

## Le jeu pathologique et les médicaments dopaminergiques

Aurélie Lenglet, Valérie Gras, Pierre Krystkowiak, Amar Smail, Michel Andréjak

### Résumé

**Objectifs :** Présenter le jeu pathologique (JP), effet indésirable peu connu des agonistes dopaminergiques, au travers de quatre notifications rapportées au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens (France).

**Discussion :** Les premiers cas de jeu pathologique sous agoniste dopaminergique datent de 2000 et ont été rapportés dans le contexte d'une maladie de Parkinson. Depuis, d'autres cas sont décrits avec ces médicaments utilisés à plus faibles posologies et dans un autre contexte. Le jeu pathologique correspond à une dépendance qui apparaît de façon insidieuse et peut passer inaperçue. L'existence d'antécédents neuropsychiatriques ou de comportements compulsifs semble favoriser la survenue de cet effet indésirable. Les conséquences peuvent être extrêmement négatives sur la vie des patients. La détection précoce de cette pathologie est primordiale d'autant que la diminution, voire l'arrêt du traitement, suffit souvent à faire disparaître la symptomatologie. Les médicaments les plus incriminés sont les agonistes dopaminergiques non ergotés (ropinirole et pramipexole) en raison de leur forte affinité pour les récepteurs D3 de la dopamine.

**Conclusion :** La détection d'un jeu pathologique implique une reconsidération de la stratégie thérapeutique dans les plus brefs délais. La gravité potentielle de ce type d'atteinte doit inciter les médecins à informer les patients et leur entourage sur la possibilité de survenue de cet effet indésirable. Nous insistons sur l'importance du suivi postautorisation de mise sur le marché qui permet la mise en évidence de nouveaux signaux non observés au préalable lors des essais cliniques.

**Mots clés :** Jeu pathologique, agonistes dopaminergiques, dépendance, troubles du contrôle des impulsions, pharmacovigilance.

### Introduction

Parmi les effets indésirables des médicaments dopaminergiques figure le jeu pathologique. L'apparition « officielle » du jeu pathologique comme entité individualisée dans la littérature à visée médicale et scientifique remonte aux années 1980, avec son introduction dans le DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of*

*Mental Disorders*)<sup>1</sup>. Puis, une définition plus complète, selon le DSM-IV<sup>2</sup>, décrit le jeu pathologique comme « une pratique inadaptée, persistante et répétitive du jeu qui entraîne une répercussion sur la vie familiale personnelle ou professionnelle ». Il est classé comme un trouble du contrôle des impulsions selon les critères de de l'ICD-10 (*International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> ed.*)<sup>3</sup>.

Le jeu est considéré comme pathologique lorsque le joueur présente au moins cinq des critères de diagnostic définis par le DSM-IV<sup>2</sup> (tableau I). Ces critères reprennent en grande partie ceux qui ont été proposés pour la définition de la « dépendance aux substances psychoactives ».

Le jeu pathologique fait l'objet d'une attention particulière en raison des conséquences négatives auxquelles les patients concernés sont confrontés (anxiété, dépression, culpabilité, réalisation d'actes illégaux, etc.). Il est à noter que cette dépendance apparaît de façon insidieuse et peut passer inaperçue, car elle fait l'objet de dissimulation vis-à-vis de l'entourage mais aussi du médecin s'il ne pense pas à informer et à interroger son patient sur ce type de problème. Pour assouvir leur passion du jeu, les patients sont prêts à tout, ruine financière, séparation de leur conjoint, vente de biens immobiliers<sup>4</sup>. Ceci peut conduire à des histoires dramatiques, comme l'une de celles qui sera présentée parmi les quatre cas notifiés au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens (France).

