

Intérêt des «marqueurs biologiques» de dépression dans le choix du traitement antidépressif

Méd et Hyg
51, 1970-1976, 1993

par M. Anseau, W. Pitchot, P. Papart, A. Gonzalez Moreno, J. J. Legros
et M. Timsit-Berthier (Liège)

Outre leur intérêt diagnostique, les «marqueurs biologiques» de dépression peuvent aider au choix du traitement antidépressif. Parmi les tests neuro-endocriniens, un test à la dexaméthasone perturbé implique la nécessité d'un traitement pharmacologique; en plus, les résultats des tests à la clonidine et à l'apomorphine orientent vers des antidépresseurs sélectifs, de types catécholaminergique ou sérotoninergique. Parmi les paramètres neurophysiologiques, l'évolution de la latence du sommeil paradoxal au cours des deux premières nuits d'enregistrement et son allongement suite à l'administration d'une dose d'antidépresseurs tricycliques permettent de définir les indications d'un traitement médicamenteux; en outre, l'amplitude de la variation contingente négative constitue un critère de choix d'un antidépresseur sélectif. Au total, ces résultats démontrent l'utilité de ces «marqueurs biologiques» dans une meilleure précision thérapeutique.

Introduction

La dépression est une maladie fréquente, grave, mais heureusement curable. Près de 20% de la population dans les pays industrialisés souffrent de dépression majeure au cours de son existence avec des conséquences souvent dramatiques sur le plan personnel, familial et socio-économique ainsi qu'un risque important de tentatives de suicide et de suicides.

Les origines de la dépression doivent être interprétées comme une rupture d'un équilibre individuel où des facteurs génétiques, développementaux, psychodynamiques, familiaux, sociaux, biologiques, externes (événements de vie), médicaux et cognitifs interagissent. Chaque individu se caractérise par une histoire spécifique qui intègre l'ensemble de ces dimensions et explique une plus ou moins grande vulnérabilité à la maladie dépressive. Sur le plan biochimique, les théories actuelles supposent une diminution de la neurotransmission synaptique centrale consécutive au déficit en neurotransmetteurs, principalement sérotonine, noradrénaline et dopamine.

La dépression représente donc un problème majeur en termes de santé publique. Le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être faciles: la symptomatologie est souvent atypique, les classifications nosologiques sont particulièrement complexes et controversées et ne permettent pas de définir le traitement le plus adapté, de prédire l'évolution clinique et d'évaluer le pronostic. En particulier, le choix du traitement individuel est souvent peu rationnel: alors que diverses stratégies thérapeutiques, psychologiques aussi bien que pharmacologiques, ont clairement démontré leur efficacité antidépressive, leur utilisation est le plus souvent basée sur des critères arbitraires. De nombreux traitements médicamenteux sont prescrits sans base suffisante alors qu'une approche spécifiquement psychologique ou sociale serait

plus indiquée; à l'inverse, certains patients traînent dans des prises en charge psychologiques inefficaces alors qu'un traitement médicamenteux serait indiqué. De plus, des antidépresseurs au mécanisme d'action de plus en plus spécifique ont été développés, agissant sélectivement sur l'un ou l'autre transmetteur tel que la noradrénaline (désipramine, maprotiline...), la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine, citalopram, sertraline...) ou la dopamine (amineptine). Or, aucune catégorie diagnostique ou aucune symptomatologie particulière ne permet actuellement d'orienter vers l'un ou l'autre type d'antidépresseurs.

Face à cette situation confuse (systèmes nosologiques non validés, traitements essentiellement empiriques), la recherche de «marqueurs biologiques» des états dépressifs a ouvert des perspectives prometteuses (1). Ces indices fonctionnels cérébraux pourraient permettre non seulement de confirmer le diagnostic (particulièrement dans les cas difficiles) et d'évaluer la gravité de la maladie mais aussi de distinguer des sous-types de dépression définis par des critères biochimiques. En particulier, ils pourraient contribuer à la stratégie thérapeutique et au choix d'un traitement spécifiquement adapté aux troubles biochimiques de chaque patient individuel. De nombreux «marqueurs biologiques» des troubles dépressifs ont été proposés. Dans le cadre de cet article, nous nous consacrerons à faire le point concernant l'intérêt thérapeutique de trois tests neuro-endocriniens: test à la dexaméthasone et tests à la clonidine et à l'apomorphine et de deux paramètres neurophysiologiques: électro-encéphalogramme de sommeil et variation contingente négative.

