

## Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson

Louise Mallet, Édith Allard

### Résumé :

**Objectif :** Le présent article vise à revoir la documentation scientifique concernant le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson.

**Méthodologie :** Une revue de la littérature a été effectuée au moyen d'une recherche dans Medline avec les mots clés suivants : maladie de Parkinson, dépression, antidépresseurs, traitement et désordres psychiatriques.

**Résumé :** La maladie de Parkinson est souvent accompagnée de dépression. L'étiologie de la dépression n'est pas encore très bien élucidée. Certains symptômes de la dépression se superposent à ceux de la maladie de Parkinson, rendant souvent difficile le diagnostic. L'approche du traitement de la dépression nécessite un traitement pharmacologique; la psychothérapie et la sismothérapie pourraient être également utilisées. Cependant, peu d'études randomisées ont été effectuées avec les antidépresseurs pour le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson.

**Conclusion :** La dépression dans la maladie de Parkinson demeure une condition sévère nécessitant une thérapie adaptée à chaque patient. Des études contrôlées sont nécessaires pour déterminer le traitement de première intention chez les parkinsoniens souffrant de dépression.

**Mots clés :** Maladie de Parkinson, dépression, antidépresseurs, traitement et désordres psychiatriques.

### Introduction

Les signes et symptômes moteurs de la maladie de Parkinson se caractérisent principalement par des tremblements, de la rigidité, de la bradykinésie ou de l'akinésie et des troubles posturaux. D'autres problèmes non moteurs importants nuisant à la qualité de vie du patient sont également associés à cette maladie, notamment la dépression, l'anxiété, la démence, les hallucinations, l'incontinence urinaire, les troubles

sexuels, la constipation, la dysphagie, la séborrhée, l'hypersialorrhée et l'hypotension orthostatique<sup>1</sup>.

Les troubles de l'humeur sont reconnus comme partie intégrante de la maladie de Parkinson. La dépression représente un problème souvent non diagnostiqué chez les patients atteints de cette maladie<sup>2,5</sup>. La prévalence, les caractéristiques, le profil évolutif, la réponse aux traitements et les mécanismes neurobiologiques de la dépression font l'objet de nombreuses controverses.

Plusieurs hypothèses ont été élaborées pour tenter d'expliquer l'apparition des symptômes dépressifs. L'impact de la dépression dans la maladie de Parkinson est non négligeable. En effet, plusieurs conséquences néfastes au niveau de la qualité de vie et des activités de la vie quotidienne sont observées chez ces patients. Le présent article revisite la documentation scientifique du traitement de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson.

### Épidémiologie

Les critères diagnostiques de la dépression dans la maladie de Parkinson n'étant pas clairement définis, il est difficile d'en estimer l'incidence et la prévalence. Il n'existe pas d'échelles standardisées pour évaluer les symptômes dépressifs chez les parkinsoniens. Dans les études, les échelles de dépression de Hamilton ou de Beck sont souvent utilisées; cependant, ces échelles n'ont pas été validées chez les parkinsoniens dépressifs<sup>6</sup>.

Notons que de nombreux symptômes sont communs aux deux pathologies. Le diagnostic de la dépression repose sur des modifications de l'humeur mais aussi sur

*Louise Mallet, Pharm.D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne à l'unité de gériatrie active du Centre universitaire de santé McGill.*

*Édith Allard, B.Pharm., est pharmacienne à la pharmacie Josée Marion à Notre-Dame-des-Prairies.*

Chez Pfizer, nous nous employons à faire  
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie  
www.pfizer.ca

de nombreux signes et symptômes tels que le ralentissement moteur, les troubles du sommeil et ceux de l'appétit<sup>7</sup>. Ces manifestations cliniques peuvent être aussi notées chez le patient parkinsonien sans qu'il soit déprimé<sup>8</sup>.

Selon les différentes études, l'incidence de la dépression chez les patients parkinsoniens varie entre 4 % et 75 %<sup>9,10</sup>. Les études de prévalence rapportent des chiffres de l'ordre de 40 % à 50 %<sup>8</sup>. Certains auteurs décrivent une distribution bimodale : environ 40 % des patients auraient un épisode de dépression au début de la maladie, c'est-à-dire au stade I selon l'échelle de Hoehn et Yar<sup>11</sup> (tableau I), et environ 50 % à 70 % au stade IV, stade avancé de la maladie<sup>12</sup>.

