

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA DÉPRESSION

M. ANSSEAU⁽¹⁾

RÉSUMÉ

La recherche de « marqueurs biologiques » des états dépressifs ouvre des perspectives particulièrement prometteuses en psychiatrie, notamment pour la confirmation du diagnostic et le choix du traitement.

Plusieurs paramètres de type biochimique (MHPG urinaire, 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien), neuroendocrinien (test de freinage par la dexaméthasone, tests de stimulation de l'hormone de croissance par la clonidine ou l'apomorphine) et neurophysiologique (latence du sommeil paradoxal, Variation Contingente Négative) peuvent permettre, non seulement d'assurer le diagnostic (surtout dans les cas incertains) et d'évaluer la gravité de l'affection mais également de séparer des sous-groupes de déprimés définis par des critères biochimiques. En particulier, ils peuvent contribuer à la décision thérapeutique et au choix d'un traitement spécifiquement adapté au patient déprimé.

INTRODUCTION

A. Difficulté du diagnostic clinique des états dépressifs

Parmi les affections psychiatriques, la dépression est certainement la plus répandue. Lors d'une récente enquête réalisée en France, 19 % des personnes interrogées déclaraient avoir déjà « fait une dépression » (Mermet, 1985).

La dépression est une maladie grave (notamment par le risque suicidaire potentiel) mais essentiellement curable. En effet, divers traitements, psychologiques comme biologiques, ont démontré leur efficacité.

Fréquente et curable, la dépression intéresse particulièrement le médecin praticien. Celui-ci est confronté quotidiennement avec le malade dépressif. Diagnostiquer et traiter la dépression n'est cependant pas chose facile. La symptomatologie dépressive est polymorphe ; les formes frustes, paucisymptomatiques ou bâtarde abondent, telles la « dépression souriante » ou la « dépression masquée » (Kielholz et coll., 1982).

De plus, la nosographie des dépressions est particulièrement complexe et controversée.

⁽¹⁾ Spécialiste-adjoint des Hôpitaux, Université de Liège, Clinique neuropsychiatrique (Pr. G. Franck), Coordinateur de l'Unité de Psychiatrie biologique et de Psychopharmacologie.

La psychiatrie française classique distingue les dépressions endogènes, réactionnelles et névrotiques en fonction de l'absence ou de la présence d'événement déclenchant ou d'une personnalité prédisposante (Pichot, 1978). L'ICD-9 (International Classification of Diseases, 9^e édition), classification internationale de l'Organisation mondiale de la Santé, est très proche de ces concepts. Publiée en 1980, la troisième édition du « Diagnostic and statistical manual of mental disorders » de l'« American psychiatric association » (DSM-III) a révolutionné la conception diagnostique en psychiatrie par l'introduction de critères opérationnels (c'est-à-dire de « checklists » de symptômes qui doivent obligatoirement être présents ou absents) (Spitzer et coll., 1983 ; Cosyns et coll., 1983). Le DSM-III introduit la notion de *trouble dépressif majeur*, débarrassée de toute théorie étiopathogénique (tableau I). Les états dépressifs chroniques sont classés en *trouble dysthymique* si l'humeur est constamment dépressive et en *trouble cyclothymique* s'il y a eu des périodes hypomaniaques. Un état dépressif survenant suite à un facteur de stress psychosocial identifiable est classé comme *trouble de l'adaptation avec humeur dépressive*. Cependant, la question reste posée de la validité de ces différents modèles descriptifs, c'est-à-dire en fait de leur intérêt clinique réel. Dans quelle mesure les groupes diagnostiques définis

TABLEAU I. *Critères du DSM-III pour le diagnostic d'épisode dépressif majeur*

- A. Humeur dysphorique ou perte d'intérêt ou de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités usuelles et les passe-temps.
- B. Au moins 4 des symptômes suivants présents presque tous les jours pendant une période d'au moins deux semaines :
1. Troubles de l'appétit
 2. Troubles du sommeil
 3. Agitation ou ralentissement
 4. Perte d'intérêt ou de plaisir
 5. Perte d'énergie
 6. Culpabilité
 7. Difficultés de concentration
 8. Idées suicidaires

nis sont-ils homogènes ; dans quelle mesure permettent-ils de choisir le traitement approprié, de prévoir l'évolution et d'apprécier le pronostic ?

En pratique, le traitement actuel des dépressions reste souvent peu rationnel : chaque Ecole ; voire chaque clinicien, a ses critères (subjectifs souvent, objectifs parfois) pour définir quels patients relèvent essentiellement d'une approche psychothérapique, d'une approche médicamenteuse ou nécessitent une combinaison de diverses méthodes thérapeutiques. En fait, un traitement rigoureux des états dépressifs supposerait une connaissance beaucoup plus approfondie de la pathogénie de ces affections. Or, de nombreuses hypothèses concernant les causes des états dépressifs coexistent actuellement. Dans le cadre de cet article, nous ne décrirons pas les théories psychanalytiques, cognitivistes ou sociales de la dépression pour nous restreindre volontairement sur ses aspects biologiques. Il n'en reste pas moins évident que l'origine de la dépression ne peut pas être réduite à un mécanisme chimique et que les facteurs psychodynamiques et sociaux jouent un rôle essentiel.

B. *Les bases biochimiques des états dépressifs : des hypothèses contradictoires*

De façon très simplifiée, la théorie actuelle du fondement biologique des états dépressifs suppose une diminution de la transmission

synaptique cérébrale consécutive au déficit d'un neurotransmetteur monoaminergique : soit la *sérotonine* ou la *noradrénaline* (Van Praag, 1980a, 1980b). Certains arguments suggèrent également une diminution d'un troisième neurotransmetteur, la *dopamine* (Willner, 1983). Plus récemment, plutôt que des modifications des taux de neurotransmetteurs, ce sont des modifications de « sensibilité » des récepteurs centraux de ces neurotransmetteurs qui ont été suggérées (Charney et coll., 1981). Enfin, une autre théorie implique primitivement une augmentation de la neurotransmission *cholinergique* (Janowsky, 1980). D'autres neurotransmetteurs ou neuromodulateurs (de nombreux peptides notamment) ont également été impliqués mais les arguments expérimentaux sur lesquels reposent ces théories sont trop parcellaires pour être développés ici.

