



HAL
open science

La dépression dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : hypothèse hypodopaminergique et intérêt du traitement par agonistes dopaminergiques

Amélie Serra

► To cite this version:

Amélie Serra. La dépression dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : hypothèse hypodopaminergique et intérêt du traitement par agonistes dopaminergiques. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00924853

HAL Id: dumas-00924853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00924853v1>

Submitted on 7 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ANNEE 2012 - N°

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE - DIPLOME D'ETAT

[La dépression dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : hypothèse hypodopaminergique et intérêt du traitement par agonistes dopaminergiques.]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE LE
24/09/2012, DEVANT LE JURY COMPOSE DE:

Pr Maurice DEMATTEIS (président du jury)

Pr Paul KRACK (directeur de thèse)

Pr Elena MORO, Dr Mircea POLOSAN, Eugénie LHOMMEE

Amélie SERRA

Née le 26 mars 1984 à SAINT DIE

La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Tapez le résumé du document ici. Il s'agit généralement d'une courte synthèse du document. Tapez le résumé du document ici. Il s'agit généralement d'une courte synthèse du document.]

A
mes parents,
ma famille, mes amis,
ceux qui m'ont donné envie de faire de la médecine,
ceux qui m'ont fait aimé la neurologie.

Je remercie :

Paul Krack, de m'avoir guidée dans ce travail,
Eugénie Lhommée, pour ses conseils éclairés, son soutien et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse,
Maurice Dematteis, Elena Moro et Mircea Polosan, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse,
Pierre Pelissier, Jean-Louis Quesada
Nathalie, pour les statistiques et son soutien,
Toute l'équipe de neurologie, pour les connaissances que vous m'avez transmises et la confiance que vous m'avez accordée,
Mes cointernes, pour tous les bons moments passés ensemble.

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carminé	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

SOMMAIRE

RESUME.....	10
SUMMARY	11
INTRODUCTION :	12
MATERIELS ET METHODES:	15
Population étudiée :	15
Procédure :	15
RESULTATS:	17
Traitements reçus:.....	17
Evolution de la dépression à 3 mois:	18
Evolution de l'apathie à 3 mois:	19
Caractéristiques préopératoires des 14 patients (tableau 4)	19
CAS CLINIQUES.....	21
Patient n°8 : Dépression et apathie améliorées par piribedil.....	21
Patient n° 11 : Depression, apathie et autres symptômes hypodopaminergiques, améliorés par piribedil	21
Patient n°3 : Depression et apathie améliorées par piribedil puis tentative de suicide impulsive suite au sevrage brutal du piribedil	22
DISCUSSION:.....	23
Résultats principaux:	23
La dépression dans la maladie de Parkinson	23
Caractéristiques spécifiques :	23
Hypothèses physiopathologiques existantes :	23
Dépression après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique:	25
Hypothèses physiopathologiques:	25
Facteurs de risques:	27
Suicide après stimulation cérébrale profonde :.....	29
facteurs de risques :	29
Hypothèses :.....	30
Amélioration de la dépression sous antidépresseurs : hétérogénéité de la dépression dans la maladie de parkinson	32

agonistes dopaminergiques : tolérance et comportements hyperdopaminergiques	34
Anxiété :	35
Limites :	36
CONCLUSION :	37
BIBLIOGRAPHIE :	39
ANNEXES :	44



La stimulation subthalamique bilatérale améliore les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et permet une réduction importante des traitements dopaminergiques. Une apathie survient fréquemment et une dépression parfois dans l'année après la chirurgie. On suppose que ces symptômes seraient d'origine hypodopaminergique. Une étude a montré l'efficacité du piribedil, un agoniste dopaminergique D2/D3 sur l'apathie dans ce contexte. Cette étude montrait une tendance à l'amélioration des scores de dépression mais de façon non significative, à cause d'un manque de puissance statistique. Nous avons souhaité étudier l'efficacité des agonistes dopaminergiques, sur la dépression postopératoire, ainsi que les facteurs préopératoires associés à cette dépression. Nous avons inclus de façon rétrospective 14 patients devenus dépressifs sévères, avec un score à la Beck Depression Inventory-II (BDI-II) ≥ 28 , parmi 102 patients ayant été suivis mensuellement pendant l'année postopératoire. Les patients ont été traités par agonistes dopaminergiques et/ou par antidépresseurs. Le critère de jugement était l'évolution du score de dépression à l'échelle BDI-II 3 mois plus tard. Les patients étaient considérés comme répondeurs si ce score avait diminué de $\geq 30\%$. 14 patients parmi les 102 (13.7%) ont présenté un état dépressif sévère (BDI-II à 33.8 ± 14.5) après un délai moyen de 5.9 ± 2.1 mois. Lors de l'évaluation de base préopératoire, les fluctuations non motrices notamment de dépression et le score de dépression en phase OFF étaient plus importantes chez les patients avec une dépression postopératoire. Quelque soit le traitement reçu, le score moyen à la BDI-II s'est amélioré de 60.66% avec une baisse moyenne de -20.5 ± 10.3 points. 12 patients sur 14 étaient répondeurs. Sous agoniste dopaminergique seul (n=6), la dépression s'est améliorée chez 5 patients. Une dépression dans un contexte de sevrage dopaminergique répond aux agonistes dopaminergiques. Cela renforce l'hypothèse dopaminergique de la dépression parkinsonienne.

SUMMARY

Subthalamic stimulation improves motor symptoms in Parkinson's disease and allows for a reduction in dopaminergic treatment. Apathy occurs often and depression sometimes, during the year after surgery. These symptoms would be hypodopaminergic, related to the disease. A study demonstrates the efficacy of pramipexole, a D2/D3 dopamine agonist, to reverse apathy after surgery. This study showed a trend to improvement of depression, which was not statistically significant, probably because of a lack of power. We wanted to study impact of dopamine agonist on depression after subthalamic stimulation, and predictors of postoperative depression. We included retrospectively 14 patients who became severe depressed, with a Beck Depression Inventory-II (BDI-II) score ≥ 28 , among 102 patients which were monthly monitored during the postoperative year. Patients were treated by dopamine agonist and/or by antidepressant drugs. The endpoint was change of depression score (BDI-II) 3 month later. Patients were responders when BDI-II score decrease $\geq 30\%$. Severe depression (mean BDI-II score: 33.8 ± 14.5 points) occurred after a mean of 5.9 ± 2.1 months in 14 patients (13.7%). At baseline preoperative assessment, non-motor fluctuations especially in depression, and depression score in OFF drug condition were greater in the group with postoperative depression. Whatever the treatment they received, BDI-II score improved of 60.66% and decreased 20.5 ± 10.3 points. 12 patients among 14 were responders. Under dopamine agonist only (n=6), depression improved in 5 patients. Depression, after dopamine withdrawal, can be reversed by dopamine agonist. These findings support the dopaminergic hypothesis of depression in Parkinson's disease.

La maladie de Parkinson ne se limite pas aux symptômes moteurs. La qualité de vie des patients passe par une meilleure prise en charge des symptômes non moteurs (1). L'amélioration de la prise en charge des symptômes non moteurs dépend d'une meilleure compréhension de leur physiopathologie. Ces 20 dernières années ont permis de mieux cerner les symptômes non moteurs de la maladie pour lesquels on fait l'hypothèse de les classer en symptômes d'origine hypodopaminergique liés au processus pathologique de la maladie et améliorés par un traitement dopaminergique, et en symptômes iatrogènes d'origine hyperdopaminergique (2)(3)(4). Le syndrome hypodopaminergique comprendrait apathie, dépression et anxiété (5), avec l'apathie comme symptôme cardinal (5)(3). Ce syndrome se retrouve particulièrement à différents moments de la maladie de Parkinson.

Tout d'abord la dépression et l'anxiété sont fréquentes avant les symptômes moteurs de la maladie (6) (7), mais également au moment du diagnostic, chez des patients naïfs de traitements. Selon les études et la sensibilité des outils diagnostiques utilisés, la dépression est retrouvée chez 10 à 47% des patients, et l'anxiété chez 6.9 à 36% des patients au moment du diagnostic (8)(3). L'apathie semble encore plus fréquente, retrouvée chez 10 à 60% des patients (8)(3). Lors du syndrome de sevrage en agoniste dopaminergique, apparaissant chez certains patients lors de la décroissance rapide du traitement, des symptômes anxieux et dépressifs s'associent aux symptômes végétatifs, douloureux et au craving. Ces symptômes sont réversibles à la reprise du traitement agoniste dopaminergique(9). En parallèle des fluctuations motrices, on observe des fluctuations non motrices cognitives et thymiques. En phase « OFF », les patients se sentent fatigués, irritables et ralentis sur le plan cognitif. Ils présentent fréquemment de l'anxiété, pouvant connaître de véritables attaques de paniques, mais aussi une dysphorie avec des épisodes de tristesse aigus et parfois des idées suicidaires(10).

Ces symptômes semblent en partie réversibles sous traitement dopaminergique. Chez les patients parkinsoniens au moment du diagnostic, l'apathie, la dépression et l'anxiété s'améliorent après introduction d'un traitement dopaminergique, en majorité un agoniste (3). Au stade des fluctuations motrices, en phase « ON », l'asthénie, l'anxiété et la dysphorie disparaissent et peuvent laisser place à une hyperactivité, et une euphorie (10). Ces fluctuations sont responsables chez certains patients d'une conduite addictive vis-à-vis de la dopathérapie, dans le but d'éviter les phases « OFF » (11). L'hypothèse hypodopaminergique de l'apathie, de la dépression et de l'anxiété, a découlé de l'observation de leur amélioration sous traitement dopaminergique.

Chez les patients parkinsoniens après traitement par stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamique, un sevrage dopaminergique est possible de fait de l'amélioration motrice (12). De façon décalée par rapport au sevrage (13) (14) apparaît fréquemment une apathie associée dans près de la moitié des cas à une dépression et à de l'anxiété (5). Deux arguments sont en faveur de l'hypothèse hypodopaminergique pour l'apathie après stimulation cérébrale profonde. Les patients devenus apathiques ont une plus importante dénervation mésocorticolimbique en PET scan (5). L'apathie postopératoire s'améliore sous agoniste dopaminergiques (14) (15). L'étude comparant le piribedil, un agoniste dopaminergique D2/D3, au placebo (15) après stimulation cérébrale profonde, montre clairement l'efficacité du piribedil sur l'apathie parkinsonienne (figure

1). Parmi les critères secondaires, elle montre une tendance à l'amélioration de l'anxiété et de la dépression, évaluées respectivement sur les échelles Beck Anxiety Inventory (BAI) et Beck Depression Inventory -II (BDI-II), mais de façon non significative (figure 2).

Fig 1 : Thobois et al, Efficacy of Piribedil in apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized study; 2012, en soumission

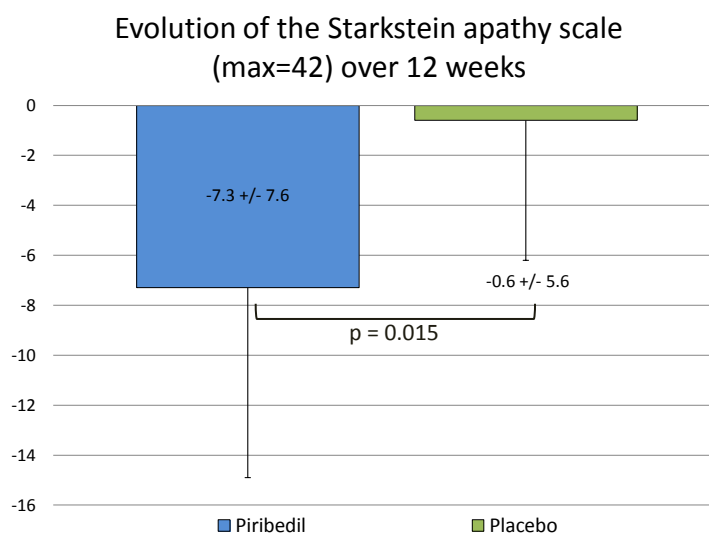
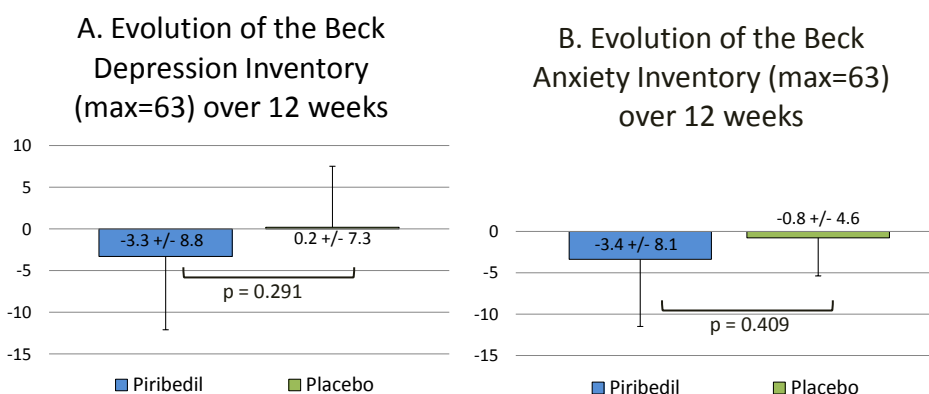



Fig 2 : Thobois et al, Efficacy of Piribedil in apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized study; 2012, en soumission



Nous nous sommes intéressés à la dépression parkinsonienne. Les essais thérapeutiques rapportent des résultats contradictoires quand à l'efficacité des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRSS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) dans la dépression parkinsonienne (16) (17) (18)(19) (20). Les traitements classiques de la dépression ne comprennent pas les agonistes dopaminergiques.

Nous nous sommes demandés si le traitement par agoniste dopaminergique peut améliorer la dépression parkinsonienne après stimulation cérébrale profonde et dans quelle mesure? L'étude ayant comparé l'efficacité du piribedil au placebo dans l'apathie parkinsonienne (15) manque de puissance statistique pour répondre à la question de l'amélioration de la dépression parkinsonienne par le piribedil, car la dépression après stimulation cérébrale profonde est deux fois moins fréquente que l'apathie (5). Nous avons donc réalisé une étude de cas et sélectionné de façon rétrospective des patients ayant développé une dépression dans le contexte du sevrage en dopamine après stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique. Certains de ces patients ont été traités par un agoniste dopaminergique. Le design de l'étude avec l'évaluation mensuelle de la dépression grâce à l'échelle de dépression de Beck a permis d'étudier l'impact des agonistes dopaminergiques sur la dépression après stimulation cérébrale profonde et par ce biais d'étayer l'hypothèse hypodopaminergique de la dépression parkinsonienne. Nous avons également souhaité étudier les facteurs de risques de dépression postopératoire.



MATERIELS ET METHODES:

POPULATION ETUDIEE :

L'étude a été réalisée à partir de la base de données de l'étude prospective ayant permis l'étude de l'apathie post-opératoire (5).

Voici un bref rappel de l'étude prospective initiale : 102 patients parkinsoniens, recrutés dans 2 centres différents (Grenoble et Lyon), de moins de 70 ans, non déments, au stade des complications motrices sévères malgré un traitement antiparkinsonien optimal, sans pathologie psychiatrique évolutive, sans contre-indication chirurgicale, ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient un score à l'échelle d'apathie de Starkstein (SAS, cf annexes) ≥ 14 et un score à l'inventaire de dépression de Beck (BDI-II, cf annexes) ≥ 20 en préopératoire lors de l'évaluation en condition ON-médicament au cours d'un test à la L-Dopa. Ils ont bénéficié d'une stimulation subthalamique bilatérale. Les agonistes dopaminergiques, étaient arrêtés en phase postopératoire immédiate et la L-dopa rapidement diminuée en fonction de l'état moteur du patient suite à la mise en route de la stimulation subthalamique. Un minimum de 25 mg x3/j de L-Dopa était maintenu chez tous les patients. Ils ont ensuite été suivis mensuellement pendant un an, par des entretiens téléphoniques et des consultations avec les neuropsychologues du service. L'apathie et la dépression étaient évaluées de façon mensuelle sous stimulation et traitement chronique, en utilisant respectivement la SAS et la BDI-II. En cas d'apparition d'une apathie (SAS ≥ 14), les patients étaient inclus dans un protocole thérapeutique randomisé en double aveugle : piribedil versus placebo.