Test à la dexaméthasone

De nombreuses études ont mis en évidence une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien chez les déprimés. Le test à la dexaméthasone «nocturne» développé pour le diagnostic rapide de la maladie de Cushing, a été appliqué à la maladie dépressive. Le test est habituellement réalisé par la prise orale d'1 mg de dexaméthasone à 23 h et le dosage du cortisol plasmatique à 16 h et si possible à 23 h le lendemain. Environ 50% des déprimés majeurs présentent un résultat pathologique, défini par un taux de cortisol supérieur à 5 µg/dl dans l'un des échantillons (2). De plus, le test à la dexaméthasone peut également utiliser le dosage du cortisol salivaire où un taux supérieur à 0,15 µg/dl est considéré comme pathologique (3).

Un test anormal implique la nécessité d'un traitement pharmacologique et constitue un index prédictif d'une réponse favorable. Ainsi, les patients avec test pathologique apparaissent ne pas répondre au placebo ou à la seule prise en charge psychothérapique. Cependant, le test à la dexaméthasone ne permet pas d'orienter vers un antidépresseur sélectif (4). La répétition du test au cours de l'épisode dépressif permet de suivre l'évolution clinique et la réponse au traitement. En effet, le test se normalise avec la guérison clinique, voire légèrement avant (figure 1). Enfin, un test à la dexaméthasone qui reste anormal chez un patient déprimé au moment de sa sortie d'hôpital constitue un indice de rechute rapide, même en cas d'amélioration symptomatique.

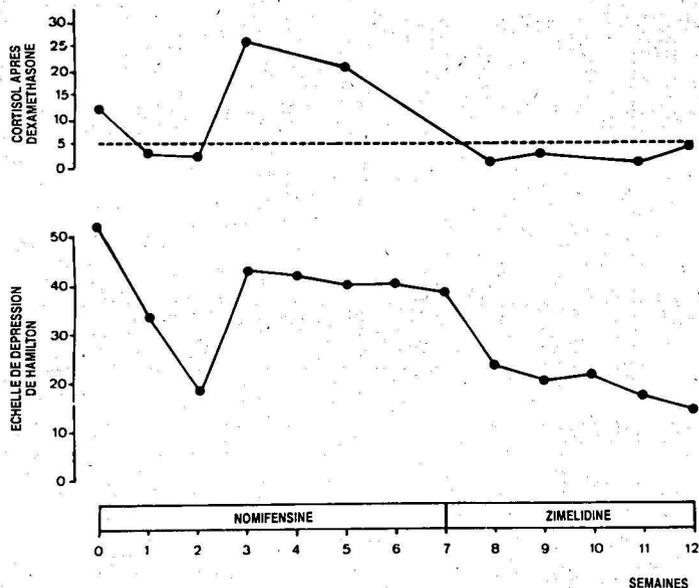


Figure 1. Evolution des concentrations de cortisol après test à la dexaméthasone (partie supérieure) et de la gravité de l'état dépressif appréciée par la note à l'échelle de dépression de Hamilton (partie inférieure) chez un déprimé majeur traité par nomifensine puis par zimeldine.

Tests à la clonidine et à l'apomorphine

Alors que le test à la dexaméthasone représente un bon exemple d'une stratégie neuro-endocrinienne «non spécifique» dont les bases théoriques ne résultent pas de l'étude d'un mécanisme pathogénique de la dépression, des stratégies neuro-endocriniennes spécifiques ont été développées plus récemment dans le but de fournir une évaluation indirecte de l'état fonctionnel des systèmes de neurotransmission centrale. En effet, la libération des hormones de l'hypophyse antérieure dépend d'hormones hypothalamiques dont la sécrétion est modulée par des neurotransmetteurs également impliqués dans les troubles psychiatriques. En particulier, l'étude de la réponse en hormone de croissance (growth hormone ou GH) à des agents pharmacologiques spécifiques est susceptible d'évaluer diverses perturbations de systèmes de neurotransmission. En ce qui concerne les récepteurs noradrénergiques, la *clonidine* stimule la libération de GH par des mécanismes de type α_2 -adrénergique. Le test à la clonidine est généralement réalisé par l'injection intraveineuse de 150 μg (ou 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de clonidine en 10 minutes et des mesures répétées de GH au cours des 60 à 120 minutes suivantes. Sur base des comparaisons avec les sujets normaux, une réponse déficitaire est généralement définie comme un pic en GH inférieur à 5 ng/ml après l'injection de clonidine (5) (figure 2).