### Description des cas

En 2009, il existe un peu plus d'une dizaine d'observations de jeu pathologique chez des patients sous agonistes dopaminergiques, notifiées aux centres régionaux de pharmacovigilances français. Nous présentons

*Aurélie Lenglet, interne en pharmacie, service pharmacovigilance, CHU Amiens*

*Valérie Gras, praticien hospitalier, pharmacien, service pharmacovigilance, CHU Amiens*

*Pierre Krystkowiak, professeur des universités, praticien hospitalier, service de neurologie, CHU Amiens*

*Amar Smail, praticien hospitalier, médecine interne, CHU Amiens*

*Michel Andréjak, professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique, pharmacovigilance, CHU Amiens*

**Tableau I : Critères de diagnostic du jeu pathologique : adaptation de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders<sup>2</sup>**

1) Le jeu objet de préoccupations (remémoration d'expériences de jeu passées, ou prévision de tentatives prochaines, ou moyens de se procurer de l'argent pour jouer).
2) Besoin de jouer des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré.
3) Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu.
4) Agitation ou irritabilité lors de tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu.
5) Besoin de jouer pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique (sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression).
6) Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour se « refaire »).
7) Ment à sa famille, à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu.
8) Commet des actes illégaux, tels que falsifications, fraudes, vols ou détournements d'argent pour financer la pratique du jeu.
9) Met en danger où perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu.
10) Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu.

quatre d'entre elles, spécifiquement notifiées au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens (France).

### Cas 1

Il s'agit d'un homme de 64 ans, présentant une maladie de Parkinson depuis plusieurs années, traitée initialement par du ropinirole 5 mg x 3/j et de la sélégiline 5 mg x 2/j puis, plus récemment, par une association de ropinirole 3 mg x 3/j et carbidopa /lévodopa 300 mg par jour. Il présente comme antécédents un tabagisme et une alcoolisation chroniques. En octobre 2006, dans les suites d'une chirurgie d'un canal lombaire étroit, survient un épisode délirant avec tentative d'autostrangulation responsable d'un infarctus cérébral jonctionnel accompagné d'un déficit du membre supérieur droit rapidement régressif. À l'époque, l'épisode confusionnel avait été mis sur le compte d'une prise de tramadol, antalgique consommé en période postopératoire. En juin 2007, il est de nouveau hospitalisé pour tentative de suicide par intoxication médicamenteuse avec, entre autres, la prise de 10 comprimés de ropinirole 2 mg. Après le retour à son domicile en juillet 2007, ce patient déprimé finira par réussir son suicide. Il apparaît rétrospectivement que ce patient était en situation financière désespérée (ruiné) en raison d'une compulsion aux jeux d'argent. Cet homme déprimé n'avait jamais abordé, lors des différentes consultations médicales, le sujet de sa dépendance, qui est toujours restée masquée. Le rôle éventuel du ropinirole n'avait jamais été évoqué auparavant.

### Cas 2

C'est le cas d'un homme de 40 ans, sous ropinirole depuis février 2006 pour un syndrome des jambes sans repos. Il est aussi traité pour hypertension artérielle par lercanidipine et indapamide et pour un reflux gastro-œsophagien par lansoprazole. Il a développé de façon insidieuse une accoutumance aux jeux (tiercé, loto, jeux

de grattage), ses dépenses ont fortement augmenté, passant de 30 €/semaine à plus de 30 €/jour. L'arrêt du médicament, en février 2008, permet une nette diminution de l'envie de jouer avec arrêt total de la pratique des jeux de hasard en septembre 2008.

### Cas 3

Il s'agit d'une femme de 45 ans, dépressive et traitée pour un syndrome de jambes sans repos par ropinirole (0,75 mg le soir). Le syndrome des jambes sans repos est important avec présence des quatre critères diagnostiques majeurs. Le ropinirole s'avérant inefficace et mal toléré (sommolence diurne excessive), un changement thérapeutique pour pramipexole 1,5 cp x 3/ jour est réalisé en juillet 2008.

On note une survenue très rapide d'un comportement de jeu pathologique (casino sur Internet) associé à un autre trouble du contrôle des impulsions, qui se traduit par une compulsion alimentaire avec prise de poids de 7 kg en deux mois. Arrêt de la prise du pramipexole fin août 2008 et régression des troubles du comportement.

### Cas 4

Le dernier cas concerne un homme de 42 ans aux antécédents de maladie de Basedow (maladie auto-immune qui touche la thyroïde) et de syndrome anxiodépressif. Ce patient, hospitalisé en novembre 2007 pour bilan de douleurs musculaires associées à des spasmes musculaires étiquetés syndrome des jambes sans repos, est traité depuis cette date par ropinirole 0,25 mg/j en association avec du clonazépam 3 mg/j. Une semaine après son retour à domicile, sa femme constate un changement de comportement : son mari passe trois heures par jour à faire des paris sur Internet et dépense plus de 500 € en une semaine. De plus, il présente une augmentation de la libido (consultation de sites pornographiques notam-

ment) et une hypersexualité. L'arrêt du traitement, au début décembre, a fait disparaître rapidement ces troubles du comportement (mi-décembre).

