

Depression et Maladie de Parkinson: étude d'une série de 135 parkinsoniens

A. Anguenot, P.Y. Loll, J.P. Neau, P. Ingrand, R. Gil

RÉSUMÉ: Objectif: La fréquence de la dépression au cours de la maladie de Parkinson (MP) conduit à s'interroger sur les difficultés du diagnostic et sur les liens entre la dépression et l'histoire naturelle de la maladie. **Méthodes:** Une série consécutive de 135 sujets atteints d'une MP idiopathique a été examinée sur le plan psychiatrique (DSM-III-R, échelle de dépression de Goldberg), neurologique (en distinguant les signes "axiaux" des autres signes parkinsoniens), neuropsychologique (et en particulier tests frontaux). **Résultats:** Plus de la moitié des sujets ont une dépression qui apparaît plus fréquente dans les formes akinétiques et les formes fluctuantes de la maladie. Les sujets déprimés n'ont pas de déficit cognitif plus marqué mais leurs scores aux tests frontaux sont plus élevés. En outre les signes axiaux de la maladie (instabilité posturale, rigidité axiale) sont plus marqués chez les parkinsoniens déprimés, suggérant un lien entre la dépression et les lésions non dopaminergiques de la maladie. Alors que le ralentissement, les troubles de l'appétit et du sommeil, la fatigue peuvent être observés même chez des parkinsoniens non dépressifs, la séparation de la population parkinsonienne en plusieurs groupes montre que certains symptômes ne sont jamais rencontrés chez les parkinsoniens non dépressifs: il en est ainsi apparu 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" caractérisent la dépression parkinsonienne. La dépression parkinsonienne revêt deux grandes formes cliniques. La première est la plus riche en manifestations somatiques: troubles du sommeil, fatigue matinale; elle correspond aux dépressions les plus sévères avec une absence d'espoir pour l'avenir, une perte de confiance en soi. La seconde est pauvre en manifestations somatiques alors que l'apathie y est très fréquente ainsi que le ralentissement. **Conclusions:** Cette étude permet ainsi de préciser les symptômes de la dépression parkinsonienne qui doit être mieux reconnue pour être plus souvent traitée. Les liens entre la dépression et les signes axiaux de la maladie expliquent sans doute pourquoi la L-dopa et les agonistes dopaminergiques améliorent les signes moteurs de la dépression sans agir le plus souvent sur les manifestations dépressives.

ABSTRACT: Depression and Parkinson's disease: a study of 135 parkinsonian patients. Objective: The prevalence of depression in Parkinson's disease (PD) raises the issues of the difficulties of diagnosing the condition and of the relationships between depression and the natural history of the disease. **Methods:** A cohort of 135 consecutive patients with idiopathic PD underwent psychiatric (DSM-III-R, Goldberg depression scale), neurological (distinguishing "axial" signs from other signs of parkinsonism), and neuropsychological (particularly frontal tests) evaluations. **Results:** Depression is present in more than half of the patients and it seems to be more frequent in patients with the akinetic and fluctuating forms of the disease. The subjects who are depressed do not have a greater degree of cognitive impairment, but their scores on frontal tests are higher. Moreover, the axial signs of the disease (postural instability, axial rigidity) are more severe in depressed parkinsonians suggesting a link between depression and the non-dopaminergic lesions of the disease. Even though slowness, appetite and sleep disturbances, and fatigue may be encountered in non-depressed parkinsonian patients, separation of the parkinsonian population into subgroups shows that certain symptoms are never seen in parkinsonians who are not depressed: it is thus evident that "the impression that life is not worth living", "the hopelessness", "the impression of being worthless and incompetent", "the low level of energy", "the morning sadness" are characteristic of parkinsonian depression. Parkinsonian depression has two major clinical forms. The first one is associated with a greater number of somatic manifestations: sleep disturbances, morning fatigue, corresponding to more severe depression with hopelessness and loss of self confidence. The second exhibits few somatic manifestations with apathy and slowness as frequent complaints. **Conclusions:** This study defines the symptoms of parkinsonian depression which should be better recognised in order to be treated. The link between depression and axial signs of the disease may explain why L-dopa and dopaminergic agonists improve the motor signs of depression without influencing depressive manifestations in most cases.

Can. J. Neurol. Sci. 2002; 29: 139-146

Si les troubles de l'humeur sont unanimement reconnus comme partie intégrante de la maladie de Parkinson (MP), leur prévalence, leurs caractéristiques, leur profil évolutif, leur réponse aux traitements et les mécanismes neurobiologiques les sous-tendant font l'objet de nombreuses controverses.

La prévalence moyenne de la dépression, rapportée par les différents auteurs, est de l'ordre de 40% avec des variations de 4 à 70%.¹

L'un des principaux facteurs rendant compte de cette

variabilité des résultats tient à l'identification même de la dépression dans la MP, de nombreux symptômes appartenant aux

Service de Neurologie, Unité de Neuropsychologie, CHU de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, (AA, PYL, JPN, RG); Département de Pédagogie et de Biostatistiques, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 86005 Poitiers, France (PI).

