

Prise en charge de l'état dépressif dans la maladie de Parkinson : mise au point : revue de la littérature

Adrien Dumont

▶ **To cite this version:**

Adrien Dumont. Prise en charge de l'état dépressif dans la maladie de Parkinson : mise au point : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03270988

HAL Id: dumas-03270988

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03270988

Submitted on 25 Jun 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 22 juin 2020

par

M Adrien DUMONT

Né (e) le 24/03/1992 à Granville (50)

TITRE DE LA THÈSE :

Revue de la littérature

Prise en charge de l'état dépressif dans la maladie de Parkinson : mise au point

Président : Madame le Professeur Perrine BRAZO

Membres : Monsieur le Professeur Pascal DELAMILLIEURE

Monsieur le Professeur Gilles DEFER

Monsieur le Docteur Jérémy MADIGAND

Directeur de thèse : ***Dr Jérémy MADIGAND***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale

Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie

M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie

M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**NOEL DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

Remerciements

A Madame le Professeur Perrine Brazo qui me fait l'honneur de présider ce travail de thèse et que je remercie également pour sa confiance et son précieux soutien depuis le début de mon internat ainsi que pour le dévouement quotidien qui lui est propre pour les internes du DES de psychiatrie de Caen.

A Monsieur le Docteur Jérémy Madigand qui me fait l'honneur de diriger ce travail de thèse que j'ai pu mener à terme grâce à ses conseils pertinents, son investissement et son temps. Je le remercie également pour sa disponibilité permanente, son amitié et son soutien tout au long de ces années.

Aux autres membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail :

A Monsieur le Professeur Pascal Delamillieure pour son soutien, ses conseils et la formation qu'il dispense aux internes du DES de psychiatrie de Caen.

A Monsieur le Professeur Gilles Defer pour sa confiance dans ce partage et cette ouverture entre ces deux disciplines passionnantes que sont la neurologie et la psychiatrie.

A toutes les équipes des unités d'hospitalisation du centre Esquirol et notamment celles de l'UH1 et du CAMP d'Hérouville Saint Clair, en particulier Madame le Professeur Perrine Brazo, le Docteur Jérémy Madigand, le Docteur Anaïs Vandevelde et le Docteur Soumia Benbrika pour m'avoir accompagné, formé et soutenu depuis le début de mon parcours.

A toute l'équipe du SMPR de l'EPSM de Caen, en particulier les Docteurs Laure Ragonnet, Elodie Decerle, Guillaume Callery, Gaëlle Arc et Jean-Pierre Linard pour leur soutien, leur écoute, leur bonne humeur et leur gentillesse dans les épreuves rencontrées.

Aux équipes de pédopsychiatrie du CMPEA de Saint-Lô et de l'hôpital de jour de Saint-Lô pour leur formation.

A mes co-internes, pour ces années partagées ensemble.

A mes amis, et ma famille, pour leur soutien inébranlable, en particulier à mes parents et à ma compagne Léa pour leur amour inconditionnel, leur patience et leur capacité à avoir pu me porter et me supporter durant ces années chaotiques, je leur en serai à jamais reconnaissant.

Liste des abréviations :

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CESD-R : Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale-revisited

CIM : Classification statistique Internationale des Maladies, des troubles mentaux et troubles du comportement

COMT : Catéchol-O-Méthyltransférase

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

GDS 15 : 15-item Geriatric Depression Scale

GDS 30 : 30-item Geriatric Depression Scale

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IL-6 : Interleukine 6

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRS : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MMSE : Mini Mental State Examination

PD : Parkinson Disease

rTMS : Stimulation Magnétique Transcranienne répétitive

SAI : Sans précision

SCOPA-S : Scales for Outcomes in Pakinson Disease Sleep Questionnaire

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Tableaux et figures :

Tableau 1. Placebo-controlled studies of antidepressant drugs in patients with Parkinson disease, Aarsland et al., « Depression in Parkinson Disease — Epidemiology, Mechanisms and Management » (études antidépresseurs versus placebo dans la maladie de Parkinson “la dépression dans la maladie de Parkinson – Epidémiologie, Mécanismes, Prise en charge”)……...17

Figure 1. Processus de répartition (flow chart)……12

Figure 2. Factors that might influence depression in patients with Parkinson disease, Aarsland et al., “Depression in Parkinson Disease—Epidemiology, Mechanisms and Management” (Facteurs pouvant influencer la dépression chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, “la dépression dans la maladie de Parkinson – Epidémiologie, Mécanismes, Prise en charge”)……...17

Figure 3. An approach to the initial screening, diagnosis, and workup of depression in Parkinson disease (PD) or dementia. Goodarzi et Ismail, « A Practical Approach to Detection and Treatment of Depression in Parkinson Disease and Dementia ». (Une approche pour le dépistage initial, le diagnostic et le bilan de la dépression dans la maladie de Parkinson (PD) ou la démence. Goodarzi et Ismail, «Une approche pratique de la détection et du traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson et la démence »)……21

Figure 4. Treatment algorithm. Goodarzi et Ismail, « A Practical Approach to Detection and Treatment of Depression in Parkinson Disease and Dementia » (Algorithme de traitement. Goodarzi et Ismail, «Une approche pratique de la détection et du traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson et la démence»)……...22

Figure 5. Algorithme décisionnel de prise en charge d’un épisode dépressif caractérisé dans la maladie de Parkinson ……30

Illustration 1. James Parkinson (1832-1887)……1

Illustration 2. An Essay on the Shaking Palsy de James Parkinson (un essai sur la paralysie tremblante, de James Parkinson) ……...1

Sommaire :

I. Introduction.....2

II. Généralités.....4

A. Définitions 4

1) La maladie de Parkinson 4

2) La dépression.....6

3) La dépression dans la maladie de Parkinson.....7

B. Epidémiologie.....7

C. Critères diagnostiques (DSM 5 et CIM-10).....8

III. Méthode 10

IV. Résultats 13

A. Diagnostic de la dépression dans la maladie de Parkinson.....13

1) Résultats.....13

2) Synthèse.....15

B. Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.....15

1) Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline 15

2) Antidépresseurs tricycliques.....23

3) Spécificité de la lamotrigine.....23

a. Lamotrigine et dépression.....23

b. Lamotrigine et maladie de Parkinson.....25

4) Autres traitements 26

5) Synthèse.....27

V. Algorithme décisionnel de prise en charge de la dépression dans la maladie de Parkinson.....29

VI. Discussion 31

VII. Conclusion.....34

VIII. Bibliographie.....35

IX. Annexes.....44

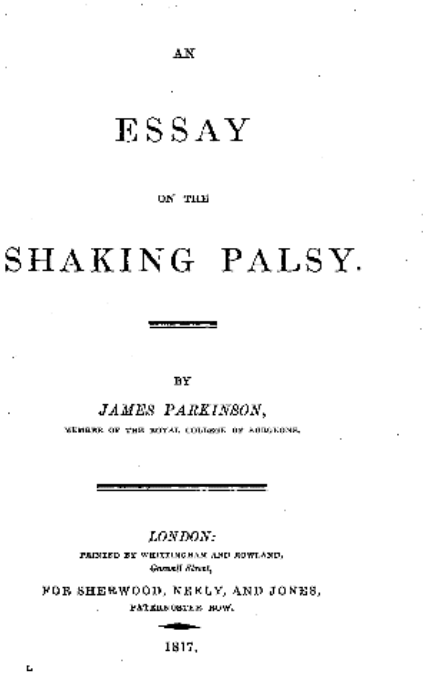
A. 15-item Geriatric Depression Scale (GDS 15).....44

B. 30-item Geriatric Depression Scale (GDS 30).....45

C. Beck Depression Inventory……46
D. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)……47
E. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)……..49
F. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)……55
G. Critères diagnostiques (DSM 5 et CIM-10)……63



Illustration 1. James Parkinson (1832-1887)



AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

Illustration 2. An Essay on the Shaking Palsy de James Parkinson (un essai sur la paralysie tremblante, de James Parkinson)

I. Introduction

James Parkinson est né le 11 avril 1755 à Londres et mort le 21 décembre 1824 dans la même ville. C'est un médecin, géologue, paléontologue et militant politique britannique. En tant que médecin, il a marqué l'histoire de la neurologie pour avoir décrit avec précision, en 1817, une affection jusqu'alors méconnue dans un essai intitulé *An Essay on the Shaking Palsy*. Cette maladie que Parkinson appelait *paralysis agitans* (paralysie agitante) sera plus tard renommée en son honneur, la maladie de Parkinson, par le neurologue français Jean-Martin Charcot (« James Parkinson », 2020).

La prise en charge de l'épisode dépressif chez le patient atteint de la maladie de Parkinson reste insuffisamment étudiée avec des données contradictoires, et reposant sur des niveaux de preuve limités.

La prévalence de l'état dépressif chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson est estimée à 25% (Braam et al., 2010). Certains des symptômes de la maladie de Parkinson peuvent être également retrouvés dans l'état dépressif. Parmi ces symptômes sont retrouvés l'apathie et des troubles cognitifs (troubles de la concentration), mais aussi des troubles de la motivation, l'asthénie et l'apragmatisme, ou un ralentissement psychomoteur. Il est donc important de pouvoir diagnostiquer ces deux pathologies lorsqu'elles sont associées, pour orienter le traitement (Braam et al., 2010). Une étude de cas en 2007 sur neuf centres d'Europe de l'ouest (16 313 réponses) retrouve une association positive entre état dépressif et maladie de Parkinson (Brandt-Christensen et al., 2007), tout comme une autre de 2015 dans laquelle 140000 sujets dépressifs étaient appariés avec plus de 420000 témoins sur une durée médiane de 6,8 ans (Leentjens, 2015). On peut également citer une étude de 2010 incluant 422 patients atteint de la maladie de Parkinson et 98 individus témoins qui retrouve ces mêmes résultats (Martínez-Martín & Damián, 2010).

Les résultats d'une cohorte longitudinale parus en 2016, sur 137 patients suivis durant 6 ans, montrent que la dépression traitée et en rémission entraîne une amélioration du fonctionnement quotidien des patients souffrant d'une maladie de Parkinson. Les individus déprimés et non traités présenteraient une altération de leur fonctionnement plus rapidement (Pontone et al., 2016). Selon une étude de 2017, sur 53 patients parkinsoniens, la qualité de vie des patients est diminuée significativement par un état dépressif, l'anxiété ou une déficience cognitive moyenne (importance mineure) (Wiesli et al., 2017).

En tenant compte des données actuelles de la littérature, nous réaliserons une mise à jour de la prise en charge de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Dans un deuxième temps, nous proposerons un algorithme décisionnel de la prise en charge de la dépression dans la maladie de Parkinson. Pour ce faire, les données récentes de la littérature (méta-analyses, revues de la littérature, essais contrôlés, études pilotes et

opinions d’expert) seront explorées afin d’identifier les échelles les plus pertinentes dans le dépistage et l’évaluation d’un épisode dépressif dans la maladie de Parkinson ainsi que les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Une attention particulière sera portée à la lamotrigine, celle-ci pouvant être une thérapeutique pertinente dans la prise en charge de la dépression, mais peu étudiée concernant son efficacité dans la dépression chez le sujet atteint par la maladie de Parkinson. Au préalable, nous redéfinirons plus en détails la maladie de Parkinson, la dépression indépendamment de - et lorsque qu’elle s’intrique avec - cette pathologie et nous introduirons quelques notions d’épidémiologie.

II. Généralités

A. Définitions

1) La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative idiopathique décrite en 1817 par James Parkinson, s'exprimant principalement par des symptômes moteurs (mouvements ralentis, tremblements, rigidité). Des troubles cognitifs peuvent ensuite survenir et compliquer voire masquer le diagnostic et la prise en charge d'un épisode dépressif (X. Mao, M. Tianhao Ou, S.S. Karuppagounder et al., 2016).

Au cours de l'histoire, de nombreux symptômes présents dans la maladie de Parkinson ont été mentionnés : en Egypte, dans des traités ayurvédiques, dans la Bible ou encore par Galien (García Ruiz PJ, 2004). Jean-Martin Charcot nommera cette pathologie en l'honneur de James Parkinson (Lees AJ, 2007).

Selon le référentiel de neurologie de 2015, la maladie de Parkinson est une pathologie neurologique chronique liée à la dégénérescence bilatérale de la voie nigro-striée, de causes mal connues (Danziger & Alamowitch, 2015). Elle débute habituellement entre 55 et 65 ans avec, dans les pays occidentaux, une prévalence de 0.3 % en population générale (Lau LM, Breteler MM, 2006). Elle est la deuxième cause de handicap majeur après les accidents vasculaires cérébraux chez la personne âgée. Si l'espérance de vie n'est pas réduite, la mortalité elle est doublée (Lees AJ, Hardy J, Revesz T, 2009).

Cette pathologie affecte de nombreux systèmes de neurotransmetteurs dans les noyaux gris centraux, l'atteinte du système dopaminergique dans la pars compacta du locus niger (dégénérescence des cellules pigmentées) étant responsable des principaux symptômes moteurs. On observe une dégénérescence de la voie nigro-striée avec une diminution des terminaisons dopaminergiques du striatum et une diminution de la dopamine (Danziger & Alamowitch, 2015). Différents mécanismes biologiques, génétiques et environnementaux sont suspectés dans la destruction de ces neurones, notamment par l'accumulation anormale d'une protéine : l'alpha-synucléine (X. Mao, M. Tianhao Ou, S.S. Karuppagounder et al., 2016).

La maladie de Parkinson reste une pathologie du vieillissement dont le principal facteur de risque est l'âge (Amy Reeve, Eve Simcox, and Doug Turnbull, 2014). Le diagnostic est clinique (Frédéric Moisan et al. , 2018) se basant sur un ensemble de symptômes spécifiques :

- Une hypertonie musculaire extra pyramidale « plastique » (résistance constante à la mobilisation passive).
- Un tremblement de repos des extrémités.

- Une akinésie (lenteur d'initiation des mouvements avec une tendance à l'immobilité).

En revanche, d'autres symptômes peuvent se montrer plus précoces comme la dépression ou les troubles du sommeil (somnolence excessive diurne, trouble du sommeil paradoxal). Fréquemment des comportements moteurs anormaux peuvent faire leur apparition durant la phase de sommeil paradoxal (cris, gestes brusques, paroles) (Schaeffer et al., 2020). Des troubles digestifs (à type plutôt de constipation), l'altération de l'odorat, le tremblement, la micrographie, des difficultés à la marche peuvent se manifester. D'autres signes végétatifs, neurologiques et des troubles des fonctions supérieures vont ensuite apparaitre. Les imageries cérébrales par scanner ou IRM sont normales, ne permettant que l'élimination d'autres diagnostics (Prange et al., 2017).

De nombreux syndromes parkinsoniens existent et se doivent d'être éliminés (Danziger & Alamowitch, 2015) :

- Post-neuroleptiques
- Autres affections dégénératives (paralysie supranucléaire progressive, atrophie olivo-ponto-cérebelleuse, dégénérescence strio-nigrique, atrophie multi-systématisée, dégénérescence cortico-basale, démence à corps de Lewy)
- Maladie de Wilson
- Parkinson vasculaire (avec lacunes cérébrales)
- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeur cérébrale
- Intoxications par différents produits
- Séquelles d'encéphalites ou post-traumatiques.

Actuellement, aucun traitement n'est curatif. Les traitements restent symptomatiques (Danziger & Alamowitch, 2015). Ils ont pour but, soit un apport exogène en dopamine soit, de rééquilibrer la balance entre cette dernière et l'acétylcholine dans le striatum. On distingue donc la L-Dopa (le plus actif : apport direct de lévodopa qui est métabolisée en dopamine), les agonistes dopaminergiques (apport indirect), les traitements diminuant le turn-over de dopamine (comme les IMAO qui bloquent la dégradation de la dopamine) et les anticholinergiques (PD Med Collaborative Group et al., 2014). On constate dans les premières années du traitement dopaminergique une « lune de miel » avant une reprise de la détérioration symptomatique. L'objectif est de maintenir chez le patient une autonomie suffisante au quotidien.