## Analyse

Les premières observations de jeu pathologique de patients sous médicament dopaminergique date de 2000<sup>5,6</sup>. Seedat et coll. décrivent le cas d'une patiente parkinsonienne de 59 ans, traitée par pergolide et sélégiline, sans antécédents psychiatriques, consultant pour une dépendance au jeu ayant débuté deux ans auparavant. Elle avait volé sa famille, emprunté de l'argent et vendu ses bijoux pour financer cette activité. Ce comportement pathologique a totalement disparu lorsqu'elle a été placée sous rispéridone<sup>5</sup>.

Molina et coll. présentent les cas de 12 patients parkinsoniens souffrant de jeu pathologique sur 250 patients hospitalisés pour une maladie de Parkinson. À noter que certains de leurs patients avaient associé au jeu pathologique un comportement compulsif vis-à-vis de l'alcool<sup>6</sup>.

En 2001, Gschwandtner et coll. décrivent le cas de deux patients présentant une tendance au jeu pathologique après la détérioration de leur maladie de Parkinson. Ces patients sont traités par des agonistes dopaminergiques. Les chercheurs concluent que les troubles du comportement pouvant correspondre à un trouble compulsif obsessionnel sont dus à une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques mésolimbiques<sup>7</sup>.

Montastruc et coll. (2003) décrivent le cas d'une patiente parkinsonienne de 61 ans, traitée par l'association lévodopa et bromocriptine. Dix ans après le début de cette dopathérapie, elle signale, lors d'une consultation, un désir irrésistible de jouer au casino. Elle avoue se rendre au casino à l'insu de sa famille, jouer des quantités d'argent importantes, et elle envisage même de déménager pour se rapprocher d'une ville possédant un casino<sup>8</sup>. Une étude rétrospective menée à Phoenix au Muhammad Ali Parkinson Research Center identifie neuf patients sur 1884 qui présentent un comportement de jeu pathologique. Sur ces neuf patients, huit sont sous pramipexole (dosage de 2 à 8 mg/j) et un patient sous pergolide (dosage 4,5 mg/j). Chez sept patients, le JP était apparu un mois après l'augmentation des doses de médicament antiparkinsonien, et dans six cas, un changement de thérapeutique (remplacement du pramipexole par du ropinirole) a suffi à résoudre les troubles<sup>9</sup>.

Tyne et coll. rapportent, chez sept patients, un délai de huit mois à deux ans de survenue du JP, après l'introduction du traitement dopaminergique ou une augmentation des posologies<sup>10</sup>. Kurlan rapporte le cas de six parkinsoniens développant des troubles répétitifs du comportement, dont deux associés au jeu pathologique. On n'a pas observé d'amélioration du comportement après la seule réduction des doses de médicaments dopaminergiques<sup>11</sup>.

Avanzi et coll. présentent deux cas de jeu pathologique chez des patients parkinsoniens. Dans le premier cas, le changement d'agoniste dopaminergique (remplacement du ropinirole 15 mg/j par du pramipexole 2,8 mg/j) et la réduction de la dose de dopathérapie ont permis au patient de vaincre sa compulsion au jeu. Dans le deuxième, la dépendance a disparu après diminution des doses de L-dopa (425 mg pour 190 mg/j)<sup>12</sup>.

Dodd et coll. ont identifié dans leur centre, entre 2002 et 2004, onze patients parkinsoniens souffrant de jeu pathologique. Les onze patients étaient traités par agonistes dopaminergiques. Parmi ces onze patients, trois prenaient de la L-dopa. Chez trois patients, les premiers symptômes de jeu pathologique sont apparus trois mois après le début du traitement ou l'augmentation des doses de l'agoniste dopaminergique. Le pramipexole était l'agoniste dopaminergique impliqué dans neuf cas sur onze<sup>13</sup>. Grosset et coll. décrivent 17 cas (4,4 %) de jeu pathologique chez des patients sous agonistes dopaminergiques sur 388 patients traités par un antiparkinsonien. Parmi ces 388 patients, 81 étaient sous pramipexole et neuf ont développé un jeu pathologique. La posologie la plus habituelle du pramipexole était de 4,5 mg/j. Sur les 17 cas de jeu pathologique, neuf étaient sous pramipexole (11 %), sept sous ropinirole (6,1 %; 7/114) et un sous pergolide (33 %; 1/3)<sup>14</sup>.