**Tableau I : Échelle de Hoehn et Yar**

Stade	Manifestations cliniques
I	Atteinte unilatérale. Tremblements unilatéraux et incoordination des mouvements de la main.
II	Atteinte bilatérale sans troubles posturaux. Tremblements et ralentissement bilatéral des mouvements. Fatigue, difficulté dans la coordination des mouvements.
III	Atteinte bilatérale avec déséquilibre modéré. Tremblements, rigidité et bradykinésie importants. Festination, rétropulsion.
IV	Atteinte bilatérale avec instabilité posturale; le patient a besoin d'une aide importante. Chutes, fractures.
V	Maladie sévère et très évoluée; le patient est confiné au lit et au fauteuil. Dépendance totale.

## Étiologie

Trois hypothèses ont été énoncées dans l'étiologie de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson : 1) la dépression est associée au stress psychologique à la suite du diagnostic; 2) la dépression est associée aux médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson; ou 3) la dépression est associée à des changements neurobiologiques<sup>4,5,13,14</sup>.

La première théorie propose une réaction dépressive à la suite du diagnostic de la maladie de Parkinson, maladie chronique et débilitante. Le fait de devoir vivre avec une maladie chronique dégénérative serait un facteur de risque. La prévalence de dépression chez les patients souffrant de maladies chroniques telles que le diabète ou l'arthrite est cependant plus faible que dans la maladie de Parkinson<sup>15,16</sup>.

Certains auteurs considèrent la dépression comme un signe de la maladie de Parkinson; en effet, une dépression majeure précède souvent le diagnostic de la maladie de Parkinson. Cummings a démontré que dans 5 % des cas la dépression précède les premiers symptômes de la maladie de Parkinson<sup>17</sup>, tandis qu'Anguenot et collaborateurs rapportaient des chiffres de l'ordre de 10,4 %<sup>18</sup>.

Selon une étude effectuée par Schuurman et collaborateurs<sup>19</sup>, les personnes avec des antécédents de

dépression seraient plus exposées au risque de développer par la suite la maladie de Parkinson. Ce risque serait environ trois fois plus élevé pour les patients dépressifs que pour les patients non dépressifs.

La deuxième hypothèse d'une dépression induite par les antiparkinsonniens est peu documentée. Les agonistes dopaminergiques ont été associés à l'agitation, à un *delirium* et à d'autres symptômes psychiatriques chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. L'amantadine et la lévodopa amélioreraient l'humeur dans la maladie de Parkinson; cependant, les données pour appuyer cette hypothèse sont faibles<sup>8</sup>. Néanmoins, des études récentes mentionnent que le pramipexole a été étudié dans le traitement de la dépression chez des patients non parkinsoniens et des patients parkinsoniens<sup>20,21</sup>.

Enfin, la troisième hypothèse mentionne que la maladie de Parkinson serait associée à des changements neurobiologiques. Plusieurs recherches ont été effectuées au cours des dernières années pour mettre en évidence cette hypothèse. Des auteurs suggèrent qu'une réduction cellulaire au niveau du nucléi associé au système limbique, de même qu'une diminution des concentrations de sérotonine, de dopamine et de noradrénaline dans cette région, pourraient contribuer à l'apparition des symptômes dépressifs<sup>22-24</sup>. Des études utilisant la tomographie par émission de positons ont démontré une diminution du métabolisme et du flux sanguin dans le cortex frontal, où la plupart des fibres projettent vers le système limbique<sup>25</sup>.

## Présentation clinique

La symptomatologie de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson est différente de celle observée dans les autres populations<sup>26</sup>. De nombreux symptômes comme le ralentissement moteur, les troubles du sommeil, le réveil matinal précoce et la fatigue sont communs à la maladie de Parkinson et à la dépression. Certains patients déprimés peuvent présenter une agitation motrice qu'il est difficile de distinguer de l'akathésie parkinsonienne. Les tremblements peuvent être associés à l'anxiété<sup>27</sup>. Cependant, il faut noter qu'il ne s'agit pas du même type de tremblement; le tremblement de la maladie de Parkinson est un tremblement de repos alors que celui associé à l'anxiété est plutôt de type postural.