La stimulation cérébrale profonde est également un traitement chirurgical bien établi pour les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et ayant montré une amélioration de la

qualité de vie (Kalia & Lang, 2015). Les perfusions sous cutanées d'apomorphine (agoniste puissant de la dopamine) peuvent avoir un effet important sur les fluctuations motrices sévères (Kalia & Lang, 2015).

Pour résumer, la maladie de Parkinson a longtemps été caractérisée par les symptômes moteurs associés aux corps de Lewy ainsi que par la diminution des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Cependant, la symptomatologie de cette maladie est hétérogène et implique de nombreuses régions cérébrales, avec une implication variée de neurotransmetteurs et des agrégats de protéines autres que les corps de Lewy. Même si les causes exactes de cette pathologie restent inconnues, on sait qu'il y a un lien entre l'environnement et le risque de la développer. Cette pathologie semble résulter des relations entre facteurs environnementaux et génétiques, et sa complexité réside en partie dans la difficulté au dépistage des stades précoces de la maladie ainsi que dans la recherche de traitements pouvant ralentir la dégénérescence neuronale (Kalia & Lang, 2015).

Le diagnostic clinique de la maladie de Parkinson se fait sur un ensemble de signes et leur combinaison, qu'ils soient moteurs (bradykinésie, rigidité, tremblement, instabilité posturale, anomalies oculomotrices), avec un début asymétrique unilatéral, une baisse de la réponse à la Levodopa, mais aussi des symptômes comme le phénomène de «freezing» ou le blepharospasme, ou qu'ils soient non-moteurs (démence, dépression, hallucinations, dysfonction du système autonome). Il peut être également complété de critères histopathologiques ou de la neuro imagerie (Gelb et al., 1999).

2) La dépression

La dépression est selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) un trouble mental courant se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration. (OMS, 2017)

La dépression peut perdurer ou devenir récurrente, entravant ainsi de façon substantielle l'aptitude d'un individu à fonctionner au travail ou à l'école ou à faire face à sa vie quotidienne. À son paroxysme, elle peut conduire au suicide. Lorsqu'elle est légère, on peut traiter les patients sans médicaments, mais une dépression modérée ou sévère peut nécessiter une médication et une psychothérapie menée par un professionnel compétent (OMS, 2017).

La Haute Autorité de Santé (HAS) spécifie que, chez le sujet âgé, le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé est souvent difficile en raison de plaintes somatiques ou de troubles cognitifs au premier plan. Devant tout trouble cognitif chez une personne âgée, il est recommandé de se poser la question d'un état dépressif sous-jacent responsable de la

symptomatologie. Un épisode dépressif caractérisé peut également inaugurer ou être secondaire à une maladie neuro-dégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, etc.). Tout épisode dépressif caractérisé chez le sujet âgé comporte un risque suicidaire élevé (HAS, 2017).

3) La dépression dans la maladie de Parkinson

La proportion de personnes atteintes de dépression est beaucoup plus élevée dans la maladie de Parkinson que la population générale selon les résultats d'une étude de 2017 sur 55 patients. La dépression pourrait aussi bien être une résultante des changements de vie dus à la maladie de Parkinson qu'un facteur diminuant l'âge d'apparition de celle-ci. Cela semble compréhensible du fait des difficultés liées aux symptômes, de la modification des rapports avec l'entourage et de l'appréhension de l'évolution (Yapici Eser et al., 2017).

Mais il faut distinguer la dépression en tant que trouble psychologique symptôme de la maladie de Parkinson, de la dépression provoquée par l'annonce du diagnostic et la crainte de l'évolution. La première est souvent présente avant les symptômes moteurs car la dopamine joue un rôle dans la régulation de l'humeur. La dépression est donc un symptôme qui peut révéler une maladie de Parkinson. Il peut être difficile de diagnostiquer un état dépressif dans la maladie de Parkinson idiopathique de par le recoupement de certains des symptômes dans ces deux pathologies différentes, mais également par une mauvaise compréhension de la maladie et une stigmatisation parfois de la maladie mentale (France Parkinson, 2020).

Une étude de 2017 comprenant 40 patients parkinsoniens montre une corrélation statistique entre l'aggravation de la démence et l'entrée dans un épisode dépressif. L'apathie présente dans la maladie de Parkinson (déficit persistant de la motivation rapporté par le sujet lui-même ou par l'entourage, associée à des symptômes cognitifs plus avancés) et l'état dépressif se chevauchent souvent, les rendant difficilement différentiables (Camargo et al., 2018).

B. Epidémiologie

EURODEP (un consortium de 14 groupes de recherche dans 11 pays européens) retrouve en 2010 une prévalence de l'état dépressif chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson estimée à 25 %. Certains des symptômes de la maladie de Parkinson appartiennent également à l'état dépressif. Dans ces symptômes, qui chevauchent ces deux pathologies, on retrouve l'apathie, l'apragmatisme, l'asthénie, le ralentissement psychomoteur, les troubles de la motivation et de la concentration (Braam et al., 2010).

Une étude sur des patients chinois en 2017 retrouve chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson une prévalence de 11,17 % de dépression (et 25,81 % d'anxiété). Le fait de souffrir d'un cancer, d'être sans conjoint, d'avoir des troubles sévères de la fonction motrice, des dyskinésies, une qualité de sommeil altérée, ainsi que de l'anxiété sont des facteurs fortement associés de dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Les résultats de cette enquête transversale ont été obtenus par l'évaluation de 403 patients parkinsoniens à l'aide de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale et l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton (Cui et al., 2017).

En 2015 une étude transversale iranienne sur 350 patients avec une maladie de Parkinson retrouve dans leur population 44% de patients souffrant également d'un état dépressif (évalué par l'inventaire de Beck). Les déterminants majeurs de la dépression ayant été retrouvés sont : le fait d'être une femme, la rigidité et l'altération posturale, l'hypomimie, l'hyposmie et l'anhédonie (Shakeri et al., 2015).

C. Critères diagnostiques (DSM 5 et CIM-10)

L'une des différences entre le DSM 5 et la CIM-10 (Classification statistique Internationale des Maladies, des troubles mentaux et troubles du comportement) est que le DSM sépare le normal du pathologique par ce critère :

"Dysfonctionnement social et/ou des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles sont affectés."

La CIM-10 ne retient pas cet élément comme critère (OMS, 2008).

Les critères diagnostiques CIM-10 de la maladie de Parkinson et de la dépression et les critères diagnostiques de la dépression selon le DSM 5 sont reportés en annexes.

Selon la CIM-10, l'épisode dépressif doit durer au moins deux semaines, sans symptôme maniaque et ne doit pas pouvoir être imputé à une substance ou un trouble organique. A cela peut s'ajouter (au moins deux sur les trois symptômes suivants) : une humeur dépressive anormale quasi permanente, une diminution du plaisir ou de l'intérêt pour les activités habituellement agréables, une réduction de l'énergie ou une augmentation de la fatigabilité. Un autre symptôme doit être présent au moins parmi les suivants : une perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi, des sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée, pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type, une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres, se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations), une modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un

ralentissement (signalés ou observés), des perturbations du sommeil de n'importe quel type, une modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante (HAS, 2009).

Selon le DSM 5, pour un épisode dépressif, au moins cinq des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur : une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex.: pleure ou est au bord des larmes) (cela peut éventuellement être l'irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent), une diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres), une perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en un mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours (chez l'enfant l'absence de l'augmentation de poids attendue peut être prise en compte), une insomnie ou hypersomnie presque tous les jours, une agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur), une fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade), une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres), des pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. Au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. Les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale ne doivent pas être inclus. Les symptômes doivent induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants. Ils ne doivent pas être attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale. Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, l'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique et il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque (HAS, 2007).

III. Méthode

Selon l'Université du Texas, une revue de la littérature a pour objectif de résumer l'état de l'art ou de la connaissance dans un domaine et pour une période ou un territoire (University of Texas, 2011). Un plan a été élaboré en fonction de la problématique de cette thèse pour recueillir les données nécessaires à une revue de la littérature. Les outils diagnostiques et d'évaluations de la dépression dans le cadre de la maladie de Parkinson ont été détaillés ainsi que les pistes principales de traitements. Une attention particulière a été portée à la lamotrigine, celle-ci pouvant être une thérapeutique pertinente dans la prise en charge de la dépression mais peu étudiée dans la dépression chez le sujet atteint par la maladie de Parkinson à ce jour (Thomas et al., 2010).

La sélection des articles a été réalisée via PubMed à l'aide de ces mots clés : depression, Parkinson disease, management, treatment, symptoms, antidepressant, lamotrigine, scale. Ces mots clés ont ensuite été combinés par le biais d'opérateurs boléens selon trois axes de recherche différents concernant la maladie de Parkinson et la dépression : l'évaluation et le diagnostic, les thérapeutiques, la lamotrigine.

- ((Parkinson disease[Title/Abstract] AND depression[Title/Abstract]) AND scale[Title]) NOT Wolff[Title/Abstract] NOT White[Title/Abstract]

- ((Parkinson disease[Title/Abstract] AND depression[Title/Abstract]) AND (management[Title] OR treatment[Title] OR symptoms[Title] OR antidepressant[Title])) NOT Wolff[Title/Abstract] NOT White[Title/Abstract]

- (Parkinson disease[Title] OR depression[Title]) AND lamotrigine[Title])

Les termes « Wolff » et « White » ont été exclus pour enlever le nombre important d'articles concernant le syndrome cardiaque de Wolff Parkinson White et n'étant pas en rapport avec la revue. Les articles devaient être écrits en langue française, anglaise ou espagnole, sans restriction géographique, dater de moins de 30 ans. Au total, 221 articles ont été alors retrouvés (11 sur le diagnostic, 129 sur les thérapeutiques et 81 sur la lamotrigine). 208 articles ont été exclus car ne traitant pas du sujet (8 sur le diagnostic, 123 sur les thérapeutiques et 77 sur la lamotrigine). Les articles exclus parlaient majoritairement de la prise en charge de la maladie de Parkinson sans approfondir ou évoquer la prise en charge de la dépression. Les articles traitant de psychoses ou d'autres pathologies psychiatriques que la dépression ont été également exclus. 13 articles ont donc été initialement retenus (3 sur le diagnostic, 6 sur les thérapeutiques, 4 sur la lamotrigine). Afin d'enrichir cette revue de la littérature, lors de

l’exploration de la bibliographie de ceux retenus et avec les suggestions proposées par PubMed, 37 autres articles correspondaient à nos thématiques de recherche et ont retenu notre attention (6 le diagnostic, 19 sur les thérapeutiques et 12 sur la lamotrigine).

Finalement, 50 articles ont été jugés pertinents. Ils ont ensuite été répartis selon deux axes : 9 articles sur le diagnostic de la dépression dans la maladie de Parkinson, 41 articles sur les thérapeutiques (dont 16 articles sur la spécificité de la lamotrigine).

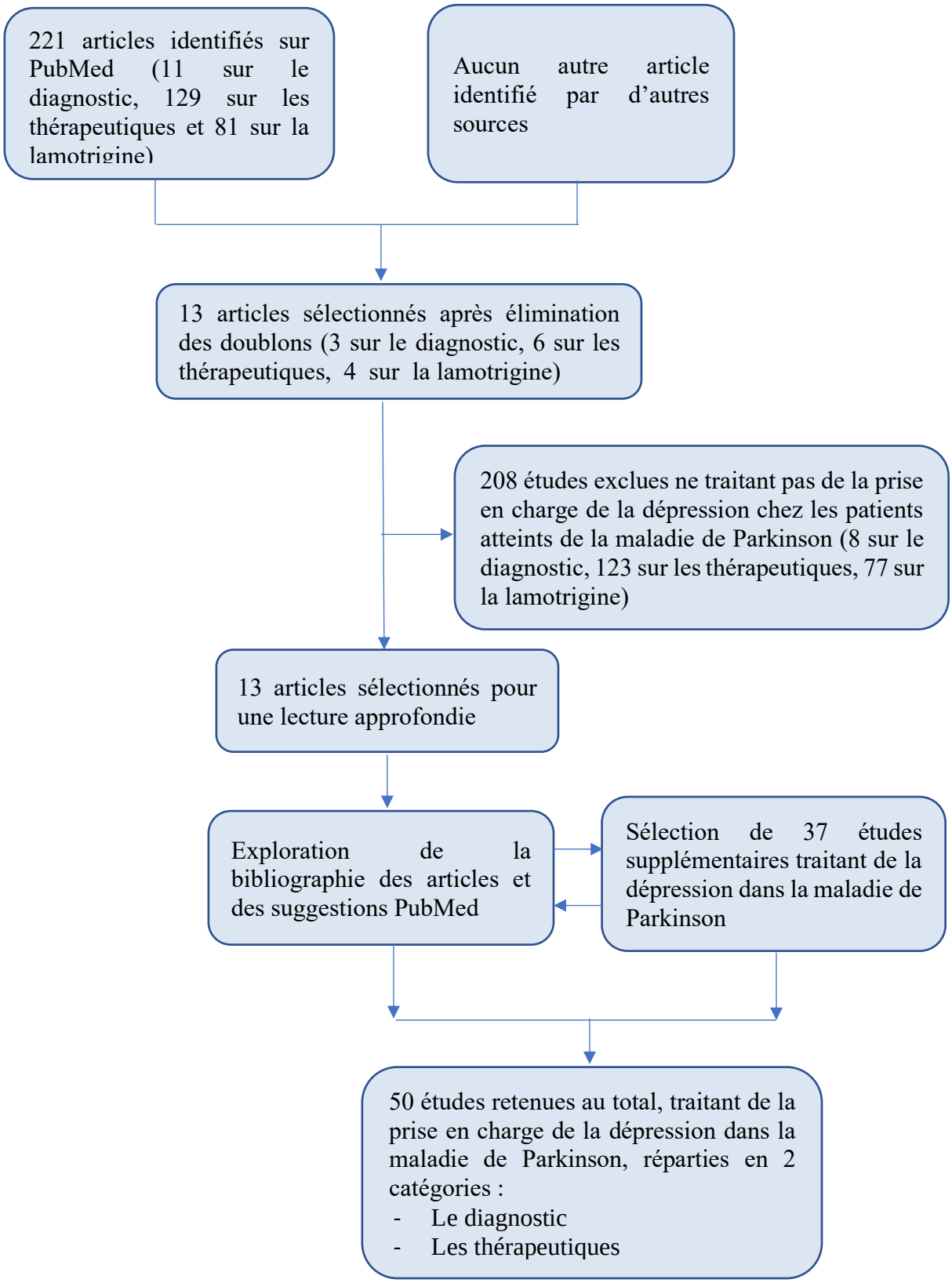


Figure 1. Processus de répartition (flow chart)

IV. Résultats

A. Diagnostic de la dépression dans la maladie de Parkinson

1) Résultats

Un article de 2016 montre que la difficulté de détection d'un état dépressif chez le patient atteint de la maladie de Parkinson peut limiter les réponses aux traitements et l'aide pouvant lui être apportée. Des symptômes identiques peuvent être retrouvés dans ces deux pathologies : apathie, apragmatisme, asthénie, ralentissement psychomoteur, troubles de la motivation et de la concentration. Pour pallier cette difficulté, plusieurs échelles peuvent être utiles : la 15-item Geriatric Depression Scale (GDS 15), le Beck Depression Inventory, la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ou la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Selon ces auteurs, il revient à chacun de choisir l'échelle qui s'adapte le mieux à sa pratique (Goodarzi et al., 2016).

Différentes études seront détaillées afin de permettre au praticien un choix éclairé d'un outil de diagnostic de la dépression chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. Elles apparaîtront dans un ordre chronologique autant que faire se peut.