C. *Une nouvelle approche du diagnostic de dépression : les « marqueurs biologiques »*

Face à cette situation confuse (systèmes nosographiques non validés, traitements essentiellement empiriques), la recherche de « marqueurs biologiques » des états dépressifs a ouvert une voie d'approche prometteuse. Ces indices fonctionnels cérébraux pourraient permettre, non seulement d'assurer le diagnostic (surtout dans les cas incertains) et d'évaluer la gravité de l'affection, mais également de séparer des sous-groupes de déprimés définis par des critères biochimiques. En particulier, ils pourraient contribuer à la décision thérapeutique et au choix d'un traitement spécifiquement adapté au trouble biochimique du déprimé. De plus, ils pourraient permettre d'évaluer plus objectivement la réponse thérapeutique et le pronostic et d'arrêter le traitement lors de la guérison sans crainte de rechute. Enfin, certains tests biologiques pourraient permettre de déceler les individus « à risques » et orienter vers des mesures prophylactiques.

De nombreux « marqueurs biologiques » des états dépressifs ont été proposés. Les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont essentiellement de trois ordres : *biochimique*, *neuroendocrinien* et *neurophysiologique*. Sur le plan diagnostique, l'intérêt d'un « marqueur biologique » s'évalue au moyen de deux para-

mètres : sa *sensibilité* (le pourcentage de déprimés majeurs présentant un test anormal) et sa *spécificité* (le pourcentage de sujets normaux ou de patients avec un autre diagnostic que la dépression majeure présentant un test anormal). Nous allons passer en revue les principaux résultats actuels.

LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES

L'utilisation des principaux *marqueurs biochimiques* des états dépressifs repose sur les fondements théoriques des hypothèses monoaminergiques de la dépression. Un métabolite urinaire de la noradrénaline, le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol ou *MHPG* serait pour une fraction estimée de 20 à 50 % d'origine cérébrale. Une diminution des concentrations de MHPG dans les urines de 24 heures serait donc l'indication d'une diminution du « turn-over » de la noradrénaline avec comme implication clinique non seulement l'objectivation de la dépression, mais surtout l'orientation vers un traitement par des antidépresseurs augmentant la noradrénaline centrale, tels que la désipramine (Pertofran®) ou la maprotiline (Ludomil®) (Dresse et Scuvée-Moreau, 1982). La méthode de recueil des urines est reprise dans le tableau II.

TABLEAU II. *Méthode de recueil des urines pour le dosage du MHPG (d'après DRESSE, 1982).*

1. Eliminer les premières urines matinales
2. Recueillir toutes les urines pendant 24 h, y compris les premières urines matinales du jour suivant
3. Ajouter 10 ml d'acide chlorhydrique 6N à l'ensemble des urines recueillies, et homogénéiser
4. Mesurer et noter la diurèse totale et conserver un échantillon de 10 ml qui peut être congelé à -20° jusqu'au transport au laboratoire.

Suivant le même principe, le dosage dans le liquide céphalorachidien d'un métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique ou *5-HIAA* reflète le « turn-over » cérébral de la sérotonine. Des concentrations diminuées de *5-HIAA* plaident donc en faveur d'une dépression « sérotoninergique » et orientent vers un

antidépresseur augmentant la sérotonine centrale tel que la clomipramine (Anafranil®) ou la fluvoxamine (Floxyfral®). De plus, cette concentration basse de *5-HIAA* pourrait persister en dehors des épisodes dépressifs et constituer un indice de vulnérabilité de l'individu à la dépression (un « marqueur-trait ») qui pourrait justifier la prise chronique de précurseurs de la sérotonine, comme le tryptophane ou le 5-hydroxytryptophane (*5-HTP*) (Van Praag, 1980a). Cependant, la nécessité d'une ponction lombaire limite l'utilisation du dosage de *5-HIAA* en routine.

En pratique, si des concentrations diminuées de MHPG et de *5-HIAA* se retrouvent lorsque l'on compare des groupes de déprimés avec des sujets témoins, la grande variabilité des valeurs entre les sujets rend l'interprétation d'un résultat individuel difficile. En outre, de nombreux facteurs modifient la concentration de ces métabolites, ce qui nécessite des conditions méthodologiques très strictes pour obtenir des résultats interprétables. Citons notamment le rôle de l'âge, du sexe, du régime, de l'activité, du poids... Enfin, ces prélèvements doivent être réalisés après un sevrage d'au moins deux semaines de tous les médicaments influençant le métabolisme monoaminergique, tout particulièrement les antidépresseurs et les neuroleptiques.

LES MARQUEURS NEUROENDOCRINIENS

Dès les années 60, des stratégies de recherche neuroendocrinienne ont été développées, basées sur le fait que le système limbique intervient à la fois dans la régulation des fonctions endocriniennes et dans l'expression des émotions. Ce sont essentiellement les tests dynamiques qui ont apporté les résultats les plus encourageants. De façon simplifiée, ils peuvent être répartis en deux groupes : les *tests neuroendocriniens non spécifiques*, où les résultats ne sont pas directement interprétables en termes de neurotransmission centrale (comme le test de freinage par la dexaméthasone) et les *tests neuroendocriniens spécifiques*, où un résultat pathologique suggère une perturbation d'un neurotransmetteur (comme les tests à la clonidine ou à l'apomorphine).

A. Le test de freinage par la dexaméthasone

L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien des déprimés a été particulièrement étudié et diverses anomalies allant dans le sens d'un hyperfonctionnement surrénalien ont été mises en évidence (Carroll et coll., 1981) :

— une augmentation de la concentration des 11-hydroxycorticostéroïdes et du cortisol plasmatiques ;

— une augmentation de l'excrétion urinaire du cortisol ;

— une augmentation du cortisol dans le liquide céphalorachidien ;

— une altération du rythme circadien du cortisol liée à une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des épisodes sécrétoires, avec notamment une absence d'inhibition de la sécrétion nocturne.

Toutefois, les résultats de ces dosages biologiques ne constituent pas un apport clinique utile pour le diagnostic de dépression.