Les changements au niveau cognitif en l'absence de dépression peuvent contribuer à une diminution d'énergie et à un retrait social. Un faciès inexpressif peut parfois être interprété par la famille et les amis comme un manque d'intérêt, alors qu'il s'agit d'une manifestation des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson<sup>11</sup>.

Ce chevauchement entre les symptômes de la dépression et de la maladie de Parkinson peut compliquer le diagnostic de la dépression<sup>28</sup>. Ainsi, afin de mieux cibler les patients souffrant réellement de dépression, il est important de porter une attention

particulière aux symptômes qui ne sont pas communs aux deux maladies. Les sensations de culpabilité ou d'échec, les pensées d'autodestruction, l'attitude négative et les tentatives de suicide sont moins présentes chez les parkinsoniens déprimés<sup>4</sup>.

Anguenot et collaborateurs<sup>18</sup> ont tenté de préciser les symptômes de la dépression parkinsonienne qui doivent être reconnus. Dans cette étude, il apparaît que « l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue », « la perte d'espoir pour l'avenir », « l'impression de ne pas être à la hauteur, de ne rien faire de bien », « la baisse d'énergie », « la tristesse matinale » ne sont jamais mentionnées par les parkinsoniens non dépressifs. Les auteurs précisent deux formes cliniques de dépression associée à la maladie de Parkinson. Dans la première forme, les manifestations somatiques seraient présentes, soit les troubles du sommeil, la fatigue matinale avec une absence d'espoir pour l'avenir et une perte de confiance en soi. Dans la deuxième forme, on retrouve peu de symptômes somatiques alors que l'apathie et le ralentissement sont fréquents<sup>18</sup> (tableau II).

**Tableau II : Symptômes dépressifs observés chez les parkinsoniens**

- Troubles du sommeil
- Fatigue matinale
- Absence d'espoir pour l'avenir
- Perte de confiance en soi
- Ralentissement
- Apathie

### Approche de traitement

Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson requiert une approche psychosociale et pharmacologique. Au niveau psychosocial, le patient doit être suivi en psychothérapie, en particulier à la suite de l'annonce du diagnostic<sup>4,5,12</sup>. Une diminution du stress et des exercices quotidiens sont des mesures pouvant améliorer l'état psychologique et physique du patient<sup>29</sup>. Ces mesures non pharmacologiques sont donc à encourager chez les patients parkinsoniens.

De même, puisque la dépression implique également des modifications au niveau des neurotransmetteurs, les parkinsoniens déprimés devraient recevoir un traitement médicamenteux. Une étude a évalué les classes d'antidépresseurs utilisées dans la dépression des parkinsoniens<sup>30</sup>. Dans cette étude, les auteurs rapportent que seulement 26 % des patients recevaient un traitement pour la dépression. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient utilisés chez 51 % des patients, les antidépresseurs tricycliques chez 41 % des patients et les autres antidépresseurs chez 8 % des patients. Cependant, 43 % des répondants ont soulevé la question suivante : « Est-ce que les ISRS peuvent entraîner une détérioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson? »<sup>30</sup>

### Traitement pharmacologique

Il existe peu d'études contrôlées sur l'utilisation des antidépresseurs dans la maladie de Parkinson (voir tableau III). Les quelques études disponibles portent sur un nombre limité de patients. De plus, la méthodologie de la plupart de ces études est souvent peu rigoureuse, de sorte que les échelles utilisées pour évaluer les symptômes de dépression ou les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson ne sont pas standardisées. Les critères d'évaluation varient d'une étude à l'autre et les résultats sont difficiles à interpréter. Leur extrapolation à une pratique clinique demeure limitée<sup>31-33</sup>.

#### Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés depuis 40 ans dans le traitement de la dépression. Ils agissent en bloquant la recapture présynaptique de la norépinéphrine et de la sérotonine. Ils bloquent également les récepteurs muscariniques et les récepteurs de l'histamine, ce qui explique leurs effets indésirables<sup>34</sup>.

