

DÉPRESSION MAJEURE ET PRESCRIPTION PERSONNALISÉE

W. PITCHOT (1)

RÉSUMÉ : La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés. La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie les plus fréquentes. Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète et de prévenir les récurrences. Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est généralement assez bas, dépassant rarement les 35%. Le défi est d'individualiser beaucoup plus le traitement de la dépression en tenant compte de spécificités cliniques, mais aussi des progrès de la recherche dans le domaine de la biologie et de la génétique. Aujourd'hui, de nombreuses recherches en psychiatrie visent à découvrir des marqueurs biologiques (biomarqueurs) prédictifs de la réponse au traitement. Comme les individus sont biologiquement, psychologiquement et socialement très différents, les thérapeutiques doivent être plus personnalisées.

MOTS-CLÉS : *Dépression - Traitement - Antidépresseur - Médecine personnalisée*

MAJOR DEPRESSION AND PERSONALIZED MEDICINE
SUMMARY : Depression is a major public health problem. According to the World Health Organization (OMS), depression is currently the second cause of disability in developing countries. Depression is also one of the most frequent mental illnesses. When treating depression, the main objective is to achieve complete remission and to prevent recurrence. Unfortunately, in clinical practice, this aim is particularly difficult to reach. Indeed, in clinical trials and in naturalistic studies, remission levels are rather low. The challenge is to individualize the treatment of depression taking account clinical specificities, but also advances in the field of biological and genetic research. Today, intense psychiatric research tries to discover biomarkers to predict treatment response. Because individuals are highly different from a biological, psychological and sociological point of view, more personalized therapeutic approaches are recommended.

KEYWORDS : *Depression - Treatment - Antidepressant - Personalized medicine*

INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (1). La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie les plus fréquentes. Au cours de la vie, la dépression est susceptible de toucher environ un homme sur six et une femme sur quatre. Dans une étude américaine réalisée sur 8.098 sujets, la «National Comorbidity Survey» (NCS), la prévalence sur la vie entière était de 17,1 % pour la dépression majeure unipolaire, avec un taux d'incidence sur 1 an de 10,3 % (2). La dépression est une maladie grave. Elle est notamment associée à un risque suicidaire élevé et une comorbidité somatique importante (notamment, les affections cardio-vasculaires). La dépression est aussi une maladie chronique et récidivante. Environ 15 à 20 % des patients déprimés ont une évolution chronique. Le risque de récurrence est particulièrement élevé, puisque les patients ayant présenté un premier

épisode dépressif risquent d'avoir au moins un autre épisode de dépression dans 50 % des cas. Moins de 20 % des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs est de 5 à 6. Le coût associé à la dépression majeure est également très élevé.

Heureusement, la dépression est une maladie potentiellement curable (3). Plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont fait largement la preuve de leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être évidents. Une première explication est la faible proportion de patients déprimés qui font la démarche de consulter un médecin. Dans le public, la dépression continue à avoir la réputation d'une maladie honteuse, associée à un état de paresse, à une faiblesse de caractère ou à un risque d'évolution vers la folie. Une seconde raison est l'inertie dans sa prise en charge, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Seulement deux tiers des personnes déprimées suivies en consultation sont correctement diagnostiquées. Le médecin éprouve souvent des difficultés à reconnaître un épisode dépressif en raison de l'allure fluctuante et atypique de la symptomatologie dépressive. Généralement, le patient déprimé se présente chez son médecin généraliste avec des plaintes somatiques comme des troubles du sommeil, des douleurs, des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue ou une perte de poids. En fait, la dépression

(1) Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège

est souvent un diagnostic d'exclusion et le traitement reste symptomatique. Pourtant, le diagnostic de dépression est, en fréquence, le troisième posé en médecine générale, après les infections respiratoires supérieures et l'hypertension. Malheureusement, parmi les patients traités pour un syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement antidépresseur. Et parmi les patients traités par antidépresseur, une faible proportion atteint un niveau d'amélioration suffisant pour permettre de retrouver un fonctionnement social et familial acceptable.

Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète, c'est-à-dire l'absence de symptômes dépressifs, et de prévenir les récurrences (4). Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète, obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes, est généralement assez bas, dépassant rarement les 35 % (5). Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et un risque accru de rechute. La persistance de symptômes dépressifs «mineurs» a des conséquences significatives sur le fonctionnement de l'individu. La présence de symptômes dépressifs est associée à une augmentation du nombre de tentatives de suicide, du nombre de visites chez le médecin et de prescriptions de psychotropes. Pourtant, ces symptômes dépressifs présents *a minima* sont encore trop souvent considérés comme une fatalité ou, pire encore, comme une réaction adaptée aux circonstances difficiles de la vie. La dépression est ainsi vue comme une affection dont on ne guérit pas. Cette perception caricaturale de la dépression conduit ainsi de nombreux médecins au renoncement thérapeutique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est considérée comme un objectif irréaliste.

Guérir un patient souffrant de dépression est effectivement un objectif difficile, mais réaliste. Atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur est une question de moyens, mais aussi d'ambition et de détermination. Un niveau élevé d'échec avec les traitements antidépresseurs actuellement disponibles est généralement expliqué par les limites du modèle monoaminergique sur lequel a été basé le développement des antidépresseurs commercialisés au cours de ces 40 dernières années (6). En effet, la plupart des produits cliniquement actifs ont, en général, tendance à augmenter la

disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline, et dans une moindre mesure en dopamine. La solution proposée pour remédier à la faiblesse des traitements antidépresseurs serait de développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive du futur seraient situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passerait par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la physiopathologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépressive des médicaments étudiés. Le risque d'une telle perception du traitement de la dépression serait celui d'une fuite en avant à la recherche de médicaments miracles, oubliant toute la complexité du diagnostic de dépression avec ses dimensions sociales et psychologiques. Les options thérapeutiques dont on dispose sont nombreuses. Le défi est d'individualiser beaucoup plus le traitement de la dépression, en tenant compte de spécificités cliniques, mais aussi des progrès de la recherche dans le domaine de la biologie et de la génétique. Aujourd'hui, de nombreuses recherches en psychiatrie visent à découvrir des marqueurs biologiques (biomarqueurs) prédictifs de la réponse au traitement. Puisque les individus sont très différents du point de vue biologique, psychologique et social, les thérapeutiques doivent être plus personnalisées. Malgré la présence de symptômes, voire de maladies, identiques, les patients sont susceptibles de réagir différemment aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques.

DÉFINITION DE LA RÉMISSION

Les différentes phases du traitement de la dépression ont été bien décrites par Kupfer en 1991. Selon cette représentation, le traitement d'un épisode dépressif comprend trois périodes: la phase aiguë, le traitement d'entretien et la prévention des récurrences (cité dans 7). La durée de la période de traitement aiguë dure, en général, de 6 à 8 semaines. Souvent, la réponse apparaît après 3 à 4 semaines et la rémission complète après 8 semaines. Cependant, des différences importantes existent entre les patients en fonction de paramètres liés à la maladie et de la nature du traitement (certains antidépresseurs sont associés à un délai d'action de 1 semaine et d'autres requièrent 2 à 3 semaines avant de constater des signes d'amélioration). La phase d'entretien dure de 6 à 12 mois. Si la rémission

complète est maintenue au bout de la période d'entretien, le patient est considéré comme guéri. La période de prévention vise à prévenir l'apparition d'un nouvel épisode dépressif. La rémission partielle est définie comme la période pendant laquelle est observée une amélioration d'un niveau suffisant, de sorte que l'individu n'est plus entièrement symptomatique, mais continue de présenter des symptômes plus que minimales. La réponse est définie comme le moment où la rémission partielle commence. La rémission complète est définie comme la période relativement brève durant laquelle est observée une amélioration d'un degré suffisant pour que l'individu soit asymptomatique (qu'il ne remplit plus les critères symptomatiques de la maladie). La guérison est, en fait, définie comme une rémission qui dure au moins une période définie.