Un autre cas décrit l'histoire d'un patient parkinsonien de 35 ans, traité par dopathérapie et deux agonistes dopaminergiques (pergolide et ropinirole). Cet homme a manifesté quelques mois après le début du traitement par agoniste dopaminergique un intérêt croissant pour les jeux de société, jeux payants et de casino. Ceci a abouti, au bout de quatre ans, à des pertes d'argent considérables avec recours à des actes illégaux pour disposer d'argent pour ces jeux. Les rôles successifs joués par le pergolide puis le ropinirole ont finalement été mis en cause, et l'administration de ces substances a été interrompue<sup>4</sup>.

Jusqu'en 2007, le jeu pathologique n'était décrit que chez des patients parkinsoniens, aucun cas clinique de jeu pathologique n'avait été rapporté lors d'un traitement par agoniste dopaminergique en dehors de ce contexte. Tippemann-Peikert et coll. sont les premiers à décrire des cas de patients (n = 3) traités pour le syndrome des jambes sans repos par agoniste dopaminergique et ayant développé un trouble du comportement compulsif de type jeu pathologique<sup>15</sup>.

La première patiente n'avait jamais présenté de comportement de jeu pathologique avant de prendre un agoniste dopaminergique, elle n'avait pas non plus d'antécédents psychiatriques ou d'abus de substances. Le pramipexole avait été introduit deux ans et demi avant la découverte de sa compulsion au jeu. Le traitement était efficace pour le syndrome des jambes sans repos, mais

un mois après le début de la prise du médicament, elle avait commencé à jouer au casino. La dose de pramipexole a été réduite, puis le traitement définitivement interrompu en raison de la survenue du problème de jeu pathologique. Après la prise ultérieure de ropinirole, la patiente a ressenti à nouveau une envie de jouer, encore plus irrépressible que précédemment. Le traitement au ropinirole a été arrêté et l'envie de jouer a disparu. Depuis, elle est rarement allée au casino. Les deux autres patients étaient seulement traités au pramipexole. L'envie de jouer s'est accentuée après, respectivement, huit mois de traitement à 0,5 mg/j et 17 mois à 0,75 mg/j. Après l'arrêt de la prise de pramipexole, le premier patient a complètement cessé de jouer, et le second est revenu à son activité de jeu antérieure à la prise du médicament. Dans ces trois cas, les patients ont déclaré être préoccupés par leur comportement tout en assurant ne pas avoir pu le contrôler.

Driver-Dunckley et coll. décrivent également plusieurs cas (n = 5) de syndrome des jambes sans repos associé au jeu pathologique. Les cinq patients ont pris du pramipexole<sup>16</sup>. En 2009, Bostwick et coll. découvrent cinq patients parkinsoniens présentant des symptômes de jeu pathologique. Parmi ces patients, quatre étaient sous pramipexole (4,5 mg/j) associé à de la L-dopa (posologie allant de 600 à 1400 mg/j) et un sous ropinirole uniquement (21 mg/j). Dans quatre cas, l'arrêt du médicament a vu les symptômes de jeu pathologique disparaître. Dans le dernier cas, la réduction de la posologie du pramipexole (4,5 pour 3 mg/j) a suffi pour interrompre la compulsion au jeu<sup>17</sup>.

Le tableau II résume les cas publiés dans la littérature médicale.