Seulement quelques études contrôlées ont été répertoriées avec les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson<sup>35-37</sup>. Strang et collaborateurs ont effectué en 1965 une étude contrôlée contre placebo chez 70 patients pour évaluer l'effet de l'imipramine sur la dépression et les symptômes associés à la maladie de Parkinson. Les patients de plus de 55 ans ont reçu entre 30 et 75 mg d'imipramine durant la période de l'étude tandis que ceux entre 40 et 55 ans ont reçu une dose de 50 à 100 mg. Cinq patients avaient des antécédents d'encéphalite, 10 patients avaient souffert d'une maladie vasculaire et, pour les autres patients, les causes du parkinsonisme n'étaient pas mentionnées. Les auteurs ont noté une amélioration des symptômes de la dépression chez 53 % des patients sous imipramine, de même qu'une amélioration de la rigidité, des tremblements et de l'akinésie. Notons que 32 patients ont abandonné l'étude et qu'il est difficile d'interpréter les résultats de cette étude puisque plusieurs informations sont manquantes<sup>35</sup>.

En 1969, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée contre placebo a été réalisée pour comparer la désipramine à un placebo chez 39 patients parkinsoniens<sup>36</sup>. Un patient avait un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique, 6 patients avaient des antécédents d'encéphalite et, chez 32 patients, l'étiologie de la maladie de Parkinson était inconnue. La moyenne d'âge des patients était de 57 ans. Le stade de la maladie, les médicaments pris de façon concomitante ainsi que les échelles utilisées pour évaluer la dépression n'étaient pas spécifiés dans l'étude. La dose de départ de la désipramine était de 25 mg et augmentait de 25 mg par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 100 mg. Les auteurs rapportent que la désipramine avait un effet positif sur les symptômes de la dépression, soit une amélioration chez 45 % des patients sous désipramine

**Tableau III : Résumé des études contrôlées des antidépresseurs**

Référence	Nombre de patients	Moyenne d'âge	Antidépresseur et posologie	Durée du traitement	Échelle d'évaluation	Résultats	Abandon %
Andersen <sup>37</sup>	22	59	Nortriptyline 100 mg	4 mois	Échelle d'Anderson	Amélioration clinique (p < 0,001)	14 %
Strang <sup>35</sup>	70	40	Imipramine > 55 ans 30 à 75 mg < 55 ans 50 à 100 mg	4 mois	Clinique	Amélioration de la dépression chez 53 % des patients sous imipramine	46 %
Laitinen <sup>36</sup>	39	57	Désipramine 100 mg	1 mois	Clinique	Amélioration de 45 % des symptômes pour le groupe désipramine vs 25 % pour le groupe placebo	—
Wermuth <sup>39</sup>	37	64	Citalopram > 65 ans : 10 à 20 mg < 65 ans : 20 à 40 mg	1 an	Échelle de dépression de Hamilton Échelle de mélancolie UPDRS	Aucune différence entre le groupe citalopram et le groupe placebo	73 %
Leentjens <sup>40</sup>	12	67	Sertraline 50 mg	10 semaines	Échelle de dépression Montgomery-Asberg	Aucune différence entre le groupe sertraline et le groupe placebo	—
Goetz <sup>47</sup>	14	62	Bupropion 450 mg/jour	2 mois	Échelle d'impression globale	Amélioration observée chez 5 patients (aucune donnée statistique rapportée)	—

comparativement à 25 % pour le groupe placebo. La désipramine a également amélioré les symptômes moteurs du parkinsonisme, soit la rigidité et les tremblements. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été la sudation, la sécheresse de la bouche, les nausées et les vertiges. Notons que les statistiques utilisées dans cette étude n'étaient pas appropriées et que les échelles d'évaluation de la dépression n'ont pas été spécifiées<sup>36</sup>.

Andersen et collaborateurs<sup>37</sup> ont mené une étude à répartition aléatoire en chassé-croisé comparant la nortriptyline à un placebo chez des patients parkinsoniens souffrant de dépression pendant une période de 16 semaines. Un nombre de 22 patients ont été inclus dans l'étude; cependant, les résultats sont rapportés pour 19 patients seulement. Les patients avaient un âge médian de 59 ans et présentaient la maladie de Parkinson depuis 6,5 ans. Ils prenaient tous de la lévodopa (250 à 3 600 mg) et sept patients étaient également sous anticholinergiques. Les patients ont reçu la nortriptyline de 25 mg à 150 mg ou le placebo pour une période de 8 semaines.