Parmi les épreuves dynamiques explorant la régulation de la sécrétion de cortisol, le test de freinage par la dexaméthasone (Dexamethasone Suppression Test ou DST) a été introduit par Liddle en 1960 pour la détection de la maladie de Cushing. Plusieurs méthodologies du test ont été décrites, différant par les horaires d'administration de la dexaméthasone, la dose de dexaméthasone utilisée et les horaires de prélèvements sanguins ou urinaires destinés à évaluer la réponse surrénalienne. Une méthodologie simplifiée, le test à la dexaméthasone « nocturne », a été proposée comme diagnostic rapide de la maladie de Cushing (Pavlatos et coll., 1965) : le patient recevait une seule dose orale de dexaméthasone et le cortisol plasmatique était mesuré le lendemain à 8 h.

Cette version du test à la dexaméthasone a été appliquée aux patients psychiatriques (Carroll, 1982). Un grand nombre d'études ont démontré qu'environ la moitié des déprimés majeurs présentent un échappement anormalement précoce de la sécrétion de cortisol après administration de dexaméthasone. Carroll et coll. (1981) ont proposé de standardiser le test : administration orale d'1 mg de dexaméthasone à 23 h et mesure du cortisol plasmatique à 16 h (et si possible à 23 h) le lendemain. Un test anormal (absence de freinage) est

défini par une concentration de cortisol supérieure à 5 µg/dl dans l'un des prélèvements.

S'il existe un accord général en ce qui concerne la sensibilité du test pour le diagnostic de dépression majeure (entre 40 et 60 %), il n'en va pas de même pour sa spécificité. Très élevée (96 %) dans les études initiales de Carroll (Carroll et coll., 1981), elle s'est parfois révélée inférieure dans certaines études plus récentes (Hirschfeld et coll., 1983). Une partie de ces résultats négatifs semble cependant entachée d'erreurs méthodologiques, particulièrement l'absence de contrôle de la prise de dexaméthasone ou l'absence de respect des critères d'exclusion (tableau III). Dans trois études que nous avons récemment publiées, nous avons trouvé une sensibilité du test à la dexaméthasone pour le diagnostic de dépression majeure de 67 %, 57 % et 76 % et une spécificité associée de 91 %, 88 % et 77 % (Anseau et coll., 1984c, 1985a ; Charles et coll., 1986).

Bien que certaines controverses existent encore, les applications cliniques du test de freinage par la dexaméthasone sont multiples.

TABLEAU III. Critères d'exclusion du test de freinage par la dexaméthasone (d'après CARROLL et coll., 1981)

Faux anormaux.

Maladie de Cushing

Grossesse ; œstrogènes à hautes doses

Perte de poids importante ; anorexie mentale

Induction enzymatique hépatique (phénytoïne, barbituriques, méprobamate)

Diabète non équilibré

Maladie physique grave ; traumatisme ; fièvre ; déshydratation ; nausées

Sevrage éthylique

Epilepsie temporale ? réserpine ? morphiniques ?

Faux normaux

Maladie d'Addison ; prise de corticoïdes ; hypopituitarisme

Benzodiazépines à hautes doses (plus de 25 mg/j de diazepam ou équivalents)

Cyproheptadine (Periactin®) ?

Critères incertains

Autres affections endocriniennes

Spironolactone (Aldactone®).

1. Un test anormal permet la *confirmation du diagnostic* de dépression majeure, particulièrement lorsque la symptomatologie n'est pas claire, comme dans la dépression masquée ou lorsque plusieurs syndromes sont imbriqués.

2. Un test anormal implique la nécessité d'un *traitement pharmacologique* et constitue d'ailleurs un indice prédictif d'une réponse favorable à ce traitement. Cependant, le test à la dexaméthasone ne permet pas de sélectionner un antidépresseur spécifique.

3. La répétition du test au cours de l'épisode dépressif permet de suivre l'évolution de l'état clinique et la réponse au traitement. En effet, le test à la dexaméthasone se normalise avec l'amélioration clinique, voire même légèrement avant celle-ci. La figure 1 en présente un exemple

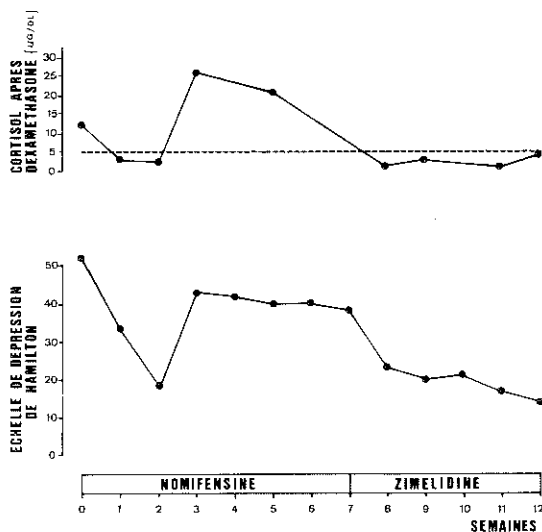


FIG. 1. Evolution des concentrations de cortisol après test de freinage par la dexaméthasone et de la gravité de l'état dépressif (appréciée par la note à l'échelle de dépression de Hamilton) chez un déprimé majeur hospitalisé traité par nomifensine (Alival®) puis par zimélidine (Zelmidine®).

particulièrement illustratif. Un patient de 62 ans, hospitalisé pour dépression majeure, présentait lors de son admission à la fois une symptomatologie très sévère (objectivée par la note très élevée à l'échelle de dépression de Hamilton) et un test de freinage par la dexaméthasone très anormal. Un traitement par nomifen-

sine (Alival®) a apporté une amélioration transitoire de la symptomatologie dépressive associée à une diminution, également transitoire, des concentrations de cortisol après dexaméthasone. Le traitement subséquent par zimélidine (Zelmidine®) a apporté à la fois guérison clinique et normalisation du test à la dexaméthasone.

4. Un test à la dexaméthasone qui reste anormal en fin d'hospitalisation constitue l'*indice d'une rechute* rapide, même en cas d'amélioration symptomatique.