**Tableau II : Cas tirés de la littérature médicale**

Source [date]	Nombre de patients qui développent un JP	Médicaments incriminés	Prise en charge	Évolution
Seedat et coll. [2000] <sup>5</sup>	1	AD + sélégiline	Rispéridone	Régression du JP
Molina et coll. [2000] <sup>6</sup>	12	LD + ?	1 arrêt de LD pour un patient	Inconnue
Gschwandtner et coll. [2001] <sup>7</sup>	2	LD + AD		Inconnue
Monstastrucs et coll. [2003] <sup>8</sup>	1	LD + AD		Inconnue
Driver-Dunckley et coll. [2003] <sup>9</sup>	9	LD + AD	Changement de thérapeutique	Régression du JP
Tyne et coll. [2004] <sup>10</sup>	7	Traitement dopaminergique		Inconnue
Kurlan et coll. [2004] <sup>11</sup>	2	LD + AD		Inconnue
Avanzi et coll. [2004] <sup>12</sup>	2	LD + AD + COMT	Diminution des posologies	Régression du JP
Dodd et coll. [2005] <sup>13</sup>	11	LD + AD	Arrêt de l'AD	Régression du JP en 1 mois en moyenne
Grosset et coll. [2006] <sup>14</sup>	17	LD (9 personnes/17) + AD		Inconnue
Tippmann- peikert et coll. [2007] <sup>15</sup>	3	AD	Arrêt	Régression du JP
Driver-Dunckley et coll. [2007] <sup>16</sup>	5	AD		Inconnue
Burkhard et coll. [2008] <sup>4</sup>	1	LD + AD	Arrêt	Régression du JP
Bostwick et coll. [2009] <sup>17</sup>	5	LD + AD		Inconnue

AD : agoniste dopaminergique; COMT : catechol-O-méthyltransferase; JP : jeu pathologique; LD : lévodopa

## Discussion

Les études menées sur la population générale tendent à montrer que le jeu pathologique est relativement répandu : sa prévalence dans la population adulte est estimée entre 1 % à 1,5 %<sup>18</sup>. Cette prévalence semble nettement plus importante dans les pays ou les régions dans lesquels le jeu est légalisé.

Rapporté pour la première fois en 2000 chez des patients traités pour la maladie de Parkinson<sup>5,6</sup>, le jeu pathologique a d'abord été considéré comme rare. En réalité, ce n'est pas le cas, et il semble que la prévalence du jeu pathologique dans la maladie de Parkinson soit plus élevée que dans la population générale. Elle pourrait varier de 3 % à 8 % suivant les auteurs<sup>14,19-21</sup>. Les estimations montrent une tendance à la hausse dans les études les plus récentes, sûrement liée à une meilleure connaissance de cette pathologie. Nous avons recensé à ce jour plus de 80 cas dans la littérature scientifique que nous avons évaluée parallèlement aux quatre cas notifiés dans notre région.

Pour les quatre cas notifiés, lorsque l'on recherche l'imputabilité des agonistes dopaminergiques dans le jeu pathologique selon l'algorithme de Naranjo, la réaction semble possible pour le cas n° 1 et probable pour les cas n° 2, 3 et 4<sup>22</sup>.

Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition d'une compulsion aux jeux. Il s'agit d'une pathologie qui paraît plus fréquente chez les gens de sexe masculin<sup>23</sup>. L'âge des personnes touchées est plus souvent compris entre 20 et 55 ans.

Le jeu pathologique semble survenir indépendamment

de l'ethnie, de la classe sociale ou de la culture, mais il existe des comorbidités qui jouent un rôle favorisant, comme l'abus d'alcool ou la dépression<sup>24</sup>. Dans nos observations, trois patients sur quatre souffraient de dépression, et un autre, d'exogénose (consommation abusive d'alcool).

Le jeu pathologique est bien décrit chez les parkinsoniens traités et plus récemment dans le cadre de la prise en charge du syndrome des jambes sans repos<sup>15,16</sup>. On peut ajouter trois nouveaux cas, provenant du Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens, de jeu pathologique chez des personnes sous agonistes dopaminergiques dans un contexte de syndrome des jambes sans repos. Cela met en évidence le fait que les agonistes dopaminergiques seraient davantage impliqués par rapport à la L-dopa dans le développement d'une compulsion aux jeux. Une étude récente a montré que 10 % des patients traités par agonistes dopaminergiques avaient développé un trouble du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique ou l'hypersexualité<sup>17</sup>. Les médicaments les plus fortement impliqués sont les agonistes dopaminergiques dérivés non ergotés, ayant une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D3, comme le ropinirole et le pramipexole, contrairement à la L-dopa, qui est un précurseur de la dopamine activant tous les types de récepteurs à la dopamine. La fréquence du jeu pathologique semble augmenter en fonction de la dose d'agoniste dopaminergique prescrite. En effet, les risques de développer un jeu pathologique sont plus importants lorsque la dose est supérieure à 2 mg de pramipexole et à 6 mg de ropinirole par jour (18,4 % des patients)<sup>17</sup>.

