

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2026

N° 22

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Arthur THIEFFRY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

17 avril 2026, sur le sujet intitulé :

**LA DEPRESSION : UN FACTEUR ETIOLOGIQUE
DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE
DE PARKINSON**

JURY

Président : Mr BREDELOUX Pierre

Maitre de conférences à
l'université de pharmacie de Tours

Membres :

Mr DOUEZ Emmanuel

Pharmacien assistant hospitalo-universitaire au
CHU de Tours

Mr DUCLAUX Jean

Pharmacien d'officine titulaire de la pharmacie de
Larçay

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 17/04/2026

L'étudiant

THIEFFRY Arthur

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

À Monsieur Emmanuel DOUEZ, Docteur en Pharmacie,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens également à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre implication ainsi que pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée tout au long de ce travail.

À Monsieur Pierre BREDELOUX, Professeur des Universités,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury et d'évaluer mon travail, ainsi que pour l'honneur que vous me faites en prenant part à sa soutenance.

À mes parents et mes sœurs,

Je vous adresse toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée dès le début de ces études.

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre patience et pour tout ce que vous avez fait pour me permettre d'en arriver là aujourd'hui. Votre fierté est ma plus belle réussite, et je vous dois une grande part de ce chemin accompli.

À Julie THIEBAUD,

Je te remercie du fond du cœur pour ton soutien indéfectible, tant au cours de ma vie étudiante que dans chaque instant du quotidien. Ta présence, ta patience et ta confiance m'ont été précieuses à chaque étape de ce parcours. Merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute, et de m'avoir accompagné avec autant d'amour et de bienveillance. Ta fierté est pour moi la plus belle des récompenses, et je suis infiniment reconnaissant de t'avoir à mes côtés, aujourd'hui et pour la suite de notre vie ensemble.

À mes amis Jean, Manon, Zoé et Nicolas

Merci de m'accompagner depuis tant d'années, depuis le lycée, et d'avoir toujours été présents à mes côtés. Votre amitié, votre soutien et tous les moments partagés ont profondément marqué mon parcours et contribué à faire de ces années ce qu'elles sont aujourd'hui. Vous êtes et resterez à jamais des amis en or.

À toute l'équipe de la Pharmacie des Bredins et de la Pharmacie de Larçay,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre accueil, votre accompagnement et votre bienveillance tout au long de mon parcours.

À l'équipe de la Pharmacie des Bredins, merci de m'avoir formée et encadrée lors de mon stage de 6^e année, une expérience déterminante qui a renforcé mes compétences et confirmé mon engagement pour la profession.

À l'équipe de la Pharmacie de Larçay, je suis profondément reconnaissant de la confiance que vous m'accordez depuis le début de mon exercice en tant que pharmacien. Merci pour votre soutien au quotidien, votre partage d'expérience et votre contribution précieuse à mon épanouissement professionnel.

Travailler à vos côtés est une réelle chance, et je vous remercie chaleureusement pour tout ce que vous m'avez apporté.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
PARTIE LITTÉRATURE	12
I) La dépression	12
a. Données épidémiologiques	12
b. Physiopathologies	14
c. Traitements	16
i. Thérapie non médicamenteuse	19
1. Psychothérapie	19
2. Electroconvulsivothérapie ou sismothérapie	19
3. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)	21
ii. Thérapie médicamenteuse ⁹	21
1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	21
2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA)	22
3. Antidépresseurs tricycliques (ATC)	23
4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	24
5. Autres	24
a. Miansérine	24
b. Mirtazapine	25
c. Tianéptine	25
d. Agomélatine	25
e. Vorioxétine	26
f. Eskétamine	26
6. Neuroleptiques atypiques	26
d. Rôle du pharmacien	27
i. Identification des patients	27
ii. Délivrance	28
iii. Conseils	29
1. Hygiéno-diététique	29
2. Phytothérapie	29
iv. Suivi (tolérance, observance, thérapeutique)	29
v. Cas pratique	32
1. Histoire du patient	32
2. Pathologie traitée	33
3. Aspect réglementaire	33
4. Molécules et indications	33
5. Interactions médicamenteuses ²¹	33
6. Point de vigilance	34
7. Intervention pharmaceutique	34
8. Conseils associés	34

II) La maladie de Parkinson	35
a. Données épidémiologiques ²³	35
b. Physiopathologique ²⁴	36
c. Traitements ²⁵	39
i. Thérapies non médicamenteuses	40
1. Stimulation cérébrale profonde	40
2. Exercices physiques	40
3. Orthophonie ²⁵	41
4. Soutien psychologique	42
ii. Thérapies médicamenteuses ²⁶	42
1. Lévodopa	42
2. Agoniste de la dopamine	44
3. Agoniste de la dopamine dérivés de l'ergot de seigle	46
4. Inhibiteur de la COMT	47
5. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)	49
6. Amantadine	50
7. Anticholinergiques	51
8. Toxine botulinique de type A	51
d. Rôle du pharmacien ³¹	52
i. Identification des patients	53
1. Nouveau patient	53
2. Changement du traitement habituel	53
3. Renouvellement	54
ii. Délivrance	54
iii. Conseils	55
1. Hygiéno-diététique	55
2. Demande spontanée et automédication	58
iv. Suivi (tolérance, observance, thérapeutique)	59
v. Cas pratique	62
1. Molécules et indications ²¹	62
2. Interaction médicamenteuse	63
3. Point de vigilance	63
4. Intervention pharmaceutique	64
5. Conseils associés	64
III) Étude de la littérature sur le lien entre dépression et maladie de parkinson	64
a. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease : a meta-analysis	64
i. Résumé	64
ii. Méthodologie	65
iii. Résultats	66
iv. Conclusion	66
b. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease	67
i. Résumé	67
ii. Méthodologie	67
iii. Résultats	68
iv. Conclusion	69
c. Comparaison	69
d. Conclusion	71
Partie expérimentale.....	72
IV) Hôpital	72
a. Objectif	72
b. Méthodes	72
c. Résultats	73
d. Discussion	74
i. Point fort de l'étude	74
ii. Point faible de l'étude	74

e.	Conclusion	75
V)	Ville	76
a.	Objectif	76
b.	Méthodes	77
c.	Résultats	79
d.	Discussion	80
i.	Point fort de l'étude	80
ii.	Point faible de l'étude	80
e.	Conclusion	80
VI)	Comparaison	82
a.	Introduction	82
b.	Méthode	82
c.	Résultats	83
d.	Conclusion	85
	CONCLUSION	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

(MP) : Maladie de Parkinson
(IDDC) : Inhibiteur périphérique de la Dopa-DéCarboxylase
(ISRS) : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
(IRSNa) : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline
(OMS) : Organisation Mondiale de la Santé
(HAD) : Hospital Anxiety and Depression scale
(ECT) : électroconvulsivothérapie
(rTMS) : Stimulation Magnétique Transcranienne répétée
(SIAD) : Syndrome d'anti-diurèse inapproprié
(ATC) : Antidépresseur Tri-Cyclique
(IMAO) : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase
(NMDA) : N-Méthyl-D-Aspartate
(PHQ-2) : Patient Health Questionnaire
(GAD-2) : Generalized Anxiety Disorder
(AMM) : Autorisation de Mise sur le Marché
(CHU) : Centre Hospitalier Universitaire
(NFS) : Numération Formule Sanguine
(SCP) : Stimulation Cérébrale Profonde
(NST) : Noyau subthalamique
(L-dopa) : lévodopamine
(BHE) : Barrière Hémato-Encéphalique
(ICOMT) : Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl transférase
(IDDC) : Inhibiteur de la dopamine décarboxylase
(IMAO-B) : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase-B
(AVC) : Accident Vasculaire Cérébrale
(OR) : Odds Ratio
(RR) Risque Relatif
(HR) : Hazard Ratio

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LA PREVALENCE DES SYNDROMES DEPRESSIFS EN FRANCE EN 2014, 2019 ET MAI 2020, SELON LES CLASSES D'AGE ET SEXE	12
FIGURE 2 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LE TAUX D'EPISODE DEPRESSIFS CARACTERISES EN 2005, 2010, 2017 ET 2021, SELON LE NIVEAU D'ETUDE, TYPE DE TRAVAIL, TYPE DE REVENU ET MILIEU DE VIE	13
FIGURE 3 : ÉCHELLE HAD	15
FIGURE 4 : SCHEMA REPRESENTANT LA NEUROTRANSMISSION CHEZ UN SUJET SAIN ET CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE DEPRESSION	16
FIGURE 5 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DEPRESSIFS	18
FIGURE 6 : SCHEMA REPRESENTANT L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE	20
FIGURE 7 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETITIVE	21
FIGURE 8 : QUESTIONNAIRE GIRERD	30
FIGURE 9 : ORDONNANCE DE PATIENT SOUFFRANT DE DEPRESSION	32
FIGURE 10 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON	39
FIGURE 11 : SCHEMA MONTRANT LES DIFFERENTS SITES D'INJECTIONS DE L'APOMORPHINE EN SOUS CUTANEE	45
FIGURE 12 : SCHEMA D'UNE POMPE A APOMORPHINE SUR UN PATIENT	46
FIGURE 13 : SCHEMA MONTRANT UNE POMPE INTRA JEJUNAL CHEZ UN PATIENT	48
FIGURE 14 : FEUILLE DE SUIVI DES FLUCTUATIONS ON/OFF	56
FIGURE 15 : AUTO-QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES TRAITEMENTS ANTIPARKINSONIENS	61
FIGURE 16 : ORDONNANCE D'UNE PATIENTE SOUFFRANT DE LA MALADIE DE PARKINSON	62
FIGURE 17 : QUESTIONNAIRE PATIENT DISTRIBUE DANS LES OFFICINES	78

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU I : TABLEAU REGROUPANT LES DONNEES HOSPITALIERES RECOLTES POUR L'EXPERIMENTATION	75
TABEAU II : TABLEAU REGROUPANT LES DONNEES OFFICINALES RECOLTES POUR L'EXPERIMENTATION	81
TABEAU III : TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS OBTENUS AVEC L'ETUDE HOSPITALIERE ET OFFICINALE	85

INTRODUCTION

Dans une société où l'espérance de vie ne cesse de croître, nous sommes de plus en plus confrontés à des pathologies dégénératives, telles que la maladie de Parkinson. Il s'agit d'une affection neurodégénérative caractérisée par la destruction progressive des neurones dopaminergiques dans les zones nigrostriée et mésolimbique. Cette maladie entraîne des symptômes moteurs, mais aussi sensoriels et psychiques, ainsi que des douleurs, ce qui la rend progressivement invalidante.

Par ailleurs, les situations stressantes de la vie quotidienne, tant professionnelles que personnelles, contribuent à l'augmentation des troubles dépressifs, dont la dépression, qui se manifeste principalement par une perte de plaisir.

Les causes exactes de la maladie de Parkinson restent encore mal comprises. Il est donc pertinent de se demander si des troubles neurologiques, tels que la dépression, pourraient constituer un facteur de risque pour le développement futur de pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

Pour explorer cette question, nous étudierons d'abord ces deux pathologies. La première partie sera consacrée à l'analyse des troubles dépressifs, en abordant la physiopathologie, les données épidémiologiques actuelles, ainsi que les stratégies thérapeutiques en vigueur. La seconde partie portera sur la maladie de Parkinson, avec une approche similaire. Enfin, nous explorerons la littérature scientifique afin d'évaluer l'état actuel des connaissances sur le lien potentiel entre la dépression et le développement de la maladie de Parkinson.

Nous conduirons ensuite une étude expérimentale, composée de deux volets : une étude rétrospective visant à identifier des antécédents dépressifs chez des patients atteints de la maladie de Parkinson suivis au CHU de Tours, ainsi qu'une étude rétrospective basée sur un questionnaire distribué dans des pharmacies à Tours, afin de rechercher des épisodes antérieurs de dépression chez des patients parkinsoniens.

Ce travail a pour objectif de mettre en lumière un éventuel lien entre le trouble dépressif et le développement de la maladie de Parkinson.

Enfin, nous analyserons les résultats obtenus, en nous interrogeant sur la nature de ce lien potentiel : est-ce la dépression elle-même qui contribue à l'apparition de la maladie de Parkinson, ou bien une classe de traitements utilisés dans sa prise en charge ?

PARTIE LITTÉRATURE

I) La dépression

a. Données épidémiologiques

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression touche environ 3,8 % de la population mondiale, avec une prévalence de 5 % chez les adultes et de 5,7 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans, soit près de 280 millions d'individus à l'échelle mondiale. Ce trouble affecte davantage les femmes, en particulier durant les périodes de vulnérabilité hormonale : environ 10 % des femmes enceintes ou ayant récemment accouché présentent des symptômes dépressifs.¹

En France, les données de l'INSERM indiquent qu'une personne sur cinq sera confrontée à un épisode dépressif au cours de sa vie. Cette tendance s'observe également dans les statistiques récentes : en mai 2020, 13,5 % des personnes âgées de plus de 15 ans déclaraient souffrir de symptômes dépressifs. Cette proportion est en augmentation, notamment chez les femmes et les individus âgés de moins de 44 ans, avec une prévalence particulièrement marquée chez les 15-24 ans, dont 22 % sont concernés. Par ailleurs, les données montrent une progression significative du nombre de cas : la prévalence a doublé entre 2014 et 2019, puis à nouveau entre 2019 et 2020. Actuellement, le syndrome dépressif est détecté chez environ 5,3 % de la population française.²

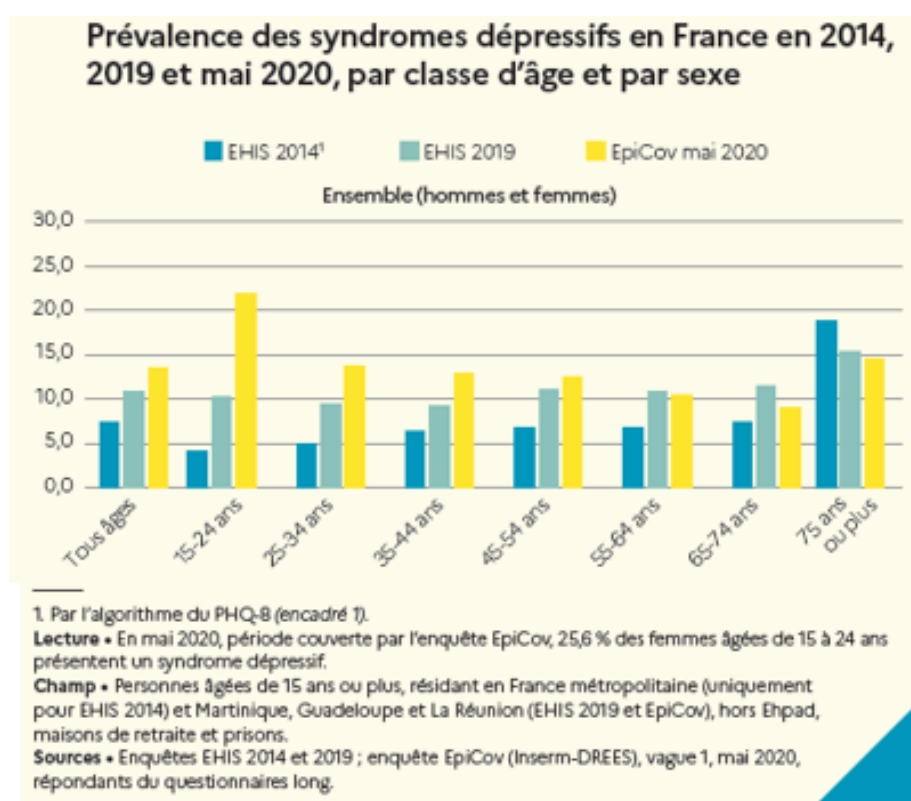
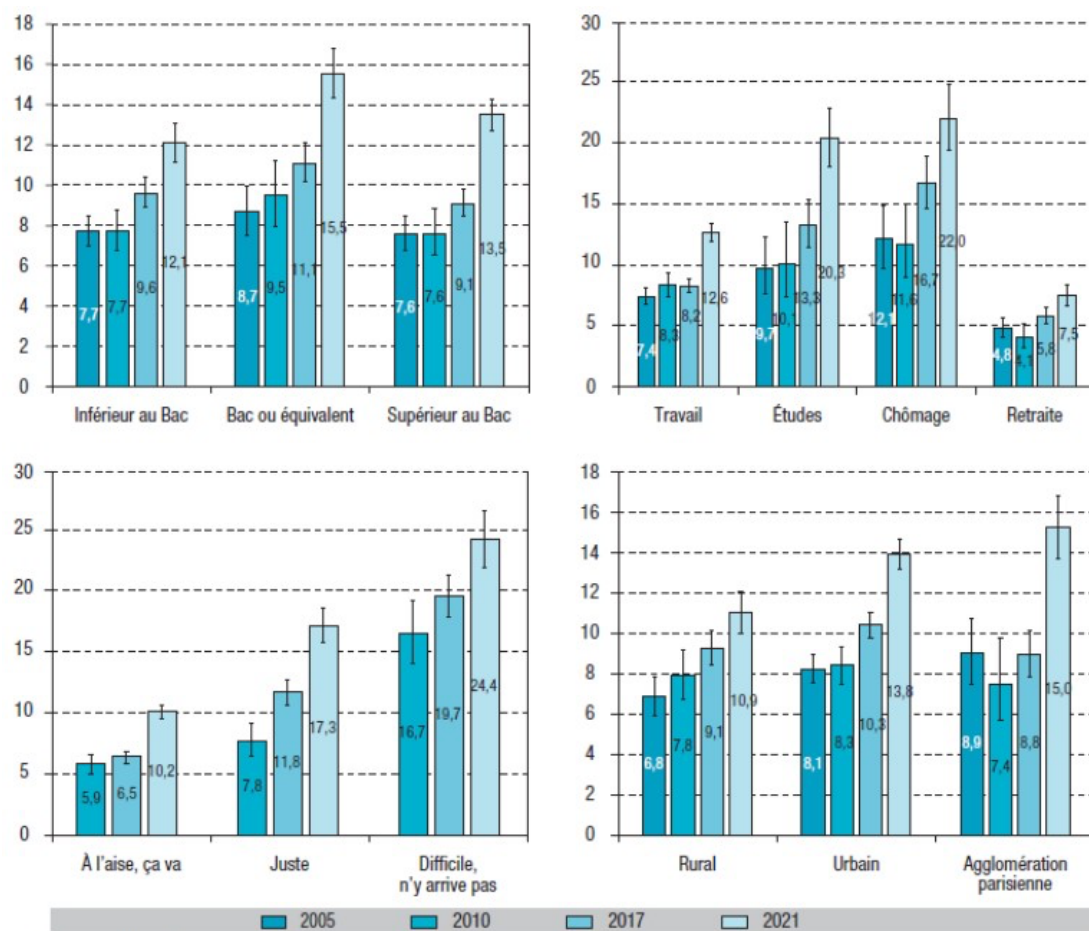


Figure 1 : Histogramme représentant la prévalence des syndromes dépressifs en France en 2014, 2019 et mai 2020, selon les classes d'âge et sexe³

On peut souligner que cette augmentation du nombre de cas, touche plus particulièrement les femmes et d'autant plus si elles sont jeunes, comme en témoigne la figure 1. Toutefois on note avec la figure 2 que les facteurs socio-économiques tels que le niveau d'études, l'activité professionnelle, le revenu ou encore le lieu de résidence ne semblent pas exercer d'influence significative sur cette évolution récente.



EDC : épisode dépressif caractérisé.

Note 1 : Les bornes de l'intervalle de confiance (IC) à 95% sont représentées par les barres verticales. La prévalence de l'EDC au cours des 12 derniers mois chez les chômeurs en 2021 a une probabilité de 95% de se situer entre 19,4% et 24,8%.

Note 2 : Les personnes au foyer et les autres inactifs n'ont pas pu être analysés car ces catégories n'étaient pas comparables d'une année sur l'autre.

Note 3 : La variable concernant la perception de sa situation financière n'était pas disponible en 2005.

Lecture : 16,7% des chômeurs déclarent avoir vécu un EDC au cours des 12 derniers mois en 2017 vs 22,0% en 2021 ($p < 0,01$).

Source : Baromètre santé 2005, 2010, 2017 et 2021, Santé publique France.

Figure 2 : Histogramme représentant le taux d'épisode dépressifs caractérisés en 2005, 2010, 2017 et 2021, selon le niveau d'étude, type de travail, type de revenu et milieu de vie⁴

Au-delà de l'augmentation du nombre de cas, on observe également une hausse du nombre de prises en charge de la dépression, ce qui constitue un élément rassurant, notamment lorsque l'on sait que le suicide concerne entre 5 % et 20 % des personnes atteintes de ce trouble. Cette amélioration de l'accès aux soins est d'autant plus encourageante que les traitements disponibles qu'ils soient pharmacologiques, psychothérapeutiques ou combinés se révèlent efficaces dans environ 70 % des cas.²

b. Physiopathologies

La dépression, ou trouble dépressif, est une pathologie psychique caractérisée principalement par des perturbations de l'humeur. Toutefois, ses manifestations ne se limitent pas à cet aspect : les formes cliniques de la dépression sont multiples et variables d'un individu à l'autre, ce qui rend le diagnostic parfois complexe à établir.

Ce dernier ne peut être posé qu'après un certain délai, généralement au minimum deux semaines. Durant cette période, le patient doit présenter une humeur dépressive persistante, une perte marquée d'intérêt ou de plaisir pour les activités habituellement appréciées (anhédonie), ainsi qu'une baisse d'énergie ou une fatigue accrue. À ces symptômes principaux doivent s'ajouter au moins deux des manifestations suivantes pour permettre l'établissement du diagnostic.

Parmi les symptômes les plus fréquents figurent l'anhédonie, une tristesse intense et durable, ainsi que des idées noires pouvant conduire à des pensées suicidaires. À ces manifestations psychiques s'ajoutent souvent des troubles neurobiologiques tels que des perturbations de l'appétit (perte ou augmentation), des troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes ou précoces), une asthénie importante, des troubles de la concentration, des difficultés mnésiques et un ralentissement psychomoteur. Ce dernier peut se manifester par une lenteur dans les mouvements, la parole ou encore une modification de la démarche.

Afin de faciliter le repérage de la dépression, plusieurs outils d'évaluation ont été développés, destinés à la fois à l'auto-évaluation et à l'usage des professionnels de santé. Parmi les plus couramment utilisés, on peut citer la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD), l'échelle de Hamilton, celle de Montgomery-Asberg, entre autres.

Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Veuillez remplir à chaque fois selon les affirmations suivantes :

Je me sens tendu ou « énervé » : 3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : 0 Oui, tout autant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus
J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : 3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout	Je ris facilement et vois le bon côté des choses : 0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout
Je me fais du souci : 3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement	Je suis de bonne humeur : 3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps
Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : 0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Parfois	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : 3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais
J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : 0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent	Je ne m'intéresse plus à mon apparence : 3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé
J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : 3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : 0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais
J'éprouve des sensations soudaines de panique : 3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision : 0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement

*Additionner le score de la première colonne pour obtenir le score HADS-A. Additionner le score de la deuxième colonne pour obtenir le score HADS-D.
 Trouble anxieux probable si HADS-A > 8
 Trouble dépressif probable si HADS-D > 8*

Zigmond, A.S., & Snaith, R.P.(1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-70.
 Traduction française : J.F. Lépine. Haute Autorité de Santé-France

Figure 3 : Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (HAD)⁵

La dépression a également un impact significatif sur l'entourage du patient. Ce dernier peut se sentir démuni, impuissant ou incompris, ce qui engendre fréquemment des tensions sociales et professionnelles. Outre ces répercussions sociales, il convient de souligner l'impact

somatique de la dépression et surtout le risque vital qu'elle représente : on estime qu'entre 10 % et 20 % des patients atteints de dépression sont concernés par le risque suicidaire.

La diversité symptomatique du trouble dépressif peut entraîner une confusion diagnostique, notamment avec d'autres pathologies psychiatriques comme le trouble bipolaire. De plus, la dépression est fréquemment associée à d'autres troubles, notamment les troubles addictifs ou certaines affections somatiques chroniques.²

Ces comorbidités pourraient s'expliquer par les altérations des systèmes de neurotransmission observées dans les états dépressifs. En effet, trois neurotransmetteurs sont particulièrement impliqués :

- La sérotonine, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de l'appétit ;
- La dopamine, impliquée dans le système de la récompense, la motivation et la régulation de l'humeur ;
- La noradrénaline, qui intervient dans la vigilance, l'attention et le cycle veille-sommeil.