Dans notre étude, nous avons inclus de façon rétrospective les patients ayant présentés au cours de l'année de suivi prospectif un score ≥ 28 à l'échelle BDI-II, soit une dépression sévère, sous stimulation et traitement chronique. Ces patients étaient exclus du protocole pharmacologique piribedil versus placebo, et le traitement de leur dépression était laissé à la libre appréciation du neurologue. Ils ont reçu un antidépresseur et/ou un agoniste dopaminergique. La BDI-II est un auto-questionnaire de 21 items destiné au dépistage et à la mesure de la sévérité d'une dépression (21). Cette échelle est validée et recommandée chez les patients parkinsoniens (22). Elle a été administrée dans cette étude, en présence d'un psychologue, aidant le patient dans la compréhension des items, et aidant à la cotation si nécessaire.

PROCEDURE :

L'évolution de la dépression sous les différents traitements a été analysée de façon systématique à 3 mois sur l'évolution du score de dépression à la BDI-II. Ce délai a été choisi car il a déjà été utilisé pour juger de l'efficacité d'un traitement antidépresseur ou agoniste dopaminergique dans la dépression parkinsonienne (20)(23). Les patients étaient par ailleurs considérés comme répondeurs complets, si leur score avait diminué de $\geq 50\%$ par rapport au score à l'inclusion ; comme répondeurs partiels si leur score avait diminué de $\geq 30\%$ mais $< 50\%$; comme non répondeurs si la diminution du score était $< 30\%$. Ces cut-off ont également été choisis par analogie avec ceux utilisés dans différents essais thérapeutiques d'antidépresseurs

en psychiatrie et dans la maladie de Parkinson. Les résultats ont été analysés en fonction du traitement reçu : antidépresseur seul, agoniste dopaminergique seul, association d'un antidépresseur et d'un agoniste dopaminergique, aucun. Seuls les traitements antidépresseurs reçus à une posologie et pendant une durée considérée habituellement comme efficace ont été pris en compte. Les patients déjà sous antidépresseurs lors de l'occurrence du score à la BDI-II ≥ 28 , ont pu être considérés comme améliorés par antidépresseur, uniquement si l'antidépresseur a été poursuivi à une posologie plus élevée, ou s'ils ont bénéficié d'un changement d'antidépresseur à ce moment là. Le même raisonnement a été tenu pour les agonistes dopaminergiques.

L'évolution de l'apathie a été analysée à 3 mois sur le score à la SAS, également en fonction du type de traitement reçu.

Les caractéristiques préopératoires des patients devenus dépressifs ont été analysées et comparées à celles des patients n'étant pas devenus dépressifs. Les antécédents psychiatriques étaient évalués grâce au Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Les fluctuations non motrices en préopératoire ont été appréhendées grâce aux scores à la BDI-II, à la SAS et à une échelle d'anxiété (BAI) réalisées lors d'un test aigu à la L-Dopa, en condition OFF et ON. L'Echelle d'évaluation Comportementale de la Maladie de Parkinson (ECMP), a été utilisée, pour évaluer durant le mois précédent sa passation, les comportements hyperdopaminergiques, mais aussi les fluctuations non motrices vécues quotidiennement par les patients sous leur traitement habituel (2) (24). L'échelle est basée sur un entretien semi-structuré explorant et quantifiant différents items de 0 (absent) à 4 (sévère). Un score >2 à l'item « fluctuation non motrice OFF » correspond à une dysphorie du OFF. Un score >2 à l'item « fluctuation non motrice ON » correspond à une euphorie du ON. Les fluctuations non motrices vécues quotidiennement par les patients sont considérées comme cliniquement significative lorsque l'addition du score à l'item « fluctuation non motrice OFF » et « fluctuation non motrice ON » est >2 (le score maximal étant 8). Les comportements hyperdopaminergiques, sont considérés comme cliniquement significatifs et nécessitant une thérapeutique immédiate si le score est > 2 à un des items suivants: hyperactivité nocturne, comportement alimentaire, créativité, bricolage, punding, comportements à risque, achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, ou ≥ 2 à l'item addiction dopaminergique. L'échelle d'anhédonie SHAPS, et l'échelle d'anxiété BAI ont également été utilisées dans le bilan préopératoire, ainsi que lors de l'entrée et la sortie du protocole médicamenteux piribedil versus placebo. C'est pourquoi les scores à ces échelles ne sont disponibles dans le suivi mensuel postopératoire que pour 5 patients. L'anhédonie est considérée comme significative pour un score ≥ 4 (score maximal à 14) (25). L'anxiété est considérée significative pour un score ≥ 16 (score maximal à 63). Au niveau statistique, le test de Mann-Whitney et le test de Student ont été employés pour les paramètres quantitatifs, et le test du Chi2 ou test exact de Fisher pour les paramètres qualitatifs.

Nous avons étudié également les dossiers médicaux et neuropsychologiques des patients, essentiellement pour déterminer dans quel contexte se développait la dépression.

RESULTATS:

14 patients sur 102 (13.7%) ont présenté une dépression sévère au cours de l'année de suivi après la chirurgie. Elle est apparue après un délai moyen de 5.9 +/- 2.1 mois. Ils avaient un score moyen à la BDI-II de 33.8 +/-14.5. 4 patients sur les 5 dont l'on disposait d'un score à la SHAPS avaient une anhédonie (4,4 +/-1,8). Il existait une apathie associée aux éléments dépressifs chez 13 patients sur 14. Les éléments dépressifs n'ont jamais précédé l'apathie. Un patient a fait une tentative de suicide. 4 patients sur les 5 dont l'on disposait d'un score à la BAI avaient une anxiété significative (16.2 +/- 7.9) associée. Les caractéristiques des 14 patients lors de la survenue de leur dépression sévère sont résumées dans le tableau 1.

tableau 1 : caractéristiques des patients lors de la survenue de la dépression (BDI≥28)

		n=14
Délai d'apparition de la dépression (mois)		5,9 +/- 2,1
Sevrage en L-dopa (mg d'eq L-dopa) lors de l'apparition de la dépression, par rapport au traitement préopératoire		935,2 +/-530
BDI (sur 63)		33,8 +/-14,5
	item anhédonie (sur3)	2,29+/-0,82
SAS (sur 42)		26,4 +/- 6

TRAITEMENTS REÇUS:

Le design de l'étude et les traitements reçus sont résumés sur la figure 3.

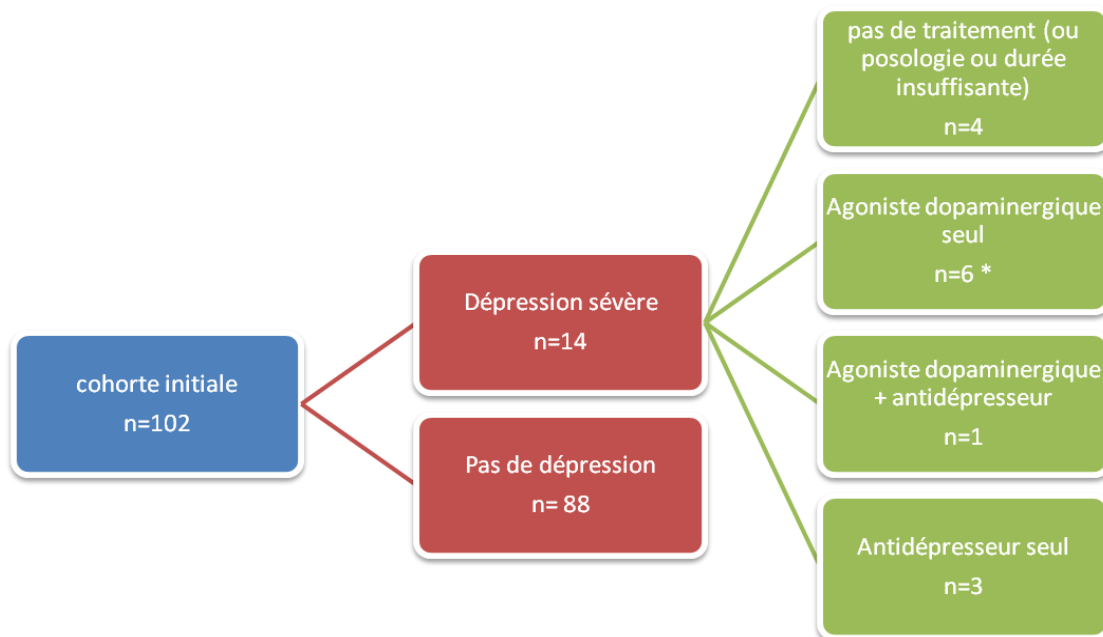


Figure 3

* on ne dispose pas de la BDI à 3 mois pour un patient traité par agoniste dopmainergique

Six patients ont été traités par agoniste dopaminergique seul ; 3 patients par antidépresseur (IRSS ou IRSNa) seul ; 1 patient par l'association d'un antidépresseur (IRSS) et d'un agoniste dopaminergique. 3 patients n'ont pas reçu de traitement spécifique ou en ont reçu un mais pendant une durée trop faible pour en attendre ou pouvoir lui attribuer une efficacité.

On ne dispose pas du score à la BDI-II à 3 mois d'un des patients traités par agoniste dopaminergique. En raison de son inclusion au 10 mois après la chirurgie: le 3^{ème} mois tombait 1 mois après l'arrêt des suivis mensuels systématiques. Les analyses d'évolution des scores de dépression et d'apathie ont donc été réalisées sur 13 patients seulement.

EVOLUTION DE LA DEPRESSION A 3 MOIS:

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Quelque soit le traitement reçu, la dépression s'est clairement améliorée. Le score moyen à la BDI-II s'est amélioré de 60.66%. Il a été observé une amélioration significative du score de dépression chez 12 patients (85 %) à 3 mois. 10 patients (71 %) étaient des répondeurs complet et 2 patients (14%) des répondeurs partiels. 1 patient ne s'est pas amélioré. La modification du score à la BDI-II entre l'inclusion et 3 mois était de - 20.5 +/- 10.3 points.

tableau 2 : Evolution dépression à 3 mois

	Tous (n=13)	Agoniste seul (n= 5)	Antidépresseur seul (n=3)	Agoniste + Antidépresseur (n=1)	pas de Traitement (ou insuffisant) (n=4)
Réponse complète	10 (71%)	3	3	1	3
Réponse partielle	2 (14%)	2	0	0	0
Pas de réponse	1 (7%)	0	0	0	1
BDI-II à l'inclusion	33,8 ± 14,5	33,2±4,9	36,7±10	29	33±7,4
BDI-II à M3	12,7 ± 8,5	14±5,6	7±3	13	15,2±9,4
Delta BDI-II entre inclusion et M3	20,5±10,3	17,8± 5,9	29,7±12	18	23±8,7
Evolution BDI-II entre inclusion et M3	-60,66%	-53,60%	-80,90%	-62,10%	-69,70%

Quelque soit le traitement reçu, une seule patiente ne s'est pas améliorée. Cette patiente avait reçu un antidépresseur seulement pendant 3 semaines. A plus long terme, elle s'est améliorée spontanément.

On ne dispose pas du score à l'échelle BDI-II à 3 mois du 6^{ème} patient traité par agoniste dopaminergique, et non pris en compte dans l'analyse d'efficacité dans le tableau ci-dessus. A 2 mois, il ne s'était pas amélioré. Par la suite avec un changement d'agoniste dopaminergique (remplacement du piribedil 250mg/j par du pramipexol 1.05mg/j) et une augmentation de la posologie de son antidépresseur (escitalopram 40mg/j), sa dépression et son apathie se sont améliorées.

Parmi les 6 patients s'étant améliorés sous agoniste dopaminergique seul ou en association à un antidépresseur, lors de l'apparition de leur dépression, 2 étaient sous antidépresseurs à dose efficace de façon chronique, et 3 étaient déjà sous agoniste dopaminergique. Chez 2 des 3 patients déjà sous agonistes dopaminergiques, la posologie et/ou la durée de traitement étaient insuffisante pour être efficace. Le troisième patient déjà sous agoniste dopaminergique l'était déjà depuis suffisamment longtemps et avec une posologie considérée habituellement comme efficace, mais sa dépression était réactionnelle au décès de son fils par suicide. Parmi les 3 patients s'étant améliorés sous antidépresseur, 2 étaient déjà sous antidépresseur à dose efficace de façon chronique et aucun n'avait reçu d'agoniste dopaminergique depuis la chirurgie.

Après lecture des dossiers médicaux et neuropsychologique, 2 dépressions peuvent être attribuées à des événements de vie négatifs : suicide et tentative de suicide d'un enfant.

EVOLUTION DE L'APATHIE A 3 MOIS:

Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

tableau 3 : Evolution apathie à 3 mois

	Tous (n=13)	Agoniste seul (n= 5)	Antidépresseur seul (n=3)	Agoniste + Antidépresseur (n=1)	pas de Traitement (ou insuffisant) (n=4)
SAS \geq 14	4 (28%)	1	0	0	3
SAS < 14	9 (64%)	4	3	1	1
SAS moyenne à l'inclusion	26,4 \pm 6,0	28,8 \pm 4,5	23 \pm 0,6	26	26 \pm 7,1
SAS moyenne à M3	12 \pm 5,2	12,4 \pm 4,5	7,7 \pm 0,6	11	15 \pm 7,1
delta SAS entre inclusion et M3	15,2 \pm 8,7	16,4 \pm 5,7	18,7 \pm 12,7	15	11 \pm 10,6
Evolution SAS entre inclusion et M3	-57,57%	-56,90%	-78,60%	-57,70%	-42,30%

Le score d'apathie a évolué de façon parallèle à la dépression chez les patients dont la dépression s'est améliorée sous antidépresseur ou sous agoniste dopaminergique. Elle ne s'est que peu améliorée chez 2 des 3 patients ayant eu une amélioration spontanée de leur dépression, avec un score à la SAS restant \geq 14. Elle ne s'est pas améliorée chez le patient non traité n'ayant pas eu d'amélioration de sa dépression.

CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES DES 14 PATIENTS (TABLEAU 4)

Les fluctuations ON-OFF non motrices, notamment dépressives, et le score de dépression en phase OFF lors du test aigu à la L-Dopa étaient significativement plus importantes chez les patients devenus dépressifs, par rapport à ceux qui ne le sont pas devenus. Leurs scores d'anxiété étaient plus sévères, sans que les fluctuations ON-OFF soient plus importantes. Ils avaient tendance à être plus fréquemment sous antidépresseur, mais ne semblait pas avoir plus d'antécédents psychiatriques. Ils n'étaient pas plus anhédoniques. Ils avaient tendance à avoir plus de fluctuations non motrices dans la vie quotidienne sous traitement chronique. Ils ne présentaient

pas plus de comportements iatrogènes d'origine hyperdopaminergiques. Ils n'étaient pas plus sévères sur le plan moteur ou cognitif. Leur sevrage en L-Dopa et en agoniste était identique.

tableau 4 : caractéristiques des patients en préopératoire

		n=14	n=88	P
Age		57,4 ± 6,2	58,2 ± 7,1	0.542
Sexe		7H/7F	55H/33F	0.374
Durée de la maladie		10,4 ± 3,4	10,4 ± 3	0.984
Age au diagnostic		47,1 ± 5	47,1 ± 7,2	0.651
traitement (mg eq L-dopa)	L-dopa	962,3 ± 462,7	954,4 ± 412,3	0.948
	agoniste dopaminergique	293,6 ± 120	326,7 ± 301	0.686
Score moteur UPDRS III	OFF	38 ± 13,5	37,9 ± 12,2	0.749
	ON	11,6 ± 8,7	11,3 ± 6,6	0.558
Score frontal		41,5 ± 4,9	41,6 ± 6,9	0.551
Mattis		139,2 ± 3,2	139,3 ± 3,6	0.732
ATCD psychiatriques (MINI Vie enière)		7 (50%)	40 (45,5%)	0.751
	épisode dépressif majeur	3 (21,4%)	20 (22,7%)	1.000
	trouble anxieux (généralisé, trouble panique, agoraphobie, TOC)	2 (14,3%)	20 (22,7%)	0.729
	épisode maniaque	1 (7,1%)	9 (10,2%)	1.000
Sous antidépresseur		5 (37,5%)	18 (20,5%)	0.298
SAS (sur 42)	OFF	11,7 ± 7,8	11,6 ± 5,8	0.431
	ON	6 ± 2,8	7,3 ± 4,9	0.227
	delta OFF-ON	6,1 ± 7,7	4,3 ± 6,9	0,951
BDI-II (sur 63)	OFF	17 ± 8,5	12,3 ± 6,9	0.034
	ON	9,2 ± 6,7	8,8 ± 5,9	0.886
	delta OFF-ON	8,4 ± 9,4	3,5 ± 6,6	0.034
	item anhédonie OFF	0,54 ± 0,52	0,47 ± 0,63	0.505
	item anhédonie ON	0,14 ± 0,36	0,18 ± 0,47	0.852
BAI (sur 63)	OFF	19,8 ± 12,6	14,7 ± 9,5	0.184
	ON	11,2 ± 8,2	8,9 ± 9,7	0.188
	delta OFF-ON	6,9 ± 12,6	6,1 ± 8,1	0,902
SHAPS (sur 14; anhédonie si ≥ 4)	OFF	1,77 ± 1,88	2,56 ± 3,2	0.626
	ON	0,93 ± 1,69	1,18 ± 2,33	0.673
	SHAPS ≥ 4 OFF	2(14.3%)	22 (25%)	0.510
	SHAPS ≥ 4 ON	1 (7,1%)	7 (7,9%)	1.000
ECMP	item OFF	1,6 ± 1,2	1,5 ± 1.1	0,731
	item ON	1,2 ± 0,9	1,6 ± 1	0.160
	Fluctuations non motrices (item ON +OFF > 2)	10 (71,4%)	41 (46,6%)	0.084
	Comportement hyperdopaminergique	6 (42,9%)	24 (27.3%)	0.342

Tous les scores individuels des patients sont résumés en annexe.