Anderson a utilisé sa propre échelle de dépression dans cette étude. Les patients recevaient un diagnostic de dépression s'ils avaient un résultat de 13 points sur 31 sur cette échelle non validée. Les auteurs mentionnent que la nortriptyline améliorait les symptômes de la dépression par comparaison au placebo (p < 0,001). La nortriptyline n'aggravait pas les symptômes de la maladie de

Parkinson soit la rigidité, l'akinésie, l'instabilité posturale et les tremblements. L'effet secondaire le plus fréquemment observé était l'hypotension orthostatique<sup>21</sup>.

Malgré que ces études aient été effectuées chez de petites cohortes de patients et que les échelles utilisées ne soient pas standardisées, les antidépresseurs tricycliques pourraient s'avérer des agents efficaces dans le traitement de la dépression, surtout chez les jeunes patients souffrant de la maladie de Parkinson. Les effets secondaires à surveiller sont les effets anticholinergiques, la sédation, la présence d'une hypotension orthostatique et les problèmes cardiaques<sup>38</sup>. Les effets anticholinergiques pourraient toutefois s'avérer utiles en présence d'instabilité vésicale ou de tremblements et la sédation, en présence d'une agitation psychomotrice.

L'utilisation en première intention des antidépresseurs tricycliques chez les personnes âgées parkinsoniennes (> 75 ans) souffrant de dépression n'est pas recommandée compte tenu de leurs nombreux effets indésirables au niveau du système nerveux autonome, du système nerveux central et du système cardiovasculaire. Les personnes âgées sont plus à risque de présenter une sécheresse de la bouche, de la constipation, une rétention urinaire, une vision brouillée, de la sédation, de la confusion et de l'hypotension orthostatique. Cependant, lorsqu'un antidépresseur tricyclique s'avère nécessaire, les amines secondaires, soit la nortriptyline ou la désipramine, sont les molécules à privilégier chez

les patients âgés car elles provoquent moins d'effets anticholinergiques et moins d'hypotension orthostatique. De plus, une corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique a été démontrée avec la nortriptyline et la désipramine<sup>38</sup>.

### ***Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)***

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent une autre classe d'antidépresseurs mieux tolérés que les antidépresseurs tricycliques puisqu'ils ont peu d'affinités pour les récepteurs muscariniques, alpha-adrénergiques et histaminiques et, ainsi, causent moins d'effets anticholinergiques, d'hypotension orthostatique et de sédation<sup>34,38</sup>.

Wermuth a mené une étude à répartition aléatoire avec intention de traiter contrôlée contre placebo pour évaluer le citalopram chez 37 patients déprimés (moyenne d'âge de 64 ans) souffrant de la maladie de Parkinson. L'étude s'est déroulée pendant une période de 52 semaines avec une phase aiguë de 6 semaines et une phase de continuation de 46 semaines. La dépression a été évaluée selon les critères de diagnostic du DSM-III-R pour dépression majeure. Les patients de moins de 65 ans recevaient une dose de 20 mg de citalopram par jour et ceux de plus de 65 ans une dose de 10 mg par jour. À la fin de la phase aiguë, chez les non-répondants, la dose du citalopram a été doublée selon le groupe d'âge<sup>39</sup>.

Dans cette étude, les patients étaient stabilisés sous lévodopa et agonistes dopaminergiques mais les posologies n'étaient pas spécifiées. L'échelle de dépression de Hamilton, l'échelle Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) et l'échelle de mélancolie ont été utilisées. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre le citalopram et le placebo après 52 semaines de traitement. Les effets indésirables rapportés étaient la diarrhée, la sudation, la diminution du désir sexuel, les nausées et vomissements principalement dans le groupe citalopram. Mentionnons que 19 % des patients ont abandonné pendant la phase aiguë de l'étude et 73 % au cours de la phase de continuation<sup>39</sup>.

Leentjens et collaborateurs, dans un devis à répartition aléatoire contrôlé contre placebo, ont évalué la sertraline dans la dépression des patients souffrant de la maladie de Parkinson. La dose de départ de sertraline était de 25 mg une fois par jour et augmentait à 50 mg une fois par jour après une semaine. En l'absence de réponse clinique à 6 semaines, la dose était augmentée à 100 mg par jour. Seulement 12 patients ayant une moyenne d'âge de 67 ans ont été enrôlés dans l'étude. Aucune différence dans le traitement de la dépression n'a été trouvée entre le groupe sous sertraline et le groupe sous placebo. Notons que le nombre de patients était limité et que la sertraline n'était pas à la dose maximale<sup>40</sup>.