Une étude de 2006 portait sur 100 patients parkinsoniens. Deux échelles d'évaluation de la dépression avaient été utilisées : le questionnaire de Beck et la "Centers for Epidemiologic Studies-Depression Scale". Les patients avec une maladie de Parkinson ont montré de façon significative une apathie de plus grande fréquence ainsi que d'une plus grande sévérité comparés aux patients ayant une dystonie. Cette apathie peut être une caractéristique essentielle de la maladie de Parkinson avec dépression mais peut également se manifester en l'absence de dépression (Kirsch-Darrow et al., 2006). Dans une étude de 2010, 150 patients parkinsoniens ont été évalués sur le plan thymique (échelle de Beck), mnésique (Mini Mental State Examination), apathique (Starkstein's Apathy Scale) et sur leur qualité de vie. Une UPDRS (Unified Parkinson Disiease Rating Scale) était également réalisée. L'apathie était corrélée avec le score UPDRS ainsi qu'avec la dépression. L'apathie et la dépression étaient corrélées négativement avec la qualité de vie. Ces deux entités seraient distinctes dans la maladie de Parkinson et associées à la qualité de vie (Oguru et al., 2010). Selon une étude de 2017 recrutant 57 patients, les apprentissages testés et les temps de réponse sont ralentis dans la dépression et dans la maladie de Parkinson. Dans cette étude les patients atteints à la fois de la maladie de Parkinson et d'un état dépressif présentaient des traits cognitifs mixtes communs (apathie, apragmatisme, asthénie, ralentissement psychomoteur, troubles de la motivation et de la concentration) aux deux pathologies (Herzallah et al., 2017).

Selon une étude de 2015 sur 104 patients, l'intérêt principal de la MADRS serait sa structuration en trois axes : tristesse-anehédonie, anxiété, symptômes végétatifs. Elle permettrait de comprendre les différentes dimensions de la dépression et de distinguer des sous-groupes de symptômes. La MADRS est communément utilisée dans l'évaluation de la dépression pour ses bonnes propriétés psychométriques (précision et validité). Elle comporte plusieurs items somatiques (par exemple l'insomnie et l'appétit réduit) contrairement à d'autres d'échelles d'évaluation de la dépression. La dépression et la maladie de Parkinson ayant des items somatiques intriqués, la MADRS permet d'évaluer la dépression dans la maladie de Parkinson avec une meilleure spécificité. (Ketharanathan et al., 2016).

Les résultats significatifs d'une étude menée en 2006 sur 148 patients atteints de dépression et de la maladie de Parkinson montrent que la GDS 15 et la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) seraient comparables en termes de sensibilité et de spécificité diagnostiques (Daniel Weintraub et al., 2006).

Une étude de 2012 comprenait 229 patients atteints de la maladie de Parkinson ayant dû compléter 9 échelles d'évaluation : 6 auto-questionnaires (dont la GDS-30) et 3 hétéro-questionnaires. Il en ressort que la GDS-30 serait l'échelle de détection de la dépression la plus efficace dans la maladie de Parkinson de par sa brièveté et de ses propriétés psychométriques (Williams et al., 2012).

Selon les résultats de Williams et al. cités ci-avant, les échelles ne remplacent pas la nécessité d'un diagnostic clinique. Elles ont toutes leurs bénéfices et inconvénients (Williams et al., 2012). Les échelles d'hétéro-évaluation seraient comparables entre elles, contrairement à celles d'auto-évaluation : l'UPDRS serait moins précise que les autres échelles et la Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale-revisited (CESD-R) serait moins sensible que la MADRS. La CESD-R, l'UPDRS et le Patient Health Questionnaire ne pourraient pas distinguer les patients sans dépression active et ceux avec une dépression de faible intensité. L'Inventory of Depressive Symptoms-Self Report ne pourrait pas distinguer les différents degrés de dépression. Les auteurs préconisent l'usage de la GSD-30 pour évaluer une dépression chez un patient parkinsonien, car elle serait comparable aux échelles d'hétéro-évaluation ou à l'inventaire de Beck mais avec un temps de passation plus court et sans les contraintes liées au droit d'auteur. Les échelles qui mesurent la sévérité de la pathologie seraient à privilégier pour évaluer la réponse aux traitements (Schrag & Leentjens, 2012).

Les résultats d'une étude de 2017 montrent que, sur 1076 patients parkinsoniens ayant complété le Brief Symptom Inventory et l'item sur la depression dans l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), plus de 60% de ceux qui étaient positifs pour la depression sur l'auto-évaluation l'étaient aussi par l'hétéro-évaluation par l'UPDRS. Il peut donc exister une discordance entre la reconnaissance d'un état dépressif chez les patients et l'évaluation

de celui-ci par les praticiens. Les échelles d'auto-évaluation peuvent être intéressantes afin de comparer les symptômes observés par le patient de ceux observés par le praticien (Lachner et al., 2017).

2) Synthèse

Plusieurs outils thérapeutiques valides permettent l'évaluation de la présence et de l'intensité de la dépression dans la maladie de Parkinson (inscrits en annexe) :

- la 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15)
- la 30-item Geriatric Depression Scale (GDS-30)
- le Beck Depression Inventory
- la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
- la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Ces outils ne dispensent pas d'avis spécialisés neurologiques et psychiatriques, permettant d'affiner les décisions à prendre de par l'expérience et le sens clinique.

Il est nécessaire pour le praticien de se familiariser avec un ou deux de ces outils afin d'en obtenir une meilleure reproductibilité et une aisance accrue dans la pratique. La MADRS (hétéro-évaluation) et la GDS-15 (auto-évaluation) paraissent les mieux adaptées pour cela, de par leur sensibilité, leur facilité et leur rapidité de mise en place et de passation ainsi que leur aspect multi-dimensionnel.

B. Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

1) Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

Dans un essai clinique de 2000 sur 65 patients parkinsoniens, des doses variables entre 10 et 20 mg de paroxétine ont été administrées sur trois mois dans le cadre d'un épisode dépressif. Aucun facteur d'intolérance significatif n'a été relevé, mais on note 13 patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables dont deux ayant signalé une augmentation des tremblements et des phases « off », réversibles à l'arrêt de la paroxétine (Tesei et al., 2000).

Un essai clinique de 2011 comprenait 101 patients parkinsoniens et s'étalait de 2006 à 2008. L'évaluation se faisait par l'échelle d'Hamilton, le Mini mental State Examination et la UPDRS à 3 semaines, 6 semaines et 9 semaines. Selon les résultats, la sertraline et la venlafaxine seraient efficaces pour traiter la dépression chez les patients parkinsoniens, sans affecter négativement le traitement anti-parkinsonien. Il n'y aurait pas de différence

significative en terme d'efficacité entre les deux traitements mais moins d'effets secondaires seraient retrouvés avec la sertraline (Akça et al., 2011).

Un essai randomisé de 2012 portait sur 115 patients atteints de la maladie de Parkinson (recrutés sur 20 centres différents). Les patients étaient suivis sur 12 semaines avec soit un maximum de 40 mg de paroxetine par jour ou soit un maximum de 225 mg de venlafaxine par jour. Les évaluations tout au long des 12 semaines s'effectuaient par le biais de l'échelle de dépression d'Hamilton. Selon cet essai, la paroxetine et la venlafaxine amélioreraient significativement la dépression chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson. Les deux sont généralement bien tolérés et n'empirent pas les symptômes moteurs (Richard et al., 2012).

Une revue de la littérature observait en 2012 (sur 5 études de 1992 à 2011) que les changements des systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson pourraient expliquer la survenue d'états dépressifs chez ces individus. Les auteurs reprennent également neuf études (de 1980 à 2010, présentées dans le tableau 1) qui montrent que les antidépresseurs agissant sur ces deux derniers systèmes sont des médicaments de choix dans le traitement de cette dépression. Les molécules étudiées étaient les suivantes : nortriptyline et desipramine pour les tricycliques, selegiline pour les inhibiteurs de la COMT, citalopram, sertraline et paroxetine pour les ISRS, venlafaxine pour les IRSNa, pramipexole comme agoniste dopaminergique, atomoxetine comme inhibiteur du transport pré-synaptique de la noradrénaline. De plus, il est à noter dans les résultats que les médicaments anti-parkinsoniens (comme le pramipexole) pourraient avoir des effets bénéfiques non seulement sur les symptômes moteurs mais également sur l'humeur des patients (Aarsland et al., 2012).

Table 3 | Placebo-controlled studies of antidepressant drugs in patients with Parkinson disease

Study	Agent(s)	Duration (weeks)	Inclusion criteria	Primary outcome	Number of patients	Effects on reducing depression
Andersen *et al.* (1980)[98]	Nortriptyline	8×2 (crossover study)	Moderate depression	Self-made 31-item scale	22	Greater improvement in nortriptyline period vs placebo period
Allain *et al.* (1991)[119]	Selegiline	12	*De novo* Parkinson disease	HAM-D	93	Selegiline more effective than placebo
Wermuth *et al.* (1998)[120]	Citalopram	52	Major depression (DSM-IIIR)	HAM-D (melancholia scale)	37	Citalopram equal to placebo
Leentjens *et al.* (2003)[121]	Sertraline	10	Major depression (DSM-IV)	50% reduction of pretreatment MADRS	14	Sertraline equal to placebo
Devos *et al.* (2008)[102]	Desipramine and citalopram	4	Major depression	MADRS	48	Day 14: desipramine more effective than placebo; day 30: desipramin and citalopram more effective than placebo
Menza *et al.* (2009)[99]	Nortriptyline and paroxetine	8	DSM-IV major depression or dysthymia, SCID	17-item HAM-D change (% of patients with 50% reduction)	52	Nortriptyline more effective than placebo; paroxetine equal to placebo
Barone *et al.* (2010)[106]	Pramipexole	12	GDS-15 score ≥5 and UPDRS-I, item 3 score ≥2	BDI change	296	Pramipexole more effective than placebo
Weintraub *et al.* (2010)[103]	Atomoxetine	8	IDS-C score ≥22	IDS-C, CGI-I	55	Atomoxetine equal to placebo
Richards *et al.* (2010)[104]	Venlafaxine and paroxetine	12	DSM-IV depression syndrome, or 'subsyndromal depression' (HAM-D score >12)	HAM-D change	115	Venlafaxine and paroxetine more effective than placebo

Tableau 1. Placebo-controlled studies of antidepressant drugs in patients with Parkinson disease, Aarsland et al., « Depression in Parkinson Disease—Epidemiology, Mechanisms and Management » (études antidépresseurs versus placebo dans la maladie de Parkinson "la dépression dans la maladie de Parkinson – Epidémiologie, Mécanismes, Prise en charge")

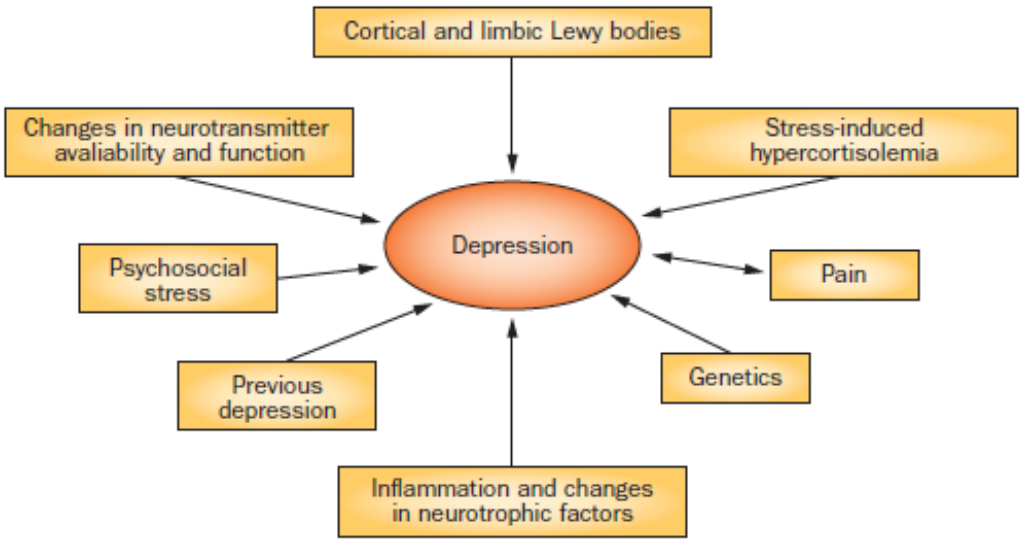


Figure 2 | Factors that might influence depression in patients with Parkinson disease.

Figure 2. Factors that might influence depression in patients with Parkinson disease, Aarsland et al., "Depression in Parkinson Disease—Epidemiology, Mechanisms and Management" (Facteurs pouvant influencer la dépression chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, "la dépression dans la maladie de Parkinson – Epidémiologie, Mécanismes, Prise en charge")

La figure 2 présente les facteurs pouvant influencer la dépression dans la maladie de Parkinson : la douleur, la génétique, l'inflammation et les changements de facteurs neurotrophiques, une précédente dépression, un stress psychosocial, les changements de disponibilité et de fonction des neurotransmetteurs, les corps de Lewy, le stress induit par une hypercortisolémie (Aarsland et al., 2012).

Une revue de la littérature de 2012 reprend notamment un essai randomisé en double-aveugle de 2012 s'appuyant sur 195 patients divisés en trois groupes pendant 12 semaines (placebo, paroxetine, venlafaxine). Comparé aux autres traitements, pharmacologiques ou non, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine offriraient des bénéfices au long terme dans le traitement de la dépression des patients parkinsoniens (Perez-Lloret & Rascol, 2012).

Selon une opinion d'expert de 2013, un traitement par 60 milligrammes par jour de duloxétine durant 12 semaines serait bien toléré et efficace pour traiter la dépression d'un patient atteint de la maladie de Parkinson, sans aggraver les autres symptômes de la maladie. Les antidépresseurs tricycliques seraient plus efficaces mais la mauvaise tolérance de ceux-ci ne devrait pas être toléré, surtout en cas de polymédication. La supériorité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ne serait pas prouvée et la duloxétine ainsi que la venlafaxine seraient moins bien tolérées et acceptables que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Pae, 2013).

Une méta-analyse de 2013 s'appuyait sur les bases de données PubMed, Cochrane library, Embase, PsychicINFO, Lilacs de 1966 à 2012. Sur les 1438 études répertoriées, seules six furent retenues sur les critères suivants : double aveugle, essai randomisé avec antidépresseur comparé avec placebo ou autre antidépresseur. Aucune classe d'antidépresseur n'avait prouvé sa supériorité face au placebo de façon significative. Il apparaissait que les antidépresseurs étaient globalement bien tolérés et semblaient efficaces pour traiter la dépression dans la maladie de Parkinson (Rocha et al., 2013).

De façon concomitante, selon une autre méta-analyse de 2013, il n'y aurait pas de preuve suffisante pour choisir comme antidépresseur dans la maladie de Parkinson des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), le pergolide, le pramipexole ou les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNA). Selon cette étude, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline à faible dose, généralement moins de 37,5mg/ jour) pourraient être le meilleur choix pour commencer un traitement anti-dépresseur chez les patients atteints de la maladie de Parkinson de par leur balance entre bénéfice et acceptabilité, suivis par le pramipexole et les IRSNA, les ISRS seraient sans doute le dernier choix. Sur les 173 études trouvées initialement (PubMed, Medline, Embase, Cochrane database), seules 11 furent inclues dans la méta-analyse (Liu et al., 2013).

Ces deux dernières méta-analyses de 2013 seront contredites dans le temps en 2017 par une nouvelle méta-analyse. Celle-ci met en avant l'efficacité satisfaisante des ISRS et leur sûreté d'emploi dans la dépression de la maladie de Parkinson. 45 des 2549 études étaient sélectionnées (Web of science, PubMed, Embase, Cochrane library) et s'étalaient de 1993 à 2016. Elles prenaient en compte des échelles de dépression, les scores UPDRS et les effets secondaires (Zhuo et al., 2017).

