

# La dépression et ses traitements

*Pierre Sokoloff a été directeur de recherche au CNRS et a dirigé une unité INSERM à l'Hôpital Sainte-Anne (Paris). Il est actuellement directeur du centre de R&D exploratoire en neurobiologie et psychiatrie des laboratoires Pierre Fabre.*

## 1 La dépression : définition et mesure de sa sévérité

### 1.1. Qu'est-ce que la dépression ?

Le tableau de Van Gogh de la **Figure 1** pourrait être admis comme représentant l'état de dépression.

La dépression est une maladie grave et très fréquente, puisqu'en douze mois, plus de 7 % de la population générale va présenter les symptômes de cette maladie. C'est aussi la quatrième cause médicale de handicap.

Pourtant cette pathologie est mal diagnostiquée, ou plutôt sous-diagnostiquée, c'est-à-dire qu'on en sous-estime la prévalence. Seulement 30 % de rémission sont observés à

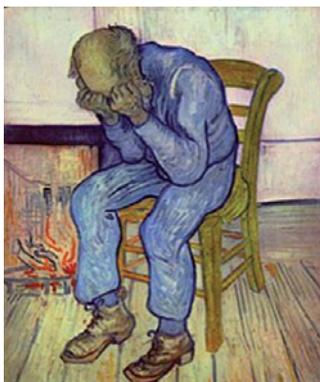
la suite des traitements, ce qui signifie que 70 % des patients continuent à présenter des symptômes, et malheureusement, actuellement, un certain pourcentage de patients ne répond pas du tout aux traitements.

De plus, les traitements actuels présentent des effets secondaires qui limitent leur utilisation, et il n'y a que 60 % d'adhésion à la thérapie, c'est-à-dire de patients qui suivent effectivement leur traitement. Le risque suicidaire est également très grave au début de la dépression, puisque 15 % des patients font une tentative de suicide, dont environ la moitié aboutit.

Le diagnostic de cette pathologie est aujourd'hui très précis et répond à des critères spécifiés dans la CIM-10, et

Figure 1

**La dépression selon Van Gogh**  
(1853-1890) : Au seuil de  
l'éternité, 1890.



le DSM-5<sup>1</sup> (voir l'**Encart : « La dépression répond aujourd'hui à des critères diagnostiques précis »**) :

- les critères généraux s'appuient sur la durée, qui doit être supérieure à deux semaines ;
- les critères différentiels excluent les épisodes de manies ou d'hypomanies<sup>2</sup>, signes de la dépression bipolaire, qui est un autre type de dépression et qui ne sera pas abordée dans ce chapitre ;
- de plus, certains symptômes doivent être présents en nombre déterminé : par exemple une humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet (car chacun peut avoir des moments plus ou moins dépressifs). Par exemple

1. La CIM-10 est une liste de classification médicale codant de nombreux paramètres pour chaque maladie et le DSM-5 est le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

2. Hypomanie : état psychologique caractérisé par un trouble de l'humeur, qui peut être irritée, excitée, persistante et omniprésente. Un hypomane a en général un moins grand besoin de dormir, est très extraverti et très énergique, mais ne présente pas de symptômes psychotiques contrairement aux maniaques.

une diminution marquée de l'intérêt et du plaisir, appelée l'anhédonie, est l'un des symptômes majeurs de la dépression souvent associé à l'augmentation de la fatigabilité. Une autre série très importante de symptômes regroupe notamment la perte de confiance en soi ou de l'estime de soi, des sentiments injustifiés de culpabilité, associés à des pensées de mort et de suicide, et fait partie de ces critères de diagnostics auxquels s'ajoutent également des perturbations cognitives, comme la difficulté à se concentrer sur une tâche, et somatiques, comme les troubles du sommeil, le gain ou la perte de poids.

Ces critères sont associés à des degrés de sévérité (**Encart : « Les critères de sévérité de la dépression »**). Quand le minimum de critères requis pour effectuer le diagnostic est atteint, on parle alors de troubles légers. Lorsqu'il est dépassé, on parle de troubles sévères, mais sans caractéristiques psychotiques<sup>3</sup>. Car il faut savoir que certaines dépressions, en plus d'être sévères, sont accompagnées de troubles psychotiques. Il existe aussi des formes intermédiaires de dépressions modérées ou séquencées. Toutes ces formes de dépression sont des formes majeures qui requièrent des traitements et n'ont rien à voir avec la déprime, le blues ou la petite dépression que nous pouvons tous ressentir, à un moment donné de la vie.

3. Troubles psychotiques : trouble de l'esprit évoquant le plus souvent une perte de contact avec la réalité, des délires, des hallucinations et des violences irrépressibles.

## LA DÉPRESSION RÉPOND AUJOURD'HUI À DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES PRÉCIS SELON LA CIM-10\*

### **A. Critères généraux (obligatoires)**

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins deux semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

### **B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :**

(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

### **C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :**

(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

(2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

(3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.

(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).

(6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.

(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

\*Organisation Mondiale de la Santé (1993) « CIM-10/ICD-10, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : description clinique et directives pour le diagnostic », Masson, Paris. Copyright © CEP, création décembre 2007.

## LES CRITÈRES DE SÉVÉRITÉ DE LA DÉPRESSION

- « *léger* » lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic ; l'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres est seulement mineure ;
- « *sévère sans caractéristiques psychotiques* » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres ;
- « *sévère avec caractéristiques psychotiques* » lorsque s'ajoutent aux symptômes typiques de l'épisode dépressif sévère des idées délirantes ou des hallucinations, concordant ou non avec le trouble de l'humeur ;
- « *modéré* » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes ou des relations avec les autres sont comprises entre ces deux extrêmes.

### 1.2. Les échelles de mesure de la dépression

Pour mettre au point les traitements et évaluer leur effet d'amélioration, après avoir diagnostiqué la maladie, il faut la quantifier pour savoir de quel état de sévérité on part avant le traitement. Les deux principales échelles utilisées sont celles d'Hamilton et de Montgomery et Åsberg (**Encart : « Comment mesurer la dépression ? »**).

Celle de Montgomery et Åsberg est utilisée aussi bien pour le diagnostic que pour l'évaluation d'un traitement.

Celle d'Hamilton, plutôt utilisée pour l'évaluation d'un traitement, contient dix-sept items, parmi lesquels on retrouve l'humeur dépressive, la culpabilité, la tendance suicidaire, des troubles somatiques comme l'insomnie, ou l'hypersomnie, le ralentissement de la pensée, la perte de concentration (qui est souvent le premier signe de la dépression), l'anxiété. On parle de troubles anxio-dépressifs car

il est rare d'avoir une dépression complètement isolée de troubles anxieux. Cette échelle se présente sous forme de questionnaires auxquels répond le patient, ce qui permet d'établir des scores en fonction de la gravité de chacun des signes.

L'échelle de Montgomery et Åsberg comporte beaucoup moins d'items : la tristesse apparente, qu'il faut différencier de la tristesse exprimée, la tension intérieure (le stress en quelque sorte), les troubles somatiques comme la réduction du sommeil et la réduction de l'appétit, la difficulté de la concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir le monde environnant et les activités procurant du plaisir (l'anhédonie), et les pensées pessimistes. Cette échelle requiert un entretien moins structuré en termes de questions, et se présente sous la forme d'un dialogue qui peut durer jusqu'à trois quarts d'heure avec le patient pour pouvoir évaluer chacun de ces items.

## COMMENT MESURER LA DÉPRESSION ?

### Échelle d'Hamilton (HDRS ou HAM-D17)

1. Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)
2. Sentiments de culpabilité
3. Suicide
4. Insomnie en début de nuit
5. Insomnie en milieu de nuit
6. Insomnie du matin
7. Travail et activités
8. Ralentissement (pensée, langage, perte de concentration)
9. Agitation
10. Anxiété (aspect psychique)
11. Anxiété (aspect physique)
12. Symptômes somatiques gastro-intestinaux
13. Symptômes somatiques généraux
14. Symptômes génitaux
15. Hypochondrie
16. Perte de poids
17. Prise de conscience



Figure 2

Max Hamilton (1912-1988).