Un avantage important du test de freinage par la dexaméthasone réside dans son interprétabilité même si le patient prend des antidépresseurs, des neuroleptiques ou des benzodiazépines à faible dose. La richesse des informations qu'il permet d'obtenir nous a conduit à rechercher divers moyens de simplifier sa procédure, particulièrement pour pouvoir l'appliquer en routine aux patients ambulants. C'est ainsi que nous avons récemment démontré la possibilité d'utiliser le *dosage salivaire* du cortisol à la place du dosage plasmatique avec des résultats diagnostiques tout à fait semblables (Ansseau et coll., 1984c). De plus, le cortisol salivaire est directement proportionnel au cortisol libre plasmatique et peut donc être utilisé comme mesure fiable de la sécrétion surrénalienne en cas de prise d'œstrogènes (particulièrement les contraceptifs oraux ou les traitements substitutifs de la ménopause) ou lors de la grossesse. La méthodologie simplifiée que nous proposons est schématisée dans le tableau IV. Le patient peut effectuer le test à la dexaméthasone à domicile simplement en prenant 1 mg de dexaméthasone à 23 h et en recueillant le lendemain

TABLEAU IV. Méthode de réalisation du test de freinage par la dexaméthasone avec mesure du cortisol salivaire (d'après ANSSEAU et coll., 1984c).

1. Prise orale d'1 mg de dexaméthasone (2 comprimés de Decadron® 0.5 mg) à 23 h.
2. Le lendemain à 16 h (\pm 30 min), recueil d'environ 1 cc de salive qui sera congelé à -20° jusqu'au transport au laboratoire (Laboratoire des Stéroïdes de l'Hôpital de Bavière, Rue des Bonnes Villes, 2, 4020 Liège).
3. Une concentration de cortisol salivaire supérieure à 70 ng/ml indique un résultat anormal, plaidant pour un état dépressif majeur.

à 16 h environ, 1 cc de salive qui peut d'ailleurs être congelé jusqu'au transport au laboratoire. Un test anormal (freinage insuffisant) est défini par un taux de cortisol salivaire supérieur à 70 ng/dl. Avec cette méthodologie, le test peut très facilement être réalisé toutes les semaines afin de suivre l'évolution clinique du patient.

B. Les tests de stimulation de l'hormone de croissance par la clonidine et l'apomorphine

Le test à la dexaméthasone constitue le meilleur exemple d'une stratégie neuroendocrinienne « aspécifique » (dans la mesure où le fondement théorique de son utilisation ne repose pas sur l'étude d'un mécanisme pathogénique de la dépression). Plus récemment, une stratégie neuroendocrinienne spécifique s'est développée avec pour but d'apporter une évaluation indirecte de la neurotransmission centrale, particulièrement intéressante en psychiatrie biologique. En effet, la libération des hormones antépituitaires dépend de « releasing factors » ou « releasing hormones » hypothalamiques dont la sécrétion est contrôlée par des neurotransmetteurs également impliqués dans les maladies mentales. Si l'on admet que cette régulation hypothalamique peut donner des indications plus générales sur les perturbations de la neurotransmission cérébrale, l'étude de la réponse en hormone de croissance (growth hormone ou GH) à des stimulations par des agents spécifiques, est susceptible d'apporter l'information la plus complète : en effet, la sécrétion de GH est stimulée par la dopamine, la noradrénaline (par l'intermédiaire des récepteurs alpha) et peut-être la sérotonine, et est inhibée par la noradrénaline (par l'intermédiaire des récepteurs bêta) et le GABA. La réponse en GH à divers agents pharmacologiques a été étudiée pour mettre en évidence une perturbation possible de l'activité de ces neurotransmetteurs dans les états dépressifs (Chекley, 1980).

En ce qui concerne les récepteurs noradrénergiques, nous avons récemment confirmé la diminution de réponse en GH après injection de clonidine chez les déprimés majeurs (Ansseau et coll., 1986), mise en évidence par d'autres groupes (Matussek et coll., 1980 ; Chекley et coll., 1980) (fig. 2). En ce qui concerne les récepteurs dopaminergiques, nos résultats

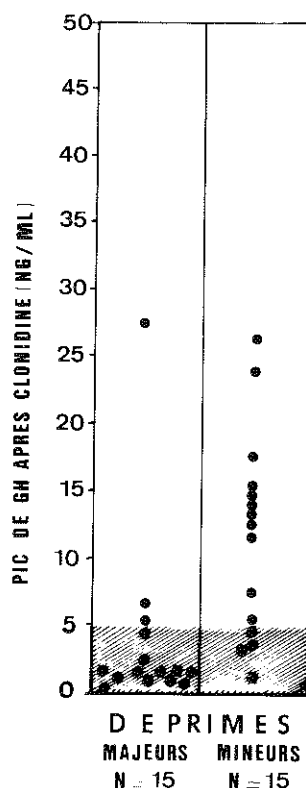


FIG. 2. Pics d'hormone de croissance (GH) après injection de clonidine (Catapressan®) 0,15 mg chez 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés pour l'âge et le sexe.

relevant une diminution de la réponse en GH chez les déprimés majeurs après apomorphine (Ansseau et coll., 1986) contredisent les travaux antérieurs (Sachar et coll., 1975 ; Linkowsky et coll., 1983) (fig. 3). Cette différence paraît due au fait que la plupart des auteurs ont utilisé la L-dopa, un agoniste dopaminergique nettement moins puissant et spécifique ; de plus, ils n'ont pas pris en compte l'âge des patients et dans le cas des femmes leur status ménopausal, deux facteurs qui jouent un rôle dans la réponse à des agonistes dopaminergiques.

Les tests à la clonidine et à l'apomorphine sont réalisés suivant une procédure similaire. A 7 h, le patient étant à jeun depuis la veille, un cathéter est introduit dans une veine de l'avant-bras. Des échantillons de sang de 10 ml

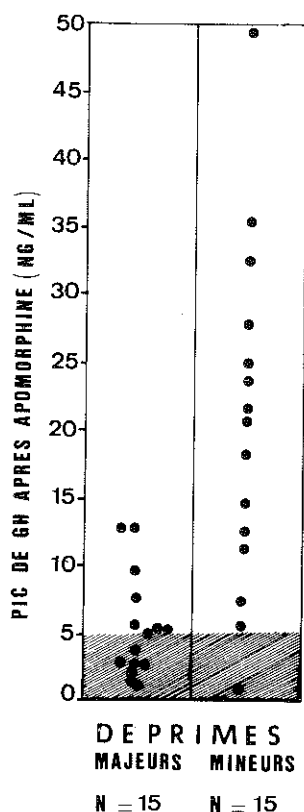


FIG. 3. Pics d'hormone de croissance (GH) après injection d'apomorphine 0,5 mg chez 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés pour l'âge et le sexe.

sont prélevés aux temps -20, 0, +20, +40, +60 et +120 min, avec injection à 8 h (T0) de :

— soit une ampoule de clonidine (Catapresan®) 0,15 mg diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 20 cc à administrer en intraveineuse en 10 minutes ;

— soit de l'apomorphine 0,5 mg diluée dans du liquide physiologique pour injecter 0,5 ml de façon sous-cutanée.