Classiquement, la réponse est définie comme une réduction de 50 % sur une échelle d'évaluation de la dépression [par exemple, l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD), ou l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)] (8). Cette notion de réponse a surtout été utilisée dans les études cliniques pour distinguer la médication du placebo. Ce concept a relativement peu d'intérêt en pratique clinique. En effet, le patient déprimé qui a répondu au traitement antidépresseur conserve toujours des symptômes dépressifs d'une intensité suffisante pour perturber son fonctionnement. Aujourd'hui, le concept de réponse est largement dépassé par celui de rémission considéré comme l'objectif ultime de toute approche thérapeutique de la dépression. Traditionnellement, la rémission est considérée comme un retour à un fonctionnement équivalent à celui précédant la maladie et définie par un score bas sur une échelle de dépression. Par exemple, un patient est considéré en rémission quand il présente un score inférieur ou égal à 7 sur l'échelle HAMD à 17 items. Cette manière un peu aseptisée de mesurer la rémission tend à exclure des aspects importants de la souffrance de l'individu. En 2001, Ferrier a proposé une définition plus large, ne se limitant pas à la présence ou l'absence de symptômes dépressifs. Selon cet auteur, la rémission est «un état de bien-être caractérisé par un retrait de tous les signes et symptômes de dépression, une restauration du fonctionnement psychosocial prémorbide, et du fonctionnement occupationnel, et une réduction du risque de rechute et de récurrence» (9). En fait, la guérison doit être complète, mais aussi durable. À côté de la disparition des symptômes dépressifs, un résultat

thérapeutique optimal pourrait comprendre le retour à une bonne estime de soi, à une correction efficace des distorsions cognitives, à une plus grande capacité à s'adapter aux circonstances difficiles de la vie, et à une meilleure gestion de ses émotions.

PERSONNALISATION DE L'APPROCHE

1. PRESCRIPTION BASÉE SUR LE MÉCANISME D'ACTION

L'existence d'une interrelation entre les symptômes cliniques, les hypothèses biologiques de la dépression et le mécanisme d'action des traitements antidépresseurs pourrait permettre au clinicien d'adapter la pharmacothérapie au profil clinique spécifique du patient (10). En effet, ce profil clinique peut être très différent d'un patient à l'autre souffrant pourtant de la même maladie. Par exemple, beaucoup de patients déprimés souffrent d'insomnie, mais environ 15 % vont plutôt présenter de l'hypersomnie. On retrouvera une diminution de l'appétit avec perte de poids chez certains patients et, au contraire, une augmentation des apports caloriques avec prise de poids chez d'autres. Des symptômes résiduels fréquents, comme les troubles cognitifs, la fatigue ou les troubles du sommeil, devront être ciblés par la stratégie thérapeutique de manière à atteindre la rémission complète et à éviter les récurrences. En l'absence de données scientifiques suffisantes, une meilleure connaissance des hypothèses physiopathologiques des troubles de l'humeur et des mécanismes d'action des psychotropes ouvre la voie à une prise en charge plus individualisée de la dépression.

Dans la mise en place d'un traitement de la dépression majeure, on devra toujours tenir compte de la problématique de l'observance thérapeutique. Une mauvaise observance est rapportée dans près de 50 % des patients traités pour dépression. L'inefficacité du traitement et les effets secondaires, comme la prise de poids, une dysfonction sexuelle ou la somnolence, expliquent ce faible pourcentage d'adhésion au traitement. Face à cette réalité, le médecin et le patient ont tendance à favoriser la monothérapie. Malheureusement, cette dernière peut se révéler un choix compliqué devant la persistance de symptômes résiduels susceptibles de nécessiter d'autres interventions pharmacologiques. L'utilisation d'antidépresseurs agissant sur plusieurs neurotransmetteurs ou récepteurs jouant un rôle important dans l'action antidé-

pressive reste une option crédible. Aujourd'hui, on peut ainsi favoriser des produits agissant sur les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, des agents ciblant les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline. Des antidépresseurs inhibant les trois systèmes de neurotransmission impliqués dans la dépression sont actuellement en développement et pourraient augmenter, chez certains patients, les chances d'atteindre une rémission complète avec la monothérapie.