Ces neurotransmissions peuvent être altérées soit dans leur production, soit dans leur recapture, contribuant ainsi à la symptomatologie observée chez les patients dépressifs.⁶

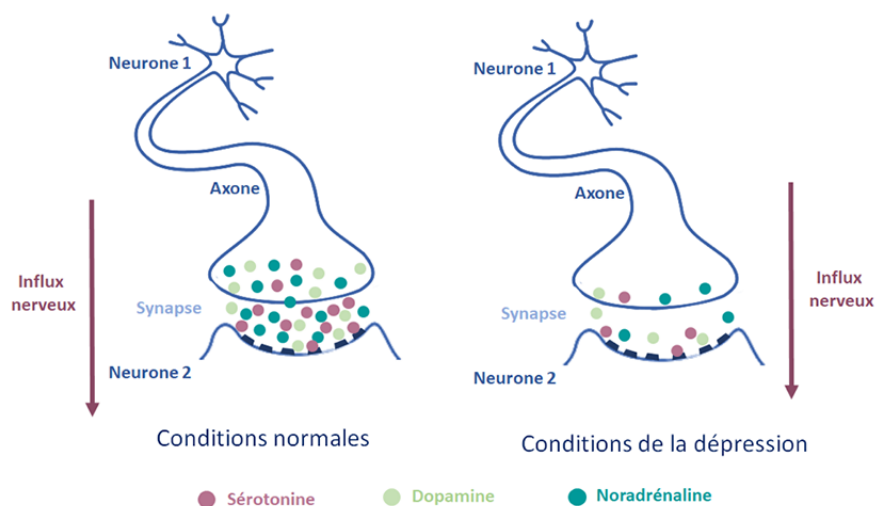


Figure 4 : Schéma représentant la neurotransmission chez un sujet sain et chez un patient atteint de dépression⁷

Les traitements médicamenteux visant à soulager les symptômes du trouble dépressif agissent principalement sur les systèmes de neurotransmission altérés. Les stratégies thérapeutiques actuelles ciblent ainsi la modulation de la production ou de la recapture des neurotransmetteurs impliqués, notamment la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. L'objectif est de rétablir un équilibre neurochimique permettant une amélioration de l'humeur, de la motivation, du sommeil et des fonctions cognitives altérées chez les patients dépressifs.

c. Traitements

Il existe une grande diversité de familles médicamenteuses utilisées dans le traitement des troubles dépressifs, chacune regroupant de nombreuses molécules aux mécanismes d'action spécifiques. Cette variété reflète la complexité et l'hétérogénéité de la dépression, une

pathologie dont les manifestations cliniques varient considérablement d'un patient à l'autre. Par conséquent, la prise en charge thérapeutique doit être individualisée, en tenant compte du profil symptomatique, des antécédents médicaux, des comorbidités et de la tolérance aux traitements.

Afin de guider les praticiens dans le choix thérapeutique, plusieurs recommandations cliniques ont été élaborées. Parmi elles, des outils d'aide à la décision, tels que des arbres décisionnels, sont disponibles dans des ressources de référence comme le *Vidal* (cf. figure 4) ou la fiche éditer par l'HAS, sur les bonnes pratique de prise en charge de la dépression⁸. Ces schémas visent à structurer la démarche diagnostique et thérapeutique, en facilitant l'adaptation du traitement à la situation spécifique de chaque patient.⁹

Il est également possible de citer le site Psychopharma, qui permet de « switch » les antidépresseurs entre eux, de convertir les milligrammes et millilitres en goutte ou encore de connaître les équivalences entre les différentes benzodiazépines.

Ce site peut aussi servir au pharmacien lors de la délivrance d'ordonnance afin de vérifier les différents protocoles de changements d'antidépresseurs par exemple.¹⁰

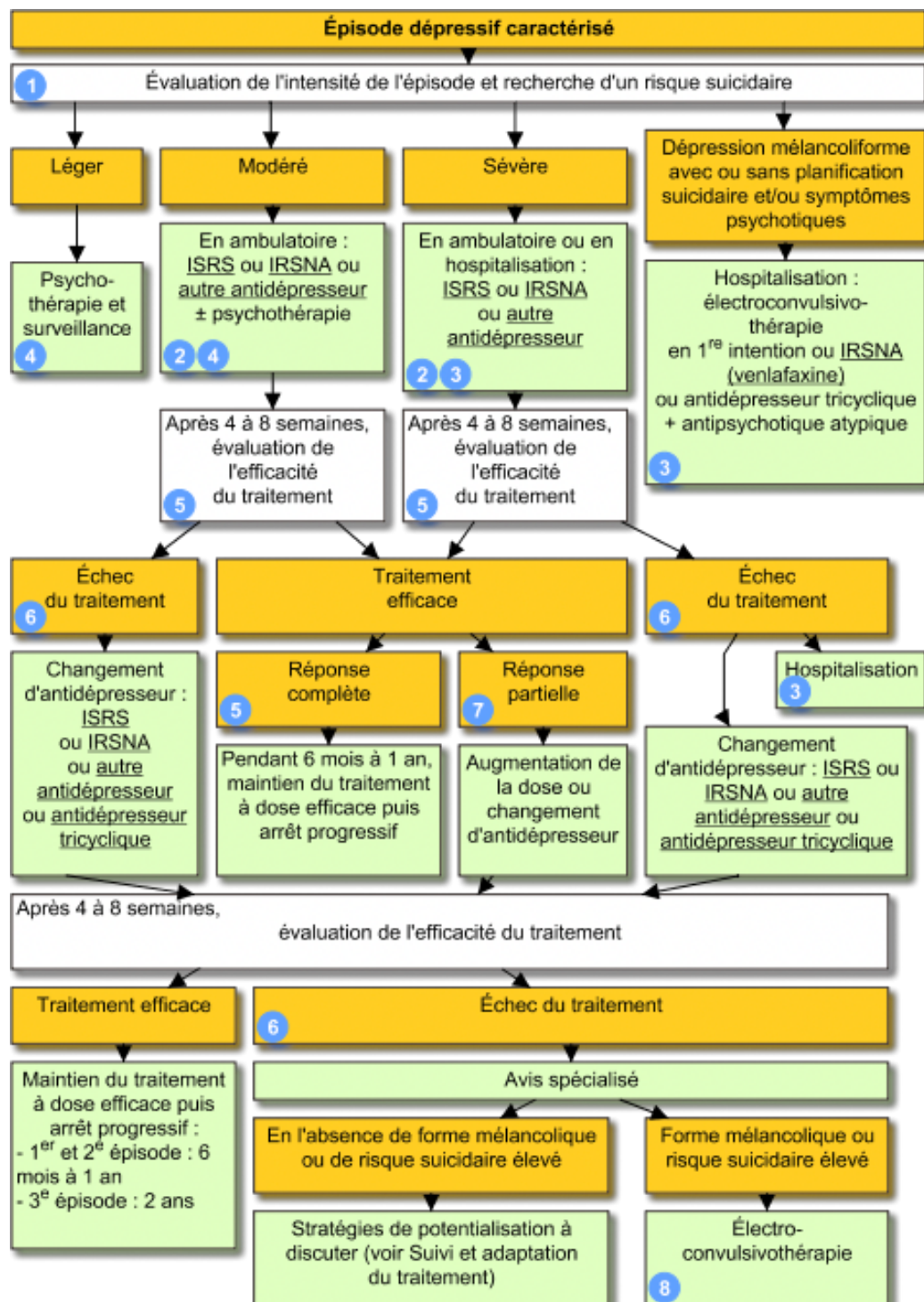


Figure 5 : Arbre décisionnel de prise en charge des troubles dépressifs⁹

La première étape dans la prise en charge d'un épisode dépressif consiste à en évaluer l'intensité. Cette classification est essentielle, car elle conditionne les prises en charges à venir.

En effet, dans le cas d'un épisode dépressif léger, une approche non médicamenteuse, reposant essentiellement sur la psychothérapie, est généralement recommandée. À l'inverse, les épisodes dépressifs sévères, notamment lorsqu'ils s'accompagnent de caractéristiques mélancoliques ou de symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations, etc.),

nécessitent une prise en charge urgente et spécialisée. Dans ces situations, une hospitalisation est souvent indiquée afin d'assurer la sécurité du patient et d'instaurer rapidement un traitement adapté.

i. Thérapie non médicamenteuse

1. Psychothérapie

La psychothérapie occupe une place centrale dans le traitement des troubles dépressifs, en particulier dans les formes légères à modérées. Elle peut être proposée en première intention, seule ou en complément d'un traitement médicamenteux, selon la sévérité des symptômes, les préférences du patient, et le contexte clinique global.

Plusieurs approches psychothérapeutiques ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la dépression, avec des résultats comparables à ceux des antidépresseurs, notamment sur le long terme. Parmi les plus couramment utilisées, on retrouve :

- La thérapie cognitivo-comportementale : Elle repose sur l'identification et la modification des schémas de pensée négatifs, des croyances dysfonctionnelles et des comportements inadaptés qui entretiennent l'état dépressif. Elle est particulièrement efficace pour prévenir les rechutes.
- La thérapie interpersonnelle : Elle cible les difficultés relationnelles et les événements de vie stressants (deuil, conflits, isolement) qui peuvent contribuer au déclenchement ou au maintien de l'épisode dépressif.
- La thérapie psychodynamique : Inspirée de la psychanalyse, elle explore les conflits inconscients, les expériences infantiles et les mécanismes de défense. Son efficacité est davantage observée dans les troubles dépressifs chroniques ou récurrents.
- La thérapie de soutien : Plus flexible, elle consiste à accompagner le patient par une écoute active, une validation de ses émotions et un soutien dans ses prises de décision, sans viser de remaniement en profondeur de la personnalité.¹¹

Le choix de la psychothérapie dépend de plusieurs facteurs : la nature et la sévérité de la dépression, les préférences du patient, les compétences du thérapeute, ainsi que l'accessibilité à ces soins. Il est désormais largement admis qu'une approche combinée (psychothérapie + traitement médicamenteux) permet d'optimiser les résultats, en particulier dans les dépressions modérées à sévères.

Enfin, l'implication active du patient dans le processus thérapeutique, la régularité des séances et la qualité de l'alliance thérapeutique sont des éléments déterminants pour l'efficacité du traitement psychothérapeutique.

2. Electroconvulsivothérapie ou sismothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT), souvent entourée d'une image négative en raison des pratiques anciennes, demeure néanmoins une méthode thérapeutique efficace, en particulier pour les dépressions sévères ou résistantes aux traitements médicamenteux classiques. Selon l'INSERM, son taux d'efficacité atteint entre 90 % et 95 % dans ces cas.

L'ECT est réalisée sous anesthésie générale et curarisation, au cours d'une hospitalisation. Le protocole habituel comprend plusieurs séances généralement, trois réparties sur une durée de quatre à six semaines. La procédure consiste à appliquer un courant électrique entre les deux tempes du patient afin de déclencher une crise convulsive contrôlée, d'une durée d'environ 30 secondes. Cet « orage électrique » induit une stimulation du cortex préfrontal, entraînant une augmentation de la transmission dopaminergique, ainsi qu'une inhibition partielle de certaines régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur.

Dans certains cas, un traitement d'entretien peut être nécessaire, consistant en une séance mensuelle afin de prévenir les rechutes.

Le principal effet indésirable associé à l'ECT est une amnésie temporaire concernant les événements survenus durant les séances de traitement, qui peut parfois s'étendre à d'autres périodes proches.¹²

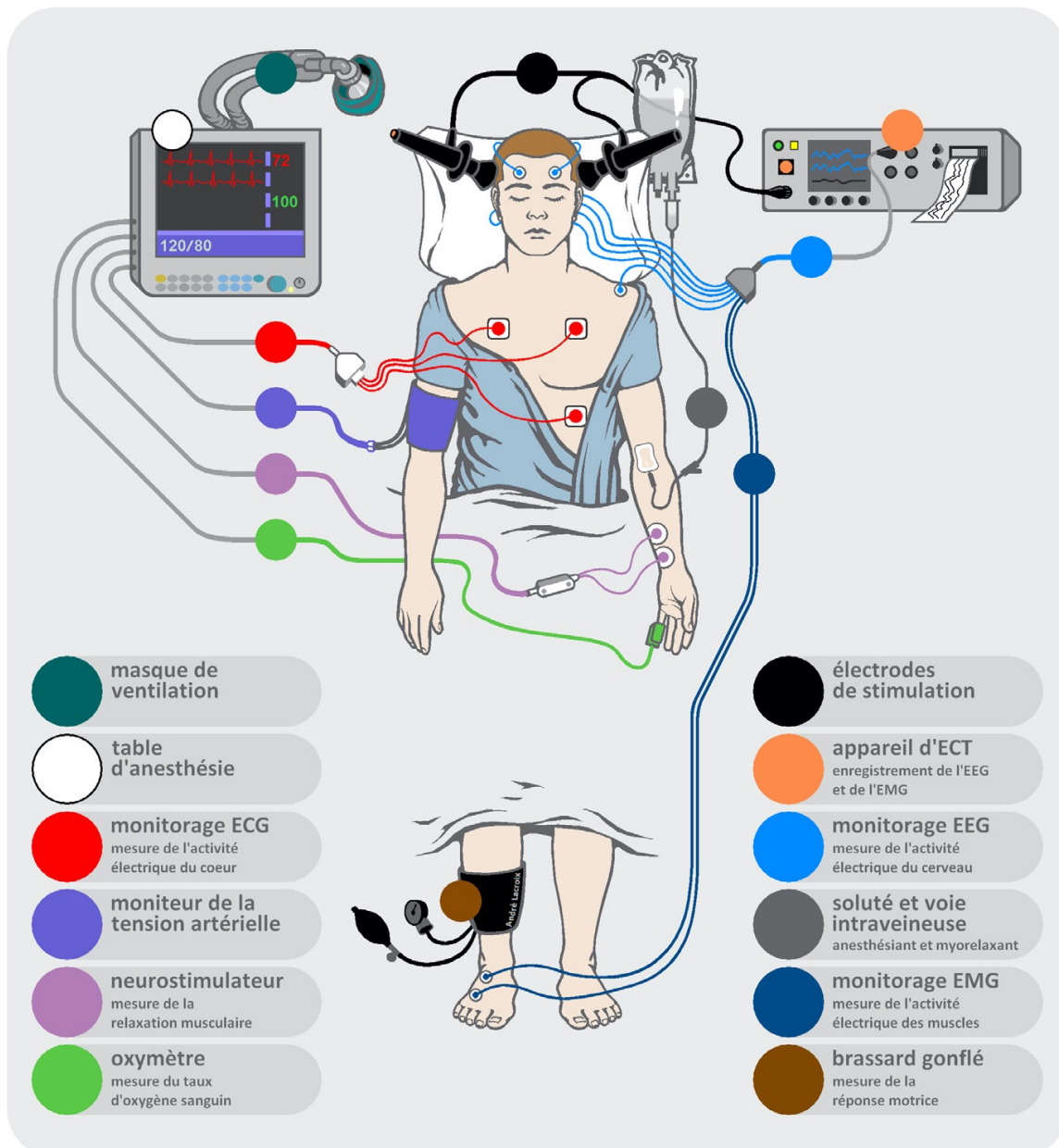


Figure 6 : Schéma représentant l'électroconvulsivothérapie¹³

3. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est utilisée en complément des traitements classiques dans les troubles dépressifs résistants. Cette technique non invasive, qui ne nécessite pas d'anesthésie, s'étend sur une période de trois à six semaines avec un rythme élevé de 15 à 30 séances quotidiennes. Elle consiste à moduler l'activité électrique cérébrale au moyen d'un champ magnétique de haute intensité. À l'instar de la sismothérapie, la rTMS présenterait des effets neurotrophiques et neuroplastiques, favorisant ainsi la récupération fonctionnelle du cerveau.

Bien que les effets indésirables soient généralement mineurs, principalement des douleurs au site d'application, et que cette méthode soit bien tolérée, son efficacité demeure inconstante. Par conséquent, malgré son intérêt, la rTMS n'est pas actuellement recommandée comme traitement de première ligne dans la prise en charge des dépressions résistantes.⁹

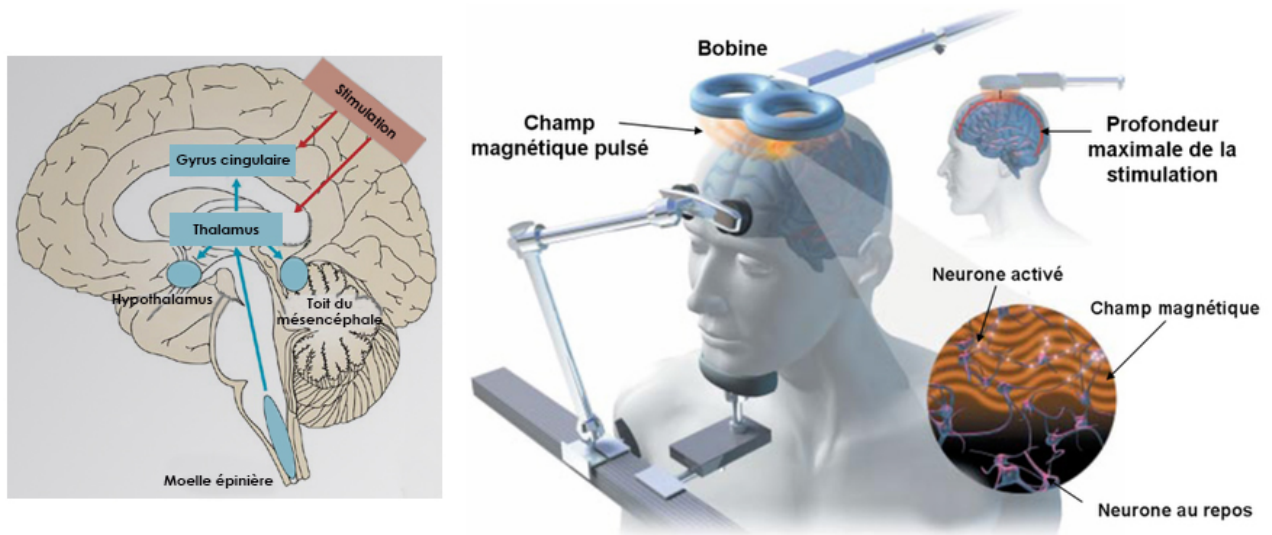


Figure 7 : Schéma de fonctionnement de stimulation magnétique transcrânienne répétitive¹⁴

ii. Thérapie médicamenteuse⁹

1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent une classe majeure d'antidépresseurs. Leur mécanisme d'action repose sur l'augmentation de la concentration de sérotonine au niveau de la synapse, en inhibant spécifiquement la recapture de ce neurotransmetteur. La sérotonine joue un rôle clé dans la régulation de l'humeur, de l'appétit ainsi que du sommeil, ce qui explique l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de la dépression.

Les principaux médicaments appartenant à cette classe sont :

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxétine
- Paroxétine

- Sertraline
- Fluvoxamine

Une vigilance particulière est requise chez les patients présentant des troubles cardiaques lors de l'utilisation du citalopram et de l'escitalopram, ces deux molécules pouvant induire des troubles du rythme cardiaque. Toutefois, ces mêmes médicaments sont les seuls de la classe à ne pas inhiber les enzymes du cytochrome P450, ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses. En revanche, pour les autres ISRS, il est nécessaire de surveiller les potentielles interactions chez les patients polymédiqués.

Les ISRS sont généralement recommandés en première intention, en raison de leur profil d'effets indésirables plus favorable comparé à d'autres classes d'antidépresseurs. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on retrouve des troubles digestifs, notamment des nausées qui tendent à disparaître après quelques jours de traitement. Des troubles sexuels, tels que des dysfonctions de l'éjaculation, peuvent également survenir. Par ailleurs, une prise de poids et des troubles hémorragiques sont parfois rapportés.

Enfin, bien que rare, il est indispensable de rester vigilant face au syndrome sérotoninergique, une complication grave pouvant se manifester par des symptômes neurologiques et une dysautonomie, tels que l'hyperthermie et les variations tensionnelles.

2. *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa)*

Cette classe thérapeutique agit en augmentant la concentration post-synaptique non seulement de la sérotonine, mais également de la noradrénaline, ce qui intensifie la transmission des signaux associés à ces deux neurotransmetteurs. L'augmentation de la noradrénaline influence notamment la vigilance, l'attention ainsi que le sommeil, complétant ainsi l'effet sérotoninergique sur la régulation de l'humeur.

Les principaux médicaments appartenant à cette classe sont :

- Duloxétine
- Milnacipran
- Venlafaxine

Conformément aux recommandations cliniques (cf. figure 4), les IRSNa sont également employés en première intention dans le traitement des troubles dépressifs. Le profil des effets indésirables est proche de celui des ISRS, en raison de mécanismes d'action similaires. Cependant, en raison de leur activité noradrénergique, ces médicaments peuvent provoquer des effets cardiovasculaires, tels que l'hypertension, la tachycardie et des troubles du rythme cardiaque.

Par ailleurs, la duloxétine présente des risques spécifiques, notamment une hépatotoxicité, des hyperglycémies, ainsi que des complications rares mais sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson et des hémorragies gastro-intestinales. Il est important d'évoquer également les troubles ioniques, notamment l'hyponatrémie, qui peut apparaître avec cette classe et surtout avec la duloxétine. Le risque de ce dérèglement, est un état léthargique, confusion, il

peut mener à des convulsions et même à la mort. La cause ici serait le syndrome d'anti-diurèse inapproprié (SIAD), ce dernier entraîne une réduction de la synthèse d'urine par l'organisme, responsable d'une baisse de la concentration du sodium sanguin.¹⁵

La venlafaxine, quant à elle, bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation prolongée, notamment en prévention des rechutes dans les troubles dépressifs récurrents.

3. Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Les antidépresseurs tricycliques (ATC), également appelés imipraminiques, agissent principalement en inhibant la recapture des neurotransmetteurs monoaminergiques, notamment la sérotonine et la noradrénaline. Cependant, cette classe se distingue par son interaction avec plusieurs autres récepteurs, notamment les récepteurs adrénergiques, muscariniques et histaminiques de type H1, ce qui explique le profil étendu d'effets secondaires associés.

Les molécules les plus couramment utilisées dans cette classe comprennent :

- Clomipramine (Anafranil®)
- Amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®)
- Maprotiline (Ludiomil®)
- Dosulépine (Prothiaden®)
- Doxépine (Quitaxon®)
- Trimipramine (Surmontil®)
- Imipramine (Tofranil®)

En raison de leur affinité pour ces récepteurs non monoaminergiques, les antidépresseurs tricycliques sont fréquemment associés à des effets indésirables anti-cholinergiques, tels que la sécheresse buccale ou la rétention urinaire. Des effets cardiologiques sont également à surveiller, notamment des troubles du rythme cardiaque ; il est donc recommandé de réaliser un électrocardiogramme systématique avant l'instauration du traitement.

Cette classe présente plusieurs contre-indications importantes, notamment en cas de glaucome à angle fermé, d'obstruction prostatique, ou d'infarctus du myocarde récent. De plus, il est impératif de vérifier l'absence de traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), qu'ils soient sélectifs ou non, afin d'éviter des interactions médicamenteuses graves.

Compte tenu de leur profil d'effets secondaires et de ces multiples contre-indications, les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés en première intention. Leur usage est généralement réservé aux cas où les traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa) se sont révélés inefficaces.

4. *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)*

La classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) comprend principalement deux molécules : l'iproniazide, un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase, et le moclobémide, un inhibiteur sélectif de l'isoforme A de la monoamine oxydase.

Le mécanisme d'action exact de ces médicaments reste partiellement élucidé. Cependant, ils agissent en inhibant la dégradation des monoamines cérébrales, ce qui entraîne une augmentation des concentrations synaptiques de neurotransmetteurs tels que les indolamines (dont la sérotonine et les tryptamines) ainsi que les catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline). On constate ainsi que certaines voies neurochimiques sont ciblées en commun par différentes classes d'antidépresseurs.

En raison de leur faible sélectivité, les IMAO présentent un large spectre d'effets indésirables ainsi qu'un nombre important d'interactions médicamenteuses et alimentaires, ce qui entraîne de nombreuses contre-indications.

Cette complexité explique que l'utilisation des IMAO soit peu recommandée en première intention. Leur prescription est généralement réservée aux cas où d'autres traitements antidépresseurs, voire l'électroconvulsivothérapie, ont échoué.

5. *Autres*

Cette catégorie d'antidépresseurs est très hétérogène, en raison de l'absence d'un mécanisme d'action commun. Parmi eux, certains médicaments tels que la miansérine et la mirtazapine peuvent être utilisés en première intention, tout comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).

Cette classe inclut également la tianeptine, qui, en raison de son fort potentiel addictogène, n'est pas recommandée en première intention.

L'agomélatine, autre molécule appartenant à cette catégorie, est quant à elle limitée dans son usage initial en raison de sa toxicité hépatique.

Par ailleurs, la vorioxétine, un antidépresseur à mécanisme multimodal, fait également partie de cette classe, tout comme l'eskétamine, dérivé de la kétamine, qui est généralement réservé aux cas de dépression résistante.

a. *Miansérine*

La miansérine exerce un effet principalement sur la transmission noradrénergique en augmentant la libération de ce neurotransmetteur au niveau central tout en inhibant faiblement sa recapture.

Cette molécule peut entraîner des effets secondaires sévères. Parmi les plus fréquents, on retrouve une somnolence marquée. Des cas d'hépatite ainsi que de convulsions ont

également été rapportés. Par ailleurs, bien que rares, des cas d'agranulocytose ont été décrits, nécessitant une surveillance attentive des patients présentant de la fièvre ou tout autre signe d'infection.

L'utilisation de la miansérine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'atteintes hépatiques sévères. De plus, son emploi n'est pas recommandé chez la femme enceinte en raison des risques pour le fœtus.

b. Mirtazapine

La mirtazapine agit principalement en augmentant la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique, contribuant ainsi à l'équilibre de l'humeur.