### Échelle de Montgomery-Åsberg (MADRS)

1. Tristesse apparente
2. Tristesse exprimée
3. Tension intérieure
4. Réduction du sommeil
5. Réduction de l'appétit
6. Difficultés de concentration
7. Lassitude
8. Incapacité à ressentir le monde environnant ou les activités procurant du plaisir
9. Pensées pessimistes



Figure 3

Stuart A. Montgomery.

## 2 Évolution de l'étude de la dépression

### 2.1. La dépression à travers les âges (Figure 4)

Ce petit parcours historique commence au V<sup>e</sup> siècle av. J.-C., avec Hippocrate, qui est le tenant de la théorie dite « humorale ». En fait, à cette époque,

on ne parlait pas de dépression mais de mélancolie, qui vient du grec μελανος (*melanos*), signifiant noir, et de χολον (*kolon*), qui signifie ventre, entrailles, mais également toutes les sécrétions des entrailles, les « humeurs ». Il s'agissait donc en fait de la bile noire, qui n'a rien à voir avec le terme « humeur noire » utilisé dans d'autres cir-

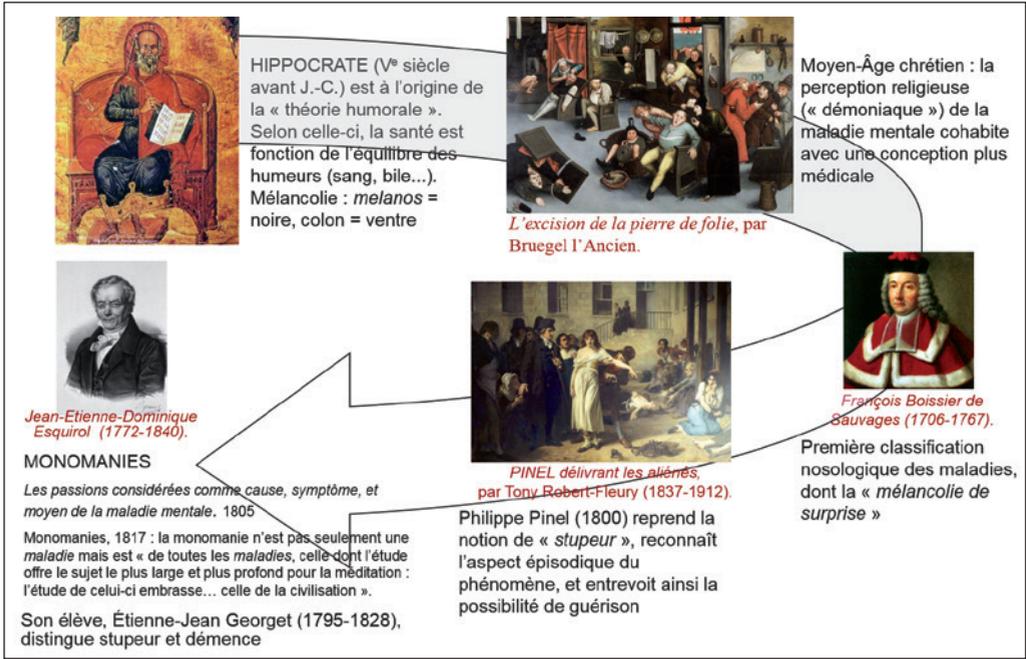


Figure 4  
La dépression à travers les âges.

constances aujourd'hui. Donc pour Hippocrate, la dépression, c'est-à-dire la mélancolie de cette époque, venait des entrailles.

C'est au Moyen Âge que les troubles mentaux ont été associés à la tête et au cerveau. Le tableau de Bruegel l' Ancien montre l'extraction de la pierre de la folie chez des malades mentaux. Cette perception religieuse correspond à une notion d'envoûtement et de possession, et il fallait donc exorciser le mal.

Ce n'est qu'au XVIII<sup>e</sup> siècle, avec François Boissier de Sauvages, que commence la première analyse à la fois sémiologique<sup>4</sup> et nosologique<sup>5</sup>

4. Sémiologie : science des signes.  
5. Nosologie : partie de la médecine qui étudie les critères servant à définir les maladies afin d'établir une classification.

des troubles mentaux. Il a classé l'ensemble des maladies, dont la dépression, qu'il appelle à cette époque la **mélancolie de surprise**, une notion qui sera reprise par Philippe Pinel au début du XIX<sup>e</sup> siècle. François Boissier De Sauvages reconnaît surtout le statut d'humain aux patients psychiatriques ou malades mentaux. Philippe Pinel reprend la notion de **stupeur** et délivre les aliénés des chaînes comme le montre le tableau de Tony Robert-Fleury, car à l'époque, les malades mentaux étaient enchaînés. Mais ce qui est très important, c'est que Pinel a reconnu aussi l'aspect épisodique de la pathologie, c'est-à-dire la possibilité de guérison.

Enfin, Jean-Étienne-Dominique Esquirol a précisé le concept général de la dépression, il appelait cela

des **monomanies**. Car c'est aussi une caractéristique de la dépression d'avoir les idées fixées, focalisées sur quelque chose de sombre ou culpabilisant. Son élève Étienne-Jean Georget a distingué ce qui était la stupeur, donc la dépression comme on l'appelait à l'époque, de la démence. L'émergence d'une théorie sur les origines de la dépression commence avec **la théorie psychanalytique (Figure 5)** : Sigmund Freud disait : « *la culpabilité exagérée et auto-accusatrice sont la clé de la compréhension de la dépression* », sous-entendu que le malade est en train d'expié un crime supposé qu'il aurait commis dans la petite enfance.

Une autre théorie très curieuse a des retentissements d'actualité comme nous le verrons plus loin : c'est Charles Darwin lui-même qui a exprimé cette théorie qui s'appelle « **The Facial Expression Feedback Theory** », c'est-à-dire la « théorie réciproque de l'expression faciale » : elle postule que les changements physiologiques, tels que les altérations du visage des malades mentaux, en particulier des déprimés, ne sont pas seulement une conséquence de la pathologie, mais pourraient avoir également un effet sur la pathologie elle-même. Cette théorie est à la base d'étude d'images contemporaines, dans

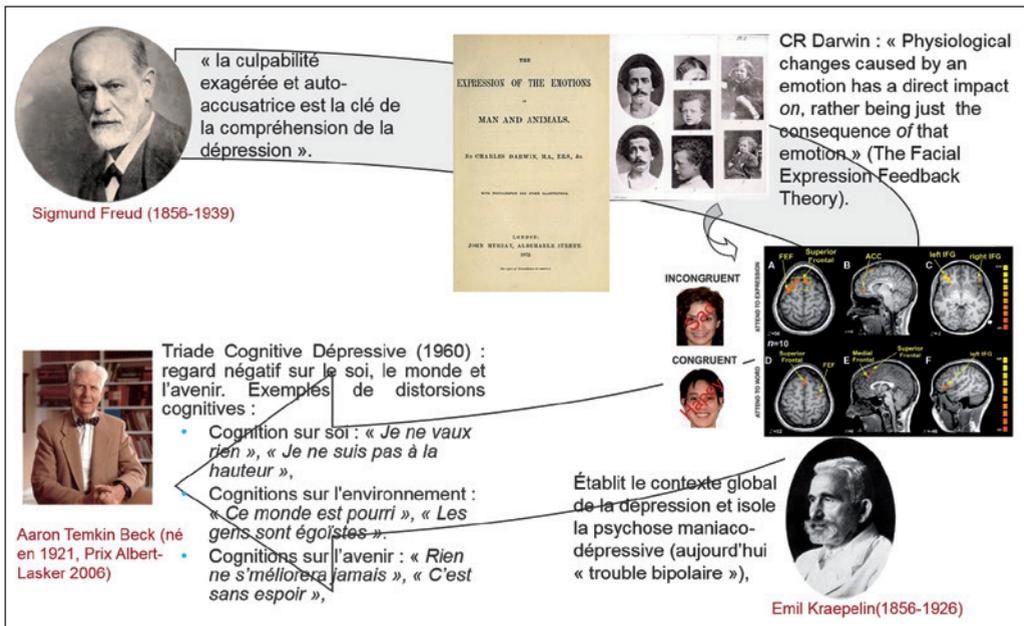


Figure 5

**L'émergence de théories de la dépression.**

Source des images en IRM : Shima Ovaysikia, Khalid A. Tahir, Jason L. Chan and Joseph F. X. DeSouza. (2010). Word wins over face: emotional Stroop effect activates the frontal cortical network, *Front. Hum. Neurosci.*, 4: 234.