2. CIBLER INDIVIDUELLEMENT LES SYMPTÔMES

RÉSIDUELS

a) Fatigue

Parmi les symptômes résiduels, on retrouve souvent la fatigue, voire le manque d'énergie, qui persiste malgré la disparition de l'humeur dépressive et le retour de la capacité d'éprouver du plaisir. Cette fatigue a un impact important sur le fonctionnement psycho-social et sur la qualité de vie. Elle nécessite la mise en place d'un traitement adapté ciblant les structures neurobiologiques impliquées dans les phénomènes de fatigue. Ainsi, la perception de la fatigue physique est modulée par les fibres sérotoninergiques et noradrénergiques descendantes au niveau de la moelle épinière, alors que la fatigue mentale dépend de structures corticales impliquant des neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine ou l'histamine. Cependant, dans un premier temps, on essaiera d'éviter les médications potentiellement sédatives susceptibles d'entraîner de la somnolence la journée. Certains patients sont très sensibles aux effets sédatifs d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la paroxétine (Seroxat®), la mirtazapine (Remeron®) et certains tricycliques (amitriptyline, Redomex®). Les patients présentant une perte importante d'énergie avant l'initiation du traitement seront traités avec des produits peu sédatifs comme la venlafaxine (Efexor®), l'escitalopram (Sipralaxa®), la duloxétine (Cymbalta®) ou le bupropion (Wellbutrin®). On a notamment montré que le bupropion était responsable de beaucoup moins de fatigue résiduelle que les ISRS (11). La persistance de la fatigue pourra justifier l'introduction de traitements augmentant la neurotransmission noradrénergique et/ou dopaminergique. Des produits comme l'atomoxétine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline indiqué dans le traitement du syndrome d'hyperactivité avec

troubles de l'attention), des psychostimulants (par exemple, le méthylphénidate, Rilatine®) ou de petites doses d'antipsychotiques (par exemple, aripiprazole, Abilify®) à très faibles doses (2 mg) peuvent induire un effet anti-fatigue spécifique (12). L'utilisation de ces options hors indication doit se faire de manière raisonnée, avec prudence et maîtrise, et notamment après avoir essayé d'autres alternatives comme des compléments alimentaires, la psychothérapie et le sport.

b) Troubles de la concentration

La persistance d'une incapacité à se concentrer, à penser et à prendre des décisions est aussi très souvent rencontrée chez les patients améliorés sur le plan thymique par un antidépresseur. Dans la dépression, tous les domaines de la cognition sont touchés. Les patients se plaignent de troubles de l'attention, de pertes de mémoire, de troubles de l'apprentissage, ayant des conséquences sérieuses sur leur fonctionnement psycho-social. Plusieurs études ont montré que les sujets déprimés unipolaires en rémission avaient des performances diminuées aux différents tests neuropsychologiques comparés à des personnes n'ayant jamais présenté d'épisode dépressif. L'indécision et les troubles de la concentration semblent liés à une hypoactivité du cortex frontal et du cortex préfrontal. Plusieurs neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine, glutamate, acétylcholine) sont susceptibles de jouer un rôle dans les fonctions cognitives. En particulier, augmenter l'activité dopaminergique en ajoutant du bupropion (Wellbutrin®) ou du pramipexole (Mirapexin®, Sifrol®) pourrait améliorer la cognition. La vortioxétine, nouvel antidépresseur non commercialisé en Belgique, aurait des effets particulièrement favorables sur les performances cognitives.