Comme pour la miansérine, des cas rares d'agranulocytose ont été rapportés, ce qui impose une vigilance particulière en présence de signes d'infection chez les patients traités.

c. Tianeptine

La tianeptine présente un mécanisme d'action atypique parmi les antidépresseurs, agissant principalement par modulation des systèmes glutamatergiques, bien que les détails exacts restent encore partiellement élucidés. Contrairement à la plupart des antidépresseurs classiques, elle n'agit pas directement sur la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline.

Cette molécule est connue pour son potentiel addictogène élevé, ce qui limite fortement son usage. En raison de ce risque, la tianeptine n'est pas recommandée en première intention dans la prise en charge des troubles dépressifs.

Les effets indésirables comprennent notamment des troubles gastro-intestinaux, des étourdissements, ainsi que des risques liés à la dépendance et au sevrage. Une vigilance particulière est requise pour surveiller tout comportement addictif chez les patients sous traitement.

d. Agomélatine

L'agomélatine agit principalement en modulant les récepteurs du système mélatoninergique, impliqué dans la régulation du rythme circadien ainsi que dans la modulation de l'humeur.

Son efficacité dans le traitement des troubles dépressifs reste modeste, et elle ne semble pas prévenir efficacement les rechutes.

En raison de son potentiel hépatotoxique, l'agomélatine est contre-indiquée chez les patients présentant des insuffisances hépatiques. Par précaution, un suivi hépatique régulier est indispensable, avec des bilans à l'instauration du traitement, puis à un, deux, trois et six mois d'utilisation.

e. Vortioxétine

La vortioxétine agit principalement sur le système sérotoninergique, en inhibant la recapture de la sérotonine tout en modulant l'activité, d'une part antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 6-HT_{1D} de l'autre agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1b}.

Son efficacité a été démontrée principalement sur des traitements de courte durée.

Les effets indésirables les plus courants sont des nausées. Par ailleurs, son profil d'effets secondaires est globalement comparable à celui des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).

f. Eskétamine

L'eskétamine est un dérivé chimique de la kétamine qui agit en antagonisant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce blocage permet de restaurer les fonctions synaptiques dans le cortex cérébral, régions impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel.

L'eskétamine est prescrite en association avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa), et ce, uniquement après plusieurs échecs thérapeutiques.

Une attention particulière doit être portée lors de la prescription chez les patientes en âge de procréer, en s'assurant de l'utilisation d'une contraception efficace, car son usage est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque potentiel de neurotoxicité fœtale.

Elle est également contre-indiquée chez les patients présentant une maladie vasculaire ou ayant subi un événement cardiovasculaire récent.

Parmi les effets indésirables fréquents figurent des troubles de la perception, des symptômes dissociatifs, de la sédation, de l'anxiété, des nausées, des vertiges, des céphalées et de l'hypertension artérielle. Plus rarement, des troubles cognitifs et moteurs ainsi que des cystites interstitielles ont été rapportés.

Comme la kétamine, l'eskétamine présente un fort potentiel de dépendance et d'abus. Il est donc crucial de surveiller les patients lors de l'arrêt du traitement afin de détecter d'éventuels symptômes de sevrage tels que tremblements, sueurs ou palpitations.

6. Neuroleptiques atypiques

La quétiapine est un antipsychotique atypique qui exerce ses effets en modulant plusieurs systèmes de neurotransmission, notamment sérotoninergique et dopaminergique.

Elle n'est pas utilisée en monothérapie pour la dépression, mais plutôt en traitement adjuvant chez les patients présentant une réponse insuffisante aux prises en charge conventionnelles.

d. Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine se distingue par son accessibilité, étant l'un des rares professionnels de santé pour lesquels la prise de rendez-vous n'est pas requise. Cette disponibilité immédiate en fait un acteur clé pour répondre aux besoins urgents ou aux questions ne nécessitant pas systématiquement une consultation médicale. Ainsi, le pharmacien occupe une position de premier recours au sein du système de soins.

Par ailleurs grâce à cette accessibilité, ses missions se sont étendues, incluant désormais des activités telles que la vaccination, la réalisation de tests d'orientation diagnostique, ainsi que certaines prescriptions comme les antibiotiques recommandés après la réalisation d'un test ou encore les vaccins. Il est donc fréquent que l'équipe officinale oriente les patients vers d'autres professionnels de santé ou vers des structures hospitalières, renforçant ainsi son rôle de relais dans le parcours de soins.

i. Identification des patients

Comme mentionné précédemment, l'officine constitue un lieu facilement accessible, ce qui permet un contact régulier avec les patients, notamment ceux atteints de pathologies chroniques qui viennent en moyenne une fois par mois pour le renouvellement de leurs traitements. Cette fréquence de visite offre l'opportunité de détecter des changements dans leur comportement, leur humeur ou leur état de santé général. Par ailleurs, la proximité et la disponibilité du pharmacien favorisent un dialogue ouvert, même sur des sujets de santé « sensibles », rendant possible l'orientation des patients vers d'autres professionnels de santé lorsque des symptômes évocateurs de pathologies telles que la dépression sont identifiés.

En revanche, pour les patients ne fréquentant l'officine que de manière occasionnelle, la connaissance mutuelle est plus limitée, ce qui peut compliquer les échanges autour de thématiques délicates. Toutefois, il reste possible de proposer un entretien plus confidentiel en s'isolant avec le patient, permettant ainsi une discussion plus approfondie. Ce moment d'échange peut aboutir à une recommandation vers un spécialiste, qu'il s'agisse d'un médecin généraliste ou d'un psychologue.

À l'officine, plusieurs outils contribuent à l'accompagnement des patients présentant des difficultés en lien avec la santé mentale. Les bilans de prévention constituent un dispositif central, reposant notamment sur l'utilisation de deux questionnaires validés permettant le repérage de troubles anxieux et dépressifs. Dans ce cadre, le pharmacien est également amené à délivrer des conseils d'hygiène de vie et à identifier d'éventuelles situations de vulnérabilité.

Le *Patient Health Questionnaire* (PHQ-2) permet d'évaluer la présence de symptômes dépressifs à partir de deux items portant sur la diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités quotidiennes et sur le sentiment de tristesse, de dépression ou de désespoir. Les modalités de réponse, graduées de « jamais » à « presque tous les jours », autorisent l'établissement d'un score indicatif d'un état dépressif caractérisé.

Selon un principe comparable, le questionnaire *Generalized Anxiety Disorder-2* (GAD-2) vise à dépister un trouble anxieux généralisé à partir de deux items évaluant le sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension, ainsi que la difficulté à contrôler les inquiétudes. Par ailleurs, la qualité du sommeil et la présence éventuelle d'addictions, susceptibles d'aggraver un état de mal-être psychique, constituent des éléments complémentaires devant être explorés lors de l'entretien pharmaceutique.¹⁶

ii. Délivrance

Comme pour toute délivrance médicamenteuse, il est essentiel de s'assurer que les règles de prescription sont scrupuleusement respectées. Une fois l'aspect législatif validé, l'attention doit se porter sur la molécule prescrite ainsi que sur la posologie indiquée.

Ensuite, il est primordial de vérifier les éventuelles interactions médicamenteuses en s'informant précisément sur quels traitements le patient consomme.

Après cette vérification, la délivrance de l'ordonnance peut être effectuée, accompagnée de conseils adaptés. Ces médicaments agissant sur le système nerveux central, il convient de rappeler au patient que l'effet thérapeutique met généralement plusieurs semaines à s'installer (environ 3 à 4 semaines). Durant cette période, une levée partielle de l'inhibition peut survenir, augmentant temporairement le risque suicidaire, ce qui nécessite une vigilance accrue.

Le patient doit également être alerté sur le risque de somnolence plus ou moins marqué selon les molécules, notamment s'il conduit ou utilise des machines. Il est important de conseiller une prise du médicament à heure fixe chaque jour. En cas d'oubli, la conduite à tenir doit être clairement expliquée :

- Pour une prise unique le matin : le médicament peut être pris à tout moment dans la journée.
- Pour une prise unique le soir :
 - o Si l'oubli est inférieur à 2 heures, prendre la dose oubliée.
 - o Si l'oubli dépasse 2 heures, reprendre la prise suivante à l'heure habituelle et ne pas doubler la dose.
- Pour un traitement en deux prises quotidiennes : si l'oubli est inférieur à 2 heures, prendre la dose oubliée.

Il est formellement déconseillé de doubler la dose en cas d'oubli.

Par ailleurs, il est important de rappeler au patient que ces médicaments sont un outil d'aide dans le cadre d'un traitement global, et que la guérison nécessite du temps. Il est aussi pertinent de vérifier si un suivi psychologique a été mis en place.

Enfin, le pharmacien doit rappeler au patient qu'il reste disponible pour répondre à toutes questions ou besoins complémentaires.

iii. Conseils

1. Hygiéno-diététique

Concernant l'alimentation, il est recommandé aux patients d'adopter une alimentation variée et équilibrée, similaire à celle préconisée pour une personne en bonne santé. La pratique régulière d'une activité physique est également encouragée, car elle participe au bien-être global et à la régulation de l'humeur.

Cependant, il est conseillé de limiter la consommation d'excitants, tels que le café et le thé, en particulier en soirée, afin de préserver une bonne qualité de sommeil. De plus, il est important d'éviter la consommation d'alcool et de substances psychoactives, qui peuvent perturber l'activité nerveuse et aggraver les symptômes dépressifs.

L'usage de compléments alimentaires riches en oméga-3 ou en acides aminés ne fait actuellement pas partie des recommandations officielles dans la prise en charge des troubles dépressifs.

Le sommeil joue un rôle essentiel dans la modulation des neurotransmissions. Il est donc fondamental que les patients bénéficient d'une durée suffisante de sommeil ainsi que d'un rythme nyctéméral régulier pour favoriser la stabilité de leur état mental.¹⁷

2. Phytothérapie

Certaines plantes médicinales présentent un intérêt pour soulager un épisode dépressif léger à modéré.

Le Millepertuis, par exemple, est disponible sous forme de médicament avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou sous forme de complément alimentaire. Ces deux présentations ne sont pas remboursées et ne nécessitent pas d'ordonnance. Plusieurs études suggèrent une efficacité de cette plante dans la prise en charge des symptômes dépressifs légers.

La Rhodiole est également utilisée dans ce cadre. Comme le Millepertuis, cette plante a fait l'objet d'études indiquant une certaine efficacité. La Rhodiole est qualifiée d'adaptogène, c'est-à-dire qu'elle aide l'organisme à mieux répondre au stress.

Cependant, le Millepertuis induit l'activité enzymatique du cytochrome P450, ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses. Il est donc contre-indiqué chez les patients traités par un médicament métabolisé par les cytochromes P450. Par ailleurs, son effet photosensibilisant impose une vigilance particulière lors de l'exposition au soleil.¹⁸

iv. Suivi (tolérance, observance, thérapeutique)

La dépression étant une pathologie chronique, les patients sont souvent amenés à suivre une thérapie médicamenteuse pendant plusieurs mois, voire plus longtemps. Il est donc probable que nous délivrions leurs traitements régulièrement sur cette période.

Cela implique d'être vigilant à plusieurs aspects : la tolérance aux médicaments, l'adhésion thérapeutique (observance), ainsi que l'adéquation de la stratégie thérapeutique.

Il est essentiel de s'assurer que le patient ne souffre pas d'effets indésirables. Si des effets apparaissent, il convient d'informer le patient de l'importance d'en discuter avec son pharmacien ou son médecin. Certains effets secondaires sont transitoires et peuvent être expliqués et rassurés. D'autres peuvent être soulagés par des conseils, des produits en vente libre, ou éventuellement nécessiter une adaptation de la prescription. Enfin, en cas d'effets indésirables graves ou invalidants, le médecin devra être alerté afin d'envisager une alternative thérapeutique.

En effet, la survenue d'effets secondaires gênants peut rapidement entraîner une baisse de l'adhésion au traitement, ce qui nuit à son efficacité. De plus, dans le cas d'une prise non constante d'un antidépresseur, des effets néfastes peuvent survenir comme des idées suicidaires.

L'observance peut être évaluée simplement au comptoir grâce au questionnaire GIRERD¹⁹ (cf. figure 8), composé de six questions auxquelles le patient répond par oui ou non. Selon le score obtenu, on peut estimer le niveau d'observance : un score faible traduit une mauvaise observance, ce qui nécessite un accompagnement spécifique.

OBSERVANCE DU PATIENT

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ?

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

• CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?	OUI ☐	NON ☐	
• AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENTS ?	OUI ☐	NON ☐	
• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT EN RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ?	OUI ☐	NON ☐	
• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ?	OUI ☐	NON ☐	
• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE LE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ?	OUI ☐	NON ☐	
• PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE MÉDICAMENTS À PRENDRE ?	OUI ☐	NON ☐	
TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S)	☐ = 6	☐ 4 ou 5	☐ ≤ 3

* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient :
bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance ≤ 3.

Figure 8 : Questionnaire GIRERD²⁰

Comme évoqué précédemment, le trouble dépressif est une pathologie chronique et le traitement doit être suivi pendant au minimum 6 mois. La réussite de la thérapie repose sur une prise régulière du médicament, car sans cela, les molécules sont moins efficaces, voire inefficaces.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'observance, comme par exemple la perception que le patient a de sa maladie, sa connaissance des médicaments et de leur mode d'action, la survenue d'effets indésirables, ou encore son état de santé général.

Sur plusieurs de ces points, le pharmacien peut jouer un rôle majeur. En effet, il est souvent le professionnel le plus accessible pour renforcer les connaissances du patient concernant son traitement. Lorsque le patient comprend l'importance de son traitement dans le processus de guérison, il est plus enclin à le suivre correctement. Il en est de même lorsqu'il sait reconnaître les effets indésirables éventuels. Il est primordial que le patient prenne conscience qu'il est l'acteur principal de sa guérison.

Le pharmacien doit s'adapter au profil de chaque patient. Par exemple, si la personne n'a aucun traitement chronique existant, il n'est pas forcément utile de proposer un pilulier ou un semainier. En revanche, pour un patient ayant des difficultés de compréhension ou des problèmes de mobilité, il peut être pertinent de suggérer l'aide d'un aidant pour l'assister dans la prise des médicaments. Il faudra également rester vigilant quant à la fréquence des délivrances pour éviter toute rupture thérapeutique.

Enfin, la prise en charge pharmacologique de la dépression est longue, avec un traitement d'au moins 6 mois, et l'arrêt ne doit intervenir qu'après 6 à 12 mois de rémission. Le pharmacien doit veiller à ce que l'arrêt se fasse de manière progressive et adaptée au rythme du patient. En effet, tout comme lors de l'instauration du traitement, une modification brutale des neurotransmissions peut avoir des conséquences néfastes sur la santé.

v. Cas pratique

Ordonnance bizonne du 24/07/2025
Articles L. 322-3, 3^e et 4^e, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Psychiatrie générale	Identification de la structure CHRU Hôpitaux de Tours - PSY A CMP 2 BOULEVARD TONNELLE 37044 TOURS CEDEX 9 Tel : 02 47 47 47 47
Identification du patient	

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONÉRANTE)

I. Chlorpromazine 25 mg comprimé (CHLORPROMAZINE (LARGACTIL) CPENR 25MG PO) : Par voie orale : 25 mg la nuit -- Du 24/07/2025 au 06/08/2025
II. Olanzapine 5 mg comprimé orodispersible (OLANZAPINE 5MG EG CPR OROD 28) : Par voie orale : 2,5 mg à 19h -- Du 24/07/2025 au 06/08/2025
III. Paroxétine 20 mg comprimé (PAROXETINE ARW (DIVARIUS) (DEROXAT) CPR 20MG PO) : Par voie orale : 40 mg le soir -- Du 24/07/2025 au 06/08/2025

QSP 14 jour(s). 3 prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

QSP 14 jour(s).
Délivrance hebdomadaire

Figure 9 : Ordonnance de patient souffrant de dépression

1. *Histoire du patient*

Dans le cadre de notre étude, nous avons rencontré une patiente d'environ cinquante ans, suivie pour un épisode dépressif majeur évoluant depuis plus d'un an. Elle bénéficie d'un accompagnement psychiatrique au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours. Plusieurs échanges ont pu avoir lieu avec cette patiente à l'occasion de ses passages réguliers à l'officine pour le renouvellement de ses traitements.

Actuellement, elle reçoit de manière hebdomadaire un traitement par esketamine, auquel elle semble répondre favorablement. Cette nouvelle approche thérapeutique paraît mieux adaptée à son profil, tant sur le plan clinique que psychologique. Il est à noter que cette patiente avait auparavant expérimenté la majorité des options thérapeutiques disponibles, qu'elles soient pharmacologiques ou interventionnelles, incluant notamment l'électroconvulsivothérapie, sans résultats significatifs durables.

2. Pathologie traitée

Comme mentionné précédemment, la pathologie concernée par cette ordonnance est un épisode de dépression majeure.

3. Aspect réglementaire

Sur le plan réglementaire, l'ordonnance est conforme aux exigences en vigueur. Elle a été établie par un médecin psychiatre exerçant au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours, pour une durée de 14 jours. Il est également précisé que le prescripteur demande un fractionnement hebdomadaire des délivrances en officine. Cette modalité vise à limiter les risques de passage à l'acte, dans un contexte clinique marqué par une vulnérabilité suicidaire.

4. Molécules et indications

Chlorpromazine (Largactil®)

La chlorpromazine, commercialisée sous le nom de Largactil®, appartient à la classe des antipsychotiques typiques ou neuroleptiques de première génération. Son mécanisme d'action repose principalement sur une inhibition des récepteurs dopaminergiques de type D2, mais elle possède également des propriétés antihistaminiques (H1), anticholinergiques (muscariniques) et α 1-adrénérergiques. Dans le cas présent, ce médicament est prescrit pour ses effets sédatifs. La patiente le prend systématiquement avant chaque séance d'administration d'esketamine. Elle rapporte que l'omission de ce traitement préventif entraîne des effets indésirables marqués, notamment des hallucinations angoissantes, décrites par la patiente comme un « mauvais trip », comparables à une expérience hallucinatoire négative et difficilement contrôlable.

Olanzapine

L'olanzapine est un antipsychotique atypique, classé parmi les psycholeptiques. Elle agit principalement par antagonisme des récepteurs dopaminergiques (D2) et sérotoninergiques (5-HT_{2A}), contribuant ainsi à la régulation des symptômes psychotiques et affectifs. Bien que son indication exacte chez cette patiente ne soit pas précisée, elle est couramment utilisée dans les troubles de l'humeur résistants, notamment les formes sévères ou avec composante psychotique.

Paroxétine

Comme mentionné précédemment, la paroxétine est un antidépresseur appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Son indication ici est le traitement de l'épisode dépressif majeur dont souffre la patiente. Ce médicament vise à rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs, en particulier la sérotonine, afin de réduire les symptômes dépressifs.

5. Interactions médicamenteuses²¹

Deux interactions médicamenteuses sont identifiées dans cette prescription. Toutefois, celles-ci sont classées dans la catégorie des interactions « à prendre en compte », selon les bases de données de référence en pharmacovigilance.

Association olanzapine – chlorpromazine (Largactil®)

L'association de ces deux antipsychotiques peut potentialiser les effets sédatifs, en raison de leur dépresseur du système nerveux central. Cette synergie peut entraîner une somnolence accrue, voire une dépression respiratoire en cas de surdosage ou de sensibilité individuelle. Une vigilance particulière est donc recommandée, notamment en ce qui concerne la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, pour lesquelles un ralentissement des réflexes pourrait constituer un danger.

Association chlorpromazine – paroxétine

L'administration conjointe de la chlorpromazine et de la paroxétine peut abaisser le seuil épiléptogène, augmentant ainsi le risque de survenue de convulsions. Ce risque est toutefois considéré comme faible dans le cas présent, la patiente ne présentant pas d'antécédents épileptiques connus. Il convient néanmoins de rappeler les précautions d'usage visant à limiter les facteurs favorisants, tels que la consommation d'alcool, le manque de sommeil ou encore l'arrêt brutal de certains traitements.

6. Point de vigilance

Dans cette situation clinique, une vigilance particulière s'impose quant à l'état de sédation de la patiente. En effet, plusieurs des médicaments prescrits (notamment l'olanzapine et la chlorpromazine) présentent des effets dépresseurs sur le système nerveux central, susceptibles d'entraîner une diminution de la vigilance. Ce phénomène peut être aggravé par les troubles du sommeil fréquemment associés aux épisodes dépressifs majeurs, augmentant ainsi le risque de somnolence diurne, avec des répercussions potentielles sur la qualité de vie et la sécurité (notamment lors de la conduite ou de l'utilisation de machines).

Par ailleurs, l'olanzapine et la chlorpromazine sont toutes deux susceptibles de provoquer, bien que rarement, des effets indésirables hématologiques graves, notamment une agranulocytose (taux de polynucléaire neutrophile inférieur à 0,5G/L²²) Cette complication se traduit par une baisse importante du nombre de neutrophiles, rendant la patiente plus vulnérable aux infections. Il est donc essentiel d'assurer un suivi biologique régulier, incluant une numération formule sanguine (NFS), afin de détecter précocement toute anomalie et d'adapter la prise en charge si nécessaire.

7. Intervention pharmaceutique

Dans le cadre de cette dispensation, aucune intervention pharmaceutique n'a été jugée nécessaire. La prescription est conforme, les éventuelles interactions identifiées sont connues et maîtrisées, et les mesures de suivi clinique sont déjà mises en œuvre par l'équipe soignante.

8. Conseils associés

Dans ce contexte clinique particulier, l'un des principaux rôles du pharmacien consiste à offrir une écoute attentive à la patiente, afin de détecter d'éventuelles fluctuations de son état psychologique. Compte tenu de la complexité de la situation et de la sévérité de la pathologie, le recours à des approches complémentaires telles que la phytothérapie ou l'aromathérapie

n'est ni pertinent ni recommandé. Ces alternatives pourraient non seulement s'avérer inefficaces, mais également présenter un risque d'interactions médicamenteuses délétères avec le traitement en cours.

Le rôle du pharmacien reste donc ici essentiellement centré sur l'accompagnement humain, le contact avec cette patiente reste régulier car elle vient récupérer son traitement toutes les deux semaines. Il s'agit de créer un climat de confiance propice à l'échange, permettant à la patiente de s'exprimer librement lors de chaque renouvellement. Ce dialogue régulier peut favoriser l'expression de moments de fragilité, de doutes ou de difficultés rencontrées au cours du traitement, et permettre une orientation adaptée si nécessaire.

Par ailleurs, les éléments de vigilance évoqués précédemment (sédation, interactions, suivi biologique) doivent être systématiquement rappelés, afin de renforcer la sécurité du traitement.

Il est également possible que l'aidant principal se présente à l'officine pour retirer les traitements. Dans ce cas, il convient de construire une relation de confiance également avec cette personne. Le rôle d'aidant est souvent lourd à porter, tant sur le plan émotionnel que physique, face à la souffrance d'un proche. Il est donc essentiel de veiller à ce que l'aidant soit lui-même soutenu, écouté et informé. En effet, une déstabilisation de l'aidant pourrait fragiliser l'ensemble de l'équilibre thérapeutique, avec des conséquences potentiellement graves pour la patiente comme pour son entourage.

II) La maladie de Parkinson

a. Données épidémiologiques²³

La maladie de Parkinson (MP) constitue, après la maladie d'Alzheimer, la deuxième affection neurodégénérative la plus fréquente en France. Son incidence croissante s'inscrit dans le contexte du vieillissement de la population, posant des défis majeurs tant en matière de santé publique que de prise en charge médico-sociale.

On estime actuellement entre 200 000 et 250 000 le nombre de personnes vivant avec la maladie de Parkinson en France, ce qui représente environ 0,3 à 0,4 % de la population générale. La prévalence augmente fortement avec l'âge : elle atteint 1,5 à 2 % chez les plus de 65 ans et jusqu'à 4 à 5 % chez les sujets de plus de 80 ans. Chaque année, environ 15 000 à 20 000 nouveaux cas sont diagnostiqués, principalement chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Cette incidence croît significativement à partir de la sixième décennie, avec un taux annuel avoisinant 1 cas pour 1 000 personnes dans cette tranche d'âge.

La maladie présente une prédominance masculine : environ 60 à 65 % des patients sont des hommes. Cette disparité entre les sexes, observée de manière constante dans les études épidémiologiques, pourrait être influencée par des facteurs hormonaux, génétiques ou environnementaux. Les principaux facteurs de risque identifiés incluent l'âge avancé, la présence d'antécédents familiaux (dans 10 à 15 % des cas), ainsi que certaines expositions environnementales, notamment aux pesticides. Les traumatismes crâniens répétés pourraient également constituer un facteur favorisant.

Sur le plan national, la maladie de Parkinson est présente dans toutes les régions françaises. Les données disponibles ne révèlent pas de disparités géographiques majeures, bien qu'une prévalence légèrement plus élevée soit parfois observée en milieu urbain, possiblement en lien avec un meilleur accès aux soins et aux diagnostics spécialisés. À l'échelle mondiale, les pays développés présentent des taux de prévalence plus élevés, ce qui peut s'expliquer par une population plus âgée et une meilleure détection des cas.