PATIENT N°8 : DEPRESSION ET APATHIE AMELIOREES PAR PIRIBEDIL

Une femme de 58 ans est opérée après 16 ans d'évolution de sa maladie. Elle passait 60% du temps en phase OFF avec une autonomie très limitée où elle n'arrivait à se déplacer qu'en se tenant aux meubles. Son syndrome parkinsonien était triple, prédominant aux membres inférieurs. En phase ON, des dyskinésies choréodystoniques limitaient également son autonomie. Son traitement comportait 1200 mg d'eq L-Dopa/j, 3mg/j de pergolide, et 25mg/j de clozapine. Dans ses antécédents, on retrouvait un épisode dépressif majeur avec tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire 6 ans auparavant suite à une dispute avec son mari. Elle avait présenté des attaques de panique dans l'année précédant la chirurgie. Les fluctuations non motrices étaient sévères en préopératoire. Elle avait une dysphorie très marquée en phase OFF avec des éléments apathiques, dépressifs et anxieux sévères (SAS à 31, BDI-II à 38, BAI à 43). Il s'y associait une euphorie en ON comme en témoignent les très faibles scores aux échelles d'apathie (SAS à 5) et de dépression (BDI-II à 3), ainsi qu'une légère anxiété (BAI à 13). Elle présentait par ailleurs une addiction à la dopamine sans autre comportement hyperdopaminergique associé. L'amélioration motrice après chirurgie est nette (UPDRS-III à 17) sous stimulation et traitement chronique par 75mg de L-Dopa et 12.5mg de clozapine. Elle en est satisfaite. Elle est moins irritable, moins émotive et les relations s'améliorent avec son mari. Progressivement elle développe une apathie 3 mois après la chirurgie. Elle est incluse dans le protocole pharmacologique. Elle reçoit le placebo. Des éléments dépressifs sévères se greffent sur l'apathie 2 mois plus tard (SAS à 34 et BDI-II à 29) dominés par une tristesse, une anhédonie, des troubles du sommeil et de l'appétit, ainsi qu'une anxiété sévère. Elle est alors toujours sous 75mg de L-Dopa/j. Elle est exclue du protocole pharmacologique et reçoit en ouvert jusqu'à 300mg/j de piribedil, ce qui permet l'amélioration de la symptomatologie dépressive et apathique (BDI-II à 8 et SAI à 12) à 3 mois de l'instauration du piribedil). Elle fait à nouveau des projets.

PATIENT N° 11 : DEPRESSION, APATHIE ET AUTRES SYMPTOMES HYPODOPAMINERGIQUES, AMELIORES PAR PIRIBEDIL

Une femme de 64 ans, est opérée après 13 ans d'évolution de sa maladie. En phase OFF, elle avait une bradykinésie globale, une rigidité majeure et des dystonies douloureuses. Il était alors nécessaire qu'elle soit aidée par son mari pour la toilette et l'habillement. Les dyskinésies étaient invalidantes en phase ON. On note un syndrome dépressif parmi ses antécédents personnels. En préopératoire, elle présentait des fluctuations non motrices marquées, avec une nette euphorie en ON, et un OFF thymique constitué essentiellement d'une anxiété sévère (BAI à 40 en OFF) avec des attaques de panique. Elle présentait des éléments dépressifs en OFF et une importante fluctuation de son score de dépression lors du test aigu à la L-Dopa (BDI-II à 20 en OFF et 5 en ON). Elle était sous 1200 mg d'eq L-Dopa, 0.35mg de pramipexol et venlafaxine 75mg/j en préopératoire. Elle ne présentait pas de comportements hyperdopaminergiques en

préopératoire. Elle en avait présenté auparavant sous pramipexol : addiction dopaminergique associée à des achats compulsifs, une hyperactivité, et des hallucinations. La réduction du pramipexol avait permis une régulation de ces symptômes. La chirurgie, responsable initialement d'une hyperémotivité est une réussite au niveau moteur avec disparition des phases OFF, des dystonies et dyskinésies. La patiente reprend différentes activités. Suite au sevrage dopaminergique (-1152mg d'eq L-dopa), se réactive un syndrome des jambes sans repos invalidant, responsable d'insomnie. C'est dans ce contexte et en parallèle d'une petite dégradation motrice avec réduction d'autonomie transitoire, que se développe, 5 mois après la chirurgie des éléments dépressifs (BDI-II à 28) avec anhédonie, autodévalorisation, culpabilité, idées suicidaires, de façon concomitante à une apathie (SAS à 28). Elle est alors sous 150mg/j d'eq L-Dopa/j et toujours traitée par 75mg/j de venlafaxine. Un traitement par piribedil jusqu'à 250mg/j est proposé, (avec en parallèle l'augmentation de la venlafaxine à 150mg/j pendant 1 mois seulement). Le syndrome des jambes sans repos disparaît. Les éléments dépressifs, l'apathie, et l'hyperémotivité s'améliorent (à 3 mois, BDI-II à 14 et SAS à 9). Elle retrouve de l'énergie, de l'intérêt, son goût pour les différentes activités de loisir, fait des projets, sans qu'il n'y ait de comportement hyperdopaminergique. Elle reste facilement anxieuse.

PATIENT N°3 : DEPRESSION ET APATHIE AMELIOREES PAR PIRIBEDIL PUIS TENTATIVE DE SUICIDE IMPULSIVE SUITE AU SEVRAGE BRUTAL DU PIRIBEDIL

Une femme de 53 ans est opérée après 7 ans d'évolution de sa maladie. Elle était au stade des fluctuations motrices mais sa maladie était modérément sévère. Elle restait jusque là assez autonome. Elle était gênée en phase OFF par des douleurs, une rigidité et une akinésie des membres inférieurs. Elle avait une personnalité pathologique de type histrionique et des antécédents d'anxiété généralisée mais pas de dépression. Elle était modérément dysphorique en phase OFF. En phase ON, il persistait quelques éléments apathiques, dépressifs et anxieux. (SAS à 11, BDI-II à 17, BAI à 11 en ON). En préopératoire, sous 1600mg d'eq L-Dopa et 2.1mg/j de pramipexol, elle avait des comportements à risque, une hyperactivité nocturne et une tendance au jeu pathologique. A la fin du 1^{er} mois postopératoire se développe une apathie (SAS à 28) avec des éléments dépressifs surajoutés (BDI à 18). L'amélioration motrice et des douleurs est excellente. La symptomatologie parkinsonienne a quasiment disparue sous stimulation chronique et 75mg d'eq L-Dopa/j. Elle est incluse dans le protocole pharmacologique. Elle reçoit le placebo. Un mois plus tard, en raison d'une majoration des éléments dépressifs et d'une souffrance morale (BDI à 27 à 2 mois), elle est exclue du protocole pharmacologique. Un traitement par piribedil lui est proposé en ouvert à 150mg/j. L'apathie et l'humeur s'améliorent. Elle reprend des activités de loisir. Elle se sent néanmoins abandonnée par son mari car celui-ci est moins présent qu'avant l'opération. Brutalement, 5 mois après la chirurgie, elle arrête le piribedil en raison d'une mauvaise tolérance, poursuit les 250mg/j d'eq L-Dopa, et fait une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire une semaine plus tard. Elle est hospitalisée en psychiatrie pendant 48h. L'évaluation met en évidence une apathie et une dépression sévère (SAS à 27, BDI-II à 40) avec des éléments mélancoliques lors du 1^{er} entretien. Elle était incapable d'expliquer son geste. La reprise d'un autre agoniste dopaminergique (pramipexol 2.1mg/j) permet l'amélioration partielle de la dépression 3 mois plus tard (BDI-II à 21).

DISCUSSION:

RESULTATS PRINCIPAUX:

Dans cette étude rétrospective basée sur des données recueillies de façon prospective, une dépression, dans un contexte de prise en charge médicamenteuse expérimentale, avec réduction drastique du traitement dopaminergique en postopératoire immédiat, est survenue chez 13,7 % des patients parkinsoniens opérés après un délai moyen de 5.9 ± 2.1 mois. Elle s'est améliorée quelque soit le traitement reçu (agoniste dopaminergique et/ou antidépresseur) et même en l'absence de traitement suffisant, avec une baisse moyenne du score à la BDI-II de -20.5 ± 10.3 points, soit 60.66%. Sous agoniste dopaminergique seul (n=6), la dépression s'est améliorée chez 5 patients. Une dépression dans un contexte de sevrage dopaminergique répond donc aux agonistes dopaminergiques.

La dépression était associée à une apathie chez 13 patients parmi les 14 ayant développés une dépression sévère. Les éléments dépressifs n'ont jamais précédé l'apathie.

Lors de l'évaluation de base préopératoire, les fluctuations non motrices notamment de dépression et le score de dépression en phase OFF étaient plus importantes chez les patients avec une dépression postopératoire.

LA DEPRESSION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES :

La dépression parkinsonienne présente des caractéristiques spécifiques subtiles, qui la différencie des dépressions non parkinsonienne. Dans la dépression parkinsonienne, la composante apathie est forte ; la culpabilité, l'autodévalorisation, l'attitude critique envers soi-même et les passages à l'acte suicidaire sont rares (26) (27). Une anxiété est très fréquemment associée(16)(28). Elle ne répond que rarement aux critères d'épisode dépressif majeur du DSM IV (22) et les symptômes dépressifs se recoupent avec les symptômes moteurs de la maladie : elle est de ce fait sous-diagnostiquée (29). Néanmoins ces patients sont réellement dépressifs. Même lorsque les symptômes dépressifs sont « sous le seuil » de dépression, cela a un impact négatif sur la qualité de vie des patients (30). Ces patients sont à risque de suicide (31) (32).

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES EXISTANTES :

L'hypothèse physiopathologique de la dépression non parkinsonienne (33) (34)(35), est que les 3 systèmes monoaminergiques dysfonctionnent, et pas uniquement les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques comme modélisé initialement (33). L'implication de la voie dopaminergique repose sur différents arguments. Il a été observé historiquement dans les études précliniques que les traitements antidépresseurs augmentaient le fonctionnement du système dopaminergique mésolimbique. Ce système jouant un rôle crucial dans les processus de

récompense et de comportements motivés a donc été un candidat pour expliquer l'anhédonie, et la perte de motivation et d'intérêt qui sont 2 symptômes principaux de la dépression. Par ailleurs, il a été observé au niveau biologique, une diminution du taux dans le LCR de l'acide homovanillique (HVA), un métabolite de la dopamine chez les patients dépressifs, particulièrement ceux ayant une inhibition psychomotrice importante (36)(37). De plus empiriquement, l'observation d'effets antidépresseurs des traitements agonistes dopaminergiques (38) (39) (40), du méthylphénidate, des amphétamines et de la cocaïne, du bupropion (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine) (41); l'observation de l'effet dépressif des neuroleptiques; les similitudes entre les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et ceux de l'inhibition motrice dans la dépression ont donné des arguments supplémentaires en faveur de l'implication du système dopaminergique dans la dépression (34). Enfin, en imagerie, chez les patients dépressifs avec anhédonie sévère, est retrouvée une diminution de la fixation du DAT dans les noyaux caudés et le putamens, ce qui suggère l'existence d'une déplétion dopaminergique striatale chez ces patients (42) (43).

Dans la dépression parkinsonienne: l'hypothèse est que l'atteinte du système dopaminergique est prépondérante mais les 3 systèmes monoaminergiques semblent aussi atteints. Il existe chez les patients parkinsoniens dépressifs par rapport aux non dépressifs une perte de neurones sérotoninergiques dans le noyau dorsal du raphe à l'autopsie (44) et une dégénérescence du locus coeruleus (observée dès les stades précoces de la maladie) plus importante (45). D'un point de vue neuroanatomique, un modèle unifié de neurodégénérescence dans la dépression dans la maladie de Parkinson a été proposé en 1995(46) et suggère que la dégénérescence primaire des neurones dopaminergiques mésocorticaux et mésolimbiques conduit à un dysfonctionnement du cortex orbitofrontal qui dans un second temps affecte les neurones sérotoninergiques dans le noyau dorsal du raphe médian. Ce modèle a été renforcé par différentes études en imagerie montrant chez les patients parkinsoniens dépressifs par rapport aux non dépressifs, une moindre disponibilité du DAT striatal, une hypoperfusion du cortex frontal (47), un hypométabolisme de la tête du noyau caudé et du cortex orbitofrontal (46). Une étude en PET-scan (48) montrent l'existence d'une dénervation dopaminergique et noradrénergique corticale et sous-corticale du système limbique chez les patients parkinsoniens dépressifs par rapport aux non dépressifs (48) en utilisant un biomarqueur non spécifique du système noradrénergique et dopaminergique. Une seconde étude en PET-scan montre que les patients parkinsoniens présentant un syndrome hypodopaminergique après sevrage en traitement dopaminergique et traitement par la stimulation cérébrale profonde, ont une dénervation dopaminergique mésocorticolimbique plus importante que les patients contrôles n'ayant pas développés de syndrome hypodopaminergique dans le même contexte. (5) On peut faire l'hypothèse que la superposition des zones dénervées dans ces deux études peut être le reflet d'une dénervation essentiellement dopaminergique. Une étude en PET-scan portant sur le transporteur à la sérotonine chez des patients parkinsoniens dépressifs versus non dépressifs est en cours (CERMEP ; clinique de neurologie CHU Grenoble).

Les arguments thérapeutiques en faveur de l'hypothèse hypodopaminergique de la dépression parkinsonienne, sont son amélioration sous pramipexol (49) de façon indépendante de l'amélioration motrice (23) (50), et semble-t-il sous ropinorol (51), deux agonistes dopaminergiques non ergoté D2-D3.

Les agonistes dopaminergiques ont été initialement testés dans les années 1980 dans le traitement de la dépression non parkinsonienne. Le premier à avoir montré une efficacité est le piribedil, avec une efficacité d'autant plus importante chez les patients avec une faible activité du système dopaminergique (52). Son efficacité a été retrouvée dans d'autres études (53). La bromocriptine a ensuite montré son efficacité (38). La stimulation préférentielle des sous-types de récepteurs D3, localisés préférentiellement dans le noyau accumbens et la voie mésolimbique, par les agonistes dopaminergiques explique leurs propriétés antiapathique, antianhédonique et antidépressive. La L-Dopa, stimulant essentiellement les récepteurs D2, prédominants dans la boucle motrice, n'a que peu d'effet antidépresseur.

