

- CALLAWAY E. — Schizophrenia and evoked potentials. In H. Begleiter (Ed.) : « Evoked Brain Potentials and Behavior », New York, Plenum, 517-423, (1979).
- CATS S., SHELLEY A.-M., WARD P.B., ANDREWS S.M., MICHIE P.T., LIEBERT B., McCONNAGHY N. — Reduced Mismatch Negativity in neuroleptic-free schizophrenics suggests a pre-attentive information processing deficit. *Congrès Epic X, Eger*, 25 (1992) sous presse.
- DUNCAN C. — Event-Related brain Potentials : a window on Information Processing in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 14, 199-203, (1988).
- ERLENMEYER-KIMLING L., CORBLATT B. — High-risk research in schizophrenia : a summary of what has been learned. *J. Psychiat. Res.*, 21, 401-411, (1987).
- KRAEPELIN E. — *Dementia Praecox*. Translated by R.M. BARCLAY, Livingston, Edingurgh, (1919).
- MIRSKY A.F. — Research on Schizophrenia in the NIMH Laboratory of Psychology and psychopathology, 1954-1987. *Schizophr. Bull.*, 14, (1988).
- NAATANEN R. — The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav. Brain Sciences*, 13, 201-288, (1990).
- PFEFFERBAUM A., HORVATH T.B., ROTH W.T., TINKLENBERG J.R., KOPELL B.S. — Auditory brain Stem and Cortical Evoked Potentials in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 15, 209-223, (1980).
- PRITCHARD W.S. — Cognitive Event-Related Potentials Correlates of Schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 100, 43-66, (1986).
- REY A. — Test du « Compteur de tours » (ordination de chiffres). In *Technique inédites pour l'examen psychologique, fascicule IV*. Delachaux et Niestlé S.A., Neuchâtel, Switzerland, (1968).
- SHAGASS C. — An Electrophysiological View of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 11, 1, (1976).
- TIMSIT-BERTHIER M. — Variation contingente négative et composantes endogènes du potentiel évoqué. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 14, 77-96, (1984).
- TIMSIT-BERTHIER M., ABRAHAM P., VERHEY F. — Apport de la variation contingente négative (VCN) à l'étude de la schizophrénie. *Acta Psychiat. Belg.*, 85, 712-733, (1985).
- TIMSIT-BERTHIER M. — Approche neurophysiologique de la schizophrénie. *Entrevues*, 17, 81-101, (1990).
- WALTER W.G., COOPER R., ALDRIDGE V.J., McCALLUM W.C., WINTER A.L. — Contingent negative variation : An electric sign of sensory motor association and expectancy in the human brain *Nature*, 203, 380-384, (1964).

Dr M. LEMBREGHTS

Hôpital « Le Petit Bourgonne »

Rue du Pr Mahaim 84

B-4200 Sclessin

Rôle du système dopaminergique dans la dépression : Corrélat clinique du test à l'apomorphine

William PITCHOT, Antonio GONZALEZ MORENO
Michel HANSENNE, Jacques WAUTHY, Marc ANSSEAU

ABSTRACT

Role of the dopaminergic system in depression : clinical correlates of apomorphine test

Disturbances in dopaminergic neurotransmission seem to play an important role in biochemical mechanisms involved in depressive disorders. The study of the growth hormone (GH) response to apomorphine, a dopaminergic agonist, provides an indirect index of dopaminergic neurotransmission at the postsynaptic level. In the present study, we assessed the role of the dopaminergic system in some psychopathological dimensions in depression : personality dimensions, suicidal behavior, psychomotor disturbances and dichotomy unipolar/bipolar. Our studies included major depressed inpatients matched for gender, age and, in the case of women, menopausal status. Our results show that dopaminergic disturbances are related to social introversion and anxiety according to dopaminergic hypothesis of schizophrenic disorders and dopaminergic hyperactivity hypothesis of anxiety disorders. A blunted GH response to apomorphine could be considered as a biological marker of suicidal behavior. Moreover motor retardation appeared to be in relationship with dopaminergic disturbances. Finally, the dopaminergic system did not appear to play a significant role in the dichotomy unipolar/bipolar.

The results show the interest of the apomorphine test in the assessment of the relationship between biochemical disturbances and clinical correlates.

Key words : Apomorphine, Depression, Dopamine, MMPI, Suicide, Psychomotor Retardation, Bipolar depression.

Introduction

Les hypothèses concernant les bases biochimiques de la dépression sont controversées. La théorie classique suggère une diminution dans la neuro-

transmission synaptique centrale secondaire à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques, principalement la noradrénaline et la sérotonine (Schildkraut, 1965; Van Praag, 1980a, 1980b). Les hypothèses noradrénergiques et sérotoninergiques sont basées sur l'observation que les symptômes dépressifs apparaissent chez environ 25 % des patients traités pour l'hypertension par la réserpine, agent induisant une déplétion en amines biogènes (Bunney et Davis, 1965). En outre, certaines études ont montré une diminution de certains métabolites de ces neurotransmetteurs lors des épisodes dépressifs : acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et 3-méthoxy-4-hydroxyphényl glycol (MHPG) urinaire, métabolite de la noradrénaline. Enfin, les antidépresseurs cliniquement actifs agissent au niveau de la neurotransmission cérébrale, les tricycliques en inhibant le recaptage présynaptique des neurotransmetteurs et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) en inhibant leur dégradation (Schildkraut, 1978). L'hypothèse sérotoninergique est également supportée par la mise en évidence d'une diminution du taux de sérotonine ou de ses métabolites dans différentes régions du cerveau du patient déprimé et par l'action antidépressive des précurseurs de la sérotonine comme le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) (Van Praag, 1982).