RECEIVED DECEMBER 11, 2000. ACCEPTED IN FINAL FORM JANUARY 24, 2002.

Reprint requests to: Roger Gil, Service de Neurologie, CHU de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

deux pathologies. En effet, le diagnostic psychiatrique de dépression ne repose pas seulement sur les modifications de l'humeur mais aussi sur un cortège de signes et de symptômes physiques et comportementaux tels que le ralentissement moteur, les troubles du sommeil et de l'appétit. Il s'agit par exemple des items somatiques et végétatifs de l'axe I du DSM-III-R.² Or, un grand nombre de ces manifestations cliniques peuvent être présentes chez le parkinsonien sans que pour autant il ne soit déprimé.

Par ailleurs, il peut exister une labilité des désordres thymiques dans la MP, une aggravation du handicap moteur pouvant entraîner une altération plus ou moins durable de l'humeur, non représentative de l'humeur habituelle du patient (surtout dans les formes fluctuantes).³

Certains auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre dépression et sévérité de la MP⁴⁻⁷ alors que d'autres ont montré qu'une aggravation rapide de la symptomatologie motrice exposait à un risque dépressif accru.⁸

L'influence de la dépression sur les fonctions cognitives dans la MP reste également discutée, certaines études ayant montré une détérioration intellectuelle plus marquée chez les parkinsoniens déprimés,^{6,9,10} alors que d'autres études ne retrouvent pas de déficit cognitif chez les parkinsoniens déprimés.^{4,11-13}

Le premier objectif de notre travail a été de rechercher les relations entre dépression, troubles moteurs et troubles cognitifs dans une série de 135 patients parkinsoniens examinés de manière consécutive.

Le second objectif a été d'étudier la manière dont se répartissent les plaintes dépressives dans notre population afin de rechercher les caractères sémiologiques de la dépression de la maladie de Parkinson et ainsi de déterminer s'il est possible de mieux la reconnaître pour mieux la traiter.

METHODES

Sélection des sujets

Une série de 135 patients consécutifs, présentant une maladie de Parkinson idiopathique, suivis dans le service de Neurologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers (France), ont été inclus dans l'étude. Pour tous ces patients le diagnostic de maladie de Parkinson avait été déjà établi par un neurologue selon les critères de l'UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.¹⁴

Procédures

Les évaluations neurologiques et psychiatriques étaient effectuées par le même médecin neuropsychiatre dans le cadre de consultations externes. Aucune sélection n'était faite ni vis-à-vis de la symptomatologie extrapyramidale ou dépressive, ni vis-à-vis du statut cognitif: les patients ont été inclus dans l'ordre dans lequel ils étaient examinés en consultation.

Evaluation neurologique

Les données concernant les antécédents et les caractéristiques de la maladie (âge de début, durée d'évolution, sévérité, latéralité et forme clinique de la MP, traitements anti-parkinsoniens et antidépresseurs éventuels) étaient recueillies lors de l'interrogatoire et par la consultation du dossier médical de

chaque patient. Pour établir l'existence d'antécédents dépressifs, il était demandé aux patients s'ils avaient fait une dépression dans le passé et s'ils avaient eu un traitement antidépresseur. De même ont été relevées pour chaque patient de manière rétrospective l'existence ou l'absence de traitement antidépresseur au moment où le diagnostic de maladie de Parkinson a été établi.

L'évaluation motrice était appréciée à l'aide de l'échelle de Webster.¹⁵ Outre le score global défini par Webster, l'échelle a été modifiée pour individualiser un score Webster "axial" (tenant compte de la rigidité axiale, de la posture, de la marche, de la mimique, et de l'élocution) et un score Webster "latéral" (évaluant la bradykinésie des mains et l'écriture, la rigidité, le balancement des bras et le tremblement de repos). La stabilité posturale était évaluée selon l'échelle proposée par l'UPDRS.¹⁴ Le stade et la sévérité de la MP étaient appréciés selon les critères de Hoehn et Yahr.¹⁶

Evaluation psychiatrique

Elle était effectuée à l'aide d'un questionnaire semi structuré (voir annexe – la liste détaillée des questions et la procédure permettant le diagnostic d'état dépressif et le score à l'échelle de Goldberg sont disponibles en écrivant à l'adresse des auteurs ou par e-mail) répertoriant de manière systématique les symptômes de dépression énumérés par le DSM-III-R et permettant d'établir le diagnostic de dépression selon la classification du DSM-III-R à partir de 20 items de l'axe I. Sur la base de la présence ou de l'absence de ces items, un diagnostic psychiatrique était porté, séparant les patients en non dépressifs, dysthymiques ou dépressifs majeurs. Pour le diagnostic de dysthymie, il a été appliqué le même critère de durée que pour l'état dépressif majeur, c'est-à-dire au moins deux semaines.