De façon plus générale, une revue de 2016 reprend les données du Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network de septembre 2012 à septembre 2014 concernant 1815 patients parkinsoniens. Au Canada, plus de la moitié des patients atteints de la maladie de Parkinson reçoivent un diagnostic de dépression dans l'année du diagnostic de Parkinson et les inhibiteurs de recapture sélectif de la sérotonine seraient les plus prescrits, sans distinction de sexe (Singian et al., 2016).

L'efficacité des antidépresseurs dans la maladie de Parkinson a encore été récemment étayée par une méta-analyse de 2018 qui se basait principalement sur les données de PubMed, Embase et Cochrane database. 20 des 3191 études inclues suggèraient (résultats non significatifs) une efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B et des tricycliques dans le traitement de la dépression chez le parkinsonien (Mills et al., 2018).

Pour ce qui est de la fréquence d'utilisation, l'association de neurologie de Madrid suggère en 2016 que la nortriptyline (10-75 mg/jour), la venlafaxine (37.5-150 mg/jour), la paroxetine (20 mg/jour) et le citalopram (10-40 mg/jour) sont les plus utilisés dans la dépression du patient atteint de la maladie de Parkinson. Dans la pratique clinique, les ISRS seraient considérés comme un traitement de choix. Chez les IRSNa la duloxetine (30-90 mg/jour) pourrait être une alternative à la venlafaxine. Cette dernière associée à la mirtazapine (15-30 mg/jour) serait intéressante dans les cas de résistance. De plus, il est important, lors du choix d'un antidépresseur, de considérer les effets anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques, l'élévation de la pression sanguine avec les IRSNa, les possibles effets extrapyramidaux de certains anti-dépresseurs ainsi que les diverses interactions des IMAO B. Leur revue reprend six études mentionnées par l'étude d'Aarsland en 2011. Les doses précisées (milligrammes par jour) et durées sont celles habituellement utilisées (Peña et al., 2018).

En 2019, les avis peinent encore à trancher : un avis d'expert conclut à une efficacité des traitements antidépresseurs dans la maladie de Parkinson sans pouvoir préciser lesquels seraient les plus efficaces (Ryan et al., 2019).

Une revue de 2017 permet un aperçu plus global de la prise en charge et synthétise plusieurs études dans deux algorithmes : l'un pour l'approche initiale du diagnostic et de l'évaluation d'un patient parkinsonien (figure 3) et l'autre un algorithme décisionnel de traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson (figure 4) (Goodarzi & Ismail, 2017).

Une revue de 2017 permet d'avancer dans la réflexion en avançant que les inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotoninergique sont actuellement le traitement de première ligne pour la dépression chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Starkstein & Brockman, 2017).

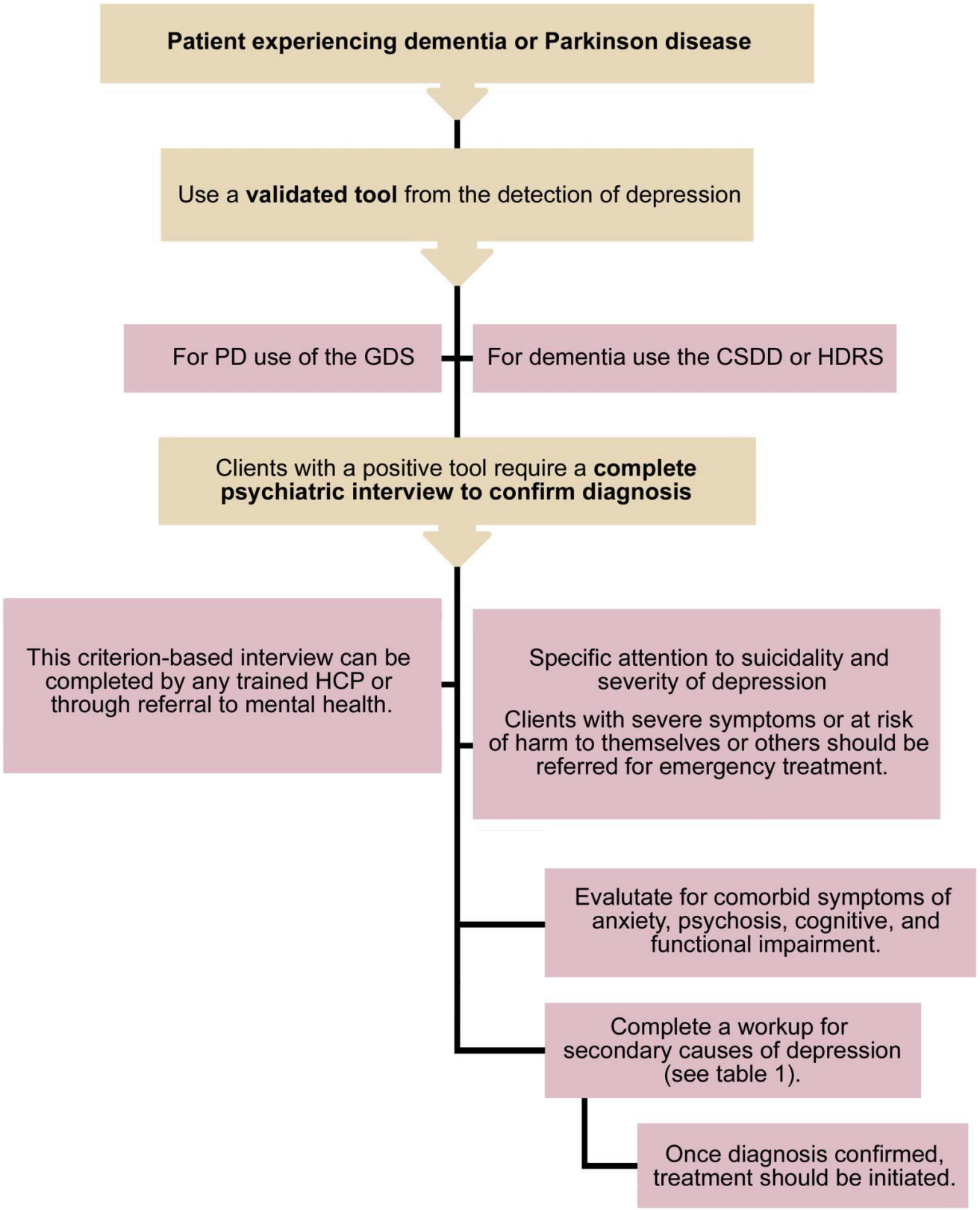


Figure 3. An approach to the initial screening, diagnosis, and workup of depression in Parkinson disease (PD) or dementia. Goodarzi et Ismail, « A Practical Approach to Detection and Treatment of Depression in Parkinson Disease and Dementia » (Une approche pour le dépistage initial, le diagnostic et le bilan de la dépression dans la maladie de Parkinson (PD)

ou la démence. Goodarzi et Ismail, « Une approche pratique de la détection et du traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson et la démence »)

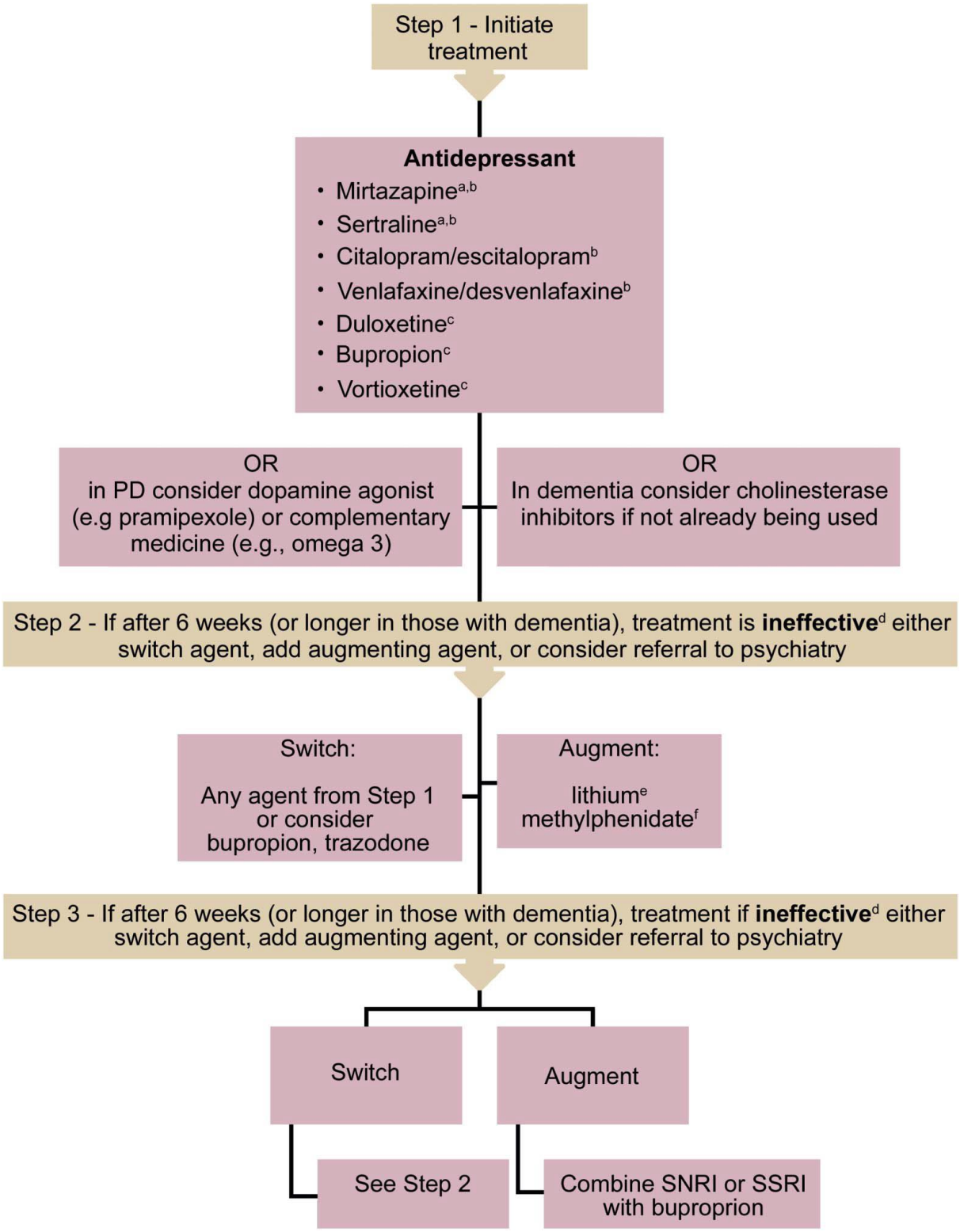


Figure 4. Treatment algorithm. Goodarzi et Ismail, « A Practical Approach to Detection and Treatment of Depression in Parkinson Disease and Dementia » (Algorithme de traitement. Goodarzi et Ismail, «Une approche pratique de la détection et du traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson et la démence»)

2) Antidépresseurs tricycliques

Selon un essai clinique de 2009, la nortriptyline (débutée à 25mg/jour jusqu'à 75mg/jour), un antidépresseur tricyclique, serait efficace dans la dépression du patient atteint de la maladie de Parkinson contrairement à la paroxetine (débutée à 12.5mg/jour jusqu'à 37.5mg/jour) dans cet essai contrôlé randomisé de 2009 sur 52 patients. L'évaluation était faite par l'échelle de dépression d'Hamilton après huit semaines de traitement (Menza et al., 2009). Une méta-analyse de 2017 déjà citée, viendra plus récemment invalider ces résultats (Zhuo et al., 2017).

Dans une étude de cohorte de 2016 sur 647 patients parkinsoniens, on retrouve que l'utilisation d'antidépresseurs est indépendamment associée aux chutes dans la maladie de Parkinson, cette dernière augmentant le risque de chutes. Outre les effets secondaires propres à chaque traitement, on note également les risques hypertensifs avec les IRSNa (par exemple les accidents cérébraux vasculaires) ou tous les risques des effets anticholinergiques liés à l'utilisation des antidépresseurs tricycliques : sécheresse buccale, constipation, dysurie, mydriase et troubles de l'accommodation, confusion, délire, hallucinations et troubles mnésiques (Martinez-Ramirez et al., 2016).

Une revue de la littérature de 2018 montre qu'un surdosage avec des antidépresseurs de nouvelle génération (ISRS, IRSNa) a moins d'effets secondaires qu'avec les antidépresseurs tricycliques. Ces derniers sont associés à des taux d'abandon plus élevés, à une tolérance plus faible et à des effets secondaires cardiaques plus élevés. Certains autres effets secondaires tels que la dysfonction sexuelle, les saignements et l'hyponatrémie seraient plus importants avec les ISRS ou les IRSN (Wang et al., 2018).

3) Spécificité de la lamotrigine

a) Lamotrigine et dépression

La lamotrigine appartient aux anticonvulsivants et aux thymorégulateurs. C'est un antagoniste des canaux sodiques qui fonctionne de façon dose dépendante permettant l'inhibition du glutamate et de l'aspartate. La lamotrigine nécessite plusieurs semaines pour agir en tant que thymorégulateur, la réduction des crises comitiales se fait de façon plus précoce généralement. Le traitement vise à diminuer et atteindre une rémission des symptômes, il doit être maintenu tant qu'il est efficace, si les bénéfices restent supérieurs aux risques. La lamotrigine peut être associée au lithium, aux anti-dépresseurs ou aux antipsychotiques atypiques si cela est nécessaire. L'association avec le valproate doit être précautionneuse, ce dernier pouvant doubler les concentrations de lamotrigine. Pour son introduction, aucun examen complémentaire n'est exigé mais les surveillances

dermatologique (rashs cutanés plus ou moins graves) et ophtalmologique sont nécessaires afin de prévenir les conséquences de possibles effets secondaires. La sédation et la prise de poids sont rares. La titration se fait selon le schéma suivant : 25mg pendant deux semaines, puis 50mg pendant deux semaines, puis 100mg pendant une semaine, puis 150mg pendant une semaine et enfin 200mg qui semble être une dose suffisante dans son utilisation psychiatrique. La lenteur de l'initiation est gage de sécurité. L'association américaine de psychiatrie le recommande comme traitement de première ligne de la dépression du patient bipolaire (Stephen Stahl, 2016).

Un essai clinique de 2003 était mené sur 23 patients présentant une dépression résistante traitée par paroxetine. Ces derniers étaient randomisés et divisés en deux groupes. Certains recevaient pendant six semaines de la lamotrigine (de 25 à 100mg/jour) et les autres recevaient le placebo. L'évaluation était ensuite réalisée par le biais de l'échelle d'Hamilton. Selon cette étude, la lamotrigine pourrait potentialiser l'effet des antidépresseurs (Barbosa et al., 2003).

Une étude prospective randomisée de 2007 se déroulait sur huit semaines et incluait 34 patients (dépression unipolaire, déjà sous traitement antidépresseur) recevant soit une augmentation de lithium (pour atteindre une lithémie entre 0.6 et 0.8 mmol/l) soit une introduction progressive de lamotrigine jusqu'à 250mg au maximum. L'évaluation était ensuite réalisée à l'aide de l'échelle d'Hamilton. Il en ressort que dans le traitement de la dépression unipolaire, l'association de la lamotrigine à un antidépresseur serait aussi efficace qu'une augmentation du lithium (chez un patient déjà sous traitement antidépresseur), tout en étant mieux toléré (Schindler & Anghelescu, 2007).

Un essai clinique de 2009 comprenait 88 patients présentant une dépression résistante sous dose thérapeutique maximale. Durant huit semaines, deux groupes étaient formés : dans le premier les patients recevaient une augmentation progressive de lamotrigine de 50 à 200mg/jour et dans l'autre les patients recevaient une augmentation de lithium entre 600 et 1200mg/jour. L'évaluation se faisait ensuite par l'échelle d'Hamilton. Selon cet essai, la lamotrigine pourrait accélérer la réponse au traitement antidépresseur (Ivković et al., 2009).