L'hypothèse de l'atteinte prépondérante du système dopaminergique et plus particulièrement de la voie mésocorticolimbique dans la dépression parkinsonienne permet de rendre compte d'une de ses spécificités: la prépondérance de l'apathie.

L'amélioration de la dépression après stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique par des agonistes dopaminergiques, fournit un argument indirect supplémentaire en faveur de l'origine hypodopaminergique de la dépression parkinsonienne.

DEPRESSION APRES STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DU NOYAU SOUSTHALAMIQUE:

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES:

SYNDROME DE SEVRAGE SPECIFIQUE EN DOPAMINE?

Chez 3 des patients de notre série, la dépression s'est améliorée spontanément. La période postopératoire est une période de sevrage en traitement dopaminergique. Dans les phénomènes de sevrage en diverses substances les symptômes de sevrage sont transitoires. En admettant que la substance serait ici le traitement dopaminergique, on pourrait rapprocher l'amélioration spontanée observée chez 3 patients, de la disparition progressive spontanée de symptômes de sevrage. Un syndrome de sevrage spécifique aux agonistes dopaminergique a été décrit en 2010 et associé à la dépression des symptômes essentiellement anxieux et végétatifs (9). Nous n'avons pas observé de symptômes végétatifs chez nos patients. Le délai observé de quelques mois entre la réduction importante de posologie du traitement dopaminergique et l'occurrence de l'apathie (5) et de la dépression chez nos patients n'est pas en faveur d'un simple phénomène de sevrage (sauf pour la patiente n°3), où d'habitude les symptômes sont observés après un manque en substance active dès quelques heures à quelques jours.

DENERVATION MESOCORTICOLIMBIQUE ?

On observe chez 2 des 3 patients dont la dépression s'est améliorée spontanément, une persistance de l'apathie. Cela va à l'encontre d'un simple phénomène de sevrage, où les symptômes sont d'habitude transitoires. Cela plaide en faveur d'un état hypodopaminergique plus chronique. Il serait le reflet de l'importance de la dénervation mésocorticolimbique (5) démasquée suite à la réduction posologique des traitements dopaminergique en postopératoire.

ROLE DE LA CIBLE ?

L'observation de cas de dépression aiguë lors de la mise en route de la stimulation sous thalamique (54) a posé la question du rôle de la cible dans la genèse de la dépression après stimulation du noyau sous thalamique. L'occurrence de l'apathie et de la dépression chez nos patients sans rapport avec des changements des paramètres de stimulation est peu compatible avec un effet direct de la stimulation des territoires non-moteurs du noyau sous-thalamique.

DESENSIBILISATION ?

L'occurrence de l'apathie et de la dépression très progressivement est compatible avec un processus de désensibilisation progressive. Le délai observé avant la survenue de l'apathie et de la dépression, semble correspondre au temps nécessaire à une désensibilisation progressive du système dopaminergique mésocorticolimbique, permis par la réduction des traitements dopaminergiques et le remplacement d'un traitement médicamenteux pulsatile par une stimulation électrique non pulsatile (55).

COMPOSANTE REACTIONELLE ?

L'apathie ne s'est que peu améliorée chez 2 des 3 patients ayant eu une amélioration spontanée de leur dépression, avec un score à la SAS restant significatif ≥ 14 . Dans l'étude comparant le piribédil au placebo (15) après stimulation cérébrale profonde, on n'observe quasiment pas d'amélioration de l'apathie sous placebo. L'apathie semble avoir du mal à s'améliorer spontanément contrairement à la dépression. Des facteurs psychosociaux (16), dont l'amélioration est possible spontanément, participent vraisemblablement à la dépression après chirurgie, alors que l'apathie serait plus purement liée à l'hypodopaminergie.

Dans la littérature, différents facteurs rapportés après la stimulation cérébrale profonde peuvent participer à une réaction dépressive : réponse psychologique à un changement d'état moteur et fonctionnel, changement de la perception de son corps et de soi-même, difficultés d'ajustement dans la vie sociale (essentiellement conjugale) et professionnelle (56), attentes irréalistes et déceptions vis-à-vis de la chirurgie. Lors de la lecture des dossiers médicaux et neuropsychologique des 14 patients devenus dépressifs que nous avons étudiés, certains de ces facteurs ont pu être identifiés : chez 2 patients, on retrouvait des attentes irréalistes associées à des déceptions vis-à-vis de la chirurgie, et chez 4 patients des difficultés d'adaptations dans les relations sociales et surtout conjugales (patiente n°3). Certains patients restaient surprotégés par leur conjoint, ne leur laissant pas la possibilité de reprendre une autonomie ni une place satisfaisante au sein de leur famille. D'autres souffraient d'une disparition assez soudaine des attentions et de l'aide du conjoint suite à la reprise d'autonomie sur le plan moteur.

L'amélioration spontanée des symptômes dépressifs a été favorisée par la prise en charge, liée au design de l'étude prospective, comprenant un suivi rapproché. Certains patients ont été très sensibles à la réassurance, l'amélioration débutant dès 24 à 48h d'hospitalisation.

Par ailleurs, on ne peut exclure que d'autres facteurs, tels qu'un relatif échec de la chirurgie, des problèmes somatiques extra neurologiques, des événements de vie négatifs ont pu contribuer à la dépression chez nos patients (cf annexes).

AU TOTAL:

La dépression après stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique pourrait s'expliquer par cinq hypothèses différentes : un sevrage en dopamine ou en agoniste dopaminergique, une lésion sous jacente (la dénervation mésocorticolimbique), l'effet direct de la stimulation, une désensibilisation et une composante réactionnelle. Ces cinq hypothèses ne sont pas exclusives et semblent s'associer. La réduction des traitements dopaminergiques pulsatiles grâce à la chirurgie, permet une désensibilisation du système dopaminergique mésocorticolimbique et peut révéler un état hypodopaminergique chronique, d'autant plus si la dénervation mésocorticolimbique sous-jacente est importante. La fréquence élevée observée de la dépression dans ce contexte, comparable aux précédentes études (31), est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse hypodopaminergique. L'état d'hypodopaminergie chronique est pour nous une des principales raisons des cas de dépression observés quelques mois après la chirurgie. Il favoriserait même certains facteurs psychosociaux mentionnés ci-dessus. Par l'apathie qu'il induit, il ne permet souvent pas au patient d'apprécier et de profiter de son amélioration motrice puisque l'envie et la motivation font maintenant défaut. De là peut découler une déception vis-à-vis de la chirurgie chez certains patients. Certains arrivent néanmoins à s'adapter de façon chronique à cette baisse de motivation. L'apathie nous semble aussi en partie responsable des difficultés d'ajustement rencontrées dans les relations conjugales. Elle est difficilement compréhensible par l'entourage qui s'attend à une reprise d'une vie normale après la chirurgie. Un traitement dopaminergique nous semble donc intéressant en cas de dépression postopératoire avec une forte composante apathique.

FACTEURS DE RISQUES:

DYSPHORIE EN OFF, ANXIÉTÉ ET FLUCTUATIONS NON MOTRICES

Les patients ayant développé une dépression dans l'année suivant la chirurgie, avaient plus de fluctuations non motrices notamment de dépression et leur score de dépression en phase OFF était plus élevé. Ils avaient également tendance à avoir des scores d'anxiété plus élevés, et plus de fluctuations non motrices dans la vie quotidienne (patiente n°8 et 11) mais avec seulement 14 patients dépressifs, l'étude manque de puissance statistique pour le montrer de façon significative. Ces caractéristiques pourraient être des facteurs de risque de dépression postopératoire.

Ces résultats sont proches de ceux observés chez les patients devenus apathiques en postopératoire (5). Ce n'est pas étonnant puisque ces patients étaient quasiment tous apathiques également et étaient donc un sous-groupe des patients devenus apathiques de l'étude prospective initiale. Pourtant des différences existent. Les patients devenus dépressifs n'étaient pas plus

apathiques et leurs fluctuations non motrices d'apathie ou d'anxiété plus importantes en préopératoire; ils avaient par contre des scores de dépression en phase OFF et d'anxiété en phase ON qui semblaient un peu plus élevés. Les similitudes observées peuvent être interprétées comme étant le reflet d'une dénervation dopaminergique plus importante en préopératoire (5) chez les patients devenus dépressifs.

ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES / ANTECEDENTS DE DEPRESSION ?

Malgré le fait qu'ils n'avaient pas plus d'antécédent psychiatriques, et notamment dépressifs, les patients devenus dépressifs en postopératoire étaient un peu plus souvent traités par antidépresseurs en phase préopératoire. Ce dernier résultat avait déjà été observé (57). Il pourrait suggérer que les patients devenus dépressifs avaient quand même plus d'antécédents de troubles anxieux et/ou dépressifs en préopératoire. Lors de la lecture des dossiers médicaux des 14 patients devenus dépressifs, des antécédents d'épisodes dépressifs et même des tentatives de suicides étaient mentionnées, sans trace à la MINI. Cette observation fait écho avec la littérature, où les tentatives de suicides semblent sous-estimées chez les patients parkinsoniens. En population générale, il est rapporté plus de 20 tentatives de suicide pour un suicide et dans la population parkinsonienne 2 tentatives de suicide pour un suicide (57). Un biais de mémorisation, ou une omission volontaire de la part des patients connaissant les contre-indications à la chirurgie, peuvent peut-être expliquer cela. Une étude montre qu'un trouble psychiatrique préexistant semble fréquemment participer à une décompensation psychiatrique du même type en postopératoire (58). Le tableau ci-dessous (figure 4), issu de cette étude montre que parmi les patients ayant un trouble psychiatrique observé en postopératoire (colonne de droite), quasiment tous ces patients avaient présenté le même type de trouble psychiatrique à un moment de leur histoire avant la chirurgie (chiffre entre parenthèse dans la colonne de droite).

Figure 4 : Houeto et al, *Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 2002

	Observed at any point before neurosurgery	Observed after neurosurgery
Major depressive episode	12	5 (4)
Suicide risk	3	4 (3)
Hypomania	2	1 (1)
Agoraphobia	4	4 (4)
Obsessive-compulsive disorder	1	1 (1)
General anxiety	17	18 (17)
Alcohol dependence	1	0
Drug dependence	2	2 (2)
Psychosis	2	1 (0)
Post-traumatic stress disorder	1	1 (1)

Values in parentheses are results found both after and at some stage before surgery.

Les données dans la littérature sont contradictoires quant à savoir si un antécédent de dépression est un facteur de risque de dépression postopératoire (31) (59). Bien qu'ayant des

résultats qui ne vont pas dans ce sens, nous aurions tendance à penser que c'est bien un facteur de risque, en s'appuyant sur les arguments physiopathologiques, issus des études en imagerie, de la dépression parkinsonienne.

COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES IATROGENES

Les patients devenus dépressifs n'avaient pas plus de comportement iatrogènes d'origine hyperdopaminergique en préopératoire que ceux n'étant pas devenus dépressifs, de la même façon que ceux qui étaient devenus apathiques, n'en avaient pas plus que ceux qui n'étaient pas devenus apathiques (5). On aurait pu s'attendre au résultat contraire, puisque la période postopératoire une période de transition d'un fonctionnement sur le mode appétitif à un mode apathique (60). Les comportements hyperdopaminergiques appartiennent typiquement au fonctionnement appétitif. Par ailleurs, les troubles du contrôle des impulsions sont associés à des scores plus élevés sur les échelles de dépression et d'anxiété (61), qui sont eux-mêmes des facteurs associés à la dépression postopératoire. Enfin, la dénervation mésocorticolimbique présynaptique, associée au syndrome hypodopaminergique, est associée à une plus importante sensibilisation postsynaptique, médiée par l'augmentation de la densité des récepteurs D3 postsynaptiques (5). Cette dernière est favorisée par l'administration répétée et pulsatile de dopamine. Or les comportements hyperdopaminergiques sont favorisés par une sensibilisation pré et post synaptique mésocorticolimbique (61).

SUICIDE APRES STIMULATION CEREBRALE PROFONDE :

Parmi les 14 patients devenus dépressifs dans notre série, une patiente a fait une tentative de suicide (TS) impulsive 5 mois après la chirurgie. Il s'agissait de la patiente n°3. Dans une étude rétrospective sur plus de 5000 patients, le taux de TS rapporté après stimulation cérébrale profonde est de 0.90 % et le taux de suicide est de 0,45%, en moyenne 17.8 mois après la chirurgie mais surtout dans la première année postopératoire (57).

FACTEURS DE RISQUES :

Différents facteurs sont associés aux tentatives de suicide après stimulation cérébrale profonde: le célibat, un antécédent préopératoire de trouble du contrôle des impulsions ou d'addiction dopaminergique, une dépression en postopératoire mais aussi avec une association moins forte le jeune âge, un début précoce de la maladie et un antécédent de tentative de suicide(57). Une étude a comparé 12 patients stimulés ayant fait une tentative de suicide à 24 patients stimulés n'ayant pas fait de TS. Elle a montré que le score global de dépression sur la BDI-II était plus élevé lors de l'évaluation préopératoire et postopératoire chez ceux ayant fait une TS. Les patients ayant fait une TS avaient un score plus élevé aux items pessimisme, idées suicidaires et dévalorisation en préopératoire, et un score plus élevée au sous-score « apathie » lors de l'évaluation postopératoire la plus proche de la TS (62) comme montré dans les tableau 5 et 6 ci-dessous.

Tableau 5 : *Rossignol, Le suicide chez les Parkinsoniens stimulés dans le noyau subthalamique : analyse de facteurs de risque, non publié, facteurs de risques préopératoires de TS :*

ITEMS	TS	Contrôle	p
pessimisme	0,7 ± 0.67	0,17 ± 0.38	0.046
idées suicidaires	1,1± 0.87	0,35 ± 0.57	0.028
dévalorisation	1,8 ± 1.1	0,87 ± 0.7	0.023

Tableau 6 : *Rossignol, Le suicide chez les Parkinsoniens stimulés dans le noyau subthalamique : analyse de facteurs de risque, non publié, facteurs de risques postopératoires de TS :*

	TS	Contrôle	p
Facteur dépressif pur	10.1 ± 6.8	5.6 ± 5.4	.052
Facteur apathie	10.6 ± 5.5	5.5 ± 3.4	.010
Facteur somatique	2.4 ± 2	1.8 ± 1.8	.422

Les items de la BDI-II en préopératoire qui semblent être des facteurs de risques de dépression postopératoire, sont des items qui différentient la dépression parkinsonienne de la non parkinsonienne. Les patients parkinsoniens, dont la dépression prend une tonalité non parkinsonienne avec une autodévalorisation et des idées suicidaires, sont plus à risque de suicide en postopératoire d'autant plus s'ils développent une apathie.

HYPOTHESES :

Pour plusieurs auteurs, les suicides après stimulation cérébrale profonde ne peuvent pas être uniquement liés à la dépression. Il existe des cas rapportés de suicide sans qu'une authentique dépression ait été patente (63). Dans la population parkinsonienne la dépression est plus fréquente que dans la population générale ou que dans d'autres maladies chroniques invalidantes. Par contre le taux de suicide serait identique à 10 fois moins important que dans la population générale (64) sauf après stimulation cérébrale profonde où le taux de suicide dans la première année post opératoire est plus élevé que le taux attendu par l'OMS dans la même population (57). Différentes hypothèses alternatives à la dépression existent.

IMPULSIVITE

La stimulation cérébrale profonde qui favoriserait une plus grande impulsivité motrice (65) mais aussi cognitive en favorisant les prises de décisions, sans évaluation adéquate des différentes possibilités s'offrant au sujet (66) a été mise en cause dans les tentatives de suicides postopératoire (57)(63). Cette hypothèse est la plus mise en avant dans la littérature (57).

ROLE DE LA CIBLE :

La partie limbique du noyau sous-thalamique a été incriminée dans les suicides postopératoires. Une étude comparative montre que les symptômes moteurs de la maladie de parkinson s'améliorent de façon similaire que l'on stimule le noyau sous thalamique ou le pallidum interne (67) mais la stimulation du noyau sous-thalamique permet une décroissance plus importante des traitement dopaminergiques. Quelque soit la cible stimulée, le nombre de suicide et de tentative de suicide ne semble pas différent (68) (69). Néanmoins ces études n'ont qu'un nombre limité de patients inclus, et ne sont donc pas assez puissantes pour montrer une différence pour un effet secondaire rare. Il est rapporté par l'équipe d'Amsterdam 2 cas de suicide parmi 16 patients ayant bénéficié d'une stimulation pallidale interne bilatérale pour dystonie (70). La stimulation de la part limbique du noyau sous-thalamique, inévitable, liée à la diffusion du courant électrique, ne semble pas être un facteur de risque déterminant.