Le risque de développer un problème de jeu pathologique semble différer selon l'agoniste dopaminergique. En effet, dans la littérature médicale, on retrouve davantage de cas de jeu pathologique liés à l'usage d'agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle (ropinirole et pramipexole) qu'à celui des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (pergolide, bromocriptine, lisuride).

Les troubles du contrôle des impulsions résultent d'une stimulation excessive des structures cibles du système méso-cortico-limbique ou ce qu'on appelle le circuit de la récompense ou du plaisir. Le maillon central du circuit relie deux groupes de neurones de l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens et au cortex orbito-frontal. Lorsqu'un comportement compulsif s'installe, le système est court-circuité à différents endroits, et on observe un renforcement positif qui incite l'individu à répéter l'expérience plaisante en l'absence d'autocritique. C'est le début de ce qui peut mener à une dépendance.

Dans le concept d'addiction ou de compulsion, il faut prendre acte de l'aspect similaire entre la dépendance aux drogues par rapport à celle sans substances rentrant

dans le cadre du trouble du contrôle des impulsions, comme l'hyperactivité sexuelle, le jeu pathologique, les achats compulsifs, la cyberdépendance, les troubles du comportement alimentaire. Un point important de cette pathologie est l'aspect compulsif du comportement induit : en dépit des conséquences négatives que le jeu entraîne sur la vie des personnes compulsives, elles continuent à jouer. En effet, les principaux caractères de la compulsion : efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le rituel, besoin d'augmenter la fréquence ou l'intensité, réduction des activités sociales ou de loisirs, se retrouvent aussi bien chez l'acheteur compulsif que chez un individu dépendant de l'alcool. Un argument en faveur de la parenté entre ces troubles est le passage possible d'une dépendance à une autre : un toxicomane pouvant, par exemple, devenir plus facilement alcoolique, ou joueur pathologique, ou acheteur compulsif, etc. Il faut souligner l'importance de la vulnérabilité individuelle, seuls 8 à 15 % des patients sous agonistes dopaminergiques développent un trouble du contrôle des impulsions (et ce, même en l'absence d'un comportement compulsif ou addictif préalable)<sup>25</sup>.

Aujourd'hui, même s'il est à rapprocher de l'assuétude aux drogues, le mécanisme conduisant à un comportement de jeu pathologique demeure discuté. La dimension de plaisir évoque un dysfonctionnement dopaminergique<sup>26</sup>. Le travail de Giovannoni et coll. a montré que le jeu pathologique entraine dans un contexte de comportement compulsif associé aux traitements qui modifient les concentrations de dopamine<sup>27</sup>.

## Conclusion

Le jeu pathologique d'une personne sous agoniste dopaminergique n'est pas rare, qu'il s'agisse de patient parkinsonien ou atteint du syndrome des jambes sans repos. Mais sa détection reste difficile, d'une part, en raison de la réticence des patients à reconnaître et à signaler le problème, comme nous avons pu le voir au travers des différents cas rapportés, et d'autre part, en raison du manque de sensibilisation des professionnels de santé.

La détection du jeu pathologique chez un patient implique une reconsidération rapide de la stratégie thérapeutique, l'effet indésirable étant réversible à l'arrêt du médicament, comme nous avons pu le voir pour les cas n° 2, 3 et 4. Une diminution de la posologie suffit parfois. Certains auteurs proposent de changer d'agonistes dopaminergiques, d'autres, au contraire, ont décrit des réactions croisées<sup>9,15,24</sup>. Il est donc souvent nécessaire d'arrêter complètement le traitement par agoniste dopaminergique pour que la symptomatologie disparaisse. La régression est alors rapide et varie de quelques jours à quelques semaines<sup>9,13</sup>. En effet, nous avons pu observer la régression rapide du jeu pathologique dans le cas 4, où le patient a vu ses troubles du comportement se dissiper en moins d'un mois après l'interruption de la prise de