En ce qui concerne l'évaluation de l'état fonctionnel des récepteurs dopaminergiques, l'*apomorphine*, un agoniste dopaminergique post-synaptique de type D2 apparaît l'agent le plus puissant et le plus spécifique. Le test utilise l'injection sous-cutanée de 0,5 mg d'apomorphine et des mesures répétées des taux de GH pendant les 60 à 120 minutes suivantes. De nouveau, un test anormal est défini par un pic de GH inférieur à 5 ng/ml après l'injection d'apomorphine (5).

Une réponse diminuée en GH après clonidine objectiverait un déficit noradrénergique et orienterait vers des antidépresseurs «noradrénergiques» tandis qu'une réponse diminuée à l'apomorphine objectiverait un déficit dopaminergique et orienterait vers des antidépresseurs «dopaminergiques». Une réponse normale aux deux tests objectiverait une neurotransmission catécholami-

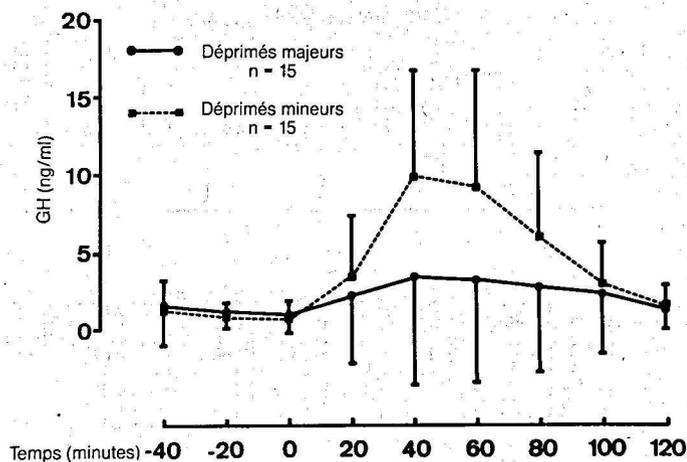


Figure 2. Test à la clonidine avec étude de la réponse en hormone de croissance (GH) chez 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés pour le sexe et l'âge. La réponse en GH est significativement diminuée chez les déprimés majeurs.

nergique normale et orienterait vers des antidépresseurs «sérotoninergiques». Nous avons testé cette hypothèse dans une étude récente visant à comparer la réponse à la nomifensine, un antidépresseur qui inhibe sélectivement le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine et la zimeldine qui inhibe sélectivement le recaptage de la sérotonine en fonction des résultats aux tests à la clonidine et à l'apomorphine (6).

Alors qu'un test à la clonidine déficitaire ne fournit pas d'information en faveur d'une réponse préférentielle, une stimulation normale est associée avec une réponse nettement plus favorable à un antidépresseur sérotoninergique. Le rôle prédictif du test à l'apomorphine est encore plus clair, avec une réponse déficitaire associée à une évolution préférentielle avec un antidépresseur catécholaminergique et une stimulation normale à une évolution plus favorable avec un antidépresseur sérotoninergique. Ces résultats sont d'un intérêt tout particulier dans la mesure où jusqu'à présent très peu de résultats positifs ont été publiés concernant la valeur prédictive de paramètres cliniques aussi bien que biologiques dans l'orientation vers des antidépresseurs sélectifs.

Latence du sommeil paradoxal

Parmi les diverses anomalies du sommeil des déprimés, le raccourcissement du délai entre l'endormissement et la première période de sommeil paradoxal (rapid eye movement ou REM) paraît le plus spécifique. Alors que cette latence du sommeil paradoxal est d'environ 90 minutes chez le sujet normal, elle est le plus souvent inférieure à 50 minutes chez les déprimés majeurs (7) (figure 3).