BIAIS DE SELECTION

Il semble aussi exister un biais de sélection pouvant expliquer la plus grande fréquence des suicides dans la sous-population parkinsonienne bénéficiant d'un traitement par stimulation cérébrale profonde. Les patients demandeurs de chirurgie, ont plus souvent des difficultés d'adaptation pour faire face à la maladie : ils sont plutôt jeunes, pas toujours si sévères, avec plus fréquemment une histoire de nomadisme médical, et des attentes irréalistes vis-à-vis de la chirurgie, notamment qu'elle permette un changement de rôle au sein du couple, de la famille, ou qu'elle fasse disparaître les symptômes de la maladie. Ces difficultés d'adaptation persistent après la chirurgie et sont fréquemment responsable déception vis-à-vis de la chirurgie, puisque les attentes étaient irréalistes (71).

ETAT HYPODOPAMINERGIQUE

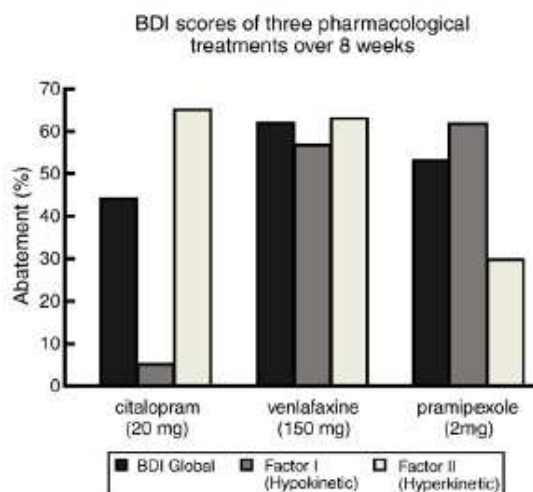
Les TS postopératoires nous semblent être la conséquence de l'association du syndrome de sevrage spécifique en agoniste dopaminergique ou du syndrome hypodopaminergique plus chronique, et d'une plus grande impulsivité. Chez notre patiente, bien que des facteurs psychosociaux soient intriqués, le syndrome de sevrage spécifique en agoniste dopaminergique semble en cause, responsable d'éléments dépressifs et suicidaires, avec un passage à l'acte impulsif favorisé par la stimulation cérébrale profonde. On peut noter qu'elle était assez jeune, que sa maladie avait un début précoce et qu'elle avait un antécédent d'addiction comportementale (hyperactivité nocturne significative, et tendance au jeu pathologique). Dans les situations de syndrome hypodopaminergique plus chronique, les TS impulsives peuvent être liées aux éléments dépressifs, à l'anxiété mais aussi à l'apathie que les patients ne supportent pas, d'autant plus si ils présentaient une addiction comportementale ou dopaminergique en préopératoire. Le patient n°1 décrit par Soulas et al(63), présentait probablement une apathie associée à des éléments dépressifs, améliorée que partiellement par les antidépresseurs lorsqu'il a fait sa TS. La décroissance trop rapide des agonistes dopaminergiques après chirurgie, ou leur arrêt complet même plus progressif, en créant un syndrome de sevrage spécifique en agoniste dopaminergique, ou un syndrome hypodopaminergique plus chronique expose les patients au risque de suicide. Les antidépresseurs ne semblent pas toujours aptes à prévenir ce risque.

La dépression s'est améliorée chez 3 patients traités par un antidépresseur seul. 2 patients ont reçus de la venlafaxine (IRSNa) et le 3^{ème} patient a reçu de la paroxétine (IRSS). De façon inattendue le traitement antidépresseur aux dosages administrés semblait plus efficace qu'un traitement par agoniste dopaminergique malgré une grande homogénéité du contexte de sevrage dopaminergique. Une étude récente a montré l'efficacité de la venlafaxine et de la paroxétine contre placebo dans la dépression parkinsonienne (20). Une étude précédente avait montré l'efficacité d'un antidépresseur tricyclique, la nortriptyline (inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline) contre placebo (72). Parmi les 3 patients dont la dépression s'est améliorée sous antidépresseurs, 2 étaient déjà sous antidépresseurs depuis le 1^{er} mois postopératoire: un changement d'antidépresseur ou une majoration de posologie peut permettre une amélioration de la dépression parkinsonienne, comme dans les dépressions non parkinsoniennes. Parmi les patients dont la dépression s'est améliorée sous agoniste dopaminergique, 2 patients étaient déjà sous antidépresseurs à dose efficace avant la chirurgie et lorsque leur dépression s'est déclarée. Funkiewiez rapportait en 2004 un cas d'échec de traitement de la dépression sous venlafaxine, amélioré par la bromocriptine(73). Les agonistes dopaminergiques peuvent donc être efficace en cas d'échec des antidépresseurs dans la dépression parkinsonienne.

L'efficacité de certains IRSS, IRSNa et antidépresseurs tricycliques dans la dépression parkinsonienne donne des arguments en faveur de l'implication des autres systèmes monoaminergiques que le système dopaminergique. La dépression dans la maladie de Parkinson est très probablement hétérogène. On pourrait distinguer les patients qui auraient présentés une dépression même si ils n'avaient pas de maladie de Parkinson (dépression fortuite, non spécifique), ceux qui auraient présentés une dépression s'ils avaient eu une autre maladie invalidante chronique (dépression réactionnelle, non spécifique de la maladie de Parkinson), et ceux dont la dépression est directement en lien avec le processus physiopathologique de la maladie de Parkinson (dépression spécifique) (27). Dans la pratique quotidienne, il semble difficile de distinguer ces 3 groupes de patients. La réduction du traitement dopaminergique après chirurgie démasquerait une dépression spécifique de la maladie de Parkinson, chez des patients plus fragiles, avec des éléments réactionnels.

En pratique, il serait plus intéressant de déterminer si un profil de patients parkinsoniens dépressifs particulier est répondeur aux antidépresseurs ou aux agonistes dopaminergiques. Une étude a comparé en ouvert de façon prospective l'impact du citalopram (IRSS), du pramipexol (agoniste dopaminergique) et de la venlafaxine (IRSNa) chez 3 groupes de 10 patients parkinsoniens en début de maladie, non traités, dépressifs ($BDI \geq 15$) au bout de 8 semaines sur 2 dimensions différentes de la BDI définies au préalable(74). Ils avaient définis un facteur « hypokinétique » correspondant à la composante apathique de la dépression, et un facteur « hyperkinétique », incluant la symptomatologie dépressive « pure » (tristesse, pessimisme, culpabilité, sentiment d'être puni, autodévalorisation, attitude critique envers soi-même, idées suicidaires, pleurs, agitation, troubles du sommeil, irritabilité, modification de l'appétit). Le score global à la BDI s'était amélioré avec les 3 traitements entre 45 et 60%. L'amélioration des scores aux deux facteurs différents est présentée sur le graphique ci-dessous en fonction des 3 molécules.

Fig 5: Pourcher et al *Affect in Parkinson's disease: validation of the two-factor approach. J. Neurol. Sci.* 2010



Le pramipexol permettait une amélioration importante de la dimension apathique et modérée de la dimension dépressive « pure ». Le citalopram avait un profil inverse, avec quasiment une absence d'amélioration de la dimension apathique. La venlafaxine permettait une amélioration plus harmonieuse des deux dimensions. Bien que cette étude soit ouverte et ne comporte qu'un faible nombre de patients ces résultats plaident de façon indirecte en faveur de mécanismes physiopathologiques différents entre ces deux groupes de symptômes. Ils plaident en faveur d'un choix de traitement à visée antidépressive en fonction du profil de symptômes dépressifs présentés par le patient. Ces résultats mériteraient d'être confirmés. Les 3 systèmes monoaminergiques se régulent normalement entre eux. L'hypothèse proposée par les auteurs est que la dénervation dopaminergique dans la maladie de parkinson ne permet plus la régulation habituelle du système dopaminergique par la sérotonine. La meilleure efficacité de la venlafaxine par rapport au citalopram sur la composante apathique, est un argument en faveur de la participation d'une dénervation noradrénergique, dans la dépression parkinsonienne, comme déjà suggéré par une étude en PET-scan (48).

Y a-t-il un lien entre type de dépression présentée (fortuite, non spécifique ? réactionnelle au caractère chronique de la maladie? spécifique de la maladie ?) et le profil symptomatique de cette dépression ? On supposerait que les caractéristiques spécifiques de la dépression parkinsonienne, avec une forte composante apathique, seraient l'apanage des dépressions spécifiquement liée à la maladie. Ces dépressions répondraient peut-être mieux aux agonistes dopaminergiques. Parmi nos 14 patients, les 2 patients ayant présentés une dépression respectivement suite au suicide et à la TS d'un de leurs enfants, ont probablement présenté des dépressions fortuites. Ils étaient néanmoins très apathiques (SAS à 26 et 30). Ces deux patients n'avaient pas d'antécédents psychiatriques. Ils se sont améliorés respectivement sous agoniste dopaminergique (pramipexol) associé à un IRSS (paroxétine) et sous agoniste dopaminergique seul (piribedil). Pour les autres patients, il est difficile définir quel type de dépression ils présentaient. Les patients ayant reçu un traitement antidépresseur sans action dopaminergique directe dans notre série, ont vu aussi leur score à l'échelle d'apathie décroître de façon notable. Le lien entre type de dépression présentée, symptomatologie présentée et traitement permettant

l'amélioration de la dépression ne semble pas être toujours évident en regardant nos résultats. L'interdépendance des systèmes monoaminergiques contribue probablement à expliquer cela (33).

Le caractère rétrospectif de notre étude, et le fait que le choix du traitement à visée antidépressive était laissé à la libre appréciation du neurologue, ne nous permet pas de comparer le potentiel d'amélioration des différentes dimensions de la dépression selon le type de molécule prescrite. Malgré cela, nous aurions tendance à penser, en nous basant sur caractéristiques cliniques et sur les hypothèses physiopathologiques de la dépression parkinsonienne, que les patients ayant une dépression avec une faible composante apathique, un fort sentiment d'inutilité et de culpabilité, une composante fortuite ou réactionnelle importante serait peut-être plus à même de répondre aux antidépresseurs, et ceux présentant une apathie marquée répondraient mieux aux agonistes dopaminergiques.

AGONISTES DOPAMINERGIQUES : TOLERANCE ET COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES

Chez certains patients dont la dépression a été traitée par agoniste dopaminergiques, nous avons été confrontés à des complications iatrogènes hyperdopaminergiques (en dehors de la période de jugement d'efficacité) : psychose (n=1), confusion (n=1) et hallucinations visuelles (n=1). Deux patients avaient une durée de maladie assez longue (16 ans et 15 ans). Parmi eux deux, une patiente avait des scores plus bas que la moyenne aux échelles cognitives, sans démence, et était sous clozapine en préopératoire. Chez un patient de l'amantadine avait été associé à l'agoniste dopaminergique. La tolérance des agonistes dopaminergiques peut-être mauvaise, surtout chez les patients avec une durée de maladie assez longue, même en l'absence de troubles cognitifs.

Le fait de proposer un agoniste dopaminergique comme traitement de la dépression parkinsonienne après stimulation cérébrale profonde est controversé dans la littérature. Les agonistes dopaminergiques peuvent être responsable de comportements hyperdopaminergiques aux conséquences personnelles, sociales et financières désastreuses pour le patient (75). Certains auteurs soutiennent que l'on met en danger les patients par cette option thérapeutique, surtout les patients ayant un antécédent de comportement hyperdopaminergique (76). Ces patients ont un système mésocorticolimbique sensibilisé aux agonistes dopaminergiques et donc d'après Nirenberg à très haut risque de syndrome de sevrage spécifique aux agonistes dopaminergiques à l'arrêt rapide du traitement, et à risque de récurrence de comportements hyperdopaminergiques à la reprise de ces traitements (76). C'est en raison de leur sensibilité, à la fois au surdosage et au manque, lorsque le système dopaminergique s'est désensibilisé, qu'il est pertinent de traiter leur apathie et leur dépression survenant après stimulation cérébrale profonde, par agoniste dopaminergique. La posologie du traitement peut et doit être ajustée pour retrouver un équilibre entre syndrome hypodopaminergique et comportements hyperdopaminergiques, en prenant en compte le risque iatrogène. Un antécédent de trouble du contrôle des impulsions ou d'addiction dopaminergiques est associé au risque de suicide en postopératoire (57). Cette donnée peut s'interpréter de 2 façons différentes. Les agonistes dopaminergiques favorisent la prise de décision impulsive chez les patients ayant un trouble du contrôle des impulsions (77). Or la stimulation

cérébrale profonde du noyau sous thalamique augmente également l'impulsivité cognitive (65) L'association de la stimulation cérébrale profonde et de la prise d'agoniste dopaminergique favoriserait les suicides impulsifs (61). La prise d'agoniste dopaminergiques seraient donc à éviter au maximum en postopératoire, surtout pour le traitement d'une dépression. La deuxième interprétation possible, basée sur l'idée de spectre comportemental dopaminergique nous semble la plus juste. La stimulation cérébrale profonde par la décroissance en traitements dopaminergiques qu'elle permet, est un traitement efficace des complications hyperdopaminergiques (60) en permettant la désensibilisation progressive du système dopaminergique. La période postopératoire est une période de transition d'un mode de fonctionnement appétitif à un mode de fonctionnement apathique (60). Certains patients ont du mal à supporter cette transition (71). Ils présentent de l'anxiété et des éléments dépressifs en rapport avec une part de syndrome de sevrage. Ils sont alors à risque de suicide, alors que l'impulsivité liée à la stimulation est présente. Il convient de diminuer progressivement, chez ces patients très sensibles, les doses d'agonistes dopaminergiques, d'en maintenir éventuellement une petite dose, pour éviter un syndrome de sevrage en agoniste dopaminergique ainsi qu'un syndrome hypodopaminergique et donc un risque de suicide. En cas d'apathie ou de dépression, reprendre une petite dose d'agoniste dopaminergique est indiqué en adaptant la posologie pour retrouver un équilibre entre syndrome hypodopaminergique et comportements hyperdopaminergiques.

ANXIETE :

Chez les patients parkinsoniens non traités et chez les patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices, l'anxiété est fréquente (8)(3)(10). L'idée a émergée qu'elle pourrait avoir certains mécanismes biologiques communs avec les autres symptômes de la maladie de Parkinson. Elle est parfois isolée, mais est plus souvent associée à l'apathie et à la dépression. Elle a été décrite comme faisant partie du syndrome hypodopaminergique. L'anxiété, surtout liée aux phases OFF, fait partie des fluctuations non motrices bien améliorées par la chirurgie (78). L'anxiété sous traitement et stimulation chronique n'a pas été monitorée chaque mois dans l'étude prospective. On ne disposait du score à la BAI que pour 2 patients lors du suivi évolutif. Ils ont été traités par piribedil seul. Ce score ne s'est pas amélioré chez ces 2 patients, alors que leur dépression et leur apathie s'étaient toutes deux améliorées. On peut noter également que lors du test aigu à la L-Dopa, les scores d'anxiété ne s'amélioraient pas toujours en ON, contrairement aux scores d'apathie et de dépression. L'anxiété ne semble pas toujours répondre au traitement dopaminergique. Si l'hypodopaminergie favorise la triade globale comprenant apathie, dépression et anxiété, les 3 symptômes peuvent être dissociés chez des patients pris individuellement. Les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques sont clairement impliqués dans les troubles anxieux (33). L'évitement du danger qui est une dimension de la personnalité parkinsonienne semble être associée au dysfonctionnement du système dopaminergique (79). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour juger de la capacité des agonistes dopaminergiques à améliorer l'anxiété

LIMITES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle avec un faible nombre de patient dépressifs inclus, des étiologies mixtes et une prise en charge non uniforme. Néanmoins le suivi mensuel systématique de la cohorte prospective a permis d'analyser des données fiables, même si le travail a été fait rétrospectivement. La prise en charge hétérogène des cas de dépression a permis d'évoquer les différentes hypothèses physiopathologiques de la dépression après stimulation cérébrale profonde et, en extrapolant le modèle, de la dépression parkinsonienne dans son ensemble.