Plusieurs éléments suggèrent également un rôle du système dopaminergique dans la pathophysiologie de la dépression (Willner, 1985). Des taux bas d'acide homovanillique (HVA), métabolite de la dopamine, dans le LCR (Lakshmi *et al.*, 1992), une augmentation de l'incidence de la dépression dans la maladie de Parkinson (Cummings, 1985; Mayeux, 1990) et l'effet dépressogène d'agents induisant une dépression de dopamine (Willner, 1983) ou des antagonistes de la dopamine (Randrup *et al.*, 1975) plaident en faveur d'une perturbation de la fonction dopaminergique dans certaines dépressions. Les produits augmentant la transmission dopaminergique exercent un effet antidépresseur (Gelenberg *et al.*, 1982). Par ailleurs, les électrochocs accroissent l'activité dopaminergique dans les études animales (Deakin *et al.*, 1981; Gulati *et al.*, 1987).

Récemment, plutôt qu'une modification des taux de neurotransmetteurs, des perturbations dans la sensibilité des récepteurs centraux ont été suggérées. Dans ce sens, la stratégie neuroendocrinienne permet une évaluation indirecte de la transmission centrale au niveau postsynaptique. En effet, la libération d'hormones au niveau de l'hypophyse antérieure dépend de facteurs hypothalamiques dont la sécrétion est contrôlée par les neurotransmetteurs impliqués dans la dépression. L'hormone de croissance (growth hormone ou GH) paraît la plus intéressante à étudier. Sa sécrétion dépend notamment de la dopamine. Les études évaluant la ré-

ponse en GH aux agonistes dopaminergiques comme la L-DOPA ou l'apomorphine n'ont pas permis de montrer une anomalie fonctionnelle au niveau du système dopaminergique dans la dépression (Sachar *et al.*, 1975; Casper et Davis, 1977; Maany *et al.*, 1979; Linkowski *et al.*, 1983; Corn *et al.*, 1984; Jimmerson *et al.*, 1984; Meltzer *et al.*, 1984). Cependant, la plupart de ces études ont utilisé la L-DOPA qui possède une faible spécificité pour les récepteurs dopaminergiques. En outre, dans ces études différents facteurs comme l'âge, le sexe et le status endocrinien chez la femme, susceptibles de modifier la réactivité dopaminergique, n'ont pas été pris en compte. En comparaison à la L-DOPA, l'apomorphine apparaît être un agoniste dopaminergique D2 beaucoup plus puissant et sélectif induisant une réponse en GH d'une façon plus reproductible (Rotrosen *et al.*, 1976, 1979; La Rossa *et al.*, 1977; Lal et Martin, 1980; Costain *et al.*, 1982). Les quelques études qui ont utilisé l'apomorphine ont utilisé une dose de 0.75 mg expliquant vraisemblablement les résultats négatifs (Casper et Davis, 1977; Maany *et al.*, 1979; Jimmerson *et al.*, 1984; Meltzer *et al.*, 1984). En effet, cette dose trop élevée d'apomorphine peut être suffisante pour induire une réponse complète en GH même dans les cas d'hyposensibilité relative des récepteurs hypothalamique. Anseau *et al.* (1980) utilisant une dose d'apomorphine de 0.5 mg ont mis en évidence une réponse déficitaire en GH chez des déprimés majeurs, suggérant une hyposensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 dans la dépression. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles sur les corrélats psychopathologiques des perturbations dopaminergiques dans la dépression. Dans le cadre de cette recherche, nous avons donc évalué le rôle des dimensions de personnalité, du comportement suicidaire, des troubles psychomoteurs et de la dichotomie unipolaire/bipolaire dans les perturbations du test à l'apomorphine.

Méthodes

Les échantillons incluait des patients déprimés majeurs hospitalisés répondant aux critères du DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) ou des Research Diagnostic Criteria (RDC) (Spitzer *et al.*, 1978; Charles et Anseau, 1987). 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 étaient exclus de l'étude. Tous les patients avaient un score d'au moins 18 à l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton, 1960) à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins deux semaines. Les patients pouvaient cependant bénéficier de petites doses de benzodiazépines si nécessaire. Le test neuro-endocrinien était réalisée entre le 3ème et le 12ème jour du cycle menstruel chez les femmes préménopausées (Tulandi *et al.*, 1987). Les patients avec une pression basale

systolique inférieure à 100 mm Hg étaient exclus de l'étude. Enfin, pour être inclus, les patients devaient présenter un taux basal de GH inférieur à 5 ng/ml avant le test de stimulation (Anseau *et al.*, 1984). L'exclusion de sujets avec une concentration de GH supérieure à 5 ng/ml a été recommandée par Laakman (1990) qui a démontré une réponse neuroendocrinienne significativement plus faible chez les volontaires sains « préstimulateurs » que chez les volontaires avec un taux basal bas.

Procédure neuroendocrinienne

A 0.7 h, le patient étant à jeun depuis la veille, un cathéter était introduit dans une veine de l'avant-bras. Des échantillons de sang de 10 ml étaient prélevés à -20,0 + 20, 40, 60 et 120 minutes après l'injection sous-cutanée à 0.8 h de 0.5 mg d'apomorphine diluée dans du liquide physiologique pour obtenir 0.5 cc.

La GH était mesurée par dosage radioimmunologique (Franchimont, 1968), avec des coefficients de variation intra- et inter-dosages de respectivement 13.3 % et 14.8 % et une limite de sensibilité de 0.2 ng/ml.

Analyse des données

Les réponses en GH après apomorphine ont été évaluées à partir des valeurs des pics de GH après l'injection ou des aires sous la courbe. La corrélation entre les valeurs absolues et relatives (différence par rapport au taux de base) étant très élevées ($r > 0.98$), seules les valeurs absolues sont rapportées. L'analyse statistique incluait une analyse de variance (ANOVA), une analyse de co-variance (ANCOVA) et les coefficients de corrélation de Pearson.

