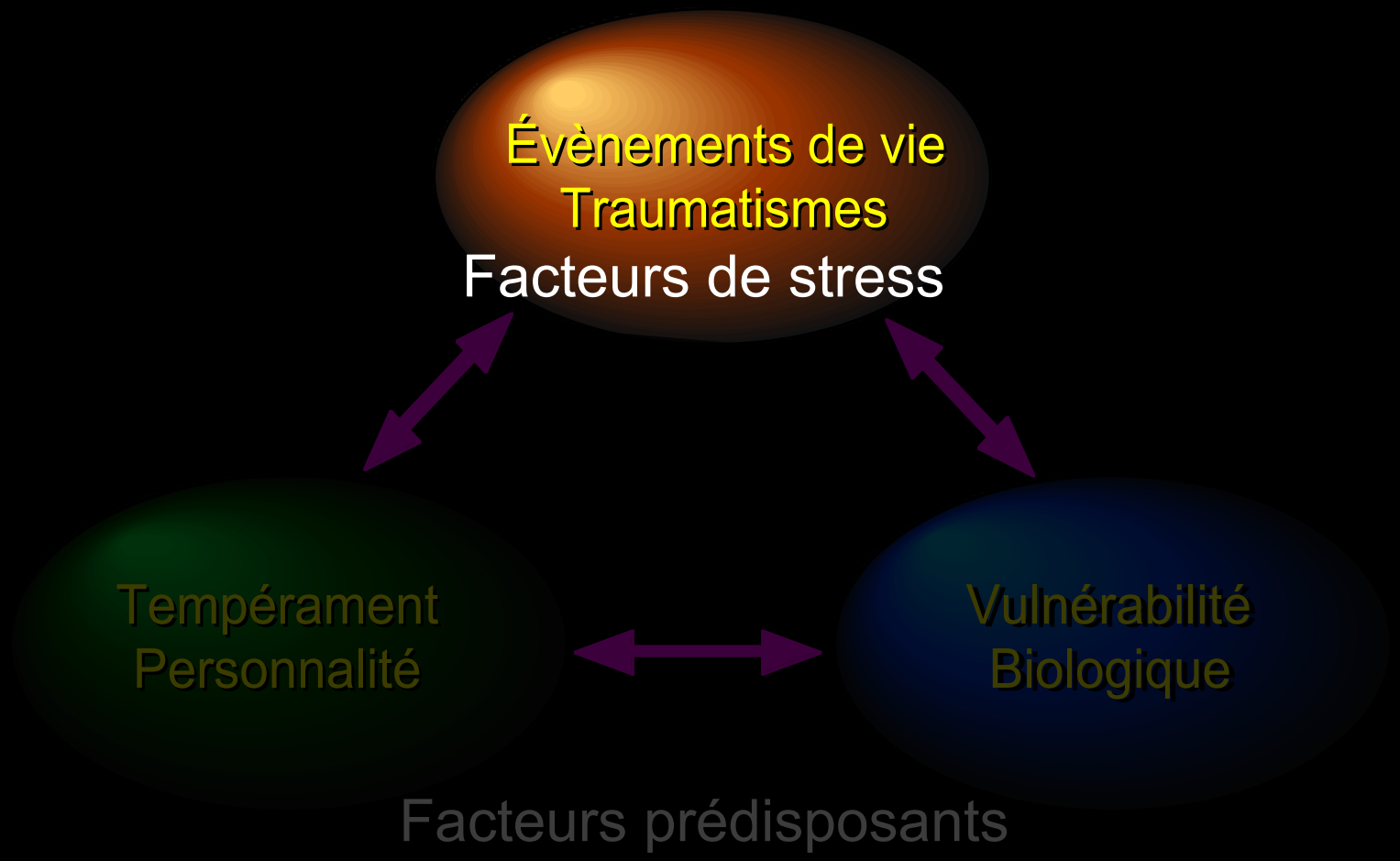
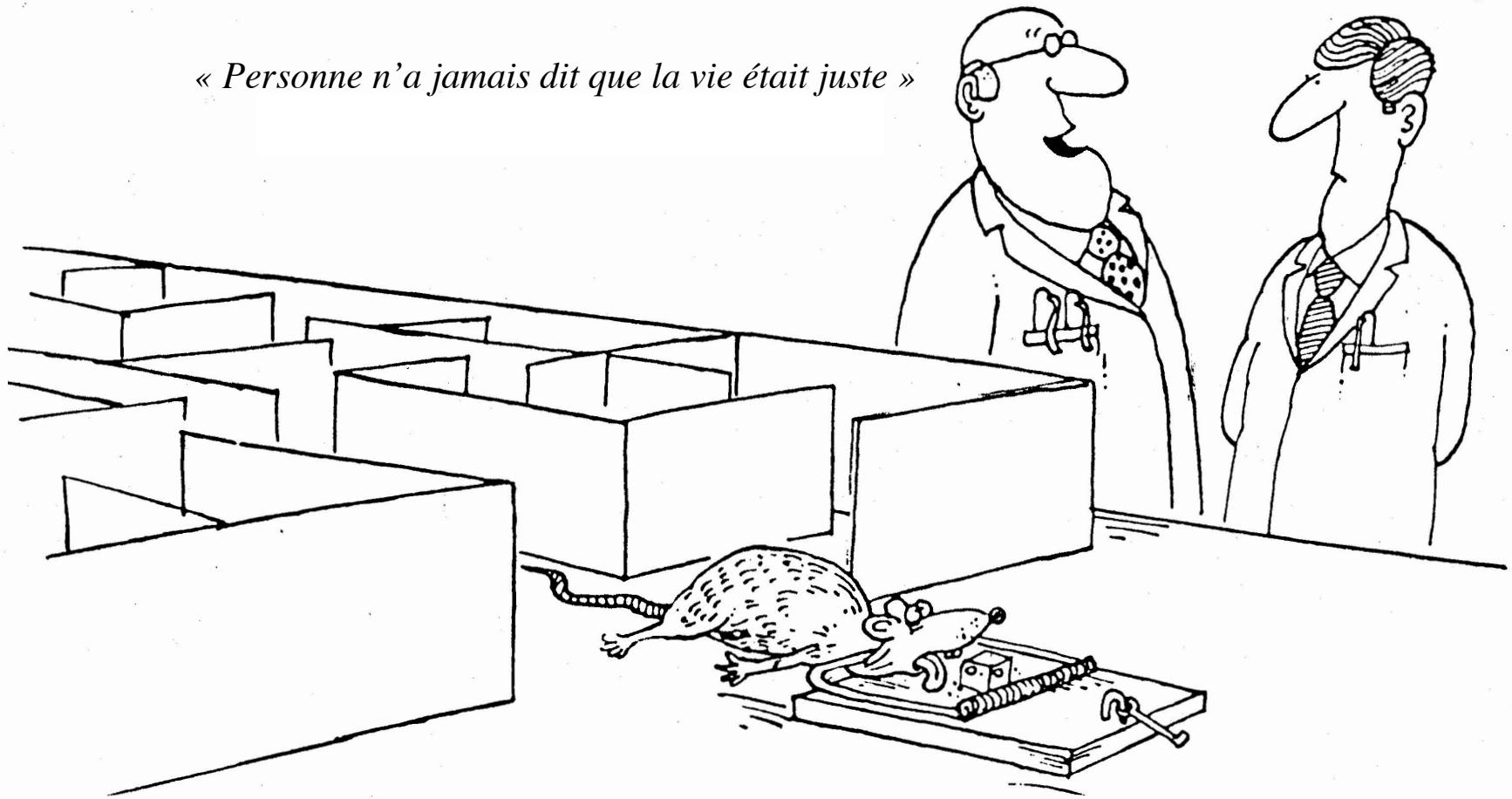
faire face et s’adapter, c’est l’effort d’une vie

