Apathie et syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson : existe-t-il un continuum ?

M. Vérin (1, 2)

Au-delà des troubles moteurs de la maladie de Parkinson, deux entités cliniques, l’apathie et le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD), sont récemment apparues sous les feux de l’actualité neurologique. À l’heure où la prise en compte de la qualité de vie des patients est avec justesse mise en avant, l’effet délétère majeur tant sur le plan personnel que social de ces troubles du comportement nécessite impérativement qu’ils soient identifiés et contrôlés dans la mesure des possibilités thérapeutiques actuelles. Décris dans le cours évolutif de la maladie de Parkinson, en apparence opposées (défaut de motivation pour l’apathie, excès d’impulsivité pour le SDD), ces deux entités pourraient partager un déterminisme commun : le dysfonctionnement du système dopaminergique mésocortico-limbique.

L’objectif de cette courte revue, sous forme de controverse, est de présenter les arguments en faveur d’un déterminisme commun et de les confronter aux arguments en sa défaveur, pour enfin proposer une synthèse reflétant la réalité clinique éminemment complexe et protéiforme.

Le SDD se caractérise par l’émergence de troubles comportementaux sous traitement dopaminergique, isolés ou associés, sous forme de comportement compulsifs et répétitifs touchant le jeu, les achats, la nutrition, la sexualité ou sans but précis (punding), souvent accompagnés d’une hyperactivité et d’une symptomatologie hypomaniaque (Voon et Fox, 2007). D’après une méta-analyse, la fréquence du SDD pourrait être supérieure à 7 % chez les patients recevant un traitement dopaminergique (Lader, 2008). S’y associe parfois, mais inconstamment, une dysrégulation émotionnelle homéostatique, terminologie se rapportant à l’équivalent d’une addiction au traitement dopaminergique. Conceptualisé par Giovannoni et al. (2000), ce dernier syndrome est désormais inclus dans le SDD et concerne des patients atteints de maladie de Parkinson, répondant à la dopathérapie, pour qui les posologies utilisées excèdent les doses suffisantes pour assurer un bon état moteur. Malgré les conséquences motrices et comportementales, ces patients sont demandeurs de doses toujours plus élevées, rapportent qu’ils ne sont à l’aise pour se mouvoir que lorsqu’ils sont clairement dyskinétiques, ont un déni des symptômes de surdosage et refusent de réduire les posologies.

L’apathie est définie cliniquement comme une réduction de motivation, d’intérêt ou d’émotions, non attribuable à une altération de la conscience, ni à des troubles cognitifs ou émotionnels (Marin, 1990). Cette réduction de la motivation peut ainsi toucher les émotions, le comportement ou la cognition. Elle est fréquemment observée dans la maladie de Parkinson où sa prévalence varie selon les études entre 16,5 % (Aarsland et al., 1999) et 42 % (Starkstein et al., 1992).

Arguments en faveur d’un déterminisme commun

L’hypothèse qui prévalait pour certains (Torta et Castelli, 2008) est de situer l’apathie d’une...

Mots-clés
- Maladie de Parkinson
- Apathie
- Syndrome de dysrégulation dopaminergique

Correspondance
M. Vérin
Clinique Neurologique
Hôpital Pontchaillou
Rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
France
marc.verin@chu-rennes.fr

Conflit d’intérêt
Aucun.
part et le SDD d’autre part aux deux extrémités d’un seul et même spectre clinique de déterminisme commun : le dysfonctionnement de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique.

Dans cette hypothèse, l’apathie serait la conséquence d’un défaut de stimulation de la voie méso-cortico-limbique lié aux lésions dégénératives affectant cette structure observées au cours de la maladie de Parkinson, et se caractérisant par une perte neuronale pouvant atteindre 40 à 86 % (Jellinger, 1991). Un argument fort en ce sens a été apporté par Czerniecki et al. (2008) qui ont rapporté l’apparition d’une apathie en postopératoire chez huit patients parkinsoniens ayant eu une stimulation sous-thalamique bilatérale et chez qui tout traitement dopaminergique avait pu être suspendu du fait de l’amélioration motrice. Chez sept patients, la symptomatologie apathique avait été clairement améliorée par la prescription d’un agoniste dopaminergique D2/D3 (ropinirole). Une telle amélioration de l’apathie sous traitement agoniste dopaminergique avait déjà été rapportée dans d’autres circonstances (Marin et al., 1995 ; Czerniecki et al., 2002). La structure neuroanatomique stimulée par les agonistes D2/D3, et connue pour son implication dans la motivation, est l’aire tegmentale ventrale et ses projections vers le striatum ventral et le cortex orbitofrontal (Wise, 2004).