Echelles du MMPI

Des études chez les patients schizophréniques et schizo-affectifs ont montré une corrélation positive entre les taux de GH après apomorphine et les symptômes schizophréniques positifs ou négatifs (Meltzer *et al.*, 1984; Zemlan *et al.*, 1986; Hirschowitz *et al.*, 1986). Une hyperactivité dopaminergique semble également impliquée dans la manie (Post, 1980; Silverstone, 1985) et les troubles anxieux (Roy-Byrne *et al.*, 1986; Hjorth *et al.*, 1987; Timsit-Berthier *et al.*, 1991). Cependant, tous ces résultats sur les relations entre le test à l'apomorphine et certains aspects de la psychopathologie restent sujets à controverse. Dans ce cadre, le but de cette étude était d'évaluer la relation entre la réponse en GH après apomorphine et les échelles du MMPI dans la dépression. Dans un échantillon de 20 déprimés majeurs hospitalisés, la réponse en GH suivant apomorphine était corrélée positivement avec l'échelle d'introversion sociale ($r = 0.56$,

$p < 0.01$) et l'échelle d'anxiété ($r = 0.45$, $p = 0.04$). Aucune corrélation n'apparaissait avec l'échelle d'auto-évaluation de la dépression de Carroll ($r = 0.09$, NS).

La corrélation positive entre le test à l'apomorphine et l'introversion sociale est en accord avec l'hypothèse dopaminergique des troubles schizophréniques (Sayed et Garrison, 1983). En effet, l'activité dopaminergique est corrélée positivement avec à la fois les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Meltzer *et al.*, 1984; Zemlan *et al.*, 1986). Cependant, ces données sont en désaccord avec un rapport récent de Liebowitz *et al.* (1987) suggérant une hypoactivité dopaminergique chez les patients avec une phobie sociale. Nos résultats confirment l'implication de la fonction dopaminergique chez les patients avec des symptômes d'introversion et plaident pour l'utilité d'autres études pour clarifier les perturbations dopaminergiques dans l'introversion sociale (tableau).

TABLEAU

Corrélation entre la réponse GH à l'apomorphine et les échelles du MMPI

IN	(Indécision)	0.09
L	(lie)	- 0.32
F	(rare endorsement)	- 0.02
K	(correction)	- 0.43
HS	(hypochondriasis)	- 38
D	(dépression)	- 0.09
HY	(hysteria)	- 0.23
PD	(psychopathic deviate)	0.01
MS	(masculinity-femininity)	0.27
PA	(paranoia)	- 0.31
PT	(psychasthenia)	0.23
SC	(schizophrenia)	- 0.05
MA	(hypomania)	- 0.10
SI	(social introversion)	0.36*
AT	(anxiety)	0.46*
ES	(ego strength)	- 0.19

La relation entre la réponse en GH après apomorphine et l'échelle d'anxiété du MMPI est en faveur de l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique dans les troubles anxieux. Cette hypothèse est basée sur des données obtenues à la fois chez l'animal (Fadda *et al.*, 1978; Hjorth *et al.*, 1986, 1987) et chez l'homme (Roy-Byrne *et al.*, 1986). Tous ces résultats démontrent une dysrégulation du système dopaminergique dans les troubles anxieux et suggèrent d'évaluer l'utilité d'agents modulant l'activité dopaminergique dans le traitement de l'anxiété.

L'absence de corrélation entre le test à l'apomorphine et l'échelle d'auto-évaluation de la dépression de Carroll suggère que le test à l'apomorphine pourrait être considéré comme un « marqueur-trait » de la dépression. Enfin, le manque de relation entre le test à l'apomorphine et les échelles de dépression et d'hypomanie du MMPI montre que la sensibilité des récepteurs dopaminergiques est liée à la dimension anxiété plutôt qu'à la dimension dépression/manie.

Comportement suicidaire

La théorie neurochimique actuelle sur les corrélats biologiques du comportement suicidaire implique principalement le système sérotoninergique. En 1976, Asberg *et al.* ont mis en évidence une distribution bimodale des taux de 5-HIAA dans le LCR des patients déprimés (Asberg *et al.*, 1976a). Ils ont montré que les patients ayant tenté de se suicider avant l'admission à l'hôpital avaient des taux bas de 5-HIAA dans le LCR comparés aux patients sans histoire de tentative de suicide (Asberg *et al.*, 1976b). Plusieurs études portant sur des catégories diagnostiques différentes ont confirmé que les patients avec antécédents suicidaires avaient des taux plus bas de 5-HIAA dans le LCR que les contrôles (Brown *et al.*, 1979, 1982; Agren, 1980; Traskman *et al.*, 1981; Van Praag, 1982, 1983; Ninan *et al.*, 1984). L'implication de la sérotonine dans la biologie des conduites suicidaires a également été évaluée dans des études postmortem (Mann *et al.*, 1986) et plaquettaires (Meltzer et Arora, 1986) avec des résultats controversés.

Les études évaluant le rôle du système dopaminergique sont plus rares. Certaines rapportent des taux bas d'HVA dans le LCR de sujets déprimés avec une histoire de tentative de suicide (Agren, 1980; Traskman *et al.*, 1981; Agren, 1983; Montgomery et Montgomery, 1982; Roy *et al.*, 1986). Par ailleurs, des concentrations basses d'HVA dans le LCR pourraient être un indice plus fiable de comportement suicidaire que des taux bas de 5-HIAA (Montgomery et Montgomery, 1982; Agren, 1983). Dans ce cadre, le but de notre étude était de tester l'hypothèse qu'une diminution de sensibilité des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques pouvait être en relation avec le comportement suicidaire chez les patients déprimés.

La réponse en GH au test de stimulation par l'apomorphine a été évaluée chez 15 patients déprimés majeurs hospitalisés présentant une histoire de tentative de suicide et appariés pour le sexe, l'âge et le status ménopausique pour les femmes, avec 15 patients déprimés majeurs sans antécédents de comportement suicidaire. Ces tentatives de suicide étaient classées comme violentes (pendaison, noyade, coupure profonde et arme à feu) ou non violentes (intoxication médicamenteuse et section veineuse superficielle).

La réponse moyenne en GH au test à l'apomorphine était significativement plus basse dans le groupe de patients déprimés avec une histoire de comportement suicidaire que dans le groupe sans antécédents de tentative de suicide : pour les pics 6.4 ± 4.9 ng/ml vs 17.10 ± 10.28 ng/ml; $t = 3.60$; $df = 1,28$; $p = 0.00012$, et pour les aires sous la courbe 354 ± 284 ng.min/ml vs 971 ± 539 ng.min/ml; $F = 15.36$; $df = 1,28$; $p = 0.0005$ (Fig. 1). L'adjonction du diagnostic de mélancolie, du sexe, de l'âge et du poids dans une analyse de covariance ne réduisait la valeur de F que de 12.92 à 12.22 ($p = 0.0019$). Par ailleurs, les pics de GH n'étaient pas corrélés avec les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ($r = -0.065$, NS).

