

UNIVERSITE DE LIEGE

FACULTE DE MEDECINE

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE



**INTERET DE LA LATENCE
DU SOMMEIL PARADOXAL EN TANT
QUE MARQUEUR BIOLOGIQUE
DES ETATS DEPRESSIFS**

COMPARAISON AVEC TROIS TESTS NEUROENDOCRINIENS

ANNEE ACADEMIQUE

1984 — 1985

THESE PRESENTEE
POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR EN SCIENCES CLINIQUES
PAR

Marc ANSSEAU

UNIVERSITE DE LIEGE

FACULTE DE MEDECINE

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE



**INTERET DE LA LATENCE
DU SOMMEIL PARADOXAL EN TANT
QUE MARQUEUR BIOLOGIQUE
DES ETATS DEPRESSIFS**

COMPARAISON AVEC TROIS TESTS NEUROENDOCRINIENS

ANNEE ACADEMIQUE

1984 — 1985

THESE PRESENTEE
POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR EN SCIENCES CLINIQUES

PAR

Marc ANSSEAU

PAR 1273

1 MFT

*

Psychiatry rests on three models : the psychological/psycho-dynamic, the social/sociological and the medical/neurobiological model. Biological psychiatry is that branch of psychiatry that concerns itself with the last mentioned model. A well-balanced distribution of attention to the three fields would seem to be to the advantage of psychiatric training, practice and progress.

H. Van Praag, 1971.

PAT 12473

T. 247

REMERCIEMENTS

Qu'il me soit permis d'exprimer ici ma gratitude à tous ceux qui ont collaboré à la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, à Monsieur le Professeur G. Franck qui a été l'instigateur de ce travail et qui m'a encouragé tout au long de sa réalisation. Il m'a permis de bénéficier de sa longue expérience dans l'utilisation clinique des techniques neurophysiologiques. Il m'a également permis de profiter de l'Unité de Sommeil qu'il a créée à l'Université de Liège.

A Monsieur le Professeur D.J. Kupfer (Université de Pittsburgh), qui m'a accueilli durant une année dans son département de psychiatrie, mondialement reconnu pour la qualité de sa recherche. Il m'a fait bénéficier de la rigueur de l'approche méthodologique américaine de la psychiatrie biologique et m'a permis de m'intégrer dans des programmes de recherche de très haut niveau.

A Monsieur le Professeur C.F. Reynolds III (Université de Pittsburgh), qui m'a patiemment conseillé tout au long de mon séjour à Pittsburgh.

A Messieurs les Professeurs J. Lecomte, A. Dresse et à Monsieur le Docteur D. Bobon, qui ont accepté de me faire profiter de leur enseignement dans le cadre de ce doctorat.

A Monsieur le Professeur J. Bobon et à Monsieur le Docteur J. Collard, qui m'ont accueilli en 1976 dans la Clinique Psychiatrique Universitaire et à qui je dois ma formation psychiatrique. Ils m'ont confié des responsabilités cliniques qui ont largement contribué à ma connaissance de la psychopathologie.

A Monsieur le Professeur J. Bonnal, qui m'a accordé son soutien au cours de l'élaboration de ce travail.

A ceux dont la collaboration a été à la base d'une approche pluridisciplinaire des affections psychiatriques particulièrement féconde :

Monsieur le Docteur J.J. Legros qui m'a appris l'intérêt clinique de la psychoneuroendocrinologie et m'a fait bénéficier de son dynamisme malgré tous les écueils et de sa pensée créative et originale.

Madame le Docteur M. Timsit-Berthier qui m'a fait bénéficier de son approche neurophysiologique originale des troubles mentaux et de son expérience méthodologique particulièrement riche.

Monsieur J. Sulon, Madame E. Demey-Ponsart, Monsieur le Professeur H. Van Cauwenberge et Monsieur le Professeur P. Franchimont qui m'ont permis de bénéficier de la richesse et de la compétence de laboratoires d'analyses endocriniennes exceptionnels.

Monsieur R. von Frenckell, Mademoiselle L. Taska et Madame A. McEachran, qui ont réalisé avec une compétence et une célérité exceptionnelles l'analyse statistique de toutes les données de ce travail.

A tous ceux qui m'ont aidé dans le travail clinique journalier et dans la réalisation des techniques neurophysiologiques et neuroendocriniennes : Messieurs les Docteurs S. Diricq, J.L. Cerfontaine, V. Geenen, R. Pairrier, G. Demonceau, Mesdames les Docteurs A. Doumont, M. Scheyvaerts, ainsi que Madame M.C. Xhonneux.

A Madame Ch. Gayetot pour sa compétence technique et son dévouement dans la dactylographie de ce travail.

Je voudrais également remercier la Fondation Rotary International qui m'a accordé une bourse pour mon séjour à Pittsburgh. Enfin, je dédie ce travail à tous les patients déprimés qui ont accepté de participer à ces études. Avec l'espoir que ce travail contribuera à les soigner plus efficacement.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. Position du problème	1
1. Difficulté du diagnostic clinique des états dépressifs	1
2. Les bases biochimiques des états dépressifs : des hypothèses contradictoires	4
3. Une nouvelle approche du diagnostic de dépression : les marqueurs biologiques	6
4. But de ce travail	8
II. La latence du sommeil paradoxal	10
1. Distribution	15
2. Effet de première nuit	17
3. Variabilité individuelle	19
III. Le test de freinage par la dexaméthasone	21
1. Généralités	21
2. Simplification de la procédure du test de freinage par la dexaméthasone : dosage du cortisol salivaire et prélèvement au jour 3	25
IV. Les tests à la clonidine et à l'apomorphine	27
V. Utilisation conjointe de la latence du sommeil paradoxal, du test de freinage par la dexaméthasone et des tests à la clonidine et à l'apomorphine	29
VI. Résumé des buts de notre travail	30

SUJETS ET MÉTHODES

I. Sujets	31
1. Sujets inclus dans les études de sommeil	32
2. Sujets inclus dans le test de freinage par la dexaméthasone	35
A. Performances diagnostiques	35
B. Cortisol salivaire	36
C. Prélèvement au jour 3	36
3. Sujets inclus dans les tests à la clonidine et à l'apomorphine	36
II. Méthodes	38
1. Enregistrements de sommeil	38
2. Test de freinage par la dexaméthasone	38
3. Tests à la clonidine et à l'apomorphine	39
III. Analyses des données	40
1. Données de sommeil	40
A. Distribution des latences du sommeil paradoxal et caractéristiques liées au phénomène SOREMP	40
B. Effet de première nuit sur la latency du sommeil paradoxal	41
C. Variabilité individuelle des latences du sommeil paradoxal	42
D. Comparaison des déprimés psychotiques, non psychotiques et des sujets normaux	43
2. Test de freinage par la dexaméthasone	43
3. Tests à la clonidine et à l'apomorphine	43
4. Utilisation conjointe de la latency du sommeil paradoxal, du test de freinage par la dexaméthasone et des tests à la clonidine et à l'apomorphine	44

RESULTATS

I. Latence du sommeil paradoxal	47
1. Distribution de la latence du sommeil paradoxal	47
2. Caractéristiques cliniques et polysomnographiques liées aux périodes de sommeil paradoxal survenant au début du sommeil (SOREMPs)	50
3. Evolution de la latence du sommeil paradoxal de la première à la deuxième nuit	53
4. Caractéristiques cliniques et polysomnographiques de l'effet de première nuit	54
5. Variabilité de la latence du sommeil paradoxal au cours des 4 nuits d'enregistrement	59
6. Caractéristiques cliniques et polysomnographiques liées à la variabilité	60
7. Comparaison de la sensibilité diagnostique de différentes méthodes de sélection des données de la latence du sommeil paradoxal	64
8. Comparaison de la latence du sommeil paradoxal entre déprimés psychotiques, déprimés non psychotiques et sujets normaux	66
II. Test de freinage par la dexaméthasone	70
1. Cortisol total	70
2. Cortisol salivaire	72
3. Prélèvement au jour 3	77
III. Tests à la clonidine et à l'apomorphine	80
1. Test à la clonidine	80
2. Test à l'apomorphine	84
3. Relations entre les réponses après clonidine et apomorphine	89
IV. Tests conjoints	91
1. Latence du sommeil paradoxal	91
2. Test de freinage par la dexaméthasone	93
3. Test à la clonidine	93
4. Test à l'apomorphine	93
5. Relation entre les tests	93
V. Résumé des résultats	98

DISCUSSION

I.	<i>Latence du sommeil paradoxal</i>	100
1.	<i>Distribution de la latence du sommeil paradoxal</i>	101
2.	<i>Effet de première nuit sur la latence du sommeil paradoxal</i>	104
3.	<i>Variabilité individuelle de la latence du sommeil paradoxal</i>	107
II.	<i>Test de freinage par la dexaméthasone</i>	111
1.	<i>Cortisol total</i>	111
2.	<i>Cortisol salivaire</i>	113
3.	<i>Prélèvement au jour 3</i>	115
III.	<i>Tests à la clonidine et à l'apomorphine</i>	116
IV.	<i>Résultats conjoints</i>	121

CONCLUSIONS

125

BIBLIOGRAPHIE

128

ANNEXES

1.	<i>Définitions des abréviations et des termes spécifiques utilisés</i>	149
2.	<i>Définitions des principaux termes nosographiques de dépression utilisés</i>	152
3.	<i>Définitions des principaux paramètres de l'enregistrement polygraphique du sommeil</i>	156

Une partie des résultats de ce travail ont été publiés dans les articles suivants :

- ANSSEAU M., SCHEYVAERTS M., DOUMONT A., POIRRIER R., LEGROS J.J., & FRANCK G. - Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression test, clonidine, and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression : A pilot study. *Psychiatry Research*, 12, 261-272, 1984.
- 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. *Psychiatry Research*, 13, 203-211, 1984.
- 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. *Biological Psychiatry*, 19, 1651-1666, 1984.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., CERFONTAINE J.L., SULON J., DEMEY-PONSART E., & LEGROS J.J. - Diagnostic performance of the 34-hour dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, sous presse.
- ANSSEAU M., KUPFER D.J., REYNOLDS III C.F., & COBLE P.A. - "Paradoxical" shortening of REM latency during first night in major depressive disorder : Clinical and polysomnographic correlates. *Biological Psychiatry*, 1985, sous presse.
- 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. *Biological Psychiatry*, 1985, sous presse.
- ANSSEAU M., THASE M., KUPFER D.J., TASKA L., & REYNOLDS III C.F. - EEG sleep in age- and gender-matched older psychotic depressives, non-psychotic depressives, and controls, in W.P. Koella, E. Ruther, & H. Schulz (Eds.). *Sleep 84*, Fisher, Stuttgart, 1985, sous presse.

INTRODUCTION

I. POSITION DU PROBLEME

1. DIFFICULTE DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DES ETATS DEPRESSIFS

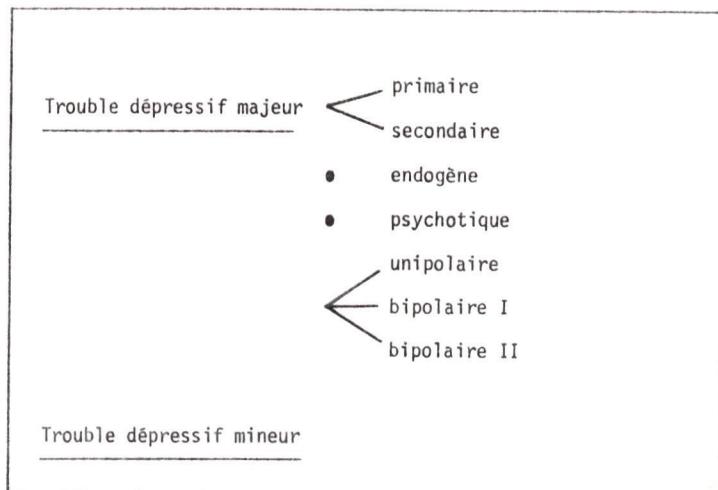
Le diagnostic des états dépressifs est particulièrement difficile et controversé. De nombreuses Ecoles ont développé des systèmes nosographiques souvent inconciliaires. Dans la psychiatrie française classique, la dépression est caractérisée par un "affaissement de l'humeur qui devient triste, associé à l'inhibition et à la douleur morale" (Ey et al., 1974) et séparée en endogène, réactionnelle et névrotique en fonction de l'absence ou de la présence d'évènements déclenchants ou d'une personnalité prédisposante (revue dans Pichot, 1978).

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" (Spitzer et al., 1983; Cosyns et al., 1983). Cherchant avant tout à favoriser la reproductibilité des diagnostics quels que soient le clinicien ou l'environnement culturel, le DSM-III définit chaque affection psychiatrique par la présence ou l'absence nécessaire d'un certain nombre de symptômes et par une durée minimum de la symptomatologie. En fait, des systèmes nosographiques basés sur des critères opérationnels avaient déjà été proposés par Feighner et al. (1972) et par Spitzer et al. (1978) (les "Research Diagnostic Criteria") dans le but d'uniformiser la procédure diagnostique utilisée pour la recherche en psychiatrie. Préalablement, l'Ecole de Newcastle avait défini des critères permettant de séparer déprimés endogènes et névrotiques et de prédire la réponse à l'électrochoc (Carney et al., 1965). Dans la suite de ce travail, à moins que cela ne soit précisé différemment, tous les termes nosographiques seront utilisés selon les définitions des "Critères de Diagnostic pour la Recherche en Psychiatrie" (les "Research Diagnostic Criteria" ou RDC), le système diagnostique international le plus utilisé dans la recherche en psychiatrie (Ansseau et al., 1982). Les principaux critères diagnostiques de ce système sont repris à l'Annexe 2 (extraite de Spitzer et al., 1980; adaptation française de Ansseau, 1985).

Pour ce qui concerne les états dépressifs, les RDC définissent le "Trouble dépressif majeur" sur base de la présence d'un nombre minimum de symptômes. En outre, tout patient qui remplit les critères de trouble dépressif majeur peut être classifié selon des sous-types non exclusifs (voir Annexe 2). Parmi les sous-types les plus importants, citons la dichotomie

primaire/secondaire (définie par l'absence ou la présence d'une autre affection psychiatrique antérieure au trouble dépressif), le sous-type endogène (défini par la présence obligatoire de certains symptômes généralement associés à une bonne réponse aux traitements somatiques de la dépression), le sous-type psychotique (défini par la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations) et enfin les dépressions bipolaire avec manie (bipolaire I) et bipolaire avec hypomanie (bipolaire II) correspondant à la présence d'épisodes maniaque/hypomaniaque dans les antécédents. Par opposition au trouble dépressif majeur, le trouble dépressif mineur est défini par la présence de deux symptômes parmi une liste de 16 (Tableau 1A).

TABLEAU 1A : SCHEMA DU DIAGNOSTIC DE DEPRESSION SELON LES RDC



Ces nouveaux systèmes diagnostiques (DSM-III et RDC essentiellement) ont certes accompli un grand pas en procurant un "langage commun" aux différents cliniciens. Ces définitions communes sont particulièrement importantes en recherche pour permettre :

- 1) la comparaison des résultats obtenus par divers groupes;
- 2) la reproductibilité des résultats par des investigateurs différents (Ansseau et al., 1982).

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

Ces questions sont particulièrement importantes dans le cadre des états dépressifs dans la mesure où la dépression est une maladie fréquente (selon des études récentes, un homme sur dix et une femme sur cinq parmi les habitants des pays industrialisés risquent de présenter un état dépressif majeur au cours de leur existence), grave (notamment par le risque suicidaire potentiel) mais essentiellement curable. Cependant, 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 (et laquelle), d'une approche médicamenteuse (et laquelle) ou nécessitent une combinaison de diverses méthodes thérapeutiques (et lesquelles). Les indications de l'électrochoc ou d'une hospitalisation psychiatrique sont aussi peu rigoureuses.

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 ce travail, 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.

2. LES BASES BIOCHIMIQUES DES ETATS DEPRESSIFS : DES HYPOTHESES CONTRADICTOIRES

L'hypothèse d'une base (ou de concomitants) biochimique dans les états dépressifs (ou dans certains d'entre eux) n'est guère nouvelle : le terme "mélancolie" provient de la théorie des humeurs d'Hippocrate qui y voyait la conséquence d'une "bile noire". Depuis lors, d'autres hypothèses (parfois fantaisistes) ont vu le jour. En 1957, la mise en évidence des propriétés antidépresseuses de l'imipramine (le premier antidépresseur tricyclique) par Kuhn et de l'iproniazide (le premier antidépresseur IMAO) par Kline apportait un argument de poids aux tenants d'une origine biochimique dans certaines formes de dépressions. La situation n'en devenait pas plus claire pour autant :

- 1) seulement 50 à 70 % des déprimés réagissent favorablement à l'action des antidépresseurs;
- 2) le mécanisme d'action des antidépresseurs est bien loin d'être totalement élucidé;
- 3) les fondements scientifiques pour utiliser l'un plutôt que l'autre antidépresseur font remarquablement défaut (alors que leur mécanisme d'action - supposé - est parfois extrêmement différent) (revue dans Zarifian et Loo, 1982).

De façon très simplifiée, la théorie actuelle du fondement biologique des états dépressifs suppose une diminution de la transmission synaptique cérébrale consécutive au déficit de l'un des deux neurotransmetteurs monoaminergiques : la sérotonine et la noradrénaline (revue dans Van Praag, 1980a, 1980b). Certains arguments suggèrent également le rôle d'un troisième neurotransmetteur, la dopamine (revue dans Willner, 1983a, 1983b, 1983c). Plus récemment, ce sont des modifications de "sensibilité" des récepteurs centraux de ces neurotransmetteurs qui ont été suggérées (revue dans Charney et al., 1981b). Enfin, une autre théorie implique primitivement une augmentation de la neurotransmission cholinergique (revue dans Janowsky, 1980). D'autres neurotransmetteurs ou neuromodulateurs (de nombreux peptides notamment) ont également été impliqués mais les arguments expérimentaux sur lesquels repose ces théories sont trop parcellaires pour être développés ici.

Un des arguments de base en faveur des hypothèses monoaminergiques de dépression est le fait que la réserpine, qui entraîne une déplétion en monoamines cérébrales, est capable d'induire des états dépressifs. Plus spécifiquement, les arguments en faveur de l'hypothèse sérotoninergique de la dépression peuvent être résumés de la façon suivante (Van Praag, 1980a).

1. Certaines études postmortem ont mis en évidence une diminution de la concentration de sérotonine ou d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA, le métabolite principal de la sérotonine) dans certaines régions du cerveau des déprimés, notamment dans certains noyaux du raphé.

2. Une partie des patients déprimés présentent une diminution des concentrations de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien et Asberg et al. (1976) ont d'ailleurs décrit une distribution bimodale de ces concentrations. Après probenecid (qui bloque le passage des métabolites acides du liquide céphalo-rachidien vers la circulation générale), certains déprimés présentent également une diminution de l'accumulation de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien.

3. Quelques résultats suggèrent une diminution de la concentration plasmatique du tryptophane libre (l'acide aminé précurseur de la sérotonine) par comparaison aux autres acides aminés neutres tels que la valine et l'(iso)leucine.

4. Enfin, le tryptophane ou le 5-hydroxy-tryptophane, les précurseurs de la sérotonine, pourraient être doués de propriétés antidépressives.

La théorie noradrénergique, quant à elle, est basée sur les arguments suivants (van Praag, 1980b).

1. Quelques études suggèrent une diminution des concentrations des métabolites de la noradrénaline (3-methoxy-4-hydroxyphénylglycol ou MHPG et acide vanillylmandélique ou VMA) dans le liquide céphalo-rachidien de certains déprimés ainsi qu'une diminution de l'excrétion urinaire de MHPG dont une partie serait en relation avec le métabolisme noradrénergique cérébral.

2. Certaines anomalies neuroendocriniennes mises en évidence chez les déprimés peuvent être interprétées dans le sens d'une anomalie noradrénergique : l'hypersécrétion de cortisol et le freinage diminué de sa sécrétion après dexaméthasone et la diminution de la réponse en hormone de croissance (GH) après certains stimuli tels que l'hypoglycémie insulinique ou la clonidine.

Quelques arguments suggèrent également un rôle possible pour la dopamine dans la pathogénie des états dépressifs (revue dans Van Praag, 1980b).

1. Une diminution de l'accumulation d'acide homo-vanillique dans le liquide céphalo-rachidien après probenecid a été mise en évidence chez une partie des déprimés.

2. Quelques résultats contradictoires ont suggéré un trouble endocrinien de la régulation de prolactine et de GH qui pourrait correspondre à une perturbation dopaminergique.

3. Des agonistes dopaminergiques, tels la L-DOPA ou la bromocriptine, ont démontré certaines propriétés antidépressives.

Enfin, certains auteurs ont postulé une hyperactivité cholinergique comme mécanisme pathogénique de la dépression, basée sur les arguments suivants (Janowsky, 1980).

1. Les cholinomimétiques, tels la physostigmine, présenteraient une activité antimaniaque et seraient capables d'induire des états dépressifs.

2. Certains résultats neuroendocriniens (après physostigmine, notamment) peuvent être interprétés dans le sens d'une hyperactivité cholinergique.

3. La plupart des antidépresseurs actifs en clinique possèdent des propriétés anticholinergiques.

Toutes ces hypothèses pathogéniques qui sont loin d'être validées ont cependant donné naissance à des applications pratiques destinées d'une part à en vérifier les bases théoriques et d'autre part à aider le clinicien.

3. UNE NOUVELLE APPROCHE DU DIAGNOSTIC DE DEPRESSION : 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 biologiques 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; en plus, ils pourraient permettre de juger de la réponse thérapeutique et du pronostic et d'arrêter le traitement lors de la guérison sans crainte de rechute. Classiquement, on distingue les "marqueurs structuraux" (les "trait-markers" des anglo-saxons), qui évaluent la susceptibilité génétique d'un individu pour

l'affection et restent perturbés en-dehors des épisodes pathologiques et les "marqueurs transitoires", concomitants de l'épisode pathologique (les "state-markers" des anglo-saxons). Les premiers pourraient permettre de détecter les individus "à risques", même avant l'existence de toute symptomatologie et orienter vers des mesures prophylactiques.

L'intérêt clinique d'un marqueur biologique se définit essentiellement au moyen de trois paramètres (Vecchio, 1966). La sensibilité (ou proportion de vrais positifs) indique la proportion d'individus appartenant à un sous-groupe défini (tel que la dépression majeure) présentant des résultats pathologiques. La spécificité (ou proportion de vrais négatifs) mesure la proportion d'individus appartenant à un groupe témoin (c'est-à-dire ne présentant pas l'affection définie, telle la dépression majeure) présentant des résultats normaux. Enfin, la valeur prédictive évalue la proportion de tous les tests positifs qui sont de vrais positifs, c'est-à-dire qui appartiennent au groupe défini, tel la dépression majeure.

De nombreux "marqueurs biologiques" des états dépressifs ont été proposés. Les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont essentiellement de quatre ordres : biochimique, neuroendocrinien, enzymatique et neurophysiologique (revue dans Dresse, 1982).

L'utilisation des principaux marqueurs biochimiques (tels le MHPG urinaire et le 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien) repose sur les fondements théoriques des hypothèses monoaminergiques de la dépression. Cependant, si des concentrations diminuées des métabolites monoaminergiques 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. De plus, de nombreux facteurs modifient les concentrations de ces métabolites, ce qui rend l'interprétation des résultats quasi impossible en-dehors de conditions méthodologiques extrêmement strictes. Citons notamment le rôle de l'âge, du sexe, du régime, de l'activité, du poids ... Les marqueurs enzymatiques (tels la monoamine oxydase plaquettaire ou la dopamine- β -hydroxylase plasmatique), basés également sur les hypothèses monoaminergiques de la dépression, n'ont pas donné de résultat convaincant.

Les marqueurs neuroendocriniens et neurophysiologiques paraissent nettement plus prometteurs. Parmi les tests neuroendocriniens, ce sont surtout les tests dynamiques qui ont apporté les résultats les plus encourageants. De façon simplifiée, ils peuvent être répartis en deux groupes : les tests non spécifiques (où le mécanisme responsable de l'anomalie de réponse observée est difficile à interpréter en termes de neurotransmetteurs) comme le test de freinage par la dexaméthasone ou le test au TRH. Les tests neuroendocriniens spécifiques étudient la réponse endocrinienne à un agent pharmacologique dont le mécanisme d'action est supposé connu (la L-DOPA, l'apomorphine, la clonidine ...) et pourraient donc être interprétés en termes de neurotransmission centrale.

Enfin, les marqueurs neurophysiologiques ont également donné lieu à des résultats encourageants. En-dehors de l'étude polygraphique du sommeil qui sera développée plus loin, l'étude de certains potentiels évoqués cérébraux a également fourni des résultats intéressants. Citons notamment la variation contingente négative où notre groupe a d'ailleurs pu mettre en évidence les corrélations avec des tests neuroendocriniens et avec la latence du sommeil paradoxal (Timsit-Berthier et al., 1983; Ansseau et al., 1985d).

4. BUT DE CE TRAVAIL

Jusqu'à présent, de nombreuses études concernant les marqueurs biologiques potentiels des états dépressifs ont été publiées. Cependant, pour la plupart, ce sont des études ponctuelles se focalisant sur un seul indice biologique sans étudier les relations avec d'autres perturbations biologiques. De plus, ces études laissent sans réponse bon nombre de problèmes méthodologiques.

Dans ce cadre, le but de notre travail était double. D'abord, de résoudre certains problèmes méthodologiques afin d'améliorer la standardisation et l'intérêt clinique de ces marqueurs biologiques. Ensuite, d'étudier simultanément plusieurs indices biologiques chez les mêmes patients dépressifs afin de comparer leur intérêt réciproque et d'étudier les conséquences théoriques et pratiques d'une approche plus globale des bases biologiques de la dépression.

Dans ce travail, nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'étude des deux paramètres les plus étudiés dans le cadre du diagnostic biologique des états dépressifs. Un paramètre de l'électroencéphalogramme de sommeil, la latence du sommeil paradoxal (S.P.) paraît significativement raccourcie chez les déprimés majeurs. Le test de freinage par la dexaméthasone a permis de mettre en évidence une hypersécrétion de cortisol chez les déprimés majeurs. A ces deux tests "classiques", nous avons associé deux tests neuroendocriniens dynamiques qui pourraient avoir l'intérêt d'un mécanisme plus spécifique : l'étude de la réponse en hormone de croissance (GH) après clonidine (un agoniste noradrénnergique) et apomorphine (un agoniste dopaminergique). Des résultats antérieurs visant à étudier également la réponse en GH à un agoniste sérotoninergique (le 5-hydroxytryptophane) s'étaient révélés négatifs (Ansseau et al., 1983b).

En ce qui concerne la latence du S.P., nous nous sommes particulièrement intéressés à trois questions qui nous semblaient importantes :

1) la distribution de la durée des latences du S.P. chez les déprimés et les caractéristiques cliniques des patients présentant une latence du S.P. très courte;

2) les modifications de la latence du S.P. dues à l'adaptation au laboratoire de sommeil;

3) la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours des nuits d'enregistrement consécutives avec ses implications pour la sélection des données de latence du S.P.

En ce qui concerne le test de freinage par la dexaméthasone, nous voulions non seulement en vérifier l'intérêt mais encore simplifier sa procédure en étudiant la possibilité de doser le cortisol salivaire et de réaliser un prélèvement matinal tardif.

En ce qui concerne les tests à la clonidine et à l'apomorphine, nous nous sommes essentiellement attachés à valider leur intérêt dans le cadre des états dépressifs.

Finalement, nous avons comparé la valeur diagnostique respective de ces 5 paramètres biologiques et évalué l'intérêt de leur association.

Dans cette présentation, nous nous sommes concentrés sur l'exposé de résultats obtenus au cours d'études transversales; nous poursuivons actuellement les études longitudinales également indispensables à une meilleure compréhension du difficile problème des états dépressifs.

En fin de compte, notre travail poursuit un double but, à la fois théorique et pratique.

Théorique, car il doit nous aider à mieux comprendre les mécanismes physiopathogéniques qui sous-tendent la maladie dépressive.

Pratique, car il doit mettre à la disposition du clinicien des outils diagnostiques et pronostiques plus faciles à manier et plus fidèles.

Dans le reste de l'introduction, nous passerons en revue la littérature concernant les paramètres biologiques que nous avons choisis et nous définirons plus précisément le choix des questions méthodologiques auxquelles nous nous attachons.

II. LA LATENCE DU S.P.

Le sommeil est un phénomène actif et non homogène. Grâce aux enregistrements polygraphiques (associant électroencéphalogramme, électromyogramme et électrooculogramme), deux grands types de sommeil qui se succèdent alternativement au cours de la nuit ont été identifiés : le sommeil lent (ou orthodoxe) et le sommeil paradoxal.

Le sommeil lent a pu être divisé en quatre stades de profondeur croissante : I, II, III, IV (Rechtschaffen et Kales, 1968). Le stade IV constitue donc le stade le plus profond; avec le stade III, il forme le sommeil à ondes lentes ou sommeil delta.

Le sommeil paradoxal (S.P.) se caractérise par un EEG proche de celui du stade I, une atonie musculaire complète, une activité autonome augmentée variable et des mouvements oculaires rapides. Un sujet éveillé en S.P. rapporte des rêves à charge émotionnelle, à la différence des éveils en sommeil lent.

Un adulte dort actuellement de 7 à 8 heures à chaque nuit : environ 50 % du temps en stade II, 25 % en REM, 20 % en stades III et IV et moins de 5 % en stade I. L'endormissement se fait toujours en sommeil lent et la première période de S.P. survient après environ 90 minutes. Le sommeil normal est habituellement composé de 4 à 6 cycles sommeil lent - S.P. En général, le sommeil lent tend à prédominer en début de nuit tandis que la durée des périodes de S.P. augmente au cours de la nuit.

La mauvaise qualité du sommeil chez les déprimés est une notion bien connue des cliniciens. L'insomnie est d'ailleurs reprise dans tous les systèmes de diagnostic symptomatique de dépression : l'échelle de Newcastle (Carney et al., 1965), les critères de Feighner (Feighner et al., 1972), les Research Diagnostic Criteria (Spitzer et al., 1978) et le DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). Grâce aux enregistrements polygraphiques (dont les principaux paramètres sont définis à l'annexe 3), les anomalies du sommeil des déprimés ont pu être précisées : augmentation de la latence du sommeil, 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 S.P. (ou densité oculomotrice) (revue dans Ansseau, 1982 et dans Kupfer et Thase, 1983). Dans le cadre de la recherche de marqueurs biologiques potentiels des états dépressifs, cette étude polygraphique du sommeil paraît un index riche en possibilités. C'est surtout la latence du S.P. qui paraît modifiée de façon spécifique dans les états dépressifs majeurs (Kupfer and 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. C'est surtout Kupfer et son Ecole qui ont développé l'étude de ce paramètre. Kupfer l'a d'ailleurs baptisé "marqueur psychobiologique" (Kupfer, 1976) :

- 1) la latence du S.P. est raccourcie dans pratiquement tous les états dépressifs majeurs, tant unipolaires que bipolaires;
- 2) ce raccourcissement a été mis en évidence aussi bien chez des déprimés hospitalisés que chez des déprimés ambulatoires (Chernik et Mendels, 1974; Coble et al., 1974; Coble et al., 1976; Akiskal et al., 1982; Reynolds III et al., 1982; Rush et al., 1982);
- 3) la durée de la latence du S.P. paraît inversément proportionnelle à la gravité de la dépression (Kupfer et Foster, 1972; Spiker et al., 1978). Cette relation établie chez des patients hospitalisés n'a cependant pas été retrouvée chez des patients ambulatoires (Akiskal et al., 1982; Rush et al., 1982);

- 4) ce paramètre paraît indépendant des traitements antérieurs (à condition que le sevrage médicamenteux ait été suffisant avant l'enregistrement) et des perturbations d'autres paramètres du sommeil (Kupfer et al., 1975);
- 5) il s'agit d'un phénomène persistant, présent jusqu'à l'amélioration thymique, que celle-ci soit spontanée ou secondaire au traitement (Kupfer et Foster, 1978).

Cependant, la spécificité de ce paramètre n'est pas uniformément admise. D'une part, la distinction originale de Kupfer (1976) entre dépression primaire (avec latence du S.P. raccourcie) et dépression secondaire (avec latence du S.P. normale) ne se retrouve plus lorsque les échantillons de patients sont appariés pour l'âge et la gravité de l'état dépressif, indiquant que ces deux facteurs jouent un rôle important dans la durée de la latence du S.P. (Thase et al., 1984).

D'autre part, une latence courte a également été décrite chez des schizo-affectifs (mais où les résultats des tests biologiques sont souvent très proches de ceux des déprimés majeurs) et même chez certains schizophrènes (Maggini et al., 1984; Benson et al., 1984). Cependant, cette anomalie pourrait être en relation avec une importante composante dépressive chez certains schizophrènes nécessitant le recours aux antidépresseurs tricycliques (Reich et al., 1975). De même, la latence raccourcie mise en évidence chez certains patients "borderline" (définis par le DSM-III) (Akiskal et al., 1981; McNamara et al., 1984) ou présentant un trouble obsessionnel-compulsif (Insel et al., 1982) pourrait être l'indice d'une symptomatologie dépressive associée.

Sur le plan biochimique, la sérotonine paraît être le neurotransmetteur le plus impliqué dans la genèse du sommeil lent. Pour le S.P., de nombreux arguments suggèrent un rôle central pour l'acétylcholine. Chez l'homme, ces arguments sont essentiellement basés sur des études pharmacologiques utilisant des agents bloqueurs de récepteurs cholinergiques, des inhibiteurs de la cholinestérase et des agonistes muscariniques (revue dans Gillin et Sitaram, 1984). Afin d'étudier plus spécifiquement ce mécanisme, Sitaram et al. (1980) ont mis au point une technique, appelée le test d'induction cholinergique du S.P., où le délai d'apparition de la deuxième période de S.P. est mesuré suite à l'injection d'arécoline (un agoniste muscarinique) 25 minutes après la première période de S.P. L'arécoline réduit la latence d'apparition de la deuxième période de S.P. mais, de façon intéressante, ce raccourcissement est nettement plus marqué

chez les déprimés que chez les sujets normaux. Cependant, il faut rester conscient que les mécanismes biochimiques du sommeil s'inscrivent dans les processus de régulation beaucoup plus complexes des états de veille et de sommeil, où de nombreux autres neurotransmetteurs ou peptides jouent un rôle déterminant (revue dans Gaillard, 1979 et dans Ansseau et Reynolds, 1985).

En fait, la latence du S.P. raccourcie chez les déprimés majeurs a été vérifiée par de nombreux investigateurs; de plus, une latence du S.P. raccourcie a été mise en évidence dans tous les sous-types cliniques de dépression majeure : primaire, secondaire, endogène, unipolaire, bipolaire, mélancolique (selon le DSM-III), vitale (selon la classification de Van Praag) et psychotique (revue dans Kupfer et Thase, 1983).

TABLEAU 1 B

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA LATENCE DU S.P. EN TANT QUE MARQUEUR BIOLOGIQUE DE LA DÉPRESSION

	HOSP.	AMB.	GROUPÉ DEFINI (n)	GROUPÉ CONTROLE (n)	n N ENR	DONNÉES UTILISÉES	VALLUR SEUIL DE LAT. S.P. (min.)	SENSIBILITÉ	SPECIFICITÉ	VP
Feinberg et al., 1982	+	+	DE (33)	non DE (28)	2	Moy N 1-2	< 35 + âge < 75	48 35	93 93	89 85
Rush et al., 1982	(+)	+	DE (32)	non DE (38)	2	Moy N 1-2	< 62	66	79	72
Akiskal et al., 1982		+	DP (49)	DS (19) autres troubles psych. (13) normaux (18)	> 2		< 70 lors de 2 N conséc.	62	88	90
Blumer et al., 1982		+	D + douleur (20)	—	1	N1	< 60	40	—	—
Kupfer et al., 1982	+	+	DM (108)	normaux (36) (Gillin et al., 1982)	2	Moy N 1-2	+ âge < 90	65	95	100
Berger et al., 1982	+		DE (20)	DN (19) non classés (6) normaux (9)	5	N 1, 3, 5	1N < 50	65	62	50
Reynolds et al., 1983	+	(+)	DM âgés (9)	déments (9)	2	Moy N 1-2	< 30	67	69	100
Swenden, in Kupfer et al., 1983	?	?	DE (20)	DN (3) normaux (10)	?	?	< 50	95	100	100
Ansseau et al., 1984	+		DE (12)	—	6	N 1-6 ou 3-6	1N < 50	67	—	—
Sendlewicz et al., 1984	+		DM (39)	normaux (9)	3	N 1-3	1N < 50	85	78	94

HOSP. = hospitalisés; AMB. = ambulatoires; DE = déprimés endogènes; DP = déprimés primaires; DS = déprimés secondaires; DN = déprimés névrotiques; DE = déprimés majeurs; N = nuit; VP = valeur prédictive

Ces hautes sensibilité et spécificité (voir définitions dans l'Annexe 1) de la latence du S.P. raccourcie pour les troubles dépressifs majeurs ont conduit certains investigateurs à tester son utilisation en tant que marqueur biologique de ces affections (Feinberg et al., 1982; Rush et al., 1982; Akiskal et al., 1982; Blumer et al., 1982; Berger et al., 1982; Kupfer et al., 1982; Reynolds et al., 1983; Ansseau et al., 1984; Mendlewicz et al., 1984). Les résultats de ces études ont été assez divergents, avec une sensibilité variant de 35 à 95 % et une spécificité, de 62 à 100 % (Tableau 1B). 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 S.P. pour l'évaluation des résultats diagnostiques. De plus, certains paramètres indépendants du diagnostic pourraient modifier la durée de la latence du S.P. : une influence de l'âge a déjà été démontrée (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982); le sexe pourrait également jouer un rôle. Enfin, l'effet de l'"adaptation" au laboratoire de sommeil sur la latence du S.P. chez les déprimés n'a jamais été spécifiquement étudié de même que la stabilité ou la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours de nuits d'enregistrement consécutives. Tous ces problèmes méthodologiques doivent encore être résolus afin de :

1. vérifier l'intérêt de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique des états dépressifs majeurs;
2. utiliser ce paramètre de façon optimale sur le plan clinique.

Parmi ces différents problèmes méthodologiques, nous nous sommes particulièrement intéressés à trois questions qui nous semblaient importantes :

- 1. la distribution de la durée des latences du S.P. chez les déprimés;
- 2. l'"effet de première nuit" sur la latence du S.P.;
- 3. la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours de nuits d'enregistrement successives et ses implications sur la sélection des données de latence du S.P. en vue de l'utilisation de ce paramètre comme marqueur biologique des états dépressifs.

1. DISTRIBUTION DES LATENCES DU S.P. CHEZ LES DEPRIMES MAJEURS

Récemment, Schulz et al. (1979) ont suggéré une distribution bimodale de la latence du S.P. chez les déprimés endogènes, avec des pics de fréquence juste après le début du sommeil (périodes de S.P. survenant au début du sommeil, "sleep onset REM periods" ou SOREMPs) et entre 40 et 60 minutes plus tard. Les résultats de cette étude, qui incluait 6 patients enregistrés pendant un total de 90 nuits ont été largement confirmés par une étude plus extensive de Coble et al. (1981) où 22 patients ont été enregistrés pendant un total de 737 nuits. Un SOREMP-10 (c'est-à-dire une latence du S.P. < 10 minutes) était présent pendant 18 % des nuits et un SOREMP-20 (c'est-à-dire une latence du S.P. < 20 minutes) pendant 22.5 % des nuits. De façon intéressante, le sous-groupe des déprimés psychotiques présentait le plus grand nombre de SOREMPs.

Schulz et Tetzlaff (1982) ont aussi étudié l'apparition des SOREMPs après une interruption délibérée du sommeil durant 10 minutes à 2 heures 30 du matin. Ils ont trouvé que les déprimés présentant un SOREMP-20 lors de l'endormissement normal se caractérisaient aussi par plus de SOREMP-20 après l'interruption du sommeil.

Le phénomène SOREMP a d'abord été utilisé en tant qu'indicateur de la narcolepsie (Montplaisir, 1976) où une distribution bimodale nette des latences du S.P. a également été mise en évidence. Les similitudes entre le sommeil des déprimés et des narcoleptiques ont conduit Reynolds et al. (1983) à évaluer de façon plus précise leur sommeil respectif. Cette étude a montré très clairement une incidence plus élevée de SOREMP-10 chez les narcoleptiques que chez les déprimés appariés pour l'âge (48 % vs 4 % des patients). Cependant, cette étude incluait des déprimés unipolaires non psychotiques ambulatoires, alors que les SOREMPs avaient été mis en évidence chez des patients hospitalisés, présentant probablement un état dépressif plus sévère avec parfois association de symptômes psychotiques.

On connaît peu de choses sur les caractéristiques cliniques des patients dépressifs présentant des SOREMPs. Coble et al. (1980) ont suggéré que la présence de SOREMPs prédisait généralement une réponse insuffisante au traitement par antidépresseurs tricycliques, avec la nécessité d'utiliser un traitement combiné (tricycliques + neuroleptiques). En accord avec cette hypothèse, Kupfer et al. (1983a) ont trouvé que les

déprimés psychotiques qui répondaient insuffisamment à l'amitriptyline ou au traitement combiné (et nécessitaient le recours à l'électrochoc) présentaient une latence du S.P. beaucoup plus courte que les patients qui répondaient aux traitements pharmacologiques. Schulz and Tetzlaff (1982) ont trouvé que leurs déprimés présentant des SOREMPs avaient un état dépressif plus sévère.

Ces dernières données confirment la corrélation négative rapportée préalablement entre la latence du S.P. et la gravité des symptômes dépressifs (Kupfer et Foster, 1972; Spiker et al., 1978). Alors que les déprimés graves peuvent présenter une latence du S.P. moyenne aussi courte que 10 minutes (Kupfer et Foster, 1975), des latences du S.P. extrêmement courtes semblent aussi particulièrement fréquentes chez les déprimés psychotiques (Kupfer et al., 1983a), une particularité déjà notée par Snyder (1972) qui remarquait qu'elle "était presque pathognomonique des déprimés psychotiques".

D'un autre côté, la latence du S.P. présente aussi une diminution marquée en fonction de l'âge chez les déprimés (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982), avec une valeur moyenne aussi basse que 23.9 minutes chez le groupe des patients hospitalisés âgés de 51 à 60 ans).

Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que les déprimés présentant le phénomène SOREMP pourraient différer des déprimés n'en présentant pas en étant plus âgés et/ou présentant une symptomatologie plus grave, des symptômes psychotiques et/ou une réponse insuffisante aux traitements antidépresseurs standards.

En vue de répondre à ces questions, l'étude actuelle avait pour but :

- 1) de confirmer ou d'infirmer les résultats antérieurs d'une distribution bimodale de la latence du S.P.;
- 2) d'évaluer les caractéristiques cliniques potentielles liées au phénomène SOREMP dans un large échantillon de patients déprimés hospitalisés. Nous voulions savoir, en fait, si ces patients représentaient un sous-groupe spécifique de déprimés sur le plan clinique ou thérapeutique.

2. EFFET DE PREMIERE NUIT SUR LA LATENCE DU S.P. CHEZ LES DÉPRIMÉS MAJEURS

De nombreux chercheurs ont décrit un "effet de première nuit", c'est-à-dire une influence de l'environnement et des conditions techniques du laboratoire de sommeil sur les données recueillies au cours de la première nuit chez les sujets normaux (Rechtschaffen et Verdone, 1964; Agnew et al., 1966; Mendels et Hawkins, 1967; Kales et al., 1967; Hartmann, 1968; Schmidt et Kaelbling, 1971; Karacan et al., 1972; Coble et al., 1974; Webb et Campbell, 1979; Brownman et Cartwright, 1980; Spiegel, 1981; Balestra et al., 1983; Rosadini et al., 1983). Cet "effet de première nuit" inclut généralement une latence du sommeil prolongée, moins de temps passé endormi, une diminution du sommeil delta et du S.P. et une augmentation du nombre d'éveils et de changements de stades. La donnée la plus constante cependant est une latence du S.P. plus longue durant la première nuit comparée aux nuits suivantes. L'effet de première nuit semble augmenter avec l'âge (Webb et Campbell, 1979); l'importance d'un "environnement confortable de type hôtel" et d'un "personnel amical et ouvert" afin de minimiser son influence a été soulignée (Coble et al., 1974; Brownman et Cartwright, 1980). Une étude récente, cependant, n'a pas mis en évidence de modifications significatives des paramètres de sommeil entre la première et la deuxième nuit chez 30 patients évalués pour impuissance sexuelle (Kader et Griffin, 1983), suggérant que l'effet de première nuit peut ne pas être général.

A la suite de Mendels et Hawkins (1967), Kupfer et al. (1974b) ont suggéré que le sommeil des patients déprimés hospitalisés serait moins perturbé durant les nuits d'adaptation que le sommeil des sujets normaux. Cette hypothèse a été confirmée et étendue par des études de Coble et al. (1976) et d'Akiskal et al. (1982) chez des patients ambulatoires, montrant que les déprimés primaires différaient nettement des déprimés secondaires par leur absence de modifications de la latence du S.P. liées à l'adaptation. Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus par Reynolds et al. (1982) : alors que 20 déprimés primaires hospitalisés ne présentaient pas d'effet de première nuit sur aucun paramètre du sommeil, 20 déprimés primaires ambulatoires appariés pour l'âge présentaient des signes d'adaptation au laboratoire, avec une plus grande quantité de S.P. et d'activité oculomotrice lors de la deuxième nuit que lors de la première nuit. La latence du S.P. des déprimés ambulatoires était également plus longue (mais pas significativement) lors de la première nuit que lors de la seconde nuit.

L'absence relative de modifications du sommeil liées à l'adaptation ne semble pas spécifique des troubles dépressifs (ou de certaines catégories de patients déprimés). Dix patients ambulatoires présentant un trouble anxieux généralisé ont montré une même stabilité de la durée de la latence du S.P. entre la première et la seconde nuit qu'un groupe comparable de déprimés ambulatoires (Reynolds et al., 1983b). De plus, les patients souffrant de troubles anxieux présentaient une stabilité plus grande des autres paramètres du sommeil au cours des deux premières nuits. De la même façon, 8 parmi 10 patients "borderline" (définis par le DSM-III) présentaient une latence du S.P. stable au cours des deux nuits d'enregistrement, mais la grande variabilité entre les sujets dans l'évolution de la latence du S.P. de la première à la seconde nuit suggérait la possibilité que les patients "borderline" puissent représenter un groupe hétérogène (McNamara et al., 1984).

Une étude préliminaire a suggéré que l'évolution de la latence du S.P. au cours des deux premières nuits d'enregistrement différait nettement selon le sous-groupe de déprimés : alors qu'un groupe de déprimés unipolaires non psychotiques présentait des valeurs très stables, les déprimés unipolaires psychotiques et bipolaires non psychotiques présentaient contrairement aux sujets normaux une augmentation "paradoxalement" de la latence du S.P. lors de la seconde nuit (Kupfer et al., 1974b).

En raison de cette diversité des données, le but de cette étude était de réévaluer l'"effet de première nuit" sur la latence du S.P. d'un large échantillon de patients déprimés hospitalisés et de déterminer les caractéristiques cliniques possibles liées à une évolution "attendue" de la latence du S.P. (prolongée au cours de la première nuit) par opposition à une évolution "paradoxalement" de la latence du S.P. (diminuée lors de la première nuit d'enregistrement). Il a été suggéré antérieurement que le sens de l'évolution "pourrait avoir des implications importantes dans l'évaluation diagnostique des patients déprimés" (Kupfer et al., 1974b).