Certains auteurs tentent d'expliquer l'absence d'efficacité des ISRS dans le traitement de la dépression chez les parkinsoniens. L'activité du système sérotoninergique chez ces patients pourrait être diminuée à cause de la maladie de Parkinson et pourrait expliquer cette absence de réponse au traitement<sup>41,42</sup>. Dans l'étude de Wermuth et celle de Leentjens, d'autres facteurs auraient pu contribuer à cette absence de réponse : nombre limité de patients, dose maximale de la sertraline ou du citalopram non atteinte, réponse marquée des patients au placebo et abandon important<sup>39,40</sup>.

Une aggravation de la maladie de Parkinson a été décrite à la suite de la prise des ISRS<sup>43,44</sup>. Des tremblements au repos, de l'akinésie et de l'akathisie ont été rapportés avec la prise de fluoxétine ou de paroxétine, chez des patients parkinsoniens. Ces problèmes seraient causés par un apport excessif en sérotonine au niveau de la substance noire et du *pars compacta*, entraînant une diminution de la libération de dopamine au striatum. Les facteurs de risque d'apparition de réactions extrapyramidales sont la prise concomitante d'antipsychotiques, la consommation excessive d'alcool ou de stimulants, le sexe féminin et l'âge avancé.

Une évaluation rétrospective de 23 dossiers de patients parkinsoniens a été effectuée par Caley et collaborateurs pour évaluer si une exacerbation de la maladie de Parkinson était observée à la suite de la prise de fluoxétine. La moyenne d'âge des patients était de 69 ans avec un stade de la maladie se situant de I à IV. Les résultats ont démontré que 20 des 23 patients n'ont présenté aucun changement de symptômes moteurs. Par contre, trois patients ont expérimenté une augmentation soit des tremblements, de la rigidité, de l'akinésie ou de l'instabilité posturale. Malheureusement, il est difficile de déterminer si ces réactions étaient entièrement imputables à l'antidépresseur. En effet, les autres médicaments que prenaient ces patients pourraient avoir été responsables de ces exacerbations, tout comme il pourrait s'agir de la progression normale de la maladie de Parkinson<sup>45</sup>.

Malgré l'absence d'études cliniques, les ISRS sont fréquemment utilisés pour le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson. Ce phénomène est principalement dû au fait que cette classe d'antidépresseurs est bien tolérée, notamment chez les personnes âgées, puisque la présence d'effets anticholinergiques est faible et que leur index thérapeutique est large. Les effets secondaires les plus incommodes sont le gain de poids, les troubles gastro-intestinaux, l'insomnie, les dysfonctions sexuelles et les effets extrapyramidaux<sup>38</sup>. Une attention particulière doit cependant être portée au risque important d'interactions médicamenteuses avec ces médicaments. En effet, les ISRS sont des inhibiteurs ou substrats de différents des cytochromes P450 et peuvent entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments métabolisés par les mêmes voies<sup>38</sup>. De plus, la possibilité

d'une interaction pharmacodynamique entre la sélégiline et les ISRS doit également être envisagée, puisqu'elle peut résulter en un syndrome sérotoninergique même si ce risque est probablement très faible<sup>46</sup>. Des études contrôlées sont nécessaires afin d'évaluer l'effet des ISRS sur les symptômes de la maladie Parkinson.

### **Autres antidépresseurs**

Plusieurs antidépresseurs récemment mis sur le marché présentent des mécanismes d'action différents. Malheureusement, les données sont limitées dans le traitement de la dépression chez les patients parkinsoniens.

