W.,2008. Epidemiology, prevalence, and natural history of compulsive sexual behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31(4), 603-611. doi: 10.1016/j.psc.2008.06.005.

-Leta K., Nutt Seth S., Catherine E., William G. Jeffrey C. Rathmell Q.,2005. “Metabolic regulation of oocyte cell death through the CaMKII-mediated phosphorylation of Caspase 2”.
doi: 10.1016/j.cell.2005.07.032.

-Levy R., Dubois B.,2006. “Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits”. DOI:10.1093/cursor/bhj043.

-Lonneke M., Breteler M.,2006. « Epidemiology of Parkinson's disease » *Jun;5(6):525-35.*
doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.

-MacLeod A., Glen E., Colin M.,1970. “The Production Effect in Memory”
doi.org/10.1177/0963721417691356.

-Martinez E., 2019/2020 « le striatum, substrat dopaminergique de l'impulsivité decisionelle. neurosciences. université de lyon ,2019. France.

- Michael S., Valerio PhD., MPH, Palmisano G., 2001.** “Effectiveness of a Community Health Worker Intervention Among African American and Latino Adults with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial”. doi: 10.2105/AJPH.2010.300106.
- Mitchell A.,1986.** Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain. 36(7):900-11. doi: 10.1212/wnl.36.7.900.
- Nakum S., Cavanna A., 2016.** The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality.
- Patrick D., Evans Z., Eric J., Vallender K., Richard R., Hudson T.,2006.** “Evidence that the adaptive allele of the brain size gene microcephalin introgressed into Homo sapiens from an archaic Homo lineage” doi.org/10.1073/pnas.0606966103.
- Patrick J., Carnes V., Robert E., Murray M.,2005.** « Bargains with Chaos: Sex Addicts and Addiction Interaction Disorder”. DOI:10.1080/10720160500201371.
- Paula J., Brunton, John A., Russell H.,2003.** « Oxytocin Neuron Electrical Properties » Knobil and Neill's Physiology of Reproduction (Fourth Edition) 2015, Pages 1957-2026. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00044-2>.
- Pei-Chen L., Artaud F., 2019.** “Examining the Reserve Hypothesis in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study” .34(11):1663-1671. doi: 10.1002/mds.27854. Epub 2019 Sep 13.
- Poyer C., 2016** ‘LES MEDICAMENTS DOPAMINERGIQUES : INTERETS ET RISQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON, Universite de Lille 2.’
Psychol Psychiatry, 38(7), 813-822.
Référence :
- Rosa M., Villalba G., and Yolanda Smith.,2008.** “Neuroglial Plasticity at Striatal Glutamatergic Synapses in Parkinson's Disease” doi: 10.3389/fnsys.2011.00068.
- Sayad M., 2016.** Mécanismes de la stimulation cérébrale profonde chez des patients parkinsoniens stimulés au niveau du NST : Approches électrophysique, neurogénétique et comportementale, université des sciences de la technologie Houari Boumediene.
- Scale (ABIS) Constructed through Confirmatory Factor Analysis of the BIS-11.** *Arch Sci Psychol*, 2(1), Stanley Fahn (2003) “Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome”. DOI : 10.1111/j.1749-6632. 2003.tb07458. x.

- Schrag A.,2006** « Quality of life and depression in Parkinson's disease» DOI : 10.1016/j.jns.2006.05.030. / L. Defebvre (2007) «La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés » Service de neurologie et pathologie du mouvement, hôpital Roger-Salengro, CHU de Lille 59037 cedex, France 10.1016/j.mednuc.2007.03.013.
- Tanner M.,1992.** “Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population”. DOI: 10.1159/000182580.
- Weintraub D., Nirenberg M.J.,2006.** « Impulse Control and Related Disorders in Parkinson’s Disease”. doi.org/10.1159/000341996.
- Weintraub D.,2008.** “Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease”. Ann Neural, 64 Suppl. 2, S93-100. doi :10.1002/ana.21454.
- Zagnoli F., rohart F., 2006** « maladie de parkinson » livre .2eme Edition.

ANNEXES

Annexe 01 : MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE).

Date :

Nom/Prénom :

Sexe :

Age :

Évalué par :

Orientation :

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?
.....

- Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. en quelle année sommes-nous ? ____

4. Quel jour du mois ? ____

2. en quelle saison ? ____

5. Quel jour de la semaine ? ____

3. en quel mois ? ____

- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? ____

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ____

8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ____

9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? ____

10. A quel étage sommes-nous ici ? ____

Apprentissage :

Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

○ Porte ____

○ Clé ____

○ Pomme ____

Répété les 3 mots.

Attention et calcul :

10-7=

9+5=

6+4=

14-3=

10+9=

Rappel :

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

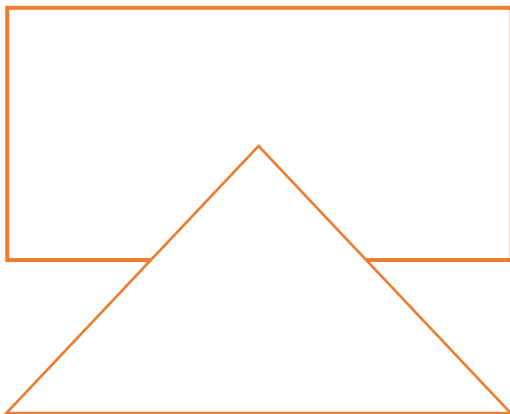
- Porte _____
- Clé _____
- Pomme _____

Langage :

1. Quel est le nom de cet objet ? Montrer un crayon. _____
2. Quel est le nom de cet objet ? Montrer une montre _____
3. Ecoutez bien et répétez après moi : « une phrase » _____
 - Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
4. prenez cette feuille de papier avec la main droite. _____
5. Pliez-la en deux. _____
6. et jetez-la par terre ». _____
 _ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
7. « faites ce qui est écrit ». _____
 _ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
8. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » _____

Praxies constructives.

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
 « Voulez-vous recopier ce dessin ». _____



SCORE TOTAL (0 à 30)

Annexe 02 : AUTO-EVALUATION DES COMPORTEMENTS DOPAMINE DEPENDENTS (ACDD).

Vous avez une maladie de parkinson. La maladie elle-même, ou les médicaments peuvent parfois modifier votre caractère ou votre comportement. Votre neurologue a besoin de ces informations pour adapter votre traitement au mieux. Dans ce but, vous allez lire les phrases ci-dessous. Pour chaque groupe de phrases vous croisez celle qui est vraie pour vous au cours du mois écoulé et vous entourez le mot (vrai), puis vous passez au groupe de phrases suivant.

Votre nom : -----

Date : -----

1	J'ai garde le moral		Vrai	
	Je me sens particulièrement en forme			Vrai
	J'ai tendance à déprimer	Vrai		
2	Je suis bien plus facilement inquiet(e), anxieux(se)	Vrai		
	Je ne suis pas plus soucieux que d'habitude		Vrai	
	Je suis moins anxieux(se)			Vrai
3	Je ne suis pas plus irritable que d'habitude		Vrai	
	Je m'énervé facilement parce que je ne me sens pas bien	Vrai		
	Je m'énervé facilement parce que je suis trop excité(e), trop impatient(e)			Vrai
4	Il m'arrive de voir des choses qui ne sont pas réelles ou d'avoir l'impression d'une présence à côté de moi, et /ou, je suis devenu(e) plus jaloux(se) ou plus méfiant(e)			Vrai
	J'ai l'impression d'avoir la tête vide	Vrai		
	Ma pensée fonctionne comme d'habitude, je n'ai pas d'idées bizarres		Vrai	
5	Je continue mes activités habituelles à la maison et à l'extérieur		Vrai	
	Je déborde d'énergie et je ne suis jamais à court d'idées			Vrai
	Je manque d'énergie, je ne fais pas grand-chose de mes journées	Vrai		
6	Je ressens les émotions comme avant		Vrai	
	Je me sens indifférent(e)	Vrai		
	Je suis plein(e) d'enthousiasme et je recherche des sensations de plaisir			Vrai