3. VARIABILITE INDIVIDUELLE DE LA LATENCE DU S.P. CHEZ LES DEPRIMES MAJEURS

L'utilisation de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique presuppose qu'il s'agit d'un paramètre qui reste stable au cours des nuits consécutives d'enregistrement chez le même individu (à condition que son état psychologique reste semblable). En effet, quelle pourrait être la valeur diagnostique d'un paramètre qui oscillerait de façon anarchique selon les nuits d'enregistrement ? En fait, on connaît très peu de choses sur la variabilité (ou la stabilité) individuelle d'une nuit à l'autre de la latence du S.P., particulièrement chez les patients déprimés. Quelques études parcellaires ont suggéré une variabilité marquée de la latence du S.P. d'une nuit à l'autre chez les sujets normaux (Moses et al., 1972; Clausen et al., 1974; Spiegel, 1981) et Spiegel (1981) classait la latence du S.P. parmi les caractéristiques individuelles "instables" du sommeil. Cependant, aucune étude systématique de la variabilité individuelle d'une nuit à l'autre de la latence du S.P. chez les patients déprimés n'a été publiée jusqu'à présent.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques possibles liées à la variabilité de la latence du S.P., Kupfer (in Kupfer et al., 1983a, p. 51) suggérait que les patients déprimés qui présentent une latence du S.P. raccourcie de façon stable nuit après nuit sont ceux qui requièrent un traitement pharmacologique afin de parvenir à une rémission complète et sont vraisemblablement le groupe de patients qui répond le plus favorablement aux antidépresseurs tricycliques; par contre, les patients dont les latences du S.P. "oscillent" pourraient présenter une dépression atypique ou cyclothymique et nécessiter des traitements autres que des antidépresseurs tricycliques.

Enfin, un autre problème pour l'utilisation de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique des états dépressifs est l'influence de l'âge des patients. La latence du S.P. présente une diminution linéaire avec l'âge chez les sujets normaux (Gillin et al., 1981), un phénomène qui pourrait être plus prononcé chez les déprimés (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982). C'est pourquoi l'utilité diagnostique de la latence du S.P. pourrait être limitée si l'âge du sujet n'est pas connu (Gillin et al., 1981). Afin d'éliminer cette source d'erreur potentielle, Kupfer et al. (1982) ont proposé la "règle des nonantes", stipulant qu'une somme de l'âge et de la latence du S.P. d'un patient inférieure à 90 indique une latence du S.P. raccourcie, habituellement associée à un état dépressif majeur.

Dans ce contexte, notre étude poursuivait également les buts suivants :

- 1) étudier la variabilité de la latence du S.P. d'une nuit à l'autre dans un large échantillon de patients déprimés hospitalisés enregistrés pendant 4 nuits consécutives;
- 2) déterminer les caractéristiques cliniques ou polysomnographiques liées à la variabilité de la latence du S.P.;
- 3) comparer la sensibilité diagnostique de différentes méthodes de sélection des données de latence du S.P., en prenant ou non l'âge des patients en considération, ceci dans le but de définir la méthode présentant la plus grande sensibilité pour l'utilisation de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique de la dépression majeure et d'arriver à une standardisation de la méthodologie.

III. LE TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

1. GENERALITES

Sur le plan biologique, la dépression majeure pourrait être liée à un trouble fonctionnel du système limbique (Carroll, 1976). 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. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien a été le plus étudié. Diverses anomalies allant dans le sens d'un hyperfonctionnement surrénalien chez les déprimés ont été mises en évidence (revue dans Carroll et al., 1981a) :

- une augmentation de la concentration des 11-hydroxycorticostéroïdes et du cortisol plasmatiques;
- une augmentation de l'écrétion urinaire du cortisol, reflet de la fraction libre du cortisol plasmatique;
- une augmentation du cortisol dans le liquide céphalo-rachidien;
- 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 présentent 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 dexamethasone (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 DST "nocturne" a été proposé dans les années 60 comme diagnostic rapide de la maladie de Cushing (Pavlatos et al., 1965; Nugent et al., 1965; McHardy-Young et al., 1967) : le patient recevait une seule dose orale de dexaméthasone et le cortisol plasmatique était mesuré le lendemain matin à 08.00 h.

Cette version du DST a été appliquée aux déprimés endogènes par Carroll et al. (1968, 1970, 1972) et par Stokes (1972). De nombreux auteurs ont, depuis lors, appliqué le DST au diagnostic de dépression majeure, primaire ou endogène (revue dans Carroll, 1982a). La plupart des études ont confirmé qu'environ la moitié des déprimés majeurs, primaires ou endogènes présentaient un échappement anormalement précoce de la sécrétion de cortisol après administration de dexaméthasone. Carroll et al. (1981a) ont proposé de standardiser le test : administration orale d'1 mg de dexaméthasone à 23.00 h et mesure du cortisol plasmatique à 16.00 h (et si possible à 23.00 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. Cette valeur seuil a été établie en dosant le cortisol par compétition à la transcortine; une valeur seuil plus faible (4 µg/dl) pourrait être préférable lorsque le cortisol est dosé de façon radioimmunologique (Carroll et al. , 1982b).

S'il existe un accord général en ce qui concerne la sensibilité du DST pour le diagnostic de dépression majeure, primaire ou endogène, il n'en est pas de même pour la spécificité du test. Initialement décrite comme extrêmement élevée dans les études de Carroll (96 %) (revue dans Carroll et al., 1981a), elle a depuis lors souvent été trouvée inférieure et une proportion non négligeable de patients présentant un freinage insuffisant a été décrite dans certaines études chez des schizophrènes, des schizo-affectifs, des maniaques, des patients présentant un trouble obsessionnel-compulsif, des déments ou des personnalités de type "borderline" (selon le DSM-III) (revue dans Hirschfeld et al., 1983).

Ces divergences pourraient en partie être liées, non seulement au système diagnostique utilisé (et au choix du groupe étudié : déprimés majeurs, primaires ou endogènes), mais également à des paramètres relatifs aux patients (tels que l'âge, une perte de poids récente, la gravité de la dépression, la présence d'idées délirantes, le niveau de stress, la période de la maladie, l'histoire familiale ou la chronicité de la maladie), à l'investigateur (taille de l'échantillon, prévalence de la dépression dans l'échantillon étudié, connaissance du résultat biologique lors de la procédure diagnostique), de variables liées au DST lui-même (absence de contrôle de la prise de dexaméthasone, dose de dexaméthasone utilisée, biodisponibilité de la dexaméthasone, nombre d'échantillons prélevés, qualité du dosage, définition de la valeur seuil, fréquence des DST) ou de l'absence de contrôle des critères d'exclusion (tels que la prise de médicaments comme la diphénhydantoïne ou le phénobarbital) (revue dans Checkley et Rush, 1983).

Outre son apport diagnostique (particulièrement lorsque la symptomatologie n'est pas claire, comme dans la dépression masquée ou pour différencier la stupeur dépressive de la catatonie schizophrénique), diverses applications cliniques du DST ont déjà été proposées, mais restent controversées. Un DST anormal serait un indice prédictif d'une réponse favorable aux traitements somatiques de la dépression (Brown et al., 1979; Greden et al., 1981b). La répétition du test au cours de l'épisode dépressif permettrait de suivre les résultats du traitement; la normalisation du DST pourrait même précéder l'amélioration clinique (Greden et al., 1980; Holsboer et al., 1982). La persistance d'un test perturbé malgré une apparente rémission clinique serait de mauvais pronostic et prédirait une rechute précoce. Selon certains auteurs, un DST anormal pourrait également prédirer une meilleure réponse à certains antidépresseurs tricycliques plus spécifiques (noradrénergiques ou sérotoninergiques) mais les résultats sont extrêmement divergents. De même, il ne semble pas que la normalisation du DST puisse permettre l'arrêt de tout traitement médicamenteux, comme l'avait avancé Goldberg (1980a, 1980b). Enfin, Winokur et al. (1978) ont proposé 3 sous-types de dépression primaire en fonction de l'histoire familiale : la "dépression familiale pure" (avec uniquement des antécédents familiaux dépressifs), le "spectre dépressif" (avec des antécédents familiaux de sociopathie ou d'alcoolisme) et la "dépression sporadique" (sans antécédents psychiatriques familiaux). Les taux de DST anormaux nettement plus élevés dans la "dépression familiale pure" décrits par Schlessser et al. (1980) et Coryell et al. (1982) n'ont cependant pas été confirmés par les autres chercheurs (Fleming et al., 1982; Mendlewicz et al., 1982; Rudorfer et al., 1982).

Les neurotransmetteurs impliqués dans l'absence de freinage après dexaméthasone sont loin d'être déterminés et certains auteurs ont proposé des mécanismes cholinergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques ... En fait, les hypothèses noradrénergiques et sérotoninergiques sont étayées par bien peu d'arguments expérimentaux. La noradrénaline pourrait jouer un rôle au niveau des neurones inhibiteurs reliant le système limbique aux régions hypothalamiques responsables de la production du CRF (Steiner et Grahame-Smith, 1981). Quelques résultats préliminaires de Brown et al. (1980) suggéraient que les antidépresseurs agissant préférentiellement sur la noradrénaline (p.e., l'imipramine ou la désipramine) étaient plus efficaces chez les déprimés qui ne freinaient pas après DST que les antidépresseurs agissant préférentiellement sur la sérotonine (p.e., la clomipramine ou l'amitriptyline). Cependant, ces résultats ont été fortement contestés. Après amphétamine, qui stimule l'activité noradrénergique, les déprimés présentent une

diminution des concentrations de cortisol alors que les sujets normaux réagissent par une augmentation des concentrations de cortisol (Sachar et al., 1980). De même, la clonidine, un autre agoniste adrénnergique, inhibe la production de cortisol chez l'animal. Ces résultats pourraient suggérer un rôle pour les récepteurs noradrénnergiques dans le contrôle de la production du CRF (Steiner et Grahame-Smith, 1980).

La sérotonine pourrait présenter une double action en étant impliquée à la fois dans les neurones stimulant la production de CRF et dans la sensibilisation de l'hypothalamus au rétro-contrôle par le cortisol (Nuller et Ostroumova, 1981). Ce dernier mécanisme pourrait jouer lorsque le tryptophane (un précurseur de la sérotonine) est administré à des déprimés ne freinant pas : ces patients présentent une réduction des concentrations de cortisol après DST mais, malgré la normalisation du test, seulement 50 % des sujets s'améliorent cliniquement.

Cependant, l'hypothèse la plus étayée expérimentalement suppose un mécanisme cholinergique (Carroll et al., 1980; Doerr et Berger, 1983). L'acétylcholine pourrait agir sur les neurones stimulant la production du CRF. Chez l'individu normal, l'administration de physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, provoque une absence de freinage après DST. Cet effet est bloqué par l'administration d'atropine, mais pas par celle de méthylatropine, suggérant qu'un mécanisme cholinergique muscarinique central pourrait être responsable de l'échappement précoce après DST.

Enfin, notre groupe a récemment proposé une autre hypothèse expliquant l'absence de freinage suffisant chez certains déprimés par un excès de production de vasopressine. En effet, nous avons mis en évidence des corrélations significatives entre les concentrations de cortisol et d'hormones neuropituitaires (neurophysines I ou vasopressine) chez les patients qui ne freinaient pas après DST (Legros et al., 1982, 1983). Cette hypothèse est en accord avec les résultats chez l'animal et chez l'homme montrant que la vasopressine possède un effet stimulant de type CRF sur la production d'ACTH (Turkelson et al., 1982; Gillies et al., 1982). Ainsi, la production d'ACTH pourrait dépendre à la fois d'une stimulation d'origine hypothalamique par l'intermédiaire du CRF (qui pourrait être inhibé par la dexaméthasone) et d'une stimulation d'origine neuropituitaire par l'intermédiaire de la vasopressine (qui ne serait pas inhibée par la dexaméthasone) (Legros et al., 1983). En fait, les hypothèses cholinergiques et neuropituitaires de l'absence de freinage après DST ne sont pas incompatibles : des mécanismes cholinergiques

sont impliqués dans le contrôle de la sécrétion de vasopressine (Pickford, 1947; Olsson, 1970; Bhargava et al., 1972) de sorte que des concentrations plus élevées d'hormones neuropituitaires pourraient être le reflet d'une activité cholinergique augmentée.

Le but premier de notre étude était de vérifier l'intérêt du DST pour la confirmation du diagnostic de dépression majeure ou endogène; ensuite de tenter d'en simplifier l'utilisation.

2. SIMPLIFICATION DE LA PROCEDURE DU DST : DOSAGE DU CORTISOL SALIVAIRES ET PRELEVEMENT AU JOUR 3

L'intérêt diagnostique potentiel du DST a conduit à rechercher diverses méthodes pour simplifier sa procédure, afin notamment de l'appliquer plus facilement aux patients ambulatoires, chez qui les prélèvements de 16.00 h (et a fortiori de 23.00 h) sont souvent difficiles à réaliser.

Nous avions préalablement suggéré que le dosage du cortisol plasmatique libre (non lié aux protéines), la fraction biologiquement active du cortisol pouvait aussi être utilisée comme un index d'absence de freinage après DST, avec une valeur-seuil de 0.10 ou 0.15 µg/dl, en fonction des niveaux de sensibilité et de spécificité désirés (Ansseau et al., 1982a). L'utilisation de telles valeurs seuils permettait une sensibilité équivalente, voire meilleure (54-66 %) que celle du cortisol total (54 %), sans diminution de spécificité (81 %). Le cortisol salivaire, qui est en relation directe avec le cortisol libre plasmatique (Katz et Shannon, 1969), est très sensible à la stimulation exogène par l'ACTH ou à l'inhibition par la dexaméthasone (Walker et al., 1978; Stahl et Dörner, 1982). Comparé à la prise de sang, le prélèvement de salive est plus pratique et n'induit pas de réaction de stress. Comme les concentrations de cortisol dans la sécrétion parotidienne et dans la salive complète sont équivalentes (Walker et al., 1978), les dosages peuvent être réalisés à partir de salive mélangée qui est facilement prélevée. Des résultats préliminaires de Poland et Rubin (1982) ont montré que 6 sujets qui ne freinaient pas leur cortisol après DST présentaient aussi des concentrations de cortisol salivaire significativement plus élevées que les patients qui le freinaient.

D'autre part, Goldberg (1980a, 1980b) a utilisé une procédure modifiée du DST afin de déterminer la possibilité d'arrêter le traitement antidépressif : après prise orale d'un mg de dexaméthasone à 23.00 h au jour 1, le cortisol plasmatique était mesuré à 09.00 h au jour 3 (34 heures après la prise de dexaméthasone). Cependant, d'autres études chez des sujets

normaux (Tourigny-Rivard et al., 1981) et chez des déprimés majeurs (Faber, 1983) ont suggéré que les concentrations de cortisol prélevés à 08.00 h au jour 3 ne différaient pas significativement des taux de base.

Le but de notre étude était donc double :

1) évaluer l'utilisation possible du cortisol salivaire dans le DST pour la confirmation du diagnostic de dépression endogène, déterminer la meilleure valeur seuil et comparer les résultats diagnostiques obtenus avec ceux du cortisol plasmatique total et libre chez les mêmes patients.

2) vérifier la possibilité d'utiliser un prélèvement matinal (08.00 h) au jour 3 dans le DST en comparant les performances diagnostiques obtenues avec celles de l'horaire classique (16.00 h au jour 2).

Ces deux modifications méthodologiques pourraient concourir à simplifier la réalisation du DST, particulièrement chez les patients ambulatoires où le recueil de salive (remplaçant le prélèvement sanguin) ou le prélèvement sanguin matinal (remplaçant le prélèvement de l'après-midi) sont nettement plus faciles.

IV. LES TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Le DST 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 inhibée par la noradrénaline (par l'intermédiaire des récepteurs bêta) et le GABA (revue dans Checkley, 1980). La réponse en GH à divers agents pharmacologiques a été étudiée pour mettre en évidence une perturbation possible de l'activité de ces neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine et dopamine principalement) dans les états dépressifs : l'amphétamine, la clonidine, la désipramine, la L-DOPA, l'apomorphine, la carbidopa, le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane ont notamment été utilisés (revue dans Checkley, 1980).

En ce qui concerne les récepteurs noradrénergiques, la plupart des études, bien qu'elles aient utilisé des agents pharmacologiques dont le mécanisme d'action est peu spécifique tels que l'amphétamine, la L-DOPA (qui serait à la fois dopaminergique et noradrénergique), l'hypoglycémie insulinique et la désipramine, convergent pour suggérer une réponse en GH diminuée chez les déprimés majeurs. Le fait que, chez l'animal, les réponses en GH à ces agents pharmacologiques sont bloquées par des antagonistes alpha-adrénergiques relativement spécifiques, suggère que ce serait effectivement la réponse des récepteurs alpha-adrénergiques qui serait réduite dans les états dépressifs (revue dans Siever et Uhde, 1984).

Par rapport aux agents pharmacologiques précédemment utilisés, la clonidine présente des propriétés agonistes alpha-adrénergiques relativement plus spécifiques responsables d'une stimulation de la sécrétion de GH (Imura et al., 1971; Lal et al., 1975; Lancranjan et Marbach, 1977). Cette réponse en GH semble diminuée chez les déprimés majeurs (Matussek et al., 1980; Checkley et al., 1981; Siever et al., 1982; Charney et al., 1982; Siever and Uhde, 1984), allant également dans le sens d'une perturbation des récepteurs alpha-adrénergiques dans les états dépressifs.

Des arguments de plus en plus nombreux tendent également à impliquer la dopamine dans la pathophysiologie de la dépression. L'étude des concentrations d'acide homovanillique, le métabolite principal de la dopamine, dans le liquide céphalo-rachidien, suggère une diminution du turn-over de la dopamine chez les déprimés majeurs (revue dans Post et al., 1980). Les agents agonistes dopaminergiques tels que la L-DOPA, l'amphétamine, le piribedil et la bromocriptine améliorent la symptomatologie dépressive, particulièrement le ralentissement psychomoteur (revue dans Willner, 1983c). De plus, certains antidépresseurs récents, tels la nomifensine, inhibent préférentiellement le recaptage de la dopamine.

Les agents dopaminergiques, tels la L-DOPA ou l'apomorphine, stimulent la sécrétion de GH et inhibent la libération de prolactine. L'étude de ces réponses neuroendocrinienne pourrait donc constituer une évaluation utile de l'état fonctionnel des récepteurs dopaminergiques chez les déprimés. La plupart des études n'ont cependant pas pu mettre en évidence de modifications des réponses neuroendocrinienne aux agonistes dopaminergiques chez les déprimés majeurs (Sachar et al., 1975; Gold et al., 1976; Mendlewicz et al., 1977; Casper et al., 1977; Maany et al., 1979; Linkowski et al., 1983; Jimerson et al., 1984). Il faut cependant relever que la plupart de ces études ont utilisé la L-DOPA, un agoniste peu puissant et peu spécifique. De plus, la plupart de ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les échantillons de déprimés et de sujets témoins différaient en ce qui concerne l'âge, le sexe et le status endocrinien chez la femme, des facteurs qui modifient la réactivité aux agonistes dopaminergiques (Perez-Lopez and Robyn, 1974; Ettigi et al., 1975). En comparaison avec la L-DOPA, l'apomorphine apparaît un agoniste dopaminergique nettement plus spécifique et plus puissant.

Dans cette optique, le but de notre étude était de comparer la réponse en GH après stimulation par clonidine et par apomorphine entre des échantillons de déprimés majeurs et de déprimés mineurs appariés pour l'âge et le sexe. Nous voulions vérifier si la dépression majeure s'accompagnait d'anomalies des récepteurs alpha-adrénergiques ou dopaminergiques et dans quelle mesure ces deux types d'anomalies présentaient une corrélation.

V. UTILISATION CONJOINTE DE LA LATENCE DU S.P., DU TEST A LA DEXAMETHASONE ET DES TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Depuis une dizaine d'années, les deux marqueurs biologiques potentiels de la dépression majeure que sont la latency du S.P. et le DST ont suscité un intérêt grandissant. Plus récemment, une réponse diminuée en GH après clonidine et après apomorphine a été mise en évidence chez les déprimés majeurs.

Il est probable que ces marqueurs biologiques potentiels dont les mécanismes semblent très différents n'identifient pas la même population de patients déprimés, comme le suggèrent de récentes études utilisant conjointement la latency du S.P. et le DST (Berger et al., 1982; Blumer et al., 1982; Feinberg, 1982; Rush et al., 1982; Mendlewicz et al., 1984). Il pourrait cependant être particulièrement utile de définir, grâce à ces paramètres biologiques, des patterns d'anomalies biochimiques qui permettraient de classer les déprimés dans des sous-groupes homogènes et d'orienter vers un traitement plus spécifique.

- Dans cette optique, le but de notre étude était triple :
- 1) comparer la sensibilité de la latency du S.P. pour le diagnostic de dépression majeure avec celle de trois marqueurs neuroendocriniens : DST, test à la clonidine et test à l'apomorphine;
 - 2) évaluer si ces marqueurs biologiques identifiaient les mêmes patients;
 - 3) estimer la sensibilité de leur utilisation conjointe.

VI. RESUME DES BUTS DE NOTRE TRAVAIL

Après avoir décrit les difficultés du diagnostic de dépression et les fondements essentiellement empiriques de son traitement, nous avons montré de quelle manière les "marqueurs biologiques" pourraient aider le clinicien dans son diagnostic et dans le choix d'un traitement efficace.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes tout d'abord intéressés aux deux paramètres biologiques les plus étudiés chez les déprimés : la latence du S.P. (raccourcie chez les déprimés) et le test de freinage par la dexaméthasone (où les déprimés présentent un échappement anormalement précoce).

En ce qui concerne la latence du S.P., le but de notre travail était de définir de façon rigoureuse et sur un large échantillon de patients les conditions méthodologiques nécessaires à son utilisation optimale. Spécifiquement, nous avons étudié la distribution des latences du S.P. avec les caractéristiques cliniques liées aux latences très courtes, l'influence de l'adaptation au laboratoire de sommeil sur la latence du S.P. avec les corollaires cliniques liés au sens de cette évolution et enfin la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours de nuits d'enregistrement consécutives avec des caractéristiques cliniques liées à la variabilité. Le but ultime de cette étude était de définir la meilleure méthode de sélection des données de latence du S.P. en tant que marqueur biologique des états dépressifs, c'est-à-dire de standardiser une méthodologie qui jusqu'à présent variait selon les investigateurs (rendant ainsi impossible la comparaison des résultats).

En ce qui concerne le DST, le but de notre étude était tout d'abord d'en vérifier l'intérêt diagnostique. Ensuite, nous désirions contribuer à simplifier sa procédure par l'utilisation des dosages salivaires de cortisol ou d'un prélèvement matinal tardif. Ces deux modifications méthodologiques avaient pour but de rendre le DST plus facile à réaliser chez des patients ambulatoires.

Nous avons décrit les bases scientifiques de l'utilisation de deux tests neuroendocriniens dynamiques spécifiques, les tests à la clonidine et à l'apomorphine. Pour ces deux tests, le but de notre étude était de valider leur intérêt dans le cadre des marqueurs biologiques de la dépression et de vérifier les relations entre les deux tests. Pour que les résultats soient pleinement interprétables, nous avons tenu à appairer les échantillons pour l'âge et le sexe.

Finalement, un des buts de notre étude était de comparer l'intérêt respectif de ces cinq paramètres biologiques réalisés chez les mêmes patients.

SUJETS ET METHODES

I. SUJETS

Une des plus grandes difficultés dans la recherche en psychiatrie biologique est la sélection d'une population homogène. De plus, la plupart des médicaments psychotropes peuvent interférer avec l'évaluation des paramètres biologiques.

Pour résoudre ces problèmes, d'une part nous avons utilisé les critères diagnostiques internationaux destinés à la recherche psychiatrique (les "Research Diagnostic Criteria") qui ont l'avantage d'être particulièrement restrictifs et de permettre de classifier les troubles dépressifs majeurs en différents sous-types non exclusifs (cf. Introduction, p. 1 et Annexe 2). D'autre part, toutes les évaluations biologiques ont été réalisées alors que les patients ne prenaient aucun traitement médicamenteux depuis au moins 2 semaines.

Les données de notre étude ont été collectées à 2 endroits. L'essentiel des études de sommeil ont été réalisées chez des patients hospitalisés à l'Université de Pittsburgh (USA) tandis que les évaluations neuroendocriniennes ont été réalisées chez des patients hospitalisés à l'Université de Liège. Cependant, un petit groupe de patients hospitalisés à Liège a eu à la fois étude du sommeil et tests neuroendocrinien.

Toutes ces études ont inclus des patients répondant aux critères de dépression majeure des "Research Diagnostic Criteria". De plus, les patients devaient présenter un score minimum de 15 aux 17 premiers items de l'échelle de dépression de Hamilton. Enfin, tout patient présentant des problèmes médicaux mis en évidence par l'examen clinique, les tests biologiques, l'ECG, la radiographie du thorax et l'EEG ainsi que tout autre examen indiqué par l'anamnèse ou l'examen clinique était exclu de l'étude.

Au total, notre étude a porté sur 204 déprimés majeurs et 76 sujets contrôles.

Pour notre étude de sommeil, nonante-deux déprimés majeurs ont été enregistrés à Pittsburgh. Ces patients ont été traités de façon standardisée et classés en répondeurs ou non répondeurs en fonction de leur évolution clinique (cf. p. 33). De plus, une autre étude, également réalisée à Pittsburgh, a inclus un autre groupe de 42 sujets composés de 14 déprimés majeurs psychotiques, 14 déprimés majeurs non psychotiques et 14 sujets normaux appariés pour l'âge et le sexe enregistrés durant 2 nuits consécutives.

L'étude de sensibilité du test de freinage par la dexaméthasone a été réalisé chez 36 déprimés majeurs hospitalisés à Liège. Parmi ceux-ci, un groupe de 15 patients a eu également des prélèvements salivaires et un autre groupe de 14 patients un prélèvement matinal tardif. Les groupes de comparaison comprenaient 21 déprimés mineurs pour l'étude de base et des groupes hétérogènes de respectivement 11 et 17 patients psychiatriques pour l'étude du cortisol salivaire et le prélèvement matinal tardif.

Les tests à la clonidine et à l'apomorphine ont été réalisés chez 15 déprimés majeurs comparés à 15 déprimés mineurs appariés pour l'âge et le sexe.

Enfin, un groupe de 12 déprimés majeurs hospitalisés à Liège a eu à la fois enregistrements de sommeil, DST, test à la clonidine et test à l'apomorphine. Ces patients étaient différents des patients inclus dans les autres études neuroendocrinianennes.

Dans le reste de cette partie de notre travail, nous envisagerons plus précisément les caractéristiques des échantillons de patients inclus dans ces diverses études. Ensuite, nous développerons les diverses techniques neurophysiologiques et neuroendocrinianennes utilisées. Enfin, nous présenterons la manière dont les différentes données ont été analysées.

1. SUJETS INCLUS DANS LES ETUDES DE SOMMEIL

Nonante-deux patients hospitalisés à l'Unité de Recherche Clinique de "Western Psychiatric Institute and Clinic" (Pittsburgh, USA) ont été inclus dans l'étude : 31 hommes et 62 femmes d'un âge compris entre 18 et 69 ans (âge moyen = 36.5 ± 12.6). Ces patients représentaient des admissions consécutives qui remplissaient les "Research Diagnostic Criteria" (RDC) de "trouble dépressif majeur" (Spitzer et al., 1978). Lors de l'admission, en plus d'un entretien clinique et d'un examen physique, toute information complémentaire était obtenue à partir de la famille des patients et des dossiers des précédentes hospitalisations. Au cours d'une période de sevrage de deux semaines (minimum), les patients ont subi un bilan biologique standard (incluant bilan hématologique, ions, tests hépatiques, tests thyroïdiens et analyses urinaires), un ECG, un EEG ainsi que tout autre examen indiqué par l'anamnèse ou l'examen clinique.

Après la période de sevrage, le "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia", version longitudinale (SADS-L) (Spitzer and Endicott, 1977) a été rempli sur base de toute l'information disponible obtenue lors de l'entretien initial, des dossiers antérieurs, des informations recueillies auprès des proches, de l'observation dans l'Unité de Recherche Clinique et d'un second entretien avec le patient. Cet entretien standardisé permet de recueillir l'information nécessaire pour remplir les critères RDC. Les différentes caractéristiques de l'échantillon en fonction des sous-types RDC de dépression majeure sont présentés dans le Tableau 4. Si la gravité de l'état dépressif restait suffisamment importante à la fin de la période de sevrage (un score minimum de 30 aux 17 premiers items de l'échelle de dépression de Hamilton, utilisant la somme de deux évaluateurs), les patients étaient inclus dans le protocole d'étude.

Le protocole consistait en quatre nuits consécutives d'enregistrement polygraphique. Les patients étaient alors traités par antidépresseurs tricycliques : soit amitriptyline ($n = 73$) ou nortriptyline ($n = 19$) en double insu pendant quatre semaines, avec une posologie de nortriptyline égale à la moitié de celle d'amitriptyline. Les patients recevaient 4 gelules identiques au cours de l'étude, les 5 premiers jours représentant une période placebo. Puis ils recevaient, de façon graduelle, 50/25 mg d'amitriptyline/nortriptyline le soir pendant 2 jours, 100/50 mg par jour (50/25 mg à 17 et 21 heures) au cours des 3 jours suivants, 150/75 mg par jour (50/25 mg à 13, 17 et 21 heures) pendant 4 jours et finalement 200/100 mg par jour (50/25 mg quatre fois par jour) pendant 19 jours. L'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton, 1960), la "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS) (Overall et Gorham, 1962), les échelles de Raskin (Raskin et al., 1970) et de Beck (Beck et al., 1961) étaient remplies chaque semaine pendant l'étude. Les patients étaient répartis en :

- répondeurs au traitement ($n = 57$) si leur note finale à l'échelle de Hamilton (somme de 2 évaluateurs) était inférieure ou égale à 19 et si la diminution par rapport à la note de départ était d'au moins 50 %;
- non-répondeurs ($n = 25$) si leur note finale à l'échelle de Hamilton était supérieure ou égale à 20 et la diminution par rapport à la note de départ de 40 % ou moins;
- répondeurs "indéterminés" ($n = 10$) dans les autres cas.

Dans la mesure où notre échantillon ne comprenait pas un nombre suffisant de déprimés psychotiques ($n = 6$) pour tester valablement l'hypothèse d'une association entre dépression psychotique et présence de SOREMPs ou d'une évolution "paradoxalement" de la latence du S.P. entre la première et la

deuxième nuit d'enregistrement, nous avons effectué une étude complémentaire comparant déprimés psychotiques, déprimés non psychotiques et sujets normaux. Dans la mesure où l'âge et le sexe ont une influence sur la latence du S.P. (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982; Ansseau et al., 1985b), nous avons apparié pour l'âge (dans les 3 ans) et le sexe 14 déprimés majeurs psychotiques (définis par les RDC), 14 déprimés majeurs non psychotiques et 14 sujets normaux. Chaque groupe était composé de 2 hommes et 12 femmes avec une fourchette d'âge respectivement de 52 à 72 ans, 53 à 72 ans et 55 à 72 ans et une moyenne d'âge (\pm SD) respectivement de 61.1 (\pm 5.7), 62.0 (\pm 5.7) et 62.6 (\pm 4.9). La note moyenne (\pm SD) à l'échelle de Hamilton était significativement plus élevée chez les déprimés psychotiques comparés aux déprimés non psychotiques (26.3 \pm 6.2 vs 21.1 \pm 6.5, $T = 2.1$, $p < .05$). Les caractéristiques individuelles de l'échantillon sont représentées dans le Tableau 2A. Chaque sujet a été enregistré durant 2 nuits consécutives après une période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines.

TABLEAU 2 A

ECHANTILLONS APPARIES DE DEPRIMES PSYCHOTIQUES, NON PSYCHOTIQUES ET DE
SUJETS NORMAUX

	DEPRIMES PSYCHOTIQUES	DEPRIMES NON PSYCHOTIQUES	SUJETS NORMAUX
1	F, 52	F, 53	F, 55
2	F, 54	F, 54	F, 55
3	F, 54	F, 55	F, 58
4	F, 58	F, 58	F, 58
5	F, 59	F, 60	F, 62
6	F, 60	F, 61	F, 62
7	F, 61	F, 61	F, 63
8	M, 62	M, 65	M, 63
9	F, 62	F, 63	F, 64
10	M, 63	M, 66	M, 63
11	F, 64	F, 65	F, 65
12	F, 66	F, 66	F, 67
13	F, 69	F, 69	F, 69
14	F, 72	F, 72	F, 72
Sexes	2 M, 12 F	2 M, 12 F	2 M, 12 F
Age moyen (SD)	61.1 (5.7)	62 (5.7)	62.6 (4.9)

Enfin, 12 sujets ont été inclus dans des études de sommeil à l'Université de Liège, dans le cadre de l'étude comparative avec les autres tests neuroendocriniens. Ces patients, récemment hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège, remplissaient les critères de trouble dépressif majeur de type endogène et avaient un score d'au moins 6 à l'échelle d'endogénéité de Newcastle et d'au moins 20 à l'échelle de dépression de Hamilton à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines.

L'échantillon incluait 9 hommes et 3 femmes, d'un âge compris entre 28 et 61 ans (âge moyen = 48.7 ± 11.6). Les patients se répartissaient en 8 déprimés primaires (d'un âge compris entre 39 et 61 ans; âge moyen = 54.2 ± 7.7) et 4 déprimés secondaires (d'un âge compris entre 28 et 53 ans; âge moyen = 37.7 ± 10.7). Les diagnostics individuels, le sexe et l'âge sont repris dans le Tableau 9. Deux patients étaient bipolaires I et un troisième était psychotique. Les patients étaient indemnes d'affection médicale et ne recevaient pas de traitement médicamenteux depuis au moins 2 semaines au moment de l'étude.

Les sujets passaient 6 nuits consécutives dans le laboratoire de sommeil. Pour les 5 premiers patients, les 2 premières nuits (considérées comme nuits d'habituation) n'ont pas été enregistrées; par contre, pour tous les patients ultérieurs, toutes les nuits ont été enregistrées et analysées. Après les enregistrements de sommeil, ces patients ont également subi test à la clonidine, test à l'apomorphine et DST (dans cet ordre), avec au moins 3 jours d'intervalle entre chaque test. Cependant, nous ne décrirons pas à nouveau cet échantillon dans la partie de ce chapitre consacrée aux tests neuroendocriniens.

2. SUJETS INCLUS DANS LE TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

A. Performances diagnostiques du DST

Cinquante-sept patients déprimés consécutivement hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège ont été inclus dans l'étude. L'échantillon comportait 36 déprimés majeurs, d'un âge compris entre 37 et 73 ans (âge moyen = 50.9 ± 11.1). Ces patients se répartissaient en 32 déprimés primaires et 4 déprimés secondaires; parmi eux, 26 remplissaient les critères de dépression endogène. L'échantillon incluait aussi 21 déprimés mineurs, d'un âge compris entre 16 et 58 ans (âge moyen = 36.7 ± 11.8). Les patients étaient indemnes d'affection médicale mise en évidence par l'anamnèse, l'examen clinique, l'ECG, l'EEG, la radiographie du thorax et les tests biologiques standards. Ils ne recevaient pas de traitement médicamenteux depuis au moins deux semaines au moment de l'étude. Parmi ces déprimés majeurs, 15 ont aussi eu des prélèvements salivaires et 14 un prélèvement au jour 3.

B. Cortisol salivaire

L'étude a été réalisée chez 26 patients hospitalisés consécutivement à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège. L'échantillon (12 hommes et 3 femmes d'un âge compris entre 18 et 66 ans; âge moyen = 44.1 ± 12.8) était composé de 15 déprimés majeurs primaires qui remplissaient les critères de dépression endogène et avaient une note d'au moins 20 à l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton, 1960). Le groupe de comparaison ($n = 11$) comprenait 2 déprimés primaires non endogènes, 3 patients souffrant de trouble dépressif mineur, 2 maniaques, 1 patient souffrant de trouble anxieux avec crises d'angoisse et 3 schizophrènes (7 hommes et 4 femmes d'un âge compris entre 27 et 63 ans; âge moyen = 39.9 ± 11.3). Les diagnostics individuels, le sexe et l'âge sont repris dans le Tableau 6. Deux patients étaient bipolaires I, aucun n'était psychotique. Les patients étaient indemnes d'affection médicale et ne prenaient pas de traitement médicamenteux depuis au moins deux semaines au moment de l'étude.

C. Prélèvement au jour 3

L'étude a été réalisée chez 31 patients consécutivement hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège. L'échantillon était composé de 14 déprimés majeurs endogènes (7 hommes et 7 femmes d'un âge compris entre 20 et 66 ans; âge moyen = 46.6 ± 13.7). Le groupe de comparaison (11 hommes et 6 femmes d'un âge compris entre 23 et 58 ans; âge moyen = 43 ± 10.7) comprenait 6 déprimés majeurs qui ne remplissaient pas les critères de dépression endogène, 6 déprimés mineurs, 2 phobiques, 2 maniaques et 1 schizophrène. Les diagnostics individuels, le sexe et l'âge sont repris dans le Tableau 7. Les patients étaient indemnes d'affection médicale et ne prenaient pas de traitement médicamenteux depuis au moins deux semaines au moment de l'étude.

3. SUJETS INCLUS DANS LES TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Quinze patients nouvellement admis à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège ont été inclus dans l'étude. Ils remplissaient les critères de dépression majeure de type endogène. De plus, ils avaient une note d'au moins 6 à l'échelle d'endogénéité de Newcastle (Carney et al.,

1965) et de 20 ou plus à l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton, 1960) à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines.

Ces patients ont été appariés pour le sexe, l'âge (dans les 3 ans) et le status ménopausal pour les femmes avec 15 patients hospitalisés remplissant les critères de dépression mineure, et présentant un score inférieur à 6 à l'échelle de Newcastle et inférieur à 20 à l'échelle de dépression de Hamilton (Tableau 2B)

TABLEAU 2B

TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE
ECHANTILLON

	Déprimés majeurs	Déprimés mineurs
1	F 26	F 26
2	H 30	H 28
3	F 30	F 28
4	H 38	H 36
5	F 38	F 36
6	H 39	H 42
7	F 41	F 41
8	H 47	H 44
9	F 51	F 51
10	H 51	H 50
11	F 53	F 52
12	H 55	H 54
13	F 56	F 54
14	H 59	H 60
15	F 61	F 63
7 H, 8 F		7 H, 8 F
Age moyen = 45.0 ± 11.3		Age moyen = 44.3 ± 11.8

Etaient exclus de l'étude les patients avec une pression artérielle inférieure à 100/70 mm. De plus, les patients étaient indemnes de toute affection médicale et ne prenaient pas de traitement médicamenteux depuis au moins 2 semaines. Enfin, pour

être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir des résultats interprétables aux tests à la clonidine et à l'apomorphine, c'est-à-dire un taux de base de GH (au t0) inférieur à 5 ng/ml avant chacune des deux stimulations (Pandey et al., 1977; Checkley et al., 1981, 1984; Glass et al., 1982; Hitzemann et al., 1983).

II. METHODES

Les différentes techniques que nous avons utilisées relèvent de méthodologies diverses ayant trait les unes à l'électrophysiologie, les autres à la neuroendocrinologie. Nous allons les passer en revue systématiquement en précisant pour chacune le protocole et les techniques utilisées.

1. ENREGISTREMENTS DE SOMMEIL

Pour les enregistrements de sommeil réalisés à Pittsburgh, les sujets dormaient dans leur propre chambre dans l'Unité de Recherche Clinique alors que les enregistrements étaient faits au "Sleep Evaluation Center" grâce à un EEG Grass modèle 78-B, tandis qu'à Liège, les sujets étaient enregistrés à l'Unité de sommeil grâce à un EEG Mingograph Siemens. Les enregistrements polygraphiques nocturnes comportaient à Pittsburgh une dérivation EEG (C4-A1) et à Liège six dérivations EEG (F3-C3, C3-P3, P3-O1, F4-C4, C4-P4, P4-O2), et dans les deux cas un électrooculogramme et un électromyogramme mentonnier. Les tracés étaient analysés de manière visuelle, sans connaissance du diagnostic, selon les critères de Rechtschaffen et Kales (1968). De plus, l'activité oculomotrice de chaque minute de S.P. était évaluée selon une échelle de 0 à 8, en fonction du nombre et de l'amplitude des mouvements oculaires (Kupfer et al., 1974a). Le début du sommeil était défini par la première minute de stade II suivie par au moins 9 minutes de stade II, III, IV ou S.P., non interrompues par plus de deux minutes d'éveil ou de stade I. La latence du S.P. était définie comme le délai séparant le début du sommeil de la première période de S.P. (3 minutes), diminuée de tout éveil intermédiaire.

2. TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

Le DST de base a été réalisé selon la procédure simplifiée décrite par Carroll et al. (1981a) : administration orale d'1 mg de dexaméthasone à 23.00 h et prélèvement sanguin (10 cc) à 16.00 h le jour suivant. Pour l'étude des corrélations avec le cortisol salivaire, un échantillon basal a aussi été prélevé à 08.00 h avant l'administration de dexaméthasone; de plus après chaque

prise de sang, les patients devaient recueillir environ 1 ml de salive dans un petit récipient en plastic qui était congelé à -20° jusqu'à l'analyse. Dans l'étude des performances diagnostiques au jour 3, un échantillon supplémentaire de sang était prélevé à 08.00 h le surlendemain de la prise de dexaméthasone.

Le cortisol total et salivaire était mesuré de façon radioimmunologique, utilisant du cortisol I125 (Pharmos diagnostica, Finlande) et un antisérum contre le cortisol (réalisé contre le conjugué 3-CMO-BSA), selon une méthode décrite préalablement (Sulon et al., 1978). Le cortisol total plasmatique était mesuré de façon radioimmunologique directe à partir d'échantillons de 25 microlitres, dilués 40 fois et chauffés à 60° pendant 30 minutes; le cortisol salivaire était mesuré à partir de salive non extraite (25 microlitres). Nous avions préalablement vérifié la corrélation très élevée entre les concentrations de cortisol dans la salive extraite (par éthylacétate) et la salive non extraite ($r = .99$; $n = 20$; $p < .001$) (Ansseau et al., 1984c) et confirmant l'absence de protéines liant spécifiquement les corticostéroïdes dans la salive (Walker et al., 1978; Poland et Rubin, 1982).

Le cortisol libre a été mesuré par la méthode de dialyse à l'équilibre. Un ml de sérum dilué (1/10) était dialysé pendant 24 heures à 37° contre 1 ml de tampon phosphate 0.05 molaire (pH de 7.4) contenant du cortisol tritié. Avant la dialyse, un autre ml de sérum dilué était traité à 60° pendant 20 minutes afin de dénaturer la transcortine (une alpha 2-globuline thermolabile) et dialysé comme déjà décrit afin de déterminer la fraction liée à l'albumine (Demey-Ponsart et al., 1979).

Tous les dosages étaient réalisés en double. A la fois pour la mesure du cortisol plasmatique et salivaire, les coefficients de variation maximum "intra-essai" et "inter-essai" étaient respectivement de 4.3 % et 8.3 %.

Selon la valeur seuil habituelle, les patients étaient définis comme ne freinant pas si la concentration de cortisol du prélèvement du jour 2 à 16.00 h était supérieure à 5 µg/dl (Carroll et al., 1981a).

3. TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Les tests à la clonidine et à l'apomorphine ont été réalisés dans cet ordre selon la même procédure, avec un intervalle minimum de 2 jours entre les 2 tests.

A 07.00 h, le patient étant à jeun depuis la veille, un catéther était introduit dans une veine de l'avant-bras. Des échantillons de sang de 10 ml étaient prélevés toutes les 20 minutes pendant 40 minutes avant et 120 minutes après l'injection à 08.00 h de :

- soit une ampoule de clonidine 0.15 mg diluée dans du liquide physiologique pour faire 20 cc de façon intraveineuse en 10 minutes;
- soit de l'apomorphine 0.5 mg diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 0.5 ml, de façon sous-cutanée.

Au moment de chaque prélèvement, étaient notés la pression artérielle, le pouls et les effets sédatifs et digestifs. De plus, à la fin du test, les effets sédatifs et digestifs étaient évalués globalement suivant une échelle de 0 à 5. Les modifications de la vigilance correspondaient aux scores suivants : 0 = pas de modification, 1 = très légère somnolence, 2 = légère somnolence, 3 = somnolence, 4 = somnolence importante, 5 = sommeil. Quant aux réactions digestives, elles correspondaient aux scores suivants : 0 = aucune, 1 = légères nausées transitoires, 2 = nausées, 3 = fortes nausées sans vomissements, 4 = vomissements, 5 = vomissements importants.

La GH était mesurée de façon radioimmunologique (Franchimont, 1968). D'autres hormones ont également été dosées (prolactine, neurophysines) mais ces résultats ne seront pas rapportés dans le cadre de ce travail.

III. ANALYSES DES DONNES

1. DONNEES DE SOMMEIL

A. Distribution des latences du S.P. et caractéristiques liées aux phénomènes SOREMP

La distribution des durées de latence du S.P. pendant chacune des quatre nuits d'enregistrement a été évaluée en utilisant la méthode du Chi carré. En vue de mettre en évidence des caractéristiques possibles liées au phénomène SOREMP, l'échantillon de patients a été divisé en trois groupes :

- 1) les patients présentant au moins un SOREMP-10 au cours des 4 nuits d'enregistrement consécutives (groupe avec SOREMP-10) ($n = 20$);
- 2) les patients ne présentant pas de SOREMP-10 mais au moins un SOREMP-20 au cours des 4 nuits d'enregistrement, c'est-à-dire une latence du S.P. comprise entre 11 et 20 minutes (groupe avec SOREMP-11/20) ($n = 11$);

- 3) les patients sans aucune latence du S.P. inférieure ou égale à 20 minutes au cours des 4 nuits d'enregistrement (groupe sans SOREMP) ($n = 61$).

Cette répartition a été faite afin de s'assurer que les caractéristiques cliniques des patients présentant un SOREMP-20 ne dépendaient pas seulement des patients présentant un SOREMP-10. Les données démographiques, la réponse clinique au traitement antidépresseur et les caractéristiques cliniques des RDC de chaque groupe ont été alors comparées en utilisant la méthode du Chi carré. Les autres caractéristiques cliniques présentant une distribution continue (p.e., âge, notes avant et après traitement aux différentes échelles d'évaluation, durée de l'épisode, nombre d'épisodes, âge au début de la maladie) ont été comparées en utilisant une analyse univariée de la variance (ANOVA), après transformation logarithmique afin de normaliser leurs distributions. Pour analyser des différences dans les données de sommeil entre les trois groupes, une analyse de la variance avec deux facteurs (groupe et nuit) pour mesures répétées (les 4 nuits d'enregistrement) a été réalisée pour chaque variable. Des contrastes *a priori* non-orthogonaux ont alors été réalisés en utilisant la procédure de comparaisons multiples de Dunnnett.

B. Effet de première nuit sur la latence du S.P.

La variation de latence du S.P. durant les deux premières nuits d'enregistrement a été calculée par un index correspondant à :

$$\frac{\text{latence du S.P. de la nuit 1} - \text{latence du S.P. de la nuit 2}}{\text{x 100 / latence du S.P. moyenne des nuits 1 et 2.}}$$

Ce coefficient, baptisé "coefficient d'adaptation" ("adaptation coefficient" ou AC) contrôle l'effet de la durée de la latence du S.P. sur la différence entre les nuits. La relation entre l'AC et les paramètres cliniques présentant une distribution continue a été évaluée par le coefficient de corrélation de Pearson. L'échantillon a alors été divisé en trois groupes égaux en fonction de l'AC :

- 1) les patients avec l'AC le plus négatif (< -21) (c'est-à-dire l'évolution la plus "paradoxalement") ($n = 31$);
- 2) les patients avec un AC intermédiaire (de -21 à $+17$) ($n = 30$);
- 3) les patients avec l'AC le plus positif (> 17) (c'est-à-dire l'évolution la plus "attendue") ($n = 31$).