Pour que le test soit interprétable, le taux de base de GH doit être inférieur à 5 ng/ml. Le test est considéré comme normal si la concentration de GH dépasse 5 ng/ml après l'injection (Anseau et coll., 1984b).

Le test à la clonidine est perturbé dans la quasi-totalité des états dépressifs majeurs. Cependant, il n'est pas exceptionnel de trouver

également des réponses anormales dans d'autres pathologies psychiatriques, voire même chez certains individus normaux. En fait, des données récentes suggèrent que le test à la clonidine pourrait constituer un « marqueur-trait » des états dépressifs, c'est-à-dire constituer un indice de vulnérabilité de l'individu à la dépression. En effet, les déprimés testés après guérison complète de leur épisode, présentent toujours une absence de réponse après clonidine (Hoche et coll., 1986).

Le test à l'apomorphine est perturbé chez environ 50 % des déprimés majeurs, mais avec une spécificité beaucoup plus importante que le test à la clonidine.

Ces deux tests peuvent donc permettre d'objectiver le diagnostic de dépression majeure et de caractériser l'anomalie biochimique du patient déprimé : soit de type noradrénergique (test à la clonidine perturbé), soit de type dopaminergique (test à l'apomorphine perturbé), soit à la fois de types noradrénergique et dopaminergique (les deux tests perturbés). Cette caractérisation biochimique présente un intérêt thérapeutique. En effet, nos résultats préliminaires montrent que les patients caractérisés par une perturbation à la fois des tests à la clonidine et à l'apomorphine, répondent le mieux à l'administration de nomifensine (Alival®), que les déprimés présentant uniquement un test à la clonidine perturbé répondent le mieux à la maprotiline (Ludiomil®) et que les déprimés majeurs présentant des réponses normales après clonidine et apomorphine, répondent le mieux à l'administration d'un antidépresseur de type sérotoninergique, comme la fluvoxamine (Floxyfral®).

Ces deux tests de stimulation neuroendocrinienne, bien que plus difficiles à réaliser, apportent donc une information particulièrement utile pour le choix du traitement antidépresseur le plus approprié.

LES MARQUEURS NEUROPHYSIOLOGIQUES

A. La latence du sommeil paradoxal

La mauvaise qualité du sommeil chez les déprimés est une notion bien connue des cliniciens. Grâce aux enregistrements polygraphiques, les anomalies du sommeil des déprimés ont pu être précisées : augmentation de la

latence d'endormissement, réveils nocturnes fréquents, réveil matinal précoce, diminution du sommeil lent profond (stades III et IV), raccourcissement de la latence entre le début du sommeil et la première période de sommeil paradoxal et augmentation du nombre de mouvements oculaires rapides au cours du sommeil paradoxal (ou densité oculomotrice) (Anseau, 1982 et Anseau et coll., 1984a) (fig. 4). Dans le cadre de la recherche de « marqueurs biologiques » potentiels des états dépressifs, l'étude

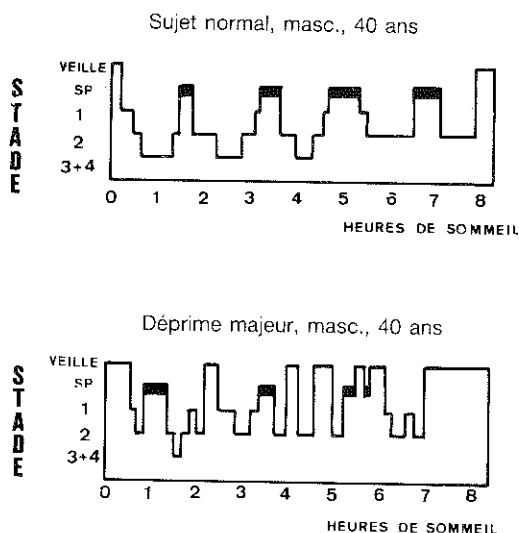


FIG. 4. Comparaison des hypnogrammes d'un déprimé majeur et d'un sujet normal du même âge : allongement de la latence d'endormissement, raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal (SP), réveils multiples en cours de nuit, réveil matinal précoce, nombreux changements de stades, diminution du sommeil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

polygraphique du sommeil est apparue comme un index riche en possibilités. C'est surtout la latence du sommeil paradoxal qui paraît modifiée de façon spécifique dans les états dépressifs majeurs (Kupfer et Foster, 1972). Alors que chez l'individu normal, ce délai est de l'ordre de 90 minutes, il est souvent inférieur à 50 minutes chez les déprimés majeurs (Kupfer, 1976). Plusieurs investigateurs ont testé l'utilisation de ce paramètre en tant que marqueur biologique des états dépressifs majeurs (Anseau et coll., 1985b). Les résultats de ces études

ont été assez divergents, avec une sensibilité variant de 35 à 95 % et une spécificité de 62 à 100 %. Cependant, les méthodologies différaient entre les investigateurs à de nombreux points de vue : nombre de nuits d'enregistrement, choix de la valeur-seuil et sélection des données de latence du sommeil paradoxal pour l'évaluation des résultats diagnostiques. De plus, certains paramètres indépendants du diagnostic (l'âge notamment) modifient la durée de la latence du sommeil paradoxal.

Dans le but d'arriver à une standardisation de la procédure d'utilisation de la latence du sommeil paradoxal dans le diagnostic des états dépressifs, nous avons comparé les diverses méthodes utilisées en effectuant des enregistrements durant 4 nuits consécutives dans un groupe de 92 patients déprimés majeurs (Anseau et coll., 1985b). Les résultats de cette étude nous ont permis de proposer une méthode dont la sensibilité diagnostique atteint 88 % (tableau V).

TABLEAU V. Méthodologie d'utilisation de la latence du sommeil paradoxal en tant que marqueur biologique des états dépressifs majeurs (d'après ANSEAU et coll., 1985b).

1. Enregistrements polygraphiques de 3 nuits de sommeil consécutives (sans nuit d'habituation)
2. Sélection de la latence du sommeil paradoxal la plus courte de ces 3 nuits (en minutes)
3. Additionner cette valeur et l'âge du patient
4. Un total inférieur à 90 est indicatif d'une dépression majeure.