ropinirole. L'arrêt du traitement à l'agoniste dopaminergique permet d'éviter que la pathologie ne s'aggrave davantage, comme nous avons pu le rapporter dans le cas n° 1, où le patient a fini par se suicider. Ceci illustre bien l'importance d'alerter les praticiens sur l'existence de ce type d'effet indésirable potentiellement grave afin d'améliorer la prise en charge. L'existence d'antécédents neuropsychiatriques ou de comportement addictif devrait être prise en compte dans la réflexion sur le rapport bénéfice/risque, lors de l'instauration du traitement avec agoniste dopaminergique. Dans ce cadre, une surveillance renforcée et ciblée de ce type de troubles paraît indispensable. Ce qui montre l'intérêt du suivi post-autorisation de mise sur le marché de pharmacovigilance.

Pour toute correspondance :

Aurélie Lenglet

Interne en pharmacie

Centre régional de pharmacovigilance

CHU Groupe hospitalier Sud Salouël

80054 Amiens Cedex 1 France

Téléphone : 0033621352292

Télécopieur : 0033322455411

Courriel : lenglet.aurelie@gmail.com

## Références

1. American Psychiatric Association. Mini DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3e éd. Paris: Masson; 1990. p 206.
2. American Psychiatric Association. Mini DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4e éd. Paris: Masson; 1996. p 273.
3. World Health Organization. Chapitre V: Mental and behavioral disorders. Dans: International statistical classification of and related health problems. 10e édition. 2007. [en ligne] <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (site visité le 31 mars 2010).
4. Burkhard PR, Catalano-Chiuve S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Vingerhoets FJG, Lüscher C. Impulse control disorders and Parkinson's disease. *Rev Med Suisse* 2008;156:1145-48, 1150.
5. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000;11:185-6.
6. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M et coll. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869-72.
7. Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170-2.
8. Montastruc J, Schmitt L, Bagheri H. Pathological gambling behavior in a patient with Parkinson's disease treated with levodopa and bromocriptine. *Rev Neurol* 2003;159:441-3.
9. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 422-3.
10. Tyne HL, Medley G, Ghadiali E, Steigner MJ. Gambling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(suppl 9):195.
11. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433-7.
12. Avanzi M, Uber E, Bonfà F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2004;25:98-101.
13. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1377-81.
14. Grosset KA, Macphee G, Pal G, Stewart D, Watt A, Davie J et coll. Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov Disord* 2006;21:2206-8.
15. Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007;68:3013.
16. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VGH, Caviness JN, Parish J et coll. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249-55.
17. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathological compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:310-6.

18. Shaffer HJ, Hall MN. Updating and refining prevalence estimates of disordered gambling behaviour in the United States and Canada. *Can J Public Health* 2001;92:168-72.
19. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S et coll. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750-2.
20. Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:298.
21. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2068-72.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
23. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(suppl 3):110-3.
24. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-92.
25. Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1430-5.
26. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1999;375:13-30.
27. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68:423-8.

## Abstract

**Purpose:** To discuss pathological gambling (PG), a little known side effect of dopamine agonists, by means of four adverse reaction reports to the Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens (France).

**Discussion:** The first cases of pathological gambling while under treatment with a dopamine agonist were reported in 2000, in the context of Parkinson's disease. Subsequently other cases have been described with these medications but at lower doses and in another context. Pathological gambling is a dependence that can appear insidiously and can go unnoticed. A history of neuropsychiatric disorder or of compulsive behaviour seems to favour the development of this side effect. Pathological gambling can have extremely negative consequences on patient's lives. Early detection is crucial, and decreasing or even discontinuing the treatment should be enough to cause for symptoms to disappear. The most incriminating medications are non-ergot dopamine agonists (ropinirole and pramipexole) because of their strong affinity for dopamine D3 receptors.

**Conclusion:** The detection of pathological gambling in a patient implies that a clinical approach must quickly be reevaluated. The potential severity of this problem must prompt physicians to inform patients and their families of the possibility of this side effect. We insist on the importance of post-marketing surveillance, allowing the detection of signals that were not observed during clinical trials.

**Key words:** Pathological gambling, dopamine agonists, dependence, impulse control disorder, pharmacovigilance.