L'étude de la dépression est délicate chez les patients parkinsoniens, puisqu'il existe un chevauchement entre les symptômes de la dépression, de la maladie de parkinson et de l'apathie. De plus l'apathie est un des symptômes de la dépression. Le critère retenu pour parler de dépression dans cette étude est discutable. La BDI-II est validée et recommandée chez les patients parkinsoniens pour le dépistage et la mesure de la sévérité de la dépression (22). Elle n'est pas validée dans cette population dans un but diagnostique. Rares sont les patients ayant eu un entretien psychiatrique. On ne sait pas s'ils répondaient aux critères validés du DSM-IV. Néanmoins, la dépression parkinsonienne a des caractéristiques spécifiques et ne répond que rarement aux critères du DSM IV(22). Nous avons choisi un score élevé à la BDI comme critère de sélection des patients, pour éviter trop de chevauchement avec l'apathie et donc pour ne pas inclure des patients uniquement apathiques. L'anhédonie est classiquement considérée comme un symptôme discriminatif (22) entre la dépression et l'apathie. Nos patients avaient à l'inclusion un score moyen d'anhédonie sur la BDI élevé (2.29 +/- 0.83 sur 3). 4 patients sur les 5 pour lesquels on dispose de la SHAPS, avaient une anhédonie significative (SHAPS \geq 4) lorsqu'ils sont devenus dépressifs sévères. On peut donc supposer que les patients que nous avons inclus étaient bien dépressifs.

THESE SOUTENUE PAR : Amélie Serra

TITRE : La dépression dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde : hypothèse hypodopaminergique et intérêt du traitement par agonistes dopaminergiques

CONCLUSION :

La dépression après stimulation cérébrale profonde, dans un contexte expérimental de réduction assez drastique du traitement dopaminergique, répond comme l'apathie aux agonistes dopaminergiques. Cela fournit un argument indirect supplémentaire en faveur de l'hypothèse hypodopaminergique de la dépression parkinsonienne. La fréquence et la sévérité de la dépression dans ce contexte de réduction du traitement dopaminergique donne aussi un argument fort en faveur de l'hypothèse hypodopaminergique.

Ce travail a permis aussi de mettre en évidence des facteurs de risques de dépression postopératoire, et de faire la synthèse sur les facteurs de risques de suicide postopératoire. Les patients les plus à risque de dépression postopératoire présentent plus de fluctuations non motrices, notamment dépressive, ils sont globalement plus anxieux, avec des éléments dépressifs en OFF plus marqués, et sont souvent déjà sous traitement antidépresseur. L'autodévalorisation, le pessimisme ou des idées suicidaires en préopératoire, qui ne sont pas des caractéristiques habituelles de la dépression parkinsonienne, doivent particulièrement alerter, sur le risque de dépression et de comportement suicidaire en postopératoire. L'apathie postopératoire est un facteur de risque de comportement suicidaire, et est pour nous une des principales raisons des cas de dépression observés quelques mois après la chirurgie.

L'état hypodopaminergique, se révélant chez certains patients après la chirurgie, en raison de l'importance de la dénervation mésocorticolimbique et de la désensibilisation de système dopaminergique suite à la réduction du traitement dopaminergique, se manifeste en premier lieu par de l'apathie. L'utilisation d'un traitement agoniste dopaminergique dans le traitement de l'apathie et de la dépression après stimulation cérébrale profonde est cohérente avec la physiopathologie. Elle nous semble également cohérente dans la dépression parkinsonienne même en l'absence de stimulation cérébrale profonde, surtout si celle-ci a des caractéristiques « spécifiques » : une forte composante apathique, sans idées suicidaires ni autodévalorisation ou culpabilité. Néanmoins, l'efficacité également des antidépresseurs (IRSS et IRSNa), supporte l'idée, présente dans la littérature, de la responsabilité des différents systèmes monoaminergiques dans la dépression parkinsonienne, ou laisse penser que les systèmes monoaminergiques sont interdépendants et que l'efficacité des traitements ne dépend pas forcément de l'hypothèse physiopathologique sous jacente.

En pratique, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients, différents éléments sont essentiels. Il faut essayer de repérer les patients ayant des facteurs de risques de dépression postopératoire et de comportement suicidaire. La chirurgie peut toujours être différée. Il faut éviter un sevrage trop brutal en agoniste dopaminergique. Il

est indispensable de surveiller les patients de façon rapprochée en postopératoire pour pouvoir dépister rapidement une apathie ou une dépression et adapter leurs traitements dans les plus brefs délais. Les entretiens téléphoniques réguliers, comme réalisé dans ce protocole à visée expérimentale, peuvent être une façon de dépister régulièrement une apathie et une dépression en pratique quotidienne. Il faut absolument informer les patients, leur entourage, leur neurologue habituel et leur médecin traitant du risque d'apathie et de dépression dans l'année après la chirurgie. En cas d'apparition d'une apathie, la reprise d'un agoniste dopaminergique est indiquée. En cas d'apparition d'une dépression, on peut proposer un agoniste dopaminergique seul, ou un antidépresseur seul de type IRSS ou IRSNa. Un effet complémentaire est possible entre agoniste dopaminergique et antidépresseurs. Lorsque la composante apathique est au premier plan, sans idées suicidaires ni autodévalorisation ou culpabilité, un agoniste dopaminergique peut-être essayé en première intention. Dans les autres cas, il vaut peut-être mieux proposer un antidépresseur. La prescription d'un agoniste dopaminergique nous semble aussi justifiée chez les patients aux antécédents de comportements hyperdopaminergiques, patients extrêmement sensibles aux agonistes dopaminergiques et à leur manque. La posologie doit être adaptée pour trouver un équilibre entre ces deux types de traitements. Dans tous les cas, la prescription doit être encadrée, par l'information des patients et familles des possibles effets secondaires, et par un dépistage régulier, grâce à des outils spécifiques, des complications hyperdopaminergiques. Le suivi psychologique des patients dans l'année postopératoire est très important, pour favoriser l'adaptation postopératoire. La réassurance est essentielle en cas d'apathie et surtout de dépression. Enfin il nous semble aussi licite de maintenir une petite dose d'agoniste dopaminergique après la chirurgie en prévention du syndrome hypodopaminergique.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer l'intérêt du traitement de la dépression après stimulation cérébrale profonde par agoniste dopaminergique, ainsi que pour juger de la capacité des agonistes dopaminergiques à améliorer le dernier symptôme décrit dans le syndrome hypodopaminergique: l'anxiété. Cette étude pilote justifie aussi la nécessité d'une étude comparant un agoniste dopaminergique à un antidépresseur dans la dépression après stimulation cérébrale profonde. La place des agonistes dopaminergiques et des antidépresseurs reste à définir plus précisément en fonction du type de dépression, du profil de symptômes présentés par les patients et du rapport bénéfice-risque. Au sein des antidépresseurs, l'apport des différentes molécules reste à définir également dans cette population. De l'amélioration des symptômes non moteurs et notamment de la dépression, dépend la qualité de vie des patients

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE DOYEN



J.P. ROMANET

Grenoble le 04 septembre 2012.

LE PRESIDENT DE LA THESE :

PROFESSEUR DEMATTEIS M.

A large, handwritten signature in black ink, likely belonging to Professeur Dematteis M., written over the text "LE PRESIDENT DE LA THESE :".

BIBLIOGRAPHIE :

1. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2011 Nov 15;310(1-2):12–6.
2. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009 Nov;165(11):845–56.
3. Bichon A, Lhommée E. Les troubles psychocomportementaux chez les patients parkinsoniens de novo. en soumission.
4. Lhommée E, Schmitt E, Bichon A, Krack P. Apathy and behavioural addictions in Parkinson's disease: two opposite sides of the same coin? *Pratique neurologique - FMC*. 2011;123–30.
5. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klingler H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1111–27.
6. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.* 2000 Jul;15(4):669–77.
7. Leentjens AFG, Van den Akker M, Metsemakers JFM, Lousberg R, Verhey FRJ. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov. Disord.* 2003 Apr;18(4):414–8.
8. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2009 Aug;80(8):928–30.
9. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010 Jan;67(1):58–63.
10. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):408–13.
11. Azulay J-P, Witjas T, Régis J, Fakra E, Henry J-M, Baunez C, et al. Effet de la stimulation du noyau sous-thalamique sur les conduites addictives dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*. 2007 Jan;163(1, Supplement 1):41–3.
12. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):85–90.
13. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*. 1998 Mar;121 (Pt 3):451–7.
14. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov. Disord.* 2008 May 15;23(7):964–9.
15. Thobois S, Lhommée E, Klingler H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Efficacy of Piribedil in apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized study. en soumission. 2012;
16. Aarsland D, Pålhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011;8(1):35–47.
17. L. Wermuth, P. S. Sørensen, S. Timm. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: A placebo-controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry*. 1998 Jan;52(2):163–9.

18. Leentjens AFG, Vreeling FW, Luijckx G-J, Verhey FRJ. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun;18(6):552-4.
19. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov. Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7.
20. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1229-36.
21. Beck A, Steer R, Brown G. BDI II, inventaire de dépression de Beck. 2e ed. Edition du Centre de Psychologie Appliquée; 1996.
22. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077-92.
23. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J. Neurol*. 2006 May;253(5):601-7.
24. Rieu I, Chereau I, Ardouin C, Pereira B, de Chazeron I, Tison F, et al. Mood and behavioural evaluation in Parkinson's disease: Validation of a new scale. Dublin, Ireland: Movement Disorder; 2012. p. S94.
25. Loas G, Dubal S, Perot P, Tirel F, Nowaczkowski P, Pierson A. [Validation of the French version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al. 1995). Determination of the statistical parameters in 208 normal subjects and 103 hospitalized patients presenting with depression or schizophrenia]. *Encephale*. 1997 Dec;23(6):454-8.
26. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1986 Apr;49(4):381-9.
27. christian even, weintraub D. Is depression in Parkinson's Disease a specific entity? *Journal of affective disorders*. 2012;
28. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2011 Jul;82(7):803-9.
29. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Disord*. 2006 Feb;21(2):148-58.
30. Reiff J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G, et al. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1741-4.
31. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto J-L, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S305-327.
32. Ardouin C, Sibera-Rossignol hélène. Subthalamic stimulation, Parkinson's disease and suicide. *la lettre du neurologue*. 2006 Nov;X(9):295-8.
33. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
34. Clausius N, Born C, Grunze H. [The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression]. *Neuropsychiatr*. 2009;23(1):15-25.
35. Willner P, Scheel-Krüger J, European Behavioral Pharmacology Society. *The mesolimbic dopamine system : from motivation to action*. Chichester; New York: Wiley; 1991.

36. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res.* 1983 Dec;287(3):211–24.
37. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res.* 1983 Dec;287(3):225–36.
38. Waehrens J, Gerlach J. Bromocriptine and imipramine in endogenous depression. A double-blind controlled trial in out-patients. *J Affect Disord.* 1981 Jun;3(2):193–202.
39. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety.* 2000;11(2):58–65.
40. Cassano P, Lattanzi L, Fava M, Navari S, Battistini G, Abelli M, et al. Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry.* 2005 May;50(6):357–60.
41. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2005 Aug;66(8):974–81.
42. Sarchiapone M, Carli V, Camardese G, Cuomo C, Di Giuda D, Calcagni M-L, et al. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Res.* 2006 Oct 30;147(2-3):243–8.
43. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport.* 2001 Dec 21;12(18):4121–5.
44. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991 Nov;50(6):743–55.
45. Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J. Comp. Neurol.* 1989 Sep 15;287(3):373–92.
46. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol.* 1995;65:49–60.
47. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Komatsu K, Kubori T, Uda F. Minor depression and brain perfusion images in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006 Aug;21(8):1169–74.
48. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005 Jun;128(Pt 6):1314–22.
49. Rektorová I, Rektor I, Bareš M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European Journal of Neurology.* 2003 Jul 1;10(4):399–406.
50. Barone P. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2010;
51. rektorova. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *clinical neuropharmacology.* 2008;
52. Post RM, Gerner RH, Carman JS, Gillin JC, Jimerson DC, Goodwin FK, et al. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1978 May;35(5):609–15.
53. Ziegler M, Rondot P. [Action of piribedil in Parkinson disease. Multicenter study]. *Presse Med.* 1999 Sep 11;28(26):1414–8.

54. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N. Engl. J. Med.* 1999 May 13;340(19):1476–80.
55. Castrioto A, Kistner A, Klinger H, Lhommée E, Schmitt E, Fraix V, et al. Psychostimulant effect of levodopa : reversing sensitization is possible. in press : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*.
56. Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1811–6.
57. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson’s disease. *Brain.* 2008 Oct 1;131(10):2720 –2728.
58. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson’s disease and subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2002 Jun;72(6):701–7.
59. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure J-G, Burkhard PR, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson’s disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1427–9.
60. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson’s disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 2012 May;135(Pt 5):1463–77.
61. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: recent advances. *Curr. Opin. Neurol.* 2011 Aug;24(4):324–30.
62. Rossignol hélène. Le suicide chez les Parkinsoniens stimulés dans le noyau subthalamique : Analyse des facteurs de risque. 2005.
63. Soulas T, Gurruchaga J-M, Palfi S, Cesaro P, Nguyen J-P, Fénelon G. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson’s disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2008 Aug;79(8):952–4.
64. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson’s disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001;14(3):120–4.
65. van den Wildenberg WPM, van Boxtel GJM, van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CHM. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson’s disease. *J Cogn Neurosci.* 2006 Apr;18(4):626–36.
66. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science.* 2007 Nov 23;318(5854):1309–12.
67. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N. Engl. J. Med.* 2010 Jun 3;362(22):2077–91.
68. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012 Jul 3;79(1):55–65.
69. Weintraub D, Duda J, carlson K, Luo P, Sagher O, Weaver FM. Suicide ideation and behaviors after deep brain stimulation for Parkinson’s disease: Results from a randomized, controlled trial. Dublin, Ireland: *Movement Disorder*; 2012. p. S291.
70. Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology.* 2006 Jan 10;66(1):142–3.
71. Agid Y, Schüpbach M, Gargiulo M, Mallet L, Houeto JL, Behar C, et al. Neurosurgery in Parkinson’s disease: the doctor is happy, the patient less so? *J. Neural Transm. Suppl.* 2006;(70):409–14.

72. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886–92.
73. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004 Jun;75(6):834–9.
74. Pourcher E, Rémillard S, Cohen H. Affect in Parkinson's disease: validation of the two-factor approach. *J. Neurol. Sci.* 2010 Feb 15;289(1-2):27–31.
75. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1561–70.
76. Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome and non-motor symptoms after Parkinson's disease surgery. *Brain*. 2010 Nov;133(11):e155; author reply e156.
77. Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2010 Jan;207(4):645–59.
78. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008 Jul;7(7):605–14.
79. Tomer R, Aharon-Peretz J. Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: effects of asymmetric dopamine deficiency. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004 Jul;75(7):972–5.