Par ailleurs le questionnaire permet de calculer un score dépressif selon l'échelle de Goldberg et al.¹⁷ Cette échelle est constituée de neuf questions destinées à reconnaître la dépression tout particulièrement chez des patients atteints de maladies somatiques. Ainsi un score supérieur à 2 était considéré comme indicateur d'un état dépressif.

Evaluation neuropsychologique

Elle comportait la batterie de tests psychométriques suivante:

- Test d'Evaluation Rapide des Fonctions Cognitives (ERFC)¹⁸ constitué de 12 items intéressant chacun des aspects différents des fonctions cognitives et en particulier: attention et mémoire, langage parlé et écrit, calcul, praxies, jugement et raisonnement. L'ERFC permet ainsi de réaliser un mini examen neuropsychologique. Les scores s'échelonnent de 0 à 50, un score inférieur à 46 indiquant une détérioration cognitive.
- Test du Trail Making A et B¹⁹ explorant la vitesse idéomotrice et, pour le Trail Making B, la flexibilité mentale.
- Epreuves frontales selon Luria (tirées de la batterie neuropsychologique de Luria Nebraska et répertoriées par Malloy et al).²⁰

Analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel SAS. Le profil sémiologique de la dépression dans la MP a été par ailleurs évalué selon une analyse par groupes ("clusters") intitulée Méthode Numérique EML (Equal Variance

Maximum Likelihood Method)^{21,22} basée sur une classification ascendante hiérarchique faite à partir des 21 items du questionnaire représentant les symptômes dépressifs. Cette analyse est une méthode d'analyse descriptive multivariée. On a dénombré 4 groupes se différenciant par une combinaison particulière des symptômes dépressifs, propre à chaque groupe. Pour caractériser avec plus de précision ces groupes, il était possible de connaître la répartition d'autres variables quantitatives ainsi que leur valeur moyenne par groupe. La différence devenait significative entre les différents groupes lorsque p s'avérait égal ou inférieur à 0,05.

RESULTATS

La population étudiée (tableau 1) était composée de 79 hommes (58,5%) et de 56 femmes (41,5%) avec un âge moyen de 66,8 ans et une durée moyenne d'évolution de 6,3 ans. Il s'agissait dans la majorité des cas d'une forme akinéto-rigide de la maladie avec ou sans tremblement. 71,8% étaient traités par L-dopa (lévodopa-bensérazide ou lévodopa-carbidopa), 45% par agonistes dopaminergiques, ces deux traitements pouvant être prescrits seuls ou en association. La dose moyenne de Modopar® (lévodopa-bensérazide) était de 386 mg (écart-type 178) et la dose moyenne de Sinémet® (lévodopa-carbidopa) était de 548 mg (écart type 419).

15% des patients avaient eu des antécédents dépressifs antérieurs au diagnostic de maladie de Parkinson. Pour 10,4% des patients le diagnostic de maladie de Parkinson avait été posé alors qu'ils étaient traités par antidépresseurs, ce qui permet de considérer que la dépression avait été le mode d'entrée dans la maladie (tableau 1). En appliquant les critères du DSM-III-R, 78 parkinsoniens présentaient un état dépressif, et 75 (55,6% des cas) une dépression majeure (tableau 2). L'évaluation de la dépression selon l'échelle de Goldberg¹⁷ donnait des résultats voisins (tableau 3). Seulement 14% des patients suivaient un traitement antidépresseur. La dépression était significativement plus fréquente chez les femmes (67,86% d'entre elles) que chez les hommes (50,63% d'entre eux; $X^2=3,98$; $p=.046$). Elle était aussi significativement plus fréquente en cas d'antécédents dépressifs (relevés dans 15% des cas), dans les formes akinétiques bilatérales et dans les formes fluctuantes de la maladie (tableau 4). Il n'était observé aucune différence entre les deux groupes pour les variables suivantes: âge, âge de début, durée d'évolution de la maladie et durée du traitement (tableau 5).

Le score à l'échelle de Hoehn et Yahr était significativement plus élevé chez les sujets déprimés que chez les sujets non déprimés (tableau 6). De même le score à l'échelle de Webster était significativement plus élevé chez les parkinsoniens déprimés. Toutefois le score évaluant les signes latéraux ("Webster latéral") n'était pas différent entre les deux groupes alors qu'il existait une différence significative pour le score évaluant les signes axiaux, plus marqués dans le groupe de sujets dépressifs ("Webster axial" et item de stabilité posturale de l'UPDRS). Sur le plan neuropsychologique, le score cognitif évalué par l'ERFC de même que les performances au Trail Making test n'étaient pas significativement différents dans le groupe de sujets déprimés et dans le groupe de sujets non déprimés. Par contre le score aux tests frontaux de Luria était

significativement plus élevé dans le groupe de sujets déprimés (tableau 6). Il faut par ailleurs noter que le score aux tests frontaux de Luria ($r=0,49$) ainsi que le score au Trail Making (calculé en soustrayant le temps mis au Trail Making A du temps mis au Trail Making B afin de ne pas tenir compte de la composante motrice du test) s'avéraient significativement corrélés avec le score axial de l'échelle de Webster (respectivement $r= 0,44$ et $0,49$; $p=0,0001$) et avec le score à l'échelle de Hoehn et Yahr (respectivement $r=0,39$; $p=0,0001$ et $r= 0,25$; $p=0,002$).