lesquelles sont présentés à des patients des visages soit heureux, soit tristes. Sur la **Figure 5** on voit un visage heureux qui a été caractérisé par un patient déprimé comme étant triste, et un visage heureux interprété effectivement comme heureux par un patient peu ou pas déprimé. Le second est congruent<sup>6</sup> et le premier incongruent. Aujourd'hui, la différence entre les deux interprétations serait faite en analysant les images des cerveaux correspondants par IRM fonctionnelle<sup>7</sup> (voir le **Chapitre de B. Mazoyer** dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015), et notamment une région qui est en avant du cortex, la petite tache rouge (**Figure 5**), qui est le cortex cingulaire antérieur, dont nous reparlerons plus loin. Et nous verrons que la première interprétation est liée à la dépression.

Emil Kraepelin (**Figure 5**) a d'une part décrit le contexte global de la dépression, et l'a distingué de la dépression bipolaire et du trouble bipolaire en général, appelé à l'époque psychose maniaco-dépressive. Mais on le connaît surtout pour avoir distingué le trouble bipolaire de la schizophrénie<sup>8</sup>,

6. Adéquat, convenable.

7. L'IRM fonctionnelle permet de visualiser de façon indirecte l'activité cérébrale, en enregistrant les variations des différentes propriétés du flux sanguin.

8. Schizophrénie : trouble psychique se développant généralement au début de la vie adulte. Elle est caractérisée par des difficultés à partager une interprétation du réel avec d'autres individus, ce qui entraîne des comportements et des discours bizarres, parfois délirants.

que l'on appelait à l'époque démence précoce.

Terminons par cette conception, qui reste très actuelle, de la dépression : ce qu'on appelle la **Triade Cognitive Dépressive** exprimée par Aaron Beck en 1960. Elle exprime en fait le triple regard que le déprimé porte sur lui-même, sur le monde et sur l'avenir. Quelques phrases qu'on peut entendre de la part d'un déprimé sont par exemple :

- sur soi : « *Je ne vaux rien, je ne suis pas à la hauteur* » ;

- sur le monde : « *Le monde est pourri, les gens sont égoïstes* » ;

- sur l'avenir : « *Rien ne s'améliorera jamais, c'est sans espoir* ».

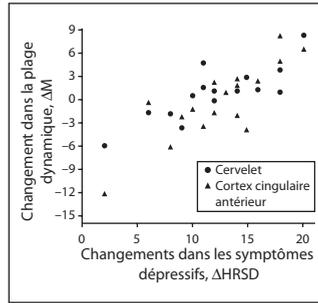
C'est à partir de là que peuvent s'exercer les thérapies, et particulièrement les psychothérapies.

## 2.2. L'étude de la dépression aujourd'hui

Revenons sur cette notion d'expression faciale dans la dépression. Quand on présente alternativement des expressions heureuses et des expressions tristes à des déprimés avant et après traitement de leur dépression, on observe que le déprimé a un déficit dans la reconnaissance des expressions heureuses dans les images qui lui sont présentées. Cette difficulté à reconnaître des expressions faciales heureuses pour les déprimés se traduit par des changements de l'activité cérébrale localisés dans cette région très frontale qu'est le cortex cingulaire antérieur, et ces variations d'activation

cérébrale sont corrélées avec l'amélioration symptomatique des patients. La **Figure 6** montre que les activations cérébrales sont corrélées avec le changement de la gravité de la dépression sur l'échelle d'Hamilton.

Une expérience similaire a été réalisée, non plus en présentant des photos de visages tristes ou gais, mais en faisant référence à des expériences personnelles tristes ou heureuses par l'interrogation du patient. Là encore, l'imagerie montre des différences d'activation cérébrale, notamment lorsqu'on compare les sujets sains aux sujets déprimés

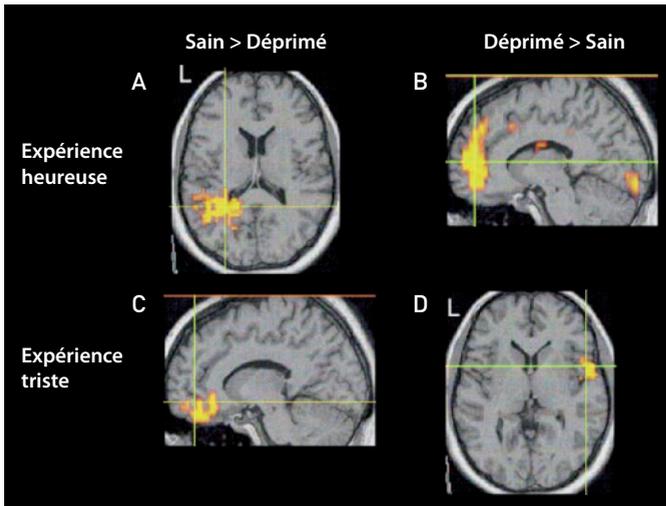


**Figure 6**

**Réponses neurales aux expressions faciales chez les patients déprimés :** on observe des changements de l'activité corrélés avec l'amélioration symptomatique des patients (changement de la gravité de la dépression sur l'échelle d'Hamilton).

Source : d'après Fu et coll. (2004). *Arch GenPsychiatr*, **61** : 877-889.

(**Figure 7**), qui présentent la plus grande activation dans cette région du cortex cingulaire antérieur quand on compare les conditions, c'est-à-dire expériences tristes *versus* expériences heureuses. D'autres régions



**Figure 7**

**L'activité cérébrale varie, si le sujet est sain ou déprimé.** On visualise les différences d'activité cérébrale entre sujets sains et sujets déprimés en fonction des expériences heureuses ou tristes évoquées chez les sujets. Lors d'évocations d'expériences heureuses (A, B), les sujets sains ont une activité cérébrale plus élevée dans le lobe temporal postérieur gauche (LTPG) et moindre dans le cortex préfrontal ventro-médian (CPVM), qui comprend, en autres, une partie du cortex cingulaire antérieur. Lors d'évocations d'expériences tristes (C, D), les sujets sains ont une activité cérébrale plus élevée dans cortex orbitofrontal droit (COFD) et moindre dans l'insula droite (ID).

Source : d'après Keedwell et coll. (2005). *Biol Psychiatry*, **58** : 495-503.

comme l'insula<sup>9</sup> présentent aussi des différences d'activité cérébrale.

### 3 Mise en évidence de la dépression par l'analyse de l'activité cérébrale et des gènes

#### 3.1. Les effets de la dépression sur l'activité du cerveau

Différentes techniques d'analyse sont utilisées. Le *Chapitre de B. Mazoyer* dans *Chimie et cerveau* explique les techniques d'imagerie cérébrale et leur utilisation pour l'établissement des différents réseaux neuronaux actifs quand le cerveau est soit au repos, soit en activité.