### **Bupropion**

Le bupropion, un antidépresseur ayant un mécanisme d'action encore mal connu, bloque principalement la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine<sup>38</sup>. Goetz et collaborateurs ont évalué chez 14 patients l'efficacité du bupropion dans les symptômes dépressifs et les symptômes associés à la maladie de Parkinson. L'âge moyen des patients était de 62 ans. Les patients étaient sous traitement avec lévodopa seule ou association lévodopa/carbidopa ou trihexyphénidyle. L'échelle de Hoehn et Yahr, l'échelle de la maladie de Parkinson de l'Université de New York, l'échelle d'incapacité de l'Université North Western, de même que les impressions globales des symptômes ont été utilisées aux fins de l'évaluation. La dose de départ du bupropion était de 150 mg par jour et augmentait chaque semaine jusqu'à une dose de 450 mg par jour. Les auteurs rapportent que 41 % des patients déprimés étaient « moins » déprimés sous bupropion. Les auteurs ne décrivent pas ce que veut dire « moins » déprimés. Les symptômes parkinsoniens, soit l'akinésie et les troubles posturaux, ont été améliorés avec le bupropion. Les effets indésirables étaient fréquents et consistaient surtout en des nausées, des vomissements, de l'agitation et des tremblements. Il s'agit d'une petite étude avec des résultats incomplets, ce qui rend les résultats difficiles à interpréter<sup>47</sup>.

### **Venlafaxine et mirtazapine**

La venlafaxine est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la sérotonine et celle de la noradrénaline<sup>38</sup>. Aucune étude n'a été effectuée avec la venlafaxine chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques présynaptiques au niveau central; cet effet permet d'augmenter la libération de noradrénaline par un mécanisme d'autorégulation négatif. Cet antidépresseur a également une activité antagoniste sur les récepteurs 5HT<sub>1,2,3</sub> présynaptiques<sup>48</sup>. Encore une fois, aucune étude n'a été effectuée dans les cas de dépression associée à la maladie de Parkinson.

## **Thérapie électroconvulsive**

La thérapie électroconvulsive a été utilisée dans le traitement de la dépression chez les parkinsoniens. Celle-ci augmenterait les concentrations des monoamines au cerveau et entraînerait une autorégulation négative des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques, tout en favorisant le flux sanguin, l'oxygénation, le métabolisme du glucose et la synthèse protéique. Ainsi, cette thérapie a démontré une certaine efficacité pour contrôler les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, de même que les symptômes de la dépression. Malheureusement, l'efficacité de cette mesure est de courte durée, allant de quelques jours à quelques mois, et les effets secondaires de cette thérapie sont non négligeables : confusion et *delirium* pouvant toucher jusqu'à 50 % des patients<sup>49</sup>. La thérapie électroconvulsive peut aussi avoir un rôle dans le traitement du syndrome parkinsonien. Certains patients sont maintenus sous un régime de thérapie électroconvulsive chronique<sup>50,51</sup>.

## **Conclusion**

Très peu d'études permettent d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des différents antidépresseurs chez les parkinsoniens. Toutefois, les études présentement disponibles ne nous donnent pas de réponse quant à l'antidépresseur de première intention pour traiter la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Le choix d'un antidépresseur reposera donc sur la présence de comorbidités, les médicaments concomitants, les effets indésirables anticipés, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament et le potentiel d'interactions médicamenteuses.

La dépression dans la maladie de Parkinson représente une condition sévère pouvant nuire à la qualité de vie des patients. Des études contrôlées avec de larges cohortes sont indispensables dans un avenir rapproché afin d'assurer un traitement approprié pour ce problème. Notons qu'une étude commanditée par les National Institutes of Health sera entreprise sous peu sur le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson.

Pour toute correspondance :  
Louise Mallet  
Faculté de pharmacie  
Université de Montréal  
C.P. 6128, succursale Centre-ville  
Montréal (Québec) H3C 3J7  
Téléphone : 514-343-7002  
Télécopieur : 514-343-6120  
Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

## **Remerciements**

Les auteures désirent remercier le Dr Michel Panisset pour la révision du texte.

## Abstract

**Goal:** This article reviews the literature about the treatment of depression in Parkinson's disease.

**Methodology:** A literature review has been performed by means of a Medline research, using the following keywords: Parkinson's disease, depression, antidepressant, treatment and psychiatric disorders.

**Abstract:** Parkinson's disease is often accompanied by depression. The cause of this depression is yet to be well identified. Certain symptoms of depression are superimposed on Parkinson's disease symptoms, therefore making the diagnosis difficult. The treatment of depression requires pharmacological therapy, but psychotherapy and somotherapy may be used as well. However, few randomized studies have been carried out regarding use of antidepressant in the treatment of depression in Parkinson's disease.