Pour mieux repérer les aspects sémiologiques de la dépression, la population a été séparée en plusieurs groupes ("clusters") selon la méthode numérique EML basée sur une classification hiérarchique ascendante faite à partir des 21 items du questionnaire reprenant les symptômes dépressifs énumérés dans le DSM-III-R et l'échelle de Goldberg.

Cette répartition a permis d'individualiser 4 groupes de poids égal, et dont le nombre de sujets (respectivement de 34, 37, 28 et 36 observations) pouvait permettre des études statistiques (tableau 7).

Il a pu être constaté selon les critères du DSM-III-R que les groupes 3 et 4 contenaient une grande majorité de dépressifs (100% de dépressions majeures pour le cluster 4; 92,8% de dépressions majeures et 3,5% de dysthymiques pour le cluster 3).

Sur les 34 sujets du groupe 1, 33 (97%) n'étaient pas dépressifs, un seul était dysthymique.

Sur les 37 sujets du groupe 2, 37,8% étaient dépressifs (35,1% de dépressions majeures; 2,7% de dysthymies).

Le tableau 7 montre aussi les moyennes et la répartition des scores "dépression" de l'échelle de Goldberg dans les quatre groupes. Le test de Student-Newman-Keuls extrait de l'analyse de variance montre que le score dépressif à l'échelle de Goldberg était significativement plus élevé dans les groupes 3 et 4 et plus élevé dans le groupe 4 que dans le groupe 3 (tableau 7). Dans le groupe 1, 31 sujets (91,1%) avaient un score de 0 et tous les sujets ont un score compris entre 0 et 2. À l'opposé, dans le groupe 4, 22 sujets (61,1%) avaient un score entre 6 et 9, aucun score n'était inférieur à 3. Les quatre groupes ainsi définis (tableau 7) sont significativement différents en ce qui concerne la répartition entre les non dépressifs, les dysthymiques et les dépressions majeures ($X^2 = 95$; $p= 0,001$) selon le DSM-III-R et pour ce qui concerne la répartition des sujets en fonction de leur score au Goldberg ($X^2 = 168,2$, $p = 0,001$).

Cette analyse a permis une comparaison de la symptomatologie clinique des quatre groupes: il apparaît d'abord que la fréquence de tous les symptômes du questionnaire (annexe 1), sauf les plaintes mnésiques, s'est avérée significativement différente pour chacun des quatre groupes (X^2 compris entre 9,92 et 77,29; p compris entre 0,01 et 0,001. Le tableau est disponible sur demande à l'adresse électronique des auteurs).

Par ailleurs, l'analyse des symptômes dépressifs au sein des groupes 3 et 4 montre que la plupart des symptômes somatiques de la dépression (tableau 8) sont significativement plus fréquents dans le cluster 4 que dans le cluster 3. Dans ce même groupe 4, la perte d'espoir est significativement plus fréquente alors que l'apathie prédomine dans le groupe 3. Quant au groupe 2, dont deux tiers environ des sujets ne réunissent pas les critères de dépression, il se caractérise par l'existence dans 81% des cas

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de la population de 135 patients.

Sexe masculin	79	(58,5%)
Sexe féminin	56	(41,5%)
Âge moyen (écart-type)	66,8 ans	(9,6)
Âge de début de la maladie (écart-type)	60,3 ans	(11,4)
Durée d'évolution de la maladie (écart-type)	6,3 ans	(5,4)
Ancienneté du traitement antiparkinsonien (écart-type)	6,3 ans	(4,5)
Formes akinéto-hypertoniques	126	(94%)
Formes tremblantes pures	8	(6%)
Formes à prédominance droite	47	(51,1%)
Formes à prédominance gauche	40	(43,5%)
Formes symétriques	5	(5,4%)
Traitement par L-dopa	97	(71,8%)
Madopar®: dose moyenne (écart-type)	386 mg	(178)
Sinemet®: dose moyenne (écart-type)	548 mg	(419)
Traitement par agonistes dopaminergiques	61	(45%)
Traitement antidépresseurs	19	(14%)
Antécédents de dépression	20	(15%)
Dépression inaugurant la maladie	14	(10,4%)

Tableau 2: Prévalence de la dépression parkinsonienne, selon les critères du DSM III-R

Dépression majeure	Dysthymie	Non dépressifs
75 (55,6%)	3 (2,2%)	57 (42,2%)

Tableau 3: Prévalence de la dépression dans la population parkinsonienne selon le score à l'échelle de Goldberg

Score supérieur à 2	Score inférieur ou égal à 2
76 (56,3%)	59 (43,7%)

Tableau 4: Comparaison de la fréquence de la dépression en fonction de la présence ou l'absence d'antécédents dépressifs, d'une akinésie bilatérale ou unilatérale, de la présence ou l'absence de fluctuations d'effet du traitement (Test exact de Fisher).