Il serait trop compliqué d'entrer dans les explications détaillées de la *Figure 8*, qui montre une analyse, à partir des images IRM, de l'évolution de la connectivité entre des réseaux neuronaux, selon l'état de dépression des patients. Retenons simplement que les images du cerveau sont découpées en cinq mille petits éléments de volumes élémentaires appelés voxels. La connectivité entre les voxels est exprimée par la coïncidence des signaux entre ces voxels, et permet de caractériser l'activité des différents réseaux neuronaux : le réseau de l'émotion ou le réseau visuel par exemple.

Les *Figures 6* et *7* nous ont montré que selon l'état dépressif ou non du patient,

9. Insula : partie du cortex cérébral qui interviendrait notamment dans le dégoût, la dépendance ou encore la conscience.

certaines régions cérébrales sont suractivées ou sous-activées. La *Figure 8* montre qu'il y a plus de connexions pour un patient déprimé que pour un patient sain, et lorsqu'on regarde les réseaux, qu'il existe des **connexions modifiées** entre plusieurs régions du cerveau. La signification physiologique de cette observation est encore obscure, mais on peut penser que le renforcement de certaines connexions dans la dépression est en rapport avec des pensées stéréotypées ou obsessionnelles.

Cette technique d'étude est extrêmement utilisée aujourd'hui, pas seulement dans l'étude de l'évolution de la dépression, mais également dans l'objectivation de l'effet des médicaments. Il y a aujourd'hui environ 1 200 publications par an qui utilisent cette technique en psychiatrie et en neurologie pour caractériser des états physiologiques ou pathologiques.

L'électroencéphalographie<sup>10</sup> quantitative est une technique non invasive qui permet d'analyser les courants cérébraux. Ces derniers sont captés avec un casque à électrodes multiples (*Figure 9A*). Ils permettent de tracer des cartes en fonction des fréquences des rythmes électriques détectés. L'une de ces fréquences est particulièrement intéressante, c'est le rythme  $\theta$

10. Encéphalographie : méthode d'exploration cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu. Elle renseigne sur l'activité neurophysiologique du cerveau au cours du temps et en particulier du cortex cérébral.

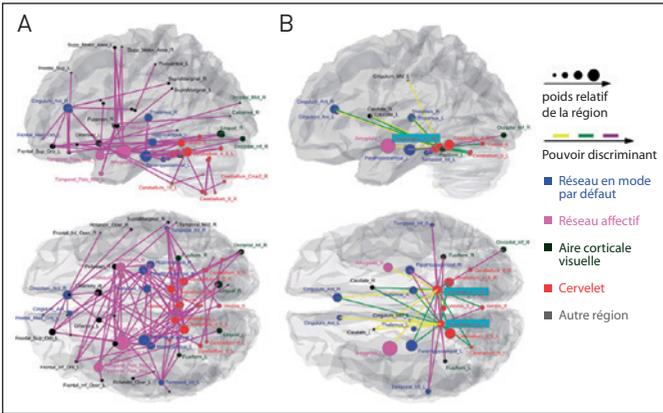


Figure 8

**Analyse de la connectivité dans la dépression** : analyse en IRM fonctionnelle de l'état de repos « resting-state » : A) les connexions sont plus nombreuses pour un patient déprimé (bas de la figure) ; B) les réseaux neuronaux évoluent suivant l'état du patient.

Source : Oxford University Press publication ([www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org)), Zeng L.L. et coll. (2012). *Brain*, **135**(5) : 1498-1507.

(Figure 9B), qui oscille entre 4 et 7 hertz de fréquence. On observe une modification très spécifique de ce rythme  $\theta$  dans la dépression, dont on peut suivre l'évolution quand l'état du patient s'améliore. Il est important de noter que ces modifications sont localisées, comme dans l'imagerie d'activité cérébrale, dans le cortex cingulaire antérieur.

Aujourd'hui, les résultats d'imagerie nous indiquent que les phénomènes liés à la dépression sont localisés dans le cortex cingulaire antérieur, que l'on appelle encore région « péri-genouillée » car proche du « genou » du corps calleux, qui est une substance blanche faisant le lien entre les deux hémisphères du cerveau (commisure).

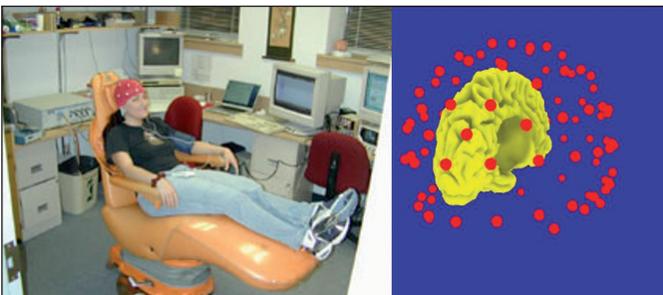


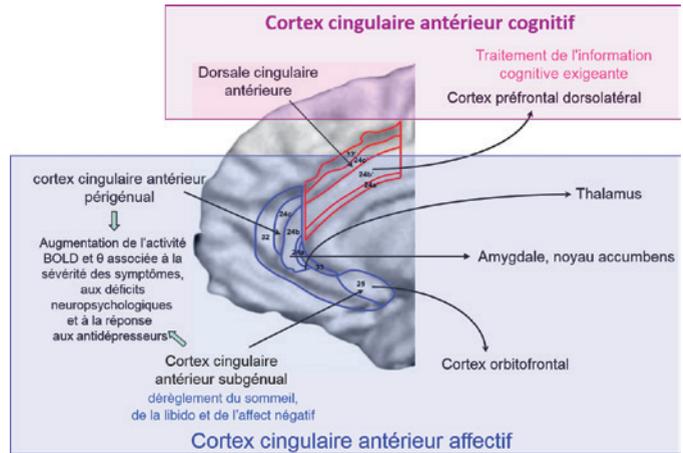
Figure 9

L'électroencéphalographie quantitative permet d'établir une cartographie de différents rythmes cérébraux.

Figure 10

**Le cortex cingulaire et la dépression** : représentation des différentes aires de Brodmann impliquées dans la dépression.

Source : d'après Pizzagalli D.A. (2011). *Neuropsychopharmacology*, 36 : 183-206.



La **Figure 10** représente une coupe sagittale<sup>11</sup>. Le **cortex cingulaire antérieur** représenté sur cette figure est divisé en plusieurs sous-régions (limitées par les traits rouges et bleus), qu'on appelle les aires de Brodmann<sup>12</sup>, dont notamment **l'aire 24** et **l'aire 32**, qui constituent le **cortex cingulaire antérieur affectif**. C'est dans cette région que l'on observe, chez les patients déprimés, une hyper-activation par IRM fonctionnelle (voir le **Chapitre de B. Mazoyer** dans *Chimie et cerveau*), et également, en électroencéphalographie, une augmentation du rythme électrique  $\theta$ . Ces signaux observés en imagerie et en électroencéphalographie chez les patients déprimés sont normalisés par les traitements antidépresseurs.

11. Coupe sagittale : coupe du cerveau suivant le plan de symétrie du visage.

12. Les aires de Brodmann correspondent à des délimitations du cortex du cerveau humain selon l'organisation structurale apparente de celui-ci.

Une autre région de ce cortex cingulaire antérieur est beaucoup plus dorsale, et correspond au **cortex cognitif**, où vont se produire les symptômes cognitifs, en particulier la perte d'attention. Ces régions du cerveau sont en relation avec d'autres régions que l'on dit limbiques, c'est-à-dire qui gèrent les émotions, telles que l'amygdale, le thalamus, le cortex orbito-frontal ou encore le noyau accumbens.