L'étude de l'évolution de la latence du sommeil paradoxal entre la première et la deuxième nuit d'enregistrement peut permettre de prédire la réponse au traitement antidépresseur. Chez les sujets normaux, la première nuit d'enregistrement se caractérise par une nette augmentation de la latence du sommeil paradoxal liée à l'adaptation au laboratoire de sommeil. En fait, la moitié des déprimés ne présentent pas ce phénomène mais un tableau inverse, c'est-à-dire une diminution de la latence du sommeil paradoxal au cours de la première nuit d'enregistrement. Ces patients avec évolution «opposée» se différencient par une réponse thérapeutique significativement plus faible après quatre semaines de traitement par antidépresseurs tricycliques. Ainsi,

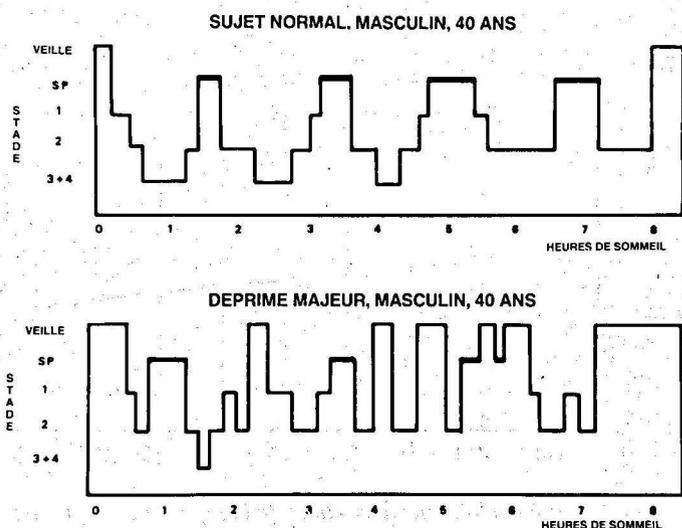


Figure 3. Comparaison des hypnogrammes d'un déprimé majeur et d'un sujet normal du même âge: allongement de la latence d'endormissement, raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal, réveils multiples en cours de nuit, réveil matinal précoce, nombreux changements de stades, diminution du sommeil lent profond (stades 3 + 4).

l'étude de ce phénomène peut permettre de distinguer les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par antidépresseurs tricycliques et ceux qui nécessitent d'autres approches thérapeutiques (8).

Les effets des premières doses d'antidépresseurs sur l'architecture du sommeil permettent également de prédire la réponse au traitement. Après la première dose d'amitriptyline (50 mg), les patients qui, trois semaines plus tard, présenteront une nette amélioration, se distinguent par une très nette augmentation de la latence du sommeil paradoxal alors que ces modifications ne sont pas présentes chez les patients déprimés qui ne répondront pas au traitement. Ces études ont cependant toujours utilisé l'amitriptyline et il reste à vérifier si ces paramètres sont aussi applicables à d'autres antidépresseurs.

Variation contingente négative

La Variation Contingente Négative (VCN) appartient aux potentiels endogènes ou cognitifs. Elle se caractérise par une déflexion négative se développant au cours d'une situation expérimentale qui implique une liaison temporelle fixe entre deux stimulations et une décision au moment de la deuxième de ces stimulations (figure 4). La mesure du temps de réaction avec signal avertisseur en est le paradigme le plus couramment utilisé. Chez le sujet normal, l'amplitude de la variation contingente négative se situe entre 12 et 22 μ V (9).

Environ 60% des déprimés majeurs présentent une anomalie dans l'amplitude de la variation contingente négative, avec une valeur anormalement basse chez 40% et anormalement élevée chez 20%. Sur la base de travaux réalisés chez l'animal, nous avons développé l'hypothèse qu'une variation contingente négative de faible amplitude pouvait caractériser un sous-groupe de patients déprimés présentant un déficit catécholaminergique et une VCN d'amplitude élevée un sous-groupe avec des perturbations sérotoninergiques. Nous avons récemment vérifié cette hypothèse en démontrant que les déprimés avec variation contingente négative de faible amplitude répondaient préférentiellement à la désipramine et les déprimés avec variation contingente négative élevée à la fluvoxamine ou à la fluoxétine (10).