Patient	Age	durée maladie	UPDRS-III		Test L-Dopa : SAS		Test L-Dopa : BDI-II		Test L-Dopa : BAI		Test L-Dopa : SHAPS		fluctuations non motrices	ECMP comportement hyperdopaminergique
			OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON		
			SAS ≥ 14		BDI-II ≥ 21		BAI ≥ 16							
1	44	7	39	10	8	1	8	1	0	9	0	0	0	Non
2	64	10	35	6	16	7	11	8	0	18	26	2	0	Oui
3	53	7	36	6		11		17	0		11		6	Oui
4	60	6	33	5	4	3	9	9	0	7	3	0	0	Non
5	63	15	37	15	10	9	8	5	0	11	12	0	0	Non
6	62	15	32	5	7	5	18	8	0	13	4	4	2	Oui
7	63	12	34	8	5	5	16	15	0	10	19	0	0	Oui
8	57	16	76	30	31	5	38	2	1	43	13	6	0	Oui
9	50	6	30	5	8	6	22	16	1	26	16	3	2	Non
10	56	9	47	20	9	7	15	8	0	16	11	3	1	Oui
11	64	13	52	29	8	9	20	5	1	40		2	0	Oui
12	50	10	32	5	14	7	25	24	1	25	23	2	2	Oui
13	58	12	31	9	24	7	21	10	1	6	5	0	0	Oui
14	53	7	18	9	8	2	10	1	0	33	2	1	0	Oui

Patient	Sevrage dopa (mg d'eq L-dopa)	Délai (mois)	Inclusion	BDI		SHAPS inclusion	inclusion	SAS		BAI inclusion	BAI 3 mois	UPDRS III inclusion	ON stim et med	traitement reçu
				3 mois	Δ inclusion - M3			3 mois	Δ inclusion - M3					
1	642	7	31	30	1	2	21	23	-2			22		0
2	1475	5	28	10	18	1	24	17	7	20				0
3	1435	5	40	21	19	3	27	20	7					pramipexol 2,1mg/j
4	777	3	35	18	10	3	30	12	18			9		piribedil 200mg/j
5	858	4	33	4	29	2	11	7	4					venlafaxine 150mg/j
6	-33	9	44	11	33	3	32	14	18					0
7	295	4	49	7	42	3	34	8	26					venlafaxine 150mg/j
8	1260	5	29	8	21	2	34	12	22	3		23		piribedil jusqu'à 300mg/j
9	1040	8	29	10	18	1	27	6	21					0
10	1257	6	34	9	25	3	25	9	16	18	21	37		piribedil 150mg/j
11	1152	5	28	14	14	3	28	9	19	24	23	30		piribedil 250mg/j (+ 7 venlafaxine à 150mg/j pdt 1 mois)
12	1935	7	31	13	18	3	26	11	15	16		13		pramipexol 1,56 mg/j + paroxétine 40 mg/j
13	450	4	28	10	18	2	24	8	26					paroxétine 40mg/j
14	550	10	34	?	?	1	21					9		piribedil 250mg/j
														réponse complète
														réponse partielle

Patient	
1	Difficultés avec entourage
2	problèmes somatiques extraneurologiques
3	TS impulsive / personnalité histrionique / difficultés conjugales / vécu abandonnique
4	Fortuite (TS de sa fille)
5	Difficultés conjugales , syndrome des jambes sans repos
6	prise de conscience perte d'autonomie (troubles cognitifs, limites de la chirurgie, douleur), solitude suite à moindre présence du conjoint
7	Echec chirurgie (hypophonie, persistance problèmes moteurs)
8	
9	perte d'autonomie liée à des lombalgies
10	difficultés conjugales
11	Syndrome des jambes sans repos
12	Fortuite (suicide fils)
13	Déception par rapport chirurgie (attentes irréalistes / complication)
14	

BDI - II

Date :

Nom _____

Situation de famille : marié(e) vivant maritalement

divorcé(e) veuf(ve)

séparé(e) célibataire

Age _____ Sexe : M F Profession _____ Niveau d'études _____

Consigne : Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n°16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe n°18 (modifications de l'appétit).

1 Tristesse

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens très souvent triste
- 2 Je suis tout le temps triste
- 3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable

2 Pessimisme

- 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir
- 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir
- 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi
- 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer

3 Echecs dans le passé

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un raté
- 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû
- 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs
- 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie

4 Perte de plaisir

- 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent
- 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant
- 2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement
- 3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement

5 Sentiments de culpabilité

- 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable
- 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire
- 2 Je me sens coupable la plupart du temps
- 3 Je me sens tout le temps coupable

6 Sentiment d'être puni

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e)
- 1 Je sens que je pourrais être puni(e)
- 2 Je m'attends à être puni(e)
- 3 J'ai le sentiment d'être puni(e)

7 Sentiments négatifs envers soi-même

- 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé
- 1 J'ai perdu confiance en moi
- 2 Je suis déçu(e) par moi-même
- 3 Je ne m'aime pas du tout

8 Attitude critique envers soi

- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude
- 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais
- 2 Je me reproche tous mes défauts
- 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent

9 Pensées ou désirs de suicide

- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider
- 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas
- 2 J'aimerais me suicider
- 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait

_____ Sous-total, page 1

Verso

10	Pleurs
0	Je ne pleure pas plus qu'avant
1	Je pleure plus qu'avant
2	Je pleure pour la moindre petite chose
3	Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable
11	Agitation
0	Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude
1	Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude
2	Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille
3	Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose
12	Perte d'intérêt
0	Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités
1	Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses
2	Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses
3	J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit
13	Indécision
0	Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant
1	Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions
2	J'ai beaucoup plus de mal qu'avant de prendre des décisions
3	J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision
14	Dévalorisation
0	Je pense être quelqu'un de valable
1	Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant
2	Je me sens moins valable que les autres
3	Je sens que je ne vaudrais absolument rien
15	Perte d'énergie
0	J'ai toujours autant d'énergie qu'avant
1	J'ai moins d'énergie qu'avant
2	Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose
3	J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit

16	Modifications dans les habitudes de sommeil
0	Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé
1a	Je dors un peu plus que d'habitude
1b	Je dors un peu moins que d'habitude
2a	Je dors beaucoup plus que d'habitude
2b	Je dors beaucoup moins que d'habitude
3a	Je dors presque toute la journée
3b	Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir
17	Irritabilité
0	Je ne suis pas plus irritable que d'habitude
1	Je suis plus irritable que d'habitude
2	Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude
3	Je suis constamment irritable
18	Modifications de l'appétit
0	Mon appétit n'a pas changé
1a	J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude
1b	J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude
2a	J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude
2b	J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude
3a	Je n'ai pas d'appétit du tout
3b	J'ai constamment envie de manger
19	Difficulté à se concentrer
0	Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant
1	Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude
2	J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit
3	Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit
20	Fatigue
0	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude
1	Je me fatigue plus facilement que d'habitude
2	Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant
3	Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant
21	Perte d'intérêt pour le sexe
0	Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe
1	Le sexe m'intéresse moins qu'avant
2	Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant
3	J'ai perdu tout intérêt pour le sexe

_____ Sous-total, page 2

_____ Sous total, page 1

_____ Score total

12 20 28

ÉCHELLE SAS

1. Avez-vous envie d'apprendre de nouvelles choses ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
2. Est-ce que vous êtes intéressé(e) par certaines choses ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
3. Vous sentez-vous concerné(e) par votre état ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
4. Est-ce que vous vous investissez dans ce que vous faites ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
5. Recherchez-vous toujours quelque chose à faire ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
6. Avez-vous des objectifs ou des projets pour l'avenir ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
7. Vous sentez-vous motivé(e) ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
8. Avez-vous l'énergie nécessaire pour les activités quotidiennes ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
9. Avez-vous besoin que quelqu'un vous dise ce que vous devez faire, chaque jour ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
10. Vous sentez-vous indifférent(e) aux choses qui vous entourent ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
11. Vous sentez-vous moins concerné(e) qu'avant, par beaucoup de choses ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
12. Avez-vous besoin que quelqu'un vous pousse pour démarrer une activité ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
13. Vous sentez-vous ni joyeux(se) ni triste, mais toujours entre les deux ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup
14. Diriez-vous que vous êtes apathique ?	Pas du tout	Un peu	Oui	Oui, beaucoup

INVENTAIRE D'ANXIETE DE BECK

Voici une liste de symptômes courants, dus à l'anxiété. Veuillez lire chaque symptôme attentivement. Indiquez, en inscrivant un "X" dans la colonne appropriée à quel degré vous avez été affecté(e) par chacun de ces symptômes au cours de la dernière semaine, aujourd'hui inclus.

		Pas du tout	Un peu. Cela ne m'a pas beaucoup dérangé	Modérément C'était très déplaisant mais supportable	Beaucoup. Je pouvais à peine le supporter
1	Sensations d'engourdissement ou de picotement				
2	Bouffées de chaleur				
3	"Jambes molles" tremblements dans les jambes				
4	Incapacité de se détendre				
5	Crainte que le pire ne survienne				
6	Etourdissement ou vertige, désorientation				
7	Battements cardiaques marqués ou rapides				
8	Mal assuré(e), manque d'assurance dans mes mouvements				
9	Terrifié(e)				
10	Nervosité				
11	Sensation d'étouffement				
12	Tremblement des mains				
13	Tremblements, chancelant(e)				
14	Crainte de perdre le contrôle de soi				
15	Respiration difficile				
16	Peur de mourir				
17	Sensation de peur "avoir la frousse"				
18	Indigestion ou malaise abdominal				
19	Sensation de défaillance ou d'évanouissement				
20	Rougisement du visage				
21	Transpiration (non associée à la chaleur)				

SHAPS

Ce questionnaire est destiné à mesurer votre capacité à éprouver du plaisir, au cours de ces derniers jours. Il est important de lire très attentivement chaque énoncé. Cochez une des cases pour précisez votre degré d'accord ou de désaccord pour chacun des énoncé.

1 – Mon émission de télévision ou de radio préférée me procure beaucoup de plaisir.

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

2 – J'apprécie beaucoup d'être avec ma famille ou avec des amis intimes

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

3 – Je trouve du plaisir dans mes hobbies ou passe-temps

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

4 – Je suis capable d'apprécier mon plat favori.

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

5 – J'aime beaucoup prendre un bain chaud ou une douche rafraîchissante

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

6 – Je trouve du plaisir dans le parfum des fleurs ou dans l'odeur d'une fraîche brise de mer ou du pain fraîchement cuit.

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

7 – J'aime beaucoup voir des visages souriants autour de moi.

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

8 – J'apprécie beaucoup de paraître élégant(e) quand j'ai fait un effort pour soigner mon apparence

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

9 – J'aime beaucoup lire un livre, un magazine ou un journal

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

10 – J'apprécie beaucoup une tasse de thé ou de café ou un verre de ma boisson favorite

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

11 – Je trouve du plaisir, dans de petits riens tels que par exemple, une journée fortement ensoleillée ou un coup de téléphone d'un ami.

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

12 – Je suis capable d'apprécier un très beau paysage ou une très belle vue

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

13 – Je prends plaisir à aider les autres

- Fortement en désaccord
- En désaccord
- D'accord
- Fortement d'accord

14 – Je ressens du plaisir à recevoir des éloges d'autres personnes.

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

Echelle de plaisir (Snaith et al 95) (version française Loas et Pierson 96)

Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson

Nom :

date :

Age :

Profession :

Durée MP :

Cotation : 0 = absent ; 1 = trouble léger ; 2 = trouble modéré ; 3 = trouble marqué ; 4 = trouble sévère

	0	1	2	3	4	Antécédents
I - EVALUATION AFFECTIVE ET EMOTIONNELLE						
1) Humeur dépressive						
2) Humeur hypomaniaque, maniaque						
3) Anxiété						
4) Irritabilité, agressivité						
5) Trouble du contrôle des émotions						
II - FONCTIONNEMENT GLOBAL						
1) Mode apathique :						
2) Mode appétitif						
III – FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON - OFF)						
1) ON						
2) OFF						
IV - COMPORTEMENTS						
1) Psychose						
2) Hyperactivité nocturne						
3) Somnolence diurne						
4) Trouble du comportement alimentaire						
5) Créativité						
6) Bricolage						
7) Punding						
8) Comportement à risque						
9) Achats compulsifs						
10) Jeux pathologique						
11) Hypersexualité						
12) Addiction dopaminergique						

Traitement :

Pour chaque item : Poser la 1^{ère} question générale (en caractère gras), laisser le patient s'exprimer, puis poser les questions sur les points que le patient n'a pas abordé spontanément. Pour chaque item, la série de questions est un guide permettant d'aborder et d'évaluer les points primordiaux qui permettent la cotation. La formulation des questions est adaptable à chaque patient. Les petites "cases" au début de chaque question sont à cocher lorsque la réponse du patient va dans le sens de l'item évalué.

I - EVALUATION AFFECTIVE ET EMOTIONNELLE

1) **Humeur dépressive** (les troubles du sommeil, la perte de poids, la réduction de l'activité et les troubles de l'attention sont à prendre en compte uniquement s'ils sont dus à une symptomatologie dépressive)

- Comment va le moral (depuis deux semaines) ?

- Vous sentez-vous triste ou découragé presque toute la journée ?
- Est-ce que vous pleurez souvent parce que vous êtes triste ?
- Avez-vous moins de plaisir ou moins d'intérêt à réaliser vos activités quotidiennes ?
- Vous sentez-vous fatigué sans raison (même quand vous êtes bien au niveau moteur) ?
- Avez-vous moins confiance en vous, ou l'impression de ne plus vous aimer ?
- Vous sentez-vous constamment pessimiste face à l'avenir ?
- Pensez-vous être coupable de quelque chose, honteux, cette sensation existe presque tous les jours ?
- Avez-vous perdu du poids ?
- Avez-vous des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) et ce presque tous les jours ?
- Avez-vous des difficultés pour vous concentrer, être attentif et ce presque tous les jours ?
- Vous arrive t-il de penser que vous préféreriez ne plus vivre ?
- Avez-vous des idées de suicide ? Avez-vous des projets précis pour mettre fin à vos jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période similaire ?
- Et au début de votre MP (même avant le diagnostic) ?

2) **Humeur hypomaniaque ou maniaque**

- Vous vous sentez plutôt en pleine forme ?

- Est-ce que cet état dure depuis plus d'une semaine ?
- Est-ce que cet état dure depuis plus de 4 jours ?
- Vous sentez vous plus joyeux, plus excité que d'habitude ?
- Avez vous constamment envie de parler, de rire ?
- Pensez vous que tout est possible pour vous et que vous pouvez réaliser de grandes choses ?
- Depuis cette période, dormez vous moins que d'habitude sans être fatigué ?
- Avez-vous aussi l'impression d'avoir beaucoup d'idées constamment dans votre esprit ?
- Depuis cette période, avez-vous du mal à vous concentrer ?
- Avez vous du mal à maintenir une certaine retenue vis-à-vis des gens que vous ne connaissez pas ?
- Avez-vous dépensé beaucoup plus d'argent que d'habitude ces derniers temps, ou fait des choses inhabituelles pour vous ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période identique ?

3) **Anxiété**

- En général, êtes-vous d'un naturel plutôt anxieux ?

- Etes-vous plus anxieux, inquiet, depuis que vous avez la MP ?
 - Beaucoup plus ? Tout le temps ?
 - Vous sentez-vous inquiet pour tout, même des petites choses qui ne vous inquiétaient pas avant ?
 - Est-ce que le moindre changement dans vos habitudes, ou les imprévus, vous rendent inquiet ?
 - Est-ce qu'il vous arrive de "paniquer" tellement vous vous sentez inquiet, angoissé ?
 - Est-ce que vous ressentez parfois, votre cœur qui se met à battre très fort et très vite, tout à coup ?
 - Vous arrive t-il d'avoir l'impression de ne plus pouvoir respirer ?
 - D'avoir peur de mourir ?
 - Avez-vous eu par le passé des périodes où vous étiez particulièrement anxieux ?
-

4) Irritabilité-Agressivité

- Est-ce que vous avez un caractère à vous énerver facilement ?

- Vous sentez vous facilement énervé, tendu, à cran ces derniers temps ?
- Vous sentez vous plus irritable que d'habitude ?
- Plus coléreux que d'habitude ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve particulièrement irritable ?
- Dans ces moments vous est-il arrivé d'insulter votre entourage ?
- Ou de vous en prendre physiquement aux personnes autour de vous ?
- Dans ces moments de tension vous est-il arrivé de jeter, de dégrader des objets... ?
- Pouvez vous vous maîtriser ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

5) Trouble du contrôle des émotions

- Pleurez vous plus facilement qu'avant pour des choses tristes ou gaies ?

- Avez-vous facilement les larmes aux yeux ?
- Cela vous arrive-t-il, plus qu'avant, en regardant un film ?
- Cela vous arrive-t-il plus qu'avant quand vous parlez de choses personnelles (famille...)?
- Cela vous arrive-t-il dans n'importe quelles circonstances ?
- Cela vous gêne-t-il tous les jours ?
- Par le passé avez-vous déjà traversé une période où vous étiez hyperémotif ?