**On sait donc actuellement visualiser et localiser l'hyper-activation des neurones du cerveau liée à la dépression, mais on ne connaît pas l'origine du phénomène.**

Dans le cas de la dépression majeure, il n'y a pas forcément de facteur déclenchant même s'il est évident que l'on peut être déprimé après un événement dramatique tel que la perte d'un être cher ou des difficultés au travail. La plupart du temps, la cause de la dépression majeure reste inconnue, et on ne connaît pas d'évènement permettant d'être prédictif : on parlait auparavant de dépression « endogène ».

Par contre, certaines dépressions sont associées à d'autres pathologies comme la dépression du patient parkinsonien, la dépression du patient Alzheimer, la dépression du cancéreux ou bien encore celle arrivant après un accident vasculaire cérébral. Il semble que ce type de dépression ne soit pas exactement de même nature que la dépression majeure.

### 3.2. La dépression peut-elle être génétique ?

De nombreux travaux ont été réalisés pour chercher si la dépression avait des causes génétiques. La **Figure 11** présente l'une de ces analyses dans laquelle on recherche dans l'ensemble du génome la présence de mutations ponctuelles (des SNP<sup>13</sup> : voir le **Chapitre de M. Besson** dans *Chimie et cerveau*) qui pourraient y être associées.

Un million de polymorphismes génétiques ont été analysés sur un échantillon initial d'environ 9 000 patients déprimés et autant de cas contrôles. Quelques gènes de vulnérabilité ont pu être identifiés, mais ils n'ont pas été confirmés dans une étude de réplication sur un plus large échantillon. Donc, contrairement à la schizophrénie ou à l'autisme, **il n'y a pas de gène de vulnérabilité qui soit clairement identifié dans la dépression.**

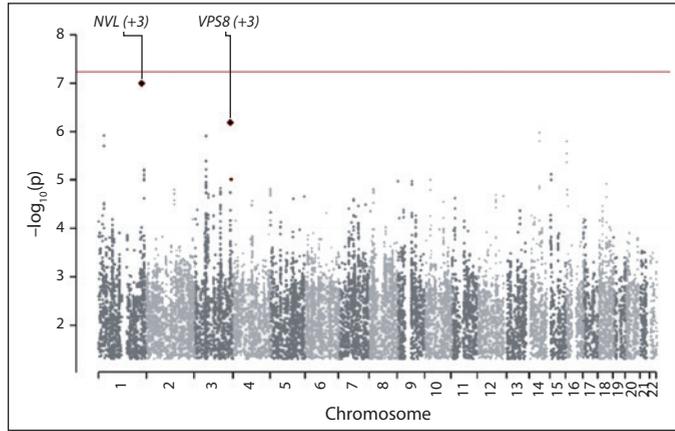


Figure 11

**Étude de la génétique de la dépression.** Aucun gène de vulnérabilité n'a pu être confirmé dans une large étude sur le génome.

- 1,2 millions de SNP analysés sur le génome entier (autosomal + chromosome X) ;
- 9 240 cas de dépression vs 9519 cas contrôles dans l'analyse principale ;
- 6780 cas de dépression et 50695 cas contrôles dans l'analyse de réplication.

*Pas d'association significative et répliquée. Chaque point représente un SNP et la valeur de sa significativité statistique. La ligne horizontale en rouge représente la significativité seuil à l'échelle du génome ( $P < 5 \cdot 10^{-8}$ ), pour conclure à la vulnérabilité du locus. NVL et VPS8 sont les gènes contenant les SNP pour lesquels la probabilité de l'association avec la dépression est la plus élevée, bien que n'atteignant pas le seuil de significativité.*

Source : d'après *Mol Psychiatry*. 2013, **18(4)**:497-511.

Il n'y a pas de cause étiologique établie dans la dépression, mais cela ne veut pas dire qu'on ne peut pas traiter cette pathologie.

## 4 Les traitements de la dépression

Rappelons brièvement les traitements non médicamenteux de la dépression, notamment l'électro-convulsivothérapie (ECT), ou sismothérapie, qu'on appelle plus communément les « électrochocs ».

Puis nous expliquerons plus largement les traitements

13. SNP (« *single-nucleotide polymorphism* », ou polymorphisme nucléotidique) : représente la variation d'une seule paire de base du génome, entre individus d'une même espèce.



Figure 12

Un sismothère désormais rangé au musée de l'hôpital Saint-Anne.

Source : Dr Michel Chaire, <http://psychiatrie.histoire.free.fr>



Figure 13

En 1949, le Dr James G. Shankin, psychiatre au Western State Hospital, administre des électrochocs sur un patient anesthésié.

Source : Bettmann/Corbis

médicamenteux classiques que sont les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les tricycliques, ainsi que les produits beaucoup plus modernes tels que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, les ISRS (ou SSRI) et les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, pour terminer par ce qui est porteur d'espoir, qui peut être une vraie révolution dans le traitement de la dépression : l'émergence de traitements à effets rapides.

#### 4.1. L'utilisation d'électrochocs

L'utilisation des électrochocs existe encore puisque cela reste le traitement le plus efficace dans les cas de résistance très sévère aux autres traitements. On la pratique encore notamment à l'hôpital Saint-Anne, à Paris. On peut voir le sismothère de Lapipe et Rondepierre (Figure 12) dans le musée de l'hôpital Saint-Anne, mais cette visite est réservée à un public de connaisseurs.

L'utilisation des électrochocs, réservée aux patients résistants aux traitements médicamenteux, consiste en une stimulation électrique de faible intensité pendant un temps très court dans des conditions extrêmement contrôlées et sous anesthésie. Cette stimulation est administrée en milieu hospitalier.

La photographie de la Figure 13 date de 1949 et montre un psychiatre réalisant un électrochoc, pendant qu'une des infirmières

administre l'anesthésie. Ce type d'intervention est très efficace, mais on ne sait pas comment cela fonctionne.

Cependant, on a pu, par imagerie, observer des effets qui ne sont pas sans relation avec les phénomènes précédemment expliqués, en particulier la diminution des signaux dans le cortex préfrontal (Figure 14A).

#### 4.2. La découverte des cibles des traitements médicamenteux

Une étude sur l'un des récepteurs de la sérotonine, le récepteur 5HT<sub>1A</sub>, a montré que la **sérotonine jouait un rôle important dans la dépression**. Cette étude a été réalisée en utilisant la technique PET (« *positron emission tomography* », tomographie par émission de positons, voir le **Chapitre de L. Pradier** dans *Chimie et cerveau*). Sur la Figure 14B, qui montre l'évolution du signal généré par la liaison entre la sérotonine et ce récepteur, toujours dans la même zone frontale du cortex antérieur, avant et après traitement de la dépression, on observe une diminution après traitement.

Tous les médicaments psychotropes ont été découverts par hasard. Prenons le cas de la **réserpine**, alcaloïde extrait de *Rauwolfia Serpentina*, utilisé pour traiter la schizophrénie. Cette molécule présentait le problème majeur d'induire un état de dépression profond (c'est aussi une découverte faite par hasard), cet état de dépression étant supprimé par la L-DOPA.

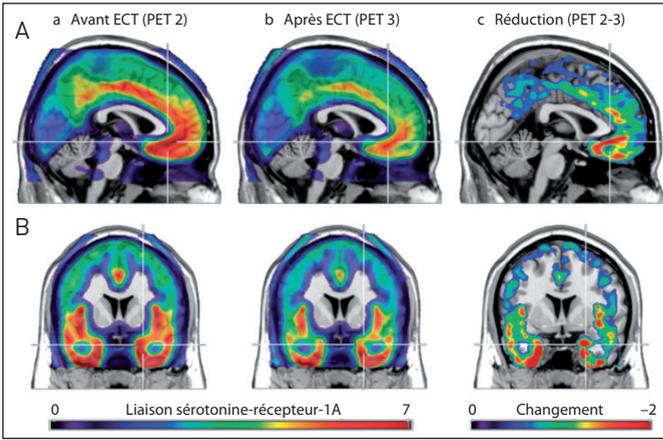


Figure 14

**Imagerie de l'activité cérébrale par tomographie par émission de positons.**

A) a : avant traitement par électroconvulsivothérapie (ECT) ; b : après traitement par ECT ; c : l'activité cérébrale diminue dans la zone frontale du cortex antérieur (en rouge) après traitement par ECT ; B) le signal associé à la liaison entre la sérotonine et son récepteur (5HT1A) (en rouge) diminue lors du traitement de la dépression.