Les caractéristiques cliniques présentant une distribution continue et les notes aux différentes échelles ont été comparées entre les trois groupes en utilisant une analyse univariée de la variance (ANOVA). En vue de mettre en évidence des différences dans les données d'enregistrement de sommeil entre les trois groupes, une analyse de la variance à 2 facteurs (groupe et nuit) pour mesures répétées (les 4 nuits d'enregistrement) a été réalisée pour chaque variable. Des contrastes a posteriori non-orthogonaux ont alors été utilisés par la méthode de Newman-Keuls. L'AC dans les sous-groupes définis par le sexe ou les sous-types RDC ont été comparés à l'AC du reste de l'échantillon par une analyse univariée de la variance (ANOVA). Quand les variances des sous-groupes différaient significativement, l'ANOVA a été ajustée par la méthode de Brown-Forsythe.

C. variabilité individuelle de latence du S.P.

La variabilité individuelle de la durée des latences du S.P. au cours des 4 nuits consécutives d'enregistrement a été évaluée au moyen du coefficient de variation (CV), ou rapport :

Déviation standard de la latence du S.P. moyenne des 4 nuits
 $\times 100 / \text{latence du S.P. moyenne pour les 4 nuits.}$

Cet index, dérivé de la notion statistique de base de coefficient de variation, contrôle l'effet de la durée de la latence du S.P. moyenne sur la variabilité entre les nuits. L'analyse des caractéristiques cliniques et des données du sommeil a été réalisée de la même manière que pour l'effet de première nuit. L'échantillon était réparti en fonction du CV en trois sous-groupes égaux :

1. les patients avec le CV le plus faible (< 18.5) ($n = 30$);
2. les patients avec un CV intermédiaire ($18.5 - 45$) ($n = 32$);
3. les patients avec le CV le plus élevé (> 45) ($n = 30$).

La sensibilité de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique de la dépression majeure a été définie selon Vecchio (1966) par le pourcentage de patients présentant une latence du S.P. égale ou inférieure à la valeur seuil. Différentes méthodes de sélection des données de latence du S.P. pour l'évaluation de la sensibilité diagnostique ont été comparées : chacune des 4 nuits consécutives; la latence du S.P. moyenne des nuits 1 - 2, 1 à 3, 1 à 4, 2 - 3, 2 à 4; et la latence du S.P. la plus courte des nuits 1 - 2, 1 à 3 et 1 à 4.

D. Comparaison des déprimés psychotiques, non psychotiques et des sujets normaux

La comparaison des paramètres de sommeil entre déprimés psychotiques, déprimés non psychotiques et sujets normaux a été d'abord réalisée par analyse multivariée de la variance (MANOVA), suivie d'une analyse univariée de la variance (ANOVA) utilisant la moyenne des 2 nuits d'enregistrement. Le test conservatif de Bonferroni a été utilisé pour mettre en évidence des différences entre 2 groupes.

2. TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

Les résultats de l'étude ont été utilisé afin de calculer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive du DST, selon les définitions de Vecchio (1966) : la sensibilité apprécie la proportion de déprimés majeurs/endogènes présentant une absence de freinage après DST; la spécificité se réfère à la proportion de patients dans le groupe de comparaison présentant un freinage normal; et la valeur prédictive à la proportion de patients présentant une absence de freinage qui étaient des déprimés majeurs/endogènes.

Des *t* de Student appariés ont été utilisés afin d'analyser la différence dans les taux de cortisol prélevés à des jours différents et des *t* de Student de groupe ont été utilisés pour mettre en évidence des différences entre les déprimés endogènes et le groupe de comparaison. Puisque le cortisol plasmatique a tendance à être distribué de façon logarithmique, les données ont été aussi analysées après une transformation en logarithmes naturels (*ln*).

3. TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Les réponses en GH après clonidine et apomorphine ont été évaluées de 2 façons différentes : à partir des valeurs des pics de GH suivant l'injection et en fonction des surfaces comprises entre l'injection de clonidine ou d'apomorphine (*t*0) et le dernier prélèvement (*t*120 min). Les 2 analyses ont été réalisées en utilisant à la fois les valeurs de GH absolues et les différences par rapport aux taux de base (*t*0) (valeurs relatives) et les corrélations entre ces différentes mesures ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Pearson.

Les variations de la pression artérielle et du pouls ont été analysées par analyse de variance pour mesures répétées. Les réponses en GH ainsi que les effets secondaires sédatifs et digestifs des déprimés majeurs et mineurs ont été comparés en utilisant le *t* de Student apparié. Dans la mesure où des variances étaient importantes par rapport aux moyennes, la comparaison a également été réalisée au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon. Enfin, les relations entre les réponses individuelles en GH après clonidine et apomorphine ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Pearson, de même que celles entre les réponses en GH et les effets secondaires sédatifs et digestifs.

4. UTILISATION CONJOINTE DE LA LATENCE DU SOMMEIL PARADOXAL, DU TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE ET DES TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Afin de comparer la sensibilité respective de ces cinq paramètres biologiques, nous avons défini les valeurs seuils d'une réponse anormale.

Pour la latence du S.P., une valeur inférieure ou égale à 50 minutes pendant au moins une des nuits d'enregistrement a été considérée comme anormale. Cette valeur, proposée par Kupfer (1976), était associée à une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % pour la dépression endogène lorsqu'elle a été appliquée à un échantillon de déprimés endogènes, de déprimés névrotiques (définis par l'ICD-9) et de sujets normaux (Kupfer et al., 1983a). C'est aussi la valeur-seuil utilisée par Berger et al. (1982, 1983a) afin de diagnostiquer la dépression endogène dans des études où aucun sujet normal n'a présenté de nuit avec une latence du S.P. plus courte. Enfin, 50 minutes constituent la valeur seuil optimale selon Mendlewicz et al. (1984) qui ont étudié 39 déprimés majeurs et 9 sujets normaux.

L'absence de freinage suffisant après DST a été définie par un cortisol supérieur à 5 µg/dl selon les résultats publiés par Carroll (1982a) montrant que ce critère appliqué à un seul prélèvement à 16.00 h apportait une sensibilité de 57 % et une spécificité de 96 % pour la dépression endogène chez les patients hospitalisés.

En accord avec la littérature, une réponse insuffisante de la sécrétion de GH après clonidine ou apomorphine a été définie par un pic inférieur à 5 ng/ml. Dans les études de Lal et al. (1975a, 1983) et Matussek et al. (1980), 37 sur un total de 63 tests à la clonidine (59 %) réalisés chez des sujets normaux

et 8 sur un total de 12 tests (67 %) réalisés chez des déprimés névrotiques (définis par l'ICD-9) provoquaient une réponse en GH supérieure à 5 ng/ml, comparés à seulement 1 test sur un total de 10 (10 %) chez des déprimés endogènes. A la dose utilisée dans notre étude (0.5 mg), l'apomorphine a stimulé une réponse en GH supérieure à 5 ng/ml chez tous les 23 sujets normaux rapportés dans la littérature (Rotrosen et al., 1976; Lal et al., 1981a, 1981b, 1982). De plus, parmi 109 sujets normaux testés avec une dose d'apomorphine de 0.75 mg, 107 (98 %) ont présenté des pics de GH supérieurs à 5 ng/ml (Lal et al., 1973; Brown et al., 1973; Maany et al., 1975; Lal et al., 1975b; Nilsson, 1975; La Rossa et al., 1977; Pandey et al., 1977; Lal et al., 1979; Nair et al., 1983; Cleghorn et al., 1983; Ferrier et al., 1984; Meltzer et al., 1984).

La corrélation entre les déprimés endogènes identifiés par les 4 marqueurs biologiques potentiels a été évaluée par la méthode du kappa, considérant les 4 marqueurs comme 4 évaluateurs indépendants et la fidélité "interjuge" comme une mesure de la similarité du test. Les corrélations entre le sexe, l'âge, le sous-type primaire ou secondaire, la latence du S.P. la plus courte et les résultats des tests neuroendocriniens ont été analysées par une matrice de corrélation. Le sexe et les sous-types RDC primaire/secondaire ont été assimilés à des variables 0 ou 1.

RESULTATS

Dans cette partie de notre travail consacrée aux résultats de nos études, nous envisagerons d'abord les études de sommeil, ensuite les études neuroendocriniennes et enfin l'utilisation conjointe du sommeil et des tests neuroendocriniens.

En ce qui concerne la latence du S.P., nous décrirons d'abord la distribution de ce paramètre chez les 92 patients enregistrés durant 4 nuits à Pittsburgh avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques liées au phénomène SOREMP (c'est-à-dire aux latences du S.P. très courtes). Ensuite, nous nous attacherons aux modifications de la latence du S.P. induite par l'adaptation au laboratoire de sommeil ("l'effet de première nuit") avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques liées au sens de l'évolution de la latence du S.P. (diminution ou augmentation). Enfin, nous décrirons la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours des 4 nuits d'enregistrement avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques liées à la variabilité et nous comparerons la sensibilité diagnostique de différentes méthodes de sélection des données de latence du S.P.

Nous décrirons alors les résultats de latence du S.P. obtenus spécifiquement chez les 14 déprimés psychotiques comparés aux 14 déprimés non psychotiques et aux 14 sujets normaux appariés pour l'âge et le sexe.

En ce qui concerne le test de freinage par la dexaméthasone, nous décrirons d'abord les résultats diagnostiques globaux exprimés en termes de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive. Ensuite, nous comparerons le dosage du cortisol salivaire à celui du cortisol plasmatique et le prélèvement matinal tardif au prélèvement habituel réalisé dans l'après-midi.

Nous comparerons alors les résultats de la stimulation par clonidine et par apomorphine de la sécrétion d'hormone de croissance chez les 15 déprimés mineurs et les 15 déprimés majeurs appariés pour l'âge et le sexe. Nous étudierons également les relations entre les réponses à ces deux tests neuroendocriniens spécifiques.

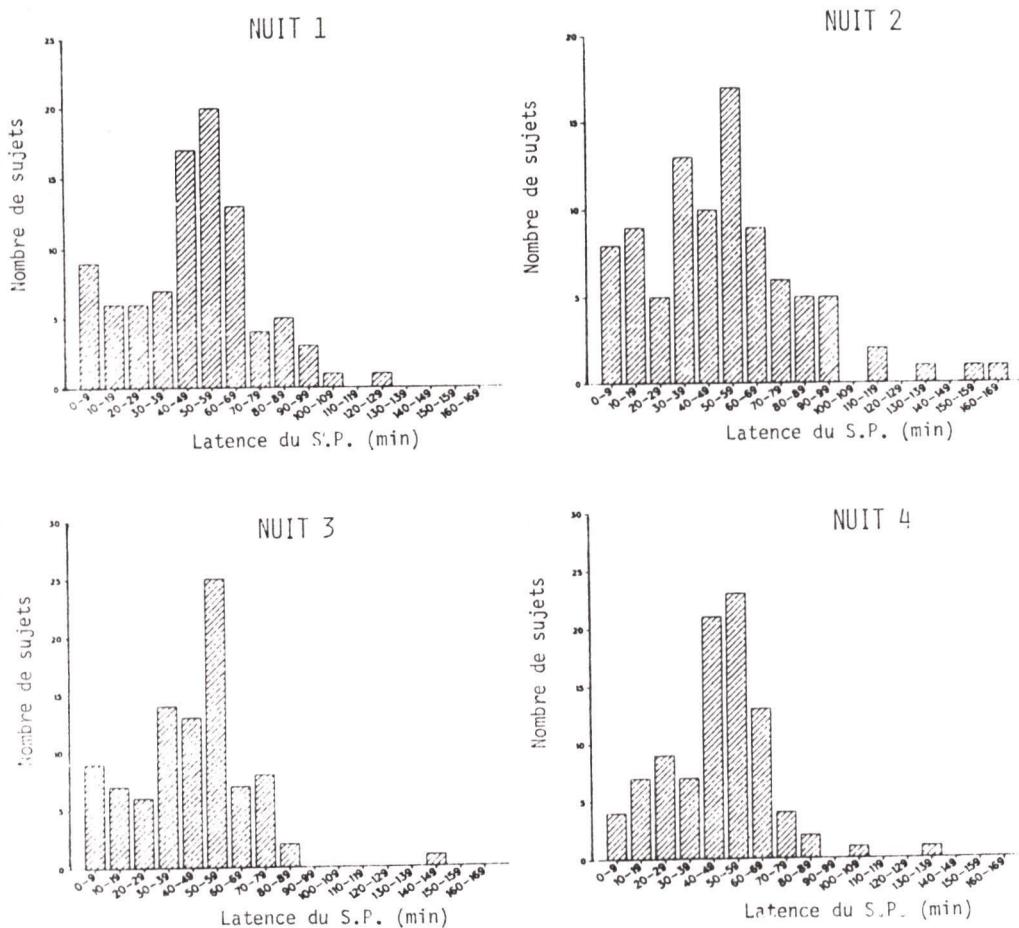
Enfin, nous comparerons l'intérêt diagnostique de chacun de ces paramètres biologiques réalisés chez les 12 mêmes déprimés.

I. LATENCE DU S.P.

1. DISTRIBUTION DE LA LATENCE DU S.P.

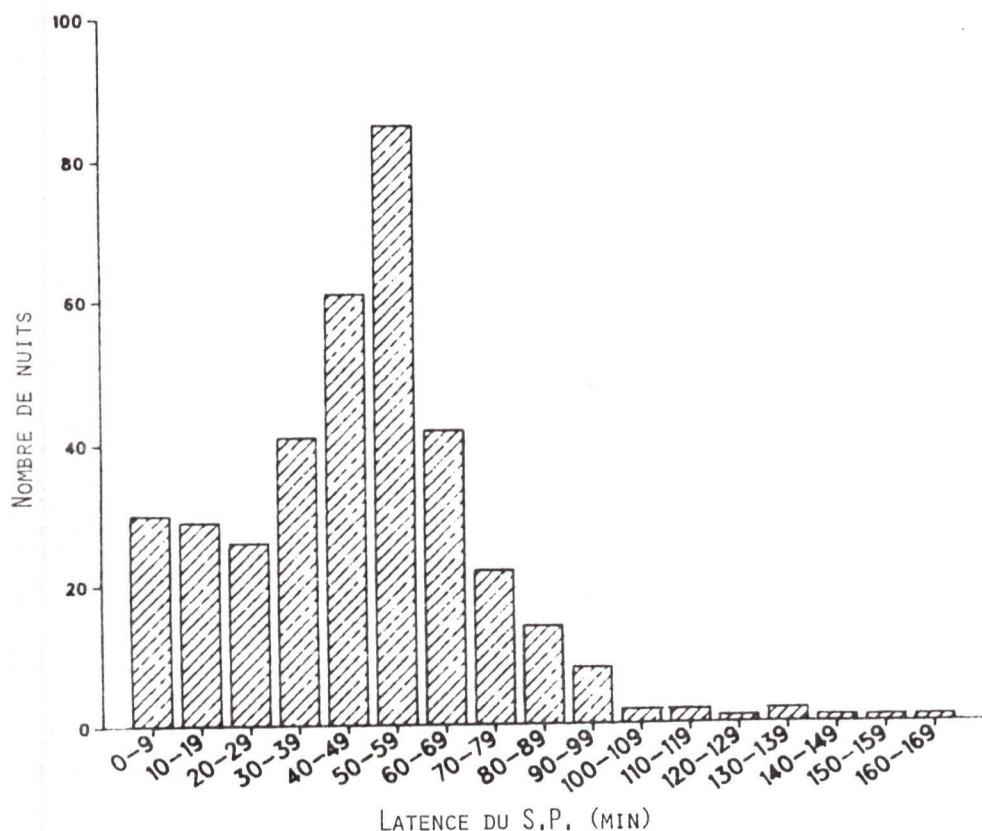
La distribution générale des latences du S.P. au cours de chacune des nuits d'enregistrement ainsi que les résultats globaux pour l'ensemble des quatre nuits sont représentés aux Figures 1 et 2. La distribution des latences du S.P. était unimodale et continue, plutôt que bimodale et discontinue, au cours de chacune des quatre nuits, de façon la plus évidente lors de la quatrième nuit (Fig. 1). En effet, au cours des quatre nuits, il n'y avait pas de différence statistique dans le nombre de latences du S.P. se situant entre 0 et 19 minutes et entre 20 et 39 minutes -- à la différence des études de Schulz et al. (1979) et de Coble et al. (1981) -- : pour la première nuit : 15 vs 13 ($\chi^2 = .14$, NS); pour la deuxième nuit : 17 vs 18 ($\chi^2 = .11$, NS); pour la troisième nuit : 16 vs 20 ($\chi^2 = .44$, NS) et pour la quatrième nuit : 11 vs 16 ($\chi^2 = .93$, NS).

FIGURE 1 DISTRIBUTION DES LATENCES DU S.P. CHEZ 92 DEPRIMES MAJEURS



Pour l'ensemble des quatre nuits consécutives, les latences du S.P. présentaient aussi une distribution plutôt unimodale que bimodale (Fig. 2), avec 59 latences du S.P. entre 0 et 19 minutes et 67 latences du S.P. entre 20 et 39 minutes. Durant chacune des quatre nuits d'enregistrement, les pics de fréquence des latences du S.P. se situaient entre 50 et 59 minutes.

FIGURE 2 DISTRIBUTION DES LATENCES DU S.P. CHEZ 92 DEPRIMES MAJEURS ENREGISTRES DURANT 4 NUITS CONSECUTIVES



Un SOREMP-10 (c'est-à-dire une latence du S.P. inférieure ou égale à 10 minutes) était présent durant un total de 35 nuits (9.5 %) et un SOREMP-20 (c'est-à-dire une latence du S.P. inférieure ou égale à 20 minutes) durant un total de 62 nuits (16.8 %). La distribution des SOREMPs par nuit d'apparition est reprise dans le Tableau 3, ainsi que le nombre de patients présentant des SOREMPs. Le nombre de SOREMPs était très semblable au cours des 3 premières nuits mais diminué lors de la dernière

nuits d'enregistrement. Un total de 20 patients (environ 1/5 de l'échantillon) présentaient au moins un SOREMP-10 au cours des 4 nuits d'enregistrement et 33 patients (environ 1/3 de l'échantillon) au moins un SOREMP-20 au cours des nuits d'enregistrement.

TABLEAU 3

DISTRIBUTION DES SOREMPs PAR NUIT D'APPARITION CHEZ 92 DEPRIMES MAJEURS
(Nombre et % des nuits)

	NUIT 1	NUIT 2	NUIT 3	NUIT 4	TOTAL
SOREMPs-10	9 (9.8 %)	10 (10.9 %)	11 (12.0 %)	5 (5.4 %)	35 (9.5 %)
SOREMPs-20	16 (17.4 %)	18 (19.6 %)	17 (18.5 %)	11 (12.0 %)	62 (16.8 %)

NOMBRE ET % DES DEPRIMES MAJEURS PRESENTANT DES SOREMPs

	1 NUIT	2 NUITS	3 NUITS	4 NUITS	TOTAL
SOREMPs-10	10 (10.8 %)	6 (6.5 %)	3 (3.3 %)	1 (1.1 %)	20 (21.7 %)
SOREMPs-20	13 (14.1 %)	8 (8.7 %)	7 (7.6 %)	3 (3.3 %)	31 (33.7 %)

En résumé, ces résultats mettent en évidence une distribution unimodale de la latence du S.P. et la présence d'un SOREMP-10 durant au moins une nuit d'enregistrement chez 1/5 des patients et d'un SOREMP-20 chez 1/3 des patients.

2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET POLYSOMNOGRAPHIQUES LIEES AU PHENOMENE SOREMP

Rappelons que pour cette étude des caractéristiques liées au phénomène SOREMP, nous avons divisé notre échantillon de 92 déprimés en trois groupes : 1) les 20 patients présentant au moins un SOREMP-10 au cours des 4 nuits d'enregistrement (groupe avec SOREMP-10); 2) les 11 patients ne présentant pas de SOREMP-10 mais au moins un SOREMP-20 au cours des 4 nuits d'enregistrement (c'est-à-dire présentant au moins une latence du S.P. comprise entre 11 et 20 minutes) (groupe avec SOREMP-11/20); 3) les 61 patients restant ne présentant aucun phénomène SOREMP au cours des 4 nuits d'enregistrement (groupe sans SOREMP).

Quand les fréquences comparées des caractéristiques démographiques et cliniques (sexe, réponse clinique et sous-types RDC) dans chacun de ces trois groupes ont été analysées (Tableau 4), aucune différence significative n'a été mise en évidence.

TABLEAU 4

FREQUENCE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET RDC

(% du total du groupe)

	GROUPE AVEC SOREMP-10 (n = 20)	GROUPE AVEC SOREMP-11/20* (n = 11)	GROUPE SANS SOREMP (n = 61)	χ^2	p
Sexe : Masculins (n = 31) Féminins (n = 61)	45.0 55.0	36.4 63.6	29.5 70.5	1.7	NS
Réponse clinique :					
Répondeurs (n = 65) Non répondeurs (n = 27)	60.0 40.0	72.7 27.3	73.8 26.2	1.4	NS
Primaires (n = 68)	80.0	63.6	74.6	1.0	NS
Secondaires (n = 24)	20.0	36.4	25.4		
Récidivants (n = 57)	70.0	72.7	57.4	1.6	NS
Psychotiques (n = 6)	5.0	0.0	8.2	1.1	NS
Invalidants (n = 82)	100.0	81.8	86.9	3.4	NS
Endogènes (n = 80)	100.0	81.2	83.6	3.3	NS
Agités (n = 45)	65.0	45.5	44.3	2.6	NS
Ralentis (n = 46)	55.0	54.5	47.5	0.4	NS
Situationnels (n = 54)	50.0	72.7	59.0	1.5	NS
Simples (n = 48)	55.0	54.5	50.8	0.1	NS
Unipolaires (n = 83)	85.0	100.0	91.8	2.1	NS
Bipolaires I (n = 4)	0.0	0.0	6.6	2.1	NS
Bipolaires II (n = 5)	15.0	0.0	3.3	4.7	.09

* Latence du S.P. comprise entre 11 et 20 minutes

Cependant, en comparaison avec le reste de l'échantillon ($n = 72$), le groupe des patients présentant un SOREMP-10 ($n = 20$) avait tendance à contenir un excès de déprimés bipolaires II (15 % vs 2.8 %, $p = .07$, test exact de Fisher). Les patients présentant un SOREMP-10 durant au moins 1 nuit étaient aussi significativement plus âgés au moment de l'étude ($p < .01$) ainsi que lors du début de la maladie dépressive ($p < .01$) (Tableau 5).

TABLEAU 5

AUTRES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET EVALUATIONS

PSYCHOMETRIQUES DE LA SYMPTOMATOLOGIE

(Moyenne et déviation standard)

	GROUPE AVEC SOREMP-10 (n = 20)	GROUPE AVEC SOREMP-11/20*	GROUPE SANS SOREMP (n = 61)	F	p
<u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>					
Age	42.8 (13.6)	40.2 (12.6)	33.6 (10.6)	3.2	<.01
Age de début de la maladie	33.8 (12.9)	27.7 (12.4)	25.5 (11.2)	2.9	<.01
Durée de la maladie (années)	9.0 (7.8)	14.7 (12.7)	8.1 (8.1)	1.0	NS
Nombre d'épisodes	2.3 (1.6) (médiane = 2)	3.1 (2.7) (médiane = 2)	2.8 (2.3) (médiane = 2)	0.5	NS
Durée de l'épisode actuel	44.9 (57.8)	83.8 (105.4)	59.3 (62.0)	0.7	NS
<u>EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES</u>					
Hamilton initial**	37.5 (10.2)	33.0 (10.6)	34.4 (10.5)	1.4	NS
Hamilton final**	15.0 (11.3)	14.9 (11.2)	17.6 (12.1)	1.0	NS
Raskin initial	9.0 (2.4)	10.2 (1.9)	10.0 (2.0)	0.8	NS
Raskin final	7.0 (2.1)	7.3 (1.9)	7.3 (2.5)	0.1	NS
BPRS initial	13.5 (5.9)	11.2 (3.1)	11.6 (4.6)	0.7	NS
BPRS final	9.5 (5.7)	8.4 (5.2)	8.4 (5.2)	0.4	NS
Beck initial	16.3 (7.4)	15.3 (5.9)	18.3 (7.9)	1.1	NS
Beck final	10.4 (6.7)	10.6 (6.7)	12.2 (8.1)	0.4	NS

* Latence du S.P. comprise entre 11 et 20 minutes

** Somme de deux évaluateurs

En ce qui concerne les caractéristiques du sommeil (Tableau 6), les patients présentant un SOREMP-10 ($n = 20$) avaient une latence du sommeil plus longue ($p < .05$), passaient moins de temps endormis ($p < .01$) et avaient une efficacité du sommeil plus faible ($p < .01$) que le reste de l'échantillon ($n = 72$). Les patients présentant un SOREMP-20 avaient une plus grande proportion de S.P. ($p < .05$) et une plus grande densité oculomotrice durant la première période de S.P. ($p < .05$).

TABLEAU 6

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU SOMMEIL

(Moyenne et déviation standard)

	GROUPE AVEC SOREMP-10 ($n = 20$)	GROUPE AVEC SOREMP-11/20* ($n = 11$)	GROUPE SANS SOREMP ($n = 61$)	F	P
<u>CONTINUITÉ DU SOMMEIL</u>					
Latence du sommeil (min.)	43.2 (26.2)	31.3 (15.0)	35.1 (22.9)	2.9	<.05
Temps passé endormi (min.)	317.1 (57.9)	335.2 (44.2)	339.5 (40.5)	3.9	<.01
Efficacité du sommeil ¹ (%)	78.5 (13.7)	81.9 (12.3)	85.7 (8.5)	4.5	<.01
<u>ARCHITECTURE DU SOMMEIL (%)</u>					
Stades 3 et 4	1.1 (2.4)	1.5 (3.5)	3.0 (5.0)	0.9	NS
S.P.	26.8 (6.6)	28.7 (5.1)	24.2 (6.0)	3.0	<.05
<u>MESURES DU S.P.</u>					
Latence du S.P. (min.)	20.3 (16.2)	32.7 (16.1)	59.4 (22.0)	38.6	<.001
Activité oculomotrice (unités)	124.1 (59.5)	133.3 (39.6)	109.1 (43.4)	1.0	NS
Densité oculomotrice ²	1.40 (0.56)	1.43 (0.55)	1.27 (0.42)	1.0	NS
Nombre de périodes de S.P.	3.1 (0.9)	3.1 (1.0)	3.5 (0.7)	2.9	<.05
Première période de S.P. (min.)	21.4 (16.7)	20.7 (13.7)	21.6 (17.7)	0.5	NS
Activité oculomotrice - première période	35.4 (22.0)	30.2 (29.2)	27.0 (28.6)	1.6	NS
Densité oculomotrice - première période	1.54 (.54)	1.32 (.57)	1.22 (0.51)	2.8	<.05

* Latence du S.P. comprise entre 11 et 20 minutes

¹ Temps passé endormi / Période totale d'enregistrement² Activité oculomotrice / Durée du S.P.

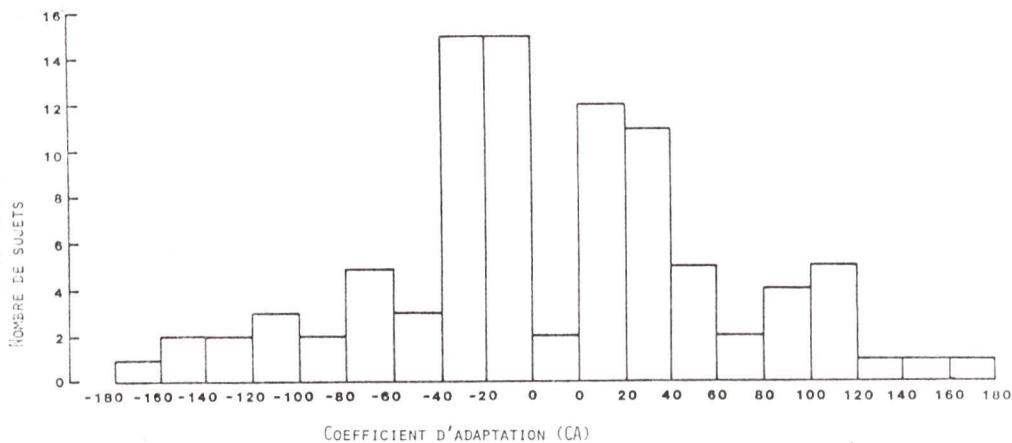
En résumé, le phénomène SOREMP est apparu lié à un âge plus élevé au moment de l'étude et lors du début de la maladie dépressive ainsi qu'à des perturbations plus marquées de la continuité du sommeil.

3. EVOLUTION DE LA LATENCE DU S.P. DE LA PREMIERE A LA DEUXIEME NUIT

Rappelons que pour étudier l'"effet de première nuit" sur la latence du S.P., nous avions défini le coefficient d'adaptation (AC). Un AC positif correspond à une latence du S.P. plus longue au cours de la première nuit comparée à la seconde nuit (c'est-à-dire le sens de l'évolution habituelle chez le sujet normal, ce que nous avons appelé l'évolution "attendue"); un AC négatif correspond à une latence du S.P. raccourcie au cours de la première nuit comparée à la deuxième nuit d'enregistrement (c'est-à-dire une évolution opposée à celle des sujets normaux, que nous avons appelée évolution "paradoxalement").

Dans cet échantillon de 92 déprimés majeurs, la latence du S.P. moyenne (SD) était très similaire au cours des deux premières nuits d'enregistrement : 48.1 minutes (4.9) lors de la première nuit (fourchette : 2 - 123 minutes, médiane : 50.5 minutes) et 50.7 minutes (32.1) lors de la deuxième nuit (fourchette : 3 - 167 minutes, médiane : 50 minutes).

FIGURE 3 DISTRIBUTION DE L'EVOLUTION DE LA LATENCE DU S.P. DE LA PREMIERE A LA DEUXIEME NUIT



Parmi les 92 patients, 42 (45.7 %) présentaient un raccourcissement de la latence du S.P. lors de la deuxième nuit par rapport à la première nuit (évolution "attendue"); 48 (52.2 %) présentaient l'évolution opposée (évolution "paradoxale"); et 2 (2.2 %) avaient des valeurs identiques au cours de ces deux nuits d'enregistrement. La distribution des modifications de la latence du S.P. entre ces deux nuits d'enregistrement, exprimée par l'"AC", présentait une allure gaussienne, avec des valeurs se situant de - 176.5 à + 171.4, une moyenne (SD) de - 1.2 (67.3), et une médiane de - 4.4 (Fig. 3).

En résumé, ces résultats indiquent qu'environ la moitié des patients présentent une latence du S.P. plus longue lors de la première nuit que lors de la seconde nuit (une évolution "attendue") et l'autre moitié, une évolution opposée (une évolution "paradoxale").

4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET POLYSOMNOGRAPHIQUES DE L'EFFET DE PREMIERE NUIT

Afin de mettre en évidence les caractéristiques cliniques liées à l'évolution de la latence du S.P. de la première à la seconde nuit, nous avons tout d'abord étudié les corrélations entre le coefficient d'adaptation (évaluant le sens et l'importance de la modification de la latence du S.P.) et certaines caractéristiques cliniques ainsi que les différentes évaluations psychométriques réalisées avant et après traitement. Ensuite, nous avons comparé les coefficients d'adaptation dans les différents groupes définis par le sexe, la réponse au traitement et les sous-types RDC. Enfin, nous avons comparé les caractéristiques cliniques et les évaluations psychométriques des trois sous-groupes définis par leur coefficient d'adaptation : négatif, intermédiaire ou positif. Nous avons également comparé les principaux paramètres polygraphiques du sommeil dans ces trois groupes.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques et l'évaluation psychométrique de la gravité de la symptomatologie (Tableau 7), l'AC présentait une corrélation significative avec l'âge de début des troubles dépressifs ($r = .21$, $p < .05$), indiquant que le degré d'augmentation de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit (c'est-à-dire le degré d'évolution "paradoxale") était inversément corrélé avec l'âge de début : donc, plus grande était l'augmentation de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit, plus précoce était l'âge de début. Des corrélations inverses ont été mises en évidence entre

entre l'AC et la durée de l'épisode actuel ($p < .05$) ainsi qu'avec les scores finaux aux échelles de Hamilton ($p < .05$), de Raskin ($p < .001$) et à la BPRS ($p < .01$). En d'autres termes, le degré d'augmentation de la latence du S.P. de la première à la seconde nuit (c'est-à-dire le degré d'évolution "paradoxale") présentait une corrélation significative avec une augmentation de la durée de l'épisode actuel et une gravité plus marquée de la symptomatologie à la fin du traitement antidépressif.

TABLEAU 7

RELATION ENTRE LE COEFFICIENT D'ADAPTATION DE LA
LATENCE DU S.P. (AC¹) ET LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES
OU LES EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES
(Coefficient de corrélation de Pearson)

<u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>	
Age	.19
Age de début de la maladie	.21*
Durée de la maladie	-.02
Nombre d'épisodes	-.08
Durée de l'épisode actuel	-.24*
<u>EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES</u>	
Hamilton initial	.16
Hamilton final	-.21*
Raskin initial	.04
Raskin final	-.34***
BPRS initial	.09
BPRS final	-.27**
Beck initial	-.03
Beck final	-.15

¹AC = latence du S.P. nuit 1 - latence du S.P. nuit 2 x 100 /
latence du S.P. moyenne des nuits 1 et 2

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

En ce qui concerne la réponse clinique au traitement par antidépresseur tricyclique, les répondeurs au traitement étaient caractérisés par un AC moyen positif (c'est-à-dire une évolution "attendue") et les non répondeurs par un AC moyen négatif (i.e., une évolution "paradoxale") et ces AC différaient significativement entre les deux groupes ($p < .05$). L'analyse discriminante a montré qu'une valeur seuil d'AC de - 7 classait correctement 61 % des répondeurs et 64 % des non répondeurs ($k = .22$; $p < .05$). En ce qui concerne le sexe et les sous-types RDC (Tableau 8), le sous-type "ralentि" était associé à un AC significativement plus négatif (c'est-à-dire avec une évolution plus "paradoxale") que le reste de l'échantillon ($p < .05$). Au contraire, le sous-type "situationnel" présentait un AC significativement plus positif (c'est-à-dire une évolution plus "attendue") ($p < .05$).

TABLEAU 8

COEFFICIENT D'ADAPTATION DE LA LATENCE DU S.P. (AC¹) EN FONCTION DU SEXE, DE LA REPONSE CLINIQUE ET DES SOUS-TYPES RDC DE DEPRESSION MAJEURE

VARIABLE	COMPARAISON DES AC		F	p
Masculins (n = 31) / Féminins (n = 61)	- 3.2 (82.9)	- 0.1 (58.7)	0.0	NS
Répondeurs (n = 25) / Non répondeurs (n = 68)	9.2 (64.4)	- 23.6 (73.4)	4.1	<.05
Primaires (n = 68) / Secondaires (n = 24)	- 3.2 (68.1)	2.5 (63.1)	0.1	NS
Récidivants (n = 57)*	0.1 (70.7)	- 3.3 (62.4)	0.1	NS
Psychotiques (n = 6)*	- 8.7 (42.8)	- 0.7 (68.9)	0.1	NS
Invalidants (n = 82)*	- 12.4 (56.9)	0.2 (68.7)	0.3	NS
Endogènes (n = 80)*	- 0.1 (68.3)	- 8.2 (62.6)	0.1	NS
Agités (n = 45)*	- 12.2 (64.6)	10.4 (68.9)	2.6	NS
Ralentis (n = 46)*	- 15.9 (74.2)	13.5 (56.7)	4.6	<.05
Situationnels (n = 54)*	11.5 (56.8)	- 19.3 (77.2)	4.9	<.05
Simples (n = 48)*	1.6 (64.1)	- 4.2 (71.3)	0.2	NS
Unipolaires (n = 83)*	- 0.5 (69.4)	- 8.2 (43.0)	0.1	NS
Bipolaires I (n = 4)*	- 25.2 (9.2)	- 0.1 (68.6)	0.5	NS
Bipolaires II (n = 5)*	12.2 (51.4)	- 2.0 (68.3)	0.2	NS

¹AC = latence du S.P. nuit 1 - latence du S.P. nuit 2 x 100 / latence du S.P. moyenne des nuits 1 et 2

* Comparés au reste de l'échantillon

La comparaison des caractéristiques cliniques des trois sous-groupes définis par leur AC (Tableau 9) montrait une note finale plus élevée à l'échelle de Raskin ($p < .05$) et à la BPRS ($p < .05$) chez les patients présentant l'augmentation la plus importante de la latence du S.P. de la première à la seconde nuit, en accord avec les résultats précédents d'un AC positif chez les répondreurs au traitement opposé à un AC négatif chez les non répondreurs.

TABLEAU 9

CARACTERISTIQUES CLINIQUES PRINCIPALES DANS TROIS SOUS-GROUPES
DE DEPRIMES MAJEURS DEFINIS EN FONCTION DE LEUR COEFFICIENT
D'ADAPTATION DE LA LATENCE DU S.P. (AC*)
(Moyenne et déviation standard)

	AC NEGATIF (< - 21) (n = 31)	AC INTERMEDIAIRE (- 21 à + 17) (n = 30)	AC POSITIF (> 17) (n = 31)	F	p
<u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>					
Age	33.5 (12.8)	38.0 (13.5)	37.9 (11.3)	1.3	NS
Age de début	25.4 (11.8)	28.2 (14.3)	28.7 (12.5)	0.6	NS
Nombre d'épisodes	2.6 (2.3)	2.9 (2.2)	2.5 (2.4)	0.2	NS
Durée de l'épisode actuel (semaines)	77.3 (78.9)	59.4 (80.7)	43.9 (45.0)	1.8	NS
<u>EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES</u>					
Hamilton initial	34.2 (9.6)	32.2 (9.9)	36.8 (11.5)	1.5	NS
Hamilton final	18.9 (9.6)	14.4 (12.2)	15.3 (10.1)	1.5	NS
Raskin initial	10.2 (1.8)	9.3 (1.9)	10.1 (2.2)	2.1	NS
Raskin final	7.8 (1.5)	6.7 (2.3)	6.6 (2.5)	4.0	< .05
BPRS initial	12.2 (5.0)	11.2 (4.4)	12.3 (4.5)	0.5	NS
BPRS final	10.4 (5.8)	7.6 (5.4)	7.4 (4.9)	2.9	< .05
Beck initial	18.1 (8.1)	16.2 (7.3)	18.1 (7.9)	0.6	NS
Beck final	13.5 (7.5)	10.0 (8.1)	11.4 (7.6)	1.5	NS

* AC = latence du S.P. nuit 1 - latence du S.P. nuit 2 x 100 / latence du S.P.
moyenne des nuits 1 et 2

La comparaison des paramètres du sommeil des 4 nuits d'enregistrement (Tableau 10) a montré que le sous-groupe avec la plus grande augmentation de latence du S.P. de la première à la seconde nuit (l'évolution la plus "paradoxe") présentait la latence du sommeil la plus prolongée ($p < .01$) tandis que le sous-groupe avec la diminution la plus marquée de la latence du S.P. (l'évolution la plus "attendue") présentait une activité oculomotrice ($p < .01$) et une densité oculomotrice ($p < .05$) plus importantes comparé aux deux autres sous-groupes.

TABLEAU 10

CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DU SOMMEIL DANS LES TROIS SOUS-GROUPES DE DEPRIMES MAJEURS DEFINIS EN FONCTION DE LEUR COEFFICIENT D'ADAPTATION DE LA LATENCE DU S.P. (AC¹)

(Moyenne de 4 nuits consécutives \pm SD)

	AC NEGATIF (< - 21) (n = 31)	AC INTERMEDIAIRE (- 21 à + 17) (n = 30)	AC POSITIF (> 17) (n = 31)	F	p
<u>CONTINUITÉ DU SOMMEIL</u>					
Latence du sommeil (min.)	44.5 (27.8)	31.7 (24.6)	34.1 (18.8)	4.9	<.01
Temps passé endormi (min.)	341.4 (45.0)	336.0 (47.1)	344.4 (45.0)	0.5	NS
Efficacité du sommeil ² (%)	84.1 (9.6)	83.0 (11.4)	84.1 (9.5)	0.2	NS
<u>ARCHITECTURE DU SOMMEIL (%)</u>					
Stade 2	62.7 (8.7)	65.5 (8.6)	61.9 (7.8)	2.2	NS
Stades 3 et 4	3.0 (5.2)	2.5 (4.8)	1.7 (3.1)	0.7	NS
S.P.	24.8 (7.0)	24.5 (6.1)	26.5 (6.3)	1.3	NS
<u>MESURES DU S.P.</u>					
Latence du S.P. (min.)	49.7 (31.9)	53.0 (24.6)	46.4 (26.7)	0.6	NS
Activité oculomotrice (unités)	107.4 (57.6)	98.5 (42.4)	137.0 (62.7)	5.9	<.01
Densité oculomotrice ³	1.25 (0.49)	1.19 (0.42)	1.49 (0.51)	4.2	<.05
Nombre de périodes de S.P.	3.6 (0.8)	3.5 (0.8)	3.6 (0.7)	0.3	NS

¹AC = latence du S.P. nuit 1 - latence du S.P. nuit 2 \times 100 / latence du S.P.
moyenne des nuits 1 et 2

²Temps passé endormi / Période totale d'enregistrement

³Activité oculomotrice / Durée du S.P.

En résumé, ces résultats mettent en évidence une relation entre une évolution "paradoxe" de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit d'enregistrement et la prédition d'une réponse médiocre au traitement antidépresseur subséquent.

5. VARIABILITE DE LA LATENCE DU S.P. AU COURS DES QUATRE NUITS D'ENREGISTREMENT

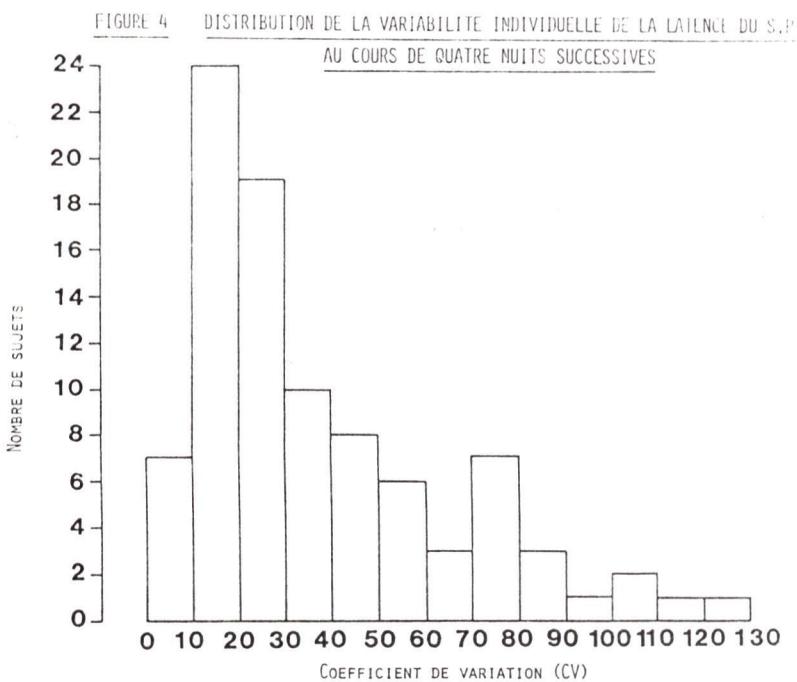
Rappelons que nous avons évalué la variabilité individuelle de la latence du S.P. au cours des 4 nuits d'enregistrement consécutives au moyen du coefficient de variation (CV) : plus le CV est élevé, plus la variabilité de la latence du S.P. est importante.

TABLEAU 11

LATENCE DU S.P. AU COURS DE 4 NUITS D'ENREGISTREMENT CONSECUTIVES CHEZ
92 DEPRIMES MAJEURS (minutes)

	NUIT 1	NUIT 2	NUIT 3	NUIT 4
Moyenne	48.1	50.7	43.9	46.8
Déviation standard	24.9	32.1	23.3	21.8
Minimum	2	3	0	0
Maximum	123	167	143	136

Les valeurs de latence du S.P. au cours des 4 nuits consécutives d'enregistrement pour l'ensemble de l'échantillon sont présentées dans le Tableau 11. Les valeurs individuelles de CV se situaient de 5.1 à 121.7, avec une moyenne (\pm SD) de 37.0 (\pm 27.3) et une médiane de 27.4 (Fig. 4). Un total de 31 patients (33.7 %) se caractérisaient par une variabilité faible de la latence du S.P. (un CV compris entre 0 et 20), 29 patients (31.5 %) présentaient une variabilité moyenne de la latence du S.P. (un CV compris entre 20 et 40) et 32 patients (34.8 %) présentaient une variabilité élevée (un CV compris entre 40 et 130).



En résumé, ces résultats mettent en évidence une variabilité faible de la latence du S.P. au cours des 4 nuits consécutives chez 1/3 des patients, modérée chez un deuxième tiers et importante chez le dernier tiers des sujets.

6. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET POLYSOMNOGRAPHIQUES LIEES A LA VARIABILITE

Rappelons que pour évaluer les caractéristiques cliniques liées à la variabilité, nous avons tout d'abord étudié les corrélations entre le coefficient de variation et certaines caractéristiques cliniques ainsi que les évaluations psychométriques réalisées au début et à la fin du traitement antidépresseur; ensuite, nous avons comparé les coefficients de variation moyens des sous-groupes définis par le sexe, la réponse au traitement et les sous-types RDC à ceux du reste de l'échantillon. Enfin, nous avons comparé les caractéristiques et les évaluations psychométriques dans trois sous-groupes définis par le coefficient de variation : faible, intermédiaire et élevé. Nous avons également comparé les principaux paramètres polygraphiques du sommeil entre ces trois sous-groupes.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques et l'évaluation psychométrique de la gravité de la symptomatologie, le CV présentait une corrélation significative avec l'âge ($r = .23; p < .05$) et avec l'âge de début de la maladie dépressive ($r = .29; p < .01$) (Tableau 12).

TABLEAU 12

RELATION ENTRE LA VARIABILITE DE LA LATENCE DU S.P.
 AU COURS DE 4 NUITS CONSECUTIVES (COEFFICIENT DE
 VARIATION¹) ET LES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES
 CLINIQUES DE 92 DEPRIMES MAJEURS

(Coefficient de corrélation de Pearson)

<u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>	
Age	.23*
Age de début de la maladie	.29**
Durée de la maladie	- .10
Nombre d'épisodes	- .14
Durée de l'épisode actuel	- .03
<hr/>	
<u>EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES</u>	
Hamilton initial	.15
Hamilton final	.07
Raskin initial	.08
Raskin final	.03
BPRS initial	.15
BPRS final	.19
Beck initial	- .13
Beck final	- .04

¹CV = déviation standard de la moyenne des latences du S.P.
 des nuits 1 à 4 x 100 / moyenne des latences du S.P.
 des nuits 1 à 4

* p < .05 ** p < .01

En ce qui concerne le sexe, la réponse clinique aux antidépresseurs tricycliques et les sous-types RDC, les déprimés masculins présentaient un CV moyen plus élevé que les déprimés féminins ($p < .05$); et les déprimés appartenant aux sous-types "invalidant" ou "bipolaire II" présentaient des CV plus élevés comparés au reste de l'échantillon ($p < .05$) (Tableau 13).