Le poids économique de la maladie est considérable. Il résulte des coûts directs (traitements, consultations, hospitalisations, aides à domicile) et indirects (perte de productivité, désinsertion professionnelle, dépendance progressive). À cela s'ajoute un impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, du fait de l'évolution progressive du handicap et de la perte d'autonomie.

Si la maladie de Parkinson n'entraîne pas en elle-même, une réduction majeure de l'espérance de vie, ses complications (troubles moteurs, chutes, infections, troubles de la déglutition) peuvent engager le pronostic vital à un stade avancé. Les symptômes moteurs (tremblements, rigidité, akinésie) sont souvent associés à des troubles non moteurs (dépression, troubles du sommeil et cognitifs), affectant considérablement la qualité de vie. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire, intégrant les traitements médicamenteux et la rééducation (kinésithérapie, orthophonie, etc.), est essentielle pour maintenir l'autonomie fonctionnelle et améliorer le quotidien des patients.

b. Physiopathologique²⁴

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative progressive, caractérisée principalement par la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire (*substantia nigra*) du mésencéphale. Cette perte neuronale entraîne un déséquilibre neurochimique dans les circuits moteurs et non moteurs du cerveau, responsable de l'ensemble des manifestations cliniques observées chez les patients.

La dopamine est un neurotransmetteur essentiel à la modulation des mouvements volontaires. Elle est synthétisée par les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra*. Cette dopamine est ensuite libérée dans le *striatum*, composante majeure des ganglions de la base, pour réguler les circuits moteurs via deux voies principales : la voie directe (facilitatrice du mouvement) et la voie indirecte (inhibitrice du mouvement).

Dans la MP, la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques conduit à une diminution significative des niveaux de dopamine dans le *striatum*. Cette altération induit une hypoactivation de la voie directe et une hyperactivation de la voie indirecte, engendrant une inhibition excessive du thalamus moteur, d'où découlent les principaux symptômes moteurs : bradykinésie, rigidité, tremblements de repos et instabilité posturale.

Outre la perte neuronale, la présence de corps de Lewy constitue un marqueur neuropathologique caractéristique de la MP. Ces inclusions intracellulaires anormales sont principalement composées d'agrégats de la protéine α -synucléine mal repliée. Leur accumulation dans les neurones perturbe la fonction cellulaire et contribue à la neurodégénérescence. La distribution des corps de Lewy dépasse les structures motrices. Ils

sont également retrouvés dans des régions corticales, sous-corticales et limbique, ce qui explique l'émergence de symptômes non moteurs tels que les troubles cognitifs, la dépression ou les dysfonctionnements autonomiques.

Si les symptômes moteurs sont les plus typiques de la MP, ce ne sont pas les seuls symptômes. En effet, la maladie affecte aussi les systèmes limbiques, associatif et autonome.

- Dysfonction motrice : La perturbation du circuit nigro-striatal entraîne les signes moteurs cardinaux, notamment l'akinésie, la rigidité et les tremblements.
- Atteinte non motrice : La présence de corps de Lewy dans des régions extramotrices (cortex préfrontal, hippocampe, tronc cérébral, hypothalamus) est associée à des symptômes tels que la dépression, les troubles du sommeil, les déficits cognitifs, la constipation ou les troubles de la régulation autonome.

Ces symptômes non moteurs peuvent précéder l'apparition des troubles moteurs de plusieurs années, rendant leur reconnaissance essentielle pour un diagnostic précoce.

Au-delà de la perte dopaminergique, plusieurs mécanismes biochimiques contribuent à la pathogénie de la MP :

- Dysfonction mitochondriale : Les neurones dopaminergiques présentent une vulnérabilité particulière liée à des altérations des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale, limitant la production d'ATP et favorisant la mort cellulaire.
- Stress oxydatif : L'accumulation de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraîne des dommages à l'ADN, aux lipides membranaires et aux protéines neuronales.
- Neuroinflammation : L'activation chronique des cellules gliales, en particulier les microglies, génère un environnement pro-inflammatoire neurotoxique qui aggrave la perte neuronale.

La majorité des cas de MP sont sporadiques, mais environ 10 à 15 % présentent une composante familiale. Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées dans les formes monogéniques de la maladie :

- LRRK2, PARK7, PINK1, DJ-1 : impliqués dans des formes précoces ou familiales, ces gènes sont associés à des dysfonctionnements mitochondriaux, au stress oxydatif ou à la dégradation des protéines anormales.
- Des facteurs environnementaux tels que l'exposition à certains pesticides (paraquat, rotenone), solvants ou métaux lourds augmentent le risque de développer la maladie. Inversement, des facteurs protecteurs potentiels ont été suggérés, comme la consommation de caféine ou de nicotine, bien que leur rôle reste controversé.

La progression de la MP est lente et hétérogène, elle varie selon les patients. Elle est généralement décrite en plusieurs stades :

- Phase préclinique : phase silencieuse caractérisée par des signes non moteurs (anosmie, troubles du sommeil paradoxal, constipation).
- Stade précoce : apparition des symptômes moteurs, avec une bonne réponse aux traitements dopaminergiques.

- Stade avancé : apparition de complications motrices (fluctuations « on/off », dyskinésies) et de symptômes non moteurs majeurs (démence, hallucinations, troubles autonomes), marquant une perte d'autonomie progressive.

La physiopathologie de la maladie de Parkinson repose sur une interaction complexe entre facteurs génétiques, environnementaux et mécanismes cellulaires. La dégénérescence dopaminergique dans les ganglions de la base, associée à la formation de corps de Lewy et à des dysfonctionnements biochimiques (stress oxydatif, déficit mitochondrial, inflammation), engendre un dérèglement profond des circuits neuronaux moteurs et non moteurs. Une meilleure compréhension de ces mécanismes est indispensable au développement de stratégies thérapeutiques ciblées, susceptibles de ralentir la progression de la maladie et d'en améliorer la prise en charge globale.

c. Traitements²⁵

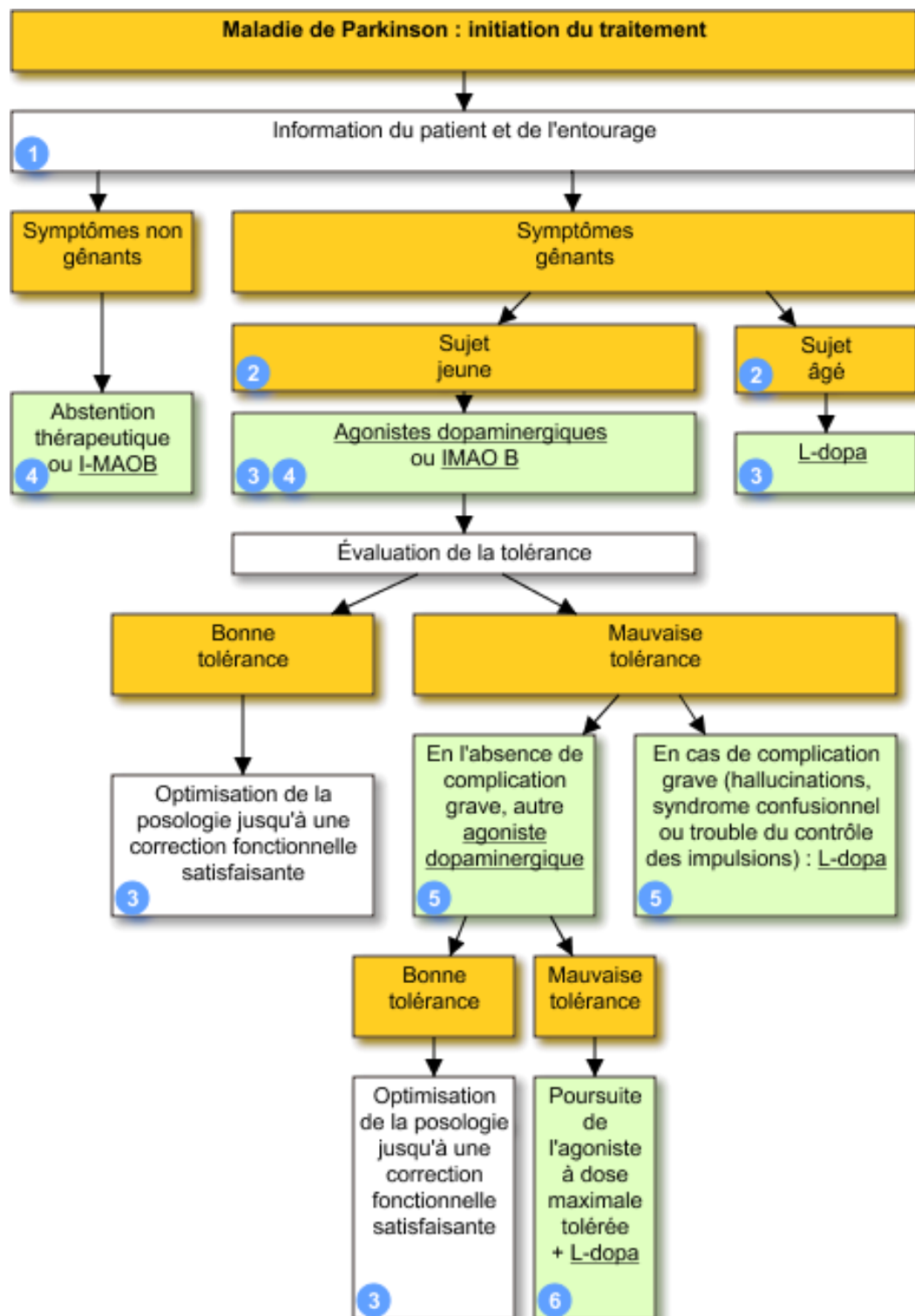


Figure 10 : Arbre décisionnel de prise en charge de la maladie de Parkinson²⁵

i. Thérapies non médicamenteuses

1. Stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) constitue une option thérapeutique chirurgicale avancée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Elle consiste à implanter de manière stéréotaxique des électrodes dans des structures profondes du cerveau, le plus souvent dans le noyau subthalamique (NST). Ces électrodes sont reliées à un neurostimulateur implanté sous la peau, généralement au niveau de la paroi thoracique, qui délivre un courant électrique à faible intensité, modulant l'activité neuronale anormale au sein des circuits moteurs.

La SCP est indiquée chez environ 15 à 20 % des patients parkinsoniens, principalement chez ceux présentant une bonne réponse initiale aux traitements dopaminergiques, mais qui développent des complications motrices invalidantes telles que les fluctuations motrices (« phases on-off ») ou les dyskinésies induites par la lévodopa. L'éligibilité à cette intervention repose sur des critères stricts : absence de démence ou de troubles cognitifs majeurs, stabilité psychologique, et absence de contre-indications neurochirurgicales.

Sur le plan clinique, la SCP permet une amélioration significative des symptômes moteurs, notamment la bradykinésie, la rigidité et les tremblements. Elle permet souvent une réduction des doses de médicaments antiparkinsoniens, ce qui contribue à atténuer les effets secondaires liés à ces traitements. Toutefois, il est important de souligner que la SCP ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie et n'a pas d'effet sur les symptômes non moteurs (dépression, troubles cognitifs, dysautonomie), qui peuvent continuer à progresser. D'autres chirurgies peuvent être envisagées selon le profil symptomatique du patient :

- Le thalamus (noyau ventral intermédiaire) peut être stimulé dans les cas de tremblements invalidants, isolés ou prédominants.
- Le *globus pallidus internus* est une autre région cible utilisée notamment pour le contrôle des dyskinésies sévères.

Ainsi, la SCP s'inscrit dans une approche thérapeutique personnalisée, en complément des traitements pharmacologiques, et s'avère particulièrement bénéfique dans les formes avancées de la maladie de Parkinson avec complications motrices réfractaires.

2. Exercices physiques

La rééducation motrice, en particulier la kinésithérapie, occupe une place essentielle dans la prise en charge globale de la maladie de Parkinson. Elle vise à préserver l'autonomie fonctionnelle, prévenir les complications motrices et améliorer la qualité de vie du patient. Son contenu et ses objectifs évoluent en fonction du stade de la maladie et des fluctuations motrices.

Dans les phases initiales de la maladie, il est fortement recommandé d'encourager le maintien des activités quotidiennes et la pratique régulière d'exercices physiques adaptés. Les séances de kinésithérapie ont pour objectif de renforcer la souplesse, la mobilité articulaire, la capacité respiratoire et l'équilibre. Des exercices d'assouplissement, d'étirement, de renforcement musculaire doux et de contrôle postural sont alors privilégiés, contribuant à ralentir la progression des limitations fonctionnelles.

À mesure que la maladie progresse, la motricité automatique devient de plus en plus altérée, rendant nécessaires des stratégies de compensation. La kinésithérapie se recentre alors sur la stimulation de la motricité volontaire. Cela implique une préparation mentale à l'action, une concentration accrue sur l'exécution des mouvements, ainsi qu'une décomposition des gestes complexes en séquences simples. Ces techniques visent à contourner les déficiences du système dopaminergique par la mobilisation des circuits corticaux volontaires.

En présence de fluctuations motrices (« on-off »), la prise en charge kinésithérapique doit être adaptée :

- Phase « on » (période de bonne efficacité du traitement dopaminergique) : les exercices réalisés sont similaires à ceux proposés dans les stades précédents et visent à entretenir les capacités motrices.
- Phase « off » (réémergence des symptômes parkinsoniens) : l'intervention se concentre sur les activités fonctionnelles de la vie quotidienne, avec une attention particulière portée à la sécurité et à la prévention des chutes. Des techniques spécifiques sont mises en œuvre pour faciliter les transferts, le retournement au lit, et l'utilisation des capacités motrices résiduelles dans les gestes essentiels.

La kinésithérapie joue également un rôle préventif dans la gestion des complications fréquentes de la MP, telles que les troubles ostéoarticulaires (raideurs, douleurs musculo-squelettiques), la perte de l'équilibre, et les risques de chutes. Des exercices de stabilisation posturale, de coordination et de renforcement musculaire axial permettent de limiter la progression des déformations et de maintenir l'autonomie fonctionnelle.

Dans les stades les plus avancés de la maladie, la réduction de la mobilité expose les patients à des complications liées à l'immobilisation prolongée (risque de décubitus, troubles respiratoires, raideurs articulaires). Une prise en charge en soins de nursing devient alors nécessaire pour prévenir les escarres, maintenir les amplitudes articulaires passives, et assurer un confort postural optimal.

La kinésithérapie s'intègre dans une stratégie thérapeutique globale et évolutive, centrée sur les besoins fonctionnels spécifiques du patient parkinsonien à chaque stade de la maladie. En complément des traitements médicamenteux et des interventions chirurgicales, elle contribue activement à la préservation de l'autonomie et à la qualité de vie, tout en jouant un rôle clé dans la prévention des complications motrices et posturales.

3. Orthophonie²⁵

L'orthophonie joue un rôle fondamental dans la prise en charge des troubles de la parole associés à la maladie de Parkinson, en particulier en présence de dysarthrie. Cette forme de trouble moteur de la parole, fréquente chez les patients parkinsoniens, se caractérise par une réduction de l'intensité vocale, une monotonie du rythme et de la prosodie, ainsi qu'une articulation imprécise.

L'objectif principal de l'intervention orthophonique est de restaurer, dans la mesure du possible, un contrôle volontaire de la parole, tout en améliorant la fonction respiratoire, étroitement liée à la phonation.

Parmi les approches les plus utilisées, la méthode Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD) est particulièrement bien validée. Elle repose sur un travail intensif axé sur l'amplification de la voix (augmentation de l'intensité vocale), visant à recalibrer la perception auditive du patient et à renforcer les capacités phonatoires par une mobilisation volontaire soutenue.

D'autres techniques complémentaires peuvent être mises en œuvre, notamment :

- Des exercices respiratoires visant à renforcer le souffle et la coordination pneumophonique ;
- Des techniques laryngées spécifiques pour améliorer la qualité et la stabilité de la voix ;
- Des stratégies de rythmisation et d'articulation, destinées à optimiser l'intelligibilité du langage oral.

L'intervention orthophonique doit être individualisée, adaptée à l'évolution du trouble, et intégrée dans une approche pluridisciplinaire afin d'améliorer la communication fonctionnelle et la qualité de vie des patients.

4. Soutien psychologique

La prise en charge psychothérapeutique représente un complément essentiel dans le traitement global de la maladie de Parkinson, en particulier en présence de symptômes psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété, qui figurent parmi les troubles non moteurs les plus fréquents. Ces manifestations, souvent négligées ou sous-estimées, peuvent survenir à tous les stades de la maladie et affecter profondément la qualité de vie des patients, leur autonomie, ainsi que leur adhésion aux traitements pharmacologiques ou rééducatifs.

Les approches psychothérapeutiques, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, se révèlent efficaces pour améliorer la régulation émotionnelle, renforcer les stratégies d'adaptation, et réduire l'impact psychologique lié à la progression des symptômes moteurs et non moteurs. Elles s'intègrent idéalement dans une prise en charge pluridisciplinaire, en collaboration avec les neurologues, les psychologues et les intervenants en rééducation.

ii. Thérapies médicamenteuses²⁶

1. Lévodopa

La lévodopa (L-Dopa) est le précurseur immédiat de la dopamine. Administrée par voie orale, elle traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) et est ensuite convertie en dopamine dans le cerveau, principalement au niveau des neurones dopaminergiques. Ce mécanisme vise à compenser le déficit dopaminergique caractéristique de la maladie de Parkinson, en restaurant partiellement la transmission au sein des circuits des ganglions de la base.

Cependant, une proportion importante de L-Dopa est métabolisée en dopamine dans la circulation périphérique avant d'atteindre le cerveau. Pour éviter cette dégradation périphérique précoce et améliorer la biodisponibilité cérébrale, la L-Dopa est systématiquement administrée en association avec un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDDC), tel que la carbidopa ou le bensérazide. Cette association permet de réduire les effets indésirables périphériques (notamment les nausées et l'hypotension) et d'optimiser l'efficacité thérapeutique centrale.

La L-Dopa constitue le traitement de référence de la maladie de Parkinson en raison de son efficacité symptomatique supérieure à celle des autres classes thérapeutiques, notamment dans la réduction des symptômes moteurs (tremblements, akinésie, rigidité). Elle est particulièrement utilisée chez les sujets âgés ou fragiles, en raison de son bon profil de tolérance globale.

Toutefois, son utilisation chez les patients plus jeunes (< 60 ans) est souvent retardée, en raison de l'apparition plus précoce de complications motrices à long terme, telles que les dyskinésies induites et les fluctuations motrices. Ces complications sont dose-dépendantes et augmentent avec la durée d'exposition.

Les deux principales spécialités à base de L-Dopa sont :

- Modopar® (L-Dopa + bensérazide)
- Sinemet® (L-Dopa + carbidopa)

Les effets secondaires les plus fréquents incluent :

- Digestifs : nausées, vomissements (surtout en début de traitement), anorexie
- Cardiovasculaires : hypotension orthostatique, arythmies
- Neurologiques : dyskinésies, dystonies, fluctuations motrices, phénomènes de « freezing », somnolence diurne excessive
- Psychiatriques : hallucinations, confusion, délire, agitation, troubles du comportement (achat compulsif, hypersexualité, jeu pathologique, boulimie), insomnie, anxiété

Ces effets sont plus marqués à des doses élevées ou en cas d'association avec d'autres traitements dopaminergiques. Les troubles du contrôle des impulsions sont généralement réversibles à l'arrêt ou à la réduction du traitement.

Des manifestations peu fréquentes spécifiques du Modopar® peuvent également survenir :

- Dermatologiques : éruptions cutanées, prurit, coloration anormale de la sueur
- ORL et stomatologie : sécheresse buccale, dysgueusie, coloration des muqueuses
- Hématologiques : anémie hémolytique, thrombopénie
- Neurologiques rares : narcolepsie, céphalées, syndrome des jambes sans repos
- Autres : fièvre, hyperphagie, troubles métaboliques

Certaines contre-indications sont communes à l'ensemble des spécialités à base de L-Dopa, notamment :

- Association avec des neuroleptiques antagonistes dopaminergiques (notamment antiémétiques de type métoclopramide ou réserpine)
- Glaucome à angle fermé
- Antécédents de mélanome malin (en raison d'une possible stimulation de la mélanogenèse)
- Psychozes sévères non stabilisées
- Insuffisance cardiaque ou arythmie sévère (particulièrement avec Sinemet®)

Pour optimiser l'efficacité de la L-Dopa et limiter les effets secondaires :

- La prise doit être réalisée à heure fixe, en respectant une régularité stricte.
- Elle doit être prise toujours de la même manière (avec ou sans alimentation, selon les recommandations individuelles).

- Il est impératif de ne pas interrompre brutalement le traitement, au risque de provoquer un syndrome malin des neuroleptiques, complication rare mais potentiellement mortelle (hyperthermie, rigidité, altération de la conscience).

La L-Dopa, en association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, reste la pierre angulaire du traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Son efficacité est démontrée dans le contrôle des symptômes moteurs, mais elle expose à des complications à long terme, justifiant une stratégie thérapeutique individualisée. Sa bonne utilisation repose sur une surveillance étroite des effets secondaires, une éducation thérapeutique rigoureuse, et une coordination étroite entre les professionnels de santé.

2. Agoniste de la dopamine

Les agonistes dopaminergiques agissent en se fixant directement sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, mimant ainsi l'action de la dopamine, sans nécessiter sa transformation préalable. Contrairement à la L-Dopa, ils n'ont pas besoin de conversion enzymatique, ce qui permet une action plus stable et plus prolongée.

Leur demi-vie plus longue que celle de la L-Dopa permet, pour certaines molécules, une administration en une seule prise quotidienne, réduisant ainsi les variations plasmatiques et le risque de complications motrices.

Les agonistes dopaminergiques sont souvent utilisés :

- En première intention chez les patients jeunes (< 65 ans²⁵), afin de retarder l'introduction de la L-Dopa et de limiter l'apparition des dyskinésies à long terme.
- En association avec la L-Dopa, afin de potentialiser l'effet thérapeutique tout en permettant une réduction de la posologie de cette dernière, ce qui limite également ses effets indésirables.

A ce jour aucune supériorité d'efficacité entre les différents agonistes disponibles n'a été démontré, mais leur choix dépend du profil du patient, de la voie d'administration et de la tolérance individuelle.²⁷

Les effets secondaires des agonistes dopaminergiques sont comparables à ceux de la L-Dopa, bien qu'ils puissent survenir plus fréquemment en monothérapie ou à fortes doses :

- Effets digestifs : nausées, vomissements
- Effets cardiovasculaires : hypotension orthostatique
- Effets neuropsychiatriques : hallucinations, délire, confusion, somnolence diurne excessive, endormissement soudain
- Œdèmes périphériques : fréquents, en particulier chez les sujets âgés

Un effet indésirable majeur de cette classe est la survenue de troubles du contrôle des impulsions, pouvant inclure :

- Jeu pathologique
- Achats compulsifs
- Hypersexualité
- Boulimie ou hyperphagie

Ces comportements sont favorisés par une stimulation excessive du système dopaminergique, notamment en cas d'association à d'autres traitements dopaminergiques ou lors de l'utilisation de fortes doses. Ils sont généralement réversibles à la réduction des posologies ou à l'arrêt du traitement.

Toutefois, comme pour la L-Dopa, l'arrêt brutal est contre-indiqué. Il expose au risque de syndrome malin des neuroleptiques, une urgence médicale rare mais potentiellement mortelle, caractérisée notamment par une hyperthermie sévère et une rigidité musculaire.

Les principales molécules agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson sont les suivantes :

- Piribédil : agoniste dopaminergique non ergoté, administré par voie orale.
- Pramipexole : bien toléré, utilisé en monothérapie ou en association avec la L-Dopa.
- Ropinirole : utilisé également en monothérapie ou en bithérapie.
- Rotigotine : délivré sous forme transdermique (patch), permettant une libération continue de la molécule sur 24 heures. Elle est particulièrement utile dans les formes précoces de la maladie, en traitement isolé ou combiné à la L-Dopa.

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique utilisé dans les formes avancées de la maladie, en cas de fluctuations motrices sévères (blocages moteurs soudains, akinésie matinale). Administrée par voie sous-cutanée, elle permet une action rapide sur les symptômes.

Elle peut être utilisée :

- En injection ponctuelle (bolus), lors d'épisodes « off »
- En perfusion continue à l'aide d'une pompe sous-cutanée, assurant un apport basal de la molécule, avec possibilité d'ajouter des bolus selon les besoins.