Source : Lanzenberger et coll. (2013). *Molecular Psychiatry*.

Pour comprendre, regardons ce qui se passe dans la synapse (Figure 15). Les neurotransmetteurs sont stockés dans de petits sacs appelés vésicules synaptiques. L'un de

ces neurotransmetteurs qui est impliqué dans la dépression, la **noradrénaline**, est synthétisé à partir du précurseur L-DOPA. La réserpine empêche la synthèse de la

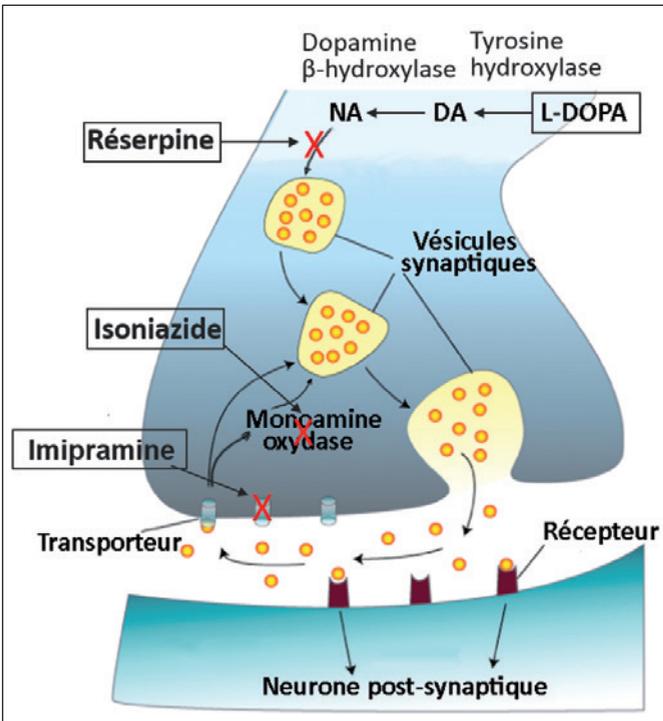


Figure 15

**Rôle inhibiteur des antidépresseurs dans la transmission synaptique de la noradrénaline :**

- la réserpine empêche le stockage de la noradrénaline dans les vésicules ;
- l'isoniazide dégrade la monoamine oxydase ;
- l'imipramine inhibe la recapture des neurotransmetteurs notamment de la sérotonine.

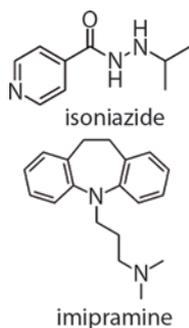


Figure 16

**L'isoniazide et l'imipramine, deux antidépresseurs découverts par hasard.**



Figure 17

**Arvid Carlsson, prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2000 pour ses travaux sur la dopamine.**

noradrénaline et son stockage dans les vésicules. L'ajout de la L-DOPA produit un excès de noradrénaline qui permet de surmonter l'effet de la réserpine. C'est pour cela que se produit une réversion et une amélioration de l'état dépressif.

L'**isoniazide** (Figure 16) est un antituberculeux, et l'on a observé par hasard que chez des tuberculeux qui étaient en plus dépressifs, cette molécule avait aussi la propriété d'améliorer l'humeur des patients. Ce produit est un inhibiteur (il empêche le fonctionnement) de la monoamine oxydase. Mais celle-ci est une enzyme qui dégrade la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. Comme l'isoniazide dégrade la monoamine oxydase, elle empêche la dégradation de ces neurotransmetteurs.

Les propriétés antidépresseurs de l'**imipramine** ont elles aussi été découvertes par hasard, alors qu'elle appartenait à une famille chimique utilisée comme anti-histaminique. C'est pourtant le tout premier antidépresseur vraiment utilisé à la fin des années 1950.

Arvid Carlsson (Figure 17), prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2000, a fait les

toutes premières observations suggérant que la sérotonine était aussi un neurotransmetteur dont le rôle est très important dans la dépression. Il a été l'un des premiers à montrer que l'imipramine est un bloquant de la recapture de la sérotonine dans le neurone pré-synaptique. Elle protège ainsi des effets de la réserpine en permettant à la sérotonine de s'accumuler dans la fente synaptique.

Progressivement, on en est arrivé à considérer que trois neurotransmetteurs sont particulièrement importants dans la dépression, et que leur dysfonctionnement est responsable des symptômes (Figure 18) :

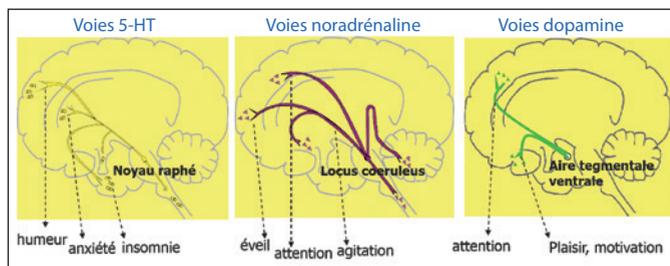
- la sérotonine agit sur l'humeur, l'anxiété et l'insomnie ;
  - la noradrénaline agit sur l'éveil, l'attention et l'agitation ;
  - la dopamine agit sur l'attention, le plaisir et la motivation.
- C'est en agissant sur ces neurotransmetteurs qu'on peut traiter la pathologie.

#### 4.3. L'évolution des médicaments antidépresseurs

La Figure 19 résume l'histoire des antidépresseurs. Elle commence par les inhibiteurs

Figure 18

**La dopamine, la sérotonine et la noradrénaline agissent sur des parties différentes du cerveau.**



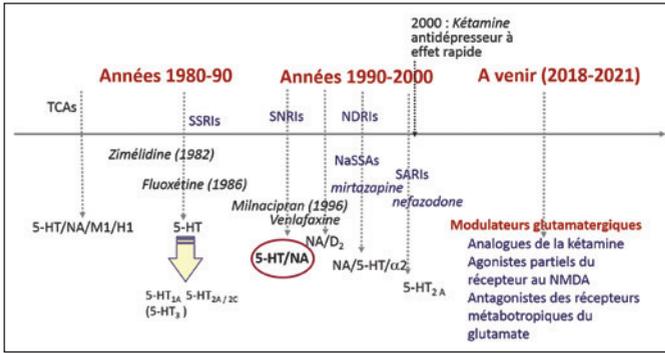


Figure 19

**Histoire des antidépresseurs :**  
des monoamines au glutamate.  
NMDA = N-méthyl-D-aspartate.

Source : d'après une figure originale du Dr. Lucilla Mansuy.

tricycliques, le premier ISRS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) fut la ziméline (Figure 20), découvert par Arvid Carlsson. Le premier brevet sur ce produit et sur un SSRI a été déposé en 1971 ; la molécule a été commercialisée en 1982, puis arrêtée à cause d'un effet secondaire neurologique grave (maladie de Guillain-Barré<sup>14</sup>). La fluoxétine, commercialisée sous le nom de Prozac®, est venue après.

Il y a eu ensuite les IRSN, qui associaient l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tout premier médicament de ce type est issu des laboratoires Pierre Fabre et s'appelle le milnacipran (Ixel®), mais cette molécule n'a pas eu le succès commercial auquel elle pouvait prétendre au titre de premiers IRSN, et c'est la venlafaxine, Effexor®, qui a pris le marché.

Sur le même principe, quelques autres médicaments

furent mis sur le marché, mais les médicaments à venir sont les modulateurs glutamatergiques, qui peuvent offrir des possibilités de traitements rapides de la dépression.