c) Troubles veille-sommeil

Les perturbations du rythme veille/sommeil sont quasi la règle chez les personnes souffrant de dépression majeure. Les troubles du sommeil comme l'insomnie, l'hypersomnie et les cauchemars persistent souvent chez les patients en rémission. Au début, on évitera les antidépresseurs sédatifs chez les patients hypersomniaques et on pourra favoriser un produit sédatif en cas d'insomnie persistante, mais en essayant d'éviter la somnolence matinale. On utilisera, notamment, les propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} de certains antipsycho-

tiques atypiques ou d'antidépresseurs comme la trazodone (Trazolan[®]) pour augmenter l'effet antidépresseur et pour obtenir une amélioration de la durée et de la qualité du sommeil. Dans les cas d'hypersomnie importante et très invalidante, on pourra envisager un psychostimulant comme le bupropion (Wellbutrin[®]), voire, dans certains cas, le méthylphénidate (Rilatine[®]).

3) APPROCHE DIMENSIONNELLE ET TRAITEMENT PERSONNALISÉ

Les nombreux échecs thérapeutiques rencontrés en pratique dans la prise en charge de la dépression nous amènent souvent à une prise de recul face la complexité clinique que représente un problème de dépression. Compléter notre hypothèse diagnostique par une approche dimensionnelle peut augmenter nos chances de guérir le patient (6). La dépression qualifiée de résistante est un bel exemple de l'intérêt de cet exercice. En fait, des patients ne répondant pas ou ne présentant qu'une réponse partielle au traitement antidépresseur pourraient faire partie d'une entité clinique appelée «spectre bipolaire» (13). Certains auteurs suggèrent même, en l'absence d'antécédents de manie ou d'hypomanie, de poser le diagnostic de dépression bipolaire en termes de probabilité. L'intérêt d'une telle approche est de mieux définir les indications thérapeutiques. Ainsi, les traitements pourraient être mieux ciblés. En particulier, l'utilisation parfois abusive des antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire pourrait être reconsidérée au profit de choix thérapeutiques plus adaptés. Des produits comme certains antipsychotiques atypiques (ex.: quétiapine, aripiprazole, olanzapine), comme le lithium (Maniprex[®], Camcolit[®]) ou certains antiépileptiques (ex.: valproate, lamotrigine) se révèlent bien souvent plus indiqués dans le traitement de ces dépressions de type bipolaire que les antidépresseurs parfois susceptibles d'aggraver l'évolution de la maladie. Différents paramètres cliniques peuvent être pris en compte pour faire le diagnostic différentiel entre dépression unipolaire et bipolaire. Dans la littérature, des éléments cliniques tels l'hypersomnie, des antécédents de multiples épisodes dépressifs, un début précoce, une rechute rapide malgré la poursuite de l'antidépresseur ou des antécédents de bipolarité dans la famille, sont plus souvent rencontrés chez les déprimés bipolaires que chez les unipolaires.

Des imprécisions au niveau du diagnostic et/ou une analyse superficielle de la personnalité

du patient et de son fonctionnement psychique peuvent amener des choix thérapeutiques peu adaptés. En effet, une comorbidité avec un autre trouble psychiatrique, et/ou une affection physique, est fréquemment rencontrée dans les troubles de l'humeur et contribue souvent à perturber la réponse aux antidépresseurs. Les affections psychiatriques fréquemment associées à la dépression et sources de non-réponse au traitement sont les troubles anxieux, les abus ou les dépendances à l'alcool ou autres substances, et les troubles de la personnalité. En effet, les patients déprimés avec un trouble de personnalité répondent moins bien et plus tardivement aux antidépresseurs. Dans une étude portant sur 702 patients souffrant de dépression majeure et dont 356 étaient considérés comme résistants au traitement, 11 variables ont été identifiées en relation avec la résistance : l'anxiété, le trouble panique, la phobie sociale, le trouble de la personnalité, le risque suicidaire, la sévérité, la mélancolie, l'histoire de plus d'une hospitalisation, les antécédents d'épisodes dépressifs, un âge de début précoce, et l'absence de réponse au premier antidépresseur prescrit (au cours de l'existence) (14). Les paramètres les plus discriminants étaient la présence d'un trouble anxieux associé, l'existence d'un risque suicidaire significatif, les caractéristiques mélancoliques et l'absence de réponse au premier antidépresseur reçu au cours de la vie. L'anxiété et les troubles anxieux représentent effectivement des éléments importants de la symptomatologie pour orienter les choix thérapeutiques. En présence de symptômes anxieux associés à la dépression, on favorise généralement les antidépresseurs ayant un effet sur le système sérotoninergique et on évite, par contre, les produits uniquement catécholaminergiques comme la réboxétine (Edronax[®]) ou le bupropion (Wellbutrin[®]) sans doute moins efficaces sur la comorbidité anxieuse. Les stress psychosociaux, comme des problèmes familiaux (conflits conjugaux) ou professionnels (perte de son emploi), constituent également des causes importantes de résistance au traitement. Ces stress psychosociaux, comme les troubles anxieux, sont des indications majeures d'une prise en charge psychothérapeutique focalisée sur ces problématiques. On oriente alors souvent le patient vers des approches de type cognitivo-comportemental, des thérapies stratégiques, l'hypnose ou la méditation en pleine conscience.