Les effets indésirables sont similaires à ceux des autres agonistes dopaminergiques. Toutefois, en raison de la voie d'administration, des nodules inflammatoires sous-cutanés peuvent apparaître, nécessitant un changement quotidien du site d'injection.²⁸

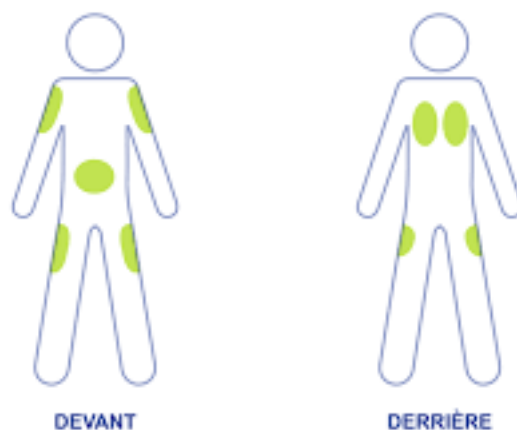


Figure 11 : Schéma montrant les différents sites d'injections de l'apomorphine en sous cutanée²⁹

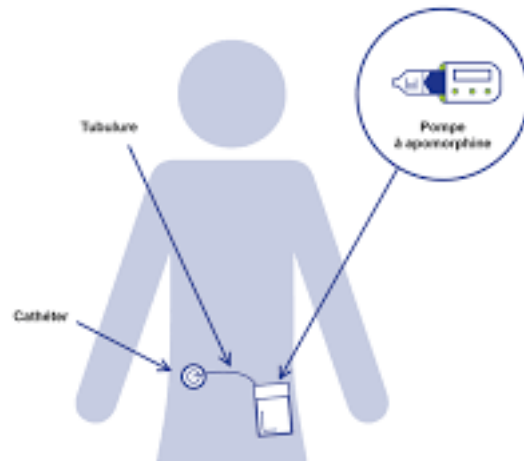


Figure 12 : Schéma d'une pompe à apomorphine sur un patient²⁹

Les agonistes dopaminergiques constituent une option thérapeutique majeure dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, en particulier chez le sujet jeune. Leur profil pharmacologique permet une certaine flexibilité dans l'adaptation du traitement, que ce soit en monothérapie ou en association avec la L-Dopa. La surveillance rigoureuse des effets secondaires, notamment comportementaux, et une éducation thérapeutique appropriée sont indispensables pour assurer un équilibre entre efficacité symptomatique et tolérance.

3. Agoniste de la dopamine dérivés de l'ergot de seigle

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle, historiquement utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Son mécanisme d'action repose sur la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques, en particulier les récepteurs D2.

Cependant, en raison de son profil de tolérance défavorable, cette molécule est désormais rarement utilisée dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.

L'utilisation de la bromocriptine est limitée par la survenue possible de complications graves, notamment vasculaires et fibrosantes :

- Ischémies périphériques distales (ex. : des extrémités, pouvant aller jusqu'à la nécrose digitale).
- Valvulopathies cardiaques, dues à une stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} situés sur les valves cardiaques.
- Fibroses rétropéritonéales, pleuropulmonaires ou péricardiques.

Ces effets indésirables graves ont conduit à une restriction importante de son usage, au profit d'agonistes dopaminergiques non ergotés (pramipexole, ropinirole, rotigotine).

Le traitement par bromocriptine doit être instauré progressivement, selon un schéma d'augmentation par paliers afin de limiter les effets indésirables initiaux (nausées, hypotension orthostatique, somnolence).

La bromocriptine est contre-indiquée dans plusieurs situations cliniques :

- Affections cardiaques sous-jacentes, notamment les valvulopathies, les troubles du rythme cardiaque, et les insuffisances cardiaques.

- Traitements concomitants par neuroleptiques aux propriétés antidopaminergiques, en particulier les antiémétiques de type dompéridone ou métoclopramide, en raison d'un antagonisme pharmacologique.

Bien que la bromocriptine fasse partie des agonistes dopaminergiques utilisables dans la maladie de Parkinson, son profil de sécurité défavorable justifie une utilisation très limitée en pratique. Elle est aujourd'hui réservée à des situations exceptionnelles, lorsque les autres options thérapeutiques sont contre-indiquées ou mal tolérées, et toujours sous surveillance étroite, notamment cardiovasculaire.

4. *Inhibiteur de la COMT*

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) sont utilisés en association avec la lévodopa afin d'optimiser son efficacité clinique. En bloquant l'action de la COMT, enzyme impliquée dans le métabolisme périphérique de la lévodopa, ces molécules augmentent la biodisponibilité de la dopamine au niveau cérébral et permettent ainsi de prolonger l'effet thérapeutique de la lévodopa.

Lorsque la lévodopa est administrée en association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (IDDC), la COMT devient la principale voie métabolique alternative. L'inhibition de cette enzyme par les ICOMT (tels que l'entacapone ou le tolcapone) réduit la dégradation périphérique de la lévodopa, prolongeant sa demi-vie plasmatique et stabilisant la réponse motrice.

Ce traitement est particulièrement indiqué chez les patients présentant des fluctuations motrices (« on/off »), insuffisamment contrôlées par l'association lévodopa/IDDC seule.

- Entacapone : fréquemment utilisé, il est généralement bien toléré et prescrit en association à chaque prise de lévodopa.
- Tolcapone : en raison de son risque d'hépatotoxicité grave, cette molécule est réservée aux échecs thérapeutiques. Son initiation impose un bilan hépatique préalable ainsi qu'un suivi biologique régulier (bilan hépatique mensuel pendant la première année).

Les principaux effets indésirables des ICOMT incluent :

- Dyskinésies (par surstimulation dopaminergique),
- Syndrome diarrhéique (notamment sous entacapone),
- Nausées, hypotension orthostatique, coloration brunâtre des urines.

Il est souvent nécessaire de réduire la dose de lévodopa lors de l'introduction d'un ICOMT afin d'éviter les effets secondaires liés à la surdopaminergie.

Des formes combinées sont disponibles, permettant de simplifier la prise médicamenteuse et d'améliorer l'observance thérapeutique :

- Voie orale (ex. : Stalevo®) : association fixe lévodopa/carbidopa/entacapone.
 - o Indiquée :
 - En remplacement d'une trithérapie libre (lévodopa + IDDC + entacapone) à posologie équivalente,

- En cas de fluctuations de fin de dose non contrôlées par lévodopa/IDDC seule (si < 800 mg/jour de lévodopa et absence de dyskinésies).
- Voie intrajéjunale (gel intestinal) :
 - Association fixe administrée par pompe portable via sonde de gastrostomie.
 - Indiquée dans les formes avancées de la maladie de Parkinson avec fluctuations sévères et dyskinésies, lorsque les traitements oraux deviennent inefficaces.
 - Recommandée chez les patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde ou présentant une intolérance ou un échec du traitement par apomorphine en perfusion continue.²⁸

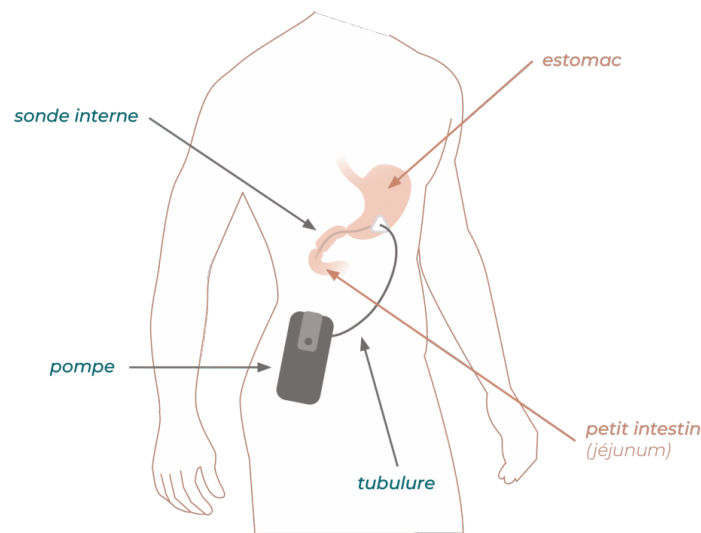


Figure 13 : Schéma montrant une pompe intra jéjunale chez un patient³⁰

Cette modalité impose une initiation hospitalière avec titration progressive de la dose :

- Une dose de charge matinale en bolus,
- Une perfusion continue pendant la période d'éveil,
- Des bolus supplémentaires en cas de besoin.

Elle peut être prolongée sur 24 heures dans certains cas. Les patients doivent être formés à l'utilisation du dispositif et suivis pour surveiller d'éventuelles complications liées à la sonde (douleurs abdominales, infections, obstruction).

Les ICOMT sont contre-indiqués :

- Pendant la grossesse,
- Chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace,
- En cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

Les inhibiteurs de la COMT représentent une option thérapeutique importante dans la prise en charge des fluctuations motrices liées à la maladie de Parkinson, en renforçant l'efficacité de la lévodopa. L'entacapone est largement utilisé en raison de sa bonne tolérance, tandis que le tolcapone reste une option de dernier recours. Le développement d'associations fixes, notamment sous forme intrajéjunale, permet une prise en charge adaptée aux stades avancés

de la maladie, en particulier chez les patients inéligibles à la chirurgie fonctionnelle. Ces traitements nécessitent toutefois une vigilance clinique rigoureuse, en particulier concernant les effets secondaires et les contre-indications spécifiques à chaque molécule.

5. *Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)*

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) : rasagiline, sélégiline et safinamide, agissent en inhibant l'enzyme MAO-B, responsable de la dégradation de la dopamine dans le cerveau. Cette inhibition permet d'augmenter la concentration et la durée d'action de la dopamine, en particulier lorsqu'elle est administrée sous forme de lévodopa.

Les IMAO-B sont utilisés à différents stades de la maladie de Parkinson :

- Rasagiline et sélégiline peuvent être utilisées en monothérapie au début de la maladie, lorsque les symptômes sont légers et ne justifient pas encore l'introduction de la L-dopa.
- Elles peuvent également être associées à la lévodopa en cas de fluctuations motrices, afin de stabiliser la réponse clinique.
- Safinamide, quant à lui, ne s'utilise qu'en association avec la lévodopa. En plus de son action IMAO-B, il possède des effets modulateurs sur les canaux sodiques et calciques, ce qui pourrait contribuer à une amélioration des symptômes moteurs et non moteurs.

Les effets secondaires des IMAO-B sont globalement bien tolérés, mais certains doivent être surveillés :

- Le syndrome confusionnel est le principal effet indésirable central, en particulier chez les sujets âgés ou polymédiqués.
- Comme toutes les molécules dopaminergiques, ils peuvent induire des troubles du comportement, notamment :
 - hypersexualité,
 - achats compulsifs,
 - jeu pathologique.

Ces effets sont généralement favorisés par des posologies élevées ou des associations multiples avec d'autres traitements dopaminergiques. Leur réversibilité est possible après ajustement thérapeutique.

Une attention particulière est requise concernant les interactions médicamenteuses, notamment avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), en raison du risque de syndrome sérotoninergique augmenté.

Les IMAO-B sont contre-indiqués avec certains médicaments comme les antidépresseurs tricycliques, les triptans, et les opioïdes de type péthidine.

Les IMAO-B constituent une option thérapeutique complémentaire et bien tolérée dans la maladie de Parkinson, en particulier aux stades précoces ou lors de fluctuations motrices. Le choix de la molécule dépend du profil clinique du patient, de la tolérance individuelle, et du stade de la maladie. Leur effet modeste mais stabilisateur sur la dopamine en fait une stratégie d'optimisation dans la prise en charge globale, bien qu'ils nécessitent une vigilance particulière en cas d'association médicamenteuse.

6. Amantadine

L'amantadine agit par différents mécanismes :

- Augmentation de la libération de dopamine au niveau synaptique.
- Inhibition de la recapture de dopamine, prolongeant ainsi son effet.
- Antagonisme des récepteurs NMDA (glutamate), ce qui joue un rôle dans la réduction des dyskinésies.

C'est cette double action dopaminergique et antiglutamatergique qui justifie son indication dans les formes avancées de la maladie, notamment en cas de complications motrices.

L'amantadine est principalement indiquée dans les situations suivantes :

- Traitement des dyskinésies induites par la L-dopa, notamment en stade avancé.
- Elle peut aussi être utilisée en monothérapie au début de la maladie dans certaines situations, mais cet usage est aujourd'hui marginal.
- Son efficacité symptomatique est modérée, mais elle peut apporter un bénéfice clinique complémentaire chez les patients présentant des fluctuations motrices complexes.

Les effets indésirables les plus fréquents incluent :

- Troubles psychiatriques : confusion mentale, hallucinations, agitation, insomnie, cauchemars (notamment chez le sujet âgé).
- Troubles digestifs : nausées, vomissements.
- Troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique, œdèmes des membres inférieurs.
- Troubles dermatologiques : livedo reticularis (aspect marbré de la peau), fréquent mais bénin.
- Effets neurologiques : vertiges, somnolence, troubles de l'attention.

L'amantadine nécessite un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale, en raison de son élimination essentiellement rénale.

Attention à l'association avec d'autres psychotropes chez le sujet âgé (risque majoré de confusion).

L'arrêt du traitement doit être progressif, en particulier chez les patients à haut risque, pour éviter un syndrome de sevrage ou un rebond des dyskinésies.

L'amantadine constitue une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies, notamment à un stade avancé de la maladie de Parkinson. Son profil pharmacologique original (antiglutamatergique et dopaminergique) en fait une alternative précieuse lorsque les autres traitements atteignent leurs limites. Toutefois, sa tolérance neuropsychiatrique doit être étroitement surveillée, en particulier chez les sujets âgés ou fragiles.

7. Anticholinergiques

Parmi les traitements médicamenteux disponibles pour les syndromes parkinsoniens, les anticholinergiques occupent une place marginale. Les molécules les plus couramment citées sont :

- Biperidène
- Trihexyphénidyle
- Tropatépine

Les anticholinergiques agissent en inhibant l'activité des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central. Dans la maladie de Parkinson, où le déficit dopaminergique entraîne un déséquilibre relatif en faveur du système cholinergique, ces médicaments visent à restaurer l'équilibre entre dopamine et acétylcholine dans les ganglions de la base.

Très peu utilisés dans la maladie de Parkinson idiopathique, car leur efficacité clinique est limitée aux tremblements.

Leur usage est essentiellement réservé au traitement des syndromes parkinsoniens secondaires, notamment ceux induits par les neuroleptiques (syndrome extrapyramidal d'origine médicamenteuse).

Peuvent être proposés en monothérapie chez des patients jeunes, avec prédominance de tremblement, en l'absence de contre-indication.

Les anticholinergiques sont associés à de nombreux effets indésirables, particulièrement chez les personnes âgées :

- Glaucome à angle fermé (contre-indication formelle),
- Syndrome confusionnel, troubles cognitifs, hallucinations,
- Rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale,
- Aggravation des troubles mnésiques, surtout en cas de démence débutante,
- Somnolence, vertiges.

Ces effets expliquent que leur utilisation soit déconseillée chez les patients âgés ou présentant des troubles cognitifs.

En raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, les anticholinergiques sont rarement prescrits dans le cadre de la maladie de Parkinson idiopathique. Leur utilisation ciblée dans le traitement des syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse reste néanmoins pertinente dans des situations cliniques bien sélectionnées. Une vigilance accrue est requise en raison des effets cognitifs potentiellement délétères, notamment chez les sujets âgés ou vulnérables.

8. Toxine botulinique de type A

La toxine botulinique de type A agit en bloquant la jonction neuromusculaire et en inhibant la libération d'acétylcholine, ce qui entraîne une diminution de l'activité des glandes salivaires. Cette propriété en fait un traitement efficace de la sialorrhée fréquemment associée à la maladie de Parkinson.

Les injections sont réalisées directement dans les glandes parotides et sous-maxillaires. La fréquence des traitements est adaptée individuellement, avec un intervalle minimum recommandé supérieur à 16 semaines afin de limiter les risques liés à la répétition des injections.

La toxine botulinique A permet une réduction modérée mais significative du débit salivaire non stimulé, en comparaison au placebo, contribuant à améliorer le confort et la qualité de vie des patients.

Les effets secondaires les plus couramment rapportés sont :

- Faiblesse musculaire localisée près du site d'injection
- Dysphagie (troubles de la déglutition)
- Sécheresse buccale
- Troubles de la parole

Il est important de noter que les données sur la tolérance à long terme restent limitées, en particulier chez les patients présentant déjà des troubles de la déglutition susceptibles de s'aggraver avec la progression de la maladie.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la toxine botulinique de type A est recommandée en deuxième intention pour la prise en charge de la sialorrhée chronique liée à la maladie de Parkinson, notamment en cas d'intolérance ou d'échec aux traitements anticholinergiques (utilisés hors AMM). Cette recommandation est issue de l'avis de la Commission de la Transparence publié en mars 2022.

d. Rôle du pharmacien³¹

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible : aucun rendez-vous n'est requis pour se rendre à l'officine. Cette proximité favorise un contact régulier avec les patients, notamment ceux atteints de pathologies chroniques comme la maladie de Parkinson.

La majorité des prescriptions pour les affections chroniques sont établies pour des périodes trimestrielles, voire semestrielles, mais les renouvellements de médicaments se font chaque mois. Cela offre autant d'opportunités d'échanger avec le patient, ce qui est essentiel pour :

- Évaluer l'évolution de la pathologie et le ressenti du patient ;
- Détecter d'éventuels effets indésirables ;
- Vérifier la bonne observance thérapeutique ;
- Adapter les conseils pharmaceutiques à la situation.

Une vigilance accrue est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement ou en cas de modifications thérapeutiques. Dans ces moments, le pharmacien joue un rôle clé pour expliquer les objectifs du traitement, prévenir les effets secondaires, et rassurer le patient, souvent en demande d'informations et de soutien.³²

Par ailleurs, la maladie de Parkinson impacte également l'aidant, dont la charge physique et émotionnelle peut être lourde. Le pharmacien doit donc aussi être attentif à l'épuisement de

l'aidant : irritabilité, fatigue intense, isolement... Des signes de fragilité qui, s'ils ne sont pas pris en compte, peuvent compromettre le maintien à domicile du patient.

i. Identification des patients

1. Nouveau patient

Il est donc important de bien identifier la primo prescription, tant pour les accompagner sur le plan thérapeutique que sur le plan humain.

L'annonce du diagnostic peut être vécue comme un choc, d'autant plus chez les professionnels en activité ou récemment retraités. Lors de leurs premières venues à l'officine après le diagnostic, les patients peuvent être :

- En demande d'informations précises sur la pathologie, les traitements, les effets secondaires, etc.
- Ou, au contraire, dans un temps d'acceptation, moins enclins à parler de la maladie.

Le pharmacien doit alors faire preuve d'écoute, d'empathie et d'adaptabilité. Il est essentiel de prendre le temps nécessaire, de cibler les besoins immédiats du patient, sans surcharger d'informations.

Si la délivrance du traitement et les conseils associés restent le cœur de métier, il ne faut pas oublier que le patient ne retiendra pas forcément toutes les informations données de manière orales. Il est donc conseillé de :

- Écrire les consignes sur les boîtes de médicaments (heures, repas, etc.) ;
- Remettre une fiche patient personnalisée si l'officine en dispose ;
- Proposer un plan de prise (surtout en cas de polymédication ou de fluctuations motrices) pour faciliter l'administration par le patient ou l'aidant ;
- Orienter vers des dispositifs d'aide (accompagnement social, aides ménagères, etc.) si nécessaire.

2. Changement du traitement habituel

La maladie de Parkinson étant une pathologie neurodégénérative progressive, sa prise en charge évolue au fil du temps, en fonction de l'aggravation des symptômes, de l'apparition de fluctuations motrices ou de troubles non moteurs. Le pharmacien, en tant qu'acteur de proximité, joue un rôle central dans le suivi longitudinal du patient.

Au cours de l'évolution de la maladie, on peut observer :

- Une augmentation des posologies ou du nombre de prises quotidiennes ;
- Une modification des horaires de prise pour mieux contrôler les fluctuations motrices
- Une introduction de nouvelles molécules, en association ou en relais.

Il est donc essentiel pour le pharmacien de :

- Vérifier la cohérence des prescriptions ;
- Surveiller l'apparition de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses (notamment avec les traitements dopaminergiques) ;

- Conseiller sur la bonne observance, surtout en cas de schéma thérapeutique complexe.

La prise en charge des patients parkinsoniens fait souvent intervenir plusieurs professionnels de santé : neurologue, médecin généraliste, gériatre, kinésithérapeute, orthophoniste, etc. Des erreurs ou des oublis peuvent survenir lorsque la communication entre eux est insuffisante.

Exemple fréquent : un neurologue modifie la posologie du MODOPAR®, mais cette modification n'est pas relayée dans les prescriptions suivantes du médecin traitant, faute d'information ou de transmission du compte-rendu. Le pharmacien, en contact direct et régulier avec le patient, peut alors jouer un rôle de médiateur, en alertant le prescripteur et en sécurisant le parcours de soins.

3. Renouvellement

Ce type de traitement étant délivré mensuellement, le pharmacien est en contact régulier avec le patient ou son aidant. Ces rencontres fréquentes sont l'occasion de recueillir des informations précieuses sur le ressenti du patient, son rapport à la maladie, et sa tolérance au traitement, ce qui permet d'évaluer et de renforcer l'observance thérapeutique.

Dans la maladie de Parkinson, le respect strict des horaires, des doses prescrites et des modalités de prise des médicaments est fondamental pour garantir l'efficacité du traitement et limiter les fluctuations motrices.

À chaque délivrance, le pharmacien peut également :

- Fournir des conseils personnalisés sur les médicaments, leur mode d'administration ou leurs effets indésirables ;
- Proposer des adaptations pratiques pour les gestes de la vie quotidienne (stratégies pour faciliter les repas, la mobilité, l'organisation des prises) ;
- Recommander du matériel médical adapté, tel que des piluliers, des dispositifs d'aide à la marche ou des systèmes de rappel de prise.

L'objectif est de soutenir au mieux le patient dans la gestion de sa maladie, en prenant en compte son autonomie, ses capacités cognitives et l'implication de son entourage.

ii. Délivrance

Dans un premier temps, le pharmacien s'assure de la recevabilité légale de l'ordonnance : vérification de la durée de validité, de la signature, des mentions obligatoires et de la conformité au traitement prescrit.

Il procède ensuite à une analyse pharmaceutique complète, en vérifiant notamment :

- La cohérence des posologies prescrites avec les recommandations thérapeutiques ;
- La présence éventuelle d'interactions médicamenteuses, en évaluant leur nature et leur gravité ;

- La présence de contre-indications, liées à l'âge, à l'état clinique du patient ou à d'autres traitements en cours.

En cas de doute ou de contre-indication, le pharmacien prend contact avec le prescripteur afin de discuter d'une éventuelle adaptation du traitement : substitution par une molécule équivalente ou ajustement de la posologie.

Une fois la validation effectuée, le pharmacien procède à une explication détaillée du traitement, molécule par molécule :

- Moment de la prise (matin, soir, au coucher, etc.) ;
- Quantité à prendre ;
- Conditions de prise (à jeun, pendant ou après le repas) ;
- Conseils associés (effets indésirables potentiels, conduite à tenir en cas d'oubli, etc.).

Il appose clairement les posologies sur les boîtes à l'aide d'étiquettes personnalisées et, si besoin, remet au patient ou à l'aidant un plan de prise écrit ou un pilulier pour faciliter l'observance.

Enfin, l'ensemble des médicaments est remis au patient avec son ordonnance, accompagné de conseils clairs, compréhensibles et adaptés à son niveau de compréhension et à son autonomie.

iii. Conseils

1. Hygiéno-diététique

Des études suggèrent que les protéines alimentaires peuvent interférer avec l'absorption de la lévodopa au niveau intestinal. Il est donc recommandé, lors de l'instauration du traitement, de prendre les médicaments à distance des repas riches en protéines, idéalement 30 minutes à 1 heure avant.

Une stratégie efficace consiste à réserver la majorité des apports protéiques au dîner, afin de limiter les fluctuations motrices ("on/off") dans la journée.

Chez un patient déjà stabilisé sous lévodopa, il est contre-productif de modifier ses habitudes alimentaires sans raison : cela pourrait altérer l'équilibre thérapeutique et provoquer soit une perte d'efficacité, soit des effets indésirables.

Il est essentiel de faire régulièrement le point sur l'apparition ou l'aggravation de fluctuations "on/off", notamment au moment de la délivrance mensuelle. Un patient qui commence à avoir des effets en dents de scie (phase off plus fréquente et plus marquées) mérite une attention particulière et un éventuel retour vers le prescripteur.³³

Pour faciliter la retranscription de ces événements indésirables aux prescripteurs, le pharmacien peut remettre ce type de documents aux patients (cf figure 14). En effet, ce dernier permet de suivre au mieux les événements indésirables et ainsi se rendre compte de la gêne occasionnée.

Nom _____
Prénom _____
Date _____

MALADIE DE PARKINSON

Feuille de suivi des symptômes et périodes ON et OFF

Cette feuille de suivi est un outil important et efficace pour vous permettre de suivre sur les 24 heures d'une journée durant une période donnée (d'1 à 2 semaines), les changements liés à la maladie de Parkinson et au traitement de celle-ci. Il est particulièrement utile de le remplir quelques temps avant une consultation avec le neurologue ou en cas de survenue plus fréquente de périodes dites de « OFF » ou de dyskinésies.

- ❶ Indiquez les prises médicamenteuses.
- ❷ Indiquez les phases de dyskinésies, ON et OFF.
- ❸ Indiquez les éventuels symptômes et effets secondaires.