Pic de la réponse GH à l'apomorphine et antécédents suicidaires

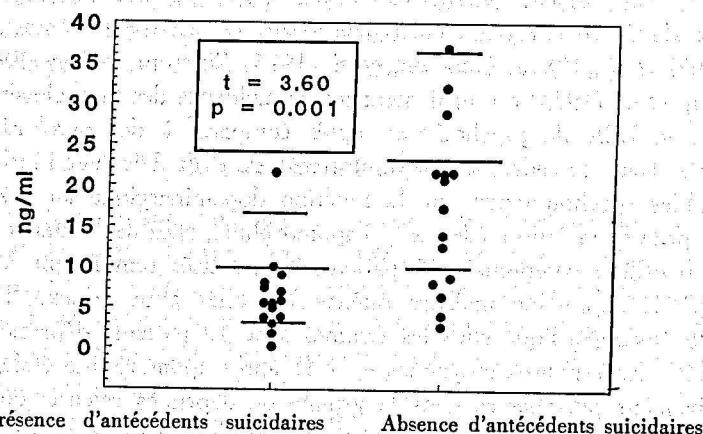


FIG. 1. — Distribution des pics d'hormones de croissance après apomorphine chez 15 déprimés majeurs avec antécédents de tentative de suicide et 15 déprimés majeurs sans antécédents de comportement suicidaire.

Aucune différence n'existait entre les patients ayant tenté de se suicider par des moyens violents et ceux ayant utilisé une méthode non violente (7.0 ng/ml ± 6.7 vs 5.8 ng/ml ± 1.7 ; $t = 0.21$; $df = 1,13$; $p = 0.65$).

Les résultats de cette étude suggèrent une implication du système dopaminergique dans le contrôle du comportement suicidaire. Ces résultats sont en accord avec d'autres études évaluant l'activité dopaminergique par la mesure des métabolites de la dopamine dans le LCR et en particulier des taux de HVA. En fait, une réponse déficitaire en GH au test de stimulation par l'apomorphine pourrait être considérée comme un marqueur biologique du comportement suicidaire. Cependant, cette perturbation de l'activité dopaminergique chez les patients déprimés pourrait également être liée au diagnostic de dépression ou à certains aspects de la symptomatologie, en particulier le ralentissement psychomoteur.

Ralentissement psychomoteur

Les données des études sur l'analyse des métabolites de la dopamine, surtout le HVA, dans le LCR sont en faveur de l'hypothèse d'une relation entre une diminution de l'activité dopaminergique et le ralentissement psychomoteur (Willner, 1985). En effet, de nombreuses études ont mis en évidence des taux bas de HVA dans le LCR de sujets déprimés comparés aux normaux. Par ailleurs, cette réduction des concentrations de HVA dans le LCR est particulièrement prononcée chez les patients avec un ralentissement psychomoteur marqué alors que les patients agités pourraient avoir des taux d'HVA normaux ou légèrement augmentés (Banki, 1977; Banki *et al.*, 1981b; Van Praag et Korf, 1971). Au contraire, des taux élevés de HVA ont été trouvés dans le LCR de patients maniaques (Banki *et al.*, 1981a; Goodwin *et al.*, 1973, Sjöström et Roos, 1972). Van Praag *et al.* (1975) ont également mis en évidence des taux élevés de HVA dans le LCR de psychotiques agités comparés à des psychotiques non agités. Dans ce cadre, le but de notre étude était d'évaluer l'influence des troubles psychomoteurs sur la fonction dopaminergique au niveau post-synaptique, en utilisant le test à l'apomorphine, chez des patients déprimés. L'échantillon comprenait 12 patients hospitalisés remplissant les critères RDC de dépression majeure ralentie, appariés pour le sexe, l'âge et le status ménopausique chez les femmes avec 12 patients déprimés majeurs agités. Les réponses moyennes en GH après apomorphine étaient significativement plus basses dans le groupe de déprimés ralentis que dans le groupe des déprimés agités : 4.08 ± 2.79 ng/ml vs 17.38 ± 13.57 ng/ml; $t = 3.32$; $df = 1,22$; $p < 0.005$ (Fig. 2).

Ces résultats confirment qu'une réduction de l'activité dopaminergique chez les patients déprimés est à mettre en relation avec certains aspects de la symptomatologie, notamment le ralentissement psychomoteur, plutôt qu'avec le diagnostic de dépression proprement dit. Cette étude neuroendocrinienne est aussi en accord avec les résultats des études évaluant les

concentrations de HVA dans le LCR. Van Praag *et al.* (1975) ont émis l'hypothèse que la réduction de l'activité dopaminergique au niveau du système nigro-strié est responsable d'une diminution de l'activité motrice

Pic de la réponse GH à l'apomorphine et status psychomoteurs

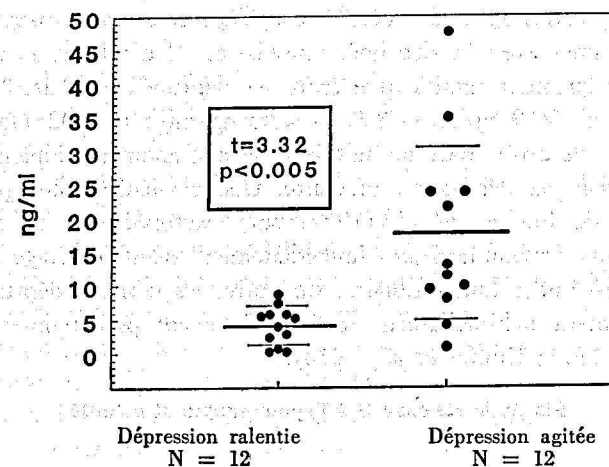


FIG. 2. — Distribution des pics d'hormone de croissance après apomorphine chez 12 déprimés ralentis et chez 12 déprimés agités.

et de l'initiative, indépendamment du diagnostic. En effet, les taux bas de HVA dans le LCR sont également observés chez les schizophrènes avec une lassitude prononcée et un ralentissement des mouvements (Lindström, 1985).