TABLEAU 13

VARIABILITE DE LA LATENCE DU S.P. AU COURS DE 4 NUITS CONSECUTIVES
 (COEFFICIENT DE VARIATION¹) DANS LES SOUS-GROUPES DE DEPRIMES MAJEURS
 DEFINIS PAR LE SEXE, LA REPONSE CLINIQUE ET LE SOUS-TYPE RDC
 (Moyenne et déviation standard)

VARIABLE	COMPARAISON DES CV		F	p
Masculins (n = 31) / Féminins (n = 61)	45.9 (32.7)	32.5 (23.2)	5.1	< .05
Répondeurs (n = 65) / Non répondreurs (n = 27)	34.0 (27.1)	44.3 (27.1)	2.8	NS
Primaires (n = 68) / Secondaires (n = 24)	36.6 (27.4)	37.6 (28.5)	0.0	NS
Récidivants (n = 57)*	34.7 (25.4)	40.7 (30.2)	1.0	NS
Psychotiques (n = 6)*	38.0 (26.7)	36.9 (27.5)	0.0	NS
Invalidants (n = 82)*	38.5 (28.1)	24.7 (16.9)	5.0	< .05
Endogènes (n = 80)*	38.1 (27.9)	29.9 (23.4)	0.9	NS
Agités (n = 45)*	41.4 (29.2)	32.8 (25.1)	2.3	NS
Ralentis (n = 46)*	39.2 (26.6)	34.9 (28.2)	0.6	NS
Situationnels (n = 54)*	33.7 (26.7)	41.7 (27.9)	2.0	NS
Simples (n = 48)*	36.9 (27.6)	37.1 (27.4)	0.0	NS
Unipolaires (n = 83)*	35.9 (25.9)	48.5 (39.7)	0.8	NS
Bipolaires I (n = 4)*	22.4 (14.2)	37.7 (27.7)	1.2	NS
Bipolaires II (n = 5)*	64.0 (42.5)	35.5 (25.7)	5.4	< .05

¹CV = déviation standard de la moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4 x 100 / moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4

* Comparés au reste de l'échantillon

La comparaison des caractéristiques cliniques des trois sous-groupes stratifiés en fonction de leur CV a mis en évidence un début des troubles dépressifs plus précoce dans le sous-groupe avec le CV le plus faible ($p < .05$) et une note initiale plus élevée à la BPRS dans le sous-groupe avec le CV le plus élevé ($p < .05$) (Tableau 14).

TABLEAU 14

CARACTERISTIQUES CLINIQUES PRINCIPALES DE TROIS SOUS-GROUPES
 DE DEPRIMES MAJEURS DEFINIS EN FONCTION DE LEUR VARIABILITE
 DES LATENCES DU S.P. AU COURS DE 4 NUITS CONSECUTIVES
 (Coefficient de variation*)

	CV FAIBLE (< 18.5) (n = 30)	CV INTERMEDIAIRE (18.5 - 45.0) (n = 32)	CV ELEVE (> 45.0) (n = 30)	F	p
<u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>					
Age	32.3 (10.9)	38.4 (11.9)	38.6 (14.1)	2.5	NS
Age de début de la maladie	22.9 (11.4)	28.8 (13.1)	30.4 (13.1)	3.0	<.05
Nombre d'épisodes	3.0 (2.5)	2.8 (2.5)	2.2 (1.7)	1.0	NS
Durée de l'épisode actuel (semaines)	69.4 (86.0)	59.8 (56.7)	51.5 (68.1)	0.5	NS
<u>EVALUATIONS PSYCHOMETRIQUES</u>					
Hamilton initial**	32.9 (10.1)	33.2 (10.6)	37.2 (10.4)	1.6	NS
Hamilton final**	14.2 (10.4)	17.0 (11.2)	17.5 (10.7)	0.8	NS
Raskin initial	9.6 (2.1)	9.7 (1.6)	10.3 (2.2)	1.1	NS
Raskin final	6.8 (2.1)	7.3 (2.6)	7.1 (1.9)	0.4	NS
BPRS initial	11.2 (4.2)	11.0 (4.4)	13.6 (4.9)	3.3	<.05
BPRS final	7.6 (5.2)	7.7 (5.0)	10.2 (6.0)	2.2	NS
Beck initial	19.1 (8.9)	16.5 (7.2)	16.9 (7.1)	1.0	NS
Beck final	12.0 (8.5)	11.9 (8.1)	11.0 (6.8)	0.1	NS

* CV = déviation standard de la moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4 x 100
 moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4

** Somme de deux évaluateurs

En ce qui concerne les paramètres du sommeil, le sous-groupe avec le CV le plus élevé présentait une latence du sommeil plus longue ($p < .05$) et une latence du S.P. plus courte ($p < .0001$) comparé aux deux autres sous-groupes (Tableau 15).

TABLEAU 15

PRINCIPAUX PARAMETRES DU SOMMEIL CHEZ TROIS SOUS-GROUPES DE
DEPRIMES MAJEURS DEFINIS EN FONCTION DE LEUR VARIABILITE DES
LATENCES DU S.P. AU COURS DE 4 NUITS CONSECUTIVES
(Coefficient de variation*)

	CV FAIBLE (< 18.5) (n = 30)	CV INTERMEDIAIRE (18.5 - 45.0) (n = 32)	CV ELEVE (> 45.0) (n = 30)	F	p
<u>CONTINUITÉ DU SOMMEIL</u>					
Latence du sommeil (min.)	33.1 (24.2)	33.9 (20.6)	43.8 (28.5)	3.4	<.05
Temps passé endormi (min.)	394.4 (42.1)	342.7 (43.8)	329.7 (48.2)	2.7	NS
Efficacité du sommeil ¹ (%)	85.3 (9.2)	84.5 (9.4)	81.4 (11.3)	2.3	NS
<u>ARCHITECTURE DU SOMMEIL (%)</u>					
Stade 2	63.6 (8.1)	64.7 (8.3)	61.6 (8.3)	1.5	NS
Stades 3 et 4	3.5 (5.9)	1.4 (2.6)	2.3 (4.2)	1.8	NS
S.P.	25.7 (5.8)	25.1 (6.7)	25.1 (7.3)	0.1	NS
<u>MESURES DU S.P.</u>					
Latence du S.P. (min.)	53.2 (14.1)	54.0 (23.6)	34.5 (30.6)	10.7	<.0001
Activité oculomotrice (unités)	111.7 (50.7)	116.2 (54.3)	115.5 (67.1)	0.1	NS
Densité oculomotrice ²	1.25 (0.48)	1.33 (0.48)	1.35 (0.52)	0.5	NS
Nombre de périodes de S.P.	3.7 (0.7)	3.5 (0.7)	3.7 (0.8)	1.5	NS

* CV = déviation standard de la moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4 x 100/
moyenne des latences du S.P. des nuits 1 à 4

¹Temps passé endormi / Période totale d'enregistrement

²Activité oculomotrice / Durée du S.P.

En résumé, ces résultats mettent en évidence une augmentation de la variabilité de la latence du S.P. entre les différentes nuits d'enregistrement en fonction de l'âge et une variabilité plus marquée chez les déprimés masculins comparés aux déprimés féminins.

7. COMPARAISON DE LA SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE DE DIFFERENTES METHODES DE SELECTION DES DONNEES DE LATENCE DU S.P.

Rappelons qu'afin de définir la méthode la plus sensible dans le diagnostic de dépression majeure, nous avons comparé différentes façons d'utiliser les données de la latence du S.P. : chacune des 4 nuits d'enregistrement consécutives prise individuellement, les moyennes des nuits 1 et 2, 1 à 3, 1 à 4, 2 et 3 et 2 et 4 ainsi que les latences du S.P. les plus courtes des nuits 1 et 2, 1 à 3 et 1 à 4. Nous avons comparé ces différentes méthodologies, tout d'abord en utilisant les données "brutes" de latence du S.P., ensuite en corrigeant les valeurs de latence du S.P. en fonction de l'âge des patients en appliquant la "règle des 90", c'est-à-dire en additionnant latence du S.P. et âge.

FIGURE 5 SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE DE LA LATENCE DU S.P.

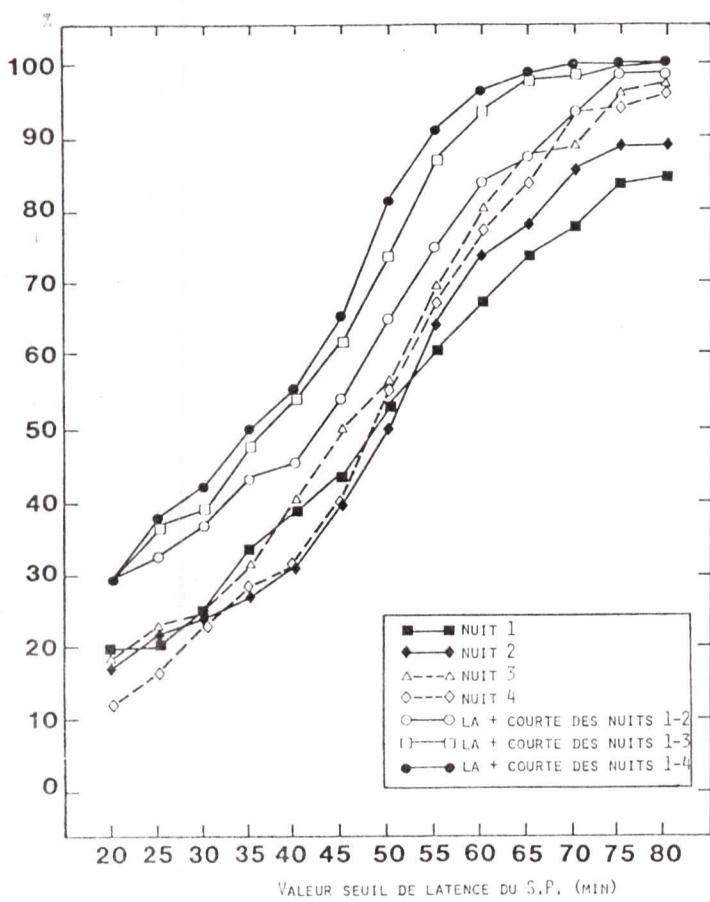
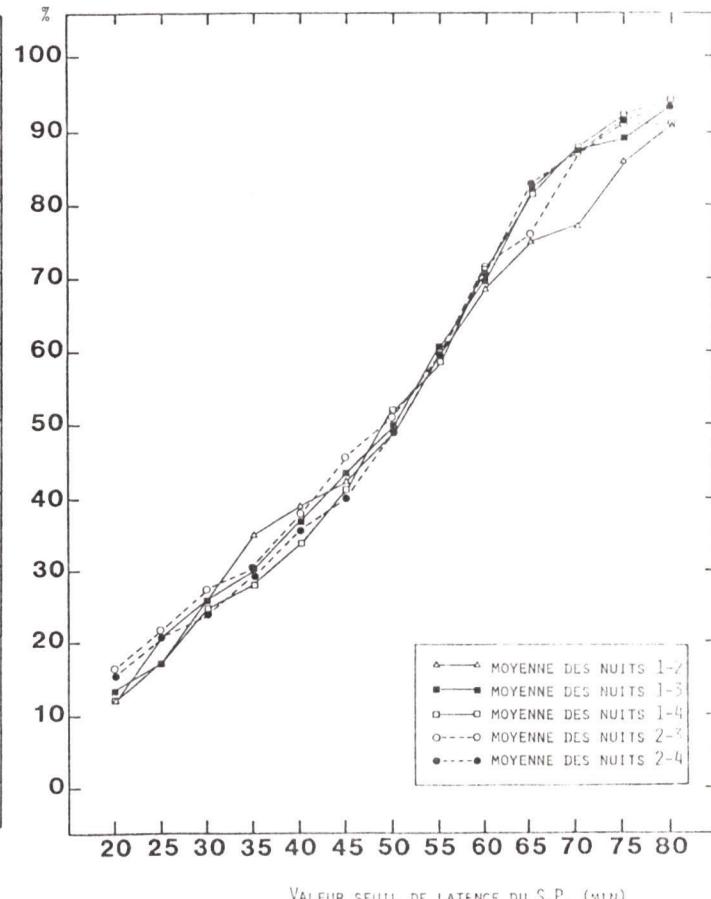


FIGURE 6 SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE DE LA LATENCE DU S.P.



La sensibilité diagnostique de diverses valeurs seuils de latence du S.P. dans cet échantillon était fort proche au cours des 4 nuits individuelles d'enregistrement (Fig. 5), excepté pour les valeurs seuils les plus élevées (de 60 à 80 minutes) où la performance diagnostique de la première nuit et à un degré moindre celle de la deuxième nuit étaient légèrement plus basses que celles des troisième et quatrième nuits. Par exemple, une valeur seuil de latence du S.P. de 50 minutes (une valeur suggérée par Kupfer, 1976, et appliquée par Berger et al., 1982, Kupfer et al., 1983, Ansseau et al., 1984b et Mendlewicz et al., 1984) fournissait une sensibilité diagnostique au cours des 4 nuits consécutives de : 50 % (nuit 1), 53 % (nuit 2), 56 % (nuit 3) et 55 % (nuit 4). La sensibilité diagnostique de valeurs moyennes de latence du S.P. était également très similaire quelles que soient les nuits sélectionnées (Fig. 6). Par exemple, la sensibilité diagnostique d'une valeur seuil de latence du S.P. de 50 minutes était de : 49 % (moyenne des nuits 1 et 2), 50 % (moyenne des nuits 1 à 3), 52 % (moyenne des nuits 1 à 4), 51 % (moyenne des nuits 2 et 3) et 49 % (moyenne des nuits 2 à 4). Cependant, l'utilisation de la latence du S.P. la plus courte au cours de nuits consécutives apportait une sensibilité plus élevée que celle de l'utilisation de n'importe quelle nuit individuelle ou de valeurs moyennes. De plus, cette sensibilité augmentait avec le nombre de nuits prises en compte (Fig. 5). Par exemple, avec une valeur seuil de latence du S.P. de 50 minutes au cours d'au moins 1 nuit, la sensibilité augmentait de 65 % (nuits 1 et 2) à 74 % (nuits 1 à 3) et à 81 % (nuits 1 à 4).

FIGURE 7 SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE DE LA LATENCE DU S.P. + AGE

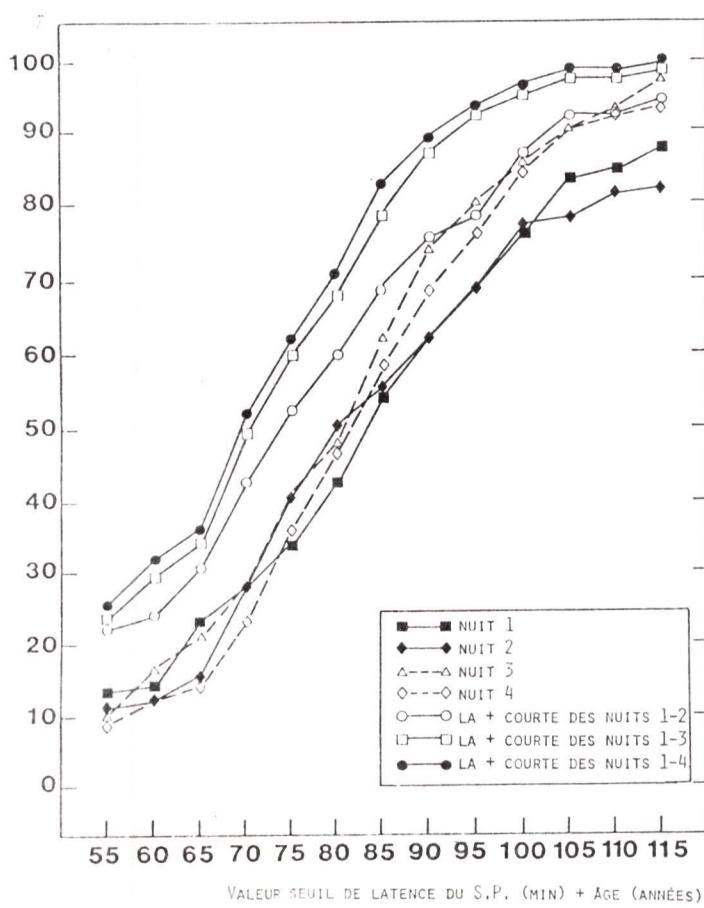
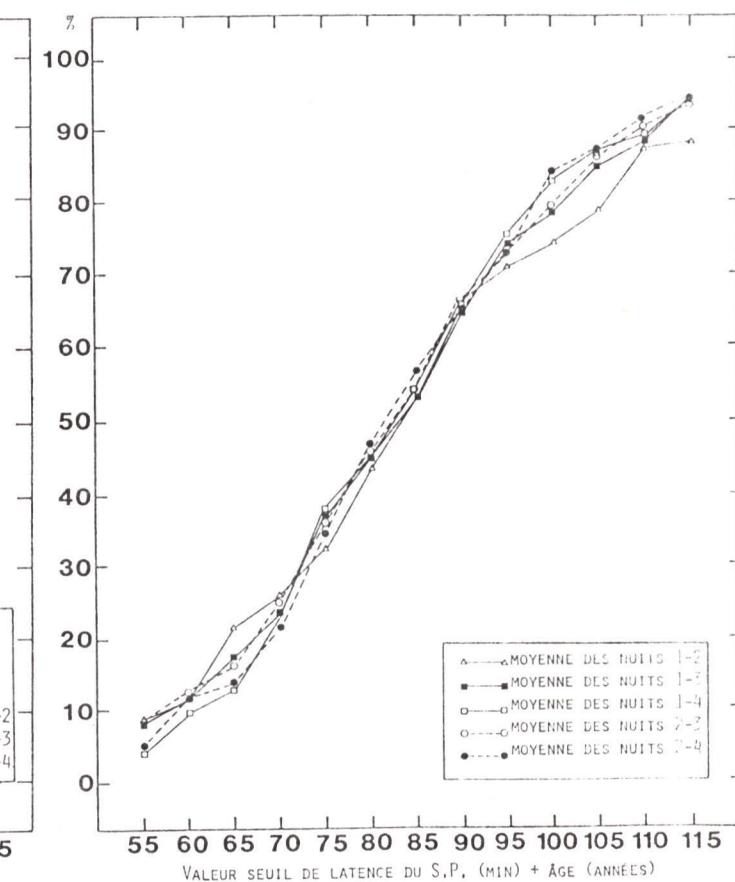


FIGURE 8 SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE DE LA LATENCE DU S.P. + AGE



Finalement, nous avons comparé la sensibilité des diverses méthodes de sélection de données de latence du S.P. en utilisant la somme de la latence du S.P. et de l'âge du patient, selon la "règle des 90" proposée par Kupfer et al. (1982). Pour les nuits individuelles, la performance diagnostique était plus faible au cours des deux premières nuits qu'au cours des deux dernières nuits pour des valeurs seuils de 85 à 115 (Fig. 7). Par exemple, la valeur seuil de 90 recommandée par Kupfer et al. (1982) fournissait une sensibilité de 62 % (nuit 1), 62 % (nuit 2), 74 % (nuit 3) et 68 % (nuit 4). L'utilisation de valeurs moyennes de latence du S.P. donnait des sensibilités généralement similaires quelle que soient les combinaisons de nuits (Fig. 8). Par exemple, avec une valeur seuil de 90, la sensibilité était de 66 % pour la moyenne des nuits 1 et 2, 65 % pour la moyenne des nuits 1 à 3, 66 % pour la moyenne des nuits 1 à 4, 66 % pour la moyenne des nuits 2 et 3 et 65 % pour la moyenne des nuits 2 à 4. Au contraire, l'utilisation de la valeur la plus courte de latence du S.P. et âge au cours des nuits consécutives était associée à une augmentation de sensibilité parallèle au nombre de nuits prises en compte. Cet accroissement de sensibilité était important lors de l'addition de la troisième nuit d'enregistrement mais limité lors de l'addition de la quatrième nuit (Fig. 7). Pour une valeur seuil de 90, la performance diagnostique passait de 75 % (nuits 1 et 2) à 87 % (nuits 1 à 3) et à 89 % (nuits 1 à 4).

En résumé, ces résultats mettent en évidence une sensibilité très voisine de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique des états dépressifs majeurs si le recueil des données de latence du S.P. se base sur une nuit individuelle ou sur les latences du S.P. moyennes de nuits consécutives. Par contre, la sensibilité augmente très nettement en sélectionnant la latence du S.P. la plus courte au cours de nuits consécutives, particulièrement si au moins 3 nuits sont incluses.

8. COMPARAISON DE LA LATENCE DU S.P. ENTRE DEPRIMES PSYCHOTIQUES, DEPRIMES NON PSYCHOTIQUES ET SUJETS NORMAUX

Rappelons que pour étudier plus spécifiquement une relation possible entre le phénomène SOREMP et la dépression psychotique, nous avons comparé 14 déprimés psychotiques, 14 déprimés non psychotiques et 14 sujets normaux appariés pour le sexe et l'âge. Nous voulions également vérifier l'hypothèse d'une association entre une évolution "paradoxalement" de la latence du S.P. entre la première et la seconde nuit et la dépression psychotique.

La distribution des latences du S.P. parmi les 14 déprimés psychotiques, les 14 déprimés non psychotiques et les 14 sujets normaux enregistrés durant 2 nuits consécutives est représentée à la Figure 9. Les proportions de SOREMPs-10 et de SOREMPs-20 au cours des nuits d'enregistrement ainsi que la proportion de sujets présentant au moins un SOREMP-10 ou un SOREMP-20 sont données dans le Tableau 16. Les trois groupes différaient significativement par la proportion de SOREMPs-10 et de SOREMPs-20 ($p < .001$). Cependant, la différence entre déprimés psychotiques et non psychotiques n'atteignait jamais un seuil de signification.

FIGURE 9 DISTRIBUTION DE LA LATENCE DU S.P. CHEZ LES DEPRIMÉS PSYCHOTIQUES (n = 14),
NON PSYCHOTIQUES (n = 14) ET LES SUJETS NORMAUX (n = 14)

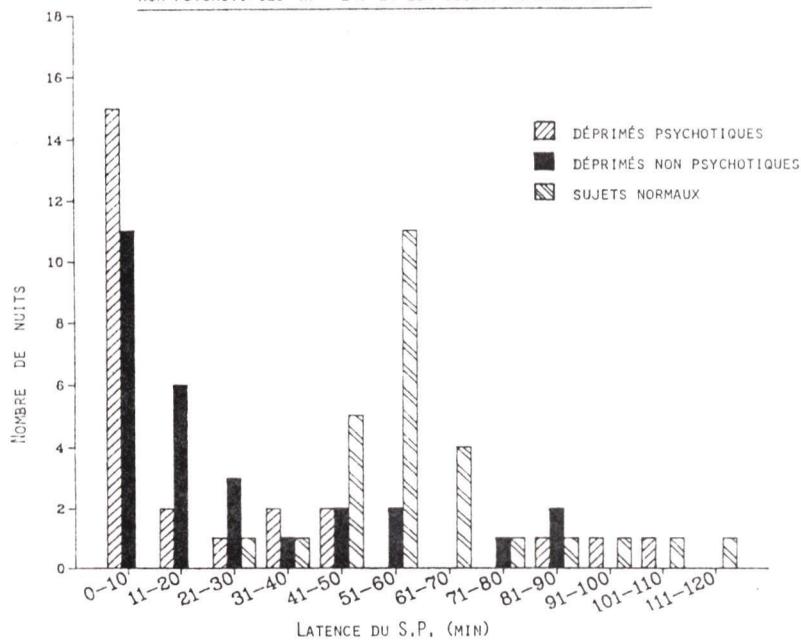


TABLEAU 16

PROPORTION DE SOREMPs CHEZ LES DEPRIMÉS PSYCHOTIQUES, NON PSYCHOTIQUES ET LES SUJETS NORMAUX

	DEPRIMÉS PSYCHOTIQUES	DEPRIMÉS NON PSYCHOTIQUES	SUJETS NORMAUX	P	PSYCHOTIQUES vs NON PSYCHOTIQUES
SOREMPs-10 (%)	60	39.3	0	< .001	NS
SOREMPs-20 (%)	68	60.7	0	< .001	NS
SUJETS AVEC SOREMP-10 (%)	71.4	42.9	0	< .001	NS
SUJETS AVEC SOREMP-20 (%)	78.6	64.3	0	< .001	NS

La distribution individuelle des AC dans les trois groupes est présentée à la Figure 10 et les AC moyens dans chacun des groupes sont repris dans le Tableau 17. Tous trois étaient positifs, correspondant à une évolution "attendue" de la latence du S.P. (prolongée au cours de la première nuit d'enregistrement) et ne différaient pas significativement.

FIGURE 10

EVOLUTION DE LA LATENCE DU S.P. DE LA PREMIERE A LA DEUXIÈME NUIT (AC) CHEZ LES DEPRIMES PSYCHOTIQUES (N = 14), NON PSYCHOTIQUES (N = 14) ET LES SUJETS NORMAUX (N = 14)

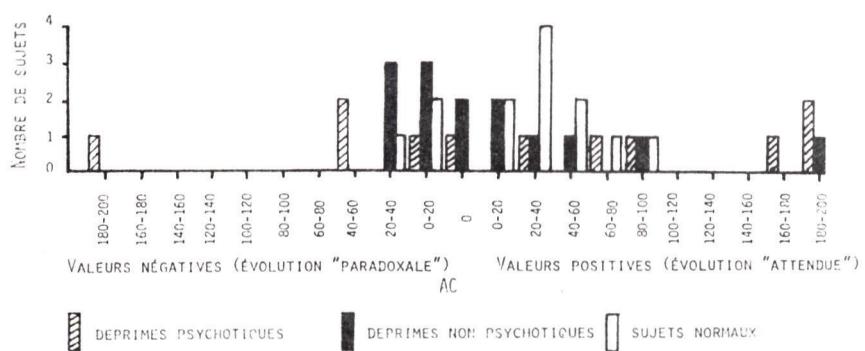


TABLEAU 17

COMPARAISON DE L'AC ENTRE DEPRIMES PSYCHOTIQUES, NON PSYCHOTIQUES ET SUJETS NORMAUX (moyenne et SD)

	Déprimés psychotiques (n = 14)	Déprimés non psychotiques (n = 14)	Sujets normaux (n = 14)	F	p
AC	41.9 (118.2)	19.9 (63.1)	25.0 (32.7)	0.3	NS

En résumé, ces résultats mettent en évidence une fréquence très élevée de SOREMPs-10 chez les déprimés psychotiques mais qui n'atteint pas une valeur significativement différente de celle des déprimés non psychotiques. D'autre part, ces résultats ne montrent aucun lien entre type psychotique de dépression et évolution "paradoxalement" de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit.

II. TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

Nous envisagerons d'abord les résultats de l'étude générale de la valeur diagnostique du test de freinage par la dexaméthasone. Ensuite, nous comparerons les résultats de deux méthodes simplifiées du DST (cortisol salivaire et prélèvement matinal tardif) à la procédure standardisée.

1. CORTISOL TOTAL

La distribution des concentrations individuelles de cortisol à 16.00 h après freinage par la dexaméthasone est présentée à la Figure 11 pour les déprimés majeurs ($n = 36$) vs les déprimés mineurs ($n = 21$) et à la Figure 12 pour les déprimés endogènes ($n = 26$) vs les déprimés non endogènes ($n = 31$). Alors que les concentrations moyennes de cortisol n'étaient pas significativement différentes entre déprimés majeurs et déprimés mineurs ($8.29 \pm 6.64 \mu\text{g/dl}$ vs $5.87 \pm 7.12 \mu\text{g/dl}$, $T = 1.9$, $p = .06$), les déprimés endogènes présentaient des concentrations significativement supérieures aux déprimés non endogènes ($9.91 \pm 6.7 \mu\text{g/dl}$ vs $5.52 \pm 6.44 \mu\text{g/dl}$, $T = 3.5$, $p < .001$). Les performances diagnostiques de diverses valeurs seuils de cortisol dans le DST sont présentées à la Figure 13 pour la dépression majeure vs la dépression mineure et à la Figure 14 pour la dépression endogène vs la dépression non endogène. La meilleure valeur seuil paraissait se situer à $4 \mu\text{g/dl}$. Pour la dépression majeure vs la dépression mineure, cette valeur seuil procurait une sensibilité de 63 %, une spécificité de 72 % et une valeur prédictive de 78 %. Pour la dépression endogène vs la dépression non endogène, la sensibilité correspondante était de 83 %, la spécificité de 73 % et la valeur prédictive de 72 %. Il faut

FIGURE 11
DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS DE CORTISOL APRÈS DST

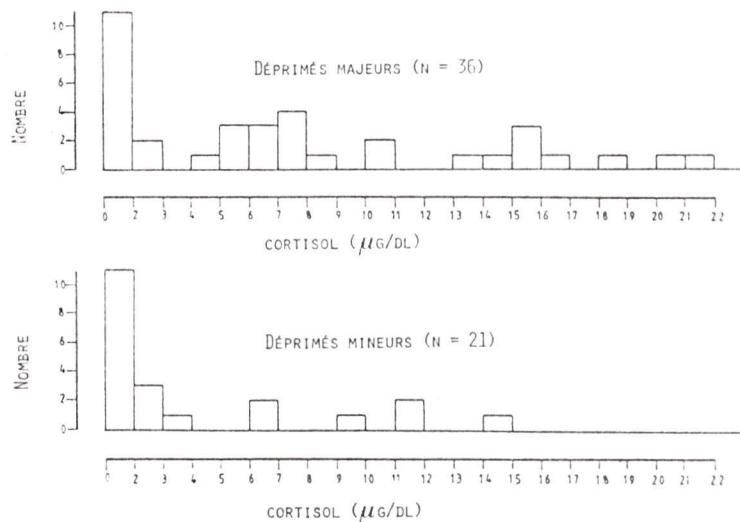
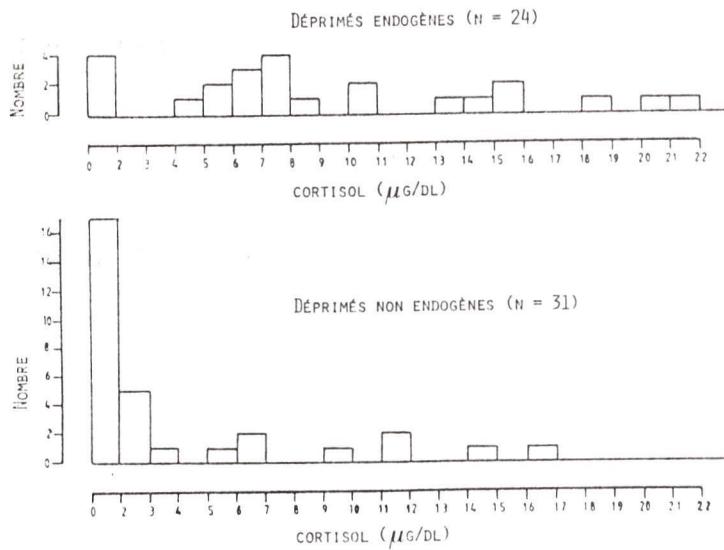


FIGURE 12
DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS DE CORTISOL APRES DST



cependant noter qu'une valeur seuil de 7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ permettait d'augmenter la spécificité du test, mais en diminuant la sensibilité. Pour la dépression majeure vs la dépression mineure, la sensibilité correspondait à 43 %, la spécificité à 82 % et la valeur prédictive à 80 %; pour la dépression endogène vs la dépression non endogène, la sensibilité est de 58 %, la spécificité de 83 % et la valeur prédictive de 73 %.

FIGURE 13

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU CORTISOL DANS LE DST POUR LA DÉPRESSION MAJEURE VS LA DÉPRESSION MINEURE

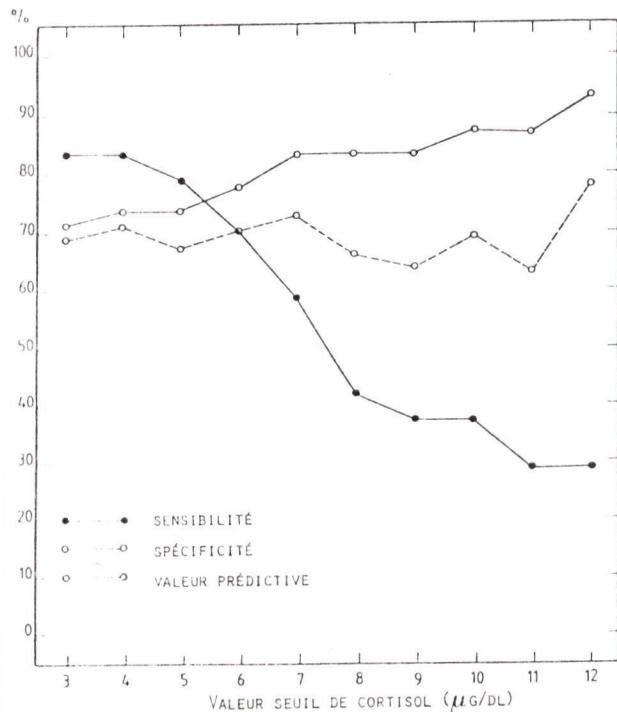
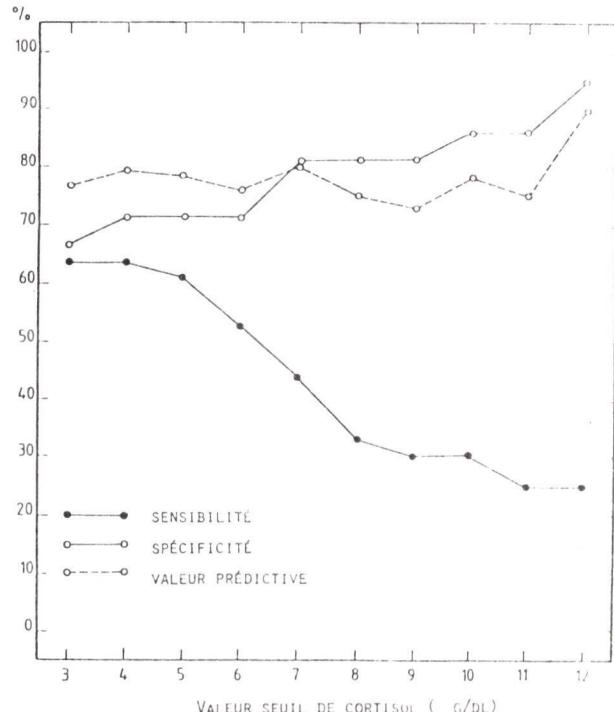


FIGURE 14

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU CORTISOL DANS LE DST POUR LA DÉPRESSION ENDOGÈNE VS LA DÉPRESSION NON ENDOGÈNE



En résumé, ces résultats mettent en évidence une excellente sensibilité mais une spécificité médiocre du DST pour le diagnostic de dépression majeure ou endogène.

2. CORTISOL SALIVAIRES

Les concentrations individuelles de cortisol total, libre et salivaire avant (jour 1) et après (jour 2) DST sont représentées dans le Tableau 18 et la Figure 15. Pour l'ensemble de l'échantillon, au jour 1, les concentrations moyennes (\pm SD) étaient $21.8 (\pm 4.9) \mu\text{g/dl}$ pour le cortisol plasmatique, $1.48 (\pm 0.84) \mu\text{g/dl}$ pour le cortisol libre et $465 (\pm 184) \text{ ng/dl}$ pour le cortisol salivaire. Après dexaméthasone (jour 2), toutes les concentrations de cortisol étaient significativement diminuées : $5.4 (\pm 3.6) \mu\text{g/dl}$ pour le cortisol total ($p < .001$), $0.15 (\pm 0.12) \mu\text{g/dl}$ pour le cortisol libre ($p < .001$) et $74 (\pm 41) \text{ ng/dl}$ pour le cortisol salivaire ($p < .001$).

FIGURE 15 DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS DE CORTISOL
APRES DST

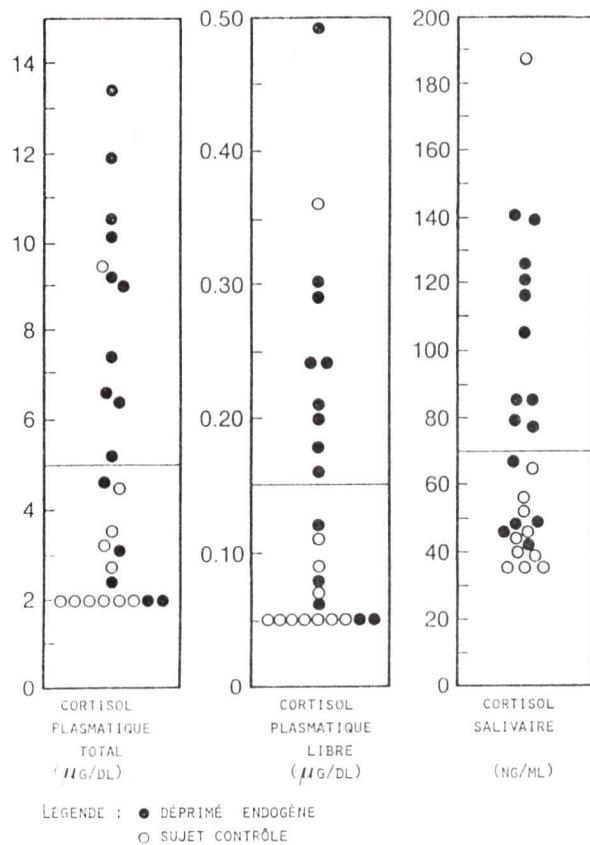


TABLEAU 18

ECHANTILLON ET TAUX INDIVIDUELS DE CORTISOL
AVANT (JOUR 1) ET APRES (JOUR 2) DST

#	SEX	Age	Diagnostic	CORTISOL JOUR 1			CORTISOL JOUR 2		
				Total Plasma (μg/dl)	Libre Plasma (μg/dl)	Salive (ng/dl)	Total Plasma (μg/dl)	Libre Plasma (μg/dl)	Salive (ng/dl)
1	M	61	DM endog.,unip.	22.8	1.09	497	10.1	.29	85
2	M	29	DM endog.,unip.	26.7	1.43	430	9.0	.18	77
3	M	42	DM endog., unip.	16.8	.62	137	11.9	.30	120
4	M	47	DM endog.,unip.	21.6	1.17	428	10.5	miss	140
5	M	40	DM endog. unip.	21.8	1.65	771	3.1	.08	42
6	M	54	DM endog.,unip.	15.4	.86	286	6.6	.24	85
7	M	18	DM endog.,unip.	23.2	2.27	455	2.4	.06	46
8	M	31	DM endog.,unip.	21.0	1.81	605	< 2	<.05	67
9	M	50	DM endog.,unip.	21.0	1.6	509	5.2	.16	79
10	M	50	DM endog.,unip.	25.0	1.63	624	4.6	.12	48
11	F	66	DM endog.,unip.	29.3	2.06	650	7.4	.20	116
12	F	29	DM endog.,unip.	30.4	3.92	697	6.4	.21	125
13	F	51	DM endog.,unip.	27.5	3.82	702	<2	<.05	49
14	M	55	DM endog.,bip.I	15.9	.85	518	9.2	.24	139
15	M	38	DM endog.,bip.I	21.4	1.19	225	13.4	.49	105
16	M	32	DM non endog., unip.	20.8	1.33	576	< 2	<.05	40
17	F	30	DM non endog., unip.	23.9	1.33	640	< 2	<.05	56
18	M	30	Dépression mineure	19.3	.47	447	< 2	<.05	< 35
19	M	41	Dépression mineure	16.6	.84	193	2.7	.07	46
20	F	39	Dépression mineure	17.3	.91	211	< 2	<.05	< 35
21	F	51	Manie	12.9	.63	502	< 2	<.05	< 35
22	F	46	Manie	31.5	1.67	581	4.5	.11	39
23	M	51	Trouble anxieux	22.8	1.53	618	3.2	.05	44
24	M	29	Schizophrénie	20.6	1.67	327	9.4	.36	187
25	M	27	Schizophrénie	26.2	1.51	304	3.5	.09	65
26	M	63	Schizophrénie	14.5	.69	156	< 2	<.05	52

DM = dépression majeure

La comparaison des déprimés endogènes et des autres patients psychiatriques est représentée dans le Tableau 19. Au jour 1, il y avait seulement une tendance ($.05 < p < .1$) à des concentrations moyennes de cortisol libre plus élevées chez les déprimés endogènes mais au jour 2, les déprimés endogènes présentaient des concentrations moyennes plus élevées de cortisol total ($p < .01$) et de cortisol libre ($p < .05$) et une tendance à des concentrations plus élevées de cortisol salivaire ($.05 < p < .1$) qui devenait significative en utilisant la transformation logarithmique ($p < .05$). Les coefficients de corrélation de

TABLEAU 19

CONCENTRATION DE CORTISOL AVANT (JOUR 1) ET APRES (JOUR 2)
 DST (moyenne \pm SD)

	Déprimés endogènes (n = 15)	Groupe de comparaison (n = 11)	p
<u>Jour 1</u>			
Cortisol plasmatique total ($\mu\text{g/dl}$) (ln $\mu\text{g/dl}$)	22.7 (4.6.) 3.10 (0.21)	20.6 (5.4) 2.99 (0.26)	NS NS
Cortisol plasmatique libre ($\mu\text{g/dl}$) (ln $\mu\text{g/dl}$)	1.73 (.98) 0.42 (.52)	1.14 (.44) 0.05 (.44)	.05<p<.1 .05<p<.1
Cortisol salivaire (ng/dl) (ln ng/dl)	502 (183) 6.13 (.47)	414 (182) 5.92 (.51)	NS NS
<u>Jour 2</u>			
Cortisol plasmatique total ($\mu\text{g/dl}$) (ln $\mu\text{g/dl}$)	6.9 (3.7) 1.76 (.65)	3.2 (2.2) 1.03 (.49)	<.01 <.01
Cortisol plasmatique libre ($\mu\text{g/dl}$) (ln $\mu\text{g/dl}$)	.19 (.12) -1.75 (.84)	.09 (.09) -2.66 (.61)	<.05 <.01
Cortisol salivaire (ng/dl) (ln ng/dl)	87 (35) 4.38 (.43)	57 (44) 3.91 (.48)	.05<p<.1 <.05

Pearson entre les trois dosages de cortisol réalisés lors de chaque prélèvement sont représentés dans le Tableau 20. Au jour 1, il y avait une relation nettement significative entre le cortisol plasmatique total et libre ($p < .001$) et entre le cortisol plasmatique total ou libre et le cortisol salivaire ($p < .001$). Toutes ces relations devenaient encore plus significatives au jour 2 ($p < .001$). Les corrélations entre cortisol total ou libre et cortisol salivaire à 16.00 h après DST sont représentés graphiquement à la Figure 16.

TABLEAU 20

COEFFICIENTS DE CORRELATION DE PEARSON
ENTRE LES TAUX DE CORTISOL
AVANT (JOUR 1) ET APRES (JOUR 2) DST+

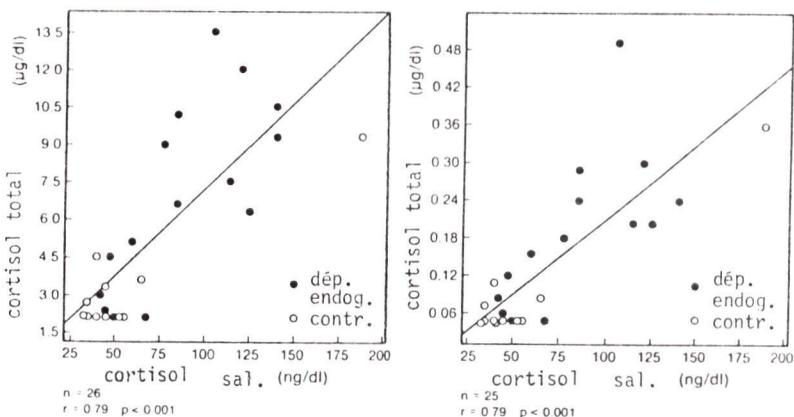
	Jour 1	Jour 2
<u>Cortisol total vs Cortisol libre</u>		
Pour: Ensemble de l'échantillon	.72*** (.79***)	.95*** (.95***)
Déprimés endogènes	.77*** (.82***)	.94*** (.92***)
Groupe de comparaison	.79*** (.75***)	.98*** (.96***)
<u>Cortisol libre vs Cortisol salivaire</u>		
Pour: Ensemble de l'échantillon	.59*** (.59***)	.79*** (.84***)
Déprimés endogènes	.65** (.72**)	.66** (.79***)
Groupe de comparaison	.39 (.35)	.95*** (.83***)
<u>Cortisol total vs Cortisol salivaire</u>		
Pour: Ensemble de l'échantillon	.59*** (.57***)	.79*** (.82***)
Déprimés endogènes	.60** (.59**)	.74*** (.78***)
Groupe de comparaison	.49 (.50)	.91*** (.76**)

*p<.05; **p<.01; ***p<.001

+ Données logarithmiques entre parenthèses

FIGURE 16

CORRELATIONS ENTRE LE CORTISOL PLASMATIQUE TOTAL OU LIBRE ET LE
CORTISOL SALIVAIRE A 16.00 H APRES DST



Selon le critère habituel d'absence de freinage ($5 \mu\text{g/dl}$), 11 patients ne présentaient pas de freinage suffisant : 10 parmi les déprimés endogènes et 1 parmi le groupe de comparaison. Ces résultats correspondaient à une sensibilité de 67 %, une spécificité de 91 % et une valeur prédictive de 91 %. D'autres valeurs seuils n'amélioraient pas les résultats globaux du DST (Tableau 21).

TABLEAU 21

PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES CORTISOLS PLASMATIQUES
TOTAL ET LIBRE ET DU CORTISOL SALIVAIRES
DANS LE DST

Cortisol plasmatique total

Valeur Seuil ($\mu\text{g/dl}$)	3	4	5	6	7
Sensibilité (%)	80	73	67	60	47
Spécificité (%)	73	82	91	91	91
Valeur prédictive (%)	75	85	91	90	87

Cortisol plasmatique libre

Valeur Seuil ($\mu\text{g/dl}$)	.10	.15	.20	.25	.30
Sensibilité (%)	71	64	50	21	13
Spécificité (%)	82	64	91	91	91
Valeur prédictive (%)	83	90	87	75	67

Cortisol salivaire

Valeur Seuil (ng/dl)	50	60	70	80	90
Sensibilité (%)	73	73	67	53	40
Spécificité (%)	64	82	91	91	91
Valeur prédictive (%)	73	85	91	89	86

En ce qui concerne le cortisol plasmatique libre, $0.15 \mu\text{g/dl}$ est apparu la meilleure valeur seuil, donnant des résultats équivalents à une valeur seuil de $5 \mu\text{g/dl}$ pour le cortisol total (sensibilité : 64 %, spécificité : 91 % et valeur prédictive : 90 %).

Pour le cortisol salivaire, la meilleure valeur seuil est apparue être 70 ng/dl , apportant les mêmes sensibilité, spécificité et valeur prédictive que $5 \mu\text{g/dl}$ de cortisol total (67 %, 91 % et 91 %).

En résumé, ces résultats montrent la possibilité d'utiliser le cortisol salivaire dans le DST avec les mêmes résultats diagnostiques que le cortisol total.