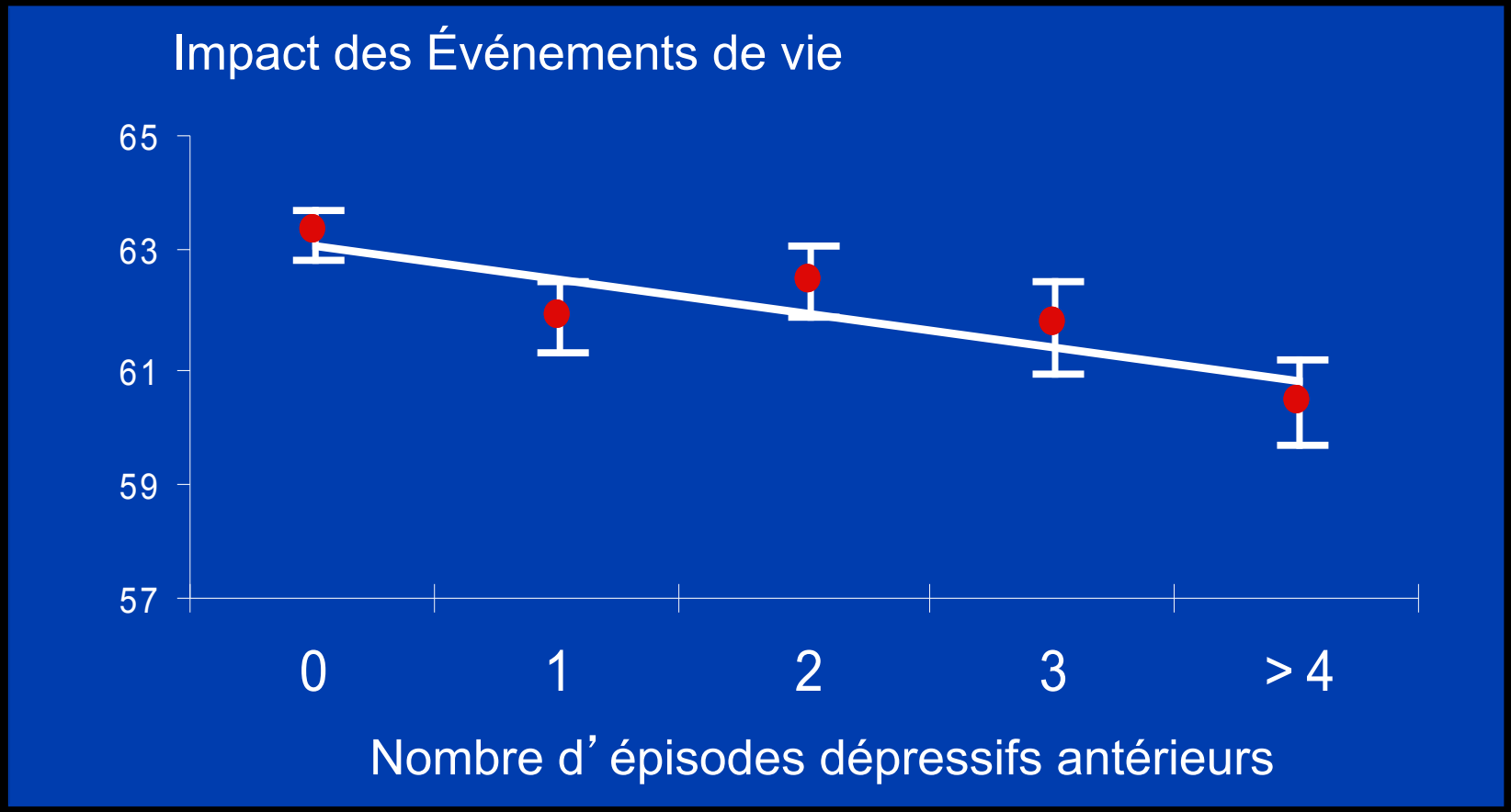
Dépression : Physiopathologie multifactorielle