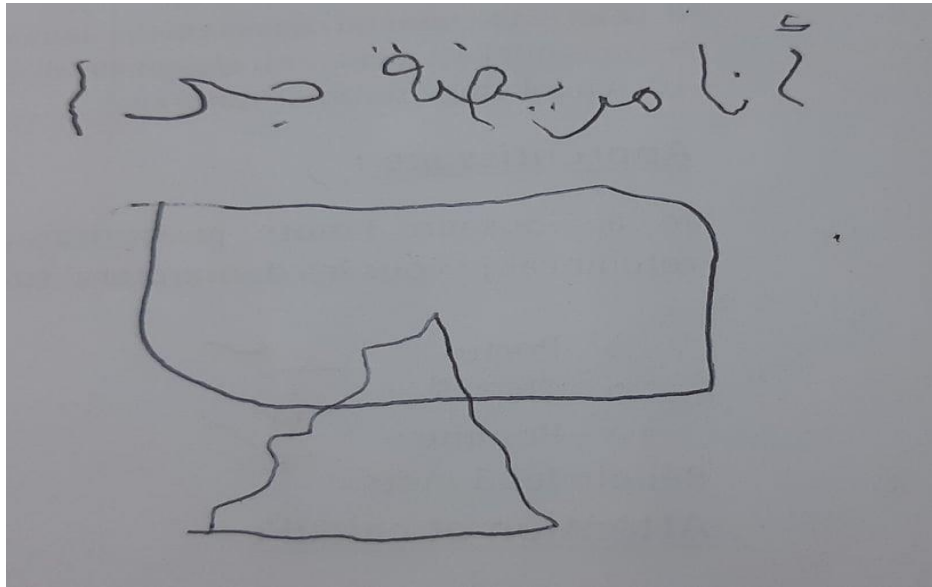
7	J'ai besoin de moins de sommeil, j'en profite pour faire plein de choses pendant la nuit			Vrai
	Je dors bien		Vrai	
	Je ne passe pas de bonnes nuits, je dors mal	Vrai		
8	Mes habitudes alimentaires n'ont pas changé		Vrai	
	J'ai moins d'appétit	Vrai		
	J'ai plus d'appétit et/ou je grignote plus qu'avant			Vrai
9	Quand je suis sur une activité j'ai du mal à m'arrêter			Vrai
	Je reste efficace et raisonnable dans mes activités		Vrai	
	Je suis moins actif(ve) qu'avant	Vrai		
10	Mon esprit créatif et/ou artistique est plus important qu'avant			Vrai
	Je suis moins créatif(ve)	Vrai		
	Mon esprit créatif n'a pas changé		Vrai	
11	J'ai la "fièvre acheteuse"			Vrai
	J'achète moins qu'avant	Vrai		
	J'achète comme d'habitude		Vrai	
12	Les jeux d'argent ne m'intéressent pas plus qu'avant		Vrai	
	Je suis devenu(e) "accro." aux jeux d'argent			Vrai
	Les jeux d'argent m'attirent moins qu'avant	Vrai		
13	Le sexe m'intéresse moins qu'avant	Vrai		
	Le sexe m'attire plus qu'avant			Vrai
	Mon intérêt pour le sexe n'a pas changé		Vrai	
14	J'ai tendance à ne pas prendre toutes les doses de médicaments qui me sont prescrites	Vrai		
	Je suis très rigoureux(se) pour mes prises de médicaments, je respecte les doses prescrites et les horaires		Vrai	
	J'ai besoin d'augmenter mes doses de médicaments			Vrai
	/14	/14	/14	

Si vous avez vécu, antérieurement, au cours de toute votre vie, des modifications comportementales de ce type, il est important que vous le signaliez à votre neurologue. Vous pouvez le noter ci-dessous :

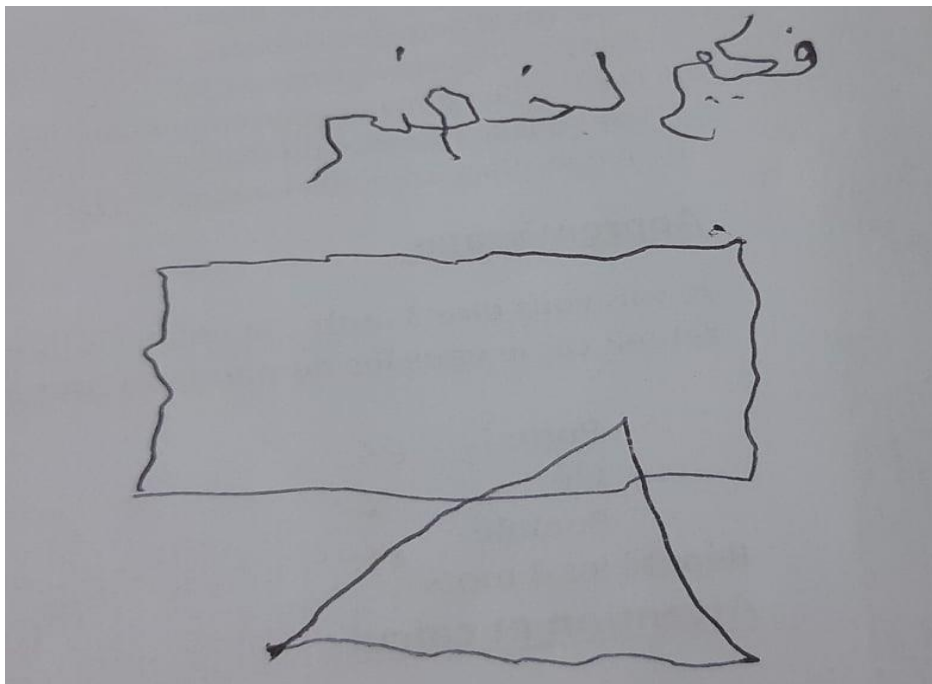
ACDD (version 24 juin 08)