**Conclusion:** Depression in Parkinson's disease is a severe condition that necessitates therapy tailored for each patient. Controlled studies are required to determine firstline treatment in Parkinsonians who suffer from depression.

**Keywords:** Parkinson's disease, depression, antidepressant, treatment, psychiatric disorders.

## Références

- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm for the management of Parkinson's disease (2001). Treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1-S88.
- Aarlsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvi C, Karlsen K, Tandberg E et coll. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492-496.
- Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000;41:15-23.
- Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248(S3):III12-21.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:187-196.
- Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmsink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:6444-649.
- American Psychiatric Association. DSM-III-R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson éditeurs, 1989.
- Edwards E, Kitt C, Olivier E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depress Anxiety* 2002;16(1):39-48.
- Allain H, Schick S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *Br Med J* 2000;320:1287-1288.
- Ranoux D. Depression and Parkinson's disease. *Encephale* 2000;26:22-26.
- Hoehn M, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
- Poewe W, Luginger E. Depression in Parkinson's disease: Impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999;52(S3):2-6.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001;31:65-73.
- Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence diagnosis and neurochemical background. *J Neurol* 2001;248(Suppl 3):III5-11.
- Soderlin MK, Hakala M, Nieminen P. Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumat* 2000;29:177-183.
- De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:618-630.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's Disease: A Review. *American J Psychiatry* 1992;149:443-454.
- Anguenot A, Loll PY, Neau JP, Ingrand P, Gil R. Dépression et maladie de Parkinson : étude d'une série de 135 parkinsoniens. *Can J Neurol Sci* 2002; 29 : 139-146.
- Schuurman A, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501-1504.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z et coll. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399-406.
- Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M et coll. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neuros Psychiatry* 1997;63:590-596.
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormant D et coll. Transient Acute Depression Induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999;340:1476-1480.
- Berg D, Suppran T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW et coll. Depression in Parkinson's disease: brainstem medline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999;246:1186-1193.
- Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, Dhawan V, Berlin B, Feigin A et coll. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson disease. *Am J Psychiatry* 2002;159:746-754.
- Erdal KJ. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's Disease and other older adults. *J Clin Psychol* 2001;57:1559-1569.
- Marsh L, Berk A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease: Recent advances. *Geriatric Disorders* 2003;5(1):68-76.
- Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:S63-70.
- Hoogendijk WJ, Summer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC. Depression in Parkinson's Disease: The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998;39:416-421.
- Richard IH, Kurland R, the Parkinson Study Group. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1168-1170.
- Chung TH, Deane KHO, Ghazi-Noori S, Rickards H, Clarke CE. Systemic review of antidepressants therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(2):59-65.
- Klassen T, Verhey FR, Sneijders G, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:281-286.
- Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Richards H, Clarke CE. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2003;3.
- Preskorn SH. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 1993;94(5A):2S-12S.
- Strang RR. Imipramine in treatment of Parkinson's disease: a double-blind placebo study. *Br Med J* 1965;2:33-31.
- Laitinen L. Desipramine in treatment of Parkinson's disease: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1969;45:109-113.
- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmssted A, Pedersen HE. Antidepressive treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-219.
- Mallet L. La dépression. Dans : Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G, dir. Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie. Les Presses de l'Université Laval, Québec, 2003, p. 357-383.
- Wermuth L, Sorensen PS, Timm S. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163-169.
- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FRJ. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:552-554.
- Jellinger K. An overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:1-18.
- Cummings JL, Masterman DL. Depression in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-718.
- Bouchard RH, Pourcher E, Vincent P. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1989;146:1352-1353.
- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-454.
- Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53:278-282.
- Shad MU, Marsh C, Preskorn SH. The economic consequences of a drug-drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:119-120.
- Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092-1094.
- Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, Wolf R. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Saf* 1997;17:251-264.
- Tom T, Cummings JL. Depression in Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging* 1998;12:55-74.
- Fall PA, Ekman R, Granerus AK, Thorell LH, Walinder J. ECT in Parkinson's disease. Changes in motor symptoms, monoamine metabolites and neuropeptides. *J Neural Transm Park Dis Dement* 1995;10:129-140.
- Fall PA, Granerus AK. Maintenance ECT in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999;106:737-741.