3. PRELEVEMENT AU JOUR 3

Les distributions des concentrations de cortisol à 16.00 h au jour 2 et à 08.00 h au jour 3 chez les déprimés endogènes et dans le groupe contrôle sont représentées dans le Tableau 22 et à la Figure 17. Au jour 2 à 16.00 h, la concentration de cortisol

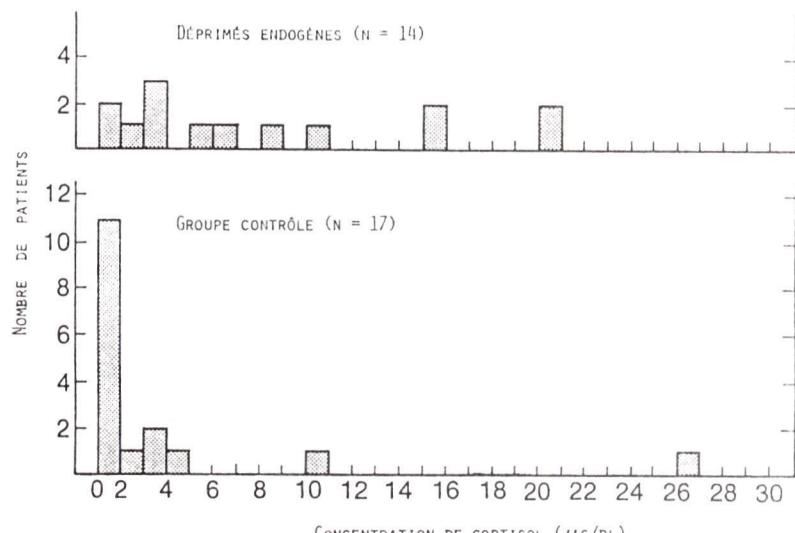
TABLEAU 22

ECHANTILLON ET CONCENTRATIONS INDIVIDUELLES DE CORTISOL
AUX JOURS 2 ET 3 APRES DST

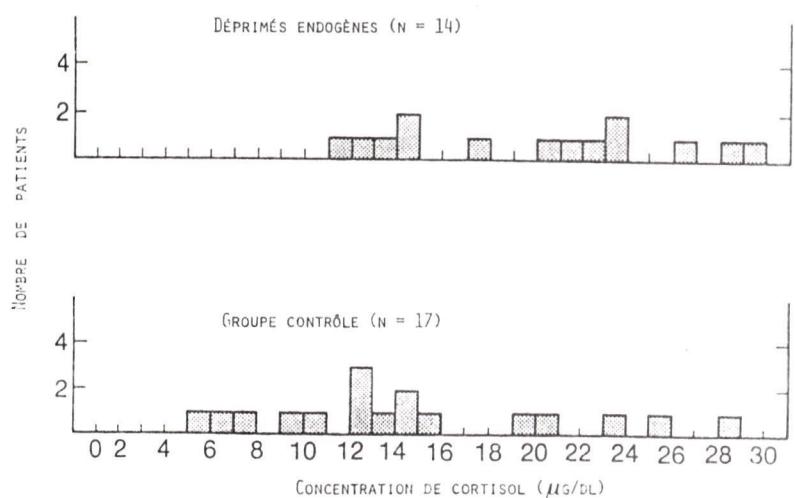
	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC	CORTISOL ($\mu\text{g/dl}$)	
				JOUR 2-16H	JOUR 3-08H
1	M	60	DM endogène, unipolaire	<2	22.4
2	M	59	DM endogène, unipolaire	3.4	17.2
3	M	36	DM endogène, unipolaire	5.4	14.3
4	M	27	DM endogène, unipolaire	20.3	26.3
5	F	24	DM endogène, unipolaire	15.5	29.4
6	F	56	DM endogène, unipolaire	3.6	14.3
7	F	62	DM endogène, unipolaire	6.8	23.3
8	F	34	DM endogène, unipolaire	3.6	11.6
9	F	66	DM endogène, unipolaire	15.0	28.9
10	F	41	DM endogène, unipolaire	20.9	23.8
11	F	41	DM endogène, unipolaire	<2	12.1
12	F	38	DM endogène, unipolaire	10.1	13.7
13	M	55	DM endogène, bipolaire	8.4	21.0
14	M	53	DM endogène, bipolaire	2.0	20.2
15	M	53	DM non endogène	10.6	15.8
16	M	34	DM non endogène	20.3	26.3
17	M	28	DM non endogène	<2	25.5
18	M	53	DM non endogène	<2	13.3
19	F	37	DM non endogène	3.8	12.8
20	F	41	DM non endogène	<2	10.2
21	M	39	Dépression mineure	<2	7.3
22	M	32	Dépression mineure	<2	19.9
23	F	43	Dépression mineure	2.1	28.6
24	F	47	Dépression mineure	<2	5.6
25	F	33	Dépression mineure	3.9	14.6
26	M	58	Dépression mineure	<2	12.6
27	M	48	Phobie	<2	12.5
28	M	56	Phobie	<2	14.9
29	M	52	Manie	4.3	23.5
30	M	54	Manie	<2	9.5
31	F	23	Schizophrénie	<2	6.9

DM : dépression majeure

FIGURE 17 DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS DE CORTISOL AU JOUR 2

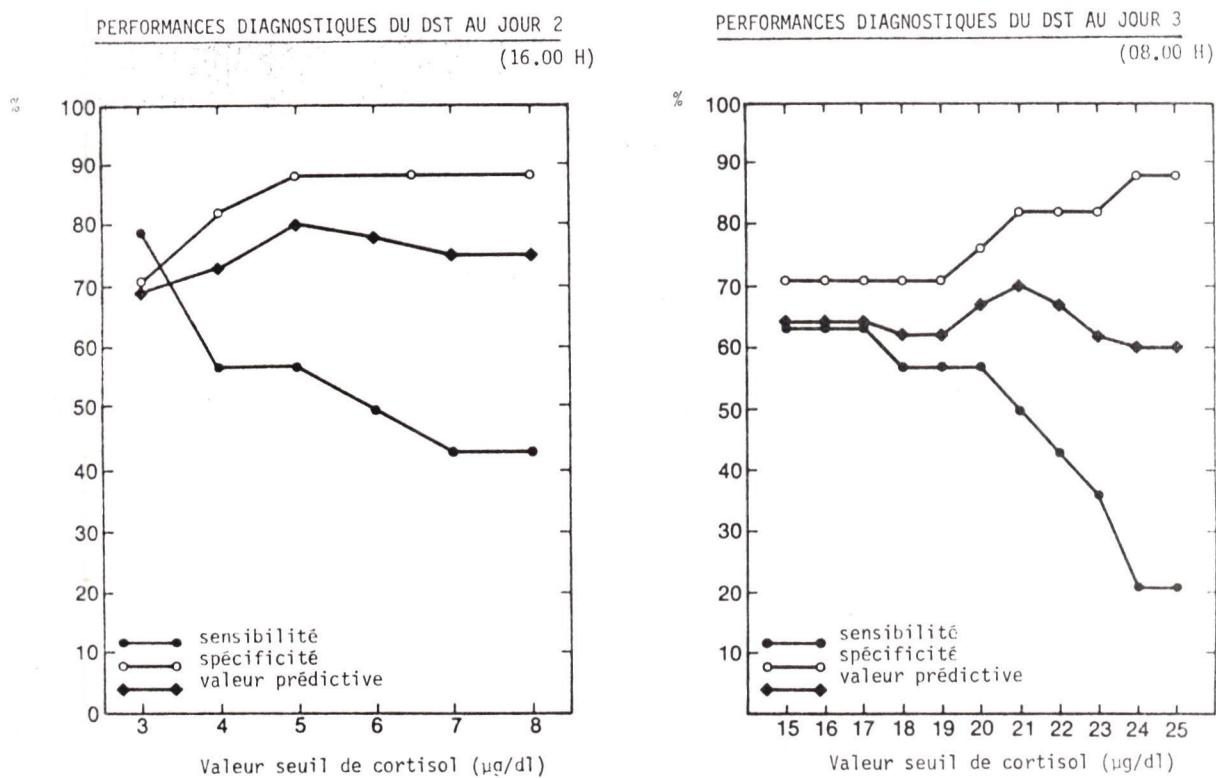


DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS DE CORTISOL AU JOUR 3



moyenne (\pm SD) pour l'ensemble de l'échantillon était de 6.0 (\pm 6.1) μ g/dl. Les déprimés endogènes présentaient un cortisol moyen significativement plus élevé que le groupe contrôle (8.5 ± 6.8 μ g/dl vs 3.9 ± 4.7 μ g/dl, $T = 2.2$, $p < .05$). En fonction de la valeur seuil standard (5μ g/dl), 8 déprimés endogènes ne présentaient pas un freinage suffisant et 6 freinaient normalement. Parmi le groupe contrôle, 15 patients présentaient un freinage normal et 2 ne freinaient pas suffisamment (2 déprimés secondaires). Ces résultats correspondent à une sensibilité de 57 %, une spécificité de 88 % et une valeur prédictive de 80 %. D'autres valeurs seuils de cortisol n'amélioraient pas les performances diagnostiques (Figure 18).

FIGURE 18



Le jour 3 à 08.00 h, la concentration moyenne de cortisol pour l'ensemble de l'échantillon était nettement plus élevée qu'au jour 2 ($17.4 + 7.0 \mu\text{g/dl}$ vs $6.0 + 6.1 \mu\text{g/dl}$, $T = -6.8$, $p < .0001$), comme elle l'était à la fois pour les déprimés endogènes ($19.9 + 6.1 \mu\text{g/dl}$ vs $8.5 + 6.8 \mu\text{g/dl}$, $T = -4.7$, $p < .001$) et pour le groupe contrôle ($15.3 + 7.1 \mu\text{g/dl}$ vs $3.9 + 4.7 \mu\text{g/dl}$, $T = -5.5$, $p < .0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations de cortisol des déprimés endogènes et du groupe contrôle ($19.9 + 6.1 \mu\text{g/dl}$ vs $15.3 + 7.1 \mu\text{g/dl}$, $T = 1.9$, $p = \text{NS}$). La meilleure valeur seuil de cortisol était $20 \mu\text{g/dl}$, qui donnait une sensibilité de 57 %, une spécificité de 56 % et une valeur prédictive de 67 % (Figure 18).

En résumé, ces résultats démontrent l'absence d'intérêt pratique d'un prélèvement matinal tardif dans le DST.

III. TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

Rappelons que le but de notre étude était de comparer les réponses en hormone de croissance (GH) après clonidine (un agoniste alpha-adrénergique) et apomorphine (un agoniste dopaminergique) chez 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés pour le sexe et l'âge et d'évaluer des relations entre les résultats des deux tests.

1. TEST A LA CLONIDINE

L'évolution des taux moyens de GH après clonidine chez les 15 déprimés majeurs et les 15 déprimés mineurs appariés pour le sexe et l'âge est représentée à la Figure 19 et la distribution des valeurs de pics de GH après l'injection est représentée à la Figure 20. La comparaison de la réponse en GH entre déprimés

FIGURE 19
RÉPONSE EN GH APRÈS CLONIDINE

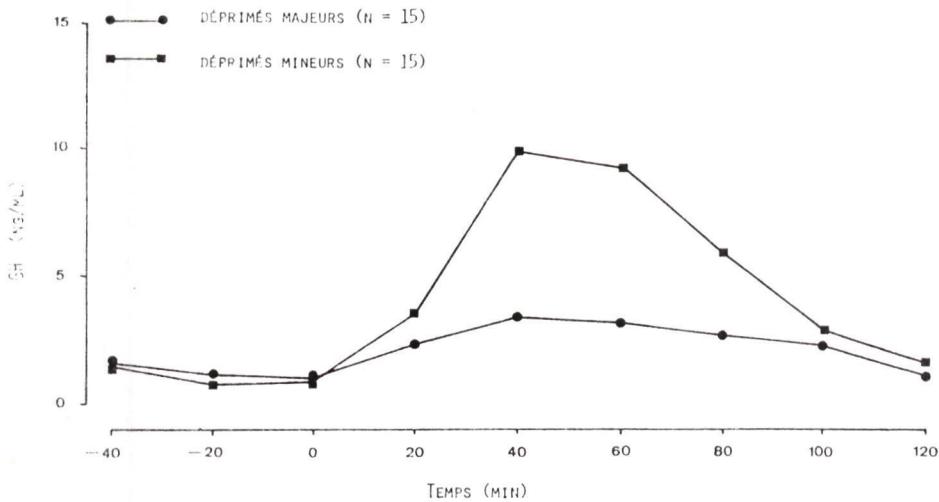
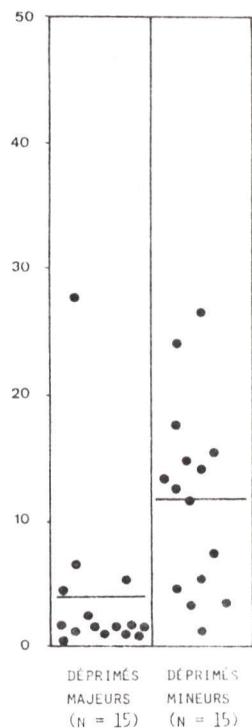


FIGURE 20
PICS DE GH APRÈS CLONIDINE



majeurs et mineurs est reprise dans le Tableau 23 : les déprimés majeurs présentaient une réponse en GH significativement diminuée par rapport aux déprimés mineurs ($p < .01$ pour les valeurs des pics et $p < .05$ pour les surfaces sous la courbe). Les

TABLEAU 23

COMPARAISON DE LA REPONSE EN GH APRES CLONIDINE
CHEZ LES DEPRIMES MAJEURS ET MINEURS

	Déprimés majeurs (N = 15)	Déprimés mineurs (N = 15)	T	P	z	p
Pic absolu (ng/ml)	4,0 (6.8)	11,7 (7.5)	- 3,0	<.01	- 3,3	<.01
Pic relatif (ng/ml)	3,0 (6.9)	10,8 (7.4)	- 3,0	<.01	- 3,4	<.001
Surface absolue	300.6 (538.3)	652,5 (423.7)	- 2,0	<.05	- 2,9	<.01
Surface relative	178.2 (554.3)	538,1 (411.1)	- 2,0	<.05	- 3,4	<.001

Déviation standard entre parenthèses

corrélations entre les différentes mesures de la réponse en GH sont reprises dans le Tableau 24 : toutes sont très élevées ($p < .0001$).

TABLEAU 24

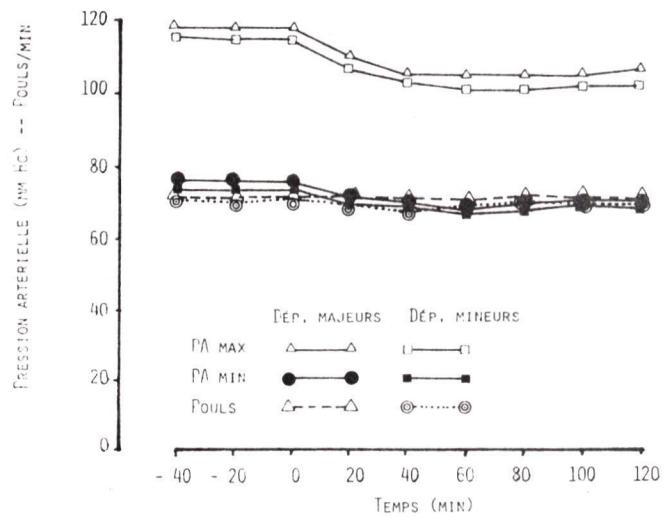
CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTES MESURES DE LA
REPONSE EN GH APRES CLONIDINE
(COEFFICIENT DE PEARSON)

	Ensemble de l'échantillon (N = 30)	Déprimés Majeurs (N = 15)	Déprimés Mineurs (N = 15)
Pic Absolu vs Pic Relatif	.99*	.99*	.99*
Surface Absolue vs Surface Relative	.98*	.98*	.97*
Pic Absolu vs Surface Absolue	.97*	.998*	.97*
Pic Relatif vs Surface Relative	.96*	.996*	.97*
Pic Absolu vs Surface Relative	.95*	.98*	.96*
Pic Relatif vs Surface Absolue	.96*	.99*	.96*

* $p < .0001$

L'évolution de la pression artérielle et du pouls lors du test à la clonidine chez les déprimés majeurs et mineurs est représentée à la Figure 21. La pression artérielle maximum présentait une diminution significative pour l'ensemble de l'échantillon [$F(6,168) = 16.4$; $p < .00001$], mais sans différence significative entre déprimés majeurs et mineurs [$F(1,28) = 0.5$, NS]. De même, la pression artérielle minimum présentait une diminution significative sur l'ensemble de l'échantillon [$F(6,168) = 5.5$; $p < .0005$], également sans différence significative entre les 2 groupes [$F(1,28) = 0.1$, NS]. Le pouls ne présentait pas d'évolution significative pour l'ensemble de l'échantillon [$F(6,168) = 1.3$, NS] ni de différence entre déprimés majeurs et mineurs [$F(1,28) = 0.1$, NS].

FIGURE 21
EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DU POULS APRES CLONIDINE



En ce qui concerne les effets secondaires, les déprimés majeurs avaient une tendance à présenter moins d'effets sédatifs que les déprimés mineurs (1.6 vs 2.7, $U = -1.8$, $p = .07$). Enfin, il n'existe aucun rapport significatif entre la réponse en GH et l'importance des effets sédatifs (Tableau 25 et Figure 22).

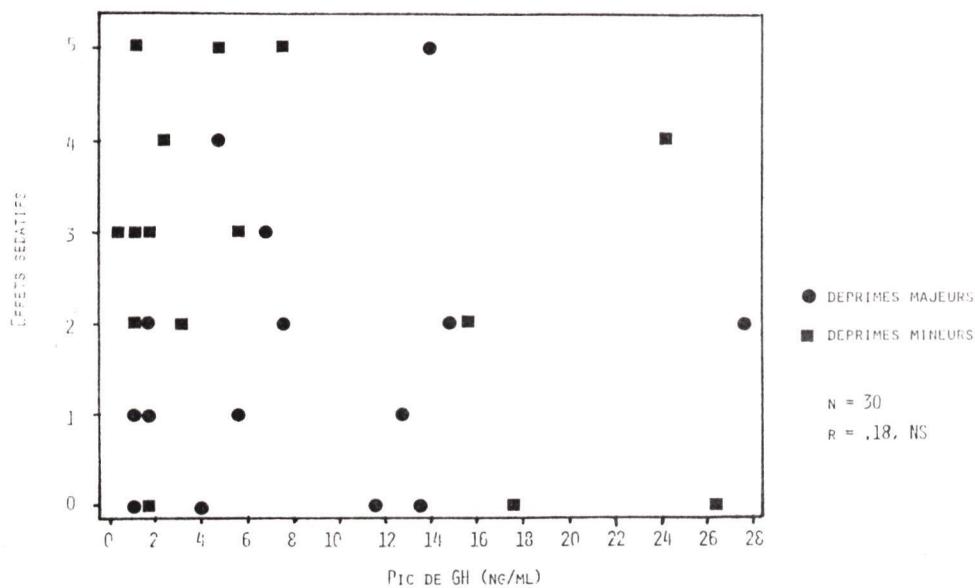
TABLEAU 25

CORRELATION ENTRE LES REPONSES EN GH ET LES
EFFETS SEDATIFS APRES CLONIDINE
(COEFFICIENT DE PEARSON)

	Echantillon total (N = 30)	Déprimés Majeurs (N = 15)	Déprimés Mineurs (N = 15)
Pic absolu	-.17	.19	-.40
Pic relatif	-.18	.13	-.38
Surface absolue	-.11	.29	-.42
Surface relative	-.11	.19	-.38

FIGURE 22

CORRELATION ENTRE LES EFFETS SEDATIFS ET LES PICS DE GH APRES CLONIDINE



En résumé, ces résultats mettent en évidence une diminution de la réponse en GH après clonidine chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs.

2. TEST A L'APOMORPHINE

L'évolution des concentrations moyennes de GH après apomorphine chez les 15 déprimés majeurs et les 15 déprimés mineurs appariés pour le sexe et l'âge est représentée à la Figure 23 et la distribution des valeurs de pics de GH après l'injection est représentée à la Figure 24. La comparaison de la

FIGURE 23

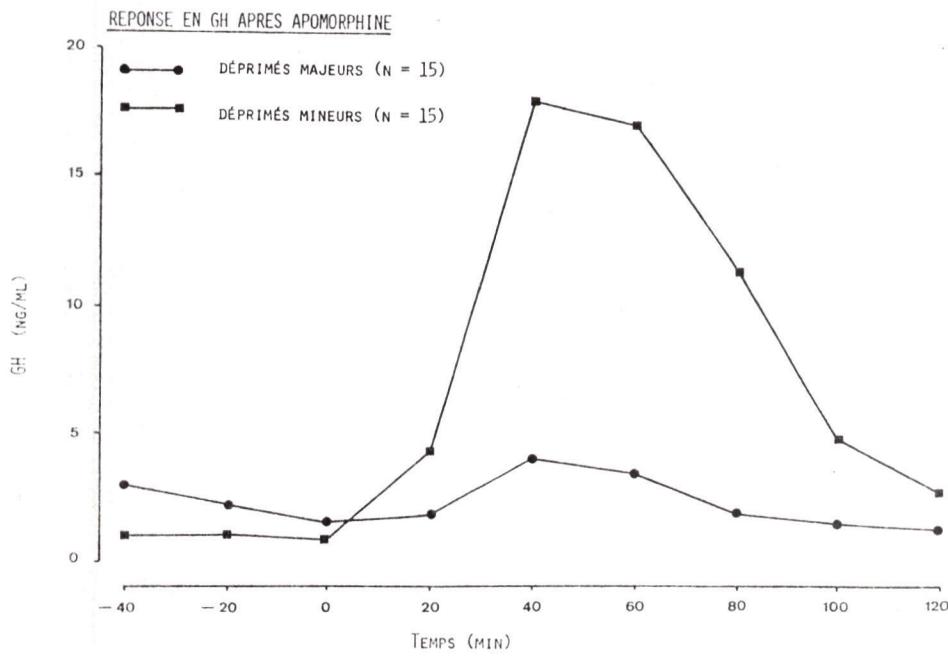
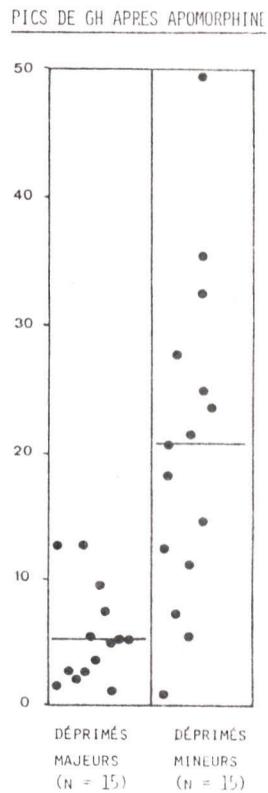


FIGURE 24



réponse en GH entre déprimés majeurs et mineurs est reprise dans le Tableau 26 : les déprimés majeurs présentaient une réponse en GH significativement diminuée par rapport aux déprimés mineurs ($p < .001$ pour les valeurs des pics et pour les surfaces sous la courbe).

TABLEAU 26

COMPARAISON DE LA REPONSE EN GH APRES APOMORPHINE
CHEZ LES DEPRIMES MAJEURS ET MINEURS

	Déprimés majeurs (N = 15)	Déprimés mineurs (N = 15)	T	p	z	p
Pic absolu (ng/ml)	5,3 (3.8)	20,4 (12.7)	- 4,4	<.001	- 3,5	<.001
Pic relatif (ng/ml)	3,8 (3.3)	19,5 (13.0)	- 4,5	<.001	- 3,5	<.001
Surface absolue	281,3 (159.1)	1134,4 (744.6)	- 4,3	<.001	- 3,7	<.001
Surface relative	98,1 (151.1)	1025,6 (779.3)	- 4,5	<.001	- 3,5	<.001

Déviation standard entre parenthèses

Les corrélations entre les différentes mesures de la réponse en GH sont reprises dans le Tableau 27 : elles sont relativement plus modestes dans le groupe des déprimés majeurs, où l'amplitude moyenne de la réponse en GH était très faible.

TABLEAU 27

CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTES MESURES DE LA
REPONSE GH APRES APOMORPHINE
(COEFFICIENT DE PEARSON)

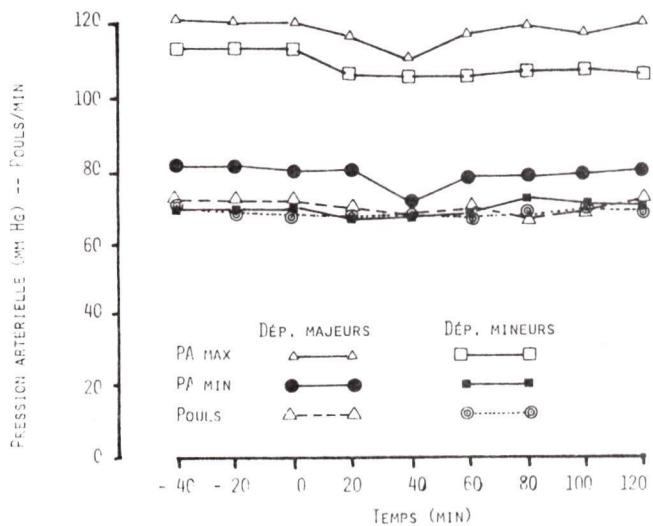
	Ensemble de l'échantillon (N = 30)	Déprimés Majeurs (N = 15)	Déprimés Mineurs (N = 15)
Pic Absolu vs Pic Relatif	.997*	.95*	.998*
Surface Absolue vs Surface Relative	.99*	.60***	.99*
Pic Absolu vs Surface Absolue	.95*	.96*	.92*
Pic Relatif vs Surface Relative	.95*	.74**	.93*
Pic Absolu vs Surface Relative	.94*	.52***	.93*
Pic Relatif vs Surface Absolue	.95*	.91*	.92*

*p<.0001; **p<.005; ***p<.05

L'évolution de la pression artérielle et du pouls lors du test à l'apomorphine chez les déprimés majeurs et chez les déprimés mineurs est représentée à la Figure 25. La pression artérielle maximum présentait une évolution globale significative pour l'ensemble de l'échantillon (diminution puis augmentation) [$F(6,168) = 3.2$, $p < .05$]. Par contre, il n'existe aucun différence significative entre les 2 groupes [$F(1,28) = 0.5$, NS]. Pour la pression artérielle minimum, il existait également une évolution globale significative pour l'ensemble de l'échantillon (diminution 20 et 40 minutes après l'injection) [$F(6,168) = 2.8$, $p < .05$] sans différence significative entre déprimés majeurs et mineurs [$F(1,28) = 3.0$, NS]. Le pouls ne présentait pas d'évolution significative pour l'ensemble de l'échantillon [$F(6,168) = 1.5$, NS] ni de différence entre les 2 groupes [$F(1,28) = 0.2$, NS].

FIGURE 25

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DU POULS APRES APOMORPHINE



Les effets secondaires digestifs étaient significativement inférieurs chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs (1.0 vs 2.6, $U = -2.7$, $p < .01$), de même que les effets secondaires sédatifs (0.5 vs 2.1, $U = -2.7$, $p < .01$). Alors que les relations entre effets secondaires digestifs ou sédatifs et réponse en GH n'étaient pas significatives dans aucun des deux sous-groupes étudiés isolément, elles devenaient significatives pour l'ensemble des sujets étudiés (Tableaux 28-29, Figures 26-27).

TABLEAU 28

CORRELATIONS ENTRE LES REPONSES EN GH ET
 LES EFFETS DIGESTIFS APRES APOMORPHINE
 (COEFFICIENT DE PEARSON)

	Echantillon total (N = 30)	Déprimés Majeurs (N = 15)	Déprimés Mineurs (N = 15)
Pic absolu	.42*	-.20	.29
Pic relatif	.44*	-.16	.30
Surface absolue	.44*	-.10	.29
Surface relative	.47**	.06	.30

*p<.05 ; **p<.01

TABLEAU 29

CORRELATION ENTRE LES REPONSES EN GH ET LES EFFETS
 SEDATIFS APRES APOMORPHINE
 (COEFFICIENT DE PEARSON)

	Echantillon total (N = 30)	Déprimés majeurs (N = 15)	Déprimés mineurs (N = 15)
Pic absolu	.40*	.29	.11
Pic relatif	.40*	.26	.11
Surface absolue	.43*	.48	.16
Surface relative	.43*	.32	.16

* p<.05

FIGURE 26

CORRELATION ENTRE LES EFFETS DIGESTIFS ET LES PICS DE GH APRES APOMORPHINE

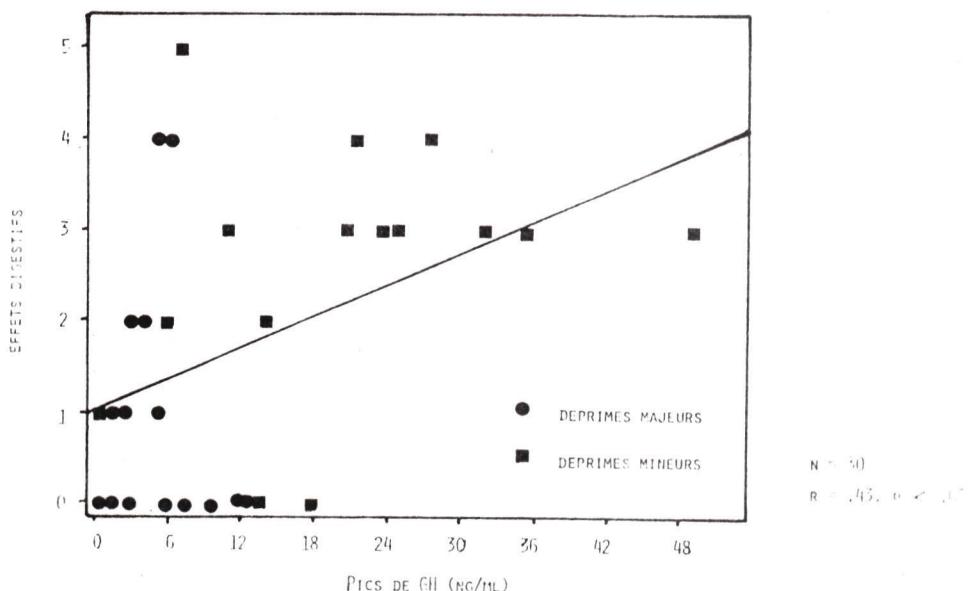
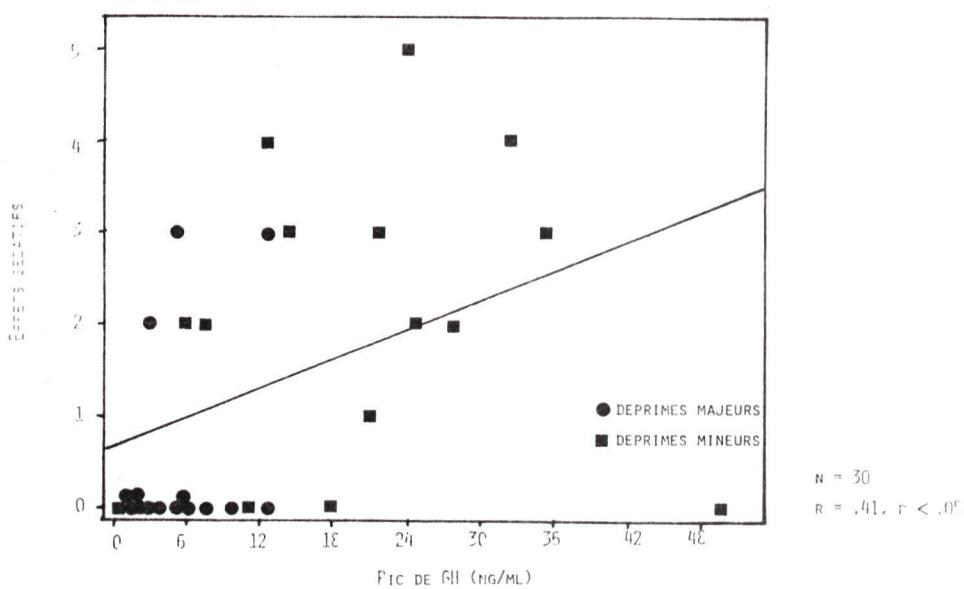


FIGURE 27

CORRELATION ENTRE LES EFFETS SEDATIFS ET LES PICS DE GH APRES APOMORPHINE



En résumé, ces résultats mettent en évidence une diminution de la réponse en GH après apomorphine chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs.

3. RELATIONS ENTRE LES REPONSES APRES CLONIDINE ET APOMORPHINE

Les corrélations entre les pics de GH après clonidine et après apomorphine pour l'ensemble de l'échantillon, ainsi que séparément pour les déprimés majeurs et mineurs sont représentées aux Figures 28-30. Alors que pour l'ensemble de l'échantillon,

FIGURE 28
CORRELATION ENTRE LES PICS DE GH APRES CLONIDINE ET APOMORPHINE
POUR L'ENSEMBLE DE L'ECHANTILLON

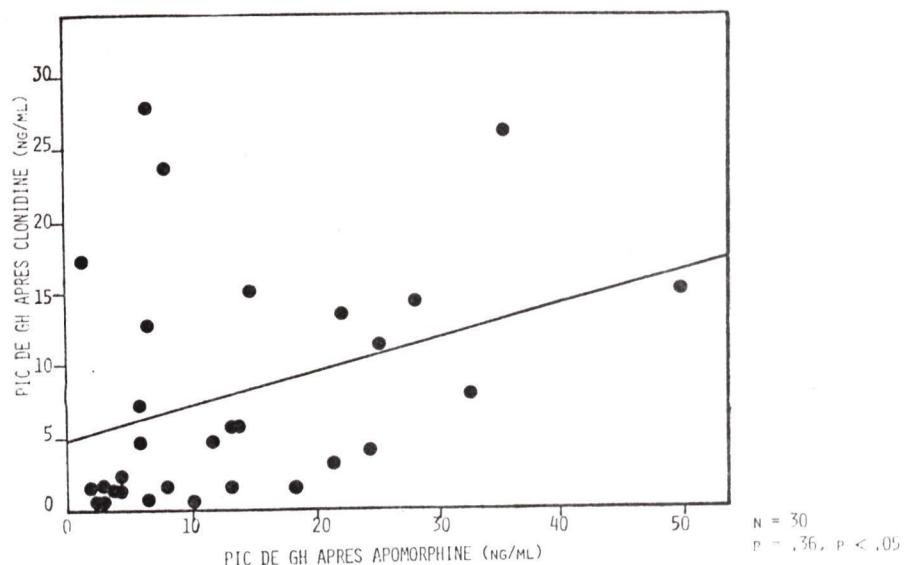
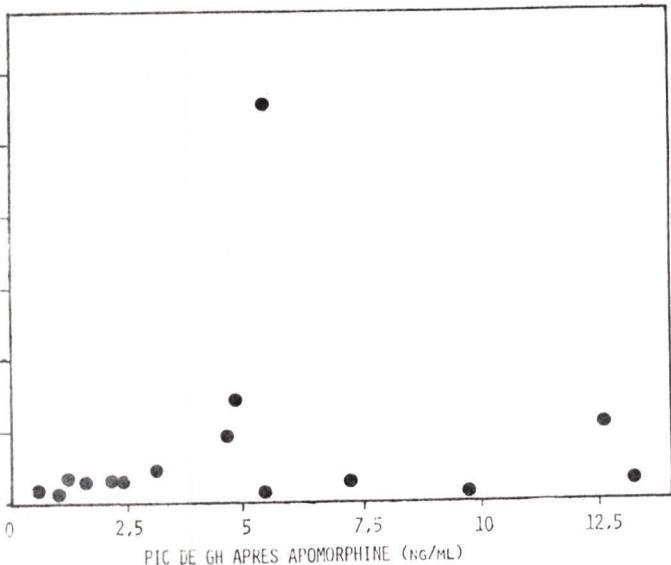


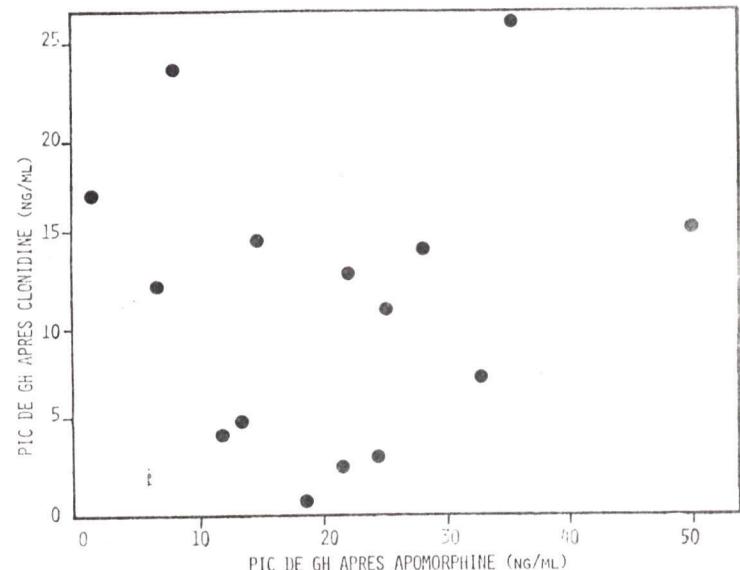
FIGURE 29

CORRELATION ENTRE LES PICS DE GH APRES CLONIDINE ET APOMORPHINE
CHEZ LES DEPRIMES MAJEURS



$N = 15$
 $r = .11$, NS

FIGURE 30
CORRELATION ENTRE LES PICS DE GH APRES CLONIDINE ET APOMORPHINE
CHEZ LES DEPRIMES MINEURS



$N = 15$
 $r = .06$, NS

les résultats des deux tests présentaient une corrélation significative ($r = .36$, $p < .05$), celle-ci disparaissait dans chacun des deux sous-groupes pris isolément ($r = .11$ pour les déprimés majeurs et $r = .06$ pour les déprimés mineurs). L'étude des corrélations entre réponses en GH après clonidine et apomorphine en utilisant les autres systèmes de mesure est reprise dans le Tableau 30 : les conclusions sont similaires.

TABLEAU 30

CORRELATIONS ENTRE
TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE
(Coefficient de Pearson)

	Echantillon total N = 30	Déprimés majeurs N = 15	Déprimés mineurs N = 15
Pic absolu de GH	.36*	.11	.06
Pic relatif de GH	.39*	.22	.09
Surface absolue de GH	.33	.06	.23
Surface relative de GH	.38*	.37	.26

* $p < .05$

En résumé, ces résultats ne mettent pas en évidence de corrélation significative entre les réponses en GH après clonidine et apomorphine chez les déprimés majeurs et les déprimés mineurs pris isolément.

IV. TESTS CONJOINTS

Rappelons que chez un échantillon de 12 déprimés majeurs, nous avons comparé l'intérêt diagnostique de la latency du S.P., du test de freinage par la dexaméthasone et des tests à la clonidine et à l'apomorphine. Nous passerons en revue les résultats de chacun de ces paramètres biologiques puis évaluerons les relations entre les différents résultats.

1. LATENCE DU SOMMEIL PARADOXAL

Les valeurs individuelles de latency du S.P. au cours des 62 nuits d'enregistrement sont données dans le Tableau 31 et leur distribution est représentée à la Figure 31. La latency du S.P.

TABLEAU 31

ECHANTILLON DE DEPRIMES ENIOGENES ET RESULTATS INDIVIDUELS :
LATENCES DU S.P. PENDANT 6 NUITS CONSECUTIVES, CORTISOL APRES DST ET PICS DE
GH APRES TESTS A LA CLONIDINE OU A L'APOMORPHINE.

#	SEXE	AGE	P/S	U/B	PS	LATENCE DU S.P. (min)						CORT APRES DST (μ g/dl)	GH APRES CLO (μ g/dl)	GH APRES APO (ng/dl)
						1	2	3	4	5	6			
1	M	54	P	BI		---	---	0	2.5	0	0	2	3.5	2.1
2	M	60	P	U	+	---	---	447	27	175	265.5	12.3	2.3	3.6
3	F	61	P	U		---	---	111.5	9.5	0	7.5	8.9	1.6	2.7
4	M	39	P	U		91	80	152.5	●●*	163	116	<2	1.7	2.2
5	M	61	P	BI		39.5	34	2.5	16.5	84.5	52.5	5.6	1.8	2.4
6	M	55	P	U		87	82	38	53.5	29.5	55	<2	1.6	35.1
7	M	57	P	U		32	182	55.5	15.5	25	127.5	8.4	0.7	9.7
8	M	47	P	U		179.5	194	339.5	72	17	135	21.6	3.9	10.4
9	M	53	S	U		---	---	87	52	55	55.5	<2	13.2	27
10	F	36	S	U		---	---	262.5	88.5	58.5	68.5	<2	1.8	18.5
11	M	28	S	U		51	60	63	91.5	82	57.5	26.3	10.5	44.1
12	F	34	S	U		29	33.5	40.5	35.5	34	32.5	<2	12.8	14.5

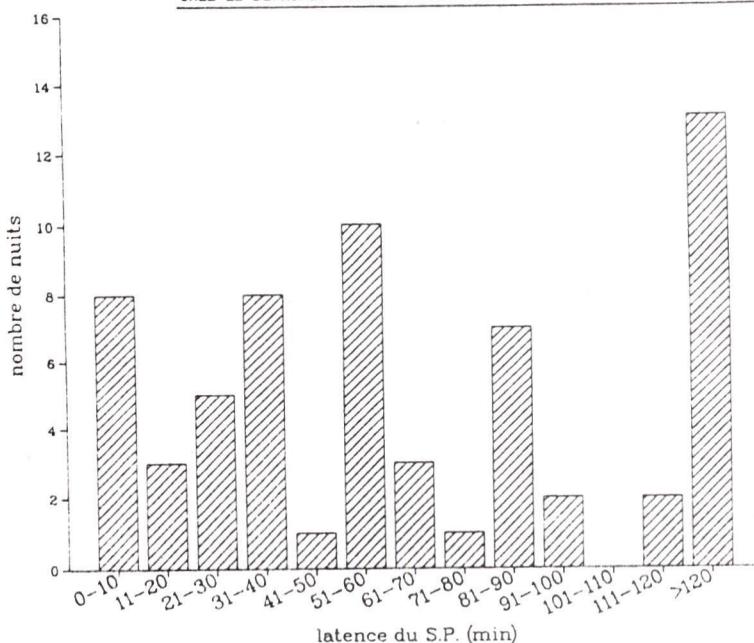
P/S = Primaire/Secondaire; U/B = Unipolaire/Bipolaire; PS = Psychotique

* Pas de S.P. durant cette nuit

FIGURE 31

Distribution des latences du S.P.

CHEZ 12 DEPRIMES MAJEURS ENREGISTRES DURANT 6 NUITS CONSECUTIVES



était plus courte que 50 minutes au cours de 24 nuits (38 %) et plus courte que 20 minutes (SOREMP-20) au cours de 11 nuits (18 %). Huit déprimés (67 %) présentaient une latence du S.P. plus courte que 50 minutes durant au moins une nuit : 7 déprimés primaires (87 %) et 1 secondaire (25 %). Le nombre de nuits avec une latence du S.P. inférieure à 50 minutes se répartissait de la façon suivante :

- 1 nuit : 2 déprimés primaires (17 % de l'échantillon total, 25 % des déprimés primaires);
- 2 nuits : 1 déprimé primaire (8 % de l'échantillon total, 12 % des déprimés primaires);
- 3 nuits : 2 déprimés primaires (17 % de l'échantillon total, 25 % des déprimés primaires);
- 4 nuits : 2 déprimés primaires (17 % de l'échantillon total, 25 % des déprimés primaires);
- 6 nuits : 1 déprimé secondaire (8 % de l'échantillon total, 25 % des déprimés secondaires).

L'utilisation des seules données de latence du S.P. des 4 dernières nuits d'enregistrement (analysées pour tous les patients) identifiait la même proportion de déprimés que l'utilisation de toutes les nuits d'enregistrement disponibles.

Des SOREMPs-20 étaient présents chez 5 patients (42 %) : tous étaient des déprimés primaires (62 %). Deux patients présentaient un SOREMP-20 pendant une nuit et un des patients respectivement durant 2, 3 et 4 nuits.

2. TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

Les concentrations individuelles de cortisol après DST sont représentées dans le Tableau 31. Six patients (50 %) ne présentaient pas un freinage suffisant : 5 déprimés primaires (62 %) et 1 déprimé secondaire (25 %). Ces résultats correspondent à une sensibilité de 50 % pour le diagnostic de dépression endogène et de 62.5 % (spécificité de 75 %) pour le diagnostic de dépression primaire.

3. TEST A LA CLONIDINE

Tous les tests étaient interprétables. Les valeurs individuelles de pics de GH après clonidine sont représentées dans le Tableau 31. Neuf patients (75 %) présentaient une réponse insuffisante : 8 déprimés primaires (100 %) et 1 déprimé secondaire (25 %).

4. TEST A L'APOMORPHINE

Tous les tests étaient interprétables. Les valeurs individuelles de pics de GH après apomorphine sont représentées dans le Tableau 31. Cinq patients (42 %) présentaient une réponse insuffisante; tous étaient des déprimés primaires (62 %).

5. RELATION ENTRE LES TESTS

Le résumé des anomalies conjointes de ces 4 marqueurs biologiques est représenté dans le Tableau 32 et la Figure 32.

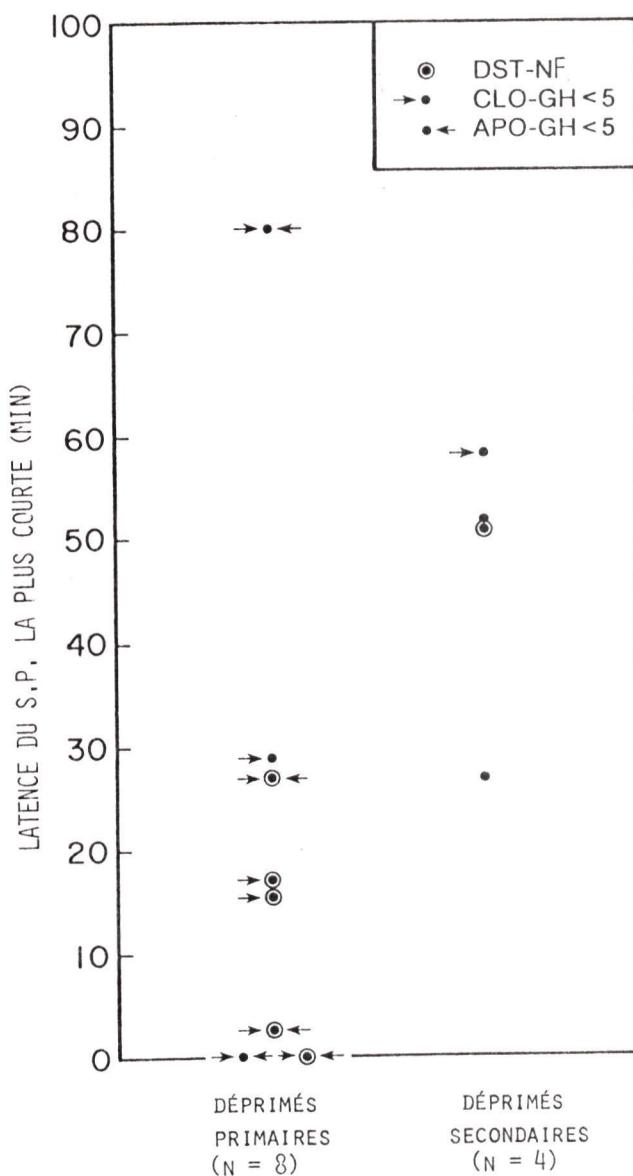
TABLEAU 32 RESUME DES RESULTATS DE 4 MARQUEURS BIOLOGIQUES CHEZ
12 DEPRIMES ENDOGENES : 8 PRIMAIRES (1-8)
ET 4 SECONDAIRES (9-12)

#	Nuits avec SP<50 min (%)	SP la plus courte (min)	DST	CLO	APO	nombre de marqueurs anormaux
1	100	0	F	-	-	3
2	25	27	NF	-	-	4
3	75	0	NF	-	-	4
4	0	80	F	-	-	2
5	67	2.5	NF	-	-	4
6	33	9.5	F	-	+	2
7	50	15.5	NF	-	+	3
8	33	17	NF	-	+	3
9	0	52	F	+	+	0
10	0	58.5	F	-	+	1
11	0	51	NF	+	+	1
12	100	29	F	+	+	1

SP = latence du S.P.; F = freinage et NF = absence de freinage après DST; + = réponse normale (>5 mg/ml) et - = réponse insuffisante après tests à la clonidine (CLO) ou à l'apomorphine (APO).

FIGURE 32

UTILISATION CONJOINTE DE 4 MARQUEURS BIOLOGIQUES



Onze patients (92 %) présentaient au moins un résultat pathologique : tous les déprimés primaires (100 %) et 3 déprimés secondaires (75 %). Huit patients (60 %) présentaient au moins deux anomalies et ce groupe comprenait l'ensemble des déprimés primaires (100 %). Six patients (50 %) présentaient un résultat anormal à au moins 3 marqueurs biologiques (75 % des déprimés primaires et aucun déprimé secondaire) et trois patients (25 %) une perturbation des 4 paramètres (37 % des déprimés primaires et aucun déprimé secondaire).