Annexes 03 : Autre fait remarquable

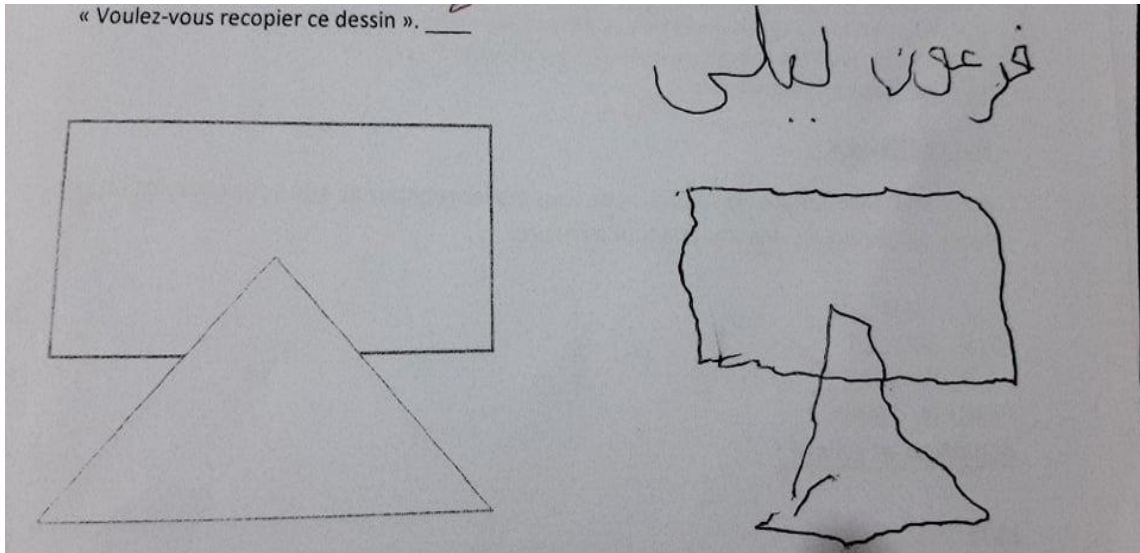
Patient N°1 :