#### 4.4. Le futur de la lutte contre la dépression : les médicaments à action rapide

Des résultats d'essais cliniques du levomilnacipran (molécule isomère du milnacipran) (Figure 21) montrent l'intérêt de la mise au point de médicaments à effets rapides. Le levomilnacipran est un inhibiteur de recapture très équilibré de la sérotonine et de la noradrénaline, alors que les ISRS comme le Citalopram® sont très sérotoninergiques, ou bien la Reboxetine®, qui est très noradrénergique.

Le résultat d'un essai thérapeutique effectué sur huit semaines est représenté sur la Figure 22, évalué par une échelle de l'état dépressif, la MADRS (« Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale »). La courbe en noir représente le placebo, et la courbe en gris (points « ouverts ») représente le levomilnacipran. L'amélioration

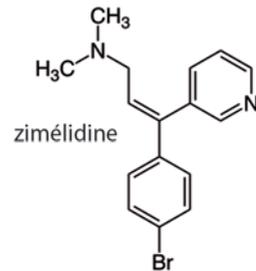


Figure 20

**La ziméline, premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine découvert.**

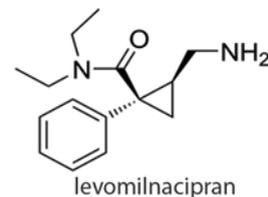


Figure 21

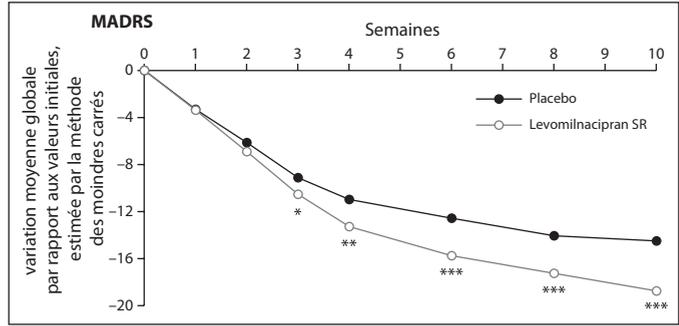
**Le levomilnacipran, un inhibiteur de recapture de la sérotonine « équilibré ».**

14. Il s'agit d'une maladie auto-immune inflammatoire du système nerveux périphérique. Elle peut laisser plus ou moins de séquelles suivant sa gravité, d'où l'interdiction d'utiliser ce SSRI.

Figure 22

Résultat d'essais thérapeutiques sur le levomilnacipran durant plusieurs semaines.

Source : Montgomery et coll. (2013). *J. Clin. Psychiatry*.



substantielle de quatre points sur la MADRS n'apparaît qu'au bout de dix semaines, et il faut trois à quatre semaines pour observer les premières améliorations.

En termes de répondeur en rémission, il y a eu 33 % de rémission sous produit, et 24 % de rémission sous placebo. L'une des grosses difficultés de ces essais cliniques est que la réponse au placebo est en général très élevée. L'autre difficulté est le **faible pourcentage de rémission** : 33 % des patients restent encore affectés.

La **Figure 23** montre que la séparation entre les traitements actifs et le traitement placebo dépend de la sévérité initiale : le traitement n'a pas

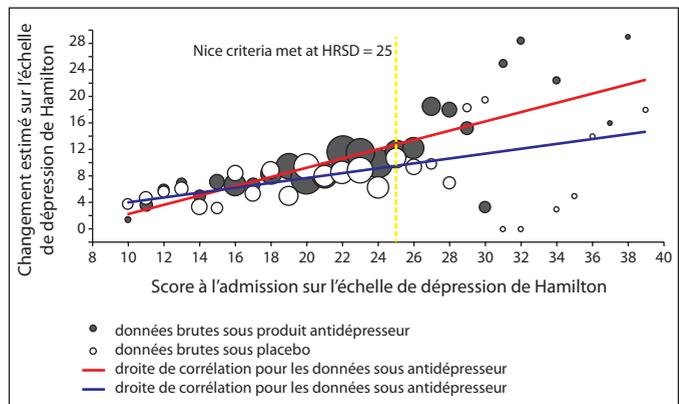
d'influence sur un patient faiblement déprimé, c'est pour cela qu'il faut absolument distinguer la « maladie dépression » de la « déprime ».

La lenteur de l'effet de la prise du médicament s'explique à partir du fonctionnement des récepteurs pré-synaptiques (5HT1A) qui contrôlent la libération de neurotransmetteurs. En début de traitement, les inhibiteurs de recapture, tels que le levomilnacipran, en bloquant l'activité du récepteur de recapture (5HT), inhibent aussi ces récepteurs pré-synaptiques (5HT1A), ce qui diminue l'influx nerveux. **Il faut attendre que ces récepteurs pré-synaptiques se désensibilisent pour que l'effet se manifeste.**

Figure 23

Efficacité d'un traitement actif comparée à celle du placebo en fonction de la sévérité à l'inclusion : l'efficacité dépend du degré de sévérité de la dépression, mais des changements s'effectuent également avec le placebo.

Source : Fournier et coll., *JAMA*, 2010, **303**:47-53



Les principaux nouveaux traitements susceptibles d'apparaître à partir de 2018 ont pour cible le neurotransmetteur glutamate et concernent le blocage d'un récepteur canal post-synaptique rapide activé par le glutamate (NMDA) (Figure 22). Ils sont basés sur deux mécanismes :

- le blocage du canal du récepteur au NMDA par la kétamine ;

- le blocage partiel du site allostérique sensible à la glycine ou à la D-sérine, sur les récepteurs au NMDA.

D'autres approches associent des neuropeptides ayant des fonctions de neuromodulateurs en se liant à des canaux ioniques-récepteurs couplés avec des protéines G (voir le **Chapitre de J. Bockaert** dans *Chimie et cerveau*) capables, lorsqu'ils sont activés, de déclencher une chaîne de réactions mettant en œuvre plusieurs « effecteurs » pouvant moduler finement la transmission du message, mais la transmission est plus lente que *via* un récepteur canal<sup>15</sup>.

Certaines autres approches sont basées sur le principe selon lequel « si le visage respire le bonheur, les symptômes vont s'améliorer » (voir précédemment la « théorie réciproque de l'expression faciale »). L'une d'entre elles utilise un dérivé de la toxine botulinique, le Botox® (Figure 24). Un visage peut apparaître plus apaisé après injection de la toxine botuli-

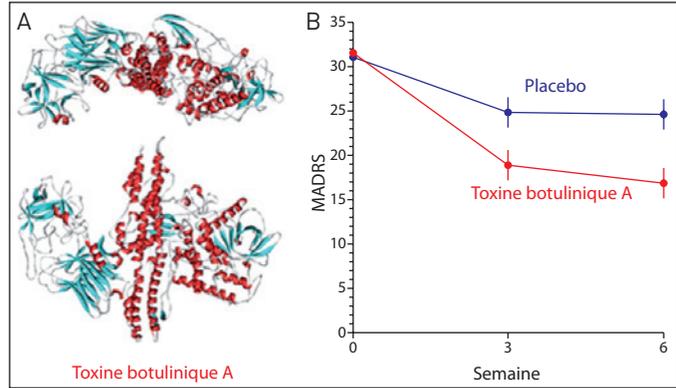


Figure 24

**Effet de l'expression faciale sur la dépression.** A) Représentation tridimensionnelle de la toxine botulinique ; B) effet sur la dépression.

nique directement dans les muscles du visage au niveau des muscles procérus et corrugateur du sourcil. Une étude portant uniquement sur quarante patients semble montrer un effet positif sur la dépression. Mais il s'agit d'un essai thérapeutique unique, en attente de confirmation.