4) RECHERCHE DE BIOMARQUEURS GÉNÉTIQUES

Un des plus grands espoirs de la recherche dans le domaine des troubles affectifs est de pouvoir déterminer des facteurs de vulnérabilité ou de protection, mais également des indices prédictifs de la réponse au traitement basés sur des changements géniques (15).

De nombreux arguments sont en faveur du rôle de facteurs génétiques dans la pathophysiologie de la dépression (l'héritabilité de la dépression majeure varie entre 40 et 70 %) et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs, mais ils ne permettent pas de préciser leur nature exacte (mécanismes génétiques sous-jacents et mécanismes physiopathologiques menant à la maladie) (16). De plus, les analyses de ségrégation ne permettent pas de mettre en évidence un mode de transmission mendélien simple impliquant un gène unique de vulnérabilité pour les troubles affectifs qui doivent, dès lors, être considérés comme des maladies à déterminisme complexe.

Les progrès considérables de la génétique moléculaire, ces quinze dernières années, ont permis l'identification et la localisation précise des gènes impliqués dans la dépression. Les méthodes modernes permettent, notamment, d'identifier un gène responsable de la résistance au traitement, sans en connaître la fonction et le produit protéinique correspondant.

Les maladies psychiatriques et, en particulier, les troubles affectifs présentent des difficultés spécifiques qui rendent difficile l'application des techniques classiques de génétique. En effet, l'absence d'outil de validité externe du phénotype ainsi que l'existence d'une hétérogénéité clinique et physiopathologique sont autant de facteurs limitants.

Sur base des hypothèses physiologiques de la dépression, la plupart des études de vulnérabilité se sont focalisées sur plusieurs polymorphismes impliquant le système sérotoninergique et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) (17). Cet intérêt spécifique s'explique par le rôle majeur joué par le système sérotoninergique dans l'action des antidépresseurs et par les études mettant en évidence des perturbations au niveau de plusieurs éléments de ce système sérotoninergique. Il est aussi logique de cibler l'axe HPA. En effet, depuis cinq décennies, on sait que les sujets déprimés présentent une hyperactivité de l'axe HPA. Les produits finaux de l'axe du stress, les glucocor-

ticoïdes, exercent un rôle important dans l'état dépressif, en influençant plusieurs systèmes de neurotransmission comme la sérotonine et la noradrénaline.