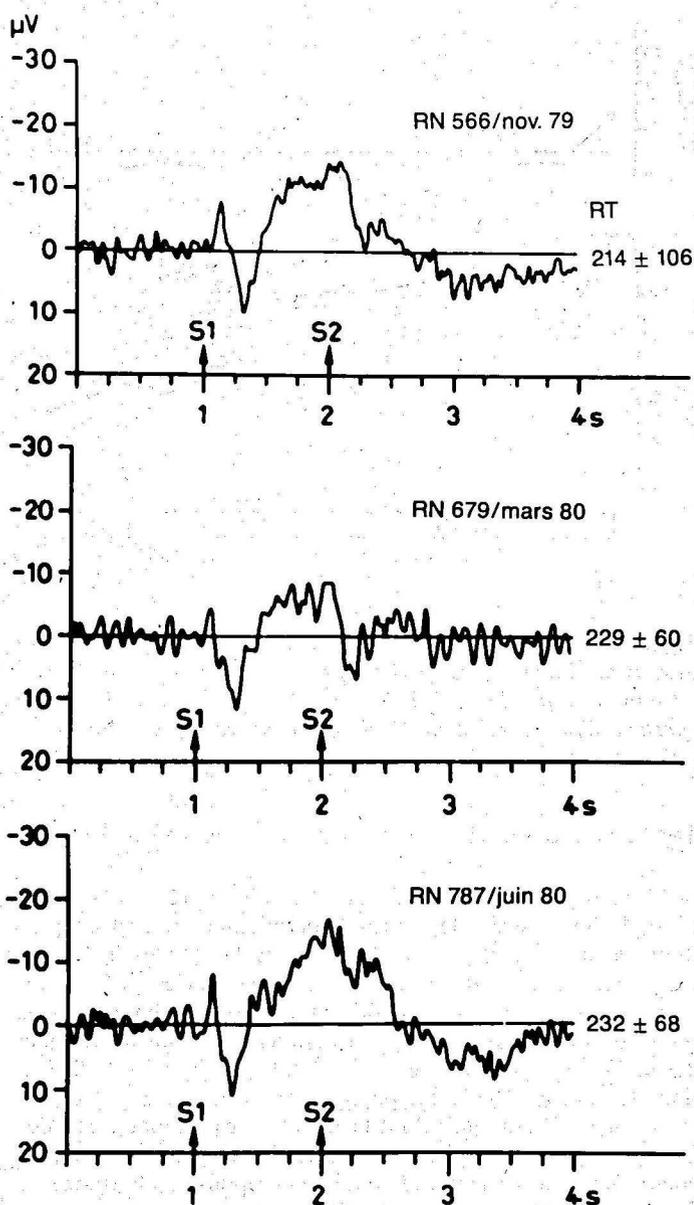


Figure 4. Variation contingente négative : S1 = stimulus avertisseur; S2 = stimulus impératif; RT = temps de réaction en ms. Enregistrement chez une patiente de 43 ans. Le premier a été réalisé avant l'existence de toute symptomatologie dépressive; le deuxième montre la diminution d'amplitude au cours d'un épisode dépressif majeur; le troisième l'effet bénéfique du traitement antidépresseur (désipramine).

Conclusions et perspectives

Ces résultats concernant trois tests neuro-endocriniens (tests à la dexaméthasone, à la clonidine et à l'apomorphine) et deux paramètres neurophysiologiques (latence du sommeil paradoxal et variation contingente négative) démontrent leur intérêt potentiel dans l'orientation thérapeutique. Un test à la dexaméthasone perturbé implique la nécessité d'un traitement pharmacologique. En outre, les résultats des tests à la clonidine, à l'apomorphine et la variation contingente négative orientent vers des antidépresseurs sélectifs, de types catécholaminergique ou sérotoninergique. Enfin, l'étude de la latence du sommeil paradoxal permet d'identifier les répondeurs potentiels aux antidépresseurs tricycliques. Ces applications potentielles sont synthétisées dans le tableau 1.

Tableau 1. Intérêt thérapeutique de 5 «marqueurs biologiques» de dépression

	Test à la dexaméthasone	Test à la clonidine	Test à l'apomorphine	Latence du sommeil paradoxal	Variation contingente négative
Prédiction de la réponse au traitement	+	+	+	+	+
Choix d'anti-dépresseurs sélectifs	-	+	+	-	+

Les «marqueurs biologiques» peuvent donc être utilisés en tant que variable indépendante, apportant une information complémentaire qui n'est pas fournie par les catégories diagnostiques. En effet, ni le diagnostic clinique, ni même aucune symptomatologie particulière, ne permettent de définir le meilleur traitement antidépresseur. Il reste cependant évident que les «marqueurs biologiques» actuels ne correspondent pas à des paramètres idéaux pour plusieurs raisons. D'abord, certains d'entre eux nécessitent une méthodologie sophistiquée (par exemple un laboratoire de sommeil) qui n'est pas habituellement disponible. Ensuite, leur précision pronostique est loin d'être parfaite. En fait, les «marqueurs biologiques» représentent des méthodes indirectes d'évaluation du système nerveux central. Dans le futur, des technologies plus sophistiquées pourront vraisemblablement fournir des instruments plus fiables. Ainsi, la tomographie par émission de positons qui permet d'évaluer les modifications fonctionnelles des récepteurs centraux par l'utilisation de ligands spécifiques tels que l'altansérine pour les récepteurs sérotoninergiques fournira une méthode exceptionnelle pour valider d'autres stratégies plus faciles à utiliser en routine clinique, telles que des marqueurs neuro-endocriniens ou neurophysiologiques.