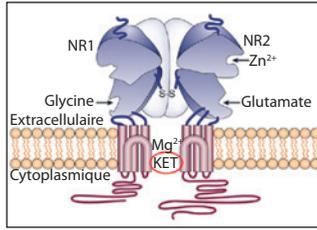
**Le glutamate est le neurotransmetteur majeur du cerveau.** 85 % des récepteurs y sont sensibles (récepteurs glutamatergiques), et parmi eux le récepteur NMDA est un récepteur très important que l'on trouve partout, non seulement dans la zone synaptique, mais aussi dans la zone extra-synaptique. Ce récepteur NMDA est un récepteur exciteur. Il possède deux sous-unités principales, NR1 et NR2 (Figure 25). NR2 porte le site du glutamate et NR1 porte un site modulateur allostérique<sup>16</sup> de la glycine.

16. Allostérie : mode de régulation de l'activité d'une enzyme par lequel la fixation d'une molécule effectrice en un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant, de la protéine. Voir le **Chapitre de J.-P. Changeux** dans *Chimie et Cerveau*.

15. Au sujet des récepteurs canaux, voir le **Chapitre de M. Lazdunski** dans *Chimie et cerveau*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2015.

Figure 25

Schémas du récepteur NMDA et de son mode d'action.



Nous avons vu précédemment que dans le cas d'un patient déprimé on observait un signal d'activation en IRM fonctionnelle dans l'aire cingulaire antérieure. Cette activation est due essentiellement à la sur-activation des neurones inhibiteurs (qui bloquent le transfert du glutamate par l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur inhibiteur (voir le **Chapitre de J.-P. Changeux** dans *Chimie et cerveau*). Ces neurones sont majoritaires, et cela se traduit par une diminution de l'activité post-synaptique des neurones à glutamate.

L'effet antidépresseur de la **kétamine** a été mis en évidence en 2000. Elle bloque l'activité du récepteur au NMDA, qui constitue le récepteur activateur principal des neurones inhibiteurs GABAergiques du cortex, et par là rétablit un équilibre correct entre l'excitation glutamatergique et l'inhibition GABAergique. L'activité normale du cortex antérieur cingulaire est ainsi rétablie. Cet effet est mis en évidence sur la **Figure 26**.

Nous voyons sur l'échelle d'Hamilton (HDRS) un effet antidépresseur extrêmement rapide qui se manifeste en deux ou trois heures. Il est associé à un sentiment d'ex-

citation, à une euphorie paroxystique, mais également, et c'est le problème majeur, à des symptômes psychotiques mesurés sur l'échelle de la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale = échelle d'évaluation psychiatrique rapide). Ces derniers s'atténuent très rapidement au bout de deux heures, alors que l'effet antidépresseur se maintient, au moins pendant quelques jours, avant de s'atténuer.

Ce résultat spectaculaire est obtenu à la suite d'une seule administration ; la possibilité de ré-administrer le produit n'a pas été étudiée extensivement, en raison d'un risque majeur de créer une addiction, car la kétamine est une drogue d'abus, connue sous le nom de « *Special K* ». Elle est aussi utilisée comme adjuvant de l'anesthésie, en chirurgie opératoire, mais on l'administre durant l'opération quand le patient est anesthésié pour éviter justement l'émergence de ces troubles psychotiques. La kétamine a donc un effet rapide, associé à des modifications de l'activation du cerveau telles que révélées par les techniques décrites précédemment, que l'on peut corrélérer avec l'amélioration de l'état du patient.

Nous avons vu que les récepteurs NMDA se retrouvaient partout dans la zone synaptique comme dans la zone extra-synaptique. Mais on sait que les récepteurs synaptiques sont responsables de la génération des rythmes électriques alors que les récepteurs post-synaptiques sont responsables des effets secondaires. La fixation sur le site NR1 du récepteur NMDA

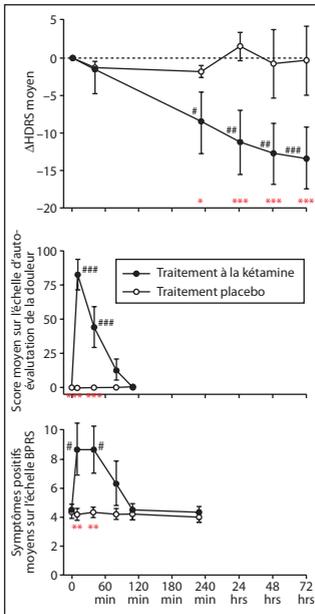


Figure 26

Évolution des symptômes psychotiques et de l'effet antidépresseur de la kétamine. BPRS (« Brief Psychiatric Rating Scale ») = échelle abrégée d'appréciation psychiatrique. HDRS (« Hamilton Rating Scale for Depression ») = échelle de dépression de Hamilton. VAS (« visual analog scale ») = échelle d'auto-évaluation de la douleur.

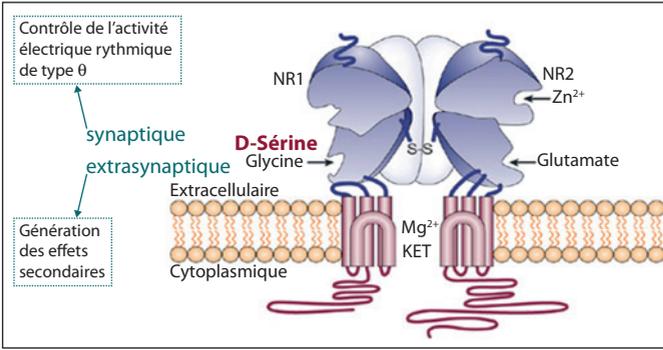


Figure 27

Utilisation de la D-sérine comme co-transmetteur du glutamate.

de glycine ou de D-Sérine entraîne une augmentation de l'activité du glutamate sur le site NR2 (Figure 27). Les récepteurs synaptiques utilisent plutôt la D-sérine comme co-transmetteur, et ces sites sont localisés

près des sites de libération du glutamate. La D-sérine serait alors plus spécifique du récepteur au NMDA responsable de la génération de l'activité électrique rythmique, qui sont perturbés dans la dépression.

## Quel avenir pour les antidépresseurs ?

La dépression majeure est une pathologie grave, par son incidence qui est élevée, par le handicap fonctionnel qu'elle engendre et le coût sociétal généré. L'étiologie en est inconnue, et diverses théories ont vu le jour dans l'histoire ancienne et récente. Néanmoins, les dysfonctions cérébrales à l'origine des symptômes sont bien identifiées et localisées grâce aux techniques modernes d'imagerie cérébrale.

Les antidépresseurs sont connus depuis les années 1960, mais ont été découverts par hasard. Ils ont été améliorés jusqu'à aujourd'hui, essentiellement parce qu'ils sont mieux tolérés, mais en conservant un même mécanisme d'action, à savoir l'inhibition de recapture des

monoamines. De ce fait, ils présentent toujours deux limitations majeures :

- une efficacité limitée car beaucoup de patients ne sont que peu améliorés ;
- un délai d'action de deux à trois semaines, qui rend difficile la prise en charge du risque suicidaire en début d'épisode dépressif.

De nouveaux antidépresseurs à effets rapides et renforcés, basés sur la modulation glutamatergique, pourraient voir le jour à la fin de cette décennie. Les nouveaux traitements glutamatergiques doivent être très ciblés pour éviter les effets secondaires.

Dans la découverte de nouveaux médicaments, il est important de bien reconnaître que ce sont des connaissances pluridisciplinaires sur la pathologie, la physiopathologie, les mécanismes d'action des molécules, et l'apport de l'imagerie médicale qui seront déterminantes pour l'émergence de nouveaux traitements.

*Le Dr. Lucilla Mansuy a beaucoup contribué par ses discussions avec l'auteur à la genèse de ce chapitre, et a fourni des idées pour les illustrations, notamment pour les figures 4, 18, 19 et 22.*