	Nombre de sujets	Pourcentage de déprimés		Nombre de sujets	Pourcentage de déprimés	Test exact de Fisher (probabilité)
Antécédents dépressifs	20	90%	Absence d'antécédents dépressifs	115	53,10%	P<0,003 (S)
Akinésie bilatérale	91	70,33%	Akinésie unilatérale	44	31,82	P<0,005 (S)
Fluctuations	45	71,11%	Absence de fluctuations	90	51,11%	P<0,028 (S)

Tableau 5: Comparaison de l'âge de début, de l'âge, de la durée de l'évolution et de l'ancienneté du traitement chez les sujets dépressifs et chez les sujets non dépressifs selon le DSM-III-R. NS= non significatif. Le test statistique utilisé est le test du "t" de Student. Les valeurs entre parenthèses sont les écarts-types.

	Déprimés	Non déprimés	Probabilité
Âge de début	60,28 (11,01)	60,46 (12,27)	0,933 (NS)
Âge	67,22 (8,89)	66,17 (10,88)	0,539 (NS)
Durée d'évolution	6,82 (6,19)	5,55 (3,73)	0,19 (NS)
Ancienneté du traitement	6,7 (5,01)	5,44 (3,61)	0,19 (NS)

Tableau 6: Comparaison des scores au Webster, à l'échelle de Hoehn et Yahr, à l'échelle de stabilité posturale, au test rapide d'évaluation des fonctions cognitives (ERFC), au Trail Making et aux épreuves frontales selon Luria chez les sujets dépressifs et non dépressifs selon le DSM-III-R. Le test statistique utilisé est le test du "t" de Student. Les valeurs entre parenthèses sont les écarts-types.

	Déprimés	Non déprimés	Probabilité
Webster total	10,33 (4,14)	7,48 (4,14)	0,0002 (S)
Webster latéral	5,80 (2,11)	5,11 (2,40)	0,08 (NS)
Webster axial	4,66 (2,81)	2,78 (3,94)	0,0001 (S)
Echelle de Hoehn et Yahr	2,21 (0,72)	1,74 (0,63)	0,0002 (S)
Stabilité posturale (UPDRS)	0,74 (0,86)	0,42 (0,60)	0,019 (S)
ERFC	44,34 (4,30)	44,73 (4,09)	0,61 (NS)
Trail making A	101,68 (52,65)	90,24 (48,02)	0,2 (NS)
Trail making B	184,47 (94,50)	161,55 (72,70)	0,18 (NS)
Epreuves frontales selon Luria	21,68 (11,99)	16,18 (8,53)	0,019 (S)

Tableau 7: Répartition des sujets dans les 4 groupes individualisés par la méthode EML selon les catégories diagnostiques du DSM-III-R, les moyennes et les scores à l'échelle de dépression de Goldberg.

	Groupe 1 (n=34)	Groupe 2 (n=37)	Groupe 3 (n=28)	Groupe 4 (n=36)	Signification statistique
Diagnostic selon le DSM-III-R					
Absence de dépression	33 (97,06%)	23 (62,16%)	1 (3,57%)	0	p=0,001 (X ²)
Dysthymie	1 (2,94%)	1 (2,70%)	1 (3,57%)	0	
Dépression majeure	0	13 (35,14%)	26 (92,86%)	36 (100%)	
Scores (échelle de Goldberg)					
Moyennes	0,11	2,43	3,46	5,97	p=0,001 (X ²)
De 0 à 2	33	19	6	0	
De 3 à 5	0	16	19	14	
De 6 à 9	0	2	3	22	

Tableau 8: Symptômes dépressifs dont la fréquence est significativement différente entre les clusters 3 et 4.