La comparaison de la sensibilité de ces 4 marqueurs biologiques dans cet échantillon de déprimés majeurs est représentée dans le Tableau 33 ainsi que la proportion de déprimés primaires et secondaires identifiés. La méthode du kappa

TABLEAU 33

SENSIBILITE DIAGNOSTIQUE (%) DE 4 MARQUEURS BIOLOGIQUES
CHEZ 12 DEPRIMES ENDOGENES

	Dépression endogène	Dépression primaire	Dépression secondaire
Test à la clonidine	75	100	25
Latence du S.P.	67	87	25
DST	50	62	25
Test à l'apomorphine	42	62	0

appliquée à ces 4 marqueurs biologiques considérés comme "évaluateurs" indépendants du diagnostic de dépression majeure donnait une fidélité intercotateurs globale de $\kappa = 0.277$ (NS). Les valeurs des κ entre chaque paire individuelle de marqueurs sont présentées dans le Tableau 34. La seule "fidélité" statistiquement significative se trouve entre les tests à la clonidine et à l'apomorphine ($\kappa = .385$, $p < .05$).

TABLEAU 34

FIDELITE "INTERJUGES" (VALEURS DU KAPPA) ENTRE LA LATENCE DU S.P., LE DST ET LES TESTS A LA CLONIDINE (CLO) ET A L'APOMORPHINE (APO) UTILISES COMME MARQUEURS BIOLOGIQUES CHEZ 12 DEPRIMES ENDOGENES

	SP*	DST	CLO	APO
SP*	----	----	----	----
DST	.333	----	----	----
CLO	.400	.167	----	----
APO	.211	.167	.385**	----

* latence du S.P.

** p < .05

La matrice de corrélation incluant le sexe, l'âge, le sous-type primaire/secondaire, la latence du S.P. la plus courte, le cortisol après DST et les pics de GH après clonidine et apomorphine (Tableau 35) a mis en évidence des corrélations directes significatives entre les sous-types primaire/secondaire et la latence du S.P. ($p < .05$), le test à la clonidine ($p < .01$) et le test à l'apomorphine ($p < .05$); entre les tests à la clonidine et à l'apomorphine ($p < .05$) et des corrélations inverses significatives entre l'âge et les sous-types primaire/secondaire ($p < .01$) et entre l'âge et la latence du S.P. ($p < .01$).

TABLEAU 35

MATRICE DE CORRELATION CHEZ 12 DEPRIMES ENDOGENES

	SEXE	AGE	P/S	SP	CORT	CLO	APO
Sexe	---	---	---	---	---	---	---
Age	- 0.264	---	---	---	---	---	---
P/S	0.408	- 0.698**	---	---	---	---	---
SP	0.015	- 0.685**	0.538*	---	---	---	---
CORT	- 0.263	- 0.227	0.013	-0.028	---	---	---
CLO	0.101	- 0.494	0.784**	0.307	0.115	---	---
APO	- 0.104	- 0.482	0.606*	0.289	0.293	0.512*	---

*p<.05; **p<.01

P/S = primaire/secondaire; SP = latence du S.P. la plus courte; CORT = cortisol après DST; CLO = pic de GH après clonidine; APO = pic de GH après apomorphine.

En résumé, les résultats de ces 5 marqueurs biologiques suggèrent l'ordre décroissant de sensibilité suivant : test à la clonidine, latence du S.P., DST et test à l'apomorphine. Mis à part entre tests à la clonidine et à l'apomorphine, aucune corrélation significative n'est mise en évidence entre les résultats diagnostiques de ces différents paramètres.

V. RESUME DES RESULTATS

Les principaux résultats originaux de ces études sur les marqueurs biologiques de la dépression majeure peuvent être résumés de la façon suivante.

En ce qui concerne la latence du S.P., nous avons confirmé qu'une large proportion de déprimés majeurs présente une latence du S.P. raccourcie. Nous avons démontré, que contrairement aux résultats de deux études antérieures portant sur un petit nombre de patients, la latence du S.P. présente une distribution de type unimodal et continu et qu'une proportion non négligeable de déprimés majeurs (généralement plus âgés) présente des latences du S.P. très courtes (< 20 minutes). L'étude de l'évolution de la latence du S.P. entre la première et la seconde nuit d'enregistrement a permis de mettre en évidence qu'une évolution "paradoxe" de ce paramètre (c'est-à-dire une latence du S.P. raccourcie au cours de la première nuit d'enregistrement) permet de prédire une réponse médiocre au traitement antidépresseur subséquent. Enfin, la latence du S.P. présente une variabilité individuelle d'une nuit à l'autre marquée chez 1/3 des patients, avec pour corollaire que la sélection de la latence du S.P. la plus courte au cours de plusieurs nuits d'enregistrement consécutives procure une sensibilité diagnostique très élevée, particulièrement si au moins 3 nuits sont incluses.

En ce qui concerne le test de freinage par la dexaméthasone, notre étude plaide pour une bonne sensibilité du test pour le diagnostic de dépression majeure; cependant, la spécificité du DST est modeste. Nous avons démontré la possibilité de simplifier la procédure du DST en utilisant le dosage salivaire du cortisol; par contre, un prélèvement matinal tardif s'est avéré sans intérêt pratique.

Les résultats des tests à la clonidine et à l'apomorphine ont montré une diminution de la réponse en hormone de croissance chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs.

Enfin, l'utilisation conjointe de ces 4 marqueurs biologiques chez un petit groupe de déprimés majeurs suggère l'ordre décroissant de sensibilité suivant : test à la clonidine, latence du S.P., DST et test à l'apomorphine. De plus, mis à part les tests à la clonidine et à l'apomorphine, ces 4 marqueurs biologiques ne paraissent pas identifier les mêmes patients, avec comme conséquence une augmentation très nette de la sensibilité diagnostique lorsque ces tests sont utilisés conjointement.

DISCUSSION

Dans cette partie de notre travail, nous discuterons les résultats originaux de nos études des marqueurs biologiques de la dépression. Nous envisagerons d'abord les études de sommeil, ensuite les tests neuroendocriniens et enfin l'utilisation conjointe du sommeil et des tests neuroendocriniens.

En ce qui concerne les études de sommeil, rappelons les conditions méthodologiques exceptionnelles que nous avons appliquées : un échantillon homogène de 92 déprimés majeurs hospitalisés enregistrés au cours de 4 nuits consécutives. Cet échantillon nous a permis de tester valablement la distribution des latences du S.P., les modifications de la latency du S.P. induites par l'adaptation au laboratoire de sommeil et la variabilité individuelle de la latency du S.P. au cours de nuits consécutives. Grâce à cet échantillon, nous avons également pu comparer différentes méthodes de sélection des données de latency du S.P. pour son utilisation optimale en tant que marqueur biologique des états dépressifs majeurs. De plus, nous avons également réalisé une étude de la latency du S.P. portant spécifiquement sur 14 déprimés psychotiques comparés à 14 déprimés non psychotiques et à 14 sujets normaux appariés pour l'âge et le sexe. Cette méthodologie permettait d'évaluer valablement les caractéristiques du sommeil liées au type psychotique de dépression en supprimant l'influence possible de l'âge et du sexe.

Nous discuterons ensuite les résultats des tests neuroendocriniens. En ce qui concerne le test de freinage par la dexaméthasone, rappelons que nous avons d'abord voulu vérifier son intérêt diagnostique et ensuite simplifier sa méthodologie de deux façons originales : par le dosage du cortisol salivaire et par un prélèvement matinal tardif. Nous étions également les premiers à réaliser conjointement les tests à la clonidine et à l'apomorphine chez les mêmes patients : 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés pour l'âge et le sexe.

Enfin, nous discuterons l'intérêt respectif de ces 4 paramètres biologiques sur base des résultats conjoints obtenus chez un échantillon de 12 patients déprimés majeurs.

I. LATENCE DU S.P.

Les principaux résultats originaux de cette étude sont la mise en évidence d'une distribution de type unimodal de la latency du S.P. chez les déprimés majeurs, de la possibilité de prédire une réponse médiocre au traitement antidépresseur à

partir d'une évolution "paradoxalement" de la latence du S.P. au cours des deux premières nuits d'enregistrement et enfin l'existence d'une variabilité individuelle de la latence du S.P. Cette variabilité a pour corollaire une augmentation de sensibilité liée à la sélection de la plus courte de nuits consécutives d'enregistrement, particulièrement si au moins trois nuits sont incluses.

1. DISTRIBUTION DE LA LATENCE DU S.P.

En ce qui concerne la distribution des latences du S.P., cette étude confirme l'existence du phénomène SOREMP chez un nombre significatif de déprimés majeurs préalablement rapportée dans des échantillons réduits (Schulz et al., 1979; Coble et al., 1981) : 1/5 des patients présentent au moins un SOREMP-10 et 1/3, au moins un SOREMP-20 au cours des 4 nuits d'enregistrement. En comparaison avec les résultats négatifs de l'étude de Reynolds et al. (1983) chez des patients ambulatoires, cette étude confirme que le phénomène SOREMP se retrouve essentiellement chez des déprimés hospitalisés et pourrait donc représenter un signe de particulière gravité (p.e., absence de réponse satisfaisante au traitement antidépresseur ambulatoire, présence de risque suicidaire ou de symptômes psychotiques).

Cependant, une fréquence plus élevée de SOREMP a été décrite dans la narcolepsie où les SOREMPs multiples constituent un trait pathognomonique, particulièrement durant les siestes diurnes (Rechtschaffen et al., 1963; Montplaisir, 1976; Reynolds et al., 1982). Une étude de Reynolds et al. (1982) a mis en évidence une fréquence de 48 % de SOREMPs-10 au cours de la seconde nuit d'enregistrement chez des narcoleptiques comparés à 10.9 % des déprimés dans notre étude. De plus, dans notre étude, seulement 10.9 % des patients présentent des SOREMPs-10 multiples (c'est-à-dire au moins deux SOREMPs-10) et 19.6 % des SOREMPs-20 multiples (c'est-à-dire au moins deux SOREMPs-20).

L'étude actuelle ne retrouve pas la distribution bimodale nette de la latence du S.P. chez les déprimés décrite par Schulz et al. (1979) et Coble et al. (1981). Cette contradiction apparente pourrait provenir de la faible proportion de déprimés psychotiques inclus dans notre étude. Bien que le nombre de déprimés psychotiques dans l'échantillon de Schulz et al. ne soit pas mentionné, 5 des 22 patients (22.7 %) étudiés par Coble et al. présentaient des symptômes psychotiques (comparés à 6.5 % dans notre échantillon). Les déprimés psychotiques pourraient représenter un sous-groupe spécifique caractérisé par une fréquence plus élevée de SOREMPs (Coble et al., 1981) et être ainsi responsable de la distribution apparemment bimodale de la

latence du S.P. dans ces deux études. Notre comparaison directe des déprimés psychotiques et non psychotiques appariés pour l'âge met en évidence une proportion plus élevée de SOREMPs-10 chez les déprimés psychotiques (60 % vs 39 % des nuits). Cependant, cette différence n'atteint pas un seuil significatif, peut-être dû à la faible taille de l'échantillon. Au total, nos résultats suggèrent que chez les déprimés majeurs, la latence du S.P. est une variable continue plutôt que discontinue, différant par là des distributions bimodales évidentes rapportées dans la narcolepsie (Montplaisir, 1976) ou chez les nouveaux-nés (Salzarulo et al., 1980).

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques des déprimés présentant des SOREMPs, leur âge plus élevé est en accord avec les rapports précédents d'une diminution de la latence du S.P. en fonction de l'âge chez les déprimés majeurs (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982). Bien que la faible représentation des déprimés bipolaires dans cet échantillon ($n = 9$) ne permette pas de conclusion définitive, notre étude suggère qu'il pourrait y avoir une association entre le phénomène SOREMP et une évolution de type bipolaire II. Enfin, les déprimés présentant le phénomène SOREMP ont aussi des perturbations plus importantes de la continuité du sommeil que les déprimés ne présentant pas le phénomène SOREMP. Ce type de perturbations est généralement plus marqué chez les déprimés psychotiques que les déprimés non psychotiques et chez les déprimés âgés que chez les déprimés jeunes (Kupfer et al., 1982, 1983b; Ansseau et al., 1985e). La densité oculomotrice plus élevée durant la première partie de la nuit chez les déprimés présentant un phénomène SOREMP peut aussi en partie être en relation avec l'âge plus élevé de ces déprimés, suggérant, comme Vogel (1975) l'a envisagé, que la capacité de maintenir l'inhibition du S.P. diminue avec l'âge.

XX L'absence de symptomatologie plus grave chez les déprimés présentant un phénomène SOREMP est quelque peu surprenante, en fonction des rapports précédents suggérant une relation inverse entre la latence du S.P. et la gravité du tableau dépressif (Kupfer et Foster, 1972; Spiker et al., 1978) ainsi que des données limitées de Schulz et Tetzlaff (1982) montrant que 9 patients présentant un SOREMP avaient des scores significativement plus élevés à l'échelle d'auto-évaluation de Von Zerssen (BfS) que 7 patients sans SOREMP. Cependant, cette relation inverse entre latence du S.P. et gravité de la symptomatologie n'a pas été confirmée chez les déprimés ambulatoires (Akiskal et al., 1982; Rush et al., 1982). En fait, ces divergences pourraient également provenir de l'absence de déprimés psychotiques dans les études ambulatoires ainsi que de

la faible représentation des déprimés psychotiques dans notre échantillon. Les déprimés psychotiques, qui obtiennent des notes plus élevées dans les échelles de dépression habituelles (p.e., l'échelle de dépression de Hamilton), semblent caractérisés par des latences du S.P. très courtes (Snyder, 1972; Kupfer et al., 1983a). Ainsi, la relation inverse relevée entre latence du S.P. et gravité de l'état dépressif pourrait provenir de l'inclusion de deux sous-types qualitativement différents de patients déprimés : psychotiques et non psychotiques. Confirmant partiellement cette hypothèse, notre comparaison des déprimés psychotiques et non psychotiques appariés pour l'âge et le sexe met en évidence une note moyenne plus élevée à l'échelle de Hamilton chez les déprimés psychotiques. Cependant, les valeurs moyennes de latence du S.P. sont très semblables dans les 2 groupes, même si les déprimés psychotiques présentent une proportion plus élevée (mais non significativement) de SOREMPs-10.

De la même façon, l'absence de relation évidente entre l'existence d'un phénomène SOREMP et la réponse clinique au traitement antidépresseur tricyclique administré par la suite pourraient résulter de la faible proportion de déprimés psychotiques dans notre échantillon. Les déprimés psychotiques répondent généralement insuffisamment aux antidépresseurs tricycliques et nécessitent des traitements plus agressifs : association antidépresseurs-neuroleptiques ou sismothérapie (Nelson et Bowers, 1978; Glassman et Roose, 1981).

Le phénomène SOREMP a été mis en relation avec une perturbation générale des rythmes circadiens dans la dépression, mise en évidence par les anomalies des rythmes nycthéméraux de nombreuses hormones, particulièrement le cortisol (Sachar et al., 1973b), de la température centrale (Wehr et Goodwin, 1981) et du cycle repos - activité (Wehr et al., 1980). Ces anomalies ont été interprétées selon trois hypothèses principales. D'abord, il a été suggéré que le S.P. (Weitzman et al., 1970), la température centrale (Wehr et al., 1980), et le cortisol (Jarrett et al., 1983) - dépendant du même oscillateur (Kronauer et al., 1982) - présentent une "avance de phase" sur le rythme repos - activité. Deuxièmement, Borbély (1982) a proposé un modèle à deux processus de la régulation du rythme veille - sommeil selon lequel l'apparition et le maintien du sommeil sont soumis à un processus circadien "C" et un processus dépendant du sommeil "S" (le mieux représenté par l'activité delta de l'EEG de sommeil). Le processus "S" serait déficient chez les patients déprimés, conduisant à une désinhibition du S.P. dans la première partie de la nuit (mise en évidence par le raccourcissement de la latence du S.P. et la prolongation de la première période de

S.P.). Troisièmement, l'hypothèse de l'amplitude circadienne suppose qu'un aplatissement des rythmes circadiens augmente la probabilité de l'apparition de SOREMPs (Schulz et al., 1979). En accord avec cette hypothèse, Schulz et Lund (1983) ont récemment montré que le phénomène SOREMP se produit significativement plus fréquemment chez les sujets présentant la plus petite variation circadienne autour de la valeur moyenne de température corporelle.

2. EFFET DE PREMIERE NUIT SUR LA LATENCE DU S.P.

En ce qui concerne l'"effet de première nuit", cette étude montre que le sommeil des déprimés majeurs hospitalisés se caractérise par une latence du S.P. moyenne très semblable au cours des deux premières nuits d'enregistrement. Ces résultats confirment les rapports précédents de Mendels et Hawkins (1967), Kupfer et al. (1974b), et Reynolds et al. (1982) d'une absence d'"effet de première nuit" sur la latence du S.P. dans la dépression majeure. Cependant, notre étude n'est pas en accord avec la conclusion de Coble et al. (1976) et d'Akiskal et al. (1982) d'une différence marquée entre déprimés primaires et secondaires dans leur évolution de la latence du S.P., les déprimés primaires ne montrant aucun signe d'"effet de première nuit" et les déprimés secondaires présentant des phénomènes d'adaptation similaires à ceux des sujets normaux. Notre étude montre une stabilité semblable de la latence du S.P. dans les deux sous-groupes. Une explication possible de cette divergence est que Coble et al. (1976) et Akiskal et al. (1982) étudiaient des patients ambulatoires alors que notre étude incluait des patients hospitalisés. Ceci peut être un facteur important comme le suggèrent les résultats d'une étude de Reynolds et al. (1982) qui montrent que les déprimés primaires ambulatoires sont plus sensibles à l'"effet de première nuit" que les déprimés primaires hospitalisés. De plus, les différences d'architecture du sommeil mises en évidence par Coble et al. (1976) et Akiskal et al. (1982) entre déprimés primaires et secondaires peuvent ne représenter qu'un épiphénomène dû à des différences d'âge, de gravité ou de pourcentage de patients avec des symptômes endogènes entre les sous-groupes car aucun paramètre du sommeil ne permet de différencier déprimés primaires et secondaires hospitalisés appariés pour l'âge et la gravité de la symptomatologie (Thase et al., 1984).

En fait, la valeur stable de la moyenne de la latence du S.P. au cours des deux premières nuits d'enregistrement pour l'ensemble de l'échantillon de déprimés cache une variabilité individuelle importante dans l'évolution de la latence du S.P. : environ la moitié des patients présente une latence du S.P. plus longue lors de la première nuit que lors de la seconde nuit et

l'autre moitié, une évolution opposée. De façon inattendue, l'évolution de la latence du S.P. de la première à la seconde nuit (exprimée par le rapport défini par l'AC) présente une distribution presque gaussienne, plus semblable aux distributions typiquement gaussiennes des paramètres de l'EEG de sommeil non exprimés sous forme de rapport (p.e., le temps passé endormi ou l'activité oculomotrice) que de la distribution non gaussienne des paramètres exprimés sous forme de rapport (p.e., l'efficacité du sommeil ou la densité oculomotrice). De plus, un raccourcissement "paradoxal" de la latence du S.P. au cours de la première nuit d'enregistrement comparé à la nuit suivante est associé avec un âge plus précoce de début des troubles dépressifs, une plus longue durée de l'épisode dépressif actuel et une moins bonne réponse au traitement par antidépresseur tricyclique, comme le montre l'AC plus négatif dans le sous-groupe des patients non répondeurs au traitement et la relation inverse entre l'AC et les évaluations psychométriques après traitement (i.e., la symptomatologie plus grave dans le groupe avec l'AC le plus négatif).

Les études préalables de l'utilisation de l'EEG de sommeil en tant que prédicteur de la réponse au traitement chez les déprimés ont révélé qu'une latence du S.P. prolongée et une latence d'endormissement raccourcie à la suite de l'ingestion d'une dose unique d'amitriptyline étaient les principales variables du sommeil permettant de différencier répondeurs et non répondeurs (Kupfer et al., 1976, 1980, 1981). Dans un échantillon réduit, une valeur seuil moyenne de 10 % de réduction du S.P. au cours des deux premières nuits d'administration d'amitriptyline (150-200 mg) classait correctement 82 % des patients et l'addition d'un allongement de la latence du S.P. supérieur à 100 minutes permettait d'augmenter le classement correct à 88 % (Kupfer et al., 1976). Même si la prédiction de la réponse au traitement par l'AC dans notre étude est quelque peu plus faible (62 %), il faut souligner que le recueil de l'AC nécessite seulement deux nuits d'enregistrement polygraphique; de plus, l'inclusion de l'AC pourrait augmenter la valeur prédictive d'un éventuel test à l'amitriptyline.

En ce qui concerne l'évolution différentielle de la latence du S.P. en fonction du sous-type clinique de dépression, cette étude confirme l'observation de Kupfer et al. (1974) d'une stabilité complète de la latence du S.P. moyenne dans le sous-groupe des déprimés unipolaires (AC moyen de - .05) et la tendance à un raccourcissement de la latence du S.P. au cours de la première nuit dans le sous-groupe des déprimés psychotiques (AC = - 8.7) et bipolaires I (AC = - 25.2). Cependant, en raison peut-être de la faible représentation de déprimés psychotiques et

bipolaires I dans cet échantillon, aucun de ces sous-groupes RDC ne présente une évolution significativement différente comparée au reste de l'échantillon. De plus, dans notre comparaison entre déprimés psychotiques et non psychotiques appariés pour l'âge et le sexe, l'AC moyen des déprimés psychotiques est positif et supérieur à celui des déprimés non psychotiques (ainsi qu'à celui des sujets sains). Cette divergence de résultats donne à penser qu'un AC négatif n'est pas particulièrement associé au sous-type psychotique de dépression. D'un autre côté, le sous-type "ralenti" est associé à une évolution significativement plus "paradoxalement" de la latence du S.P. alors que le sous-type "situationnel" est associé à une évolution plus "attendue" que le reste de l'échantillon. La relation notée entre évolution "paradoxalement" et sous-type "ralenti" de dépression peut expliquer l'association entre dépression bipolaire et latence du S.P. "paradoxalement" suggérée par Kupfer et al. (1974b) et retrouvée dans l'étude actuelle. En effet, les déprimés bipolaires présentent de façon plus constante des symptômes de ralentissement, de perte d'énergie et d'hypersomnie que les déprimés unipolaires (Detre et al., 1972; Kupfer et al., 1972, Depue et Monroe, 1978; Kupfer et al., 1978; Duncan et al., 1979).

Dans cette étude, le sous-groupe avec l'évolution la plus "attendue" de latence du S.P. présente une activité et une densité oculomotrices plus élevées que les autres sous-groupes. De nombreuses études ont montré que, par comparaison aux sujets normaux ou à d'autres patients psychiatriques, l'activité et la densité oculomotrices sont augmentées chez les déprimés primaires ou endogènes (Coble et al., 1976; Foster et al., 1976; Kupfer et al., 1978; Gillin et al., 1979; King et al., 1981; Kupfer, 1981; Feinberg et al., 1982) et diminuées chez de nombreux patients présentant un état dépressif secondaire à une affection médicale ou neurologique (Foster et al., 1976; Fink et al., 1977; Kupfer et al., 1978; King et al., 1981). De plus, la densité oculomotrice pourrait constituer le paramètre du sommeil qui reste le plus systématiquement anormal après guérison clinique de la symptomatologie dépressive (Schulz et Trojan, 1979; Gillin et al., 1982; Kupfer, 1982), ce qui en ferait un marqueur-trait potentiel de dépression. Une étude récente de Coble et al. (communication personnelle) est en faveur de cette hypothèse : les enfants avec une histoire familiale de troubles affectifs diffèrent des enfants sans histoire familiale par leur activité et leur densité oculomotrices plus élevées, alors que tous les autres paramètres du sommeil sont similaires. Ces résultats suggèrent la possibilité que les patients avec l'évolution de latence du S.P. la plus "attendue" puissent représenter un sous-groupe génétique distinct tandis que ceux avec l'évolution la plus "paradoxalement" pourraient en représenter un autre (p.e., bipolaires).

La latence du sommeil prolongée dans le sous-groupe présentant une évolution "paradoxale" pourrait être associée à la réponse clinique insatisfaisante notée dans ce groupe : Kupfer et al. (1976) ont mis en évidence une latence du sommeil légèrement plus longue avant traitement chez les patients non répondreurs à l'amitriptyline comparés aux répondreurs (56.3 vs 43.1 minutes) ainsi qu'une activité oculomotrice plus basse (126.3 vs 166.0). Les mêmes tendances se retrouvent dans l'étude actuelle, bien qu'aucune de ces différences n'atteigne une signification statistique. Les déprimés psychotiques présentent aussi une latence du sommeil plus longue que les déprimés non psychotiques (Kupfer et al., 1983b; Ansseau et al., 1985); cependant, ils diffèrent nettement du sous-groupe présentant une évolution "paradoxale" décrit dans cette étude par l'association de perturbations plus marquées des autres paramètres de continuité du sommeil.

3. VARIABILITE INDIVIDUELLE DE LA LATENCE DU S.P.

En ce qui concerne la variabilité de la latence du S.P. au cours des nuits d'enregistrement, cette étude met en évidence des valeurs moyennes de latence du S.P. très stables au cours des 4 nuits consécutives chez ces 92 déprimés majeurs hospitalisés. De plus, les déviations standards de la latence du S.P. moyenne sont très similaires au cours des nuits consécutives, à l'exception d'une valeur légèrement plus haute au cours de la deuxième nuit. Cependant, ces valeurs moyennes stables cachent une importante variabilité individuelle d'une nuit à l'autre, au moins chez certains patients. En fait, la variabilité de la latence du S.P. au cours de ces 4 nuits consécutives diffère largement selon les patients, de valeurs très stables à des valeurs très différentes, comme le montre la distribution du CV. La variabilité de la latence du S.P. augmente en fonction de l'âge; c'est une nouvelle caractéristique à ajouter à la liste des variables de l'EEG de sommeil dépendant de l'âge chez les déprimés (Ulrich et al., 1980; Gillin et al., 1981; Kupfer et al., 1982). Celles-ci incluent une diminution en fonction de l'âge des mesures de continuité du sommeil (p.e., une diminution du temps passé endormi, de l'efficacité du sommeil et de la maintenance du sommeil et une augmentation du temps d'éveil nocturne et de l'éveil matinal) et une diminution du sommeil delta et de la latence du S.P. Cependant, Rush et al. (1982) et Akiskal et al. (1982) n'ont pas confirmé la relation inverse entre la latence du S.P. et l'âge chez les déprimés ambulatoires. Une diminution en fonction de l'âge de la durée du S.P. qui n'avait pas été mise en

évidence dans les études de Ulrich et al. (1980) et de Kupfer et al. (1982) a aussi été relevée par Gillin et al. (1981). Cette augmentation de la variabilité du sommeil en fonction de l'âge chez les déprimés majeurs avait préalablement été décrite chez les sujets normaux (revue dans Miles et Dement, 1980; et dans Spiegel, 1980).

Le fait que les déprimés présentant un SOREMP-10 soient aussi plus âgés à la fois au moment de l'étude et à l'âge de début de la maladie dépressive suggère que la présence de SOREMP pourrait être associée à une plus grande variabilité de la latence du S.P. d'une nuit à l'autre. En effet, 60 % des sujets dans le sous-groupe présentant la plus grande variabilité ont un SOREMP durant au moins une des nuits d'enregistrement comparés à 6.7 % dans le sous-groupe à la variabilité intermédiaire et 0 % dans le sous-groupe avec la plus faible variabilité ($\chi^2 = 38.7$, $p < .0001$).

Ces résultats ne démontrent aucune relation entre la variabilité de la latence du S.P. et la gravité de la symptomatologie dépressive ou la réponse clinique aux antidépresseurs tricycliques, à l'exception d'une note initiale légèrement plus élevée à la BPRS dans le sous-groupe avec la plus grande variabilité. Cependant, la BPRS évalue la symptomatologie psychiatrique globalement et de façon non spécifique et ce score plus élevé pourrait être essentiellement en relation avec les items évaluant les troubles psychomoteurs, reflétant le CV quelque peu plus élevé dans les sous-types RDC de dépression "agité" et "ralenti".

De façon surprenante, cette étude met en évidence une différence liée au sexe de la variabilité de la latence du S.P. chez les déprimés, avec une variabilité plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Ce résultat n'est pas un artefact secondaire à un âge plus élevé dans le sous-groupe masculin car en fait, dans cet échantillon, ce sont les femmes déprimées qui présentent un âge moyen légèrement plus élevé (37.5 ± 13.2 vs 34.5 ± 11.2 , $F = 1.3$, NS). Ce paramètre est le premier à montrer une différence liée au sexe chez les déprimés. Cependant, le sommeil des hommes normaux de plus de 40 ans présente une détérioration plus marquée selon les critères polygraphiques que le sommeil des femmes normales du même âge, avec moins de temps passé endormi, une efficacité du sommeil plus faible, moins de sommeil delta et un plus grand nombre d'éveils et de changements de stades (Williams et al., 1974; Spiegel, 1981). La plus grande variabilité des latences du S.P. trouvée chez les hommes déprimés comparés aux femmes déprimées pourrait être en relation avec ces perturbations du sommeil plus importantes mises en évidence chez les sujets masculins normaux comparés aux sujets féminins.

Deux sous-types RDC de dépression sont associés avec une variabilité de la latence du S.P. plus élevée dans cet échantillon : "invalidant" et "bipolaire II", alors que l'âge moyen ne diffère pas significativement dans ces deux sous-groupes comparés au reste de l'échantillon (respectivement 38.9 ± 12.6 vs 32.7 ± 12.2 , $F = 1.0$, NS et 38.6 ± 16.6 vs 36.3 ± 12.4 , $F = 0.1$, NS). La plus grande variabilité de la latence du S.P. dans le sous-groupe bipolaire II peut être en relation avec l'incidence plus fréquente de SOREMPs déjà mise en évidence dans ce sous-groupe. Cependant, la faible représentation des déprimés bipolaires II ajoutée au fait que les déprimés bipolaires I présentent une variabilité plus faible que le reste de l'échantillon empêche toute conclusion définitive.

Les patients avec la variabilité de la latence du S.P. la plus élevée présentent une latence du sommeil plus longue et une latence du S.P. très nettement plus courte, deux phénomènes généralement plus marqués chez les déprimés psychotiques comparés aux déprimés non psychotiques (Kupfer et al., 1978) (encore que notre comparaison des déprimés psychotiques et non psychotiques appariés ne mettent pas en évidence de différence dans la latence du S.P.) et chez les déprimés âgés comparés aux déprimés jeunes (Kupfer et al., 1982). L'absence de gravité plus marquée de la symptomatologie dans ce sous-groupe est quelque peu surprenante, en raison des rapports précédents suggérant une relation inverse entre la latence du S.P. et la gravité de la dépression (Kupfer et Foster, 1972; Spiker et al., 1978). Cependant, cette relation n'a pas été retrouvée chez les patients ambulatoires (Akiskal et al., 1982; Rush et al., 1982). Comme pour le phénomène SOREMP, ces divergences pourraient résulter de la faible représentation des déprimés psychotiques dans cet échantillon ainsi que parmi les déprimés ambulatoires. Les déprimés psychotiques qui obtiennent des scores plus élevés dans les échelles d'évaluation de la dépression habituelles pourraient présenter plus constamment des latences du S.P. très courtes (Glassmann and Roose, 1981; Nelson and Bowers, 1978; Kupfer et al., 1983). Cependant, si notre comparaison des déprimés psychotiques et non psychotiques appariés confirme les notes plus élevées des déprimés psychotiques à une échelle de dépression comme celle de Hamilton, elle ne met pas en évidence de différence dans les valeurs moyennes de latence du S.P., même si les déprimés psychotiques ont tendance à avoir plus fréquemment (bien que non significativement) des latences du S.P. inférieures à 10 minutes.

Une conséquence directe de la variabilité de la latence du S.P. pour son utilisation en tant que marqueur biologique de la dépression majeure est l'augmentation de sensibilité liée à la sélection de la latence du S.P. la plus courte de nuits d'enregistrement consécutives (spécialement lorsqu'au moins 3 nuits sont enregistrées) plutôt que l'utilisation d'une nuit spécifique ou de moyennes de nuits consécutives. En fait, seuls trois auteurs rapportent l'utilisation d'une telle méthodologie, avec une valeur seuil de latence du S.P. de 50 minutes et une sensibilité résultante de 65 % (Berger et al., 1982), 67 % (Ansseau et al., 1984a) et 85 % (Mendlewicz et al., 1984). Berger et al. (1982) utilisaient les données de latence du S.P. des nuits 1, 3 et 5 (les nuits 2 et 4 étaient sujettes à des manipulations expérimentales), Ansseau et al. (1984a) les données de latence du S.P. des nuits 1 à 6 ou 3 à 6 (les enregistrements de sommeil des deux premières nuits n'étaient pas disponibles pour tous les patients) et Mendlewicz et al. (1984) les données de latence du S.P. de 3 nuits consécutives d'enregistrement (après une nuit d'habituation).

Une question auquel cette étude ne répond pas (du fait de l'absence de groupe contrôle enregistré dans les mêmes conditions) est la perte de spécificité possible associée à cette méthode de sélection des données de latence du S.P. En fait, Berger et al. (1982) rapportent une spécificité médiocre d'une telle méthode pour la confirmation diagnostique de la dépression endogène (62 %); cependant leur classification diagnostique des déprimés en endogènes, névrotiques et "non classifiés" était basée sur le système ICD-8. Ce système nosographique ne possède pas de critères opérationnels et une large proportion de déprimés classés comme "névrotiques" selon le système ICD-8 (sur la base de troubles de la personnalité préexistants) remplissent les critères RDC ou DSM-III de dépression majeure (Klerman et al., 1979). En faveur de la spécificité diagnostique pour la dépression de cette méthode de sélection de la plus courte latence du S.P. de nuits consécutives, il faut souligner qu'aucun des 9 sujets normaux inclus dans l'étude de Berger et al. (1982) ne présentait de nuit avec une latence du S.P. plus courte que 50 minutes. Cependant, Mendlewicz et al. (1984) n'ont obtenu qu'une spécificité de 78 % avec la même méthodologie appliquée à 9 sujets normaux.

La correction de la latence du S.P. en fonction de l'âge du patient (selon le système de la "règle des 90") amène à la même conclusion d'une augmentation de sensibilité avec la sélection de la plus courte latence du S.P. de nuits consécutives. L'augmentation de sensibilité est importante avec l'enregistrement

d'une troisième nuit mais minime avec l'addition d'une quatrième nuit. L'utilisation de la "règle des 90" appliquée à la plus courte latence du S.P. provenant de 3 nuits d'enregistrement est associée à une sensibilité de 87 %. Bien que la spécificité associée de ce type de méthode reste à évaluer, ce résultat paraît prometteur pour la standardisation de l'utilisation de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique de la dépression majeure.

En conclusion, ces études suggèrent que chez les déprimés majeurs, la latence du S.P. n'est pas un phénomène statique et que l'évolution ou la variabilité de ce paramètre au cours de nuits d'enregistrement consécutives doivent être prises en compte afin d'augmenter l'utilité clinique de la latence du S.P. dans la confirmation du diagnostic de dépression et la prédition de la réponse au traitement.

II. TEST DE FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE

1. CORTISOL TOTAL

Dans cette étude, une valeur seuil optimale de 4 µg/dl est associée à une excellente sensibilité du DST (63 % pour la dépression majeure vs la dépression mineure et 73 % pour la dépression endogène vs la dépression non endogène); cependant, les spécificités associées sont médiocres (respectivement 72 et 73 %).

La valeur seuil de 4 µg/dl correspond à celle qui est recommandée par Carroll (1982b) lorsque le dosage de cortisol est effectué de façon radioimmunologique, une méthode plus spécifique que la méthode de dosage par compétition à la transcortine sur laquelle était basée la valeur seuil de 5 µg/dl proposée initialement (Carroll et al., 1981a).

Les résultats de sensibilité du DST dans notre étude sont même supérieurs à ceux de Carroll et al. (1981a) obtenus en utilisant la même méthodologie pour la confirmation du diagnostic de dépression endogène chez les patients hospitalisés (un seul prélèvement à 16.00 h après 1 mg de dexaméthasone à 23.00 h) : 73 % vs 59 %. Cependant, la plupart des autres investigateurs ont mis en évidence des sensibilités diagnostiques inférieures (40-50 %) (revue dans Carroll, 1982a). Ces divergences peuvent provenir de nombreuses variables relatives au patient, à l'investigateur, à la méthodologie du DST ou aux critères d'exclusion (revue dans Checkley et Rush, 1983). La sensibilité particulièrement élevée du DST dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que

n'ont été inclus que des déprimés présentant un niveau de gravité élevé et remplissant de façon certaine les critères d'une part de dépression majeure et d'autre part endogène. En plus de l'utilisation d'une dose d'1 mg de dexaméthasone (plus sensible qu'une dose de 2 mg), la période de sevrage médicamenteux d'au moins 2 semaines a pu contribuer à la proportion élevée de déprimés ne présentant pas un freinage suffisant.

Par contre, les résultats de spécificité dans notre étude sont nettement inférieurs aux résultats originaux de Carroll (Carroll et al., 1981a) où la spécificité atteignait 96 % pour le diagnostic de dépression endogène. Cette spécificité très élevée a cependant été récemment contestée (Berger et al., 1982; Hirschfeld et al., 1983). D'autres études ont mis en évidence des proportions parfois non négligeables mais très variables de patients présentant une absence de freinage après DST dans d'autres affections psychiatriques que la dépression : dans la manie (Graham et al., 1982); dans l'anorexie mentale (Gerner et Gwirtsman, 1981; Kalin et al., 1981); dans la boulimie (Gwirtsman et al., 1983; Hudson et al., 1982, 1983); dans l'alcoolisme (Rees et al., 1977; Oxenkrug, 1978; Swartz et Dunner, 1982); dans la névrose obsessionnelle (Insel et al., 1982); dans la schizophrénie (Dewan et al., 1982; Herz et al., 1985); dans la psychose schizo-affective (Greden et al., 1981c; Nuller et Ostroumova, 1980); dans la démence (Raskind et al., 1982; Spar et Gerner, 1982) et chez les patients "borderline" (Carroll, 1981b; Val et al., 1983; Ranga Rama Krishnan et al., 1984). De plus, même au sein des états dépressifs, la spécificité d'une absence de freinage après DST pour la dépression majeure ou endogène n'est pas uniformément admise (Berger et al., 1982, 1984). Il faut cependant relever que tous ces résultats sont très controversés et que de nombreux facteurs méthodologiques ou cliniques peuvent être à l'origine de ces divergences. Parmi les plus importants, notons seulement les différents systèmes utilisés pour effectuer le diagnostic et l'absence fréquente de contrôle biologique de la prise de dexaméthasone (revue dans Hirshfeld et al., 1983; et dans Checkley et Rush, 1983). Enfin, d'autres facteurs que le diagnostic pourraient interférer avec l'évaluation des résultats du DST : notamment l'âge (Oxenkrug et al., 1983; Davis et al., 1984; Nelson et al., 1984; Rosenbaum et al., 1984), le sexe (Bryer et al., 1983; Nelson et al., 1984) et la perte de poids préalable (Berger et al., 1983b; Edelstein et al., 1983; Klein et Beeber, 1983).

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent qu'une poursuite de la recherche clinique sur le DST est nécessaire afin de préciser les caractéristiques cliniques des patients présentant une anomalie du DST et l'intérêt pratique du DST en psychiatrie.

2. CORTISOL SALIVAIRES

La concentration de la plupart des substances biologiquement actives dans la salive reflète la concentration non liée aux protéines de ces substances dans le plasma (Horning et al., 1978). Ceci présente une importance clinique car il est généralement admis que l'activité biologique d'un stéroïde est parallèle à la concentration en hormone libre. La salive ne contient pas de protéines liant les corticostéroïdes (Katz et Shannon, 1964) et apparaît idéale pour la mesure directe du cortisol libre sans la nécessité d'une extraction compliquée.

Le cortisol salivaire présente un rythme circadien très semblable à celui du cortisol plasmatique (Walker et al., 1978; Stahl et Dörner, 1982) et est sensible aux stimuli douloureux ou anxiogènes (Stahl et Dörner, 1982) ainsi qu'à la stimulation par l'ACTH ou au freinage par la dexaméthasone (Shannon et al., 1959a, 1959b, 1964, 1965, 1966a, 1966b, Katz et Shannon, 1964, 1969; Walker et al., 1978). L'augmentation de cortisol salivaire dans la maladie de Cushing et après ACTH est même plus élevée qu'indiquée par le cortisol plasmatique total et correspond bien à l'augmentation plasmatique du cortisol libre (Walker et al., 1978; Stahl et Dörner, 1982). De la même manière, l'augmentation très modérée du cortisol libre plasmatique durant le troisième trimestre de la grossesse est fidèlement reflétée dans la salive alors que le cortisol total présente une augmentation considérable suite à une augmentation de la synthèse de la transcortine (Stahl et Dörner, 1982). Chez les femmes normales prenant des contraceptifs oraux contenant des oestrogènes, les taux de cortisol plasmatique sont supérieurs aux valeurs normales et la réponse à l'ACTH dépasse considérablement la normale. A l'opposé, à la fois les valeurs basales de cortisol salivaire et la réponse après ACTH sont dans les limites normales (Stahl et Dörner, 1982).

La comparaison des concentrations de cortisol dans le plasma, la salive parotidienne et la salive totale après stimulation par l'ACTH ou au freinage par la dexaméthasone indique que les modifications du cortisol plasmatique se reflètent fidèlement et immédiatement dans la salive parotidienne ou totale (Walker et al., 1978). De plus, les concentrations de cortisol salivaire sont indépendants du flux salivaire (Katz et Shannon, 1969; Walker et al., 1978). Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que le cortisol salivaire, comme le cortisol plasmatique libre, constitue un index plus fidèle du fonctionnement surrénalien que le cortisol plasmatique total.

Nous avions antérieurement suggéré que les concentrations de cortisol plasmatique libre pouvaient être utilisés en tant qu'indicateurs de l'absence de freinage après DST chez les déprimés, avec une sensibilité égale, voire supérieure à celle du cortisol total et avec la même spécificité (Ansseau et al., 1982). Des résultats préliminaires de Poland et Rubin (1982) suggèrent que les concentrations de cortisol salivaire pourraient aussi être utilisés dans le DST : six sujets qui ne freinaient pas suffisamment leur cortisol après DST (parmi eux, 4 déprimés endogènes) présentaient des concentrations de cortisol salivaire plus élevées ($> 47 \text{ ng/ml}$) que 14 sujets qui freinaient normalement leur cortisol ($< 35 \text{ ng/ml}$). Nos résultats vont dans le même sens : les concentrations de cortisol salivaire permettent les mêmes résultats diagnostiques que les taux de cortisol plasmatique total ou libre.

Le prélèvement de salive est totalement dépourvu d'effet de stress et supprime un artefact possible lié à la prise de sang qui peut apparaître anxiogène, voire douloureuse, particulièrement chez les patients psychiatriques. Ce facteur pourrait augmenter les performances diagnostiques du DST. Notre étude ne permet cependant pas de répondre à cette question car le prélèvement de salive a toujours été réalisé après le prélèvement de sang, afin d'étudier les corrélations entre les taux de cortisol et donc est supposé refléter le même niveau de réponse au stress, bien que l'évolution de l'augmentation de cortisol dans le plasma et la salive après prise de sang puisse être légèrement différente. De plus, le DST avec mesure du cortisol salivaire peut être réalisé plus facilement, particulièrement chez les patients ambulatoires qui pourraient réaliser le DST à domicile, sans la nécessité d'une infirmière pour la prise de sang, simplement en prenant 1 mg de dexaméthasone à 23.00 h, en recueillant 1 ml de salive à 16.00 et 23.00 h le jour suivant, et en congelant les échantillons jusqu'à ce qu'ils puissent être portés au laboratoire. Le DST salivaire pourrait aussi être utilisé dans les conditions où le dosage du cortisol plasmatique total n'est pas fiable, par exemple durant la grossesse ou chez les patientes prenant des contraceptifs oraux.

Ainsi, la mesure du cortisol salivaire peut apporter une amélioration réelle à la fois dans la fiabilité et la facilité de la procédure du DST.

3. PRELEVEMENT AU JOUR 3

Les sujets normaux réagissent à l'administration nocturne d'1 mg de dexaméthasone par un freinage du cortisol plasmatique pendant au moins 24 à 28 heures, comme indiqué par les études par cathéter ou par des prélèvements sanguins moins fréquents (McHardy-Young et al., 1967; Krieger et al., 1971). Cependant, l'inhibition de la sécrétion de cortisol ne semble pas perdurer au-delà d'un jour (jour 2) : ainsi, seuls 3 parmi 20 sujets normaux continuaient à présenter un freinage du cortisol plasmatique (< 6 µg/dl) dans la matinée du jour 3 (Tourigny-Rivard et al., 1981).

Théoriquement, une prolongation depuis le jour 2 jusqu'à la matinée du jour 3 du délai entre la prise de dexaméthasone et le prélèvement sanguin pourrait améliorer la sensibilité du DST. En effet, le report du prélèvement sanguin au jour 2 de 08.00 h (l'heure habituelle pour la détection de la maladie de Cushing) à 16.00 et 23.00 h a déjà permis d'augmenter la sensibilité du DST pour le diagnostic de dépression endogène (Carroll et al., 1976). De plus, un prélèvement matinal est plus facile à réaliser (particulièrement en comparaison au prélèvement de 23.00 h), surtout chez les patients ambulatoires.

Goldberg (1980a, 1980b) rapporte l'utilisation d'une procédure modifiée du DST avec prélèvement au jour 3 comme un indicateur de la possibilité d'arrêter le traitement antidépresseur. Un mg de dexaméthasone était administré *per os* à 23.00 h au jour 1 et le cortisol était mesuré au jour 3 à 09.00 h. Pour des raisons non précisées, l'absence de freinage était définie par un taux de cortisol supérieur à 7.0 µg/dl. Cependant, même si cette procédure modifiée était prétendue "plus sensible", avec la mise en évidence de 83 % des patients présentant un trouble dépressif majeur, la spécificité du test n'était pas déterminée car aucun groupe contrôle n'était inclus dans l'étude. Nos résultats ne confirment pas la valeur de cette procédure pour le diagnostic de dépression endogène. En effet, si la même valeur seuil est utilisée (7.0 µg/dl), le DST devient beaucoup plus sensible (jusqu'à 100 %), mais avec une perte de spécificité très importante (jusqu'à 18 %). La meilleure valeur seuil dans notre échantillon est beaucoup plus élevée (20 µg/dl). Cependant, malgré une sensibilité équivalente à celle du prélèvement au jour 2 (57 %), à la fois la spécificité et la valeur prédictive sont substantiellement plus faibles qu'au jour 2 (76 % vs 88 % et 67 % vs 80 %). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Faber (1983) qui incluait 9 déprimés majeurs qui freinaient après DST et 9 déprimés majeurs qui ne freinaient pas après DST (l'absence de freinage était définie par un taux de cortisol supérieur à 5 µg/dl à 08.00 h, 15.00 h ou 22.00 h au jour 2) : tous les sujets présentaient des concentrations de cortisol supérieures à 7 µg/dl au jour 3 à 09.00 h et la meilleure valeur seuil était 17 µg/dl.

Les concentrations moyennes de cortisol dans notre échantillon sont beaucoup plus élevées à 08.00 h au jour 3 qu'à 16.00 h au jour 2, non seulement parmi les déprimés endogènes (où ils pouvaient être associés à une augmentation de sensibilité), mais aussi dans le groupe contrôle. La meilleure valeur seuil à 08.00 h au jour 3 (20 µg/dl) est aussi la limite supérieure des valeurs normales dans notre laboratoire. En fait, il n'est pas sûr que les concentrations de cortisol à 08.00 h au jour 3 diffèrent des valeurs de base. Bien que notre étude ne permette pas de répondre définitivement à cette question puisque les concentrations basales de cortisol avant DST n'ont pas été mesurées, les concentrations basales de cortisol mesurées lors de deux autres études dans des échantillons comparables de patients (Legros et al., 1983; Ansseau et al., 1984) donnaient pour les groupes contrôles des valeurs très semblables à celles du groupe contrôle de la présente étude au jour 3 (16.7 ± 8.7 µg/dl et 15.4 ± 7.7 µg/dl vs 15.3 ± 7.1 µg/dl; p = NS). De plus, dans 2 autres études où des prélèvements de base ont été réalisés à 08.00 h, les concentrations de cortisol au jour 3 ne différaient pas significativement des valeurs basales (Tourigny-Rivard et al., 1981; Faber, 1983). Dans la dernière étude cependant, les patients freinant leur cortisol après dexaméthasone présentaient toujours des concentrations de cortisol plus basses au jour 3 par rapport aux concentrations de base.