De plus, l'évolution de la latence du sommeil paradoxal entre la première et la seconde nuit d'enregistrement permet de prédire la réponse au traitement antidépresseur (Anseau et coll., 1985c). Il est bien connu que chez l'individu normal, la première nuit d'enregistrement se caractérise par un allongement de la latence du sommeil paradoxal lié à l'adaptation au laboratoire de sommeil. En fait, environ la moitié des déprimés majeurs ne présentent pas ce phénomène mais au contraire un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal au cours de la première nuit d'enregistrement. Ces patients se caractérisent par une réponse signi-

ficativement plus médiocre au traitement antidépresseur administré par la suite.

Les effets des premières doses d'antidépresseurs sur l'architecture du sommeil permettent également de prédire la réponse au traitement. C'est ainsi que dès l'administration de la première dose (50 mg) d'amitriptyline (Redomex®, Tryptizol®, Laroxyl®), les patients qui, trois semaines plus tard, présenteront une amélioration clinique nette, se caractérisent déjà par une diminution de la latence du sommeil (d'au moins 5 minutes) et une augmentation très significative de la latence du sommeil paradoxal (au moins 150 %), alors que de telles modifications ne sont pas apparentes chez les déprimés qui ne répondront pas au traitement (Kupfer et coll., 1981). Ces études ont cependant toujours utilisé l'amitriptyline et il reste à vérifier si ces paramètres sont également applicables à d'autres antidépresseurs.

L'évolution des paramètres du sommeil en cours de traitement et leur relation avec l'évolution clinique ont été beaucoup moins étudiées. En fait, des données préliminaires suggèrent qu'une évolution favorable sous antidépresseur tricyclique est liée, non seulement à un allongement de la latence du sommeil paradoxal après les premières doses, mais également à une latence du sommeil paradoxal qui reste très significativement prolongée tout au long du traitement. Par contre, les rechutes s'accompagnent d'un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal, même si le traitement reste inchangé.

B. La variation contingente négative

La variation contingente négative (VCN) appartient aux potentiels lents liés aux événements. Elle apparaît dans une situation expérimentale impliquant une liaison temporelle entre deux stimuli et une prise de décision au moment du deuxième stimulus. Le paradigme le plus utilisé est celui de signal avertisseur avec temps de réaction. En pratique, le sujet est confortablement allongé, yeux fermés. Des électrodes permettent d'enregistrer son électroencéphalogramme. Le signal avertisseur est constitué d'un son (un « bip ») suivi une seconde plus tard d'une série de flashes que le sujet doit éteindre en poussant sur un bouton placé dans la main. La même procédure est

répétée 48 fois et les signaux électroencéphalographiques sont moyennés. Cette procédure expérimentale fait naître une déflexion négative de l'EEG entre les deux stimuli (fig. 5).

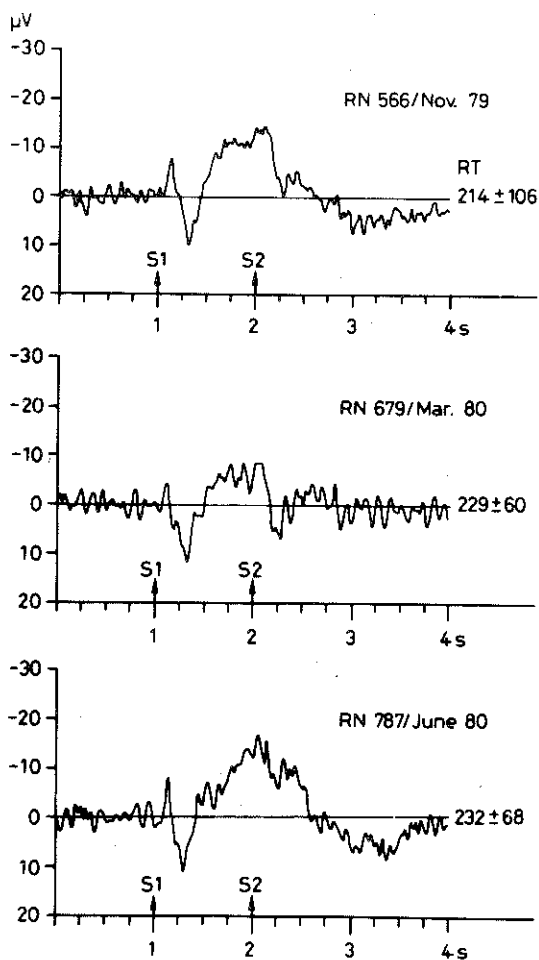


FIG. 5. Variation contingente négative (VCN) chez une patiente de 43 ans : le premier enregistrement a été réalisé avant l'existence de toute symptomatologie dépressive ; le second enregistrement montre la diminution d'amplitude de la VCN au cours d'un épisode dépressif majeur et le troisième enregistrement l'effet favorable du traitement antidépresseur instauré (Timsit-Berthier et Timsit, 1981).

Cette variation contingente négative présente diverses anomalies dans les états dépressifs majeurs. Dans une étude récente, nous avons trouvé une amplitude anormale de la VCN

chez 54 % des déprimés majeurs et une durée de la VCN anormalement prolongée chez 46 % des patients, avec un total de 75 % des sujets présentant au moins une anomalie de la VCN (Timsit-Berthier et coll., 1986).

Les perturbations de la VCN ont tout d'abord été mises en relation avec des variables psychologiques, telles que l'attention ou la motivation. Par ailleurs, des modèles biochimiques des potentiels lents ont été récemment appliqués à la VCN (Timsit-Berthier et coll., 1983). Selon ces modèles, la négativité de la VCN est contrôlée par les récepteurs cholinergiques et modulée par les circuits catécholaminergiques. Ces hypothèses ont trouvé un support expérimental chez l'être humain, d'une part par les relations très significatives trouvées entre l'amplitude de la VCN et la réponse en GH après apomorphine (un agoniste dopaminergique) et après clonidine (un agoniste noradrénergique) (Timsit-Berthier et coll., 1983), d'autre part, par la corrélation inverse entre l'amplitude de la VCN et la latence du sommeil paradoxal (associée à des mécanismes cholinergiques) (Anseau et coll., 1985d).