Au total, les «marqueurs biologiques» peuvent fournir une information intéressante sur la dimension «biologique» des états dépressifs qui, intégrée dans les dimensions psychologiques et sociales, doit permettre une prise en charge plus efficace des patients déprimés. L'utilisation conjointe de «marqueurs biologiques» peut permettre de définir des typologies individuelles d'anomalies pouvant orienter vers un traitement plus spécifique. Dans cette optique, ces différents tests pourraient aider à supprimer plus vite et de façon plus définitive la souffrance des patients déprimés.

Bibliographie

1. Anseau M.: Biological markers of depression: State of the art. In: Anseau M., von Frenckell R., Franck G. (Eds). *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 1-10, 1991.
2. Anseau M., Depauw Y., Charles G., Castro P., D'Haenen H., De Vigne J. P., Hubain P., Legros J. J., Pelc I., Toscano A., Wilmette J. and Mendlewicz J.: Age and gender effects on the diagnostic power of the DST. *Journal of Affective Disorders* 12, 185-191, 1987.
3. Anseau M., Sulon J., Doumont A., Cerfontaine J. L., Legros J. J., Sodoyez J. C. and Demey-Ponsart E.: Use of saliva cortisol in the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Res* 13, 203-211, 1984.
4. Anseau M., Papart P., Pitchot W., Timsit-Berthier M., Legros J. J. and von Frenckell R.: Dexamethasone suppression test and prediction of treatment response to selective antidepressants. *European Psychiatry* 7, 191-194, 1992.
5. Anseau M., von Frenckell R., Cerfontaine J. L., Papart P., Franck G., Timsit-Berthier M., Geenen V. and Legros J. J.: Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 153, 65-71, 1988.
6. Anseau M., Legros J. J. and von Frenckell R.: Predictive value of the clonidine and apomorphine tests. In: Anseau M., von Frenckell R., Franck G. (Eds). *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 63-68, 1991.
7. Anseau M., Kupfer D. J. and Reynolds III C. F.: Internight variability of REM latency in major depression: implications for the use of REM latency as a biological correlate. *Biol Psychiatry* 20, 489-505, 1985.
8. Anseau M., Kupfer D. J., Reynolds III C. F. and Coble P. A.: Paradoxical shortening of REM latency during first recording night in major depressive disorder: Clinical and polysomnographic correlates. *Biol Psychiatry* 20, 135-145, 1985.
9. Timsit-Berthier M., Papart P., Anseau M. and Legros J. J.: Interest of contingent negative variation (CNV) in depressive patients assessment. In: Anseau M., von Frenckell R., Franck G. (Eds). *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 109-116, 1991.
10. Papart P., Anseau M. and Timsit-Berthier M.: Contingent negative variation and response to antidepressants. *European Neuropsychopharmacology* 1, 461, 1991.

Adresse des auteurs: Dr M. Anseau, Unité de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.

Tiré à part N° 7851

Summary

In addition to their diagnostic utility, «biological markers» of depression can help in the selection of antidepressant therapy. Among neuroendocrine tests, an abnormal dexamethasone suppression test necessitates pharmacological treatment; moreover, the results of clonidine and apomorphine tests orientate to the use of selective antidepressants, of catecholaminergic or serotonergic types. Among neurophysiological parameters, the evolution of rapid eye movement (REM)

latency during the first two nights recorded and its lengthening after a single intake of tricyclic antidepressants enable the definition of the indication of pharmacological treatment; moreover, the amplitude of contingent negative variation provides criteria for the choice of selective antidepressants. In total, these results demonstrate the usefulness of those «biological markers» with greater therapeutic precision.

Les Cahiers Médico-Sociaux

Prix de l'abonnement annuel

Individuel Fr. 85.— Institutionnel Fr. 110.—

Périodique trimestriel

Case 456 · 1211 Genève 4

Éditions Médecine et Hygiène