Dépression bipolaire

Plusieurs éléments suggèrent une perturbation de l'activité du système dopaminergique dans la manie (Post, 1980; Silverstone, 1985). L'état maniaque serait caractérisé par une augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. En effet, les symptômes maniaques sont contrôlés par les agents bloquant les récepteurs dopaminergiques. Au contraire, les produits augmentant la neurotransmission dopaminergique en stimulant la synthèse de dopamine (L-DOPA) ou en activant les récepteurs dopaminergiques (apomorphine) précipitent le virage maniaque, principalement chez les déprimés bipolaires. Cependant, récemment, Anseau *et al.* (1987) n'ont pas mis en évidence de différence significative de réponse en GH au test à l'apomorphine entre les patients maniaques et déprimés majeurs. En fait, cette hypersensibilité des récepteurs dans la manie pourrait se manifester à la fin d'une phase dépressive juste avant le virage maniaque (Bunney *et al.*, 1977). Des réponses accrues en GH après des

tests catécholaminergiques ont été observés chez des déprimés bipolaires (Sachar *et al.*, 1973; Gold *et al.*, 1976). Dans ce cadre, le but de notre étude était d'évaluer la sensibilité des récepteurs dopaminergiques dans la dépression bipolaire.

Nous avons testé la réponse en GH après apomorphine chez 11 patients déprimés bipolaires appariés pour le sexe, l'âge et le status ménopausique pour les femmes avec 11 déprimés unipolaires. Il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les déprimés bipolaires et unipolaires : 6.01 ± 3.19 ng/ml vs 8.60 ± 7.53 ng/ml, $t = 1.02$, NS (Fig. 3). Les résultats de cette étude ne montrent aucune anomalie dopaminergique spécifique dans la dépression bipolaire. Une évaluation plus précise de l'hypothèse de Bunney *et al.* (1977) sur l'accroissement de sensibilité des récepteurs dopaminergiques immédiatement avant le virage maniaque nécessite des études longitudinales. En outre, les patients déprimés bipolaires présentent habituellement un ralentissement psychomoteur (Beigel et Murphy, 1971; Kupfer *et al.*, 1974).

Pic de la réponse G à l'apomorphine et polarité

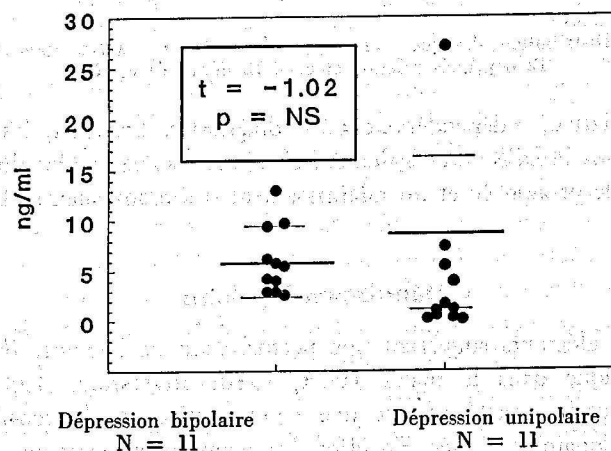


FIG. 3. — Distribution des pics d'hormone de croissance après apomorphine chez 11 déprimés mélancoliques unipolaires et 11 déprimés mélancoliques bipolaires.

Conclusion

Une réponse déficitaire en GH après l'injection sous-cutanée d'apomorphine à la dose de 0.5 mg est le premier argument neuroendocrinien d'une diminution de l'activité dopaminergique dans la dépression. Cependant, cette perturbation se manifeste au niveau des récepteurs hypothalamiques. Or, les circuits dopaminergiques particulièrement impliqués dans la dépression paraissent situés aux niveaux méso-limbique et méso-cortical, et nous

ignorons dans quelle mesure une réponse endocrinienne hypothalamique donne des informations sur ces deux systèmes. Cependant, la réponse en GH après apomorphine est diminuée dans la maladie de Parkinson (Agnoli *et al.*, 1980) et augmentée dans la chorée de Huntington (Caraceni *et al.*, 1979), montrant l'intérêt du test à l'apomorphine comme évaluation globale de la neurotransmission dopaminergique centrale.

La perturbation du test à l'apomorphine dans la dépression semble cependant en relation avec les dimensions d'introversion sociale et d'anxiété, en accord avec l'hypothèse dopaminergique du trouble schizophrénique et le rôle de l'hyperactivité dopaminergique dans l'anxiété. En outre, une réponse plate en GH après apomorphine pourrait être considérée comme un facteur de risque du comportement suicidaire. Cependant, le ralentissement moteur est une autre dimension importante à considérer dans les investigations utilisant le test à l'apomorphine. En effet, dans notre étude, les patients déprimés avec un ralentissement psychomoteur marqué avaient une réponse en GH après apomorphine inférieure aux déprimés avec agitation psychomotrice. Aucune différence de réponse en GH n'était observée entre les déprimés bipolaires et unipolaires.

Le rôle du système dopaminergique dans la dépression nécessiterait des confirmations plus directes. Les développements récents de la biologie moléculaire ont permis l'individualisation de nouveaux récepteurs dopaminergiques (D3-D5) susceptibles de jouer un rôle central dans le contrôle des émotions et l'activité antidépressive de divers médicaments. L'élaboration d'agonistes et d'antagonistes de ces nouveaux récepteurs élargit les perspectives de traitement des troubles affectifs. En effet, l'apparition de nouveaux agents pharmacologiques à action dopaminergique spécifique et sélective pourra apporter un outil utile dans la définition du rôle de la dopamine dans l'activité antidépressive. Le développement de techniques d'imagerie médicale comme le PET Scan avec la synthèse de ligands spécifiques pour les différents récepteurs dopaminergiques va également permettre dans l'avenir une évaluation fonctionnelle directe de la neurotransmission dopaminergique centrale dans la dépression. Ces techniques d'imagerie médicale serviront également à valider l'intérêt clinique du test à l'apomorphine comme outil d'évaluation indirecte de la fonction dopaminergique.