Symptômes dépressifs	Cluster 3	Cluster 4	Chi carré	Probabilité (p)
	Nombre de sujets (%)	Nombre de sujets (%)		
Je suis sans espoir pour l'avenir	46,4	88,9	13,6	0,0002
Mon entourage dit que je suis devenu apathique	89,3	44,4	13,8	0,0002
J'ai moins d'appétit qu'auparavant	7,1	38,9	8,5	0,004
Je dors beaucoup	3,6	25	4	0,046
Je m'endors difficilement	14,3	63,9	15,9	0,0001
Je me réveille souvent la nuit et j'ai du mal à m'endormir	32,1	69,4	8,8	0,003
Je me réveille tôt le matin	0	58,3	24,3	<0,0001
Il m'arrive de me sentir agité et de ne pas pouvoir rester en place	25	50	4,1	0,043
Je me sens fatigué dès le matin	25	77,8	17,7	<0,0001
J'ai perdu confiance en moi-même	28,6	77,8	15,5	0,0001
J'ai du mal à me concentrer	17,8	58,3	10,7	0,0001

d'une fatigue qui n'est que dans 37,5% des cas une fatigue matinale; dans ce même groupe, le ralentissement est présent dans 62,1% des cas et la baisse d'énergie dans environ la moitié des cas (52,1%).

Le test de Student-Newman-Keuls extrait de l'analyse de variance (ANOVA) pour les 4 groupes précisait que les scores à l'échelle de Webster, au Webster axial, à l'échelle de Hoehn et Yahr et aux tests frontaux de Luria étaient significativement plus élevés dans les groupes 3 et 4 que dans le groupe 1 ($\alpha = 0,05$). Ces résultats confirmaient donc que les parkinsoniens dépressifs avaient les maladies de Parkinson les plus sévères, les signes axiaux et les signes de dysfonctionnement frontal les plus marqués.

DISCUSSION

La fréquence de la dépression dans notre population, évaluée selon les critères du DSM -III-R est donc de 58%. Même si la littérature offre une grande dispersion des chiffres d'incidence de la dépression (de 4 à 70%), les fréquences qui sont maintenant le plus communément admises sont de l'ordre de 50%.^{23,24} Nous retrouvons la prédominance féminine signalée dans d'autres études.^{25,26} La dépression peut précéder le diagnostic de maladie de Parkinson dans 10,4% des cas soit avec une fréquence moindre que dans d'autres études.^{6,11}

La sévérité des dépressions parkinsoniennes fait l'objet de constatations encore divergentes. Pour Céléstia et Wanamaker,⁷

ainsi que pour Warburton,²⁷ la dépression est généralement modérée. Starkstein et al²⁸ notaient dans leur étude une égale proportion d'états dépressifs majeurs et de dysthymies alors qu'il y a dans notre population une majorité d'états dépressifs majeurs.

Le lien entre la sévérité de la dépression et la sévérité du handicap moteur reste controversé. Une telle association n'est pas retrouvée dans certaines études.^{11,29} D'autres auteurs^{24,25,30} ont constaté une corrélation entre l'intensité de la dépression et la sévérité du handicap moteur. D'autres études avaient montré que la dépression était plus fréquente dans les formes akinéto-rigides que dans les formes dominées par le tremblement.^{13,31} La dépression a été aussi constatée plus fréquemment dans les formes mal contrôlées par le traitement.³⁰ Notre étude a permis de constater que les parkinsoniens déprimés avaient le handicap moteur le plus sévère et que les formes akinétiques bilatérales et les formes fluctuantes s'accompagnaient d'une augmentation de la fréquence des états dépressifs. En outre, en distinguant au sein de l'échelle de Webster un score évaluant les signes axiaux et un score évaluant les signes latéraux, nous avons pu constater que la gravité des signes latéraux ne différait pas dans les groupes de sujets dépressifs et non dépressifs alors que les parkinsoniens dépressifs avaient un score axial et un score d'instabilité posturale plus élevés que les non dépressifs. Il n'est donc pas étonnant de constater que les sujets dépressifs ont un score à l'échelle de Hoehn et Yahr plus élevé que les non dépressifs car cette échelle retient comme indice de gravité les troubles de l'équilibre et de la marche.

Comme Mindham et al,³² Bielauskas et Glantz,⁴ Taylor et al,¹² Martilla et Rinne,³³ nous n'avons pas mis en évidence de lien entre dépression et déficit cognitif. Il est vrai que d'autres auteurs comme Mayeux et al,⁶ Starkstein et al,³⁴ Troster et al,³⁵ Tandberg et al,³⁶ avaient montré un déficit cognitif plus important chez les parkinsoniens déprimés. Par ailleurs le score aux tests frontaux de Luria est dans notre étude plus élevé dans le groupe de parkinsoniens déprimés. Il s'agit d'un argument qui permet de défendre la proposition de Taylor et al¹² selon laquelle il existerait un lien entre la dépression du parkinsonien et le dysfonctionnement frontal. Ainsi les parkinsoniens déprimés ont à la fois des signes axiaux et des signes de dysfonctionnement frontal plus importants que les parkinsoniens non déprimés. Ces constatations suggèrent que le dysfonctionnement frontal, les signes axiaux et la dépression relèveraient de lésions non dopaminergiques ou seraient aggravés par les lésions non dopaminergiques.³⁷ Ainsi s'explique sans doute la persistance d'une aussi importante proportion d'états dépressifs chez des patients pourtant traités par la L-dopa ou les agonistes dopaminergiques. Bien entendu cette hypothèse implique que les patients ayant des signes moteurs sévères reçoivent bien la posologie adéquate de L-dopa ou d'agonistes dopaminergiques.