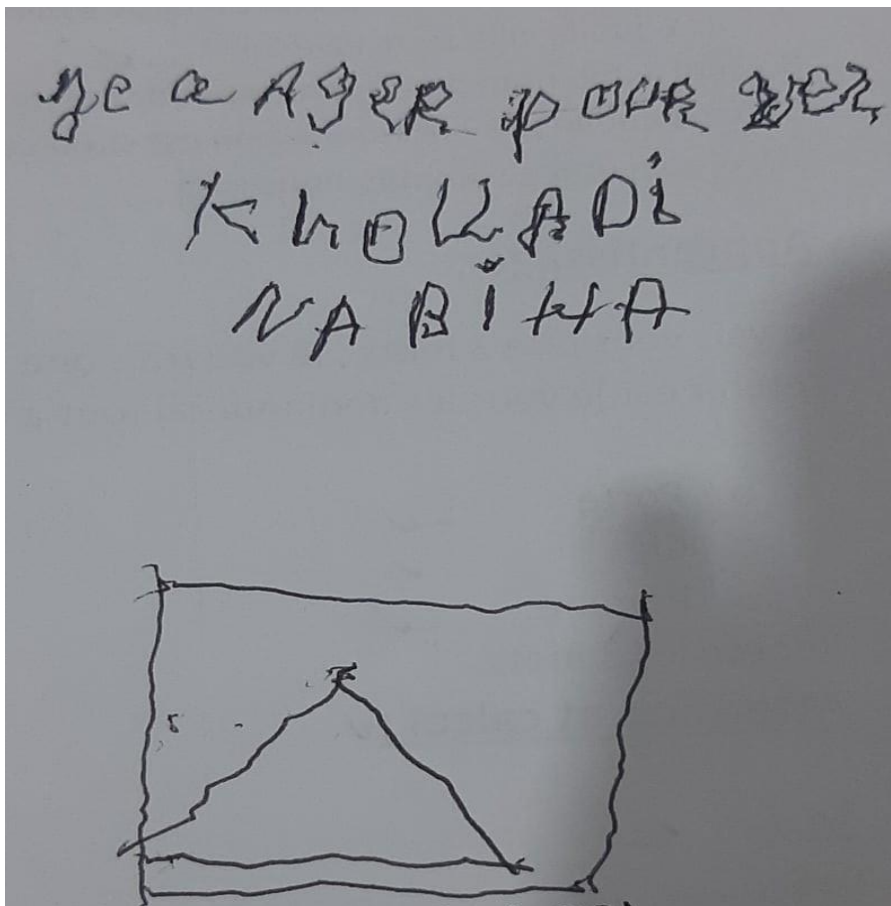
Patient N°2 :



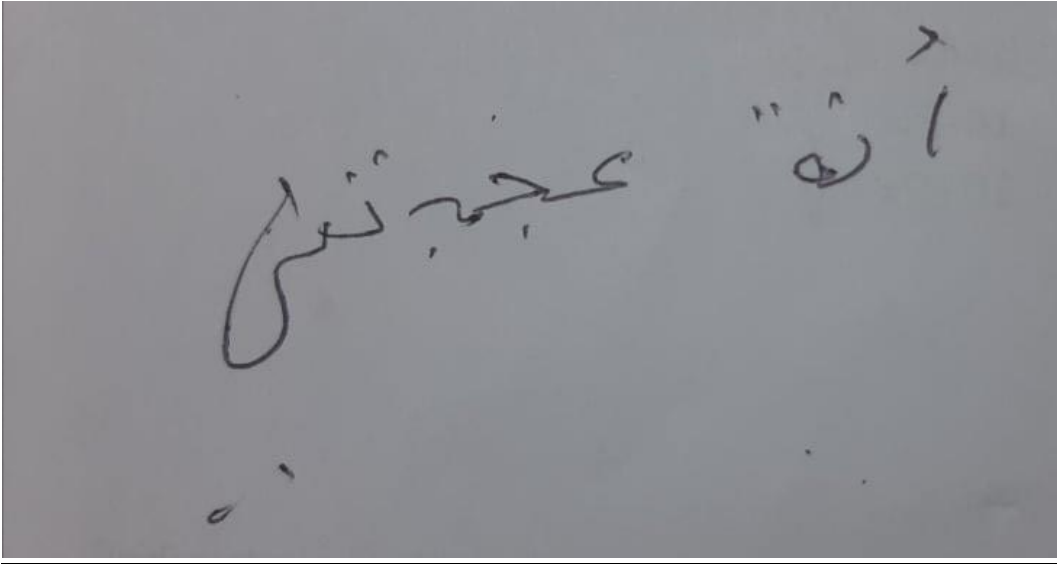
Patient N°3 :



Patient N°4 :



Annexes 04 : addiction au sexe



LISTE DES CHERCHEURS

Dr Maria Knikou :



Est un neurophysiologiste qui travaille depuis plus de 15 ans à délimiter la base neurale du mouvement et du tonus musculaire chez les personnes avec et sans blessure et après l'entraînement. Son objectif principal est d'utiliser les stratégies de rééducation disponibles actuellement de manière plus efficace et de développer de nouvelles stratégies de rééducation pour promouvoir la récupération fonctionnelle des troubles du mouvement chez les personnes souffrant d'une lésion de la moelle épinière et d'un AVC.

Les résultats des études du Dr Knikou transformeront notre compréhension des capacités du système nerveux humain blessé à se réorganiser. Cela conduira à des stratégies de réadaptation axées sur le patient et à une amélioration de la prise de décision clinique.