RESUME

Des perturbations de la neurotransmission dopaminergique paraissent jouer un rôle important dans les mécanismes biochimiques responsables des troubles dépressifs. L'étude de la réponse en hormone de croissance (growth hormone ou GH) à l'apomorphine, un agoniste dopaminergique postsynaptique,

représente une manière élégante d'évaluer la neurotransmission dopaminergique dans la dépression majeure. Dans le cadre de cet article, nous avons évalué le rôle du système dopaminergique dans diverses dimensions psychopathologiques chez les déprimés : traits de personnalité (évalués par le MMPI), comportement suicidaire, troubles psychomoteurs et dichotomie unipolaire/bipolaire. Nos études ont inclus des groupes de déprimés majeurs hospitalisés soigneusement sélectionnés et appariés pour l'âge, le sexe, et le status ménopausal chez la femme. Les résultats ont mis en évidence l'importance des perturbations dopaminergiques dans les dimensions d'introversion sociale et d'anxiété, en accord avec l'hypothèse dopaminergique du trouble schizophrénique et le rôle de l'hyperactivité dopaminergique dans l'anxiété. Ensuite, une perturbation du test à l'apomorphine est apparue constituer un facteur de risque suicidaire. En outre, le ralentissement psychomoteur est également en relation avec une perturbation dopaminergique. Enfin, le système dopaminergique n'a pas paru jouer de rôle dans la dichotomie unipolaire/bipolaire.

Au total, ces résultats démontrent l'intérêt du test à l'apomorphine afin de mieux caractériser les relations entre substrats biochimiques et corrélats cliniques, permettant une évaluation plus fine et une prise en charge plus efficace du patient déprimé.

SAMENVATTING

Rol van het dopaminerge systeem bij depressie : Klinische correlaties van de apomorfinetest

Verstoringen in de dopaminerge neurotransmissie lijken een belangrijke rol te spelen in de biochemische mechanismen verantwoordelijk voor de depressieve stoornissen. De studie van de respons van het groeihormoon (growth hormone of GH) op apomorfine, een postsynaptische dopaminerge agonist, is een elegante manier om de dopaminerge neurotransmissie in de depressie in engere zin te evalueren.

In dit artikel hebben we de rol van het dopaminerge systeem nagegaan in diverse psychopathologische dimensies bij depressieve patiënten : persoonlijkheidstrekken (geëvalueerd aan de hand van de M.M.P.I.), suïcidaal gedrag, psychomotorische stoornissen en de unipolaire/bipolaire dichotomie.

Onze studies gebeurden bij nauwkeurig geselecteerde opgenomen depressieven in engere zin gematched voor leeftijd, geslacht en menopausale status bij de vrouw. Onze resultaten hebben het belang aangetoond van de dopaminerge verstoringen voor wat de dimensies sociale introversie en angst betreft, in overeenkomst met de dopaminerge hypothese van de schizofrene stoornis en de rol van de dopaminerge hyperactiviteit bij angst.

Verder blijkt de verstoring van de apomorfinetest een risicofactor te zijn voor suïcide. Bovendien is de psychomotorische vertraging eveneens in verband te brengen met een dopaminerge verstoring. Tenslotte bleek het dopaminerge systeem geen rol te spelen bij de unipolaire/bipolaire dichotomie.

Globaal genomen wijzen deze resultaten op het belang van de apomorfinetest om beter de relaties tussen biochemisch substraat en klinisch correlaat te beschrijven, hetgeen een nauwkeuriger evaluatie en een meer efficiënte begeleiding van de depressieve patiënt toelaat.

BIBLIOGRAPHIE

- AGNOLI A., FALASCHI P., BALDASSARRE M. et al. Neuroendocrine approach in parkinsonian syndromes. In : Brambilla F., Racagni G., de Wied D. (eds). *Progress in Psychoneuroendocrinology*. Elsevier, Amsterdam, (1980), pp. 315-324.
- AGREN H. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid : II. Suicide. *Psychiat. Res.* 3, 225-236 (1980).
- AGREN H. Life at risk : Markers of suicidality in depression. *Psychiat. Dev.* 1, 87-104. (1983).
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, third edition, revised. American Psychiatric Press, Washington DC, (1987).
- ANSSEAU M., SCHEYVAERTS M., DOUMONT A., POIRRIER R., LEGROS J.J., FRANCK G. Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression. *Psychiat. Res.* 12, 261-272, (1984).
- ANSSEAU M., von FRENCKELL R., CERFONTAINE J.L., PAPART P., FRANK G., TMSIT-BERTHIER M., GEENEN V., LEGROS J.J. Neuroendocrine evaluation of catecholaminergic neurotransmission in mania. *Psychiat. Res.* 22, 193-206, (1987).
- ANSSEAU M., von FRENCKELL R., CERFONTAINE J.L., PAPART P., FRANCK G., TMSIT-BERTHIER M., GEENEN V., LEGROS J.J. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry*, 153, 65-71, (1980).
- ASBERG M., THOREN P., TRASKMAN-BENDZ L., BERTILSSON L., RINGBERGER V. Serotonin depression : A biochemical subgroup within the affective disorders ? *Science*, 191, 478-480, (1976a).
- ASBERG M., TRASKMAN L., THOREN P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid : A biochemical suicide predictor. *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, 1193-1197, (1976b).
- BANKI C.M. Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. *J. Neurochem*, 28, 255-257, (1977).
- BANKI C.M., MOLNAR G. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid as an index of central serotonergic processes. *Psychiat. Res.* 5, 23-32, (1981a).
- BANKI C.M., MOLNAR G., VOJNIK M. Cerebrospinal fluid amine metabolites tryptophan and clinical parameters in depression. II. Psychopathological symptoms. *J. Affective Disord.*, 3, 91-99, (1981b).
- BEIGEL A., MURPHY D.L. Unipolar and bipolar affective illness. Differences in clinical characteristics accompanying depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 24, 215-220, (1971).
- BROWN G.L., EBERT M.H., GOYER P.F., JIMERSON D.C., KLEIN W.J., BUNNEY W.E., GOODWIN F.K. Aggression, suicide, and serotonin : Relationship to CSF amine metabolites. *Am. J. Psychiatry*, 139, 741-746, (1982).
- BROWN G., GOODWIN F.K., BALLENGER J.C., GOYER P.F., MAJOR L.F. Aggression in humans : Correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiat. Res.*, 1, 131-139, (1979).
- BUNNEY W.E., DAVIS J.M. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 13, 483-494, (1965).
- BUNNEY W.E. Jr., POST R.M., ANDERSEN A.E., KOPANDA R.T.A. A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness (a review of evidence). *Comm. Psychopharmacol.*, 1, 393-406, (1977).
- CARACENI T.A., PARATI E.A., COCCHI D., MAININI P., MULLER E.E. Neuroendocrine correlates in Huntington's chorea. In : Müller E.E., Agnoli A. (eds). *Neuroendocrine Correlates in Neurology and Psychiatry*. Elsevier, Amsterdam, 1979, pp. 167-178.
- CASPER R., DAVIS J. Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinology*, 2, 105-113, (1977).
- CHARLES G., ANSSEAU M. Guide pour le diagnostic des troubles affectifs et de la schizophrénie (adaptation française du « Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia » (SADS) de Endicott J., Spitzer R.L.). *Acta Psychiat. Belg.*, 87, 361-516, (1987).