Une revue de la littérature de 2010 reprenait 10 essais cliniques de 2002 à 2007, à partir de différentes bases de données : Cochrane, Medline/PubMed, Embase, Cinahl, Psycinfo. Elle montrait que depuis les années 2000, les études sont devenues de plus en plus nombreuses pour suggérer l'efficacité de la lamotrigine dans les dépressions résistantes (Thomas et al., 2010).

La lamotrigine est recommandée dans les dépressions fréquentes chez des patients bipolaires dans une revue de la littérature de 2013 dans laquelle sont repris 29 essais

randomisés, 6 essais ouverts, 10 revues et 6 séries de cas, datant de 1990 à 2012, issus des bases de données PubMed et Medline (Reid et al., 2013).

Une étude de 2014 suggère qu'il existe de façon significative une relation entre la concentration plasmatique de lamotrigine et la réponse au traitement de la dépression. 38 patients japonais présentant une dépression résistante étaient inclus dans cette étude. Deux groupes étaient formés pour 8 semaines de traitement, l'un recevait 100mg/jour de lamotrigine (sans valproate associé) et l'autre 75mg/jour (avec valproate associé). Une analyse des concentrations sanguines et une évaluation par MADRS étaient effectués à la huitième semaine (Kagawa et al., 2014). Un article de 2016 montre que cette relation pourrait être calculée et prédite en utilisant l'étude précédemment citée de Kagawa (Kagawa et al., 2014). Des échantillons sanguins avaient été prélevés aux semaines deux et huit sur les 38 patients avec des mesures des concentrations plasmatiques de lamotrigine par chromatographie. Ces résultats étaient significatifs (Nakamura et al., 2016). Dans un article de 2017 traitant de l'étude de Kagawa (Kagawa et al., 2014), les prélèvements utilisés étaient ceux du début de l'étude et à la fin des huit semaines, analysés par des techniques d'immunologie. Il serait à noter que l'augmentation de l'effet de la lamotrigine par augmentation de la dose de celle-ci ne serait pas liée au niveau de BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ou de l'IL-6 (interleukine 6) (Kagawa et al., 2017).

Ces mêmes auteurs nous alertaient déjà en 2010 qu'il fallait rester vigilant concernant l'état dermatologique des patients et introduire très progressivement la lamotrigine. En effet, 10 des patients avaient présenté des réactions cutanées à la lamotrigine bien que huit d'entre eux soient répondeurs (Kagawa et al., 2010).

Selon les résultats d'une méta-analyse de 2016, issus de la base de données PubMed, regroupant 18 études sur 2152 patients sur une moyenne de 9.83 semaines (4 études avec depression unipolaire sur 187 patients et 14 études sur 1965 patients avec depression bipolaire), l'effet de la lamotrigine ne différerait pas en efficacité et en sûreté du lithium, de l'olanzapine+fluoxétine, ou du citalopram (Solmi et al., 2016).

En revanche la lamotrigine n'est pas recommandée dans les phases maniaques selon une autre revue de 2013 (Vajda et al., 2013).

b) Lamotrigine et maladie de Parkinson

La lamotrigine a été étudiée en 1993 sur cinq patients dans le traitement des sujets souffrants de la maladie de Parkinson en tant qu'antagoniste du glutamate par inhibition de l'augmentation présynaptique du glutamate, notamment dans le ganglion basal (Zipp et al., 1993) . Par la suite, une étude de 1995 en double aveugle sur 20 sujets parkinsoniens ne montrait pas de différence significative sur la réponse motrice après traitement par lamotrigine.

Dans un modèle animal de la maladie de Parkinson, les substances anti-glutamate sont utilisées pour le traitement de l'hypokinésie. La plupart de ces substances agiraient en post synaptique contrairement à la lamotrigine qui agit en pré synaptique, rendant intéressant cette substance, bien tolérée par ailleurs (Zipp et al., 1995). La même année, selon un article de 1995, les études se sont montrées non concluantes quant à l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement de la rigidité et de l'akinésie chez le rat souffrant de la maladie de Parkinson (Löschmann et al., 1995). Plus tard, un article de 1997 évoque que cela serait également valable chez l'humain dans le cas de maladie de Parkinson idiopathique (Shinotoh et al., 1997). En revanche dans un article de 1996, il est suggéré que la lamotrigine pourrait améliorer l'action anti akinétique de la L-DOPA chez la souris, via les récepteurs D2 (mais pas les D1) (Kaur & Starr, 1996).

4) Autres traitements

Une étude longitudinale sur 14991 patients de 2007 retrouve une association positive entre l'utilisation des traitements anti-parkinsoniens et la présence d'un état dépressif (Brandt-Christensen et al., 2007).

Un essai clinique de 2009 portait sur 20 patients avec et sans dépression, recevant ou non de la tradozone (de façon randomisée), et évalués ensuite par l'UPDRS et l'échelle d'Hamilton. Chez les patients parkinsoniens, les antagonistes sérotoninergiques 5-HT2c (comme le tradozone) améliorent la dépression. Ils n'améliorent les fonctions motrices que si celles-ci sont présentes du fait de la dépression (Werneck et al., 2009).

Un essai clinique de 2010 a été mené sur 8 semaines sur 55 patients avec une dose cible de 80mg/jour d'atomoxetine. L'essai conclut que l'atomoxétine (inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) n'est pas efficace pour traiter les symptômes de la dépression chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (mais on note une amélioration globale des performances cognitives et des somnolences diurnes) (D. Weintraub et al., 2010).

Une étude pilote de 2011 sur cinq patients japonais parkinsoniens montre, qu'après traitement par pramipexole, les scores UPDRS, HADRS et MADRS ont significativement baissé comparé à avant le traitement, ce qui suggère que les symptômes dépressifs pourraient être améliorés par le pramipexole (Harada et al., 2011).

Une autre étude pilote de 2015 sur 27 patients parkinsoniens conclut que l'utilisation de l'agomélatine (augmentation progressive de 12.5mg/jour à 50mg/jour) dans la dépression de ces patients pourrait avoir un potentiel thérapeutique en ayant une action double : sur les symptômes dépressifs et potentiellement sur la perturbation du sommeil et sur la réduction des symptômes extrapyramidaux. Les traitements antiparkinsoniens concomitants duraient les quatre semaines. Les évaluations thymiques se faisaient par le biais de l'échelle

d’Hamilton, la UPDRS, la SCOPA-S (Scales for Outcomes in Pakinson Disease Sleep Questionnaire) (Avila et al., 2015).

Pour ce qui est des thérapeutiques non-pharmacologiques, une étude parue en 2012 (effectuée d’octobre 2009 à février 2011), 22 patients parkinsoniens atteints de dépression ont bénéficié d’une thérapie cognitivo-comportementale téléphonique. Une évaluation par échelle d’Hamilton était effectuée au début, à 5 semaines, 10 semaines et 14 semaines. Les résultats ont commencé à être significatifs à partir de la dixième semaine. Il se pose le problème de l'accessibilité de ces soins psychothérapeutiques, et cet essai pilote non contrôlé suggère que l'utilisation de cette thérapie par téléphone pourrait améliorer la faisabilité (Dobkin et al., 2011).

Dans une étude autre pilote de 2015, 16 patients avaient pu bénéficier de façon téléphonique ou non d’une thérapie cognitivo-comportementale en sessions individuelles. L’effet significatif a été retrouvé en post-traitement. La thérapie cognitivo-comportementale serait donc efficace pour traiter la dépression dans la maladie de Parkinson (Calleo et al., 2015).

Une méta-analyse de 2015 montre que la rTMS aurait une efficacité similaire aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et pourrait améliorer les fonctions motrices de façon relative. Cette méta-analyse s’appuyait sur huit études (312 patients parkinsoniens) et les évaluations de la dépression se faisaient par échelle d’Hamilton et UPDRS. (Xie et al., 2015).

5) Synthèse

Les ISRS sont les antidépresseurs montrant la plus grande sûreté d’emploi avec une bonne tolérance et des effets bénéfiques à long terme. Le choix devrait se porter sur un ISRS en première ligne (voire en deuxième) et l’emploi de la sertraline sera conseillé (ou à défaut la paroxetine), avec un départ à faible dose dans le but d’améliorer la tolérance. La mirtazapine peut être envisagée si les troubles du sommeil sont marqués. Les traitements doivent être bien conduits et maintenus pendant au moins six semaines avant de pouvoir conclure à une efficacité ou non.

Pour ce qui est des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), une attention particulière doit être portée sur la possible élévation de la pression sanguine. Le choix se portera alors plutôt vers la venlafaxine puis la duloxétine.

En cas de résistance, la mirtazapine associée à la venlafaxine est une solution envisageable.

Il est possible que les antidépresseurs tricycliques soient plus efficaces que les inhibiteurs de recaptures de la sérotonine mais leur mauvaise tolérance, en grande partie de

par leurs effets anticholinergiques (cela étant d'autant plus important si le patient présente une polymédication) n'en font pas un choix de première ligne thérapeutique.

Le choix du traitement antidépresseur doit donc se faire en fonction de la clinique, d'où l'importance des évaluations neurologique et psychiatrique afin de prendre en compte le patient dans sa globalité.

En cas de résistance (si au moins deux traitements antidépresseurs à doses thérapeutiques ont été utilisés pendant au moins six semaines) au traitement antidépresseur bien conduit, de récurrence ou de rémission partielle de la dépression, une potentialisation par lamotrigine peut être envisagée, aux doses conventionnellement utilisées dans le traitement habituel de la dépression : 25mg pendant deux semaines, puis 50mg pendant deux semaines, puis 100mg pendant une semaine, puis 150mg pendant une semaine et enfin 200mg (Stephen Stahl, 2016). L'initiation progressive et surveillée de la lamotrigine permettra de prévenir et limiter les risques inhérents à son introduction, à savoir dermatologiques surtout. Cette simplicité d'utilisation, sa polyvalence et sa sécurité (notamment dans la polymédication, fréquente chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, du fait de leur âge) font de la lamotrigine un traitement de choix en cas de résistance aux traitements anti-dépresseurs, de récurrence dépressive ou de rémission partielle. La poursuite des études permettra potentiellement d'étayer l'hypothèse selon laquelle la lamotrigine a une place importante dans la prise en charge de la dépression chez le patient atteint de la maladie de Parkinson.

Si les mesures de première ligne ne suffisent pas à résoudre l'épisode dépressif, plusieurs autres options ont également été explorées (non-hiérarchisées) :

- une thérapie cognitivo-comportementale (en plus du traitement).
- la tradozone (antagoniste sérotoninergique 5HT2c) si des symptômes moteurs sont associés à la dépression.
- l'introduction ou l'augmentation de pramipexole (optimisation du traitement dopaminergique).
- l'agomélatine (agoniste mélatoninergique et un antagoniste des récepteurs 5HT2c, si la dépression est associée à des troubles du sommeil).
- la rTMS

V. Algorithme décisionnel de prise en charge de la dépression dans la maladie de Parkinson

A l'image de Goodarzi et al., il semble pertinent de présenter une synthèse des données recueillies sous la forme d'un algorithme décisionnel (Goodarzi & Ismail, 2017). Le but est de modéliser une approche visuelle facilitant la compréhension de la prise en charge de la dépression dans la maladie de Parkinson. Il permettra au praticien de choisir rapidement l'option la plus adaptée dans la prise en charge de la dépression chez le patient parkinsonien. Un des avantages de l'algorithme proposé est qu'il pourra dans l'avenir être testé et amélioré dans sa constitution en étant utilisé de façon systématique. Il vise à englober la prise en charge en se montrant plus complet, inspiré des algorithmes présentés précédemment (figure 3 et 4) et enrichis de données récentes. Les options thérapeutiques sont plus variées et précises : noms des molécules à utiliser, hiérarchisation en lignes de traitements, introduction de la lamotrigine dans les cas de résistances. N'étant pas basé sur des méta-analyses, il n'est proposé actuellement qu'à titre indicatif et nécessitera d'être validé ultérieurement. Les doses et durées de traitements mentionnées sont celles habituellement recommandées chez l'adulte, mais il reste nécessaire d'être prudent en commençant à des doses faibles avec une augmentation progressive jusqu'à l'effet escompté.

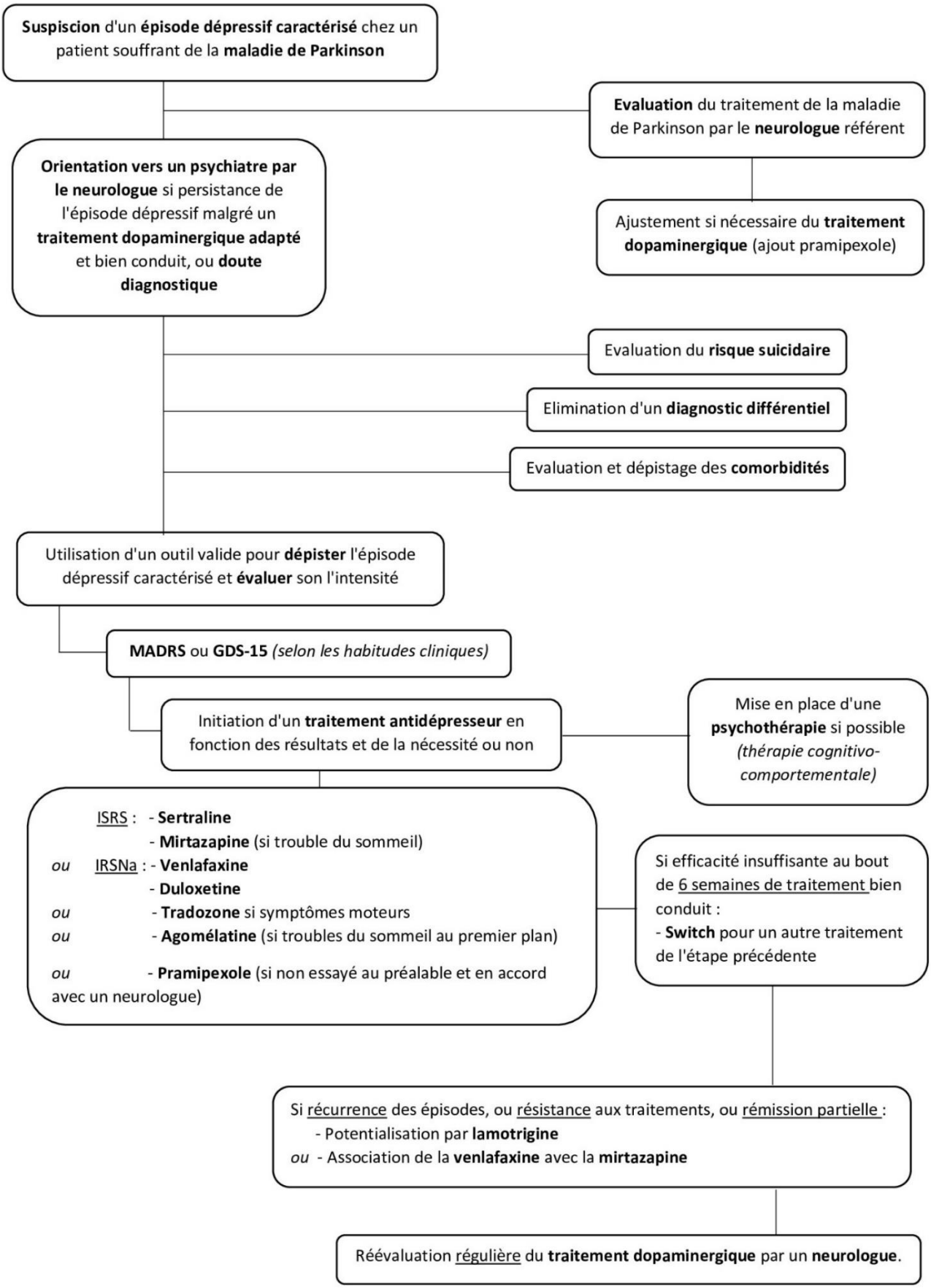


Figure 5. Algorithme décisionnel de prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé dans la maladie de Parkinson

VI. Discussion

L'objectif de ce travail de thèse était avant tout de proposer aux praticiens une mise au point actualisée et synthétique de la prise en charge de la dépression dans la maladie de Parkinson grâce aux données de la littérature. Notre travail aspire à mettre en lumière des conseils de bonne pratique simples à mettre en place, en présentant les différentes thérapeutiques possibles lorsque ces deux pathologies sont intriquées. Par ce travail, nous souhaitons permettre un gain de temps et d'efficacité pour les praticiens et les patients concernés. L'amélioration de cette prise en charge pourrait permettre d'augmenter la qualité de vie de nos patients et peut-être leur autonomie et leur espérance de vie (Pontone et al., 2016). En effet, si l'épisode dépressif du patient parkinsonien est réduit en temps et en intensité, il est possible de limiter son impact sur la morbidité mais aussi sur les temps d'hospitalisation et leur fréquence. Cela pourrait donc avoir également un intérêt économique en terme de santé publique aussi bien que pour les patients et leurs proches (Lajugie et al., 2005).