Ainsi, une VCN anormale peut non seulement confirmer le diagnostic de dépression majeure mais également orienter le choix du traitement antidépresseur. Une VCN d'amplitude faible suggère l'utilisation d'antidépresseurs augmentant les catécholamines, comme la désipramine (Pertofran®) tandis qu'une VCN d'amplitude anormalement élevée plaide pour le choix d'un antidépresseur sérotoninergique, comme la fluvoxamine (Floxyfral®) ou d'un neuroleptique atypique comme le sulpiride (Dogmatil®).

CONCLUSION

La recherche de « marqueurs biologiques » des états dépressifs ouvre des perspectives particulièrement prometteuses en psychiatrie, notamment pour la confirmation du diagnostic et le choix du traitement. Le tableau VI compare l'intérêt des paramètres biologiques que nous avons décrits dans les différentes utilisations possibles : confirmation diagnostique, prédiction de la réponse thérapeutique, choix du traitement antidépresseur et détection des sujets « à risques ».

Il faut cependant rester conscient que cette approche est encore préliminaire et que de nombreuses recherches sont encore nécessaires, afin de vérifier l'intérêt de ces « marqueurs biologiques » et de développer leurs applications cliniques. Ce type d'approche pourrait simplement ouvrir la voie à l'utilisation d'autres mesures plus faciles et plus fiables dans le diagnostic des états dépressifs.

L'utilisation conjointe de « marqueurs biologiques » tels que ceux que nous avons décrits dans cet article peut permettre de définir des « patterns » individuels d'anomalies qui peuvent orienter vers un diagnostic et un traitement plus spécifiques, comme nous l'avons vérifié par la réalisation conjointe de la latence du sommeil paradoxal, du test à la dexaméthasone, des tests à l'apomorphine et à la clonidine (Anseau et coll., 1984b, 1985e), de la latence du sommeil paradoxal et de la VCN (Anseau et coll., 1985d), et de la VCN et du test à la dexaméthasone (Timsit-Berthier et coll., 1986). Dans cette optique, ces différents tests pourraient aider à supprimer plus vite et plus définitivement la souffrance des patients déprimés.

TABLEAU VI. Synthèse des applications cliniques actuelles des principaux « marqueurs biologiques » des états dépressifs.

	Confirmation diagnostique	Pronostic de la réponse au traitement	Choix d'un antidépresseur spécifique	Marqueur « trait »
MHPG urinaire	+ ?	+	+	—
5-HIAA dans le LCR	+ ?	+	+	+
Test à la dexaméthasone	+	+	—	—
Test à la clonidine	+	+ ?	+	+ ?
Test à l'apomorphine	+	+ ?	+	?
Latence du sommeil paradoxal	+	+	—	— ?
Variation contingente négative	+	+	+	— ?

REMERCIEMENTS

Les résultats rapportés dans cet article sont le fruit d'une collaboration avec le Secteur de Neurologie (Pr. G. Franck, Dr R. Poirrier), l'Unité de Psychoneuroendocrinologie (Dr J. J. Legros, Dr V. Geenen), le Laboratoire de Neurophysiologie clinique et de Psychopathologie (Dr M. Timsit-Berthier), le Laboratoire de Radio-immunologie (Pr. P. Franchimont), le Laboratoire de Chimie des Stéroïdes (Pr. H. Van Cauwenberge, J. Sulon, E. Demey-Ponsart) et l'Unité d'Évaluation informatisée (R. von Frenckell) de l'Université de Liège, ainsi qu'avec le Département de Psychiatrie de l'Université de Pittsburgh, USA (Pr. D. J. Kupfer, Pr. C. F. Reynolds III).

BIBLIOGRAPHIE

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. — *DSM III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3^e ed. APA, Washington, D.C., 1980.
2. ANSSEAU, M. — Le rôle du sommeil en tant que marqueur biologique des états dépressifs. *Feuill. psychiat. Liège*, 1982, **15**, 117-133.
3. ANSSEAU, M., KUPFER, D. J., REYNOLDS III, C. F., MCEACHRAN, A. — REM latency distribution in major depression : clinical characteristics associated with sleep onset REM periods. *Biol. Psychiatry*, 1984a, **19**, 1651-1666.
4. ANSSEAU, M., SCHEYVAERTS, M., DOUMONT, A., POIRRIER, R., LEGROS, J. J., FRANCK, G. — Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression. *Psychiat. Res.*, 1984b, **12**, 261-272.
5. ANSSEAU, M., SULON, J., DOUMONT, A., CERFONTAINE, J. L., LEGROS, J. J., SODOYEZ, J. C., DEMEY-PONSART, E. — Use of saliva cortisol in the dexamethasone suppression test. *Psychiat. Res.*, 1984c, **13**, 203-211.
6. ANSSEAU, M., CERFONTAINE, J. L., DOUMONT, A., SULON, J., DEMEY-PONSART, E., LEGROS, J. J. — Diagnostic performance of the 34-hour dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985a, **10**, 215-219.
7. ANSSEAU, M., KUPFER, D. J., 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*, 1985b, **20**, 489-505.
8. ANSSEAU, M., KUPFER, D. J., REYNOLDS III, C. F., COBLE, P. A. — « Paradoxical » shortening of REM latency on first recording night in major depressive disorder : clinical and polysomnographic correlates. *Biol. Psychiatry*, 1985c, **20**, 135-145.
9. ANSSEAU, M., MACHOWSKI, R., FRANCK, G., TIMSIT-BERTHIER, M. — REM sleep latency and Contingent Negative Variation in endogenous depression. Suggestion for a common cholinergic mechanism. *Biol. Psychiatry*, 1985d, **20**, 1303-1307.
10. ANSSEAU, M., SCHEYVAERTS, M., DOUMONT, A., POIRRIER, R., LEGROS, J. J., FRANCK, G. — Intérêt de l'EEG de sommeil en tant que marqueur biologique des états dépressifs. Comparaison avec trois marqueurs neuroendocriniens. *Rev. Electroenceph. Neurophysiol. clin.*, 1958e, **14**, 343-349.
11. ANSSEAU, M., VON FRENCKELL, R., FRANCK, G., TIMSIT-BERTHIER, M., GEENEN, V., LEGROS, J. J. — Blunted growth hormone responses to clonidine and apomorphine in endogenous depression, in *Proceedings of the IVth World Congress of Biological Psychiatry*, Elsevier, New York, 1986, sous presse.
12. CARROLL, B. J. — The dexamethasone suppression test for melancholia. *Brit. J. Psychiat.*, 1982, **140**, 292-304.
13. CARROLL, B. J., FEINBERG, M., GREDEN, J. F., TARIKA, J., ALBALA, A. A., HASKETT, R. F., JAMES, N. M., KRONFOL, Z., LOHR, N., STEINER, M., DE VIGNE, J. P., YOUNG, E. — A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch. gen. Psychiat.*, 1981, **38**, 15-22.
14. CHARLES, G., ANSSEAU, M., SULON, J., DEMEY-PONSART, E., MEUNIER, J. C., WILMOTTE, J., LEGROS, J. J. — Free cortisol and dexamethasone suppression test. *Biol. Psychiatry*, 1986, **21**, sous presse.
15. CHARNEY, D. S., MENKES, D. B., HENINGER, G. R. — Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch. gen. psychiat.*, 1981, **38**, 1160-1180.
16. CHECKLEY, S. A. — Neuroendocrine tests of monoamine function in man : a review of basic theory and its application to the study of depressive illness. *Psychol. Med.*, 1980, **10**, 35-53.
17. CHECKLEY, S. A., SLADE, A. P., SHUR, E. — Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *Brit. J. Psychiat.*, 1980, **138**, 51-55.
18. COSYNS, P., ANSSEAU, M., BOBON, D. P. — The use of DSM-III in Belgium, in SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B. W., SKODOL, A. E., Ed., *International perspectives on DSM-III*. American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1983, 127-133.
19. DRESSE, A. — *The biological markers of depression. Tools for a better use of antidepressant drugs*. Upjohn, Puurs, 1982.
20. DRESSE, A., SCUVEE-MOREAU, J. — Monoamine neuronal firing as a tool to predict antidepressant activity in animals, in DAVIS, J. M., MAAS, M. J. W., Ed., *The affective disorders*. American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1982, 299-308.
21. HIRSCHFELD, R. M. A., KOSLOW, S. H., KUPFER, D. J. — The clinical utility of the dexamethasone suppression test in psychiatry : summary of a National Institute of Mental Health workshop. *J. amer. med. Ass.*, 1983, **250**, 2172-2175.
22. JANOWSKY, D. S. — The cholinergic nervous system and depression, in MENDELS, J., AMSTERDAM, J. D., Ed., *The psychobiology of affective disorders*, Karger, Basel, 1980, 83-98.
23. HOEHE, M., VALIDO, G., MATUSSEK, N. — Growth hormone response to clonidine in endogenous depressive patients : evidence for a trait marker in depression, in *Proceedings of the IVth World Congress of Biological Psychiatry*, Elsevier, New York, 1986, sous presse.