❶ Médicaments	Dosage	Nuit																							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

❷ État physique	Nuit																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dyskinésies	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ON	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
OFF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Périodes « ON » : périodes où la personne se sent le mieux. Bonne mobilité

Périodes « OFF » : périodes où la personne se sent le moins bien. Gestes lents / Difficultés pour se déplacer / Blocages

Dyskinésies : mouvements anormaux, involontaires et incontrôlés survenant généralement lors d'un pic de dose suite à la prise d'un traitement (effet du surdosage)

❸ Signes et effets secondaires	Nuit																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Nausées / Vomissements	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Somnolence	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Insomnies / difficulté d'endormissement	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Baisse de tension	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Troubles du contrôle des impulsions	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hallucinations	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Lors des échanges officinaux, il est pertinent d'encourager la pratique régulière d'une activité physique, même légère. Ses bénéfices sont multiples :

- Diminution des symptômes moteurs,
- Maintien de la masse musculaire et de la densité osseuse,
- Amélioration de l'équilibre et réduction du risque de chute,
- Effet anxiolytique et stabilisation de l'humeur.

Les activités recommandées incluent :

- La marche quotidienne,
- Le jardinage,
- Le tai-chi ou le yoga doux.

En cas de symptômes avancés, une prise en charge par un kinésithérapeute ou un ergothérapeute est vivement conseillée pour adapter les exercices.

Le stress est un facteur aggravant des symptômes parkinsoniens. Il est important de :

- Promouvoir des activités relaxantes : méditation, respiration guidée, sophrologie...
- Encourager un suivi psychologique si besoin.

Lors des délivrances, le pharmacien doit rester à l'écoute du patient :

- Repérer les signes de stress ou d'isolement,
- Rassurer en expliquant le cercle vicieux stress et symptômes,
- Orienter si nécessaire vers des professionnels de santé.

Le risque de chute est élevé, en particulier chez les personnes âgées ou ostéoporotiques. Il est essentiel de sensibiliser les patients à des gestes préventifs :

- Utiliser les bras comme balanciers,
- Lever les pieds en posant d'abord le talon,
- Faire de grandes enjambées et se pencher légèrement en avant,
- Pour se retourner, faire un grand demi-cercle (éviter les pivots brusques),
- Prendre son temps,
- Répartir les charges de manière équilibrée,
- Porter des chaussures antidérapantes avec un bon maintien.

Adapter aussi l'environnement :

- Retirer les tapis glissants,
- Installer des barres d'appui dans les zones sensibles (salle de bain...).

Ne pas rester seul face à la maladie est fondamental. Les associations de patients jouent un rôle clé :

- Échanges entre malades, sans filtre, sur des sujets parfois difficiles à aborder avec les soignants,
- Partage de solutions pratiques, d'astuces et d'expériences autour des traitements.

Tout événement indésirable ou effet secondaire doit être rapidement signalé à l'équipe médicale :

- Pour garantir la sécurité du patient,
- Pour adapter rapidement la prise en charge.

En cas de tensions ou de difficultés relationnelles avec un professionnel de santé, le patient ne doit pas hésiter à demander un changement d'interlocuteur. La confiance entre soignant et soigné est essentielle pour une prise en charge optimale. Un environnement serein, ouvert à la parole, améliore la qualité des soins et l'adhésion thérapeutique.³⁵

2. Demande spontanée et automédication

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, où les traitements présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, l'automédication est fortement déconseillée. Chaque médicament, y compris les plantes, les compléments alimentaires ou les huiles essentielles, peut interférer avec le traitement antiparkinsonien, en altérant son efficacité ou en augmentant ses effets indésirables.

Exemple concret : l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®)

L'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) très utilisé pour soulager douleurs et inflammations, est souvent pris sans consultation médicale.

Cependant, chez les patients parkinsoniens, l'ibuprofène peut augmenter le risque de complications gastro-intestinales (ulcères, saignements), surtout en cas de traitement associé par antiparkinsoniens qui peuvent eux aussi avoir un effet irritant sur la muqueuse gastrique. De plus, certains AINS peuvent interagir avec des traitements antihypertenseurs ou anticoagulants souvent prescrits aux patients âgés, augmentant le risque d'hypertension ou de saignements.

Ainsi, même pour un médicament aussi courant que l'ibuprofène, il est indispensable de consulter un professionnel de santé avant toute prise, afin d'éviter des complications graves.

Lorsqu'un patient ou un proche se présente avec une demande sans ordonnance, le pharmacien joue un rôle central. Il ne faut jamais délivrer un médicament sans analyse complète du contexte :

Voici les questions essentielles à poser lorsque le cas se présente :

- Quels sont les symptômes ? Depuis quand sont-ils apparus ?
- Est-ce lié à un nouveau traitement ?
- Quel médicament a-t-il déjà essayé ?
- Pour qui est-ce ? (âge, traitements, antécédents...)
- Quels sont les traitements en cours ?

Si l'automédication est possible et sans risque d'interaction, un conseil avisé peut être donné. Sinon, il est impératif d'orienter vers un professionnel de santé pour éviter une aggravation ou une perte d'efficacité du traitement.

L'automédication chez les patients atteints de la maladie de Parkinson nécessite une vigilance maximale. Même des médicaments courants comme l'ibuprofène peuvent entraîner des effets indésirables importants.

Le pharmacien reste un acteur clé de la prévention et de la sécurisation thérapeutique, capable d'identifier les risques, de conseiller au mieux, et d'orienter si nécessaire.

iv. Suivi (tolérance, observance, thérapeutique)

Dans ce type de pathologie, il est essentiel de rappeler l'importance capitale de l'observance thérapeutique, tout comme pour les patients atteints de dépression nous pouvons utiliser le questionnaire GIRERD (cf figure 8). En effet, les symptômes ne s'améliorent réellement qu'avec un respect rigoureux des posologies, afin de maintenir un niveau suffisant de stimulation dopaminergique.

L'observance dépend directement de la tolérance au traitement : si le patient ressent fréquemment des effets indésirables désagréables comme des nausées ou des vomissements lors de la prise, il sera naturellement moins enclin à le suivre correctement. Il est donc primordial, lors des différentes délivrances, d'évaluer cet aspect et de chercher des solutions pour soulager les symptômes du patient.

Une méthode efficace consiste à proposer au patient de noter tous les effets indésirables ressentis, en évaluant leur gêne et leur gravité. Cela permet de mieux comprendre l'impact réel du traitement au quotidien, et d'adapter la prise en charge en conséquence. Ce suivi est particulièrement important pour identifier et gérer les fluctuations « on/off », afin d'optimiser les traitements. Il est également possible de lui remettre ce type de documents pour faciliter la retransmission avec le spécialiste.

Répondez aux questions suivantes en cochant le rond correspondant à votre situation.

ENDORMISSEMENT SOUDAIN

(différent d'une simple somnolence ou d'une sieste volontaire)

1. Avez-vous des épisodes d'endormissement soudain ?
(dans des endroits inappropriés, au volant, au cours de repas...)

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Votre entourage vous a-t-il signalé que vous vous endormiez de façon subite ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

PUNDING

(classement, tri de façon répétée sans but, inutilement, manipulation des objets sans finalité)

3. Avez-vous tendance à effectuer de façon répétitive et sans but certaines activités ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

4. Votre entourage vous a-t-il alerté sur ces comportements (perte de temps, peu d'efficacité, inutilité) ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

INFORMATIQUE

(jeux en lignes, jeux vidéos, recherches internet)

5. Passez-vous du temps sur internet et/ou matériels informatiques ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

JEU

6. Avez-vous tendance à jouer à des jeux d'argent ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Votre entourage est-il inquiet de votre comportement vis à vis du jeu ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

ACHATS INCONSIDÉRÉS - GÉNÉROSITÉ EXCESSIVE

(exemples : achat d'objet en particulier en quantité importante, achat coûteux d'un objet non utile, dons de façon inhabituelle)

8. Avez-vous tendance à acheter plus, sans compter ?
Et/ou à faire preuve d'une générosité excessive ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

9. Votre entourage a-t-il observé que vous dépensiez de façon plus importante et/ou inconsidérée ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

ALIMENTATION

10. Avez-vous une tendance à manger plus et/ou plus souvent ?
(à table ou hors des repas, grignotage...)

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

TRAITEMENT

11. Avez-vous tendance à augmenter vous même votre traitement (avancer les horaires des prises, augmenter/ajouter des doses) ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

HYPERACTIVITÉ

(activité très importante)

12. Êtes-vous hyperactif durant la journée ?
(peinture, activités ménagères, bricolage, couture, cuisine...)

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

13. Êtes-vous actif durant la nuit ? (peinture, activités ménagères, bricolage, couture, cuisine...).
Attention, il ne s'agit pas ici d'impatiences dans les jambes qui vous pousseraient à vous lever pendant la nuit.

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

14. Avez-vous observé une modification de votre libido ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

15. Votre partenaire vous trouve-t-il trop porté(e) sur le sexe ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

HALLUCINATIONS ET PSYCHOSES

16. Vous arrive-t-il de ressentir une présence, de voir des silhouettes, des personnes, animaux ou objets qui ne sont pas perçus par d'autres personnes ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐

17. Avez-vous des sentiments de jalousie et/ou d'être écouté(e), surveillé(e) ?

PAS PLUS QU'AVANT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
☐	☐	☐	☐	☐	☐



Figure 15 : Auto-questionnaire concernant les traitements antiparkinsoniens³⁶

Enfin, il est indispensable de demander régulièrement au patient ce qu'il ressent avec son traitement : observe-t-il une amélioration ? Les fluctuations motrices sont-elles moins fréquentes ? De nouveaux effets secondaires sont-ils apparus ? La prise du traitement est-elle contraignante, notamment à cause du nombre de prises quotidiennes, de la voie d'administration ou du besoin éventuel de couper les comprimés ?

Pour conclure, questionner activement le patient ou son aidant, et surtout être à leur écoute, reste la clé pour favoriser une bonne observance et une adhésion optimale au traitement.

v. Cas pratique

Neurologie

Le 11/03/2025

Prescription relative au traitement de l'affection longue durée reconnue (AFFECTION EXONERANTE)

ROPINIROLE (chlorhydrate) 4 mg cp LP (REQUIP LP)
1 comprimé par voie orale le matin, pendant 6 mois

ROPINIROLE (chlorhydrate) 2 mg cp LP (REQUIP LP)
1 comprimé par voie orale le matin, pendant 6 mois

BENSERAZIDE (chlorhydrate) 25 mg + LEVODOPA 100 mg gél (MODOPAR) - *pas en LP*
1 gélule par voie orale le matin, le midi et le soir, pendant 6 mois

Prescription SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)

MACROGOL [4000] 4 g pdre p sol buv sach (MACROGOL 4000 ARROW)
1 sachet par voie orale le matin, pendant 6 mois

Figure 16 : Ordonnance d'une patiente souffrant de la maladie de Parkinson

Une patiente âgée de plus de 80 ans, suivie depuis plusieurs années pour une maladie de Parkinson, présente un traitement actuellement stabilisé depuis plusieurs années.

L'ordonnance comprend le traitement antiparkinsonien ainsi que des mesures destinées à corriger les effets indésirables, principalement la constipation.

Sur le plan réglementaire, la prescription est conforme à la législation.

1. *Molécules et indications*²¹

Ropinirole :

Cette molécule appartient à la classe des agonistes dopaminergiques, comme mentionné

précédemment. Elle agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques, contribuant ainsi à améliorer les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Benserazide + Lévodopa :

Il s'agit d'une association entre un inhibiteur de la dopadécarboxylase (bensérazide) et un précurseur de la dopamine (lévodopa). Cette combinaison permet d'augmenter la disponibilité de la dopamine au niveau central, assurant ainsi une prise en charge efficace des manifestations motrices de la maladie de Parkinson.

Dans ce cas, on observe l'association de deux traitements antiparkinsoniens. Le patient ne semble donc pas en situation d'insuffisance thérapeutique. Comme mentionné précédemment, le choix de la classe thérapeutique initiale dépend notamment de l'âge du patient³⁷.

En revanche, l'analyse de l'ordonnance seule ne permet pas de conclure quant au stade évolutif de la maladie. En pratique, il n'est pas rare d'observer des posologies plus élevées de lévodopa associée au bensérazide, pouvant atteindre cinq à six prises quotidiennes.

Dans la maladie de Parkinson, le phénomène dit de « lune de miel »³⁸ est fréquemment décrit. Il correspond à une période initiale, généralement de cinq à sept ans, durant laquelle les traitements dopaminergiques présentent une efficacité satisfaisante sur les symptômes moteurs. Avec la progression de la maladie, cette efficacité tend à diminuer, entraînant une recrudescence des symptômes moteurs et nécessitant souvent une augmentation des doses ou de la fréquence des prises.

Macrogol :

Le macrogol est un laxatif osmotique. Il agit en retenant l'eau dans le contenu intestinal, ce qui augmente le volume et la consistance des selles, facilitant ainsi leur évacuation. Dans ce contexte, il est prescrit pour traiter la constipation, effet indésirable fréquent des traitements antiparkinsoniens.

2. Interaction médicamenteuse

Dans le cas présent, aucune interaction médicamenteuse n'est à signaler sur cette ordonnance.

3. Point de vigilance

Il est important d'échanger avec la patiente concernant les troubles de la vigilance susceptibles de survenir avec ce type de traitement. Une baisse de vigilance diurne ou la survenue d'épisodes d'endormissement soudains doivent être signalées.

Une surveillance des troubles du comportement est également nécessaire, notamment l'apparition de conduites compulsives (achats excessifs, jeu pathologique, hypersexualité), qui peuvent être révélatrices d'un surdosage ou d'une hypersensibilité dopaminergique. Ces éléments peuvent être observés par le patient lui-même, son entourage ou l'équipe officinale.

Enfin, il convient de faire régulièrement le point sur l'évolution des symptômes moteurs, tels que les tremblements ou les fluctuations de la motricité, pouvant traduire un déséquilibre thérapeutique — qu'il s'agisse d'un surdosage ou d'un sous-dosage.

4. Intervention pharmaceutique

L'évaluation de l'ordonnance ne met en évidence aucun élément nécessitant une intervention de la part du pharmacien.

5. Conseils associés

Des troubles du sommeil peuvent survenir au cours du traitement. Dans ce cas, il est possible de recommander la prise de mélatonine, afin de favoriser la resynchronisation du cycle nycthéral.

Il est également important d'interroger la patiente sur la présence éventuelle de nausées ou de vomissements. Ces effets indésirables, s'ils sont mal tolérés, peuvent compromettre l'adhésion au traitement. Il convient alors de conseiller à la patiente de prendre ses médicaments au cours des repas afin de limiter ces manifestations digestives.

Enfin, il est primordial de rappeler à la patiente de ne pas recourir à l'automédication, les traitements antiparkinsoniens étant souvent complexes à équilibrer et nécessitant un suivi médical rigoureux.

III) Étude de la littérature sur le lien entre dépression et maladie de parkinson

a. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease : a meta-analysis

i. Résumé

Ce travail prend sa source dans le constat que, bien que de nombreuses études aient exploré une possible association entre la dépression et le risque accru de développer la maladie de Parkinson, leurs résultats restent contradictoires et hétérogènes. Les troubles dépressifs sont fréquemment observés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, altérant significativement leur qualité de vie. De plus, la dépression est reconnue comme facteur de risque pour d'autres pathologies neurologiques ou cardiovasculaires, telles que la démence, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou encore l'infarctus du myocarde.

Une revue systématique publiée en 2006 rapportait une prévalence plus élevée de la dépression chez les patients parkinsoniens comparés à des sujets sains, suggérant ainsi une association possible. Cependant, cette étude manquait de puissance statistique pour aboutir à une conclusion définitive.

Depuis cette date, plusieurs recherches ont été menées, sans pour autant parvenir à un consensus scientifique. Afin d'apporter un éclairage plus rigoureux sur cette question, les auteurs ont entrepris la réalisation d'une méta-analyse.

ii. Méthodologie

Les études incluses dans cette méta-analyse ont été sélectionnées selon des critères stricts : seuls les articles publiés en anglais, et indexés dans les bases de données PubMed, EMBASE, Scopus, PsycINFO ou Web of Science avant avril 2018, ont été considérés. Les mots-clés utilisés pour l'identification des articles incluaient : *depression, depressive, Parkinson's disease*, associés aux termes *cohort* et *case-control*, désignant les types d'études recherchés.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Études de cohorte ou cas-témoins comparant le risque de maladie de Parkinson entre individus présentant ou non des troubles dépressifs ;
- Évaluation de la dépression par auto-questionnaires validés, entretiens structurés ou diagnostic clinique ;
- Mesure du développement de la maladie de Parkinson comme critère de jugement ;
- Calcul et présentation des estimations statistiques de type Odds Ratio (OR), Risque Relatif (RR) ou Hazard Ratio (HR) avec un niveau de signification de 5 %.

Deux évaluateurs indépendants ont procédé à l'extraction et à la sélection des données. La qualité méthodologique des études retenues a été évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa. Les études obtenant un score de 9 ont été classées comme de haute qualité ; celles ayant un score entre 6 et 8 comme de qualité moyenne ; et celles inférieures à 6 comme de faible qualité.

Le Risque Relatif (RR) a été utilisé comme mesure commune pour toutes les études. Les OR et HR ont été considérés comme équivalents au RR pour les besoins de l'analyse. L'évaluation globale a intégré un test d'hétérogénéité (statistique de Cochran Q, seuil de signification fixé à $p < 0,10$) et un calcul de l'indice I^2 , permettant de quantifier l'incohérence entre les études (avec des valeurs de 25 %, 50 % et 75 % correspondant respectivement à une hétérogénéité faible, modérée et élevée).

Les analyses ont été réalisées selon un modèle à effets aléatoires via la méthode générique de variance inverse, en raison de l'hétérogénéité méthodologique des études d'observation incluses.

Des analyses de sous-groupes ont été menées en fonction de :

- la conception de l'étude (cohorte ou cas-témoins),
- la région géographique,
- la méthode d'évaluation de la dépression,
- la qualité méthodologique.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant successivement chaque étude afin d'évaluer la robustesse des résultats et de vérifier qu'aucune étude individuelle n'influençait de manière disproportionnée l'estimation globale.

Le biais de publication a été exploré par une inspection visuelle des diagrammes en entonnoir de Begg, permettant d'apprécier la relation entre la taille des études et l'ampleur de l'effet observé. Une asymétrie du graphique pouvant suggérer que certaines études de petite taille,

notamment celles rapportant des résultats non significatifs, seraient sous-représentées. Cette évaluation visuelle a été complétée par les tests statistiques de Begg et d' Egger, destinés à détecter une asymétrie significative et à identifier un éventuel déséquilibre dans la diffusion des résultats.

En cas de suspicion de biais de publication, la méthode dite « trim-and-fill » a été appliquée afin d'en estimer l'impact potentiel. Cette approche consiste à ajuster le diagramme en entonnoir en retirant les études excédentaires du côté présentant une surreprésentation d'effets positifs, puis en imputant théoriquement les études manquantes du côté opposé. Une nouvelle méta-analyse est ensuite réalisée afin d'évaluer la stabilité de l'estimation globale. Si les résultats demeurent comparables après ajustement, l'influence du biais de publication est considérée comme limitée³⁹.

iii. Résultats

Sur un total initial de 6 776 articles identifiés, seuls 30 ont été retenus après analyse des titres et résumés. Parmi ceux-ci, 19 ont été exclus pour diverses raisons (échantillons non pertinents, redondance de population, mesure inadéquate des variables), conduisant à un corpus final de 11 études exploitables : 6 études cas-témoins et 5 études de cohorte, menées entre 1993 et 2013.

Ces études couvraient une large diversité géographique : 4 aux États-Unis, 4 en Europe, 2 en Asie, et 1 en Australie. Au total, 475 615 participants ont été inclus, en majorité des individus d'âge moyen ou avancé. La dépression a été évaluée par questionnaire dans 6 études, et par un professionnel dans les autres. Les diagnostics de la maladie de Parkinson ont été établis selon des méthodes variées, souvent issues de dossiers cliniques ou de registres médicaux. Concernant la qualité méthodologique, 7 études ont été jugées de haute qualité, tandis que 4 ont été considérées comme de qualité intermédiaire.

Plusieurs facteurs confondants ont été identifiés et ajustés dans les analyses : âge, sexe, niveau d'éducation, hypertension, antécédents familiaux, zone de résidence, exposition à l'eau de puits, traumatismes crâniens, etc.

Neuf des onze études ont montré une association statistiquement significative entre dépression et survenue ultérieure de la maladie de Parkinson. Deux autres études ont identifié une association positive, mais sans atteindre le seuil de significativité.

iv. Conclusion

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que la présence de troubles dépressifs est associée à un risque accru de développer la maladie de Parkinson, en effet sur les 11 études 9 ont conclu à une association significative. De plus aucune étude n'a montré aucune association entre ces deux pathologies. Cette conclusion appuie l'hypothèse selon laquelle la dépression pourrait être un facteur prodromique ou un marqueur précoce de la maladie.

Toutefois, les auteurs soulignent la nécessité de mener de nouvelles études prospectives, avec une méthodologie rigoureuse, pour explorer si la prévention ou le traitement de la dépression

pourrait avoir un effet modulateur sur l'incidence de la maladie de Parkinson. En effet, certains facteurs comme les traumatismes crâniens ou encore le niveau d'éducation pourraient également jouer un rôle, il est donc primordial d'arriver à écarter ces derniers comme causes pour ne pas biaiser les résultats des études à venir.

b. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease

i. Résumé

Cet article constitue une revue systématique de la littérature ayant pour objectif d'examiner les liens entre certains troubles mentaux, en particulier la dépression et l'anxiété, et le risque ultérieur de développer la maladie de Parkinson (MP). Les études incluses proviennent de plusieurs bases de données internationales telles que MEDLINE, EMBASE et PSYCHINFO, et couvrent une période allant de 1989 à septembre 2004.

La revue s'intéresse à la MP non seulement comme une entité pathologique autonome, mais également en tant que comorbidité potentielle de troubles psychiatriques, principalement les troubles dépressifs et anxieux. Elle s'inscrit dans un contexte où les facteurs étiologiques de la MP, notamment génétiques et environnementaux, restent encore largement mal compris.

Les premières observations suggérant un lien entre troubles de l'humeur et MP remontent à 1913, où des descriptions cliniques relevaient une prévalence accrue des symptômes dépressifs chez les patients parkinsoniens comparativement à la population générale. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées, notamment des altérations de la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique, observées dans les modèles animaux.

L'objectif principal de cette revue est donc de répondre à la question suivante : les troubles dépressifs ou psychiatriques peuvent-ils précéder et potentiellement prédire la survenue de la MP ?

ii. Méthodologie

Les auteurs ont sélectionné les études à partir de trois bases de données majeures (MEDLINE, EMBASE, PSYCHINFO), en considérant les articles publiés entre 1989 et septembre 2004, sans restriction linguistique. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Études primaires (études qui génèrent leurs propres données, exemple : cas-témoins) portant sur la relation entre dépression prémorbide ou troubles mentaux (hors démence) et développement ultérieur de la MP ;
- Utilisation d'un critère de jugement basé sur le diagnostic de MP ;
- Présentation des mesures statistiques d'association telles que l'Odds Ratio (OR) ou le Risque Relatif (RR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %, ou données suffisantes pour les calculer ;
- Tentative explicite d'évaluer l'exposition avant l'apparition de la maladie.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Études transversales ;
- Publications redondantes (seule la version la plus récente a été conservée) ;
- Absence de critères diagnostiques précis pour la MP (diagnostic non confirmé cliniquement ou neurologiquement).

La qualité méthodologique des études a été évaluée selon deux référentiels : l'échelle de Newcastle-Ottawa et les recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

iii. Résultats

Sur 37 études initialement identifiées, 14 ont été retenues. Les motifs d'exclusion concernaient principalement : absence de recherche primaire, méthodologies transversales, absence de mesure de la dépression ou des troubles psychiatriques comme facteur d'exposition, ou encore absence de la MP comme critère principal.

Études cas-témoins (n = 10)

La majorité des études cas-témoins ont été réalisées aux États-Unis, avec quelques études conduites en Chine, en Inde et en Australie. Les patients parkinsoniens ont été recrutés dans des hôpitaux ou centres spécialisés, les témoins issus soit des mêmes structures, soit de la communauté.

Dans la plupart des études, les groupes étaient appariés sur l'âge et le sexe, et la démence était exclue comme critère de sélection. La dépression antérieure a été mesurée par dossiers médicaux, entretiens cliniques ou déclaration de traitement.

Études de cohorte (n = 3)

Deux études de cohortes rétrospectives et une étude prospective ont exploré le lien entre troubles affectifs antérieurs (incluant la dépression et la manie) et apparition de la MP. Par exemple, Nilsson a comparé une cohorte souffrant de troubles affectifs à deux autres cohortes (arthrose et diabète), avec un nombre total de participants dépassant les 160 000.

La validité diagnostique constitue une limite récurrente : les critères varient fortement entre les études, allant de la simple revue de dossiers à l'examen neurologique. Le gold standard reste l'examen post-mortem, bien que rarement utilisé. Certains diagnostics de MP peuvent être erronés, en raison de la confusion avec d'autres syndromes parkinsoniens.