Pr Pascal DERKINDEREN :



Professeur de neurologie au CHU de Nantes - Responsable de l'équipe Système nerveux entérique et maladie de Parkinson à l'Inserm. A l'issue de ses études, Pascal Derkinderen exerce comme interne des hôpitaux de Paris (1991-1996).il exerce son métier comme médecin chercheur jusqu'à aujourd'hui.

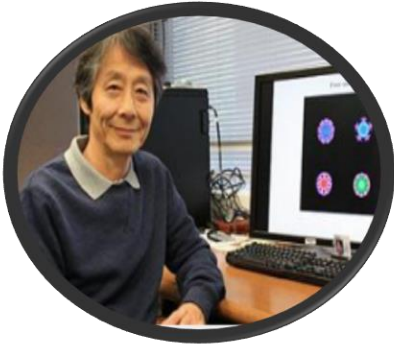
Pr A Schrag :



Université College London | UCL

Le professeur Schrag a un intérêt particulier pour les troubles du mouvement, en particulier les aspects cliniques de la maladie de Parkinson et les formes atypiques de parkinsonisme. Ses travaux sur ces troubles ont été inclus dans un certain nombre de lignes directrices nationales et internationales sur le diagnostic et la gestion de ces troubles.

Pr Okihide Hikosaka :



Est un professeur de recherche en neurosciences spécialisé dans les mécanismes de motivation, d'apprentissage, d'habileté, de prise de décision, d'attention et de contrôle oculomoteur. Ses recherches sur les mécanismes neuronaux du comportement volontaire et la fonction des noyaux gris centraux ont permis de réaliser des percées dans la compréhension de la neurochimie derrière le comportement de recherche d'informations et l'efficacité du regroupement

des actions d'apprentissage des séquences motrices (autrement appelées « chunking ») afin se souvenir plus que des actions individuelles. Les recherches de Hikosaka ont prouvé que le cerveau est chimiquement câblé pour être récompensé par de la dopamine pour avoir appris des informations sur l'avenir.

Pr Richard Levy :



Est professeur de neurologie à la faculté de médecine de Sorbonne Universités. Actuellement, il anime une unité clinique de neuropsychiatrie dans le département de neurologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et dirige le laboratoire FRONTLAB à l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM) dont l'objectif est de mieux comprendre les bases cérébrales de comportements volontaires telles que la planification des actions, la créativité et la prise de décision. Il a été chercheur à l'Université de Yale et a dirigé

le service de neurologie de l'Hôpital Saint-Antoine (Paris).

Pr Masud Huain :



Est un professeur de neurologie et de neurosciences cognitives à l'Université d'Oxford et chercheur principal au Wellcome Trust. Après avoir obtenu son doctorat, Masud a poursuivi un travail postdoctoral au MIT avant de terminer sa formation clinique à Oxford. Il a été lecteur à l'Imperial College de Londres, puis professeur de neurologie à l'University College de Londres. À l'UCL, il a dirigé le département Brain Repair & Rehabilitation et a été directeur adjoint de l'Institute of Cognitive Neuroscience. Ses recherches actuelles portent sur les mécanismes sous-jacents à la motivation et à la mémoire chez les patients atteints de troubles neurodégénératifs, notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie cérébrovasculaire des petits vaisseaux.

Dr Stanley Fahn :



Docteur et professeur de neurologie H. Houston Merritt et directeur émérite du Center for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders de l'Université Columbia à New York. Il a été président de l'Académie américaine de neurologie (AAN) de 2001 à 2003. Il a été directeur scientifique de la Fondation de la maladie de Parkinson de 1979 à 2016, lorsque la Fondation a fusionné avec une nouvelle Fondation de la maladie de Parkinson.

Dr Ofer Agid



Est un clinicien-chercheur et psychiatre à la Division de la schizophrénie et chef médical de l'équipe d'intervention à domicile pour la psychose (HIP) à CAMH. Il est également professeur agrégé au Département de psychiatrie de l'Université de Toronto. Les recherches du Dr Agid sont axées sur la psychopharmacologie dans la schizophrénie, en particulier la réponse précoce aux médicaments antipsychotiques et les prédicteurs précoces de la réponse. Ses travaux ont mis au jour une nouvelle hypothèse de « début d'action précoce » des antipsychotiques.