24. KIELHOLZ, P., POLDINGER, W., ADAMS, C. — *Masked depression. A didactic concept for the diagnosis and treatment of somatised depressions.* Deutscher Arzte-Verlag, Köln, 1982.
25. KUPFER, D. J. — REM latency : a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiatry*, 1976, **11**, 159-174.
26. KUPFER, D. J., FOSTER, F. G. — Interval between onset of sleep and rapid eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, 1972, **II**, 684-686.
27. KUPFER, D. J., SPIKER, D. G., COBLE, P. A., NEIL, J. F., ULRICH, R., SHAW, D. H. — Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Amer. J. Psychiat.*, 1981, **138**, 429-434.
28. LIDDLE, G. W. — Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.*, 1960, **20**, 1539-1560.
29. LINKOWSKI, P., BRAUMAN, H., MENDLEWICZ, J. — Prolactin and growth hormone response to levodopa in affective illness. *Neuropsychobiology*, 1983, **9**, 108-112.
30. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., MÜLLER, F., SCHRÖDER, H. Th., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B. — Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiat. Res.*, 1980, **2**, 25-36.
31. MERMET, G. — *Francoscopie.* Larousse, Paris, 1985.
32. PAVLATOS, F. Ch., SMILO, R. P., FORSHAM, P. H. — A rapid screening test for Cushing's syndrome. *J. amer. med. Ass.*, 1965, **193**, 96-99.
33. PICHOT, P. — Les dépressions. Problèmes de vocabulaire et nosologie, in PICHOT, P., Ed., *Les voies nouvelles de la dépression*, Masson, Paris, 1978, 1-11.
34. SACHAR, E. J., AUTMAN, N., GRUEN, P. H., GLASMAN, A., HALPERN, F. S., SASSIN, J. — Human growth hormone response to levodopa. Relation to menopause, depression and plasma dopa concentration. *Arch. gen. Psychiat.*, 1975, **32**, 502-503.
35. SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B. W., SKODOL, A. E., Ed. — *International perspectives on DSM-III.* American Psychiatric Press, Inc., Washington, D. C., 1983.
36. TIMSIT-BERTHIER, M., TIMSIT, M. — Toward a neurochemical interpretation of CNV in psychiatry. *Advances biol. Psychiat.*, 1981, **6**, 165-172.
37. TIMSIT-BERTHIER, M., MANTANUS, M., ANSSEAU, M., DOUMONT, A., LEGROS, J. J. — Methodological problems raised by CNV interpretation in psychopathological conditions, in PERRIS, C., KEMALI, D., KOUKKOU-LEHMAN, M., Ed., *Neurophysiological correlates of normal cognition and psychopathology.* Karger, Basel, 1983, 80-92.
38. TIMSIT-BERTHIER, M., ANSSEAU, M., MANTANUS, H., LEGROS, J. J. — Concurrent use of Contingent Negative Variation and dexamethasone suppression test in major depression, in SHAGASS, C., Ed., *Electrical brain potentials and psychopathology.* Elsevier, New York, 1986, sous presse.
39. VAN PRAAG, H. M. — Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. *Comprehens. Psychiat.*, 1980a, **21**, 30-43.
40. VAN PRAAG, H. M. — Central monoamine metabolism in depressions. II. Catecholamines and related compounds. *Comprehens. Psychiat.*, 1980b, **21**, 44-54.
41. WILLNER, P. — Dopamine and depression : a review of recent evidence. *Brain Res. Rev.*, 1983, **6**, 211-246.

* *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r M. Ansseau, Unité de Psychiatrie biologique et de Psychopharmacologie, Centre hospitalier universitaire (B 33), 4000 Liège - Sart Tilman.