- Parmi les six études cas-témoins explorant le lien entre dépression et MP, cinq ont mis en évidence une association positive significative.
- Une étude n'a trouvé aucune association lorsque la dépression était définie uniquement par le traitement reçu.
- Les études de cohorte et l'étude cas-témoin imbriquée confirment une augmentation du risque de MP chez les patients ayant des antécédents dépressifs.
- Concernant l'anxiété, deux études (une cas-témoins, une de cohorte) ont identifié une association positive, bien que les résultats restent parfois proches du seuil de significativité.

- Les résultats concernant d'autres troubles psychiatriques précédant la maladie de Parkinson (schizophrénie, troubles bipolaires, troubles de la personnalité, troubles psychosomatiques) sont plus hétérogènes et peu concluants, du fait d'un nombre limité d'études.

iv. Conclusion

Cette revue systématique suggère que la dépression pré morbide est plus fréquemment observée chez les patients qui développeront une maladie de Parkinson que dans la population générale. Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle les troubles dépressifs pourraient constituer un facteur de risque ou un marqueur prodromique de la MP.

L'association avec d'autres troubles mentaux, tels que l'anxiété ou les troubles affectifs, semble également pertinente mais nécessite des études supplémentaires.

Deux hypothèses physiopathologiques majeures sont avancées par cette étude :

1. Une dysfonction commune des systèmes de neurotransmetteurs, en particulier dopaminergiques et sérotoninergiques, pouvant expliquer l'apparition conjointe de la dépression et de la MP ;
2. Des altérations cérébrales précoces induites par les troubles mentaux qui rendraient le cerveau plus vulnérable à la neurodégénérescence parkinsonienne.

Toutefois, plusieurs limites méthodologiques subsistent, notamment :

- Le manque d'études prospectives rigoureuses ;
- La sous-déclaration ou sous-diagnostic de la dépression pour des raisons sociales ou culturelles ;
- Les difficultés de diagnostic précis de la MP à un stade précoce ;
- L'absence d'un consensus sur la période d'exposition minimale pertinente (délai entre trouble mental et diagnostic de MP).

Il est donc nécessaire de mener des études longitudinales prospectives (études qui évaluent le devenir du patient sur une période donnée, exemple : 1 mois après, 1 an et 3 ans après le début de l'étude) de haute qualité, associées à des données biologiques et pathologiques, pour mieux comprendre la nature de cette relation et explorer la possibilité d'interventions préventives.

c. Comparaison

Ce sont deux études différentes, effectivement on retrouve une méta-analyse et une revue systématique.

La revue systématique (*systematic review*) recense, analyse et synthétise de façon standardisée et objective des données scientifiques probantes et pertinentes afin de répondre à une question précise et clairement formulée. Pour réduire le plus possible les biais, elle utilise une méthode rigoureuse de recherche et de sélection d'information bibliographique. Certains journaux publient ce type d'article en deux étapes : définition de la question et

élaboration du protocole, puis synthèse et discussion des résultats.

La méta-analyse (*meta-analysis*) est une revue systématique à laquelle s'ajoute une analyse statistique combinant les données de toutes les publications recensées. Elle aboutit à un résultat original, comme révéler des tendances qui ne pouvaient pas être vues à partir de chaque article de recherche pris séparément.

Les deux publications analysées, une méta-analyse et une revue systématique, abordent la même problématique : l'existence d'un lien potentiel entre troubles dépressifs prémorbides et développement ultérieur de la maladie de Parkinson (MP). Si leur finalité est similaire, leur méthodologie diffère de manière significative.

D'un point de vue épistémologique, la revue systématique vise à recenser, analyser et synthétiser, de façon rigoureuse, des études primaires pertinentes répondant à une question de recherche clairement définie. Elle s'appuie sur une stratégie de recherche documentaire explicite, la sélection critique des sources et une analyse qualitative de leur contenu. Elle permet ainsi de réduire les biais de sélection et d'interprétation.

À l'inverse, la méta-analyse va plus loin en ajoutant une synthèse statistique des résultats quantitatifs issus des études incluses. Cette méthode permet de générer un résultat combiné, offrant une puissance statistique accrue. Elle est particulièrement utile lorsque les études individuelles sont peu concluantes, mais que les tendances émergent de manière significative lorsqu'elles sont analysées ensemble.

La méta-analyse étudiée couvre une période plus large que la revue systématique, ce qui augmente la probabilité que certaines sources primaires aient été incluses dans les deux études. Cette situation est fréquente dans la littérature scientifique et n'enlève rien à la validité des analyses, tant que les critères d'inclusion, d'exclusion et d'évaluation de la qualité méthodologique sont respectés, ce qui semble être le cas ici.

Par ailleurs, aucun biais majeur n'a été identifié dans l'approche méthodologique des deux études. Les auteurs ont utilisé des outils reconnus pour l'évaluation de la qualité des études primaires (notamment l'échelle de Newcastle-Ottawa), ont effectué des analyses de sensibilité, et ont pris en compte les biais de publication. Ces éléments renforcent la fiabilité des résultats et suggèrent que les conclusions avancées sont scientifiquement recevables. Il convient également de noter que ce type d'analyse repose sur des données secondaires, limitant ainsi les conflits d'intérêts directs, puisque les auteurs n'ont pas eux-mêmes produit les données primaires. Cela confère une certaine neutralité à l'interprétation des résultats.

Enfin, les deux articles s'accordent non seulement sur les résultats obtenus, à savoir une association possible entre dépression et MP, mais également sur les limites de la littérature actuelle et sur les perspectives de recherche à développer. Cette convergence méthodologique et conceptuelle vient consolider la crédibilité des résultats.

d. Conclusion

Ces deux travaux, bien que reposant sur des méthodologies différentes, aboutissent à une conclusion commune : il existe une association potentielle entre les troubles dépressifs prémorbides et le risque accru de développer la maladie de Parkinson. Cette relation semble cohérente sur le plan statistique.

Cependant, plusieurs limites doivent être soulignées. D'abord, le recueil de données sur la dépression et la MP est souvent rendu difficile par des problèmes de sous-diagnostic et la stigmatisation qui entoure ces pathologies. De nombreux patients atteints de dépression ne sont pas diagnostiqués ou ne participent pas aux études, ce qui peut fausser l'estimation réelle de la prévalence et de l'association.

Ensuite, la validité des diagnostics de MP dans les études primaires est un enjeu méthodologique majeur. L'unique confirmation absolue du diagnostic repose sur un examen neuropathologique post-mortem, rarement disponible. Par conséquent, une partie des cas inclus pourrait ne pas relever de la MP stricto sensu, ce qui introduit un biais de classification potentiellement non négligeable.

En outre, le nombre relativement restreint d'études incluses, notamment dans la revue systématique, limite la puissance statistique des conclusions. Cela rend les résultats moins généralisables, et il demeure difficile d'établir une relation de causalité à partir de simples associations statistiques.

Il convient donc d'interpréter ces résultats avec prudence. S'il semble exister une corrélation entre dépression prémorbide et maladie de Parkinson, aucune preuve formelle de lien causal ne peut être avancée à ce jour. Des études prospectives de grande ampleur, avec une standardisation des critères diagnostiques et des outils d'évaluation robustes, sont nécessaires pour approfondir cette hypothèse.

Ainsi, la question du rôle potentiel de la dépression comme facteur prodromique ou facteur de risque indépendant de la MP demeure ouverte, mais mérite d'être explorée par des recherches futures, combinant méthodes épidémiologiques rigoureuses et approches biomédicales complémentaires (neuroimagerie, biomarqueurs, analyses génétiques...).

Partie expérimentale

IV) Hôpital

a. Objectif

Cette étude vise à explorer l'existence d'un lien potentiel entre la dépression et le développement de la maladie de Parkinson. Plus précisément, elle cherche à déterminer si un épisode dépressif antérieur pourrait constituer un facteur de risque dans l'apparition de cette pathologie neurodégénérative.

Ces observations ouvrent cependant la voie à de nouvelles hypothèses étiopathogéniques. Il serait pertinent d'examiner si certaines formes de dépression, ou des modalités spécifiques de leur prise en charge, pourraient influencer le risque de développer la maladie. De nouvelles pistes de réflexion, tant sur le plan clinique que thérapeutique, pourraient ainsi émerger, contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la maladie de Parkinson.

b. Méthodes

Contexte et période de l'étude

Cette étude a été conduite au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Tours sur une période s'étendant du 1er janvier 2024 au 31 mars 2025. Il s'agit d'une étude rétrospective, dont l'objectif principal est d'évaluer l'existence d'un lien potentiel entre la survenue d'épisodes dépressifs antérieurs et le développement ultérieur de la maladie de Parkinson.

Population étudiée

Les patients inclus dans cette étude présentaient un diagnostic confirmé de maladie de Parkinson, tel que notifié dans leur dossier médical. À partir de cette population, nous avons recherché de manière rétrospective la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs antérieurs au diagnostic de la maladie de Parkinson.

Méthode de sélection des patients

La sélection des patients s'est effectuée en plusieurs étapes :

1. **Identification des traitements antiparkinsoniens** : Une première phase a consisté à établir la liste exhaustive des molécules couramment utilisées dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.
2. **Extraction des dossiers** : À partir du logiciel de gestion des dossiers des patients hospitalisés, une extraction des dossiers médicaux a été réalisée afin d'identifier les patients ayant reçu, au cours d'une hospitalisation, un ou plusieurs traitements antiparkinsoniens.
3. **Validation de l'indication des traitements prescrits** : Chaque dossier a été analysé individuellement pour confirmer que le traitement avait bien été prescrit dans le cadre d'un diagnostic de maladie de Parkinson.
4. **Recherche d'antécédents dépressifs** : Une recherche approfondie dans les antécédents médicaux des patients a permis d'identifier la présence ou non d'un diagnostic de dépression survenu antérieurement au diagnostic de Parkinson.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion

Diagnostic confirmé de maladie de Parkinson, mentionné dans le dossier médical

—

—

—

Critères d'exclusion

Absence de mention explicite de la maladie de Parkinson dans le dossier

Antécédents dépressifs dont la temporalité par rapport à la maladie de Parkinson ne peut être déterminée

Présence de pathologies psychiatriques majeures (schizophrénie, trouble bipolaire, etc.)

Présence de pathologies neurologiques pouvant interférer (sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, etc.)

Données recueillies :

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été collectées :

- Existence d'un épisode dépressif antérieur au diagnostic de Parkinson ;
- Date de survenue de cet épisode ;
- Sévérité de la dépression (selon les éléments disponibles dans le dossier) ;
- Modalités de prise en charge (médicamenteuse, psychothérapeutique, etc.) ;
- Durée de la prise en charge ;
- Classe thérapeutique utilisée en cas de traitement pharmacologique ;
- Durée de l'épisode dépressif ;
- Persistance ou non de la dépression au moment du diagnostic de Parkinson ;
- Données socioprofessionnelles du patient ;
- Présence éventuelle d'autres pathologies psychiatriques ou neurologiques.

c. Résultats

Parmi les 501 patients initialement identifiés à partir du logiciel hospitalier, 100 ont finalement été retenus pour l'analyse. Les principales causes d'exclusion comprenaient l'absence de diagnostic confirmé de maladie de Parkinson, le décès du patient avant l'exploitation des données, ainsi que la présence de comorbidités neurologiques ou psychiatriques incompatibles avec les critères d'inclusion, notamment la schizophrénie, les troubles bipolaires ou certaines pathologies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer.

Au sein de la population incluse (N = 100), 14 patients (14 %) présentaient un antécédent de dépression antérieur au diagnostic de maladie de Parkinson. La majorité de ces épisodes (n = 11 ; 78,6 %) était survenue après 2010, suggérant une proximité temporelle avec l'apparition de la pathologie parkinsonienne, généralement inférieure à dix ans.

Sur le plan clinique, les épisodes dépressifs étaient majoritairement classés comme modérés (28,6 %), tandis que des formes sévères et majeures étaient chacune observées dans 7,1 %

des cas. Une prise en charge thérapeutique avait été instaurée chez 11 des 14 patients (78,6 %), reposant exclusivement sur un traitement médicamenteux.

Concernant les classes pharmacologiques utilisées, 58,3 % des patients traités recevaient un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), tandis que 41,7 % étaient traités par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).

L'évolution des épisodes dépressifs apparaissait prolongée : dans 85,7 % des cas, la durée de la dépression excédait cinq ans. De plus, la moitié des patients avait bénéficié d'un traitement d'une durée supérieure à dix ans, et 37,5 % d'une durée comprise entre cinq et dix ans. Au moment du recueil des données, six patients étaient toujours sous traitement antidépresseur.

Sur le plan socio-professionnel, les employés constituaient la catégorie la plus représentée (26 %), suivis des professions intermédiaires (14 %), des ouvriers (9 %) et des artisans ou commerçants (7 %).

d. Discussion

i. Point fort de l'étude

Un total de 100 patients a pu être inclus dans cette étude, ce qui représente un effectif tout à fait correct pour une analyse rétrospective hospitalière. Toutefois avec plus de temps et de moyen, il aurait été pertinent de sélectionner plus de patient afin de rendre les résultats encore plus représentatifs.

Par ailleurs, les modalités d'inclusion ont permis de limiter les biais de sélection. En effet, les patients ont été sélectionnés de manière objective sur la base de la prescription de traitements antiparkinsoniens, suivie d'une vérification du diagnostic formel de maladie de Parkinson dans leur dossier médical. Cette double étape a permis d'éviter une sélection orientée vers un profil clinique particulier, garantissant ainsi une représentativité plus large de la population atteinte de la maladie de Parkinson.⁴⁰

ii. Point faible de l'étude

Malgré une méthodologie rigoureuse, plusieurs biais doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, un **biais de mesure** est indéniable. L'hétérogénéité de la qualité des dossiers médicaux constitue une limite importante : certaines données étaient incomplètes, tandis que d'autres ont pu être perdues lors du passage aux dossiers informatisés. De plus, la fréquence et la durée des hospitalisations varient d'un patient à l'autre, ce qui entraîne une inégalité dans la quantité d'informations disponibles. Les patients ayant eu de nombreux séjours hospitaliers disposent de dossiers plus riches, augmentant les chances d'y retrouver des antécédents psychiatriques, notamment dépressifs.

Par ailleurs, l'étude est exposée à un **biais de confusion**. La maladie de Parkinson est une pathologie multifactorielle, impliquant des composantes génétiques, environnementales, et biologiques complexes. Il est donc difficile d'attribuer un rôle causal unique à la dépression

dans le développement de la maladie. La présence d'autres facteurs de risque non identifiés ou non mesurés peut avoir influencé les résultats, limitant ainsi la portée des conclusions.

e. Conclusion

Les résultats de cette étude rétrospective menée au sein du CHU de Tours ne permettent pas de mettre en évidence un lien entre la survenue d'une dépression antérieure et le développement ultérieur de la maladie de Parkinson. Contrairement aux données issues de la littérature scientifique présentées dans la première partie de ce travail, notre échantillon n'a pas permis de confirmer une association significative entre ces deux pathologies.

Cette divergence souligne la nécessité de poursuivre les recherches sur cette problématique, à travers des études de plus grande envergure, multicentriques et idéalement prospectives, afin d'affiner notre compréhension des mécanismes potentiels impliqués.

Par ailleurs, une piste intéressante pourrait résider dans l'étude des traitements antidépresseurs eux-mêmes. Il serait pertinent d'explorer si certaines classes médicamenteuses, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, pourraient jouer un rôle — direct ou indirect — dans les processus neurodégénératifs impliqués dans la maladie de Parkinson. Cette hypothèse reste à investiguer, mais pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de recherche étiologique.

Tableau I : Tableau regroupant les données hospitalières récoltés pour l'expérimentation

Variable	Modalités	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Dépression antérieure	Oui	14	14 %
	Non	86	86 %
Année de survenue	1940	0	0 %
	1950	0	0 %
	1960	0	0 %
	1970	0	0 %
	1980	1	1 %
	1990	0	0 %
	2000	0	0 %
	> 2010	11	11 %
Sévérité de la dépression	Sévère	1	1 %
	Majeur	1	1 %
	Modéré	4	4 %
	Mineur	0	0 %
Prise en charge	Oui	11	78,6 %*
	Non	3	21,4 %*
Thérapeutique utilisée	Médicamenteuse	11	100 %*

Variable	Modalités	Effectif (n)	Pourcentage (%)
	Psychologique	0	0 %
	Autres	0	0 %
Durée du traitement	< 5 ans	1	12,5 %*
	5 – 10 ans	3	37,5 %*
	> 10 ans	4	50 %*
Molécules prescrites	IRSNa	5	41,7 %*
	IRSS	7	58,3 %*
Durée de la dépression	< 1 an	0	0 %
	1 – 2 ans	0	0 %
	2 – 3 ans	1	14,3 %*
	3 – 4 ans	0	0 %
	> 5 ans	6	85,7 %*
Dépression en cours	Oui	6	6 %
	Non	94	94 %
Catégorie socio-professionnelle	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	7	7 %
	Agriculteurs exploitants	1	1 %
	Ouvriers	9	9 %
	Professions intermédiaires	14	14 %
	Employés	26	26 %
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	6	6 %
Autres pathologies psy/neuro	Oui	0	0 %
	Non	0	0 %

V) Ville

a. Objectif

Cette deuxième étude a été réalisée dans le but de vérifier si les résultats obtenus en milieu hospitalier pouvaient être retrouvés en contexte de ville, notamment en officine. L'objectif principal reste d'examiner l'existence d'un lien potentiel entre la dépression et le développement de la maladie de Parkinson, dans l'optique d'identifier une nouvelle piste étiologique pour cette pathologie neurodégénérative encore largement méconnue.

Les données recueillies ont permis de confirmer la concordance entre les observations faites à l'hôpital et celles issues du milieu officinal. Les proportions observées chez les patients hospitalisés sont similaires à celles retrouvées en pharmacie de ville, ce qui conforte la robustesse des résultats et leur applicabilité à une population plus large.

L'objectif général de cette étude est donc de déterminer si la dépression peut être considérée comme un facteur de risque dans le développement de la maladie de Parkinson. Bien que les résultats actuels n'aient pas mis en évidence un lien significatif, ils ouvrent des perspectives intéressantes quant à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette maladie.

b. Méthodes

Le recueil des données s'est déroulé entre janvier 2025 et août 2025. Il a été réalisé au sein de deux pharmacies de ville situées en périphérie de Tours : la pharmacie des Bredins à Montlouis-sur-Loire et la pharmacie de Larçay. Ces deux établissements ont été choisis car ils correspondent à des lieux au sein desquels j'ai exercé, ce qui m'a permis d'interagir directement avec les patients et de mener les entretiens dans un cadre de confiance.

La sélection des participants s'est effectuée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, une liste de patients traités par médicaments antiparkinsoniens a été générée à l'aide du logiciel métier de chaque officine. Ensuite, lors de leur venue pour le renouvellement de leur traitement, ces patients ont été sollicités par l'équipe officinale afin de leur présenter le sujet de la thèse et de leur proposer de participer à l'étude.

Si le patient acceptait, un exemplaire du questionnaire lui était remis (cf. figure 26).

Pour la construction de ce questionnaire, il était essentiel de recueillir un maximum d'informations concernant les éventuels antécédents dépressifs des patients. Il s'agissait d'identifier tout d'abord si le patient avait déjà souffert d'un épisode dépressif, puis de préciser sa date de survenue, sa durée, ainsi que les traitements qui avaient pu être mis en place. Par ailleurs, la connaissance des antécédents psychiatriques ou neurologiques était nécessaire, ces derniers constituant un critère d'exclusion à l'étude.

Le questionnaire devait également être facile d'accès et simple à remplir. La majorité des réponses étaient proposées sous forme de cases à cocher, afin de faciliter la complétion pour des patients atteints de la maladie de Parkinson, susceptibles de présenter des troubles de la motricité fine. Enfin, le questionnaire devait rester suffisamment explicite pour permettre une utilisation autonome par les patients souhaitant le remplir sans assistance.

Celui-ci pouvait être complété de manière autonome ou en ma présence, selon la préférence du patient. Un suivi était ensuite réalisé lors de visites ultérieures à l'officine, afin de compléter ou clarifier les réponses, si nécessaire.

Critères d'inclusion

- Diagnostic confirmé de la maladie de Parkinson.

Critères d'exclusion

- Présence de pathologies psychiatriques associées (schizophrénie, trouble bipolaire, etc.).
- Présence de pathologies neurologiques concomitantes (sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, etc.).

DEPRESSION ET PARKINSON

Ce questionnaire anonyme a pour but de voir s'il existe un lien entre la dépression et le développement de la maladie de Parkinson, ce qui est le sujet de ma thèse d'exercice de pharmacie. Les données recueillies sont anonymes et seront strictement et uniquement utilisées dans le cadre de ce travail de thèse.

Initiales (3 premières lettres NOM + 2 premières lettres Prénom) :

Sexe :

Age :

Questionnaire anonyme

	Oui	Non				
Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert d'un épisode dépressif ?	☐	☐				
Si oui, quand ?						
	Sévère	Majeur	Modéré	Mineur		
De quelle sévérité était elle ?	☐	☐	☐	☐		
	Oui	Non				
Cette dépression a-t-elle été prise en charge ?	☐	☐	Médicamenteuse	Psychologique	Autres	
Si oui, quelle était la thérapeutique utilisée ?			☐	☐	☐	
Précisez (Autres) :						
Pendant combien de temps ?						
Si une thérapie médicamenteuse a été mise en place, quelle était la molécule utilisée ?						
	< 1 an	[1 ; 2 ans]	[2 ; 3 ans]	[3 ; 4 ans]	> 5 ans	
Combien de temps a duré ce trouble ?	☐	☐	☐	☐	☐	
	Oui	Non				
Cette épisode est-il toujours en cours ?	☐	☐				
	Artisans, commerçants, chef d'entreprise	Agriculteur exploitant	Ouvriers	Professions intermédiaires	Employés	Cadres et profession intellectuelles supérieures
Cochez la catégorie professionnelle à laquelle vous appartenez	☐	☐	☐	☐	☐	☐
			Oui	Non		
Souffrez vous d'une autre pathologie neurologique/psychiatrique (Alzheimer, sclérose en plaque, schizophrénie, épilepsie, ...)?			☐	☐		

Merci du temps que vous avez accordé pour répondre à ce questionnaire.

THIEFFRY Arthur

Figure 17 : Questionnaire patient distribué dans les officines

Une fois le questionnaire complété, celui-ci m'était remis en main propre par le patient ou son aidant. Ce moment représentait également une opportunité d'échange privilégié autour de la pathologie, de ses implications au quotidien, ou de toute autre question que les patients ou leurs proches pouvaient avoir. Ces échanges informels, bien que non quantifiables, ont enrichi l'approche qualitative de cette étude.

Le questionnaire avait pour objectif de recueillir plusieurs types d'informations :

- **Données sociodémographiques** : âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle ;
- **Données cliniques** : existence d'un épisode dépressif antérieur, nature des traitements prescrits pour cette dépression, durée de la symptomatologie dépressive et des traitements associés ;

Même si des données générales sur le patient étaient collectées, le cœur de l'interrogatoire portait spécifiquement sur la présence d'une dépression antérieure et les modalités de sa prise en charge. L'objectif étant de mettre en évidence un éventuel lien entre cet antécédent et l'apparition de la maladie de Parkinson.

c. Résultats

L'ensemble des patients ayant reçu le questionnaire a accepté d'y répondre et a pu être inclus dans l'étude. Aucun ne présentait de pathologie psychiatrique ou neurologique associée autre que la maladie de Parkinson, notamment de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de sclérose en plaques, ce qui a permis de confirmer leur éligibilité conformément aux critères d'inclusion préalablement définis.

Parmi les dix patients inclus, deux seulement ont rapporté un antécédent d'épisode dépressif antérieur au diagnostic de la maladie de Parkinson, soit 20 % de l'effectif. Dans les deux situations, ces épisodes étaient anciens et nettement antérieurs à l'apparition de la symptomatologie parkinsonienne : l'un remontait aux années 1970 et l'autre aux années 1990. Les deux épisodes ont été décrits par les patients comme modérés. Leur durée était estimée entre un et deux ans pour l'un, et supérieure à cinq ans pour l'autre.

Sur le plan thérapeutique, les deux patients avaient bénéficié d'un traitement médicamenteux. L'un d'eux avait également bénéficié d'un accompagnement psychologique complémentaire. Aucun des deux patients n'a toutefois été en mesure de préciser la nature des molécules prescrites. La durée du traitement antidépresseur était estimée à moins de cinq ans pour un patient, et comprise entre cinq et dix ans pour l'autre.

Ainsi, dans ce second groupe, les épisodes dépressifs recensés étaient exclusivement modérés, systématiquement pris en charge, et traités principalement par voie médicamenteuse, avec un recours ponctuel à une approche psychologique. Aucun traitement de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) n'a pu être formellement identifié. La durée d'évolution des épisodes se répartissait équitablement entre une durée d'un à deux ans et une durée supérieure à cinq ans.

Sur le plan socioprofessionnel, les professions intermédiaires constituaient la catégorie la plus représentée (40 %), suivies des employés (30 %) et des cadres et professions intellectuelles supérieures (20 %).

d. Discussion

i. Point fort de l'étude

La sélection des patients s'est appuyée exclusivement sur la présence d'un diagnostic établi de la maladie de Parkinson. Ce critère unique a permis d'éviter toute orientation biaisée vers un sous-groupe particulier de patients, assurant ainsi une certaine neutralité dans le profil des participants.