Sur le plan diagnostique, peu d'études s'attardent actuellement à répertorier et approfondir les connaissances des différents symptômes confondants entre la maladie de Parkinson et la dépression. La MADRS et la GDS-15 sont des outils diagnostiques pertinents qui pourraient être utilisés de façon systématique, à la fois en pratique courante mais aussi dans les études afin d'obtenir une meilleure comparabilité inter-étude et une meilleure généralisation des résultats (Schrag & Leentjens, 2012).

Sur le plan thérapeutique, les ISRS (dont la sertraline) doivent être la première ligne de traitement. Les IRSNa (dont la venlafaxine) peuvent être la deuxième ligne de traitement mais doivent être utilisés plus prudemment. Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas à privilégier en première ligne à cause de leurs effets anticholinergiques (Zhuo et al., 2017). En cas de résistance aux traitements antidépresseurs, de récurrence dépressive ou de rémission partielle, il est conseillé de potentialiser le traitement antidépresseur par lamotrigine (Thomas et al., 2010). Si une dépression est avérée, il serait indispensable d'optimiser en premier le traitement de la maladie de Parkinson avant toute introduction d'un traitement antidépresseur (U. Spampinato, 2012).

Nous sommes bien conscients du fait que cette conduite à tenir reste une proposition de prise en charge de la part médicale de la dépression dans la maladie de Parkinson. Il reste crucial, pour tenir compte du patient dans sa globalité, d'avoir un abord pluridisciplinaire de cette pathologie multifactorielle. L'articulation entre les différentes spécialités que sont la neurologie et la psychiatrie est primordiale, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et une interaction accrue entre les praticiens. Il est nécessaire pour l'avenir de se tenir au

courant de l'évolution des différents traitements, leur galénique mais aussi les soins paramédicaux disponibles.

Parmi les autres pistes de prise en charge, il nous a semblé essentiel d'accorder (comme dans toute autre dépression) une place à l'introduction si possible d'une psychothérapie. Parmi toutes les écoles existantes, la thérapie cognitivo-comportementale pourrait être privilégiée, de par sa reproductibilité et sa facilité de mise en place (même à distance, en téléconsultation par exemple). Cette psychothérapie étant la plus étudiée dans ce domaine, son efficacité bénéficie pour l'instant du meilleur niveau de preuve (Dobkin et al., 2011). En outre, la psychothérapie de soutien apportée par les groupes de paroles peut également être d'une grande aide, non seulement pour nos patients avec leurs craintes et leurs peurs (évolution de leur pathologie dans l'avenir, isolement social, relation avec l'entourage, pour n'en citer que quelques-unes), mais également pour leurs proches, leurs familles pour qui la situation de vie peut être modifiée et qui peuvent eux aussi avoir besoin d'un soutien important. En cela, la lutte contre la stigmatisation de la maladie mentale doit aussi passer par l'information du grand public. Le contexte de vie, avec des facteurs aggravants comme la solitude, est également à prendre en compte. Il nous permet de nous rendre compte de l'importance de la prévention de l'état dépressif par des mesures basiques d'hygiène de vie comme l'alimentation, le sommeil ou l'activité physique qui sont autant de facteurs protecteurs pour nos patients. La méditation et la sophrologie peuvent également être, par exemple, lors de la présence d'anxiété associée, des outils permettant de soulager certaines comorbidités psychiatriques (U. Spampinato, 2012). La kinésithérapie et les rééducations telles que l'orthophonie (même si comme la psychothérapie, elles peuvent être difficiles d'accès) ne doivent pas être négligées, tant par le bien-être physique que psychologique qu'elles peuvent procurer, que par le maintien des activités quotidiennes et de l'autonomie.

Notre travail présente certaines limites. Le fait que notre méthode de sélection des articles ne soit pas systématique est une des faiblesses de notre travail. Cette revue de la littérature peut, comme les autres, présenter des biais de sélection et d'interprétation. Elle est partielle et ne reflète que les avis généralement partagés. Il peut y avoir un effet de simple exposition de par notre exposition répétée aux mêmes résultats retrouvés ainsi qu'un biais de confirmation tendant à privilégier les résultats arrangeants. Dans les différentes méta-analyses et les revues présentées ici, les mêmes articles et études sont souvent cités. Un biais de publication peut être également présent, par lequel nous avons tendance à ne considérer que les résultats positifs, induisant un effet tiroir dans lequel les résultats non-significatifs ne sont pas mentionnés. C'est pour cela qu'il est important de connaitre le degré de confiance pouvant être accordé aux différentes études. De plus, beaucoup des études

présentées ici (et existantes) ne sont composées que de faibles effectifs, engendrant de faibles puissances avec des résultats non-significatifs ne permettant pas de conclure définitivement et appelant à de nouvelles études de plus large envergure. Nous remarquons également que les échelles d'évaluation proposées dépendent en partie de l'utilisateur et de l'habitude de celui-ci à utiliser ces outils. Selon les études présentées, les échelles variaient (Williams et al., 2012). La standardisation par l'utilisation d'une même échelle de façon constante permettrait une meilleure reproductibilité. Lors de l'évaluation des résultats obtenus lors de nombreuses études présentées, plusieurs échelles étaient utilisées, et l'accumulation de celles-ci risquait de biaiser les résultats de par les difficultés de réalisations liées à la fatigue des sujets testés. Notons aussi que dans la plupart des méta-analyses n'apparaissent que les familles de traitements utilisés, plus rarement le nom des molécules, leur dosage et la durée de traitement.

Enfin, il serait intéressant de produire ce genre de revue de la littérature pour d'autres domaines frontières entre la neurologie et la psychiatrie dans le but d'aider la prise en charge des patients souffrant de la maladie de Parkinson, notamment sur des sujets comme la prise en charge de l'anxiété sans syndrome dépressif dans cette pathologie, et plus précisément chez les patients en « Off non moteurs » (phase « off » se manifestant par des symptômes parkinsoniens non moteurs, comme l'anxiété), l'évaluation et la gestion des troubles du sommeil paradoxal, la prise en charge des autres comorbidités psychiatriques préexistantes ou non avant le diagnostic de la maladie de Parkinson (U. Spampinato, 2012). La potentialisation systématique du traitement antidépresseur par lamotrigine en seconde ligne de traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson (en cas de résistance au traitement antidépresseur) pourra être une de ces études.

Un nouvel algorithme décisionnel de la prise en charge d'un épisode dépressif concomitant à une maladie de Parkinson devra été proposé en s'appuyant si possible sur des méta-analyses afin d'améliorer sa validité. Il devra être testé de façon systématique pour pouvoir enrichir les données sur la prise en charge de la dépression chez le patient parkinsonien.

VII. Conclusion

Pour faciliter le diagnostic de dépression chez les patients atteints de maladie de Parkinson, certaines échelles peuvent être utiles comme la MADRS et la GDS-15. Le traitement peut inclure un antidépresseur, avec parfois plusieurs lignes de traitements, en monothérapie puis la possibilité d'une potentialisation par lamotrigine. L'association d'une psychothérapie est importante.

De nouvelles études de plus fortes puissances sur les échelles diagnostiques et les thérapeutiques sont nécessaires.

VIII. Bibliographie

Aarsland, D., Påhlhagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease—Epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, *8*(1), 35-47. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.189

Akça, A., Ak, M., Sütçügil, L., Özşahin, A., & Akbostancı, M. C. (2011). Parkinson Hastalığı'nda Depresyon için Sertralin ve Venlafaksin Tedavisinin Karşılaştırılması. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, *48*(3), 1-1. https://doi.org/10.4274/Npa.Y5711

Amy Reeve, Eve Simcox, and Doug Turnbull. (2014). *Ageing and Parkinson's disease : Why is advancing age the biggest risk factor ? », Ageing Research Reviews, vol. 14, p. 19–30*.

Avila, A., Cardona, X., Martin-Baranera, M., Leon, L., Caballol, N., Millet, P., & Bello, J. (2015). Agomelatine for Depression in Parkinson Disease : Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *35*(6), 719-723. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000404

Barbosa, L., Berk, M., & Vorster, M. (2003). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(4), 403-407.

Braam, A. W., Beekman, A. T. F., Dewey, M. E., Delespaul, P. A. E. G., Fichter, M., Lobo, A., Magnússon, H., Pérès, K., Reischies, F. M., Roelands, M., Saz, P., Schoevers, R. A., Skoog, I., & Copeland, J. R. M. (2010). Depression and parkinsonism in older Europeans : Results from the EURODEP concerted action. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*(7), 679-687. https://doi.org/10.1002/gps.2407

Brandt-Christensen, M., Lopez, A. G., Nilsson, F. M., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2007). Depressive disorders and anti-parkinson drug treatment : A case register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*(6), 466-472. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00975.x

Calleo, J. S., Amspoker, A. B., Sarwar, A. I., Kunik, M. E., Jankovic, J., Marsh, L., York, M., & Stanley, M. A. (2015). A Pilot Study of a Cognitive–Behavioral Treatment for Anxiety and Depression in Patients With Parkinson Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *28*(3), 210-217. https://doi.org/10.1177/0891988715588831

Cui, S.-S., Du, J.-J., Fu, R., Lin, Y.-Q., Huang, P., He, Y.-C., Gao, C., Wang, H.-L., & Chen, S.-D. (2017). Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 270. https://doi.org/10.1186/s12877-017-0666-2

Danziger & Alamowitch. (2015). *10e édition actualisée du référentiel neurologie*.

Dobkin, R. D., Menza, M., Allen, L. A., Tiu, J., Friedman, J., Bienfait, K. L., Gara, M. A., & Mark, M. H. (2011). Telephone-based cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *24*(4), 206-214. https://doi.org/10.1177/0891988711422529

France Parkinson. (2020). *Troubles psychologiques*. France Parkinson. https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/troubles-psychologiques/

Frédéric Moisan, Mathilde Wanneveich, Sofiane Kab, Élodie Moutengou, & Marjorie Boussac-Zarebska, Laure Carcaillon-Bentata, Hélène Jacqmin-Gadda, Pierre Joly, Alexis Elbaz. (2018). *Santé publique France, « Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030 », Bull Epidémiol Hebd, p. 128-40*.

Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *56*(1), 33-39.

Goodarzi, Z., & Ismail, Z. (2017). A practical approach to detection and treatment of depression in Parkinson disease and dementia. *Neurology: Clinical Practice*, *7*(2), 128-140. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000351

Goodarzi, Z., Mrklas, K. J., Roberts, D. J., Jette, N., Pringsheim, T., & Holroyd-Leduc, J. (2016). Detecting depression in Parkinson disease : A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *87*(4), 426-437. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002898

Harada, T., Ishizaki, F., Horie, N., Nitta, Y., Yamada, T., Sasaki, T., Nagakane, T., Yasumatsu, Y., Nitta, K., & Katsuoka, H. (2011). New dopamine agonist pramipexole improves parkinsonism and depression in Parkinson's disease. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, *60*(4), 79-82.

HAS. (2007). *Définition de l'EDC selon le DSM-5*. 1.

HAS. (2009). *Affections psychiatriques de longue durée Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte*.

HAS. (2017). *Haute Autorité de Santé—Dépression*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_937773/fr/depression

Herzallah, M. M., Khdour, H. Y., Taha, A. B., Elmashala, A. M., Mousa, H. N., Taha, M. B., Ghanim, Z., Sehwail, M. M., Misk, A. J., Balsdon, T., Moustafa, A. A., Myers, C. E., & Gluck, M. A. (2017). Depression Reduces Accuracy While Parkinsonism Slows Response Time for Processing Positive Feedback in Patients with Parkinson's Disease with Comorbid Major Depressive Disorder Tested on a Probabilistic Category-Learning Task. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00084

Ivković, M., Damjanović, A., Jovanović, A., Cvetić, T., & Jasović-Gasić, M. (2009). Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression : Efficacy and tolerability. *Psychiatria Danubina*, *21*(2), 187-193.

James Parkinson. (2020). In *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=James_Parkinson&oldid=166853970

Kagawa, S., Mihara, K., Nakamura, A., Nemoto, K., Suzuki, T., Nagai, G., & Kondo, T. (2014). Relationship Between Plasma Concentrations of Lamotrigine and Its Early Therapeutic Effect of Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder: *Therapeutic Drug Monitoring*, *36*(6), 730-733. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000088

Kagawa, S., Mihara, K., Suzuki, T., Nagai, G., Nakamura, A., Nemoto, K., & Kondo, T. (2017). Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. *Neuropsychobiology*, *75*(3), 145-150. https://doi.org/10.1159/000484665

Kagawa, S., Nemoto, K., Suzuki, T., Nagai, G., Nakamura, A., Mihara, K., & Kondo, T. (2010). Lamotrigine augmentation for the treatment-resistant mood disorder. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*, *1*, 35-42. https://doi.org/10.5234/cnpt.1.35

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*(9996), 896-912. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3

Kaur, S., & Starr, M. (1996). Motor effects of lamotrigine in naive and dopamine-depleted mice. *European Journal of Pharmacology*, *304*(1-3), 1-6.

Ketharanathan, T., Hanwella, R., Weerasundera, R., & de Silva, V. A. (2016). Diagnostic Validity and Factor Analysis of Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in Parkinson Disease Population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *29*(3), 115-119. https://doi.org/10.1177/0891988715606232

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. H., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*(1), 33-38. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22

Lachner, C., Armstrong, M. J., Gruber-Baldini, A. L., Rezvani, Z., Reich, S. G., Fishman, P. S., Salazar, R., & Shulman, L. M. (2017). Discordance Between Physician Assessment and Patient-Reported Depressive Symptoms in Parkinson Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *30*(4), 191-195. https://doi.org/10.1177/0891988717710335

Lajugie et al. (2005). *Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine*. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Prevalence_de_la_maladie_de_Parkinson.pdf

Lau LM, Breteler MM. (2006). *Epidemiology of Parkinson's disease , Lancet Neurol., vol. 5, no 6, p. 525–35*.

Leentjens, A. F. (2015). Depression—Risk factor or early symptom in Parkinson disease? : Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *11*(8), 432-433. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.126

Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009). *Parkinson's disease, Lancet;373:2055-2066*.

Liu, J., Dong, J., Wang, L., Su, Y., Yan, P., & Sun, S. (2013). Comparative Efficacy and Acceptability of Antidepressants in Parkinson's Disease : A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *8*(10), e76651. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076651

Löschmann, P. A., Eblen, F., Wüllner, U., Wachtel, H., & Kockgether, T. (1995). Lamotrigine has no antiparkinsonian activity in rat models of Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*, *284*(1-2), 129-134.