- CORN T.H., HALE A.S., THOMPSON C., BRIDGES P.K., CHECKLEY S.A. A comparison of the growth hormone responses to clonidine and apomorphine in the same patients with endogenous depression. *Br. J. Psychiatry*, 144, 636-639, (1984).
- COSTAIN D.W., COWEN P.J., GELDER M.G., GRAHAME-SMITH D.G. Electroconvulsive therapy and the brain: Evidence for increased dopamine-mediated responses. *Lancet*, ii, 400-404, (1982).
- CUMMINGS J.L. Psychosomatic aspects of movement disorders. *Adv. Psychosom Med.*, 13, 111-132, (1985).
- DEAKIN J.F.M., OWEN F., CROSS A.J., DASHWOOD M.J. Studies on possible mechanisms of action of electroconvulsive therapy; effects of repeated electrically induced seizures on rat brain receptors for monoamines and other neurotransmitters. *Psychopharmacology*, 73, 345-349, (1981).
- FADDA F., ARGIOLAS A., MELIS M.R., TISSARI A.H., OMALI P.L., GESSA G.L. Stress-induced increase in 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in n. accumbens: Reversal by diazepam. *Life Sci.*, 23, 2219-2224, (1978).
- FRANCHIMONT P. Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine. *Cah. Med. Lyonnais*, 44, 887-898, (1968).
- GELENBERG A.J., GIBSON C.J., WOJICK J.D. Neurotransmitter precursors for the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.*, 18, 7-18, (1982).
- GERNER R.H., POST R.M., BUNNEY W.E. A dopaminergic mechanism in mania. *Am. J. Psychiatry*, 133, 1177-1180, (1976).
- GOLD P.W., GOODWIN F.K., WEHR T., REBAR R., SACK R. Growth hormone and prolactin response to levodopa in affective illness. *Lancet* ii., 1308-1309, (1976).
- GOODWIN F.K., POST R.M., DUNNER D.L., GORDON E.K. Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness: The probenecid technique. *Am. J. Psychiatry* 130, 73-79, (1973).
- GULATI A., SRIMAL R.C., DHAWAN K.N., DHAWAN B.N. On the mechanism of potentiation of apomorphine induced stereotypy due to electroconvulsive shock. *Neuropharmacology*, 16, 1733-1737, (1987).
- HAMILTON M. A rating scale for depression. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 23, 56-62, (1960).
- HIRSCHOWITZ J., ZEMLAN F.P., HITZEMANN R.J., FLEISCHMANN R.L., GARVER D.L. Growth hormone response to apomorphine and diagnosis: A comparison of three diagnostic systems. *Biol. Psychiatry* 21, 445-454, (1986).
- HJORTH S., CARLSSON A., ENGEL J.A. Anxiolytic-like action of the 3-PPP enantiomers in the Vogel conflict paradigm. *Psychopharmacology*, 92, 371-375, (1987).
- HJORTH S., ENGEL J.A., CARLSSON A. Anticonflict effects of low doses of the dopamine agonist apomorphine in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 24, 237-240, (1986).
- JIMERSON D.C., CUTLER N.R., POST R.M., REY A., GOLD P.W., BROWN G.M., BUNNEY W.E. Jr. Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiat. Res.*, 13, 1-12, (1984).
- KUPFER D.J., WEISS B.L., FOSTER F.G., DETRE T.P., DELGADO J., McPARTLAND R. Psychomotor activity in affective states. *Arch. Gen. Psychiatry*, 30, 765-768, (1974).
- LAAKMANN G. Psychopharmacology and Depression Research. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- LAKSHMI REDDY P., KHANNA S., SUBRASH M.N., CHANNABASAVANNA S.M., SRIDHARA RAMA RAO B.S. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry*, 31, 112-118, (1992).
- LAL S., MARTIN J.B. Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function. In: van Praag H.M., Lader M.H., Rafaelsen O.J., Sachar E.J., (eds). *Genetics and neuroendocrinology*, Marcel Dekker, New York, 1980, pp. 101-167.
- LA ROSSA J.T., AGRIN R., MELBY J.C. Apomorphine stimulated growth hormone release. *Am. J. Med.*, 63, 909-913, (1977).
- LIEBOWITZ M.R., CAMPEAS R., HOLLANDER E. MAOIs impact on social behavior. *Psychiat. Res.*, 22, 89-90, (1977).
- LINDSTROM L.H. Low HVA and normal 5-HIAA CSF levels in drug free schizophrenia patients, compared to healthy volunteers: correlations to symptomatology and heredity. *Psychiat. Res.*, 14, 265-274, (1985).
- LINKOWSKI P., BRAUMAN H., MENDLEWICZ P. Prolactin and growth hormone response to levodopa in affective illness. *Neuropsychobiology*, 9, 108-112, (1983).
- MANN J.J., McBRIDE P.A., STANLEY M. Postmortem monoamine receptor and enzyme studies in suicide. *Ann. NY Acad. Sci.*, 487, 114-121, (1986).
- MAANY I., MENDELS J., FRAZER A., BRUNEWICK D. A study of growth hormone release in depression. *Neuropsychobiology*, 5, 282-289, (1979).
- MAYEUX R. Parkinson's disease. *J. Clin. Psychiatry*, 51, 20-23, (1990).
- MELTZER H.Y., ARORA R.C. Platelet markers of suicidality. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 487, 271-180, (1986).
- MELTZER H.Y., KOLAKOWSKA T., FANG V.S., FOGG L., ROBERTSON A., LEWINE R., STRAHILEVITZ M., BUSCH D. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 41, 512-519, (1984).
- MONTGOMERY S.A., MONTGOMERY D. Pharmacological prevention of suicidal behavior. *J. Affective Disord.*, 4, 291-298, (1982).
- MURPHY D.L. L-dopa, behavioral activation and psychopathology. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 50, 472-493, (1972).
- NINAN P.T., van KAMMEN D.P., SCHEININ M., LINNOILA M., BUNNEY W.E. Jr, GOODWIN F.K. CSF 5-hydroxyindolacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 141, 566-569, (1984).
- POST R.M. Biochemical theories of mania. In Belmaker R.H., van Praag H.M., (eds). *Mania: An Evolving Concept*. Spectrum, New York, 1980, pp. 217-265.
- RANDRUP A., MUNKVAD I., FOG R. et al. Mania depression, and brain dopamine. In: Essman W.B., Valzelli L. (eds). *Current Developments in Psychopharmacology*. Spectrum Publications, New York, 1975, pp. 207-229.
- 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).
- ROTROSEN J., ANGRIST B.M., PAQUIN J., BRANCHEY L., OLESHANSKY M., HALPERN F.S., SACHAR E.J. Neuroendocrine effects of apomorphine: Characterization of response patterns and application to schizophrenia research. *Br. J. Psychiatry*, 135, 444-456, (1979).
- ROY A., AGREN A., PICKER D., LINNOILA M., DORAN A., CUTLER N., PAUL S. Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindolacetic acid ratios in depressed patients: Relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am. J. Psychiatry*, 143, 1539-1545, (1986).
- ROY-BYRNE P.P., UHDE T.W., SACK D.A., LINNOILA M., POST R.M. Plasma HVA and anxiety in patients with panic disorders. *Biol. Psychiatry*, 21, 847-849, (1986).
- 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. Psychiatry*, 32, 502-503, (1975).
- 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. Psychiatry*, 130, 1362-1367, (1973).
- SAYED Y., GARRISON J.M. The dopamine hypothesis of schizophrenia and the antagonistic action of neuroleptic drugs. A review. *Psychopharmacol. Bull.*, 19, 283-288, (1983).
- SCHILDKRAUT J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122, 509-522, (1965).
- SCHILDKRAUT J.J. Current status of the catecholamine hypothesis of affective disorders. In: Lipton M.A., DiMascio A., Killam K.F. (eds). *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Raven, New York, 1978, pp. 1223-1234.
- SILVERSTONE T. Dopamine in manic depressive illness: A pharmacological synthesis. *J. Affective Disord.*, 8, 225-231, (1985).
- SJOSTROM R., ROOS B.E. 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic depressive psychosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 170-176, (1972).
- SPITZER R.L., ENDICOTT J., ROBINS E. Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry*, 34, 773-778, (1978).