a) Variants génétiques liés à la sérotonine

Les polymorphismes du transporteur de la sérotonine (5-HTT) ont été l'objet de nombreuses études. Le 5-HTT est le site principal sur lequel agissent plusieurs antidépresseurs. Le promoteur du gène 5-HTT (5-HTTLPR) existe sous 2 formes : une longue et une courte. La version longue (L) est associée à une production plus importante de sérotonine que la forme courte. La forme L est classiquement associée à une meilleure réponse au traitement antidépresseur chez les Caucasiens (18). Dans une méta-analyse publiée en 2007, Serretti et al. ont montré que les porteurs de la forme L avaient un taux plus élevé de réponse et de rémission après 4 semaines de traitement antidépresseur comparés aux sujets avec le génotype SS (19). L'allèle L a également été associé à une meilleure réponse à l'escitalopram (Sipralexa®) dans l'étude GENDEP («Genome Based Therapeutic Drugs for Depression») (20). L'influence du promoteur du gène 5-HTT est considérée comme assez solide. D'autres gènes impliqués dans l'activité du système sérotoninergique ont également été l'objet d'investigations, comme les gènes codant pour les récepteurs 5-HT2A et 5-HT1A (16). Ce dernier est un gène candidat particulièrement intéressant parce que beaucoup d'antidépresseurs agissent au niveau des auto-récepteurs 5-HT1A en diminuant la sensibilité et en augmentant la neurotransmission sérotoninergique. Le polymorphisme rs6295 a été le plus étudié. Cet allèle peut augmenter le nombre de récepteurs inhibiteurs 5-HT1A et diminuer l'efficacité des antidépresseurs.

Malheureusement, tous ces résultats ne s'observent que dans des populations spécifiques et ne peuvent être généralisés à tous les types de dépression et toutes les ethnies. Le gène codant pour l'enzyme de synthèse de la sérotonine, la tryptophane hydroxylase (TPH), pourrait jouer un rôle dans la vulnérabilité à la dépression. La forme TPH2, qui s'exprime au niveau cérébral, est la plus étudiée. Deux polymorphismes ont été identifiés au niveau du gène. Les polymorphismes arginine441/proline447 et 1463G/A sont responsables d'une réduction de la synthèse de sérotonine, respectivement, de 55 et 80 %.

b) Variants génétiques liés à l'axe HPA

Au niveau de l'axe HPA, le CRH («Corticotropin Releasing Hormone») joue un rôle de régulation extrêmement important. Les deux récepteurs fondamentaux sont le CRH1 et le CRH2. Plusieurs polymorphismes au niveau du gène CRHR1 ont été associés à la réponse aux antidépresseurs, particulièrement dans la dépression anxieuse. Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR codé par le gène NR3C1) a également été l'objet d'investigations intéressantes. La forme inactive du récepteur GR est liée à différentes protéines dont la FKBP5 qui régule la sensibilité du récepteur GR. Pour le FKBP5, les polymorphismes rs1360780, rs3800373 et rs4713916 ont été associés à la réponse antidépressive (15, 16).

c) Variants génétiques liés aux neurotrophines

Les neurotrophines sont une famille de facteurs de régulation qui interviennent dans la différenciation et la survie des neurones, de même que dans la transmission et la plasticité synaptique (21). Elles comportent, entre autres substances, le BDNF («Brain Derived Neurotrophic Factor»), les facteurs de croissance, les neurotrophines NT3, NT4 et NT6. Le BDNF est le facteur neurotrophique le plus étudié dans la dépression. Le BDNF est un facteur de survie cellulaire important, impliqué dans toute une variété de situations physiopathologiques. Il agit par l'intermédiaire de deux récepteurs: une tyrosine kinase de haute affinité (TrkB) et un récepteur pan-neurotrophique (p75), de faible activité. Le BDNF est nécessaire pour la survie des neurones, mais a également des effets aigus sur la plasticité et la transmission synaptique, en favorisant la libération de glutamate, de GABA, de sérotonine et de dopamine. Son expression est réduite dans la dépression et les antidépresseurs agiraient en augmentant les taux de BDNF au niveau intra-cellulaire. Le polymorphisme Val66Met pourrait prédire la réponse aux antidépresseurs. En 2015, Colle et al. ont montré que les patients avec l'allèle Val/Val avaient, après 3 mois de traitement avec un ISRS, un taux de réponse supérieur aux patients Met (68,1 % vs 44 %, $p=0,04$) (22).