À l’inverse, la perte de contrôle de l’impulsivité au cours du SDD est fortement souппonnée d’être la conséquence de l’excès de stimulation dopaminergique de la voie méso-cortico-limbique. Deux arguments plaident en faveur de cette hypothèse. Le comportement de jeu pathologique, comme les autres aspects du SDD, s’atténue nettement, voire disparaît lorsque le traitement dopaminergique est réduit, plus particulièrement, mais non exclusivement, lorsque les agonistes dopaminergiques sont suspendus (Draper et al., 2006a ; Voon et al., 2007). Par ailleurs, des troubles comportementaux analogues à ceux du SSD ont été observés dans d’autres pathologies que la maladie de Parkinson au cours desquelles un traitement dopaminergique était prescrit : dystonie dopasensible sous bromocriptine (observation personnelle), adénôme hypophysaire sous cabergoline (Davie, 2007).

Arguments contre un déterminisme commun

De nombreux arguments cliniques et expérimentaux s’opposent à l’hypothèse d’un déterminisme commun entre l’apathie et le SDD lié au dysfonctionnement de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique.

En premier lieu, l’apathie peut être observée dans la maladie de Parkinson sous stimulation cérébrale profonde, indépendamment de la diminution du traitement dopaminergique en postopératoire. L’étude de Draper et al. (2006b) portait sur 15 patients qui ont eu une stimulation sous-thalamique bilatérale comparés à 15 patients contrôles non stimulés suivis sur une même période de temps (6 mois). L’apathie s’aggravait significativement en postopératoire, sans que cette aggravation ne soit corrélée à une symptomatologie dépressive, ni à une baisse du traitement dopaminergique, ni même à l’évolution naturelle de la maladie puisque l’apathie ne s’aggravait pas dans le groupe de patients contrôles. L’apathie semblait donc bien provoquée ou aggravée par la stimulation sous-thalamique elle-même. Ces résultats confirmaient d’autre part l’indépendance de l’apathie et de la dépression, fortement suggérée par précédentes études (Levy et al., 1998 ; Marin et al., 1993 ; Kirsch-Darrow et al., 2006). Un second argument est l’existence d’une symptomatologie apathique dans d’autres pathologies que la maladie de Parkinson, c’est-à-dire en l’absence de dénervation dopaminergique (Mizrahi et Starkstein, 2007). En conclusion, le symptôme « apathie » peut émerger en l’absence de toute modification du tonus dopaminergique.

À l’inverse, l’observation clinique révèle que le SDD n’apparaît pas constamment au cours d’un traitement dopaminergique, la prévalence n’étant que de l’ordre de 7 % (Torta et Castelli, 2008). En outre, des études suggèrent l’implication de systèmes neurotransmetteurs autres que dopaminergiques (Blanco et al., 1996 ; Potenza, 2001 ; Ibañez et al., 2002), tant sérotoninergique (Moreno et al., 1991 ; De Caria et al., 1996) que noradrénergique (Roy et al., 1998). Enfin, sur le plan expérimental, Czerniecki et al. (2002) explorant l’apathie d’une part et l’impulsivité d’autre part chez
30 patients parkinsoniens, évalués sans, puis avec traitement dopaminergique, ont montré une amélioration de l'apathie sous traitement sans modification de l'impulsivité. Il existe donc nécessairement d'autres facteurs que le traitement lui-même participant à l'émergence d'un trouble de l'impulsivité chez les patients parkinsoniens traités, tels que la personnalité prémorbide, comme cela a été démontré via vis-à-vis des traitements psychoactifs (White et al., 2007) et du SSD lui-même (Weintraub et al., 2006), ou la diffusion de la maladie à d'autres systèmes neurotransmetteurs.

Conclusion

L'apathie et le SSD au cours de la maladie de Parkinson sont hétérogènes tant dans leur manifestation clinique que dans leur déterminisme. Si l'influence du tonus dopaminergique méso-cortico-limbique apparaît parfois prépondérante sur l'émergence de la symptomatologie, par défaut ou par excès, leur physiopathologie respective est multifactorielle et fait intervenir, parmi d'autres paramètres non encore isolés, les données prémorbides et les caractéristiques neuropathologiques de chacun des patients. Les efforts du praticien doivent donc porter à la fois sur la reconnaissance de la sémiologie protéiforme de ces deux entités, mais aussi sur la diversité de la réponse thérapeutique à apporter, qui ne se résume que rarement à une simple modification du niveau de posologie des traitements dopaminergiques.

Références