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que l'action inhibitrice de la dexaméthasone est très faible au troisième jour. C'est pourquoi, un prélèvement matinal au jour 3 après DST apparaît moins utile dans la confirmation diagnostique de la dépression endogène qu'un prélèvement dans l'après-midi du jour 2.

III. TESTS A LA CLONIDINE ET A L'APOMORPHINE

En ce qui concerne le test à la clonidine, les résultats de notre étude mettent en évidence une diminution de la réponse en GH chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs. Ces résultats confirment des études antérieures montrant une diminution de la réponse en GH après clonidine chez les déprimés majeurs (Matussek et al., 1980; Checkley et al., 1981; Charney et al., 1982; Siever et al., 1982; Checkley et al., 1984; Siever et Uhde, 1984). Ces résultats suggèrent une hyposensibilité des récepteurs hypothalamiques alpha-adrénergiques post-synaptiques chez les déprimés majeurs, puisque la réponse en GH paraît

dépendre de la stimulation de ces récepteurs (Terry et Martin, 1981; Siever et al., 1982). En effet, la noradrénaline administrée au niveau hypothalamique peut provoquer la libération de GH chez l'animal (Toivola et Gale, 1972), une libération qui paraît dépendre de la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques car elle peut être spécifiquement bloquée par des antagonistes alpha-adrénergiques tels que la yohimbine (Terry et Martin, 1981; Cella et al., 1984) ou le piperoxane (Gold et al., 1978; McWilliam et Meldrum, 1983). Ces récepteurs alpha-adrénergiques paraissent être impliqués dans la libération spontanée de GH (Terry et Martin, 1981). Comme la noradrénaline, la clonidine induit une libération de GH chez les rongeurs (Terry et Martin, 1981), chez le chien (Rudolph et al., 1980), chez le singe (Brown et Chambers, 1974) et chez l'homme (Imura et al., 1971; Lal et al., 1975; Lancranjan et Marbach, 1977).

Ces résultats peuvent trouver une interprétation dans le cadre de l'hypothèse noradrénergique des états dépressifs (revue dans Van Praag, 1980b), basée notamment sur des taux anormaux de métabolites noradrénergiques chez les déprimés et la diminution des réponses à des agents neuroendocriniens connus pour stimuler l'activité noradrénergique. De plus, la plupart des agents anti-dépressifs efficaces en clinique augmentent les taux de noradrénaline présente au niveau de la jonction synaptique, les IMAO en inhibant sa dégradation et les tricycliques en inhibant son recaptage pré-synaptique. Cependant, des théories plus récentes impliqueraient plutôt une action des antidépresseurs au niveau des récepteurs noradrénergiques post-synaptiques (revue dans Charney et al., 1981b).

L'absence de différence entre déprimés majeurs et mineurs dans la réponse hypotensive après clonidine est en accord avec deux études précédentes mettant en évidence une évolution semblable de la pression artérielle chez les déprimés majeurs et les témoins normaux (Checkley et al., 1981; Siever et al., 1984). L'absence globale de modification du pouls après clonidine confirme également l'étude de Checkley et al. (1981); par contre, Siever et al. (1984) mettaient en évidence une moindre réduction du pouls chez les déprimés majeurs comparés aux sujets normaux. Il faut cependant remarquer qu'en-dehors du mécanisme classique expliquant l'hypotension induite par la clonidine par une stimulation des récepteurs alpha₂-adrénergiques des centres cérébraux du contrôle cardiovasculaire (revue dans Pettinger, 1980), divers arguments expérimentaux suggèrent un rôle pour les récepteurs histaminiques de type H₂ (Audigier et al., 1976; Karppanen et al., 1976; Finch et al., 1978).

La tendance à des effets sédatifs moins marqués dans le groupe des déprimés majeurs semble confirmer l'hypothèse d'une hypersensibilité noradrénergique centrale. Cependant, Checkley et al. (1981) n'avaient pas relevé de différence significative entre déprimés majeurs et sujets normaux dans l'évolution des effets sédatifs appréciés par des "visual analogue scales" remplis par les sujets toutes les 15 minutes. Il faut noter que le mécanisme de l'effet sédatif induit par la clonidine est le plus vraisemblablement d'origine noradrénergique (Zaimis, 1970; Spyros et Fibiger, 1982). Une origine possible à ces effets sédatifs dans une stimulation des récepteurs cholinergiques muscariniques (Delbarre et Schmitt, 1971) ou des récepteurs histaminiques de type H₂ (Vogt, 1977) a été infirmée expérimentalement.

Après apomorphine, les déprimés majeurs présentent une réponse diminuée en GH comparés aux déprimés mineurs. Ces résultats, qui suggèrent une diminution de sensibilité de récepteurs hypothalamiques dopaminergiques contrôlant la libération de GH chez les déprimés majeurs, sont en contradiction avec les études publiées dans la littérature. La plupart des études ont utilisé la L-DOPA sans trouver d'anomalies dans la réponse en GH chez les déprimés unipolaires (Sachar et al., 1975; Maany et al., 1979; Linkowski et al., 1983). Une étude de Sachar et al. (1973) suggérant une diminution de la réponse en GH après L-DOPA chez les déprimés unipolaires comparés aux sujets normaux ou aux déprimés bipolaires est apparue dépendre de la proportion plus élevée de femmes ménopausées dans le groupe unipolaire (Sachar et al., 1975). Les résultats initiaux de Gold et al. (1976) montrant une augmentation de la réponse en GH après L-DOPA chez les déprimés bipolaires comparés aux déprimés unipolaires, aux maniaques ou aux témoins normaux n'ont pu être confirmés (Sachar et al., 1975; Mendlewicz et al., 1977) et pourraient dépendre de différences dans le régime pauvre en monoamines (Langer et Sachar, 1977). Il faut cependant relever que la L-DOPA est un agoniste dopaminergique peu spécifique et qu'il n'est pas démontré que la réponse en GH induite par la L-DOPA dépende de la stimulation de récepteurs dopaminergiques. En effet, cette libération est inhibée non seulement par la chlorpromazine, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (Mims et al., 1975) mais également par la phentolamine, un antagoniste alpha-adrénergique (Kansal et al., 1972; Massara et Camann, 1972; Martin, 1973) et par la cyproheptadine, un antagoniste sérotoninergique (Collu et al., 1975; Delitala et al., 1975; Nakai et Imura, 1975). De plus, la réponse en GH après L-DOPA est augmentée par le propanolol, un bêta-bloquant (Kansal et al., 1972; Camann et al., 1974) alors que le pimozide, un antagoniste dopaminergique spécifique, n'a pas d'action inhibitrice (Masala et al., 1977).

Par rapport à la L-DOPA, l'apomorphine, un autre agoniste dopaminergique (Anden et al., 1967; Ernst, 1967; Butcher et Anden, 1969; Roos, 1969; Cutler et al., 1979) paraît induire la sécrétion de GH par des mécanismes plus spécifiquement dopaminergiques. En effet, la libération de GH induite par l'apomorphine n'est inhibée que par des agents pharmacologiques possédant des propriétés antagonistes dopaminergiques, tels que la chlorpromazine (Lal et al., 1973), le pimozide (Lal et al., 1977) ou la clozapine (Nair et al., 1979); par contre, cette stimulation n'est pas antagonisée par la benztrapine, un antagoniste des récepteurs muscariniques (Lal et al., 1975b), le methysergide, un antagoniste sérotoninergique (Lal et al., 1977) ou par la naloxone et le levallophan, deux antagonistes morphiniques (Lal et al., 1979; Rowbotham et al., 1983). Cependant, des résultats récents suggèrent un chainon cholinergique commun dans la stimulation de GH induite aussi bien par la L-DOPA, l'apomorphine, la clonidine, le glucagon et l'arginine (Delitala et al., 1983). De plus, l'apomorphine paraît un stimulus nettement plus puissant de la sécrétion de GH que la L-DOPA : les résultats de 132 tests à l'apomorphine réalisés chez les sujets normaux publiés dans la littérature montrent une stimulation de la sécrétion de GH dans 98.5 % des cas (Brown et al., 1973; Lal et al., 1973b, 1975b, 1979, 1981, 1982; Maany et al., 1975; Nilsson, 1975; Rotrosen et al., 1976; La Rossa et al., 1977; Pandey et al., 1977; Cleghorn et al., 1983; Nair et al., 1983; Ferrier et al., 1984; Meltzer et al., 1984). Dans trois études où les stimulations de GH par apomorphine et par L-DOPA ont été comparées chez les mêmes sujets normaux, l'apomorphine induisait une réponse en GH chez la totalité des 26 sujets testés alors que la L-DOPA n'induisait une réponse que chez 16 sujets (62 %) (Lal et al., 1975b; La Rossa et al., 1977; Rotrosen et al., 1977).

Peu d'études ont utilisé la stimulation de GH par apomorphine chez les déprimés et aucune n'a montré de différence par rapport aux sujets normaux (Casper et al., 1977; Maany et al., 1979; Jimerson et al., 1984). Alors que les deux premières études incluaient probablement un nombre de patients trop limité pour pouvoir mettre des différences en évidence, l'étude de Jimerson et al. (1984) compare 14 déprimés masculins et 16 sujets normaux également masculins. Une explication possible à ce résultat négatif est l'utilisation dans cette étude (comme dans les deux études précédentes) d'une dose d'apomorphine de 0.75 mg à la place de 0.50 mg dans notre étude. La dose de 0.75 mg peut s'avérer suffisamment puissante pour induire une réponse en GH complète même en cas d'hyposensibilité relative des récepteurs hypothalamiques.

La moindre intensité des effets secondaires sédatifs et digestifs induits par l'apomorphine chez les déprimés majeurs comparés aux déprimés mineurs plaide également pour une diminution de sensibilité des récepteurs dopaminergiques dans la dépression majeure. Il faut noter que ces effets n'ont jamais été spécifiquement évalués chez les déprimés.

De nombreux arguments suggèrent un rôle pour la dopamine dans les états dépressifs (revue dans Insel et Siever, 1981 et dans Willner, 1983a, 1983b, 1983c). Schématiquement, les voies dopaminergiques se composent de trois systèmes principaux de connection : nigro-strié (reliant la substance noire au noyau caudé et au putamen), méso-limbique et méso-cortical (reliant la partie ventrale du toit du bulbe à diverses structures limbiques et peut-être également au cortex frontal) et enfin tubéro-infundibulaire (reliant les noyaux arqués et paraventriculaires de l'hypothalamus à l'éminence médiane). Les fibres méso-limbiques (et méso-corticales ?) pourraient être impliquées dans la régulation de l'humeur. Quelques études ont suggéré une diminution des taux d'acide homo-vanillique, un métabolite de la dopamine, dans le liquide céphalo-rachidien des patients déprimés. Elles restent cependant controversées. En traitement chronique, tous les antidépresseurs actifs en clinique augmentent la neurotransmission dopaminergique. De plus, certains antidépresseurs récents, tels la nomifensine, ont une action plus spécifiquement dopaminergique. Enfin, certains modèles animaux de dépression, tels que le "désespoir acquis", pourraient correspondre à des modifications de neurotransmission dopaminergique (Willner, 1983b)

Notre étude met aussi en évidence une absence de corrélation entre les réponses individuelles en GH après clonidine et après apomorphine dans le groupe des déprimés majeurs ainsi que dans celui des déprimés mineurs pris isolément. La faible corrélation trouvée sur l'ensemble de l'échantillon pourrait d'une part dépendre de l'inclusion de deux sous-groupes ayant des niveaux de réponses différents : les déprimés majeurs avec une faible réponse moyenne en GH aux deux tests et les déprimés mineurs avec une réponse moyenne plus élevée à ces deux tests. D'autre part, cette faible corrélation retrouvée sur l'ensemble de l'échantillon pourrait dépendre des nombreuses conditions métaboliques individuelles qui jouent un rôle dans la réponse en GH : notamment l'âge, le sexe et le poids. C'est ainsi qu'un patient âgé et obèse aura tendance à avoir des réponses en GH moins élevées aux deux tests de stimulation qu'un patient jeune et maigre.

Cette absence de corrélation trouvée dans chacun des deux groupes et la corrélation faible trouvée sur l'ensemble de l'échantillon, probablement en relation avec les facteurs métaboliques individuels, suggèrent que la clonidine et l'apomorphine évaluent bien l'état fonctionnel de récepteurs différents (vraisemblablement de type alpha-noradrénergique après clonidine et de type dopaminergique après apomorphine). Les implications cliniques de ces résultats pourraient être importantes afin de définir des sous-types biochimiques homogènes de dépression qui pourraient permettre le choix d'un traitement pharmacologique plus spécifique par des agents antidépresseurs noradrénergiques ou dopaminergiques.

IV. RESULTATS CONJOINTS

Dans cette étude, la latence du S.P. est raccourcie (< 50 minutes) au cours d'au moins une nuit chez 8 déprimés sur un total de 12, confirmant l'hypothèse de Kupfer (1976) d'un raccourcissement de la latence du S.P. chez les déprimés majeurs. En l'absence d'une méthode standardisée, le choix de la valeur seuil de la latence du S.P. peut sembler quelque peu arbitraire.

En fait, les méthodologies d'utilisation de la latence du S.P. en tant que marqueur biologique de dépression majeure ont différé largement entre les investigateurs et peuvent expliquer les divergences importantes quant aux résultats de sensibilité rapportés (de 30 à 95 %). Dans notre échantillon, l'augmentation de la valeur seuil de latence du S.P. de 50 à 60 minutes permet de mettre en évidence 3 patients de plus (3 déprimés secondaires) avec une augmentation correspondante de sensibilité de 67 à 92 %. Nos résultats retrouvent la variabilité importante de la latence du S.P. durant les 4 ou 6 nuits consécutives (que nous avons décrite sur un plus large échantillon dans une autre partie de ce travail), bien que les conditions techniques et l'environnement n'étaient pas modifiés. Cette variabilité ne paraît pas résulter:

1. d'un effet d'habituation ("effet de première nuit") car il est toujours présent lorsque seules les 4 dernières nuits sont prises en compte;
2. de la définition de latence du S.P. utilisée dans cette étude car l'exclusion de l'éveil intermédiaire entre le début du sommeil et la première période de S.P. ne diminue pas cette variabilité.

Ces résultats confirment aussi les conclusions de notre étude sur la méthodologie optimale pour utiliser la latence du S.P. en tant que marqueur biologique de la dépression majeure. Avec la méthodologie que nous avons employée (latence du S.P. < 50 minutes au cours d'une des nuits), au moins 3 nuits consécutives devraient être enregistrées pour une sensibilité maximale.

La sensibilité du DST pour le diagnostic de dépression majeure dans cet échantillon réduit (50 %) est en accord avec les études de Carroll (1982a). La latence du S.P. raccourcie et l'absence de freinage après DST n'identifient pas les mêmes déprimés (ce que confirme la statistique kappa et le coefficient de corrélation) : 5 patients (42 %) présentent les 2 anomalies (5 déprimés primaires ou 62 %) mais 9 patients (75 %) présentent au moins l'une d'entre elles (7 déprimés primaires ou 87 %; 2 déprimés secondaires ou 50 %). Trois études ont suggéré qu'une latence du S.P. raccourcie pourrait être un marqueur plus sensible de la dépression majeure que l'absence de freinage après DST : Rush et al. (1982) ont mis en évidence une sensibilité de 56 % pour la latence du S.P. comparée à 20 % pour le DST, Berger et al. (1982) ont trouvé des sensibilités respectives de 65 % et 20 % et Mendlewicz et al. (1984), des sensibilités de 85 % pour la latence du S.P. et de 67 % pour le DST. Notre étude suggère la même tendance, même si la sensibilité d'une latence du S.P. raccourcie (67 %) n'est pas significativement différente de celle du DST (50 %). Deux études, cependant, ont mis en évidence des sensibilités similaires pour les 2 marqueurs : 45 % (Feinberg, 1982) et 40 % (Blumer et al., 1982).

Les résultats de ces études sont difficiles à comparer à cause de leur choix de valeurs seuils de S.P. très différentes : 62 minutes pour la moyenne de 2 nuits d'enregistrement (Rush et al., 1982), 50 minutes pendant au moins l'une de 3 nuits d'enregistrement (Berger et al., 1982; Mendlewicz et al., 1984), 35 minutes pour la moyenne de 2 nuits d'enregistrement (Feinberg, 1982) et 60 minutes au cours d'une seule nuit d'enregistrement (Blumer et al., 1982). De plus, les caractéristiques cliniques des déprimés inclus dans ces études diffèrent à plusieurs égards: patients hospitalisés ou ambulatoires, niveaux de gravité et présence de déprimés bipolaires ou psychotiques dans l'échantillon. Rush et al. (1982) suggèrent que les déprimés qui ne freinent pas après DST pourraient représenter un sous-groupe parmi les patients présentant une latence du S.P. raccourcie. Notre étude pourrait être interprétée dans le même sens : à part un, tous les déprimés qui présentent une absence de freinage après DST sont inclus dans le groupe des patients présentant une latence du S.P. raccourcie. De plus, Mendlewicz et al. (1984) ont

récemment suggéré que les patients qui ne freinent pas après DST présentent une latence du S.P. significativement plus courte que ceux qui freinent. Ces résultats pourraient plaider en faveur d'un mécanisme pathogénique commun (cholinergique ?) dans le DST et la latence du S.P.

Notre étude met en évidence une relation entre les patients identifiés par les tests à la clonidine et à l'apomorphine, comme l'indique la statistique kappa ($p < .05$) et le coefficient de corrélation ($p < .05$) alors que dans notre étude spécifique des tests à la clonidine et à l'apomorphine, les réponses en GH après ces deux agents pharmacologiques ne présentaient pas de corrélation chez les déprimés majeurs. En fait, tous les patients qui présentent une réponse insuffisante en GH après apomorphine présentent aussi une réponse insuffisante après clonidine, mais le test à la clonidine paraît plus sensible que le test à l'apomorphine (75 % vs 42 %), mettant en évidence 4 patients supplémentaires. Finalement, dans l'étude actuelle, les échantillons de patients présentant une réponse insuffisante après clonidine ou apomorphine ne correspondent pas à ceux qui présentent une absence de freinage après DST ou une latence du S.P. raccourcie, comme le confirment la statistique kappa et la matrice de corrélation. Dans cette étude, la distinction primaire/secondaire est étayée par 3 des 4 marqueurs : latence du S.P., tests à la clonidine et à l'apomorphine où les déprimés primaires présentent une proportion plus élevée d'anomalies. Cependant, la différence d'âge entre ces deux sous-groupes empêche toute conclusion définitive.

Ces résultats présentent un intérêt théorique, puisque ces marqueurs biologiques potentiels pourraient être reliés à des perturbations biochimiques différentes : le test à la clonidine à une diminution de sensibilité des récepteurs noradrénergiques (Matussek et al., 1980), le test à l'apomorphine a une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques (Meltzer et al., 1981) et la latence du S.P. peut-être à une anomalie cholinergique (Sitaram et al., 1980). Le mécanisme biochimique impliqué dans l'absence de freinage après DST est moins clair, bien que certains résultats suggèrent aussi une origine cholinergique (Carroll, 1982a). Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent la possibilité que les anomalies des récepteurs pourraient varier selon les individus, même si les patients sont sélectionnés suivant les mêmes critères diagnostiques objectifs et présentent un tableau clinique comparable. En fait, la situation actuelle oppose des caractéristiques cliniques qui restent extrêmement floues quant au choix thérapeutique avec des traitements de plus en plus spécifiques, sur le plan pharmacologique notamment. Dans ce contexte, c'est pourquoi, ces marqueurs biologiques pourraient permettre de définir des "patterns" biochimiques de dépression qui pourraient faciliter le choix d'un traitement plus spécifique.

Ces résultats suggèrent aussi l'intérêt d'utiliser plusieurs marqueurs biologiques pour augmenter la précision diagnostique. En effet, dans notre échantillon, l'utilisation de 4 marqueurs différents permet :

- 1) *d'identifier 11 déprimés majeurs sur 12 (chacun d'entre eux présentant au moins 1 marqueur anormal);*
- 2) *de séparer déprimés primaires (avec au moins 2 anomalies) et déprimés secondaires.*

Ces résultats préliminaires nécessitent évidemment d'être confirmés sur un échantillon plus large de patients.

CONCLUSIONS

La recherche de marqueurs biologiques des états dépressifs ouvre des perspectives particulièrement prometteuses en psychiatrie, notamment pour le diagnostic et le choix du traitement. Parmi les mesures biologiques actuellement à l'étude, nous avons particulièrement focalisé notre recherche sur une mesure neurophysiologique (la latence du sommeil paradoxal) et sur trois tests neuroendocriniens (le test de freinage par la dexaméthasone et les tests à la clonidine et à l'apomorphine).

Nous avons étudié l'intérêt de la latence du sommeil paradoxal dans des conditions méthodologiques particulièrement rigoureuses: un large échantillon homogène de 92 déprimés majeurs sélectionnés suivant des critères diagnostiques précis. Des données d'une telle importance par le nombre de patients et le nombre de nuits consécutives enregistrées n'avaient jamais été rapportées antérieurement. Dans cet échantillon, nous avons pu tout d'abord confirmer, dans la ligne des travaux de Kupfer, qu'une large proportion de déprimés majeurs présentent un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal. Ensuite, nous avons apporté plusieurs éléments originaux. Nous avons démontré que, contrairement aux résultats de deux études sur un nombre limité de sujets, la latence du sommeil paradoxal présente une distribution de type unimodal chez les déprimés majeurs et qu'une proportion non négligeable de ces déprimés (généralement plus âgés) présentent une latence du sommeil paradoxal très courte (< 20 minutes).

Nous avons réalisé la première étude systématique des modifications de la latence du sommeil paradoxal dues à l'adaptation au laboratoire de sommeil. Nous avons démontré que le sens de l'évolution de la latence du sommeil paradoxal entre la première et la deuxième nuit d'enregistrement apporte des indications intéressantes dans la prédiction de la réponse au traitement antidépresseur tricyclique et plus spécifiquement qu'une évolution "paradoxe" de la latence du sommeil paradoxal (c'est-à-dire une latence du sommeil paradoxal plus courte au cours de la première nuit d'enregistrement comparée à la deuxième nuit) permet de prédire une réponse insuffisante au traitement.

Nous avons aussi réalisé la première étude systématique de la variabilité individuelle d'une nuit à l'autre de la latence du sommeil paradoxal, une étude particulièrement nécessaire afin de déterminer si ce paramètre représente une caractéristique stable de l'individu. Nous avons démontré que la latence du sommeil paradoxal présente une variabilité individuelle marquée entre les différentes nuits d'enregistrement chez un tiers des patients. Ces résultats ont des implications directes pour la méthodologie d'utilisation de la latence du sommeil paradoxal en tant que marqueur biologique.

Ainsi, nous avons comparé les différentes méthodes de sélection des données de latence du sommeil paradoxal utilisées précédemment par certains investigateurs. Nous avons démontré que la sélection de la latence du sommeil paradoxal la plus courte au cours de plusieurs nuits d'enregistrement consécutives procure une sensibilité diagnostique très élevée, particulièrement si au moins 3 nuits sont incluses. C'est pourquoi nous proposons de standardiser la méthodologie d'utilisation de la latence du sommeil paradoxal en tant que marqueur biologique par l'enregistrement de 3 nuits consécutives de sommeil et la sélection de la latence du sommeil paradoxal la plus courte de ces 3 nuits : une valeur inférieure à 50 minutes met en évidence les trois quarts des patients; mieux, une valeur inférieure à 90 en additionnant cette latence du sommeil paradoxal la plus courte et l'âge du patient augmente cette sensibilité diagnostique à pres de 90 %. Dans la mesure où notre étude n'incluait pas de groupe contrôle, la spécificité de cette méthodologie d'application de la latence du sommeil paradoxal pour le diagnostic de dépression majeure reste cependant à évaluer.

En ce qui concerne le test de freinage par la dexaméthasone, notre étude plaide pour une bonne sensibilité du test pour le diagnostic de dépression majeure; cependant, la spécificité modeste du test rend son application clinique quotidienne encore prématuée. Dans le but de simplifier la procédure du test, nous avons démontré que l'utilisation du cortisol salivaire permet une performance diagnostique équivalente à celle du cortisol plasmatique; par contre, un prélèvement réalisé le surlendemain matin de la prise de dexaméthasone ne donne pas des résultats très différents de ceux d'un prélèvement basal.

En ce qui concerne le test à la clonidine, nos résultats suggèrent une diminution de la sensibilité des récepteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la libération d'hormone de croissance chez les déprimés majeurs et, si l'on admet que ceux-ci peuvent donner une indication de l'état fonctionnel de la neurotransmission cérébrale, peuvent plaider en faveur de l'hypothèse noradrénergique des états dépressifs majeurs. En ce qui concerne le test à l'apomorphine, nous présentons les premiers résultats neuroendocriniens suggérant également une diminution de la sensibilité des récepteurs hypothalamiques dopaminergiques. Suivant le même raisonnement que pour la clonidine, ces résultats constituent les premiers arguments neuroendocriniens publiés plaident en faveur d'un trouble dopaminergique dans les états dépressifs majeurs. Il faut noter que notre étude effectuée sur des échantillons de patients appariés pour l'âge et le sexe supprimait un écueil méthodologique souvent rencontré dans la littérature.

Enfin, nous avons réalisé la première étude utilisant conjointement ces 4 marqueurs biologiques chez un petit groupe de déprimés majeurs. Nos résultats suggèrent l'ordre décroissant de sensibilité suivant : test à la clonidine, latence du S.P., DST et test à l'apomorphine. De plus, à part peut-être les tests à la clonidine et à l'apomorphine, ces 4 marqueurs biologiques ne paraissent pas identifier les mêmes patients, avec comme conséquence une augmentation très nette de la sensibilité diagnostique lorsque plusieurs tests sont utilisés conjointement.

Notre démarche constitue une première étape vers la validation de ces marqueurs biologiques et leur utilisation optimale sur le plan clinique. En fait, si les marqueurs biologiques ne peuvent servir qu'à confirmer un diagnostic clinique évident, leur intérêt pratique est nul. Cependant, la validation de ces paramètres biologiques permettra d'appliquer ces techniques dans les cas où la symptomatologie n'est pas claire et aidera ainsi au diagnostic différentiel. De plus, ces marqueurs biologiques pourront permettre de sélectionner la thérapeutique antidépressive la plus efficace, remplaçant les bases actuelles essentiellement empiriques du traitement par des fondements scientifiques. Dans cet ordre d'idées, notre mise en évidence de la possibilité de prédire le résultat du traitement par antidépresseur tricyclique à partir de l'évolution de la latence du sommeil paradoxal entre la première et la deuxième nuit d'enregistrement apporte des éléments particulièrement encourageants.

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 leur trouver des 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.

Théoriquement, l'utilisation conjointe de marqueurs biologiques tels que ceux que nous avons employés pourrait permettre de définir des patterns individuels d'anomalies qui pourraient orienter vers un diagnostic et un traitement plus spécifiques. C'est dans cette optique qu'ils pourraient aider à supprimer plus vite et plus définitivement la souffrance des patients déprimés.

BIBLIOGRAPHIE

- AKISKAL H.S. - *Subaffective disorders : Dysthymic, cyclothymic, and bipolar II disorders in the "borderline" realm.* Psychiat. Clin. North Am., 4, 25-46, 1981.
- AKISKAL H.S., LEMMI H., YEREVANIAN B., KING D., & BELLUOMINI J. - *The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis : A study of 81 depressed outpatients.* Psychiat. Res., 7, 101-110, 1982.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - *DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., APA, Washington, D.C., 1980.
- ANDEN N.E., RUBENSON A., FUXE K., & HOKFELT T. - *Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine.* J. Pharm. Pharmac., 19, 627-629, 1967.
- ANSSEAU M. - *Le rôle du sommeil en tant que marqueur biologique des états dépressifs.* Feuill. Psychiat. Liège, 15, 117-133, 1982.
- ANSSEAU M. - *Critères de diagnostic pour la recherche en psychiatrie (Adaptation française des "Research Diagnostic Criteria" de R.L. Spitzer, J. Endicott, & E. Robins).* Acta Psychiat. Belg., 1985, sous presse.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., CERFONTAINE J.L., SULON J., DEMEY-PONSART E., & LEGROS J.J. - *Diagnostic performance of the 34-hour dexamethasone suppression test.* Psychoneuroendocrinology, 1985a, sous presse.
- ANSSEAU M., DEMEY-PONSART E., DOUMONT A., THIRY D., GEENEN V., SODOYEZ J.C., SULON J., & LEGROS J.J. - *Increase of sensitivity of the dexamethasone suppression test as a biological marker of endogenous depression by measurement of free cortisol.* Communication présentée au "13th CINP Congress", Jerusalem, 1982a.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., CERFONTAINE J.L., CHARLES G., & MIREL J. - *De la nécessité du diagnostic standardisé dans la recherche en psychiatrie biologique. Essai d'intégration des "Research Diagnostic Criteria" dans le système AMDP.* Acta Psychiat. Belg., 82, 422-440, 1982b.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., & LEGROS J.J. - *Evidence for a catecholaminergic deficiency in primary depression by means of specific neuroendocrine tests.* Neuroendocrinol. Lett., 5, 169, 1983a.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., THIRY D., GEENEN V., & LEGROS J.J. - *Interest of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) test as a neuroendocrine marker of endogenous depression.* Acta Psychiat. Belg., 83, 50-56, 1983b.
- 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. Psychiat., 1985b, sous presse.

- ANSSEAU M., KUPFER D.J., REYNOLDS III C.F., & COBLE P.A. - "Paradoxical" shortening of REM latency during first night in major depressive disorder : Clinical and polysomnographic correlates. *Biol. Psychiat.*, 1985c, sous presse.
- ANSSEAU M., KUPFER D.J., REYNOLDS III C.F., & McEACHRON A. - REM latency distribution in major depression : Clinical characteristics associated with sleep onset REM periods. *Biol. Psychiat.*, 19, 1651-1666, 1984a.
- ANSSEAU M., MACHOWSKI R., DOUMONT A., FRANCK G., TIMSIT-BERTHIER M. - Concurrent use of REM latency and contingent negative variation in endogenous depression : Suggestions for a cholinergic hypersensitivity, *in* W.P. Koella, E. Ruther, & H. Schulz (Eds.). *Sleep 84*, Fisher, Stuttgart, 1985d, sous presse.
- ANSSEAU M., & REYNOLDS III C.F. - Neuropeptides and sleep, *in* C.B. Nemeroff (Ed.). *Neuropeptides in Psychiatric and Neurologic Disease*, John Hopkins University Press, Baltimore, 1985, sous presse.
- ANSSEAU M., SCHEYVAERTS M., DOUMONT A., POIRRIER R., LEGROS J.J., & FRANCK G. - Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression test, clonidine, and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression : A pilot study. *Psychiat. Res.*, 12, 261-272, 1984b.
- 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.*, 13, 203-211, 1984c.
- ANSSEAU M., THASE M., KUPFER D.J., TASKA L., & REYNOLDS III C.F. - EEG sleep in age- and gender-matched older psychotic depressives, non-psychotic depressives, and controls, *in* W.P. Koella, E. Ruther, & H. Schulz (Eds.). *Sleep 84*, Fisher, Stuttgart, 1985e, sous presse.
- ASBERG M., THOREN P., TRASKMAN L., BERTILSSON L., & RING-BERGER V. - "Serotonin depression" - A biochemical subgroup within the affective disorders ? *Science*, 191, 478-480, 1976.
- AUDIGIER Y., VIRION A., & SCHWARTZ J.C. - Stimulation of cerebral histamine H₂ receptors by clonidine. *Nature*, 262, 307-308, 1976.
- BALESTRA V., FERRILLO F., NUVOI F.G., RODRIGUEZ G., ROSADINI G., & SANNITA W.G. - Effects of adaptation to the sleep laboratory : II. Sleep parameters, *in* W.P. Koella (Ed.). *Sleep 82*, Karger, Basel, 1983, pp. 186-189.
- BECK A.T., WARD C.H., MENDELSON M., MOCK J., & ERBAUGH J. - An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 4, 561-579, 1961.
- BENSON K.L., BERGER P.A., & ZARCONE Jr. V.P. - Abnormal REM latency in schizophrenia. Communication présentée au "7th European Sleep Congress", Munich, 1984.

- BERGER M., DOERR P., LUND R., BRONISCH T., & von ZERSSEN D. - Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders : Are there biological markers for the endogenous subtype ? *Biol. Psychiat.*, 17, 1217-1242, 1982.
- BERGER M., LUND R., BRONISH R., & von ZERSSEN D. - REM latency in neurotic and endogenous depression and the cholinergic REM induction test. *Psychiat. Res.*, 10, 113, 1983a.
- BERGER M., PIRKE K.M., DOERR P., KRIEG C., & von ZERSSEN D. - Influence of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Arch. Gen. Psychiat.*, 40, 585-586, 1983b.
- BERGER M., PIRKE K.M., DOERR P., KRIEG J.C., & von ZERSSEN D. - The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *Br. J. Psychiat.*, 145, 372-382, 1984.
- BHARGAVA K.P., KULSHRESTHA V.K., & SRIVASTAVA Y.P. - Central cholinergic and adrenergic mechanisms in the release of antidiuretic hormone. *Br. J. Pharmacol.*, 44, 617-627, 1972.
- BLUMER D., ZORICK F., HEILBRONN M., & ROTH T. - Biological markers for depression in chronic pain. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 170, 425-427, 1982.
- BORBELY A.A. - A two-process model of sleep regulation. *Human Neurobiol.*, 1, 205-210, 1982.
- BROWMAN C.P., & CARTWRIGHT R.D. - The first-night effect on sleep and dreams. *Biol. Psychiat.*, 15, 809-812, 1980.
- BROWN G.M., & CHAMBERS J.W. - Neurotransmitter regulation of growth hormone and ACTH release. *J. Pharmacol.*, 5 (Suppl. 2), 12, 1974.
- BROWN W.A., HAIER R.J., & QUALLS C.B. - Dexamethasone suppression test identifies subtypes of depression which respond to different antidepressants. *Lancet*, i, 928-929, 1980.
- BROWN W.A., JOHNSTON R., & MAYFIELD D. - The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting : Relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment. *Am. J. Psychiat.*, 136, 543-547, 1979.
- BROWN W.A., KRIEGER D.T., van WOERT M.H., & AMBANI L.M. - Dissociation of growth hormone and cortisol release following apomorphine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 1127-1130, 1974.
- BROWN W.A., van WOERT M.H., & AMBANI L.M. - Effect of apomorphine on growth hormone release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37, 463-465, 1973.
- BRYER J.B., BORRELLI D.J., MATTHEWS Jr. E.J., & KORNETSKY C. - The psychological correlates of the DST in depressed patients. *Psychopharmacol. Bull.*, 19, 633-637, 1983.
- BUTCHER L.L., & ANDEN N.E. - Effects of apomorphine and amphetamine on schedule-controlled behavior : Reversal of tetrabenazine suppression and dopaminergic correlates. *Eur. J. Pharmacol.*, 6, 255-264, 1969.

- CAMANNI F., MASSARA F., & MOLINATTI G.M. - Propanolol enhancement of L-DOPA induced growth hormone stimulation. *Biomedicine*, 21, 241-243, 1974.
- CARNEY M.W.P., ROTH M., & GARSIDE R.F. - The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response. *Br. J. Psychiat.*, 111, 659-674, 1965.
- CARROLL B.J. - The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression, in B. Davies, B.J. Carroll, & R.M. Mowbray (Eds.). *Depressive Illness : Some Research Studies*, C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1972, pp. 23-201.
- CARROLL B.J. - Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. *Psychosom. Med.*, 38, 106-121, 1976.
- CARROLL B.J. - The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br. J. Psychiat.*, 140, 292-304, 1982a.
- CARROLL B.J. - Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatria*, 15, 19-24, 1982b.
- CARROLL B.J., CURTIS G.C., & MENDELS J. - Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1039-1044, 1976.
- CARROLL B.J., & DAVIES B.M. - Clinical associations of 11-hydroxycorticosteroid suppression and non-suppression in severe depressive illness. *Br. Med. J.*, i, 789-791, 1970.
- CARROLL B.J., FEINBERG M., GREDEN J.F., TARICA 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.*, 38, 15-22, 1981a.
- CARROLL B.J., GREDEN J.F., FEINBERG M., LOHR N., JAMES N.Mcl., STEINER M., HASKETT R.F., ALBALA A.A., DE VIGNE J.P., & TARICA J. - Neuroendocrine evaluation of depression in borderline personality. *Psychiat. Clin. North Am.*, 4, 89-100, 1981b.
- CARROLL B.J., GREDEN J.F., HASKETT R.F., FEINBERG M., ALBALA A.A., MARTIN F.I.R., RUBIN R.T., HEATH B., SHARP P.T., MCLEND W.L., & MCLEOD M.F. - Neurotransmitter studies on neuroendocrine pathology in depression. *Acta Psychiat. Scand.*, 61 (Suppl. 280), 183-200, 1980.
- CARROLL B.J., MARTIN F.I.R., & DAVIES B.M. - Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. *Br. Med. J.*, iii, 285-287, 1968.
- CASPER R., & DAVIS J. - Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinology*, 2, 105-113, 1977.
- CELLA S.G., PICOTTI G.B., MORGESE M., MANTEGAZZA P., & MULLER E.E. - Presynaptic alpha₂-adrenergic stimulation leads to growth hormone release in the dog. *Life Sci.*, 34, 447-454, 1984.

- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E., HAFSTAD K.M., GIDDINGS S., & LANDIS D.H. - Adrenergic receptor sensitivity in depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 39, 290-294, 1982.
- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E., REDMOND D.E., LECKMAN J.F., MAAS J.W., & ROTH R.H. - Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38, 1334-1340, 1981a.
- CHARNEY D.S., MENKES D.B., & HENINGER G.R. - Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38, 1160-1180, 1981b.
- 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.*, 10, 35-53, 1980.
- CHECKLEY S.A., GLASS I.B., THOMPSON C., CORN T., & ROBINSON P. - The GH response to clonidine in endogenous as compared with reactive depression. *Psychol. Med.*, 14, 773-777, 1984.
- CHECKLEY S.A., & RUSH A.J. - Functional indices of biological disturbance, *in* J. Angst (Ed.). *The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches*. Springer, Berlin, 1983, pp. 425-445.
- CHECKLEY S.A., SLADE A.P., & SHUR E. - Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *Br. J. Psychiat.*, 138, 51-55, 1980.
- CLAUSEN J., SERSEN E.A., & LIDKSY A. - Variability of sleep measures in normal subjects. *Psychophysiol.*, 11, 509-516, 1974.
- CLEGHORN J.M., BROWN G.M., BROWN P.J., KAPLAN R.D., DERMER S.W., McCrimmon D.J., & MITTON J. - Growth hormone responses to apomorphine HCl in schizophrenic patients on drug holidays and at relapse. *Br. J. Psychiat.*, 142, 482-488, 1983.
- COBLE P., FOSTER G., & KUPFER D.J. - Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1124-1127, 1976.
- COBLE P.A., KUPFER D.J., & SHAW D.H. - Distribution of REM latency in depression. *Biol. Psychiat.*, 16, 453-465, 1981.
- COBLE P.A., McPARTLAND R.J., SILVA W.J., & KUPFER D.J. - Is there a first night effect ? (A revisit). *Biol. Psychiat.*, 9, 215-219, 1974.
- COLLU R., JEQUIER J.C., LETARTE J., LEBOEUF E., & DUCHARNE J.R. - L-DOPA and pituitary hormone secretion : Influence of cyproheptadine. *Hormone Metab. Res.*, 7, 96-97, 1975.
- CORYELL W., GAFFNEY G., & BURKHARDT P.E. - The dexamethasone suppression test and familial subtypes of depression. A naturalistic replication. *Biol. Psychiat.*, 17, 33-40, 1982.
- COSYNS P., ANSSEAU M., & BOBON D.P. - The use of DSM-III in Belgium, *in* R.L. Spitzer, J.B.W. Williams, & A.E. Skodol (Eds.). *International Perspectives on DSM-III*, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1983, pp. 127-133.

- CUTLER N.R., POST R.M., & BUNNEY W.E. - Apomorphine hyperthermia: An index of central dopamine receptor function in man. *Psychopharmacology*, 3, 375-382, 1979.
- DAVIS K.L., DAVIS B.M., MATHE A.A., MOHS R.C., ROTHPEARL A.B., LEVY M.I., GORMAN L.K., & BERGER P. - Age and the dexamethasone suppression test in depression. *Am. J. Psychiat.*, 141, 872-874, 1984.
- DELBARRE B., & SCHMITT H. - Sedative effects of alpha-sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, 13, 356-363, 1971.
- DELITALA G., FRULIO T., PACIFICO A., & MAIOLI M. - Participation of cholinergic muscarinic receptors in glucagon- and aginine-mediated growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 1231-1233, 1982.
- DELITALA G., MAIOLI M., PACIFICO A., BRIANDA S., PALERMO M., & MANNELI M. - Cholinergic receptor control mechanisms for L-DOPA, apomorphine, and clonidine-induced growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 1145-1149, 1983.
- DELITALA G., MASALA A., ALAGNA S., & DEVILLA L. - Effect of cyproheptadine on the spontaneous diurnal variations of plasma ACTH-cortisol and ACTH-GH secretion induced by L-DOPA. *Biomedical Express*, 23, 406-409, 1975.
- DEMEY-PONSART E., FOUDART J.M., HENDRICKX J.C., & SODOYEZ J.C. - Effect of serum dilution on binding of cortisol to thermolabile and thermostable serum proteins. *J. Steroid Biochem.*, 8, 1091-1095, 1977.
- DEPUE R.A., & MONROE S.M. - The unipolar-bipolar distinction in the depressive disorders. *Psychol. Bull.*, 85, 1001-1029, 1978.
- DETRE T., HIMMELHOCH J.M., SWARTZBURG M., ANDERSON C.M., BYCK R., & KUPFER D.J. - Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am. J. Psychiat.*, 128, 123-125, 1972.
- DEWAN M.J., PANDURANGI A.K., BOUCHER M.L., LEVY B.F., & MAJOR L.F. - Abnormal dexamethasone suppression test results in chronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiat.*, 139, 1501-1503, 1982.
- DOERR P., & BERGER M. - Physostigmine induced escape from dexamethasone suppression in normal adults. *Biol. Psychiat.*, 18, 261-268, 1983.
- DRESSÉ A. - The Biological Markers of Depression. Tools for a Better Use of Antidepressant Drugs. Upjohn, Puurs, 1982.
- DUNCAN Jr. W.C., PETTIGREW K.D., & GILLIN J.C. - REM architectures changes in bipolar and unipolar depression. *Am. J. Psychiat.*, 136, 1424-1427, 1979.
- EDELSTEIN C.K., ROY-BYRNE P., FAWZY F.I., & DORNFELD L. - Effects of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Am. J. Psychiat.*, 140, 338-341, 1983.
- ERNST A.M. - Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia*, 10, 316-323, 1967.

- ETTIGI P., LAL S., MARTIN J.B., & FRIESEN H.G. - Effects of sex, oral contraceptives, and glucose loading on apomorphine-induced growth hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40, 1094, 1975.
- EY H., BERNARD P., & BRISSET Ch. - *Manuel de Psychiatrie*. Masson, Paris, 1974.
- FABER R. - Thirty-four hour dexamethasone suppression test in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 8, 463-466, 1983.
- FEIGHNER J.P., ROBINS E., GUZE S.B., WOODRUFF R.A., WINOKUR G., & MUÑOZ R. - Diagnosis criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26, 57-63, 1972.
- FEINBERG M. - EEG studies of sleep and the dexamethasone suppression test in diagnosis of depression, in E. Usdin, & I. Hanin (Eds.). *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*, Pergamon Press, Oxford, 1982.
- FEINBERG M., GILLIN J.C., CARROLL B.J., GREDEN J.F., & ZISS A.P. - EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biol. Psychiat.*, 17, 305-316, 1982.
- FERRIER I.N., JOHNSTONE E.C., & CROW T.J. - Hormonal effects of apomorphine in schizophrenia. *Br. J. Psychiat.*, 144, 349-357, 1984.
- FINCH L., HARVEY C.A., HICKS P.E., & OWEN D.A.A. - Clonidine-induced hypotension : Further evidence for a central interaction with histamine H₂ receptor antagonists in the rat. *Neuropharmacology*, 17, 307-313, 1978.
- FINK M., FOSTER F.G., KUPFER D.J., & SPIKER D.G. - EEG sleep diagnosis of medical disease in depression. *Neuropsychobiology*, 3, 167-178, 1977.
- FLEMING J.E., EXTEIN I., STERNBACH H.A., POTTASH A.L.C., & GOLD M.S. - The thyrotropin-releasing hormone and dexamethasone suppression tests in the familial classification of depression. *Psychiat. Res.*, 9, 53-58, 1983.
- FOSTER F.G., KUPFER D.J., COBLE P.A., & MCPARTLAND R.J. - Rapid eye movement sleep density. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1119-1123, 1976.
- FRANCHIMONT P. - Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine. *Cahiers Médicaux Lyonnais*, 44, 887, 1968.
- FRAZER A. - Adrenergic responses to depression : Implications for a receptor defect, in J. Mendels (Ed.). *The Psychobiology of Depression*, Spectrum Publications, New York, 1975, pp. 7-27.
- GAILLARD J.M. - Brain catecholaminergic activity in relation to sleep, in R.G. Priest, A. & J. Ward (Eds.). *Sleep Research*, MTP Press, Lancaster, 1979.
- GERNER R.H., & GWIRTSMAN H.E. - Abnormalities of dexamethasone suppression test and urinary MHPG in anorexia nervosa. *Am. J. Psychiat.*, 138, 650-653, 1981.

- GILLIES C.E., LINTON E.A., & LOWRY P.J. - Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature (Lond.)*, 299, 355-357, 1982.
- GILLIN J.C., DUNCAN W.A., MURPHY D.L., POST R.M., WEHR T.A., GOODWIN F.K., WYATT R.J., & BUNNEY Jr. W.E. - Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiat. Res.*, 4, 73-78, 1981.
- GILLIN J.C., DUNCAN W.A., PETTIGREW K.D., FRANKEL B.L., & SNYDER F. - Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 85-90, 1979.
- GILLIN J.C., & SITARAM N. - Rapid eye movement (REM) sleep : cholinergic mechanisms. *Psychol. Med.*, 14, 501-506, 1984.
- GILLIN J.C., SITARAM N., POST R.M., & WEHR T. - Clues from sleep studies for transient and abiding pathophysiological mechanisms in affective illness. Cité in Kupfer, D.J., 1982.
- GLASSMAN A.H., & ROOSE S.P. - Delusional depression : A distinct clinical entity. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38, 424-427, 1981.
- GOLD M.S., DONABEDIAN R.K., & RÉDMOND Jr. D.E. - Clonidine-induced increase in serum growth hormone : Possible role of epinephrine-mediated synapses. *Psychoneuroendocrinology*, 3, 187-194, 1978.
- GOLD P.W., & GOODWIN F.K. - Neuroendocrine responses to levodopa in affective illness. *Lancet*, i, 1007, 1977.
- GOLD P.W., GOODWIN F.K., WEHR T., REBAR R., & SACK R. - Growth hormone and prolactin reponse to levodopa in affective illness. *Lancet*, ii, 1308-1309, 1976.
- GOLDBERG I.K. - Dexamethasone suppression test as indicator of safe withdrawal of antidepressant therapy. *Lancet*, i, 376, 1980a.
- GOLDBERG I.K. - Dexamethasone suppression test in depression and response to treatment. *Lancet*, ii, 92, 1980b.
- GRAHAM P.M., BOOTH J., BORANGA G., GALHENAGE S., MYERS C.M., TEOH C.L., & COX L.S. - The dexamethasone suppression test in mania. *J. Affect. Dis.*, 4, 201-211, 1982.
- GREDEN J.F., ALBALA A.A., HASKETT R.F., JAMES N.M., GOODMAN L., STEINER M., & CARROLL B.J. - Normalization of dexamethasone suppression test : A laboratory index of recovery from endogenous depression. *Biol. Psychiat.*, 15, 449-453, 1980.
- GREDEN J.F., DE VIGNE J.P., KRONFOL Z., ALBALA A.A., TARIKA J., GARDNER R., & CARROLL B.J. - Dexamethasone suppression test: Results and prediction treatment response, in B. Jansson, C. Perris, & G. Struwe (Eds.). *Proceedings of the 3rd World Congress on Biological Psychiatry*, Elsevier, Amsterdam, 1981a.
- GREDEN J.F., KRONFOL Z., GARDNER R., FEINBERG M., MUKHOPADHYAN S., ALBALA A.A., & CARROLL B.J. - Dexamethasone suppression test and selection of antidepressant medications. *J. Affect. Dis.*, 3, 389-396, 1981b.