Par ailleurs, l'ensemble des questionnaires a été complété avec soin avec les patients ou leurs aidants, ce qui a permis de recueillir toutes les données nécessaires à l'analyse. Cette rigueur dans le remplissage des formulaires a renforcé la fiabilité des informations collectées et a facilité le traitement homogène des réponses.

ii. Point faible de l'étude

L'un des principaux points limitants de cette étude réside dans le **faible nombre de participants**. En effet, seuls dix patients ont été inclus, ce qui ne permet en aucun cas de tirer des conclusions à l'ensemble de la population atteinte de la maladie de Parkinson. Ce faible effectif réduit considérablement la **puissance statistique** de l'étude et limite la portée des interprétations possibles.

Par ailleurs, l'étude est potentiellement exposée à un **biais de confusion**. La maladie de Parkinson étant une pathologie **multifactorielle**, son développement résulte d'une interaction complexe entre des facteurs **génétiques, environnementaux et biologiques**. Dans ce contexte, il apparaît difficile d'isoler la dépression comme facteur causal unique ou direct. D'autres variables non identifiées ou non mesurées, telles que des antécédents familiaux, l'exposition à certaines substances toxiques ou le mode de vie, ont pu influencer les résultats. Cela limite d'autant plus la portée des conclusions et souligne la nécessité de conduire des études à plus grande échelle, intégrant une méthodologie de contrôle plus rigoureuse.

e. Conclusion

Bien que cette étude ne permette pas de tirer de conclusion quant à un lien entre dépression et maladie de Parkinson, il est important de souligner que les données recueillies en milieu hospitalier et en pharmacie de ville présentent des tendances similaires (14% pour l'hôpital contre 20% en officine). Cette convergence suggère une certaine cohérence dans les profils observés, malgré le faible effectif de l'échantillon.

Cependant, ces résultats restent à interpréter avec prudence. Cette divergence entre l'hypothèse de départ et les résultats met en évidence la nécessité de **poursuivre les recherches** à travers des études **de plus grande ampleur**, idéalement **multicentriques**, et menées de manière **prospective (ou rétrospective)**, afin d'affiner notre compréhension des mécanismes potentiellement impliqués dans la genèse de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, une piste de recherche intéressante pourrait résider dans l'analyse de **facteurs épidémiologiques** encore peu explorés. Il serait pertinent d'investiguer si certaines **catégories socioprofessionnelles** sont surreprésentées parmi les patients atteints, ce qui pourrait suggérer l'influence de facteurs environnementaux ou professionnels. Cette hypothèse, bien qu'encore spéculative, pourrait ouvrir de **nouvelles perspectives étiopathogénies** et enrichir notre compréhension des facteurs de risque de la maladie de Parkinson.

Tableau II : Tableau regroupant les données officielles récoltés pour l'expérimentation

Variable	Modalités	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Dépression antérieure	Oui	2	20 %
	Non	8	80 %
Année de survenue	1940	0	0 %
	1950	0	0 %
	1960	0	0 %
	1970	1	10 %
	1980	0	0 %
	1990	1	10 %
	2000	0	0 %
	> 2010	0	0 %
Sévérité de la dépression	Sévère	0	0 %
	Majeur	0	0 %
	Modéré	2	20 %*
	Mineur	0	0 %
Prise en charge	Oui	2	100 %*
	Non	0	0 %
Thérapeutique utilisée	Médicamenteuse	2	100 %*
	Psychologique	1	50 %*
	Autres	0	0 %
Durée du traitement	< 5 ans	1	50 %*
	5 – 10 ans	1	50 %*
	> 10 ans	0	0 %
Molécules prescrites	IRSNa	0	0 %
	IRSS	0	0 %
Durée de la dépression	< 1 an	0	0 %
	1 – 2 ans	1	50 %*
	2 – 3 ans	0	0 %
	3 – 4 ans	0	0 %
	> 5 ans	1	50 %*

Variable	Modalités	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Dépression toujours en cours	Oui	0	0 %
	Non	2	100 %*
Catégorie socio-professionnelle	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1	10 %
	Agriculteurs exploitants	0	0 %
	Ouvriers	0	0 %
	Professions intermédiaires	4	40 %
	Employés	3	30 %
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	2	20 %
Autres pathologies psy/neuro	Oui	0	0 %
	Non	6	60 %

VI) Comparaison

a. Introduction

Dans cette seconde partie, deux études ont été menées. La première s'est déroulée au sein du centre hospitalier de Tours et concernait des patients hospitalisés recevant un traitement antiparkinsonien. En parallèle, une seconde étude a été réalisée en officine de ville, auprès de patients se présentant avec une ordonnance comportant un traitement contre la maladie de Parkinson.

L'objectif de cette partie est d'analyser la comparabilité de ces deux études, tant sur le plan méthodologique que sur celui des résultats, afin d'évaluer dans quelle mesure elles peuvent être mises en parallèle.

b. Méthode

Les protocoles d'inclusion étaient identiques dans les deux études : dans chaque cas, il était nécessaire que le diagnostic de maladie de Parkinson soit établi. Une fois ce critère rempli, les mêmes types d'informations ont été recherchées — dans un cas, à partir des dossiers médicaux hospitaliers, dans l'autre, à l'aide d'un questionnaire remis directement aux patients en officine.

L'inclusion de patients issus à la fois du CHU de Tours et de deux officines de ville a permis de constituer une cohorte hétérogène. Cette diversité renforce la représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale atteinte de la maladie de Parkinson. Cette représentativité est par ailleurs confirmée par les données épidémiologiques recueillies.

En revanche, les modalités de recueil des données différaient entre les deux études, ce qui a pu avoir un impact sur la qualité des informations obtenues. À l'hôpital, les données ont été extraites à partir du logiciel métier, sans interaction directe avec les patients. La qualité du

recueil dépendait alors directement de la richesse et de la précision des données renseignées dans les documents médicaux disponibles. La quantité d'informations variait considérablement d'un patient à l'autre, en fonction du nombre de consultations ou d'hospitalisations, entraînant une grande hétérogénéité et parfois une fiabilité limitée des données.

À l'inverse, dans l'étude réalisée en officine, le recueil des données reposait sur un entretien direct avec le patient. Cette approche permettait de reformuler les questions, de préciser les attentes et de clarifier certaines réponses, contribuant ainsi à améliorer la qualité et la cohérence des informations recueillies.

Cependant, ce mode de recueil n'est pas exempt de limites. L'interaction directe peut introduire une part de subjectivité, tant du côté de l'enquêteur que du patient. Les reformulations et les échanges peuvent, même involontairement, orienter les réponses. Par ailleurs, les déclarations des patients peuvent être influencées par leur vécu personnel, leur mémoire ou leur perception subjective des événements, entraînant des variations d'interprétation et une possible hétérogénéité des données.

La seconde étude semble donc présenter une plus grande robustesse méthodologique en termes de recueil d'informations. Toutefois, il convient de rappeler que les deux études étant rétrospectives, elles sont susceptibles d'être affectées par un biais de mémorisation. Ce biais peut se manifester lors des entretiens avec les patients, certains pouvant ne plus se souvenir précisément des traitements pris ou de diagnostics antérieurs tels que la dépression, ou ne pas en avoir eu conscience à l'époque. Ce même biais pourrait également avoir affecté la documentation hospitalière, si l'information n'a pas été rapportée par le patient au moment de l'hospitalisation, entraînant ainsi son omission dans le dossier médical.

c. Résultats

Que ce soit en milieu hospitalier ou en officine, nos résultats ne mettent pas en évidence d'association significative entre antécédents dépressifs et survenue de la maladie de Parkinson. La proportion de patients parkinsoniens ayant présenté un épisode dépressif antérieur était de 14 % dans le groupe hospitalier et de 20 % dans le groupe recruté en officine, des taux proches ne permettant pas de conclure à un rôle de la dépression comme facteur de risque.

Ces observations contrastent toutefois avec certaines données de la littérature, qui suggèrent que la dépression pourrait constituer un facteur de risque ou un signe prodromique de la maladie de Parkinson. Plusieurs limites méthodologiques peuvent expliquer cet écart : taille restreinte des échantillons, possible manque de représentativité, qualité des données recueillies et risque de sous-diagnostic des épisodes dépressifs, notamment anciens. La dépression ayant longtemps été insuffisamment reconnue, une sous-déclaration rétrospective demeure probable. Par ailleurs, les variations internationales de prévalence, liées aux critères diagnostiques et à l'accès aux soins, compliquent les comparaisons.

Ainsi, au regard de ces éléments, il apparaît difficile de statuer de manière définitive sur l'existence d'un lien entre dépression et maladie de Parkinson. Des études prospectives,

multicentriques et incluant des effectifs plus importants seraient nécessaires pour préciser cette hypothèse.

En premier lieu, la puissance statistique de notre étude est limitée, en particulier dans le groupe officinal ($n = 10$), rendant toute comparaison fragile et exposée à un risque important d'erreur de type II (correspond à ne pas détecter une différence ou une association qui existe). Une absence de différence significative ne saurait donc être interprétée comme une absence réelle d'association. En second lieu, le recueil rétrospectif des données expose à un biais de mémorisation, notamment concernant des épisodes dépressifs anciens. La dépression a par ailleurs longtemps été sous-diagnostiquée ou insuffisamment médicalisée, ce qui peut conduire à une sous-estimation de sa prévalence réelle dans notre population.

De plus, la temporalité observée dans le groupe hospitalier — avec une majorité d'épisodes survenus après 2010 — pourrait refléter une amélioration récente du dépistage et de la reconnaissance des troubles dépressifs plutôt qu'une modification réelle du risque. À l'inverse, les épisodes plus anciens rapportés dans le groupe officinal soulignent l'hétérogénéité générationnelle et les évolutions des pratiques diagnostiques au fil des décennies.

La question de la représentativité externe doit également être posée. Nos échantillons, issus d'un recrutement local et non multicentrique, ne peuvent être considérés comme strictement représentatifs de la population générale. Or, la prévalence de la dépression varie significativement selon les contextes socioculturels, les systèmes de soins et les critères diagnostiques utilisés. Ces variations compliquent les comparaisons avec les grandes études internationales, souvent fondées sur des cohortes prospectives et des méthodologies standardisées.

Sur le plan clinique, certaines différences entre les groupes méritent d'être soulignées. Les épisodes du groupe hospitalier apparaissaient plus hétérogènes en termes de sévérité et plus souvent associés à une évolution prolongée, suggérant une possible chronicité accrue. Toutefois, ces éléments peuvent également refléter un biais de sélection, les patients hospitalisés présentant potentiellement des profils plus complexes ou plus sévères. À l'inverse, la prise en charge systématique observée dans le groupe officinal pourrait traduire un meilleur accès aux soins primaires ou une sélection de patients plus autonomes et stabilisés.

Ainsi, si nos résultats ne confirment pas l'hypothèse d'un lien entre dépression et maladie de Parkinson, ils ne permettent pas non plus de l'infirmier formellement. Les limites inhérentes à la méthodologie — taille d'échantillon, caractère rétrospectif, biais de sélection et de mémorisation — invitent à la prudence interprétative. Seules des études prospectives, longitudinales et multicentriques, incluant des effectifs plus importants et un recueil standardisé des antécédents psychiatriques, permettraient d'évaluer avec davantage de robustesse la place de la dépression dans la physiopathologie ou la phase prodromique de la maladie de Parkinson.

Tableau III : Tableau comparatif des résultats obtenus avec l'étude hospitalière et officinale

Critère	Groupe 1 (hospitalier)	Groupe 2 (officine)
Effectif	14	10
Patients avec antécédent dépressif	14 %	20 %
Temporalité des épisodes	Majoritairement post-2010 (80 %)	Années 1970 et 1990
Sévérité des épisodes	Modérés, majeurs et sévères	Exclusivement modérés
Prise en charge thérapeutique	78,6 % (principalement médicamenteuse)	100 % (médicamenteuse + 50 % suivi psychologique)
Durée d'évolution de la dépression	>5 ans pour >85 % des patients	1–2 ans : 50 %, >5 ans : 50 %
Dépression active à l'évaluation	6 %	0 %
Profil socioprofessionnel majoritaire	Employés	Professions intermédiaires

d. Conclusion

Comme nous l'avons vu précédemment, les deux études menées dans le cadre de ce travail semblent interprétables et méthodologiquement comparables. Les données recueillies apparaissent interprétables en regard de la population générale, et les résultats obtenus vont dans le même sens, suggérant l'absence de lien clair entre antécédents dépressifs et survenue de la maladie de Parkinson. Toutefois, ces conclusions diffèrent de celles rapportées dans la littérature analysée en première partie, où certains travaux suggéraient une possible implication de la dépression comme facteur de risque.

Il convient de souligner que la perception et la prise en charge de la santé mentale ont considérablement évolué au cours des dernières années. La dépression, longtemps sous-diagnostiquée ou insuffisamment reconnue, bénéficie d'une attention accrue, tant sur le plan médical que sociétal. Cette évolution pourrait influencer les futures études épidémiologiques, en augmentant mécaniquement le nombre de patients identifiés comme ayant présenté un épisode dépressif antérieur. Une meilleure reconnaissance diagnostique pourrait ainsi modifier l'estimation de la prévalence de la dépression et, par conséquent, impacter l'interprétation de son rôle potentiel dans la physiopathologie ou la phase prodromique de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, le vieillissement progressif de la population constitue un autre facteur majeur à prendre en compte. L'augmentation attendue du nombre de patients atteints de maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson, s'inscrit dans cette dynamique démographique, en 2050, 25,2 millions de cas sont attendus⁴¹. À cela s'ajoute l'amélioration constante des outils diagnostiques, liée à l'évolution des connaissances scientifiques, des techniques d'imagerie et des approches biologiques, permettant une détection plus précoce et plus précise de la pathologie.

Enfin, des facteurs environnementaux doivent également être considérés. L'exposition à certains pesticides est reconnue comme un facteur favorisant la survenue de la maladie de Parkinson, laquelle est d'ailleurs reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs dans certains contextes⁴². Il est donc plausible que d'autres déterminants environnementaux ou professionnels contribuent également à l'augmentation du nombre de cas observés.

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de poursuivre les recherches sur cette question. Des études complémentaires, idéalement de type prospectif, incluant des populations plus larges et intégrant des critères diagnostics standardisés pour la dépression, seront indispensables pour approfondir cette hypothèse et, à terme, pouvoir conclure de manière plus certaine quant à l'éventuelle implication de la dépression dans le processus pathogénique de la maladie de Parkinson.

En résumé, malgré certaines similitudes dans les modalités thérapeutiques, les deux groupes semblent se distinguer principalement par :

- la temporalité des épisodes dépressifs,
- la durée d'évolution,
- la systématisme de la prise en charge,
- et la répartition socio-professionnelle.

Néanmoins, la faible taille du second groupe constitue une limite majeure à l'interprétation comparative et impose une prudence dans la généralisation des résultats.

CONCLUSION

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de deux pathologies : la dépression et la maladie de Parkinson. Nous avons mis en évidence le caractère plurifactoriel de ces affections, ainsi que la nécessité de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre le lien potentiel qui pourrait exister entre elles. Deux études antérieures (une revue de la littérature et une méta-analyse) ont ensuite été analysées, toutes deux portant sur la possible corrélation entre la dépression et la survenue de la maladie de Parkinson.

Dans un second temps, deux expérimentations ont été menées : l'une en milieu hospitalier et l'autre en officine de ville. L'objectif était de vérifier si les résultats expérimentaux obtenus suivaient la même tendance que les données issues de la littérature. Cependant, les résultats obtenus se sont révélés être divergents. Ces différences soulignent l'importance de poursuivre les investigations afin d'enrichir les connaissances disponibles et d'aboutir à des conclusions plus solides et représentatives.

- (1) *Principaux repères sur la dépression.* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 2026-02-01).
- (2) *Dépression* · Inserm, *La science pour la santé.* Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/depression/> (accessed 2026-02-01).
- (3) *Crise sanitaire : hausse des syndromes dépressifs et des consultations pour ce motif | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.* <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/crise-sanitaire-hausse-des-syndromes-depressifs-et-des-consultations-pour-ce> (accessed 2026-02-01).
- (4) *Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/2/2023_2_1.html (accessed 2026-02-01).
- (5) *Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale) | Post-Covid.* <https://www.rafael-postcovid.ch/echelle-devaluation-de-lanxiete-et-de-la-depression-hospital-anxiety-and-depression-scale> (accessed 2026-02-05).
- (6) *Quels sont les mécanismes biologiques de la dépression ?* <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/depression/mecanismes-biologiques-depression> (accessed 2026-02-01).
- (7) L4S200000. *C'est l'automne, je n'ai plus le moral....* <https://cfdnaturopathe.ch/2023/11/20/cest-lautomne-je-nai-plus-le-moral/> (accessed 2026-02-01).
- (8) *Depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.Pdf.* https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf (accessed 2026-02-05).
- (9) *Recommandations Dépression.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html> (accessed 2026-02-05).
- (10) P-Sciences. *PsychoPharma.Fr.* PsychoPharma.Fr. <http://www.psychopharma.fr> (accessed 2026-02-05).
- (11) *Psychothérapies et dépression.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/psychotherapies.html> (accessed 2026-02-05).
- (12) Schürhoff, F. *Électroconvulsivothérapie, un traitement de choc !.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/30740-electroconvulsivothérapie-un-traitement-de-choc.html> (accessed 2026-02-05).
- (13) *Sismothérapie | PSY-infos.* <https://www.psy-infos.fr/sismothérapie> (accessed 2026-02-05).
- (14) *Stimulation magnétique transcrânienne « CH Théophile Roussel.* <https://www.th-roussel.fr/les-soins/nos-pratiques-novatrices/stimulation-magnetique-transcranienne/> (accessed 2026-02-05).
- (15) Revol, R.; Rault, C.; Polard, E.; Bellet, F.; Guy, C. Les Hyponatrémies Sous ISRS/IRSNA : Étude Épidémiologique Descriptive et Comparative Des Taux d'incidence de Cas Notifiés à Partir Des Données de La Banque Nationale de Pharmacovigilance et de l'Assurance Maladie. *L'Encéphale* **2018**, 44 (3), 291–296. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.09.003>.
- (16) *Santé mentale : le rôle des pharmaciens.* CNOP. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-27-avril-2025/sante-mentale-le-role-des-pharmaciens> (accessed 2026-02-05).
- (17) *2024-02-01-Fiche-Reflexe-Dispensation-Des-Antidepresseurs-a-l-Officine.Pdf.* <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/41017/2024-02-01-fiche-reflexe->

dispensation-des-antidepresseurs-a-l-officine.pdf (accessed 2026-02-05).

(18) *La phytothérapie dans le traitement de la dépression*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/phytotherapie-plantes.html> (accessed 2026-02-05).

(19) Girerd, X.; Hanon, O.; Anagnostopoulos, K.; Ciupek, C.; Mourad, J. J.; Consoli, S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med.* **2001**, 30 (21), 1044–1048.

(20) 6.-Bpm-Bilan-Dobsvance.Pdf. <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2019/05/6.-bpm-bilan-dobsvance.pdf> (accessed 2026-02-05).

(21) *Analyse d'ordonnance*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html> (accessed 2026-02-21).

(22) *Neutropénie et agranulocytose | HEMATOCELL*. <https://www.hematocell.fr/etiologie-d-une-anemie-une-leucocytose-leucopenie/neutropenie-et-agranulocytose> (accessed 2026-02-21).

(23) *Maladie de Parkinson*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson> (accessed 2026-02-12).

(24) *Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/> (accessed 2026-02-12).

(25) *Recommandations Parkinson (maladie de)*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html> (accessed 2026-02-12).

(26) *Les traitements médicamenteux dans la maladie de Parkinson*. France Parkinson. <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/maladie-de-parkinson-quels-traitements-medicamenteux/> (accessed 2026-02-12).

(27) *Agonistes dopaminergiques*. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-dopaminergiques> (accessed 2026-02-12).

(28) *La pompe, un substitut aux médicaments par voie orale*. France Parkinson. <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/la-pompe-un-substitut-aux-medicaments-par-voie-orale/> (accessed 2026-02-12).

(29) *Quelques conseils d'utilisation de la pompe à apomorphine | Orkyn'*. <https://www.orkyn.fr/maladie-de-parkinson/faq/quelques-conseils-dutilisation-de-la-pompe-apomorphine> (accessed 2026-02-12).

(30) *Parkin'Suite - Pompe à lévodopa (Duodopa®)*. Parkin'Suite. <https://www.parkinsuite.fr/pompe-a-levodopa/> (accessed 2026-02-12).

(31) *Guide_parcours_de_soins_parkinson.Pdf*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf (accessed 2026-02-12).

(32) *FP_PARCOURS_PHARMA.Pdf*. https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2023/10/FP_PARCOURS_PHARMA.pdf (accessed 2026-02-12).

(33) *Les fluctuations d'efficacité du traitement*. France Parkinson. <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/les-fluctuations-defficacite-du-traitement/> (accessed 2026-02-12).

(34) *Grille-Interactive-1.Pdf*. <https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2024/10/grille-interactive-1.pdf> (accessed 2026-02-12).

(35) *Mieux vivre avec la maladie de Parkinson*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/mieux-vivre-avec.html> (accessed 2026-02-12).

- (36) Flyer-Autoquestionnaire.Pdf. <https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2024/10/Flyer-autoquestionnaire.pdf> (accessed 2026-02-12).
- (37) *Recommandations Parkinson (maladie de)*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html> (accessed 2026-02-21).
- (38) *Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Parkinson*. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-parkinson/symptomes-diagnostic-evolution> (accessed 2026-02-21).
- (39) Laroche - L'EXPLORATION STATISTIQUE DU BIAIS DE PUBLICATION.Pdf. https://www.numdam.org/item/JSFS_2007__148_4_29_0.pdf (accessed 2026-02-21).
- (40) Kleist, P. Les biais dans les études d'observation. *Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum* **2010**, 10 (35). <https://doi.org/10.4414/fms.2010.07268>.
- (41) DP-Journee-Mondiale-2025.Pdf. <https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2025/11/DP-Journee-Mondiale-2025.pdf> (accessed 2026-02-21).
- (42) *Les agriculteurs et la maladie de Parkinson*. <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/les-agriculteurs-et-la-maladie-de-parkinson> (accessed 2026-02-21).

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant :21703614.....

N° Thèse :22.....

Nom et Prénom :THIEFFRY Arthur.....

Sujet :

.....La depression : un facteur étiologique au développement de la maladie de Parkinson.....

Tours, le :24/4/2026.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


E. DOUEZ

Vu et Transmis :
Le Doyen

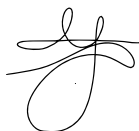
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)**THIEFFRY Arthur**.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant :21703614.....

N° Thèse :22.....

Nom et Prénom :THIEFFRY Arthur.....

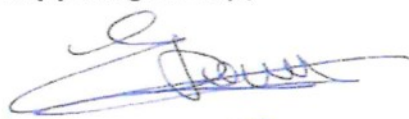
Sujet :

.....La depression : un facteur étiologique au développement de la maladie de Parkinson.....

.....

Tours, le :24/4/2026.....

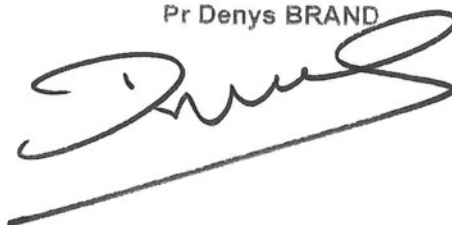
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


E. DOUEZ

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant **THIEFFRY Arthur**

N° **22**

TITRE DE LA THÈSE

.....
.....**La dépression : un facteur étiologique au développement de la maladie de Parkinson**.....
.....

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Dans un premier temps, ce travail propose un rappel des connaissances concernant la dépression et la maladie de Parkinson, en abordant leurs aspects physiopathologiques ainsi que leurs modalités de prise en charge. Deux études issues de la littérature scientifique, examinant la dépression comme potentiel facteur de risque de la maladie de Parkinson, ont ensuite été analysées et comparées.

Dans un second temps, l'hypothèse avancée par ces travaux a été explorée au travers de deux investigations : l'une menée au sein du Centre Hospitalier de Tours et l'autre réalisée en officine de ville.

Enfin, une discussion et une comparaison des résultats ont été menées. Celles-ci suggèrent qu'il demeure, à ce jour, difficile d'établir un lien formel entre dépression et maladie de Parkinson, soulignant ainsi la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

.....
.....**DEPRESSION, MALADIE DE PARKINSON, FACTEUR DE RISQUE, ETUDE EXPERIMENTALE**.....

JURY

PRÉSIDENT :**BREDELOUX Pierre**, Enseignant chercheur à la faculté de pharmacie de Tours.....

MEMBRES :**DOUEZ Emmanuel**, Pharmacien assistant hospitalo-universitaire au CHU de Tours.....

.....**DUCLAUX Jean**, Pharmacien d'officine titulaire de la pharmacie de Larçay.....
.....
.....
.....

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE.....**17/04/2026, Salle des actes de la faculté de pharmacie de Tours**.....