II – MODE DE FONCTIONNEMENT GLOBAL

- Durant ce dernier mois, est-ce que vos habitudes de vie, vos loisirs, vos envies ont changé ?

1) Mode Apathique :

Comportement

- Vous intéressez vous aux choses, autant qu'avant ?
- Avez-vous du mal à commencer de nouvelles activités ou à les maintenir ?
- Faites-vous les choses spontanément sans les autres ?
- Etes-vous le plus souvent motivé ?

Cognition

- Etes-vous intéressé par de nouvelles activités, pour acquérir de nouvelles connaissances ?
- Avez-vous autant d'intérêt qu'avant dans ce que vous faites ?
- Etes-vous aussi curieux qu'avant ?
- Vous exprimez vous autant qu'avant avec votre entourage ?

Emotion

- Lorsque quelque chose de positif arrive, êtes-vous heureux autant qu'avant ?
- Etes-vous autant enthousiaste qu'avant ?
- Avez-vous toujours autant de plaisir à faire des choses ?
- Avez-vous toujours autant d'envie de faire des choses ?
- Par le passé, avez-vous déjà traversé une période identique ?

2) Mode appétitif

Comportement

- Pouvez-vous rester tranquillement, sans rien faire ?
- Est-ce que vous faites les choses une par une ou alors plusieurs choses à la fois ?
- Est-ce que vous avez l'impression de ne pas avoir le temps de faire tout ce que vous voulez faire ?
- Etes-vous organisé dans ce que vous faites ?
- Etes-vous efficace dans vos activités, votre travail ?
- Faites-vous des activités qui dépassent vos capacités (intellectuel, organisation...)?
- Est-ce que votre entourage trouve que vous êtes trop actif ?

Cognition

- Avez-vous beaucoup de projets ?
- Etes-vous plus créatif que d'habitude ?
- Est ce que vous aimez plaisanter, rigoler, faire des blagues ?

Emotion

- Etes-vous plus excité que de coutume / vos projets, vos activités ?
 - Etes-vous plus démonstratif que d'habitude ?
 - Etes-vous plus enthousiaste que de coutume ?
 - Recherchez-vous régulièrement du plaisir, de la satisfaction dans ce que vous faites ?
 - Par le passé, avez-vous déjà traversé une période identique ?
-

III - FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON / OFF)

- *Est-ce que votre humeur, votre moral, votre caractère changent selon votre état moteur ?*

(on, bonne phase et off, mauvaise phase, s'assurer d'abord que le patient ressent des fluctuations motrices puis l'aider à différencier ce que est purement moteur et ce qui est « psychique »)

1) ON :

- *Ressentez-vous un changement de votre humeur dans les bonnes phases, quand les médicaments font leur effet ?*

- Vous sentez vous plus joyeux ? plus bavard ? plus dynamique ?
- Vous sentez-vous parfois trop joyeux ?
- Est-ce que votre entourage vous trouve trop excité ?
- Avez-vous plein d'idées et d'envies dans la tête ?
- Est-ce que vous avez du mal à ordonner, à contrôler toutes ces pensées, ses idées ?
- Est-ce que vous montrez plus facilement vos désirs, vos sentiments ?
- Est-ce que vous faites des choses pas habituelles, même déraisonnables ?
- Est-ce que votre entourage vous fait des reproches ?
- Vous sentez vous plus irritable ? plus impatient ?

2) OFF :

- *Et quand vous êtes dans les mauvaises phases, comment vous sentez vous ?*

- Ressentez vous une grande fatigue, une fatigue psychique ?
- Ressentez vous de la tristesse ?
- Est ce que vous avez tendance à voir tout en noir ?
- Est ce que vous pleurez facilement ?
- Vous sentez vous anxieux ? irritable ?
- Est ce que vous avez peur ?
- Avez vous l'impression de ne plus pouvoir respirer, d'étouffer, l'impression que vous allez mourir ?
- Est ce que vous préférez être seul dans ces moments là ?
- Ou au contraire, vous ne supportez pas d'être seul ?
- Avez vous du mal à avoir une activité (compatible avec les troubles moteurs) ?
- Avez vous du mal à penser à des choses à faire, à avoir des idées ?
- Est ce que vous avez du mal à trouver agréables des choses qui vous font plaisir habituellement ?
- Avez vous du mal à vous concentrer, à réfléchir ?

IV - COMPORTEMENT

- *La maladie de parkinson, mais aussi les médicaments antiparkinsoniens peuvent modifier certaines choses dans votre caractère ou vos façons de faire. Avez-vous remarqué de tels changements ?*

1) Psychoses :

- *Par exemple, les traitements peuvent entraîner des manifestations bizarres comme des hallucinations, des visions anormales... Ces 6 derniers mois, cela vous est-il déjà arrivé ?*

Hallucinations

- Voyez-vous des choses, des personnes, des objets, que vous êtes le seul à voir ?
- Entendez-vous des sons, des bruits, des musiques que vous êtes le seul à entendre ?
- Sentez-vous des odeurs que vous êtes le seul à sentir ?
- Ressentez-vous dans votre bouche des goûts bizarres, inhabituels ?
- Avez-vous l'impression de sensations bizarres au niveau corporel, par exemple : impression que l'on vous touche, ou qu'il y a quelqu'un derrière vous ou près de vous alors que vous ne voyez personne ?
- Est-ce que ces manifestations vous font peur ?
- Lorsque cela vous arrive est ce que vous pensez que c'est réel ?
- Et maintenant, est-ce que vous pensez toujours que c'est réel ?

Eléments délirants

- Avez-vous tendance à penser que les gens vous veulent du mal, ou que l'on vous espionne ou que l'on complotte contre vous ?
 - Avez-vous l'impression que la relation avec votre conjoint a changé (jalousie) ?
 - Avez-vous l'impression que l'on vous parle à travers les médias (TV radio...) ?
-

- Avez-vous des idées que votre entourage considère comme étranges ou en dehors de la réalité (possession, grandeur, hypocondriaque...)?
- Est-ce que ces manifestations vous inquiètent?
- Pensez-vous que cela est possible?
- Avez-vous déjà par le passé, perçu ce type de manifestations?

2) (Troubles du sommeil) Hyperactivité nocturne

(Seules les questions sur l'hyperactivité nocturne sont à prendre en compte pour la cotation)

- *Comment dormez vous (depuis 1 mois) ?*

Durée sommeil (moy h/nuît) :

- Dormez vous moins que d'habitude ?
 - Avez-vous du mal à vous endormir ?
 - Vous réveillez vous trop tôt le matin ?
 - Vous réveillez vous durant la nuit ? Plusieurs fois ?
 - Si oui arrivez-vous à vous rendormir ?
 - Le matin avez-vous l'impression d'être reposé ?
 - Avez-vous durant votre sommeil, des cauchemars ou des rêves agités ?
 - Avez-vous des hallucinations avant de vous endormir ou au moment où vous réveillez ?
- *Lorsque vous vous réveillez pendant la nuit que faites vous ?*

- Vous restez couché ?
- Vous vous levez ?
- Vous avez des occupations ? manger, cuisiner, ordinateur, internet, bricolage, ménage, créativité.....
- Avez-vous le sentiment d'avoir suffisamment dormi ? Vous vous sentez en pleine forme ?
- Est-ce que vous aimez ces nuits où vous dormez peu ?
- Combien de temps restez vous occupé par vos activités pendant la nuit ?
- Par le passé avez-vous déjà connu les mêmes difficultés de sommeil ?

3) Somnolence diurne

- *Et dans la journée avez-vous tendance à vous endormir alors que vous ne le souhaitez pas ?*

- Actuellement, vous endormez vous plus facilement que d'habitude, après le repas, devant la TV ?
- Somnolez vous si vous n'avez rien à faire ou si vous êtes seul ?
- Vous endormez-vous dans des situations inhabituelles (conversation, au volant, à table) ?
- Ces troubles existent-ils régulièrement ?
- Ont-ils des conséquences dangereuses sur votre quotidien (accidents, oublis...)?
- Cela vous gêne-t-il dans vos activités de la journée, dans vos relations avec les autres ?
- Par le passé avez-vous déjà connu ce type de difficultés ?

4) Trouble du comportement alimentaire (au cours des trois derniers mois)

- *Vos habitudes alimentaires, votre appétit ont ils changé ?*

Poids actuel :
Poids "de forme" :

- Avez-vous plus d'appétit ?
- Avez-vous plus souvent, tout le temps, envie de manger ?
- Avez-vous souvent envie de "grignoter" ?
- Vous levez vous la nuit pour manger ?
- Avez-vous pris du poids ?
- Avez-vous spécifiquement envie de certains aliments (sucrés... chocolat...)?
- Avez-vous récemment mangé de grandes quantités d'aliments en moins de 2 heures, sans pouvoir vous arrêter ?
- Avez-vous déjà par le passé, eu ce type de manifestations ?

5) Créativité

- *Avez vous des passions ou de nouveaux centres d'intérêt ?*

- Etes-vous un peu artiste ? (écriture, poésie, peinture, sculpture, théâtre...)
- Aimez-vous inventer, créer de nouvelles choses, de nouveaux objets ?
- Etes-vous très productif ? avez-vous toujours de nouvelles idées ?
- C'est une activité nouvelle ? depuis MP ou déjà avant MP ?

- Consacrez vous beaucoup de votre temps à cette activité ? plus qu'avant ? tout votre temps ? pendant la nuit ?
- Cette activité est-elle devenue votre unique centre d'intérêt, votre seule préoccupation ?
- Continuez vous votre activité, même si cela gêne votre entourage ?
- Avez-vous laissé de côté d'autres activités habituelles pour celle là ?
- Est-ce seulement un loisir ou plus que ça ? (exposition, vente, publication...)
- Pouvez-vous vous en passer, sans problème ?
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez très créatif ?

6) **Bricolage**

- *Etes-vous un grand bricoleur ? Qu'est ce que vous aimez faire ?*

- Est-ce que vous passez beaucoup de temps à ces activités ? tout votre temps ?
- Avez-vous encore le temps pour vous intéressez à autre chose ? (famille, amis..)
- Est-ce que c'est une véritable passion ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'y travailler aussi pendant la nuit ?
- Est-ce que vous y pensez sans arrêt ?
- Est-ce que vous en parlez tout le temps et à tout le monde ?
- Etes-vous efficace dans ce que vous faites ou avez-vous du mal à vous organiser ?
- Est ce que vous entreprenez plusieurs choses à la fois ?
- Est ce que votre entourage vous fait des reproches sur vos activités de bricolage ? (trop de temps, trop de projets, désordonné, inefficace...)
- Par le passé, avez-vous eu des périodes où vous étiez hyperbricoleur ?

7) **Punding**

- *Avez vous une activité préférée, que vous faites tous les jours ?*

- Avez-vous tendance à faire et à refaire toujours la même chose ?
- Y a-t-il une raison pour refaire toujours la même chose ?
- Réalisez vous cette activité avec plaisir ?
- À votre avis, consacrez vous trop de temps à cette même activité ?
- Avez-vous du mal à vous en passer ?
- Est-ce que vous arrivez à finir quelque chose dans le cadre de cette activité ?
- Avez- vous l'impression que cette activité finalement ne sert à rien ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

8) **Comportement à risque (vitesse en voiture, sports extrêmes, bricolages sans sécurité....)**

- *D'habitude, êtes-vous d'un naturel téméraire ou plutôt prudent ?*

- Depuis la maladie de Parkinson pratiquez vous (comme avant) des activités à risque ?
- Depuis la maladie de Parkinson, prenez vous plus de risques ?
- Recherchez vous régulièrement de nouvelles expériences qui peuvent être dangereuses ?
- Les recherchez vous justement parce que vous trouvez le risque excitant ?
- Recherchez vous toujours de nouvelles sensations ?
- Ces risques peuvent-ils mettre en jeu votre équilibre familial, financier, au pire votre vie ?
- Continuez vous malgré les reproches ou les mises en garde de vos proches ?
- Avez-vous conscience des risques ?
- Par le passé, avez-vous déjà eu ce même comportement ?

9) **Achats compulsifs**

- *Etes-vous devenu plus dépensier qu'avant ?*

- Faites-vous plus d'achats que d'habitude ?
 - Pensez vous constamment à aller acheter des choses ?
 - Pouvez vous vous empêcher d'acheter sans difficultés ?
-

- Achetez-vous des choses qui vous sont utiles, dont vous avez besoin ?
- Ces achats sont-ils source de conflits dans votre couple ou votre famille ?
- Entraînent-ils des problèmes financiers ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'utiliser des stratagèmes pour que votre conjoint ne s'en aperçoive pas ?
- Souffrez-vous de ce comportement ?
- Avez-vous déjà commis des actes illégaux pour vous procurer de l'argent pour acheter ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

10) Jeux pathologique

- *Est-ce que vous aimez les jeux d'argent ?*

- Actuellement, êtes-vous préoccupé par le jeu et l'envie de jouer ?
- Depuis quand jouez-vous ? depuis MP ? avant MP ?
- Jouez-vous de façon raisonnable ? trop ?
- Jouez-vous plus que vos finances ne le permettent ?
- Avez-vous besoin de jouer des sommes croissantes ou de plus en plus souvent pour vous sentir bien ?
- Avez-vous déjà essayé, à plusieurs reprises mais sans succès, d'arrêter de jouer ?
- Mentez-vous à votre entourage par rapport à votre activité de joueur ?
- Avez-vous mis en péril votre travail, ou votre entourage à cause du jeu ?
- Avez-vous fait des dettes pour le jeu ?
- Comptez-vous sur les autres pour les régler ?
- Vous êtes-vous fait interdire de jeu ?
- Vous sentez-vous, tendu, irritable si vous diminuez ou arrêtez de jouer ?
- Avez-vous déjà réalisé des actes illégaux pour avoir de l'argent pour jouer ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

11) Hypersexualité

- *Avez-vous constaté une augmentation inhabituelle de votre libido ?*

- Est-ce que l'augmentation de vos besoins pose problème dans votre couple ?
- Êtes-vous attiré par les sites érotiques sur Internet, par les journaux spécialisés ?
- Recherchez-vous de nouveaux partenaires ?
- Avez-vous des demandes inhabituelles ?
- Avez-vous essayé, sans succès de diminuer ou d'arrêter de répondre à ces envies ?
- Ces comportements ont-ils entraînés des conflits au sein de votre couple ?
- Ont-ils entraînés des problèmes judiciaires ?
- Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?

12) Addiction dopaminergique

- *Quelle relation avez-vous avec vos médicaments ? Comment prenez-vous votre traitement, êtes-vous très rigoureux sur les doses prescrites et les horaires ?*

Ou bien :

- Vous arrive-t-il souvent de prendre plus que ce qui vous est prescrit ?
 - Anticipez-vous la plupart du temps les prises de traitement ?
 - Augmentez-vous régulièrement votre traitement malgré les conseils de votre médecin ou les rappels de votre entourage ?
 - Faites-vous des réserves de médicaments ?
 - En avez-vous toujours dans les poches, dans plusieurs pièces de la maison, dans la voiture ?
 - Vous sentez-vous tendu, irritable, si vous ne prenez que les doses prescrites ?
 - Continuez-vous à prendre plus que ce qui vous est prescrit alors que vous connaissez les risques d'un surdosage ?
 - Vous est-il arrivé de falsifier des ordonnances ou de demander une prescription à plusieurs médecins pour avoir plus de médicaments ?
 - Avez-vous déjà eu par le passé, ce type de comportement ?
-

Table I. Diagnoses available on the MINI.

<i>Disorder</i>	<i>Current</i>	<i>Lifetime</i>
Major depressive disorder	✓	✓
Dysthymia	✓	
Mania	✓	✓
Panic disorder	✓	✓
Agoraphobia	✓	✓
Social phobia	✓	✓
Simple phobia	✓	✓
Generalized anxiety disorder (GAD)	✓	
Obsessive compulsive disorder (OCD)	✓	
Psychotic disorder	✓	✓
Alcohol abuse	✓	
Alcohol dependence	✓	
Drug abuse	✓	
Drug dependence	✓	
Anorexia		✓
Bulimia nervosa		✓
PTSD		✓

Current is defined as in past month for all diagnoses except GAD, alcohol abuse/dependence and drug abuse/dependence for which a 6 month time frame was allowed.