Des travaux antérieurs ont déjà montré que de nombreux symptômes comme le ralentissement moteur, les troubles du sommeil et même le réveil matinal précoce, la fatigue, sont communs et à la maladie de Parkinson et à la dépression.^{34,38} On peut y ajouter la perte de poids. Certains déprimés peuvent présenter une agitation motrice (DSM-III-R) qu'il peut être difficile à distinguer de l'akatisie parkinsonienne. Dès lors se posait le problème de savoir comment mieux repérer la dépression au sein des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson: c'est ce que nous avons tenté de préciser grâce à la

classification des patients en fonction de la manière dont se répartissent les manifestations dépressives énumérées par le DSM-III et l'échelle de Goldberg.

Il apparaît d'abord que le groupe 1, représentant les parkinsoniens non dépressifs exprime la plainte d'un ralentissement dans plus du tiers (35,3%) des cas; ce même symptôme est retrouvé dans 62,1% des cas du groupe 2 qui ne comporte pourtant qu'un tiers de dépressifs au sens du DSM-III-R. Ainsi, le ralentissement, si important dans le diagnostic de la dépression chez des malades dépourvus de maladie organique, existe souvent chez le parkinsonien en l'absence de dépression. En outre les plaintes mnésiques peuvent aussi s'observer très fréquemment en l'absence de toute dépression (47% des parkinsoniens du groupe 1 et 62,1% du groupe 2). De la même manière, mais avec une fréquence moindre, la perte de poids (5,8% du groupe 1, 5,4% du groupe 2, 25% du groupe 3, 33,3% du groupe 4), les troubles du sommeil (17,6% du groupe 1), la fatigue (8,8% du groupe 1) ne peuvent suffire à repérer la dépression du parkinsonien.

Il apparaît aussi que les symptômes dépressifs ont tendance à se regrouper dans deux grandes formes cliniques. Dans les deux grandes formes, l'humeur dépressive se manifeste le plus souvent par la tristesse, le découragement, le sentiment d'être "au bout du rouleau". La première (notre groupe 4) est la plus riche en manifestations somatiques: troubles du sommeil, fatigue matinale; elle correspond aux dépressions les plus sévères; mais les symptômes somatiques et végétatifs qui à eux seuls ne peuvent permettre de distinguer le parkinsonien dépressif du parkinsonien non dépressif ne sont pas isolés et s'associent non seulement avec un sentiment de tristesse mais aussi avec une absence d'espoir pour l'avenir, une perte de confiance en soi. La seconde forme clinique (notre groupe 3) est pauvre en manifestations somatiques alors que l'apathie est très fréquente. Quant au ralentissement, il est certes observé plus fréquemment dans les groupes 3 et 4 (et plus souvent dans le groupe 3 où prédomine l'apathie que dans le groupe 4). Quant au groupe 2, il rassemble des patients dont près des deux tiers ne sont pas dépressifs selon le DSM-III-R mais dont le symptôme dominant est représenté par la fatigue.

C'est pourquoi, pour mieux reconnaître les plaintes électivement liées à la dépression, nous nous sommes attachés à relever les symptômes toujours absents dans le groupe 1. Il est apparu que "l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue", "la perte d'espoir pour l'avenir", "la fatigue survenant dès le matin", "l'impression de ne pas être à la hauteur, de ne rien faire de bien", "la baisse d'énergie", "la sensation d'être plus mal, plus triste le matin que le soir" ne sont jamais mentionnés par les parkinsoniens non dépressifs. Ce sont donc les symptômes à rechercher électivement pour mettre en évidence la dépression de la maladie de Parkinson qui est encore trop peu souvent traitée.³⁹ Nous avons vu en effet que dans notre population, alors que plus de la moitié des parkinsoniens présentait un état dépressif, seulement 14% de la population avait un traitement anti-dépresseur.

Ainsi cette étude confirme la fréquence de la dépression dans la maladie de Parkinson et tout particulièrement dans les formes akinétiques, dans les formes fluctuantes et dans les formes où prédominent les signes axiaux. Les manifestations somatiques de la dépression sont superposables à celles de la maladie de

Parkinson et le ralentissement appartient aussi et à la maladie de Parkinson et à la dépression. C'est dire l'intérêt qu'il y a à rechercher les symptômes toujours absents chez les parkinsoniens non dépressifs: leur présence doit permettre de mieux repérer et donc de mieux traiter la dépression parkinsonienne.