- TIMSIT-BERTHIER M., PAPART P., ANSSEAU M., LEGROS J.J. Interest of contingent negative variation (CNV) in depressive patients assessment. In: Ansseau M., von Freneckell R., Franck G. (eds). *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1991, pp. 109-116.
- TRASKMAN L., ASBERG M., BERTILSSON L., SJOSTRAND L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, 631-636, (1981).
- TULANDI T., LAL S., GUYDA H. Effect of estrogen on the growth hormone response to the alpha-adrenergic agonist clonidine in women with menopausal flushing. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 65, 6-10, (1987).
- van PRAAG H.M. Central monoamine metabolism in depression. I. Serotonin and related compounds. *Compr. Psychiatry*, 21, 30-43, (1980a).
- van PRAAG H.M. Central monoamine metabolism in depressions. II. Catecholamines and related compounds. *Compr. Psychiatry*, 21, 44-54, (1980b).
- van PRAAG H.M. Depression, suicide and metabolism of serotonin in the brain. *J. Affective Disord.*, 4, 275-290, (1982).
- van PRAAG H.M. CSF 5-HIAA and suicide non-depressed schizophrenics (letter). *Lancet* ii, 977-978, (1983).
- van PRAAG H.M., KORF J. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacology*, 19, 199-203, (1971).
- van PRAAG H.M., KORF J., LAKKE JPWF, SCHUT T. Dopamine metabolism in depressions, psychoses and Parkinson's disease. The problem of the specificity of biological variables in behavior disorders. *Psychol. Med.*, 5, 138-146, (1975).
- WILLNER P. Dopamine and depression: A review of recent evidence. ii. Theoretical approaches. *Brain Res. Rev.*, 6, 225-236, (1983).
- WILLNER P. *Depression. A Psychobiological Synthesis*. Wiley, New York, 1985.
- ZEMLAN F.P., HIRSCHOWITZ J., GARVER D.L. Relation of clinical symptoms to apomorphine-stimulated growth hormone release in mood-incongruent psychotic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43, 1162-1167, (1986).

Dr W. PITCHOT
Unité de Psychiatrie
C.H.U. Sart-Tilman
B-4000 Liège