En fait, environ 200 gènes candidats ont été l'objet d'investigation, mais avec des résultats très controversés. Sept gènes sont associés à un résultat significatif ($p < 0.05$) : 5HTT/SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, et SLC6A3 (15).

CONCLUSION

Le traitement de la dépression est généralement basé sur une démarche empirique amenant le clinicien à essayer différentes options thérapeutiques appliquées, avec une séquence souvent déterminée par son expérience et ses préférences. L'obtention d'une rémission complète est alors différée chez bon nombre de patients. Il en résulte une prolongation de la souffrance du patient et de ses proches, une augmentation du risque suicidaire, un accroissement des doses de psychotropes (anxiolytiques et somnifères) et une accentuation des coûts associés à la maladie. La succession des échecs thérapeutiques augmente le désespoir du patient, diminue l'observance thérapeutique et favorise l'inertie clinique. Dans ce contexte, il est déterminant, dans le traitement de la dépression, de découvrir des indices cliniques, biologiques ou génomiques susceptibles de mieux orienter nos choix thérapeutiques. Aujourd'hui, dans le domaine des troubles de l'humeur, les facteurs prédictifs biologiques et génétiques ne sont pas assez fiables pour être recommandés dans la pratique quotidienne. Le défi reste important. Par contre, nous disposons d'éléments cliniques prédictifs relativement crédibles qui nous guident déjà dans notre démarche thérapeutique. L'évolution vers une psychiatrie plus personnalisée est un projet réaliste auquel nous devons tous adhérer. Cet avenir va nécessiter des remises en questions et des adaptations de nos pratiques. Nous devons vraisemblablement développer plus les collaborations entre les différents intervenants du domaine de la santé mentale et favoriser les partages d'expérience.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation.— World Health Report 2001 Mental health : new understanding, new hope. Geneva : World Health Organization 2001.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao s, et al.— Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 8-19.
3. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— *Troubles affectifs*. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Eds), *Manuel de Psychopharmacologie*. Gent Academia Press, 2003, 169-229.
4. Keller M.— Remission versus response : The new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65** (suppl 4), 53-59.

5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.— Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1231-1242.
6. Pitchot W, Scantamburlo G.— Comment s'adapter à la mauvaise réputation de la dépression ? *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 186-189.
7. Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E.— Guérir de la dépression : une question d'objectif et de détermination. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 370-380.
8. Bollen J, Constant E, Domken MA, et al.— Striving for remission in depression through better random symptom control. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2006, **106**, 121-133.
9. Ferrier IN.— Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62** (suppl 26), 10-15.
10. Saltiel PF, Silvershein DI.— Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, **11**, 875-888.
11. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al.— Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder : A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 2006, **60**, 1350-1355.
12. Pitchot W, Scantamburlo G, Souery D.— Des antipsychotiques dans la dépression. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 521-526.
13. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M, Souery D.— Le trouble bipolaire : une affection bien complexe ... *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 366-373
14. Souery D, Oswald P, Massat I, et al.— Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 1062-1070.
15. Flint J, Kendler KS.— The genetics of major depression. *Neuron*, 2014, **81**, 484-503.
16. Fabbri C, Porcelli S, Serretti A.— From pharmacogenetics to pharmacogenomics : the way toward the personalization of antidepressant treatment. *Can J Psychiatry*, 2014, **59**, 62-75.
17. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB.— Personalized medicine in psychiatry : problems and promises. *BMC Med*, 2013, **11**, 132.
18. Drago A, De Ronchi D, Serretti A.— Pharmacogenetics of antidepressant response. *Hum Genomics*, 2009, **3**, 257-274.
19. Serretti A, Kato M, de Ronchi D, et al.— Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 2007, **12**, 247-257.
20. Huezo-Diaz P, Uher R, Smith R, et al.— Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*, 2009, **195**, 30-38.
21. Pitchot W, Polis M, Belachew S, et al.— Dépression et neuroplasticité. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 372-377.
22. Colle R, Gressier F, Verstuyft C, et al.— Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J Affect Disord*, 2015, **175**, 233-240.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr William Pitchot, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be