- GREDEN J.F., KRONFOL Z., GARDNER R., FEINBERG M., & CARROLL B.J. - Neuroendocrine evaluation of schizoaffectives with the dexamethasone suppression test, in B. Jansson, C. Perris, & G. Struwe (Eds.). *Proceedings of the 3rd World Congress on Biological Psychiatry*, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1981c.
- GWIRSMAN H.E., ROY-BYRNE P., YAGER J., & GERNER R.H. - Neuroendocrine abnormalities in bulimia. *Am. J. Psychiat.*, 140, 559-563, 1983.
- HAMILTON M. - A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 23, 56-62, 1960.
- HARTMAN E. - Adaptation to the sleep laboratory and placebo effect. *Psychophysiology*, 4, 389, 1968.
- HERZ M.I., FAVA G.A., MOLNAR G., & EDWARDS L. - The dexamethasone suppression test in newly hospitalized schizophrenic patients. *Am. J. Psychiat.*, 142, 1, 1985.
- 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. *JAMA*, 250, 2172, 1983.
- HITZEMANN R., HIRSCHOWITZ J., ZEMLAN F., HITZEMANN B., & GARVER D. - On the relation between platelet monoamine oxidase activity and the growth hormone response in psychosis. *Biol. Psychiat.*, 18, 1503-1507, 1983.
- HOLSBOER R., LIEBL R., & HOF SCHUSTER E. - Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalization of test result compared with clinical improvement. *J. Affect. Dis.*, 4, 93-101, 1982.
- HORNING M.G., BROWN L., NOWLIN H., LERTRATANANGKOON K., KELLEWAY P., & ZION P. - Use of saliva in therapeutic drug monitoring. *Clin. Chem.*, 23, 157, 1977.
- HUDSON J.I., LAFFER P.S., & POPE H.G. - Bulimia related to affective disorder by family history and response to the dexamethasone suppression test. *Am. J. Psychiat.*, 139, 685-687, 1982.
- HUDSON J.I., POPE H.G., JONAS J.M., LAFFER P.S., HUDSON M.S., & MELBY J.C. - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in bulimia. *Psychiat. Res.*, 8, 111-117, 1983.
- INSEL T.R., GILLIN J.C., MOORE A., MENDELSON W.B., LOEWENSTEIN R.J., & MURPHY D.L. - The sleep of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.*, 39, 1372-1377, 1982.
- INSEL T.R., & SIEVER L.J. - The dopamine system challenge in affective disorders: A review of behavioral and neuroendocrine responses. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1, 207-213, 1981.
- JANOWSKY D.S. - The cholinergic nervous system and depression, in J. Mendels, & J.D. Amsterdam (Eds.). *The Psychobiology of Affective Disorders*, Karger, Basel, 1980, pp. 83-98.

- JARRETT D.B., COBLE P.A., & KUPFER D.J. - Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch. Gen. Psychiat.*, 40, 506-511, 1983.
- JIMERSON D.C., CUTLER N.R., POST R.M., REY A., GOLD P.M., BROWN G.M., & BUNNEY Jr. W.E. - Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiat. Res.*, 13, 1-12, 1984.
- KADER G.A., & GRIFFIN P.T. - Reevaluation of the phenomena of the first night effect. *Sleep*, 6, 67-71, 1983.
- KALES A., JACOBSON A., KALES J.D., KUN T., & WEISSBUCH R. - All-night EEG sleep measurements in young adults. *Psychon. Sci.*, 78, 67-68, 1967.
- KALIN N.D., CRAIG RISCH S., JANOWSKY D.S., & MURPHY D.L. - Use of the dexamethasone suppression test in clinical psychiatry. *J. Clin. Pharmacol.*, 1, 64-69, 1981.
- KANSAL P.C., BUSE J., TALBERT O.R., BUSE M.G. - The effect of L-DOPA on plasma growth hormone, insulin, and thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34, 99-105, 1972.
- KARPPANEN H., PAAKKARI I., PAAKKARI P., HUOTARI R., & ORMA A-L. - Possible involvement of central histamine H₂-receptors in the hypotensive effect of clonidine. *Nature*, 259, 587-588, 1976.
- KATZ F.H., & SHANNON I.L. - Identification and significance of parotid fluid corticosteroids. *Acta Endocrinol.*, 46, 393-404, 1964.
- KATZ F.H., & SHANNON I.L. - Parotid fluid cortisol and cortisone. *J. Clin. Invest.*, 48, 848-855, 1969.
- KING D., AKISKAL H.S., LEMMI H., WILSON W., BELLUOMINI J., & YEREVANIAN B.I. - REM density in the differential diagnosis of psychiatric from medical-neurologic disorders : A replication. *Psychiat. Res.*, 5, 267-276, 1981.
- KLERMAN G.L., ENDICOTT J., SPITZER R.L., & HIRSCHFELD R.M.A. - Neurotic depression : A systematic analysis of multiple criteria and meanings. *Am. J. Psychiat.*, 136, 57-61, 1979.
- KLINE M.D., & BEEBER A.R. - Weight loss and the dexamethasone suppression test. *Arch. Gen. Psychiat.*, 40, 1034-1035, 1983.
- KRIEGER D.T., ALLEN W., RIZZO F., & KRIEGER H.P. - Characterization of the normal temporal pattern of plasma cortisol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32, 266-284, 1971.
- KRISHNAN K.R.R., DAVIDSON J.R.T., RAYASAM K., & SHOPE F. - The dexamethasone suppression test in borderline personality disorder. *Biol. Psychiat.*, 19, 1149-1153, 1984.
- KRONAUER R.E., CZEISLER C.A., PILATO S.F., MOORE-EDE M.C., & WEITZMAN E.D. - Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Psychiat.*, 242 (Regulatory integrative Comp. Physiol. 11), R3-R17, 1982.

- KUPFER D.J. - REM latency : A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiat.*, 11, 159-174, 1976.
- KUPFER D.J. - Application of the EEG sleep in the treatment of depression, *in* C. Perris, D. Kemali, & L. Vacca (Eds.). *Electroneurophysiology and Psychopathology, Advances in Biological Psychiatry*, vol. 6, Karger, Basel, 1981, pp. 87-93.
- KUPFER D.J. - EEG sleep as biological markers in depression, *in* E. Usdin, & I. Hanin (Eds.). *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 387-396.
- KUPFER D.J., & FOSTER F.G. - Interval between onset of sleep and rapid eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, ii, 684-686, 1972.
- KUPFER D.J., & FOSTER F.G. - The sleep of psychotic patients : Does it all look alike ?, *in* D.X. Freedman (Ed.). *Biology of the Major Psychoses*, Raven Press, New York, 1975, pp. 143-164.
- KUPFER D.J., & FOSTER F.G. - EEG sleep and depression, *in* R.L. Williams, & I. Karacan (Eds.). *Sleep Disorders : Diagnosis and Treatment*. John Wiley and Sons, New York, 1978, pp. 163-204.
- KUPFER D.J., FOSTER F.G., COBLE P.A., McPARTLAND R.J., & ULRICH R.F. - The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am. J. Psychiat.*, 135, 69-74, 1978.
- KUPFER D.J., FOSTER F.G., DETRE T.P., et al. - Sleep EEG and motor activity as indicator in affective states. *Neuropsychobiology*, 1, 296-303, 1975.
- KUPFER D.J., FOSTER F.G., REICH L., THOMPSON K.S., & WEISS B. - EEG sleep changes as predictors in depression. *Am. J. Psychiat.*, 133, 622-626, 1976.
- KUPFER D.J., HIMMELHOCH J.M., SWARTZBURG M., ANDERSON C., BYCK R., & DETRE T.P. - Hypersomnia in manic-depressive disease. *Dis. Nerv. Syst.*, 33, 720-724, 1972.
- KUPFER D.J., REYNOLDS III C.F., ULRICH R.F., SHAW D.J., & COBLE P.A. - EEG sleep, depression and aging. *Neurobiol. Aging*, 3, 351-360, 1982.
- KUPFER D.J., REYNOLDS III C.F., WEISS B.L., & FOSTER F.G. - Lithium carbonate and sleep in affective disorders : Further considerations. *Arch. Gen. Psychiat.*, 30, 79-84, 1974a.
- KUPFER D.J., SPIKER D.G., COBLE P.A., NEIL J.F., ULRICH R., & SHAW D.H. - Depression, EEG sleep and clinical response. *Compreh. Psychiat.*, 21, 212-220, 1980.
- KUPFER D.J., SPIKER D.G., COBLE P.A., NEIL J.F., ULRICH R., & SHAW D.H. - Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiat.*, 138, 429-434, 1981.
- KUPFER D.J., SPIKER D.G., ROSSI A., COBLE P.A., ULRICH R.F., & SHAW D.H. - Recent diagnostic and treatment advances in REM sleep and depression, *in* P. Clayton, & J. Barrett (Eds.). *Treatment and Depression : Old controversies and New Approaches*, Raven Press, New York, 1983a, pp. 31-52.

- KUPFER D.J., & THASE M.E. - The use of the sleep laboratory in the diagnosis of affective disorders. *Psychiat. Clin. North Am.*, 6, 3-25, 1983.
- KUPFER D.J., THASE M.E., & ULRICH R. - EEG sleep in psychotic depression. Communication présentée au "American College of Neuropharmacology Meeting", San Juan, Puerto Rico, 1983b.
- KUPFER D.J., WEISS B.L., DETRE T.P., & FOSTER F.G. - First night effect revisited : A clinical note. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 159, 205-209, 1974b.
- LAL S., DE LA VEGA C.E., SOURKES T.L., & FRIESEN H.G. - Effect of apomorphine on human growth hormone secretion. *Lancet*, ii, 661, 1972.
- LAL S., DE LA VEGA C.E., SOURKES T.L., & FRIESEN H.G. - Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serums. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 719-724, 1973.
- LAL S., ETIENNE P., THAVUNDAYIL J., NAIR N.P.V., COLLIER B., RASTOGI R., GUYDA H., & SCHWARTZ G. - Effect of choline on central dopaminergic function in normal subjects. *J. Neural Transm.*, 50, 29-37, 1981.
- LAL S., GUYDA H., & BIRKADOROFF S. - Effect of methysergide and pimozide on apomorphine-induced growth hormone secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44, 766-770, 1977.
- LAL S., TOLIS G., MARTIN J.B., BROWN G.M., & GUYDA H. - Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41, 827-832, 1975a.
- LAL S., MARTIN J.B., DE LA VEGA C.E., & FRIESEN H.G. - Comparison of the effect of apomorphine and L-DOPA on serum growth hormone levels in normal men. *Clin. Endocrinol.*, 4, 277-285, 1975b.
- LAL S., NAIR N.P.V., CERVANTES P., PULMAN J., & GUYDA H. - Effect of naloxone or levallorphan on serum prolactin concentrations and apomorphine-induced growth hormone secretion. *Acta Psychiat. Scand.*, 59, 173-179, 1979.
- LAL S., NAIR N.P.V., ISKANDAR H.L., ETIENNE P., WOOD P.L., SCHWARTZ G., & GUYDA H. - Effect of domperidone on apomorphine-induced growth hormone secretion in normal men. *J. Neural Transm.*, 54, 75-84, 1982.
- LAL S., NAIR N.P.V., THAVUNDAYIL J.X., MONKS R.C., & GUYDA H. - Clonidine-induced growth hormone secretion in chronic schizophrenia. *Acta Psychiat. Scand.*, 68, 82-88, 1983.
- LANCRANJAN I., & MARBACH P. - New evidence for growth hormone modulation by the alpha-adrenergic-system in man. *Metabolism*, 26, 1225-1230, 1977.
- LANGER G., & SACHAR E.J. - Diet and growth-hormone response in affective illness. *Lancet*, i, 652, 1977.

- LA ROSSA J.T., AGRIN R., & MELBY J.C. - Apomorphine-stimulated growth hormone release. *Am. J. Med.*, 63, 909-913, 1977.
- LEGROS J.J., ANSSEAU M., DOUMONT A., CRINE A.F., GEENEN V., SMITZ S., CHARLES G., DEMEY-PONSART E., SULON J., MENS W.B., & VAN WIMERMA-GREIDANUS Tj.B. - Relationship between vasopressin, neuropephsin and ACTH, cortisol plasma levels in non-suppressor patients during dexamethasone suppression test. *Neuroendocrinol. Lett.*, 5, 297-302, 1983.
- LEGROS J.J., CHARLES G., MEUNIER J.C., SMITZ S., & MENDLEWICZ J. - Neurophysins and cortisol levels during dexamethasone suppression test in depression. *Neuroendocrinol. Lett.*, 4, 295-298, 1982.
- LIDDLE G.W. - Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 20, 1539-1560, 1960.
- LINKOWSKI P., BRAUMAN H., & MENDLEWICZ J. - Prolactin and growth hormone response to levodopa in affective illness. *Neuropsychobiology*, 9, 108-112, 1983.
- MAANY I., FRAZER A., & MENDELS J. - Apomorphine : Effect on growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40, 162-163, 1975.
- MAANY I., MENDELS J., FRAZER A., & BRUNSWICK D. - A study of growth hormone release in depression. *Neuropsychobiology*, 5, 282-289, 1979.
- MC HARDY-YOUNG S., HARRIS P.W.R., LESSOF M.H., & LYNE C. - Single-dose dexamethasone suppression test for Cushing's syndrome. *Br. Med. J.*, i, 740-744, 1967.
- MC NAMARA E., REYNOLDS III C.F., SOLOFF P.H., MATHIAS R., ROSSI A., SPIKER D., COBLE P.A., & KUPFER D.J. - EEG sleep evaluation of depression in borderline patients. *Am. J. Psychiat.*, 141, 182-186, 1984.
- MC WILLIAM J.R., & MELDRUM B.S. - Noradrenergic regulation of growth hormone secretion in the baboon. *Endocrinology*, 112, 254-259, 1983.
- MAGGINI C., GUAZZELLI M., ROCCA R., PIERI M., & LATTANZI L. - REM latency in depression and schizophrenic patients. Communication présentée au "7th European Sleep Congress", Munich, 1984.
- MARTIN J.B. - Neural regulation of growth hormone secretion. *N. Engl. J. Med.*, 288, 1384-1393, 1973.
- MASALA A., DELITALA G., ALAGNA S. - Effect of pimozide on levodopa-induced growth hormone release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 7, 253-256, 1977.
- MASSARA F., & CAMANNI F. - Effect of various adrenergic receptor stimulating and blocking agents on human growth hormone secretion. *J. Endocr.*, 54, 195-206, 1972.
- MATUSSEK N., ACKENHEIL M., HIPPIUS H., MULLER F., SCHRODER H. Th., SCHULTES H., & WASILEWSKI B. - Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiat. Res.*, 2, 25-36, 1980.

- MELTZER H.Y., BUSCH D., & FANG V.S. - Hormones, dopamine receptors and schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 6, 17-36, 1981.
- MELTZER H.Y., KOLAKOWSKA T., FANG V.S., FOGG L., ROBERTSON A., LEWINA R., STRAHILEVITZ M., & BUSCH D. - Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, 41, 512-519, 1984.
- MENDELS J., & HAWKINS D.R. - Sleep and depression. A controlled EEG study. *Arch. Gen. Psychiat.*, 16, 344-354, 1967.
- MENDLEWICZ J., CHARLES G., & FRANCKSON J.M. - The dexamethasone suppression test and affective disorder : Relationship to clinical and genetic subgroups. *Br. J. Psychiat.*, 141, 464-470, 1982.
- MENDLEWICZ J., KERKHOFS M., HOFFMANN G., & LINKOWSKI P. - Dexamethasone suppression test and REM sleep in patients with major depressive disorders. *Br. J. Psychiat.*, 145, 383-388, 1984.
- MENDLEWICZ J., LINKOWSKI P., & BRAUMAN H. - Growth-hormone and prolactin response to levodopa in affective illness. *Lancet*, i, 652, 1977.
- MILES L.E., & DEMENT W.C. - Sleep and aging. *Sleep*, 3, 119-120, 1980.
- MIMS R.B., SCOTT C.L., MODEBE O., & BETHUNE J.E. - Inhibition of L-dopa-induced growth hormone stimulation by pyridoxine and chlorpromazine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40, 256-259, 1975.
- MONTPLAISIR J. - Disturbed nocturnal sleep, in C. Guilleminault, W.C. Dement, & P. Passouant (Eds.). *Narcolepsy*, Spectrum Publications, New York, 1976, pp. 45-56.
- MOSES J., LUBIN A., NAITOH P., & JOHNSON L.C. - Reliability of sleep measures. *Psychophysiol.*, 9, 78-82, 1972.
- NAIR N.P.V., LAL S., CERVANTES P., YASSA R., & GUYDA H. - Effect of clozapine on apomorphine-induced growth hormone secretion and serum prolactin concentrations in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 5, 136-142, 1979.
- NAIR N.P.V., LAL S., LIZONDO E., EUGENIO H., & GUYDA H. - Effect of CCK-33 on prolactin and apomorphine-induced growth hormone secretion in man. *Horm. Metab. Res.*, 15, 357-359, 1983.
- NAKAI Y., & IMURA H. - Suppressive effect of cyproheptadine on L-dopa-induced growth hormone release in man. *Endocrinol. Jap.*, 22, 357-360, 1975.
- NELSON J.C., & BOWERS M.B. - Delusional unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 1321-1328, 1978.
- NELSON W.H., KHAN A., ORR Jr. W.W., & TAMRAGOURI R.N. - The dexamethasone suppression test : Interaction of diagnosis, sex, and age in psychiatric inpatients. *Biol. Psychiat.*, 19, 1293-1304, 1984.

- NILSSON K.O. - Lack of effect of hyperglycaemia on apomorphine induced growth hormone release in normal man. *Acta Endocrinol.*, 80, 230-236, 1975.
- NUGENT C.A., NICHOLS T., TYLER F.H. - Diagnosis of Cushing's syndrome : Single dose dexamethasone suppression test. *Arch. Intern. Med.*, 116, 172-176, 1965.
- NULLER J.L., & OSTROUMOVA M.N. - Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression. *Acta Psychiat. Scand.*, 61, 169-177, 1980.
- OLSSON K. - Effects on water diuresis of infusions of transmitter substances into the 3rd ventricle. *Acta Physiol. Scand.*, 79, 133-135, 1970.
- OVERALL J.E., & GORHAM D.R. - The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.*, 10, 799-812, 1962.
- OXENKRUG G.F., POMARA N., MCINTYRE I.M., BRANCONNIER R.J., STANLEY M., & GERSHON S. - Aging and cortisol resistance to suppression by dexamethasone : A positive correlation. *Psychiat. Res.*, 10, 125-130, 1983.
- PANDEY G.N., GARVER D.L., TAMMINGA C., ERICSON S., ALI S.I., & DAVIS J.M. - Post-synaptic supersensitivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 134, 518-522, 1977.
- PAVLATOS F. Ch., SMILO R.P., & FORSHAM P.H. - A rapid screening test for Cushing's syndrome. *JAMA*, 193, 96-99, 1965.
- PEREZ-LOPEZ F.R., & ROBYN C. - Studies on human prolactin physiology. *Life Sci.*, 15, 599-609, 1974.
- PETTINGER W.A. - Pharmacology of clonidine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2 (Suppl. 1), S21-S28, 1980.
- PICHOT P. - Les dépressions. Problèmes de vocabulaire et nosologie, in P. Pichot (Ed.). *Les Voies Nouvelles de la Dépression*, Masson, Paris, 1978, pp. 1-11.
- PICKFORD M. - The action of acetylcholine in the supraoptic nucleus of the chloralosed dog. *J. Physiol. (Lond.)*, 106, 264-270, 1947.
- POLAND R.E., & RUBIN R.T. - Saliva cortisol levels following dexamethasone administration in endogenously depressed patients. *Life Sci.*, 30, 177-181, 1982.
- POST R.M., BALLENGER J.C., & GOODWIN F.K. - Cerebrospinal fluid studies of neurotransmitter function in manic and depressive illness, in J. Wood (Ed.). *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*, Vol. 1, Plenum Press, New York, 1980, pp. 685-695.
- RASKIN A., SCHULTERBRANDT J.G., REATIG N., CHASE C., & McKEON J.J. - Differential response to chlorpromazine, imipramine, and placebo. *Arch. Gen. Psychiat.*, 23, 164-173, 1970.
- RASKIND M., PESKIND E., RIVARD M.F., VEITH R., & BARNES R. - Dexamethasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiat.*, 139, 1468-1471, 1982.
- RECHTSCHAFFEN A., & KALES A.A. - A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, 1968.

- RECHTSCHAFFEN A., & VERDONE P. - *Amount of dreaming : Effect of incentive, adaptation to laboratory, and individual differences.* *Percept. Motor Skills*, 19, 947-958, 1964.
- REES L.H., BESSER G.M., JEFFCOATE W.J., GOLDIE D.J., & MARKS V. - *Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome.* *Lancet*, 1, 726-728, 1977.
- REICH L., WEISS B.L., COBLE P.A., MCPARTLAND R., & KUPFER D.J. - *Sleep disturbance in schizophrenia : A revisit.* *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 51-55, 1975.
- REYNOLDS III C.F., CHRISTIANSEN C.L., TASKA L.S., COBLE P.A., & KUPFER D.J. - *Sleep in narcolepsy and depression : Does it all look alike ?* *J. Nerv. Ment. Dis.*, 171, 290-295, 1983a.
- REYNOLDS III C.F., NEWTON T.F., SHAW D.H., COBLE P.A., & KUPFER D.J. - *Electroencephalographic sleep findings in depressed outpatients.* *Psychiat. Res.*, 6, 65-72, 1982.
- REYNOLDS III C.F., SHAW D.H., COBLE P.A., & KUPFER D.J. - *EEG sleep in outpatients with generalized anxiety : A preliminary comparison with depressed outpatients.* *Psychiat. Res.*, 8, 81-89, 1983b.
- REYNOLDS III C.F., SPIKER D.G., HANIN I., & KUPFER D.J. - *Electroencephalographic sleep, aging, and psychopathology : New data and state of the art.* *Biol. Psychiat.*, 18, 139-155, 1983c.
- ROOS B.-E. - *Decrease in homovanillic acid as evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine in the neostriatum of the rat.* *J. Pharm. Pharmac.*, 21, 263-264, 1969.
- ROSADINI G., CONSOLI D., FERRILLO F., RODRIGUEZ G., SANNITA W.G., & SILVESTRO C. - *Correlates of adaptation to the sleep laboratory : Behavior, sleep organization, quantitative EEG.* *Neuropsychobiology*, 10, 178-182, 1983.
- ROSENBAUM A.H., SCHATZBERG A.F., McLAUGHLIN R.A., SNYDER K., JIANG N.-S., ILSTRUP D., ROTHSCHILD A.J., & KLIMAN B. - *The dexamethasone suppression test in normal control subjects : Comparison of two assays and effect of age.* *Am. J. Psychiat.*, 141, 12, 1984.
- ROTROSEN J., ANGRIST B.M., GERSHON S., SACHAR E.J., & HALPERN F.S. - *Dopamine receptor alteration in schizophrenia : Neuroendocrine evidence.* *Psychopharmacology*, 51, 1-7, 1976.
- ROWBOTHAM M.C., JOSEPH M.S., JONES R.T., & KEIL L.C. - *Failure of naloxone to reverse apomorphine effects in humans.* *Psychoneuroendocrinology*, 8, 95-102, 1983.
- RUDOLPH C.D., KAPLAN S.L., & GANONG W.F. - *Sites at which clonidine acts to affect blood pressure and the secretion of renin, growth hormone and ACTH.* *Neuroendocrinology*, 31, 121, 1980.

- RUDORFER M.V., HWU H.G., & CLAYTON P.J. - Dexamethasone suppression test in primary depression : Significance of family history and psychosis. *Biol. Psychiat.*, 17, 41-48, 1982.
- RUSH A.J., GILES D.E., ROFFWARG H.P., & PARKER C.R. - Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorders. *Biol. Psychiat.*, 17, 327-341, 1982.
- SACHAR E.J., ALTMAN N., GRUEN P.H., GLASSMAN A., HALPERN F.S., & SASSIN J. - Human growth hormone response to levodopa. Relation to menopause, depression and plasma dopa concentration. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 502-503, 1975.
- SACHAR E.J., ASNIS G., NATHAN S., HALBREICH S., TABRIZI M.A., & HALPERN F.S. - Dextroamphetamine and cortisol in depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 755-757, 1980.
- SACHAR E.J., FRANTZ A.G., ALTMAN N., & SASSIN J. - Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients : Responses to hypoglycemia and L-DOPA. *Am. J. Psychiat.*, 130, 1362-1367, 1973.
- SACHAR E.J., HELLMAN L., ROFFWARG H.P., HALPERN F.S., FUKUSHIMA D.K., & GALLAGHER T.F. - Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 28, 19-24, 1973b.
- SACHAR E.J., MUŠHRUSCH G., PERLOW M., WEITZMAN E.D., & SASSIN J. - Growth hormone responses to L-DOPA in depressed patients. *Science*, 178, 1304-1305, 1972.
- SALZARULO P., & FAGIOLI I. - Waking-sleeping transition during human ontogenesis, in L. Popoviciu, B. Assian, & G. Badiu (Eds.). *Sleep 1978*, 4th Congr. Sleep Res., Tîrgu-Mureş, 1978, Karger, Basel, 1980, pp. 29-35.
- SCHLESSER M.A., WINOKUR G., & SHERMAN B.M. - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. Its relationship to classification. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 737-743, 1980.
- SCHMIDT H.S., & KAEBLING R. - The differential laboratory adaptation of sleep parameters. *Biol. Psychiat.*, 33, 33-45, 1971.
- SCHULZ H., & LUND R. - Sleep onset REM episodes are associated with circadian parameters of body temperature : A study in depressed patients and normal controls. *Biol. Psychiat.*, 18, 1411-1426, 1983.
- SCHULZ H., LUND R., CORDING C., & DIRLICH G. - Bimodal distribution of REM sleep latencies in depression. *Biol. Psychiat.*, 14, 595-600, 1979.
- SCHULZ H., & TETZLAFF W. - Distribution of REM latencies after sleep interruption in depressive patients and control subjects. *Biol. Psychiat.*, 17, 1367-1376, 1982.
- SCHULZ H., & TROJAN O. - A comparison of eye movement density in normal subjects and in depressed patients before and after remission. *Sleep Res.*, 8, 49, 1979.

- SHANNON I.L., BEERING S.C., & JENSON R.L. - Dexamethasone suppression test employing parotid fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26, 967-969, 1966a.
- SHANNON I.L., BEERING S.C., & KATZ F.H. - Parotid fluid steroid response to ACTH in surgically confirmed cases of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26, 11-13, 1966b.
- SHANNON I.L., PRIGMORE J.R., & BEERING S.C. - Base-line values for an intramuscular ACTH test based on parotid fluid free 17-hydroxycorticosteroid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 24, 1258-1260, 1964.
- SHANNON I.L., PRIGMORE J.R., & BEERING S.C. - Effects of graded doses of ACTH on parotid fluid corticosteroid levels. *Arch. Oral Biol.* 10 461-464, 1965.
- SHANNON I.L., PRIGMORE J.R., BROOKS R.A., & FELLER R.P. - Parotid saliva, serum, and urine 17-hydroxycorticosteroids following a two-hour intravenous infusion of adrenocorticotropin. *J. Dental Res.*, 38, 1237, 1959a.
- SHANNON I.L., PRIGMORE J.R., BROOKS R.A., & FELLER R.P. - The hydroxycorticosteroids of parotid fluid, serum and urine following intramuscular administration of repository corticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19, 1477-1488, 1959b.
- SIEVER L.J., & UHDE T.W. - New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : Effects of the alpha2-adrenergic agonist clonidine. *Biol. Psychiat.*, 19, 131-156, 1984.
- SIEVER L.J., UHDE T.W., SILBERMAN E.K., JIMERSON D.C., ALOI J.A., POST R.M., & MURPHY D.L. - Growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls. *Psychiat. Res.*, 6, 171-183, 1982.
- SITARAM N.N., MURNBERGER Jr. J.I., GERSHON E.S., & GILLIN J.C. - Faster cholinergic REM sleep induction in euthymic patients with primary affective illness. *Science*, 208, 200-202, 1980.
- SNYDER F. - NIH studies of EEG sleep in affective illness, in T.A. Williams, M.M. Katz, & J.A. Schield (Eds.). *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1972, pp. 171-192.
- SPAR J.E., & GERNER R. - Does the dexamethasone suppression test distinguish dementia from depression ? *Am. J. Psychiat.*, 139, 238-240, 1982.
- SPIEGEL R. - *Sleep and Sleeplessness in Advanced Age*. Spectrum Publications, New York, 1981.
- SPIKER D.G., COBLE P.A., COFSKY J., FOSTER F.G., & KUPFER D.J. - EEG sleep and severity of depression. *Biol. Psychiat.*, 13, 485-488, 1978.
- SPITZER R.L., ENDICOTT J., & ROBINS E. - *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*, 3rd ed. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York, 1977.

- SPITZER R.L., ENDICOTT J., & ROBINS E. - Research Diagnostic Criteria : Rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 773-782, 1978.
- SPITZER R.L., ENDICOTT J., & ROBINS E. - Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders, 3rd ed. *Biometrics Research*, New York State Psychiatric Institute, New York, 1980.
- SPITZER R.L., WILLIAMS J.B.W., & SKODOL A.D. (Eds.) - *International Perspectives on DSM-III*. American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1983.
- SPYRAKI C., & FIBIGER H.C. - Clonidine-induced sedation in rats : Evidence for mediation by postsynaptic alpha₂-adrenoreceptors. *J. Neural Transm.*, 54, 153-163, 1982.
- STAHL F., & DORNER G. - Responses of salivary cortisol levels to stress-stimulations. *Endokrinologie*, 80, 158-163, 1982.
- STEINER J.A., & GRAHAME-SMITH D.G. - Central pharmacological control of corticosterone secretion in the intact rat. Demonstration of cholinergic and serotonergic facilitatory and alpha-adrenergic inhibitory mechanisms. *Psychopharmacology*, 71, 213-217, 1980.
- STOKES P.E. - Studies on the control of adrenocortical function in depression, in T.A. Williams, M.M. Katz, & J.A. Schield (Eds.). *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1972, pp. 199-220.
- SULON J., DEMEY-PONSART E., BAUDUIN E., & SODOYEZ J.C. - Radioimmunoassay of corticosterone, cortisone and cortisol. Their application to human cord and maternal plasma. *J. Steroid Biochem.*, 9, 671-676, 1978.
- SWARTZ C.M., & DUNNER F.J. - Dexamethasone suppression testing of alcoholics. *Arch. Gen. Psychiat.*, 39, 1309-1312, 1982.
- TERRY L.C., & MARTIN J.B. - Evidence for alpha-adrenergic regulation of episodic growth hormone and prolactin secretion in the undisturbed male rat. *Endocrinology*, 108, 1869, 1981.
- THASE M.E., KUPFER D.J., & SPIKER D.G. - Electroencephalographic sleep in secondary depression : A revisit. *Biol. Psychiat.*, 19, 805-814, 1984.
- TIMSIT-BERTHIER M., MANTANUS H., ANSSEAU M., DOUMONT A., & LEGROS J.J. - Methodological problems raised by CNV interpretation in psychopathological conditions, in C. Perris, D. Kemali, & M. Koukkou-Lehman (Eds.). *Neurophysiological Correlates of Normal Cognition and Psychopathology*, Karger, Basel, 1983, pp. 80-92.
- TOIVOLA P.T.K., & GALE C.C. - Stimulation of growth hormone release by microinjection of norepinephrine into hypothalamus of baboons. *Endocrinology*, 90, 895, 1972.

- TOURIGNY-RIVARD M.-F., RASKINO M., & RIVARD D. - The dexamethasone suppression test in an elderly population. *Biol. Psychiat.*, 16, 1177-1184, 1981.
- TURKELSON C.M., THOMAS C.R., ARIMURA A., CHANG D., CHANG J.K., & SHIMIZU M. - In vitro potentiation of the activity of synthetic ovine corticotropin-releasing factor by arginine vasopressin. *Peptides*, 1, 111-113, 1982.
- ULRICH R.F., SHAW D.H., & KUPFER F.J. - Effects of aging on EEG sleep in depression. *Sleep*, 3, 31-40, 1980.
- VAL E., NASTR S.J., GAVIRA F.M., & PRASAD R.B. - Depression, borderline personality disorder and the DST. *Am. J. Psychiat.*, 140, 819, 1983.
- VAN PRAAG H.M. - Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. *Compreh. Psychiat.*, 21, 30-43, 1980a.
- VAN PRAAG H.M. - Central monoamine metabolism in depressions. II. Catecholamines and related compounds. *Compreh. Psychiat.*, 21, 44-54, 1980b.
- VECCHIO T.J. - Predictive value of a single diagnostic test in unselected population. *N. Engl. J. Med.*, 274, 1171-1173, 1966.
- VOGEL G.W. - A review of REM sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 749-761, 1975.
- VOGEL M. - Histamine H₂-receptors in the brain and sleep produced by clonidine. *Br. J. Pharmac.*, 61, 441-443, 1977.
- WALKER R.F., RIAD-FAHMY D., & READ G.F. - Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin. Chem.*, 24, 1460-1463, 1978.
- WEBB W.B., & CAMPBELL S.S. - The first night effect revisited with age as a variable. *Waking Sleeping*, 3, 314-324, 1979.
- WEHR T.A., & GOODWIN F.K. - Biological rhythms and psychiatry, in S. Arieti (Ed.). *American Handbook of Psychiatry*, 2nd ed., Vol. 7, Advances and New Directions, Basic Books, New York, 1981, pp. 46-47.
- WEHR T.A., MUSCETTOLA G., & GOODWIN F.K. - Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol circadian rhythm. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 257-263, 1980.
- WEITZMAN E.D., KRIPKE D.F., GOLDMACHER D., McGREGOR P., & NOGEIRE C. - Acute reversal of the sleep-waking cycle in man. *Arch. Neurol.*, 22, 483-489, 1970.
- WEITZMAN E.D., NOGEIRE C., PERLOW M., FUKUSHIMA D., SASSIN G., McGREGOR P., GALLAGHER T.F., & HELLMAN L. - Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone, and body temperature in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 1018-1030, 1974.
- WILLIAMS R.L., KARACAN I., & HURSCH C.J. - *Electroencephalography (EEG) of Human Sleep : Clinical Applications*. John Wiley & Sons, New York, 1974.

- WILLNER P. - *Dopamine and depression : A review of recent evidence. I. Empirical studies.* *Brain Res. Rev.*, 6, 211-224, 1983a.
- WILLNER P. - *Dopamine and depression : A review of recent evidence. II. Theoretical approaches.* *Brain Res. Rev.*, 6, 225-236, 1983b.
- WILLNER P. - *Dopamine and depression : A review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments.* *Brain Res. Rev.*, 6, 237-246, 1983c.
- WINOKUR G., BEHAR D., VAN VALKENBURG C., & LOWRY M. - *Is a familial definition of depression both feasible and valid ?* *J. Nerv. Ment. Dis.*, 166, 764-768, 1978.
- ZAIMIS E. - *The pharmacology of Catapres (St 155), in M.E. Conolly (Ed.). Catapres in Hypertension*, Butterworth, London, 1970, pp. 9-22.
- ZARIFIAN E., & LOO H. - *Les antidépresseurs. Approches clinique, biologique et thérapeutique.* Roche, Neuilly-sur-Seine, 1982.

ANNEXES

ANNEXE 1

DEFINITIONS DES ABREVIATIONS ET DES TERMES SPECIFIQUES UTILISES

AC : "adaptation coefficient" ou coefficient d'adaptation. Cet index, destiné à évaluer l'évolution de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit d'enregistrement correspond au rapport :

$$\frac{\text{latence du S.P. de la nuit 1} - \text{latence du S.P. de la nuit 2}}{\text{x 100 / latence du S.P. moyenne des nuits 1 et 2.}}$$

Un AC positif représente une évolution "attendue" de la latence du S.P., c'est-à-dire une latence du S.P. plus longue lors de la première nuit que lors de la deuxième nuit; un AC négatif correspond à une évolution "paradoxe" de la latence du S.P. de la première à la deuxième nuit, c'est-à-dire une latence du S.P. plus courte au cours de la première nuit comparée à la deuxième nuit.

BPRS : "Brief Psychiatric Rating Scale" ou échelle abrégée d'évaluation psychiatrique. Echelle d'évaluation permettant d'apprécier rapidement l'ensemble de la symptomatologie psychiatrique.

CV : "coefficient of variation" ou coefficient de variation. Cet index, destiné à apprécier la variabilité de la latence du S.P. au cours des 4 nuits consécutives d'enregistrement correspond au rapport :

$$\frac{\text{déviation standard de la latence du S.P. moyenne des 4 nuits}}{\text{x 100 / latence du S.P. moyenne pour les 4 nuits.}}$$

DST : "Dexamethasone suppression test" ou test de freinage par la dexaméthasone. Dans son utilisation psychiatrique, 1 mg de dexaméthasone est administré oralement à 23.00 h et le cortisol plasmatique est mesuré à 16.00 h (et si possible à 23.00 h) le jour suivant. Un test anormal (absence de freinage) est défini par une concentration de cortisol supérieure à 5 µg/dl.

GH : "growth hormone" ou hormone de croissance (STH).

ICD : "International Classification of Diseases" ou Classification Internationale des Maladies. Système de classification proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), actuellement à sa neuvième édition (ICD-9).

Latence du S.P. : latence du sommeil paradoxal ou délai entre le début du sommeil et la première période de sommeil paradoxal. D'une durée moyenne de 90 minutes chez l'individu normal, elle est raccourcie en-dessous de 50 minutes chez une grande proportion des déprimés majeurs.

RDC : "Research Diagnostic Criteria" ou critères de diagnostic pour la recherche. Ce système nosographique, le plus utilisé pour la recherche psychiatrique, propose des critères opérationnels pour les différentes affections définies et leurs sous-types (voir annexe 2).

Sensibilité : proportion d'individus appartenant à un groupe défini (p.e., dépression majeure) présentant des résultats pathologiques à un test de diagnostic.

S.P. : sommeil paradoxal ou sommeil REM ("Rapid Eye Movements" ou mouvements oculaires rapides). Stade de sommeil caractérisé par un électroencéphalogramme proche de l'état de veille contrastant avec une atonie musculaire complète et des mouvements oculaires rapides; en relation avec l'activité onirique.

Spécificité : proportion d'individus appartenant à un groupe témoin (c'est-à-dire ne présentant pas l'affection définie, telle la dépression majeure) ayant des résultats normaux à un test diagnostique.

SOREMP : "Sleep Onset REM Latency" ou période de sommeil paradoxal survenant au début du sommeil (ou plus précisément au cours des 20 premières minutes de sommeil). Ce phénomène anormal, classique de la narcolepsie, se rencontre également chez certains déprimés majeurs.

SOREMP-10 : période de sommeil paradoxal survenant au cours des 10 premières minutes du sommeil (c'est-à-dire latence du sommeil paradoxal inférieure ou égale à 10 minutes).

SOREMP-20 : période de sommeil paradoxal survenant au cours des 20 premières minutes du sommeil (c'est-à-dire latence du sommeil paradoxal inférieure ou égale à 20 minutes).

SOREMP-11/20 : période de sommeil paradoxal survenant entre la 11ème et la 20ème minute après le début du sommeil (c'est-à-dire latence du sommeil paradoxal comprise entre 11 et 20 minutes). En fait, cette catégorie inclut les SOREMPs-20 qui ne sont pas des SOREMPs-10.

Valeur prédictive : proportion de l'ensemble des résultats anormaux à un test de diagnostic (par exemple, l'absence de freinage après dexaméthasone) qui appartiennent au groupe pathologique étudié (par exemple, les déprimés majeurs).

Valeur seuil : valeur du résultat d'un test biologique prise comme critère différenciant un résultat normal d'un résultat pathologique ("cut-off"). Par exemple, pour le test à la dexaméthasone, la valeur seuil généralement admise est de 5 µg/dl: un taux de cortisol inférieur à cette valeur est considéré comme normal et au-dessus de cette valeur comme pathologique. Pour la latence du sommeil paradoxal, une valeur seuil de 50 minutes est souvent utilisée : une latence du sommeil paradoxal supérieure à 50 minutes est considérée comme normale et inférieure à 50 minutes comme pathologique.

ANNEXE 2

DEFINITION DES PRINCIPAUX TERMES NOSOGRAPHIQUES DE DEPRESSION UTILISES

Le système diagnostique utilisé dans ce travail se base sur la troisième édition des "Research Diagnostic Criteria" (Spitzer et al., 1980; traduction et adaptation française par Ansseau, 1985). Les principaux critères diagnostiques des syndromes dépressifs sont repris dans cette annexe. Pour les définitions complètes, on se référera aux éditions originales.

TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR

(A) Période distincte avec une humeur dysphorique ou une perte d'intérêt ou de plaisir étendue.

(B) Au moins 5 des symptômes suivants pour un diagnostic certain et 4 pour un diagnostic probable :

1. troubles de l'appétit;
2. troubles du sommeil;
3. perte d'énergie;
4. agitation ou ralentissement;
5. perte d'intérêt ou de plaisir;
6. culpabilité;
7. difficultés de concentration;
8. idées suicidaires.

(C) Durée minimum de 2 semaines pour un diagnostic certain, d'une semaine pour un diagnostic probable.

SOUS-TYPES DE TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR

1. Primaire : non précédé par une autre affection psychiatrique (voir secondaire).

2. Secondaire : précédé par : schizophrénie, trouble obsessionnel-compulsif, trouble phobique, personnalité antisociale, trouble toxicomaniacal, trouble schizo-affectif, trouble anxieux avec crises d'angoisse, trouble des somatisations, alcoolisme, homosexualité préférentielle, anorexie, transsexualité, syndrome organique cérébral.

3. Unipolaire récidivant : au moins 2 épisodes.

4. Psychotique : idées délirantes ou hallucinations.

5. Invalidant : extrême sévérité de la détérioration fonctionnelle.

6. Endogène : au moins 4 symptômes pour un diagnostic probable, 6 pour un diagnostic certain, avec au moins 1 symptôme du groupe A :

- A. 1. qualité différente de l'humeur déprimée;
 - 2. absence de réactivité;
 - 3. humeur plus mauvaise le matin;
 - 4. perte étendue des intérêts;
- B. 1. culpabilité;
 - 2. réveil matinal;
 - 3. ralentissement ou agitation;
 - 4. appétit médiocre;
 - 5. perte de poids;
 - 6. perte des intérêts.

6. Agité : au moins 2 symptômes :

- 1. fait les cent pas;
- 2. se tord les mains;
- 3. est incapable de rester calmement assis;
- 4. tire ou frotte ses cheveux, sa peau, ses vêtements ou d'autres objets;
- 5. présente des éclats de colère ou des cris;
- 6. parle de façon continue.

7. Ralenti : au moins 2 symptômes :

- 1. ralentissement du discours;
- 2. augmentation de la latence des réponses;
- 3. voix basse ou monotone;
- 4. mutité;
- 5. ralentissement des mouvements.

8. Situationnel : lorsque la maladie dépressive s'est développée à la suite d'un évènement ou au cours d'une situation qui semble avoir contribué à l'apparition de l'épisode.

9. Simple : pas d'autre trouble psychiatrique que des épisodes dépressifs majeurs ou mineurs et maniaques ou hypomaniaques au cours de l'année précédente.

10. Humeur prédominante : déprimée/mixte/anxieuse/anxieuse et déprimée/hostile/apathique/autre.

11. Bipolaire avec manie (bipolaire I) : périodes de manie et de trouble dépressif majeur, mineur ou intermittent.

12. Bipolaire avec hypomanie (bipolaire II) : périodes d'hypomanie et de trouble dépressif majeur, mineur ou intermittent.

TROUBLE DEPRESSIF MINEUR

A. Humeur déprimée relativement persistante

B. Au moins 2 symptômes :

1. troubles de l'appétit;
2. troubles du sommeil;
3. perte d'énergie;
4. agitation ou ralentissement;
5. perte d'intérêt ou de plaisir;
6. culpabilité;
7. difficultés de concentration;
8. idées suicidaires;
9. pleurs/faciès triste;
10. attitude pessimiste;
11. ruminations;
12. sentiment d'insuffisance;
13. irritable;
14. revendicatif;
15. s'apitoie sur lui-même;
16. préoccupations hypocondriaques.

C. Durée minimum de 2 semaines pour un diagnostic certain, d'une semaine pour un diagnostic probable.

TROUBLE DEPRESSIF INTERMITTENT

Depuis au moins 2 ans, humeur habituellement dépressive entrecoupée par des périodes d'humeur normale d'une durée de quelques heures, quelques jours ou quelques semaines.

TROUBLE ANXIEUX AVEC CRISES D'ANGOISSE

Au moins 6 crises d'angoisse se produisant au cours d'une période de 6 semaines pour un diagnostic certain et 3 crises au cours d'une période de 3 semaines pour un diagnostic probable.

TROUBLE ANXIEUX GENERALISE

Humeur anxieuse relativement persistante depuis au moins 2 semaines.

PERSONNALITE CYCLOTHYMIQUE

Fréquentes périodes de dépression d'une durée minimum de quelques jours alternant avec des périodes similaires d'humeur nettement meilleure que la normale.

PERSONNALITE LABILE

Pendant la plus grande partie de la vie adulte, labilité affective, c'est-à-dire de fréquents passages brusques d'une humeur normale à un état affectif dysphorique dont la durée est habituellement de quelques heures.

ANNEXE 3

DEFINITIONS DES PRINCIPAUX PARAMETRES DE L'ENREGISTREMENT POLYGRAPHIQUE DU SOMMEIL

MESURES DE CONTINUITÉ DU SOMMEIL

Latence du sommeil (min) : délai depuis l'extinction de la lumière jusqu'au début du sommeil. Celui-ci est défini par la première minute de stade II, suivie par au moins 9 minutes de stade II, III, IV ou S.P., non interrompues par plus de 2 minutes d'éveil ou de stade I.

Eveil (min) : temps passé éveillé entre le début du sommeil et le réveil final matinal.

Eveil matinal (min) : temps passé éveillé depuis le réveil matinal final jusqu'au lever.

Temps passé endormi : nombre total de minutes de stade II, III, IV ou S.P. au cours de la nuit.

Efficacité du sommeil : pourcentage du temps passé endormi/la durée totale de l'enregistrement.

Maintenance du sommeil : pourcentage du temps passé endormi/la durée totale de l'enregistrement diminué de la latence du sommeil.

ARCHITECTURE DU SOMMEIL

Durée (min) et proportion (%) des différents stades : I, II, III, IV, delta (III + IV) et S.P.

MESURES DU S.P.

Latence du S.P. : nombre de minutes entre le début du sommeil et la première période de 3 minutes consécutives de S.P.

Activité oculomotrice : chaque minute de S.P. étant évaluée selon une échelle de 0 à 8 en fonction du nombre et de l'amplitude des mouvements oculaires rapides, total pour l'ensemble de la nuit.

Densité oculomotrice : rapport de l'activité oculomotrice/le nombre total de minutes de S.P.

ULg - BIBL. FAC. MEDECINE



909501615 LIBER