REFERENCES

- (1) Service de Neurologie, Unité de Neuropsychologie, CHU de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France.
- (2) Département de Pédagogie et de Biostatistiques, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 86005 Poitiers, France.
- (3) Tirés à part et correspondance: Pr Roger Gil, Service de Neurologie, CHU de la Milétrie, 86021 Poitiers, France. E-mail: r.gil@chu-poitiers.fr

Annexe: Questionnaire de diagnostic d'un état dépressif

Vous sentez-vous triste, découragé, au bout du rouleau?
 Etes-vous sans espoir pour l'avenir?
 Avez-vous moins de goût pour faire ce qui vous intéressait auparavant?
 Votre entourage dit-il que vous êtes devenu apathique?
 Avez-vous moins d'appétit qu'auparavant?
 Avez-vous perdu du poids?
 Dormez-vous beaucoup?
 Vous endormez-vous difficilement?
 Vous réveillez-vous souvent la nuit et avez-vous alors du mal à vous endormir?
 Vous réveillez-vous trop tôt le matin?
 Vous arrive-t-il de vous sentir agité et de ne pas pouvoir rester en place?
 Vous dit-on que vous êtes ralenti dans vos gestes ou dans vos paroles?
 Vous sentez-vous anormalement fatigué?
 Ressentez-vous comme une baisse d'énergie?
 Vous sentez-vous fatigué dès le matin?
 Avez-vous l'impression de n'être pas à la hauteur, de ne rien faire de bien?
 Avez-vous perdu confiance en vous-même?
 Avez-vous du mal à vous concentrer?
 Avez-vous des difficultés avec votre mémoire?
 Avez-vous l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue?
 Vous sentez-vous moins bien le matin que le soir?

Ce questionnaire permet le diagnostic d'un état dépressif majeur ou d'une dysthymie selon les critères du DSM-III-R. Il permet aussi d'établir le score à l'échelle de dépression de Goldberg et al. (1988). *Les critères détaillés de cotation sont disponibles sur demande aux auteurs par e-mail: r.gil@chu-poitiers.fr*

REFERENCES

1. Cumings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatr* 1992;149:443-445.
2. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson éditeurs, 1989.
3. Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:148-151.

4. Bielauskas LA, Glantz RH. Depression type in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:597-604.
5. Ehmann TS, Beringer RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1990;2:3-9.
6. Mayeux R, Stern Y, Rosen J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31: 645-650.
7. Celesia GG, Wanamaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972;33:577-583.
8. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up study of 132 cases. *Psychol Med* 1988;18:49-55.
9. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:377-382.
10. Wertman E, Speedie L, Shemesh Z, et al. Cognitive disturbances in parkinsonian patients with depression. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1993;6:31-37.
11. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130-1133.
12. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE, Kenny FT. Parkinson's disease and depression: a critical re-evaluation. *Brain* 1986;109:279-292.
13. Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:855-858.
14. Fahn S, Elton RL and Members of the UPDRS development committee. Unified parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. (eds.) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. New York: Macmillan 1987;2:153-163.
15. Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Modern Treatment* 1968;5:257-282.
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
17. Goldberg D, Bridges K, Duncaan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Br Med J* 1988;297:897 - 899.
18. Gil R, Toullat G, Pluchon C, et al. Une méthode d'évaluation rapide des fonctions cognitives (ERFC), son application à la démence sénile de type Alzheimer. *Sem Hôp Paris* 1986;62(27):2127-2133.
19. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-276.
20. Malloy PF, Webster JS, Russel W. Tests of Luria's frontal lobe syndromes. *Int J Neuropsychol* 1985;7:88-95.
21. SAS / STAT User's Guide. Version 6, Fourth edition, Volume 1. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989.
22. Symons MJ. Clustering criteria and multivariate normal mixtures. *Biometrics* 1981;37:35-43.
23. Poewe W, Luginger MD. Depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;52(Suppl 3):S2-S6.
24. Mayeux R. The mental state in Parkinson's disease. In: Koller WC (ed). *Handbook of Parkinson's disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1992, 159-184.
25. Gotham A, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:381-389.
26. Brown RG, MacCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 1990;20:77-87.
27. Warburton JW. Depressive symptoms in Parkinson patients referred for thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:368-370.
28. Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:869-873.
29. Costic VS, Djururicic BM. Depression and Parkinson's disease: Possible rôle of serotonergic mechanisms. *J Neurol* 1987;12:94-96.

30. Davous P. A french prospective study of depression in Parkinson's disease. European Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's Disease. Amsterdam, Oct 1993.
31. Brown GL, Wilson WP. Parkinsonism and depression. *South Med J* 1972;65:540-545.
32. Mindham RHS, Marsden CD, Parkes JD. Psychiatric symptoms during L-dopa therapy for Parkinson's disease and their relationship to physical disability. *Psychol Med* 1976;6:23-33.
33. Martilla RJ, Rinne VK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976;54:431-441.
34. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PJ, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31.
35. Troster AI, Paolo AM, Lyons KE, et al. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:672-676.
36. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:625-630.
37. Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:201-206.
38. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*, 1993;43:2016-2018.
39. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *Br Med J* 2000;320:1287-1288.