Martínez-Martín, P., & Damián, J. (2010). Depression and anxiety in Parkinson disease : Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *6*(5), 243-245. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.49

Martinez-Ramirez, D., Giugni, J. C., Almeida, L., Walz, R., Ahmed, B., Chai, F. A., Rundle-Gonzalez, V., Bona, A. R., Monari, E., Wagle Shukla, A., Hess, C. W., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2016). Association between antidepressants and falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *263*(1), 76-82. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7947-5

Menza, M., Dobkin, R. D., Marin, H., Mark, M. H., Gara, M., Buyske, S., Bienfait, K., & Dicke, A. (2009). A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*, *72*(10), 886-892. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3

Mills, K. A., Greene, M. C., Dezube, R., Goodson, C., Karmarkar, T., & Pontone, G. M. (2018). Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease : A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(4), 642-651. https://doi.org/10.1002/gps.4834

Nakamura, A., Mihara, K., Nagai, G., Kagawa, S., Suzuki, T., Nemoto, K., & Kondo, T. (2016). Prediction of an Optimal Dose of Lamotrigine for Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder From Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2: *Therapeutic Drug Monitoring*, *38*(3), 379-382. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000279

Oguru, M., Tachibana, H., Toda, K., Okuda, B., & Oka, N. (2010). Apathy and depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *23*(1), 35-41. https://doi.org/10.1177/0891988709351834

OMS. (2008). *CIM-10*. https://icd.who.int/browse10/2008/fr

OMS. (2017). *OMS | Dépression*. WHO; World Health Organization. http://www.who.int/topics/depression/fr/

Pae, C.-U. (2013). Use of antidepressants for depression in patients with Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *14*(3), 255-257. https://doi.org/10.1517/14656566.2013.759213

PD Med Collaborative Group, Gray, R., Ives, N., Rick, C., Patel, S., Gray, A., Jenkinson, C., McIntosh, E., Wheatley, K., Williams, A., & Clarke, C. E. (2014). Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : A large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet (London, England)*, *384*(9949), 1196-1205. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60683-8

Peña, E., Mata, M., López-Manzanares, L., Kurtis, M., Eimil, M., Martínez-Castrillo, J. C., Navas, I., Posada, I. J., Prieto, C., Ruíz-Huete, C., Vela, L., & Venegas, B. (2018). Antidepresivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. *Neurología*, *33*(6), 395-402. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.002

Perez-Lloret, S., & Rascol, O. (2012). Serotonin reuptake inhibitors for depression in PD : Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *8*(7), 365-366. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.111

Pontone, G. M., Bakker, C. C., Chen, S., Mari, Z., Marsh, L., Rabins, P. V., Williams, J. R., & Bassett, S. S. (2016). The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(5), 458-465. https://doi.org/10.1002/gps.4350

Prange, S., Hermier, M., Danaila, T., Laurencin, C., & Thobois, S. (2017). Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. *La Presse Médicale*, *46*(2), 202–209.

Reid, J. G., Gitlin, M. J., & Altshuler, L. L. (2013). Lamotrigine in Psychiatric Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(07), 675-684. https://doi.org/10.4088/JCP.12r08046

Richard, I. H., McDermott, M. P., Kurlan, R., Lyness, J. M., Como, P. G., Pearson, N., Factor, S. A., Juncos, J., Serrano Ramos, C., Brodsky, M., Manning, C., Marsh, L., Shulman, L., Fernandez, H. H., Black, K. J., Panisset, M., Christine, C. W., Jiang, W., Singer, C., … SAD-PD Study Group. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, *78*(16), 1229-1236. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182516244

Rocha, F. L., Murad, M. G., Stumpf, B. P., Hara, C., & Fuzikawa, C. (2013). Antidepressants for depression in Parkinson's disease : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(5), 417-423. https://doi.org/10.1177/0269881113478282

Ryan, M., Eatmon, C. V., & Slevin, J. T. (2019). Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *20*(11), 1351-1363. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612877

Schaeffer, E., Postuma, R. B., & Berg, D. (2020). Prodromal PD : A new nosological entity. *Progress in Brain Research*, *252*, 331-356. https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.01.003

Schindler, F., & Anghelescu, I. G. (2007). Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression : A randomized, open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, *22*(3), 179-182. https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328014823d

Schrag, A., & Leentjens, A. F. (2012). Scales to detect depression in Parkinson disease : Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *8*(7), 359-360. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.96

Shakeri, J., Chaghazardi, M., Abdoli, N., Arman, F., Hoseini, S. D., & Shakeri, H. (2015). Disease-Related Variables and Depression Among Iranian Patients with Parkinson Disease. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *17*(10), e30246. https://doi.org/10.5812/ircmj.30246

Shinotoh, H., Vingerhoets, F. J., Lee, C. S., Uitti, R. J., Schulzer, M., Calne, D. B., & Tsui, J. (1997). Lamotrigine trial in idiopathic parkinsonism : A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, *48*(5), 1282-1285.

Singian, K. R. P., Price, M., Bungay, V., & Wong, S. T. (2016). Using Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network data to examine depression in patients with a diagnosis of Parkinson disease : A retrospective cohort study. *CMAJ Open*, *4*(3), E417-E423. https://doi.org/10.9778/cmajo.20160052

Solmi, M., Veronese, N., Zaninotto, L., van der Loos, M. L. M., Gao, K., Schaffer, A., Reis, C., Normann, C., Anghelescu, I.-G., & Correll, C. U. (2016). Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression : A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectrums*, *21*(05), 403-418. https://doi.org/10.1017/S1092852916000523

Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2017). Management of Depression in Parkinson's Disease : A Systematic Review. *Movement Disorders Clinical Practice*, *4*(4), 470-477. https://doi.org/10.1002/mdc3.12507

Stephen Stahl. (2016). *Guide du prescripteur*.

Tesei, S., Antonini, A., Canesi, M., Zecchinelli, A., Mariani, C. B., & Pezzoli, G. (2000). Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease : A prospective study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *15*(5), 986-989. https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<986::aid-mds1034>3.0.co;2-i

Thomas, S. P., Nandhra, H. S., & Jayaraman, A. (2010). Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *Journal of Mental Health*, *19*(2), 168-175. https://doi.org/10.3109/09638230903469269

U. Spampinato. (2012). *Dépression et maladie de Parkinson*. EM-Consulte. https://www.em-consulte.com/article/734736/depression-et-maladie-de-parkinson

University of Texas. (2011). *What's a "Review Article ?* https://web.archive.org/web/20110604191438/http://www.lib.utexas.edu/lsl/help/modules/review.html

Vajda, F. J. E., Dodd, S., & Horgan, D. (2013). Lamotrigine in epilepsy, pregnancy and psychiatry – a drug for all seasons? *Journal of Clinical Neuroscience*, *20*(1), 13-16. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.05.024

Wang, S.-M., Han, C., Bahk, W.-M., Lee, S.-J., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C.-U. (2018). Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs : A Comprehensive Review. *Chonnam Medical Journal*, *54*(2), 101-112. https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.2.101

Weintraub, D., Mavandadi, S., Mamikonyan, E., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Hurtig, H. I., Colcher, A., Horn, S. S., Nazem, S., Ten Have, T. R., & Stern, M. B. (2010). Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(5), 448-455. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd79

Weintraub, Daniel, Oehlberg, K. A., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2006). Test Characteristics of the 15-Item Geriatric Depression Scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*(2), 169-175. https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192488.66049.4b

Werneck, A. L. dos S., Rosso, A. L., & Vincent, M. B. (2009). The use of an antagonist 5-HT2a/c for depression and motor function in Parkinson' disease. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, *67*(2B), 407-412.

Wiesli, D., Meyer, A., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2017). Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *7*(3), 297-308. https://doi.org/10.1159/000478849

Williams, J. R., Hirsch, E. S., Anderson, K., Bush, A. L., Goldstein, S. R., Grill, S., Lehmann, S., Little, J. T., Margolis, R. L., Palanci, J., Pontone, G., Weiss, H., Rabins, P., & Marsh, L. (2012). A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease : Which scale to use? *Neurology*, *78*(13), 998-1006. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824d587f

X. Mao, M. Tianhao Ou, S.S. Karuppagounder et al. (2016). *Pathological α-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3 », Science, vol. 353, no 6307*.

Xie, C.-L., Chen, J., Wang, X.-D., Pan, J.-L., Zhou, Y., Lin, S.-Y., Xue, X.-D., & Wang, W.-W. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease : A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurological Sciences*, *36*(10), 1751-1761. https://doi.org/10.1007/s10072-015-2345-4

Yapici Eser, H., Bora, H. A., & Kuruoğlu, A. (2017). Depression and Parkinson disease : Prevalence, temporal relationship, and determinants. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *47*(2), 499-503. https://doi.org/10.3906/sag-1603-101

Zhuo, C., Xue, R., Luo, L., Ji, F., Tian, H., Qu, H., Lin, X., Jiang, R., & Tao, R. (2017). Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease : A network meta-analysis. *Medicine*, *96*(22), e6698. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006698

Zipp, F., Baas, H., & Fischer, P. A. (1993). Lamotrigine—Antiparkinsonian activity by blockade of glutamate release? *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section*, *5*(1), 67-75.

Zipp, F., Bürklin, F., Stecker, K., Baas, H., & Fischer, P. A. (1995). Lamotrigine in Parkinson's disease—A double blind study. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section*, *10*(2-3), 199-206.

IX. Annexes

A. 15-item Geriatric Depression Scale (GDS 15)

9 septembre 2000

ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (Version courte)

NOM : *(étiquette patient)* **Prénom :** **Date :**

1 - Etes-vous globalement satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre d'activités ?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie soit vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Etes-vous en général de bonne humeur ?	oui	non*
6 - Craignez-vous qu'un malheur soit sur le point de vous arriver ?	oui*	non
7 – Etes-vous heureux(se) de vivre actuellement ?	oui	non*
8 - Avez-vous l'impression de n'être plus bon(ne) à rien ?	oui*	non
9 - Préférez-vous rester à la maison plutôt que de sortir et faire des choses nouvelles ?	oui*	non
10 - Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens ?	oui*	non
11 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
12 - La vie que vous menez actuellement vous semble-t-elle plutôt inutile ?	oui*	non
13 - Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non*
14 – Désespérez-vous de votre situation présente ?	oui*	non
15 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre, que les autres ont plus de chance que vous ?	oui*	non

Chaque réponse marquée * vaut un point.

Score 0 à 5 : normal
Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression
Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression

Source : Jérôme A. Yesavage, MD. Syllabus Gériatrique. IPSEN. American Geriatrics society. Societé Française de Gérontologie. 2701713/02.99. p 412.

Département de Gérontologie – Hôpital NORD – CEBAZAT – CHU CLERMONT-FERRAND.

B. 30-item Geriatric Depression Scale (GDS 30)

Geriatric Depression Scale (GDS 30 items)

- L'échelle reconnue de l'évaluation de l'humeur en gériatrie est la *Geriatric Depression Scale* (GDS)
- Référence : *Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatric Res 1983; 17: 37-49*
- Elle comporte 30 items. Par la suite, deux autres échelles simplifiées ont été employées, la short-GDS (15 items) et la mini-GDS (4 items) qui est la plus souvent utilisée en situation de dépistage.

Items		
1. Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	Oui	Non*
2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	Oui*	Non
3. Avez-vous l'impression que votre vie est vide?	Oui*	Non
4. Vous ennuyez-vous souvent?	Oui*	Non
5. Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	Oui	Non*
6. Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	Oui*	Non
7. Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	Oui	Non*
8. Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	Oui*	Non
9. Etes-vous heureux(se) la plupart du temps	Oui	Non*
10. Avez-vous souvent besoin d'aide?	Oui*	Non
11. Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	Oui*	Non
12. Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir	Oui*	Non
13. L'avenir vous inquiète-t-il?	Oui*	Non
14. Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	Oui*	Non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	Oui	Non*
16. Avez-vous souvent le cafard?	Oui*	Non
17. Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	Oui*	Non
18. Ressassez-vous beaucoup le passé?	Oui*	Non
19. Trouvez-vous que la vie est passionnante?	Oui	Non*
20. Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	Oui*	Non
21. Avez-vous beaucoup d'énergie?	Oui	Non*
22. Désespérez-vous de votre situation présente?	Oui*	Non
23. Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la votre	Oui*	Non
24. Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	Oui*	Non
25. Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?	Oui*	Non
26. Avez-vous du mal à vous concentrer?	Oui*	Non
27. Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	Oui	Non*
28. Refusez-vous souvent les activités proposées?	Oui*	Non
29. Vous est-il facile de prendre des décisions?	Oui	Non*
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	Oui	Non*
Score total		

Pour chaque réponse comprenant *, il faut compter 1 point. Le score varie entre 0 et 30. Un score de 0 à 9 est considéré comme normal, de 10 à 19 comme une situation de dépression modérée, de 20 à 30 comme une dépression sévère.

C. Beck Depression Inventory

INVENTAIRE DE BECK POUR LA DÉPRESSION

Nom : _____ Date : _____ Résultat : _____

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases. Pour chacun des groupes :

1. Lisez attentivement toutes les phrases.
2. Placez un «X» dans la parenthèse à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine et dans le moment présent.
3. Si plusieurs phrases vous conviennent, placez un «X» à chacune.

1.	0 ( )	Je ne me sens pas triste.
	1 ( )	Je me sens morose ou triste.
	2 ( )	Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb.
	2 ( )	Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal.
	3 ( )	Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter.
2.	0 ( )	Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur.
	1 ( )	Je me sens découragé(e) à propos du futur.
	2 ( )	Je sens que je n'ai rien à attendre du futur.
	2 ( )	Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés.
	3 ( )	Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer
3.	0 ( )	Je ne sens pas que je suis un échec.
	1 ( )	Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens.
	2 ( )	Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque.
	2 ( )	Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs.
	3 ( )	Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme).
4.	0 ( )	Je ne suis pas particulièrement mécontent(e).
	1 ( )	Je me sens «tanné(e)» la plupart du temps.
	2 ( )	Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant.
	2 ( )	Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit.
	3 ( )	Je suis mécontent(e) de tout.
5.	0 ( )	Je ne me sens pas particulièrement coupable.
	1 ( )	Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne.
	1 ( )	Je me sens plutôt coupable.
	2 ( )	Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps.
	3 ( )	Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne.
6.	0 ( )	Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).
	1 ( )	J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver.
	2 ( )	Je sens que je suis ou serai puni(e).
	3 ( )	Je sens que je mérite d'être puni(e)
	3 ( )	Je veux être puni(e).
7.	0 ( )	Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.
	1 ( )	je suis déçu(e) de moi-même.
	1 ( )	Je ne m'aime pas.
	2 ( )	Je suis dégoûté(e) de moi-même.
	3 ( )	Je me hais.
8.	0 ( )	Je ne sens pas que je suis pire que les autres.
	1 ( )	Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs.
	2 ( )	Je me blâme pour mes fautes.
	3 ( )	Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal.
9.	0 ( )	Je n'ai aucune idée de me faire du mal.
	1 ( )	J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution.
	2 ( )	Je sens que je serais mieux mort(e).
	2 ( )	Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e).
	3 ( )	J'ai des plans définis pour un acte suicidaire.
	3 ( )	Je me tuerais si je le pouvais.
10.	0 ( )	Je ne pleure pas plus que d'habitude.
	1 ( )	Je pleure plus maintenant qu'auparavant.
	2 ( )	Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter.
	3 ( )	Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux.
11.	0 ( )	Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude.
	1 ( )	Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire
	2 ( )	Je me sens irrité(e) tout le temps.
	3 ( )	Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement.
12.	0 ( )	Je n'ai pas perdu intérêt aux autres.
	1 ( )	Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant.
	2 ( )	J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux.
	3 ( )	J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout.
13.	0 ( )	Je prends des décisions aussi bien que d'habitude.
	1 ( )	J'essaie de remettre à plus tard mes décisions.
	2 ( )	J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions.
	3 ( )	Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout.
14.	0 ( )	Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant.
	1 ( )	Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait.
	2 ( )	Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait.
	3 ( )	Je me sens laid(e) et répugnant(e).
15.	0 ( )	Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant.
	1 ( )	J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose.
	1 ( )	Je ne travaille pas aussi bien qu'avant.
	2 ( )	J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit.
	3 ( )	Je ne peux faire aucun travail.
16.	0 ( )	Je peux dormir aussi bien que d'habitude.
	1 ( )	Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude.
	2 ( )	Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir.
	3 ( )	Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures.
17.	0 ( )	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
	1 ( )	Je me fatigue plus facilement qu'avant.
	2 ( )	Je me fatigue à faire quoi que ce soit.
	3 ( )	Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
18.	0 ( )	Mon appétit est aussi bon que d'habitude.
	1 ( )	Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude.
	2 ( )	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.
	3 ( )	Je n'ai plus d'appétit du tout.
19.	0 ( )	Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu dernièrement).
	1 ( )	J'ai perdu plus de 5 livres.
	2 ( )	J'ai perdu plus de 10 livres.
	3 ( )	J'ai perdu plus de 15 livres.
20.	0 ( )	Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude.
	1 ( )	Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation.
	2 ( )	Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose.
	3 ( )	Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens.
21.	0 ( )	Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
	1 ( )	Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant.
	2 ( )	Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant.
	3 ( )	J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe.

D. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0 =Pas de tristesse.
2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
6 =Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0 = Dort comme d'habitude.
2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0 = Appétit normal ou augmenté.
2 = Appétit légèrement réduit.
4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

http://www.sommeil-mg.net (copyleft)

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0 = Pas de difficultés à se concentrer.
2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
2 = Difficultés à commencer des activités.
4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotion adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0 = Pas de pensées pessimistes.
2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostique de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

E. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

L'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement.

Elle est composite et est en réalité organisée en six sections utilisables séparément.

La réponse à tous les items de l'échelle demande théoriquement 15 à 25 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'examinateur.

Cette échelle comporte 6 sections:
Section I : état mental, comportemental et thymique (4 items)
Section II : activités de la vie quotidienne (13 items)
Section III, analytique : examen moteur (14 items)
Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items)
Section V : stade de Hoehn et Yahr
Section VI : échelle de qualité de vie de Schwab et England.

En pratique, l'UPDRS peut être réalisée annuellement, dans sa totalité ou comporter au minimum l'analyse motrice (UPDRS III), le stade de Hoehn et Yahr (UPDRS V) et les activités de la vie quotidienne (UPDRS II). À chaque consultation, l'objectif est néanmoins que l'UPDRS III soit réalisée de façon systématique.

La section III de l'échelle UPDRS (UPDRS III) est la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson. Elle sert surtout de mesure pour quantifier la progression de la maladie mais elle est également adaptée à l'évaluation de la sensibilité à la L-dopa.

Une amélioration de plus de 30% de l'UPDRS III est considérée comme cliniquement significative.

Plusieurs situations peuvent se présenter :
a) Le malade a une maladie de Parkinson débutante : l'UPDRS III permet d'évaluer l'état initial du malade. L'échelle sera ensuite évaluée régulièrement au fil des mois et des années qui suivront pour mesurer l'évolution des symptômes et adapter le traitement.
b) Le malade présente un syndrome parkinsonien qui pose le problème de son étiologie.
c) Le malade présente des fluctuations motrices et des dyskinésies provoqués par une traitement chronique à la l-dopa, qui posent des problèmes d'adaptation thérapeutique.
L'UPRDS III permet de connaître le délai d'action et la durée d'action de la dose de l-dopa, et les différents types de dyskinésies (diphasiques ou de début et fin de dose ; monophasiques ou de milieu de dose).

La passation peut se faire en 5 à 10 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'observateur.

Notation

L'UPDRS III comporte 14 items côtés en 5 points, allant de 0 point (normal) à 4 points (perturbation maximale). La cotation peut être effectuée en période « off » (période de faible mobilité), et en période « on » (période de forte mobilité, accompagnée parfois de dyskinésies).

La motricité axiale aussi bien que la motricité segmentaire sont évaluées. Les signes cardinaux que sont le tremblement, l'akinésie, la rigidité mais également les troubles de la marche sont tous explorés par cette échelle.

Certains items (amimie faciale, parole, tremblement d'action, bradykinésie corporelle totale) sont plus délicats à coter.

Concernant l'akinésie, celle-ci comprend différentes composantes à savoir l'akinésie vraie (défaut d'initiation du mouvement), la bradykinésie (lenteur d'exécution du mouvement) et l'hypokinésie (diminution d'amplitude du mouvement).

L'item « bradykinésie » est difficile à évaluer car sa définition est très subjective. De plus il ne distingue pas la partie haute de la partie basse du corps.

L'item « marche » est également coté de façon trop globale alors que sa sémiologie est très complexe, faisant intervenir de nombreux facteurs comme la vitesse, la longueur et la symétrie du pas, la cadence, la festination, la décomposition du demi-tour...

La rigidité doit être recherchée par la mobilisation passive des articulations distales (poignets, chevilles). Lorsque cette rigidité est très modérée ou absente, on doit la sensibiliser grâce à la manœuvre de Froment.

L'akinésie des membres supérieurs est mesurée soit sur un côté puis l'autre (par ex. tapotement des doigts; ouverture-fermeture des mains), soit de façon simultanée sur les deux côtés en même temps (par ex. l'exercice des marionnettes), le but étant de mesurer l'akinésie sur les gestes bi-manuels. L'akinésie aux membres inférieurs est par contre mesurée à la racine des membres. Pour tous les items d'akinésie segmentaire, il est indispensable de dire au patient qu'il doit d'abord essayer de réaliser correctement le mouvement demandé puis, s'il en est capable, de l'accélérer. L'item du « lever de chaise » doit réellement faire intervenir une chaise dont l'assise est rigide, à 45 cm du sol, et non pas un fauteuil dont l'assise beaucoup plus molle risquerait de fausser la cotation.

L'item « stabilité posturale » doit faire intervenir un tirage appuyé vers l'arrière mais celui-ci doit impérativement être bref. Dans le cas contraire, on ne fait que tirer le patient vers l'arrière et par conséquent, cela ne teste plus les réflexes posturaux.

L'échelle

1. Parole
0 point = Normale
1 point = Légère partie d'expression de la diction et/ou du volume vocal
2 points = Voix monotone, bredouillée mais compréhensible : altération modérée
3 points = Altération marquée, difficile à comprendre
4 points = Incompréhensible

2 Expression faciale
0 = Normale
1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
3 = Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes

4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres supérieures (0.6 cm ou plus)

3. Tremblement de repos
0 = Absent
1 = Léger et rarement présent
2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps
4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

4. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains
0 = Absent
1 = Léger : présent lors de l'action
2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action
3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action
4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

5. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)
0 = Absente
1 = Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation
2 = Légère à modérée
3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément
4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

6. Tapotement des doigts (le malade fait des mouvements rapides et de larges amplitudes du pouce sur l'index, chaque main séparément)
0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement o arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

7. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)
0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente en début de mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

8. Mouvements alternatifs rapides des mains (mouvements de prosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)
0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement. Peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente en début de mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

9. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant toute la jambe. L'amplitude doit être d'environ 7.5 cm en position assise)
0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement. Peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

10. Se lever d'une chaise (le patient essaie de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)
0 = Normal
1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai
2 = Se pousse sur les bras du siège
3 = Tend à tomber en arrière et peut essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide
4 = Incapable de se lever sans aide

11. Posture
0 = Normalement droite
1 = Pas tout à fait droite : posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée
2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté
3 = Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté
4 = Flexion marquée avec posture très anormale

12. Démarche
0 = Normale
1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire des petits pas, mais sans festination ni propulsion
2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide : peut avoir un peu de festination ou des petits pas ou une propulsion
3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide
4 = Ne peut pas marcher du tout, même avec aide

13 Stabilité posturale (réponse à un déplacement ultérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)
0 = Normal
1 = Rétropulsion mais rétablit l'équilibre sans aide
2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examinateur
3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément
4 = Incapable de se tenir debout sans aide

14. Bradykinésie corporelle et hypokinésie(combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)
0 = Aucune
1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude
2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude
3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement
4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

RECAPITULATIF DES SCORES ON ET OFF PAR ITEM

1. Parole
(score ON; score OFF)

2. Mimique
MSD (score ON; score OFF)
MSG (score ON; score OFF)

3. Tremblement de repos
Face (score ON; score OFF)
Membre inférieur droit (score ON; score OFF)
Membre inférieur gauche (score ON; score OFF)
Membre supérieur droit (score ON; score OFF)
Membre supérieur gauche (score ON; score OFF)

4. Tremblement de posture
Membre supérieur droit (score ON; score OFF)
Membre supérieur gauche (score ON; score OFF)

5. Rigidité
Cou (score ON; score OFF)
Membre inférieur droit (score ON; score OFF)
Membre inférieur gauche (score ON; score OFF)

6. Doigts
Droit (score ON; score OFF)
Gauche (score ON; score OFF)

7. Mains
Droit (score ON; score OFF)
Gauche (score ON; score OFF)

8. Marionnettes
Gauche (score ON; score OFF)
Droit (score ON; score OFF)

9. Pieds
Droit (score ON; score OFF)
Gauche (score ON; score OFF)

10. Lever
(score ON; score OFF)

11. Posture
(score ON; score OFF)

12. Marche
(score ON; score OFF)

13. Stabilité
(score ON; score OFF)

14. Akinésie
(score ON; score OFF)

TOTAL (score ON; score OFF)

Source : http://www.neuromedia.ca/fr/sante/tests36.asp

F. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON

HAMD-21

Traduction française révisée par J.D. GUELFI



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ___ AGE: ___ DATE: _____

EXAMINATEUR: _____

INSTRUCTIONS

Pour chacun des 21 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante

---

1 Humeur dépressive : ☐

(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

0. Absent.

1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.

4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

---

2 Sentiments de culpabilité : ☐

0. Absent.

1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un

préjudice à des gens.

2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.

3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

---

3 Suicide : ☐

0. Absent.

1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3. Idées ou geste de suicide.

4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

---

4 Insomnie du début de la nuit : ☐

0. Pas de difficulté à s'endormir.

1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.

2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

---

5 Insomnie du milieu de la nuit : ☐

0. Pas de difficulté.

1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.

2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

6 Insomnie du matin :

0. Pas de difficulté.

1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

7 Travail et activités :

0. Pas de difficulté.

1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).

3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).

4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8 Ralentissement :

(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice).

0. Langage et pensée normaux.

1. Léger ralentissement à l'entretien.

2. Ralentissement manifeste à l'entretien.

3. Entretien difficile.

4. Stupeur.

---

9 Agitation : ☐

0. Aucune.

1. Crispations, secousses musculaires.

2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4. Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

---

10 Anxiété psychique : ☐

0. Aucun trouble.

1. Tension subjective et irritabilité.

2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

---

11 Anxiété somatique : ☐

Concomitants physiques de l'anxiété tels que :
Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations),
Cardiovasculaires (palpitations, céphalées),
Respiratoires (hyperventilation, soupirs),
Pollakiurie
Transpiration

0. Absente.

1. Discrète.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

---

12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux : ☐

0. Aucun.

1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.

2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

---

13 Symptômes somatiques généraux : ☐

0. Aucun.

1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.

2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

---

14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels. ☐

0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.

---

15 Hypocondrie : ☐

0. Absente.

1. Attention concentrée sur son propre corps.

2. Préoccupations sur sa santé.

3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.

4. Idées délirantes hypochondriques.

---

16 Perte de poids : (coter soit A, soit B) ☐

A. (D'après les dires du malade).

0. Pas de perte de poids.

1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.

1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.

2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

---

17 Prise de conscience : ☐

0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, ect.

2. Nie qu'il est malade.

Total des 17 premiers items ☐☐

---

18 Variations dans la journée : ☐

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il N'Y A PAS de variations diurnes, indiquer : aucune.

☐Aucune ; ☐Plus marqués le matin ; ☐Plus marqués l'après-midi.

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation.
Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

Inscrire dans la case la note de l'item 18 B.

---

19 Dépersonnalisation et déréalisation : ☐
(par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation).

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

---

20 Symptômes délirants : (persécutifs) ☐
0. Aucun.

1. Soupçonneux.

2. Idées de référence.

3. Idées délirantes de référence et de persécution.

21Symptômes obsessionnels et compulsionnels : ☐

0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.

retour

G. Critères diagnostiques (DSM 5 et CIM-10)

Cotation CIM-10 :

G20 - Maladie de Parkinson Comprend :

- Hémiparkinsonisme
- Paralysie agitante
- Syndrome parkinsonien ou maladie de Parkinson :
  - SAI
  - Idiopathique
  - primitif(ve)

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé CIM-10 (F-32)

a. Critères généraux (obligatoires)

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.B.

Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.C.

Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins 4 symptômes * :

(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

(2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

(3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.

(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).

(6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.

(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.* : le diagnostic d'épisode dépressif est porté en présence d'au moins 4 symptômes (2 symptômes de la liste B et au moins 2 symptômes de la liste C ; ou 3 symptômes de la liste B et au moins 1 symptôme de la liste C).

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10, adaptés par Boyer et al., 1999 et repris dans les recommandations Anaes, 2002 et HAS, 2007

DSM-5 : critères d'un épisode dépressif caractérisé :

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

(2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

B. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un

EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

C. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DUMONT ADRIEN

TITRE DE LA THESE **:**
Revue de la littérature
Prise en charge de l'état dépressif dans la maladie de Parkinson : mise au point

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

INTRODUCTION : La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative idiopathique s'exprimant par des symptômes moteur et non moteur. Certains de ces symptômes peuvent masquer un état dépressif concomitant. La prise en charge de l'épisode dépressif chez le patient parkinsonien reste insuffisamment étudiée avec des données contradictoires et reposant sur des niveaux de preuve limités.
OBJECTIF : Proposer une revue de la littérature sur la prise en charge de la dépression chez les patients parkinsoniens en détaillant les outils diagnostiques et les thérapeutiques
METHODE : Revue de la littérature s'appuyant sur la base de données PubMed de 1993 à 2019 concernant : la maladie de Parkinson, la dépression, les symptômes confondants, les échelles d'évaluation et les traitements.
RESULTATS : La revue s'appuie sur 50 études. La MADRS et la GDS-15 seraient des outils diagnostiques pertinents. Les ISRS peuvent être préconisés en première ligne de traitement et les IRSNa en deuxième ligne mais ces derniers doivent être utilisés plus prudemment. Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas à privilégier en première ligne à cause de leur effets anticholinergiques. En cas de résistance aux traitements antidépresseurs, de récurrence dépressive ou de rémission partielle, une potentialisation du traitement antidépresseur par lamotrigine peut être envisagée.
CONCLUSION : Certains outils peuvent faciliter le diagnostic d'un épisode dépressif concomitant à la maladie de Parkinson. Certains traitements seraient pertinents en présence de ces deux pathologies. D'autres études sont nécessaires afin d'étayer les données diagnostiques et thérapeutiques.

MOTS CLES :
Maladie de Parkinson ; Dépression ; Traitements ; Echelles d'évaluation ; Symptômes confondants

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **:**
A review
Management of depression in Parkinson's disease: an update

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :
INTRODUCTION : Parkinson's disease is an idiopathic neurodegenerative disease expressed by motor and non-motor symptoms. Some of these symptoms can mask a concomitant depressive state. The management of the depressive episode in the parkinsonian patient remains insufficiently studied with contradictory data and based on limited levels of evidence.
OBJECTIVE : To propose a review of the literature on the management for depression in Parkinson's patients, detailing diagnostic and therapeutic tools.
METHOD : Literature review based on the PubMed database from 1993 to 2019 concerning : Parkinson's disease, depression, confounding symptoms, rating scales and treatments.
RESULTS : The review is based on 50 studies. MADRS and GDS-15 can be relevant diagnostic tools. SSRIs can be recommended as the first line of treatment. IRSNa can be the second line, but must be used more carefully. Tricyclic antidepressants are not favored on the front line because of their anticholinergic effects. In case of resistance to antidepressant treatments, recurrent depression or partial remission, potentiation of antidepressant treatment with lamotrigine may be considered.
CONCLUSION : Certain tools can facilitate the diagnosis of a depressive episode concomitant with Parkinson's disease. Certain treatments are relevant in the presence of these two pathologies. More studies are needed to support the diagnostic and therapeutic data.

KEY WORDS :
Parkinson's disease ; Depression; Treatments; Scales; Confounding symptoms