« Personne n'a jamais dit que la vie était juste »

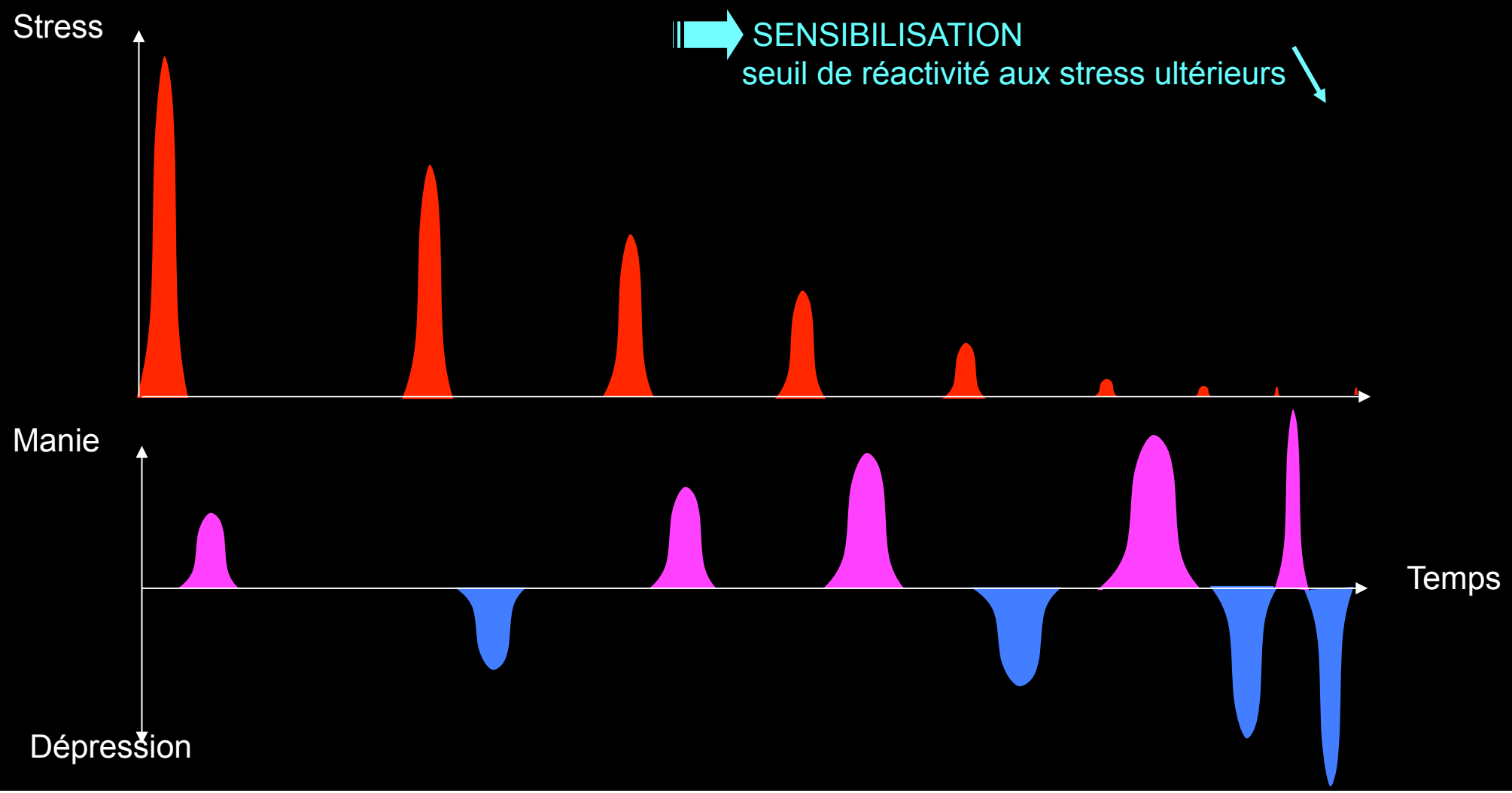
Évènements de vie et récurrence dépressive



Corruble E, Gorwood P. Stressful life events in recurrent depression: futher clinical evidence for the kindling hypothesis. *Abstract* ECNP 2006.

Modèle du « Kindling » *(Post RM 1992)*

Ou « phénomène d'embrasement »



Structures mises en jeu lors du stress

Cortex Préfrontal

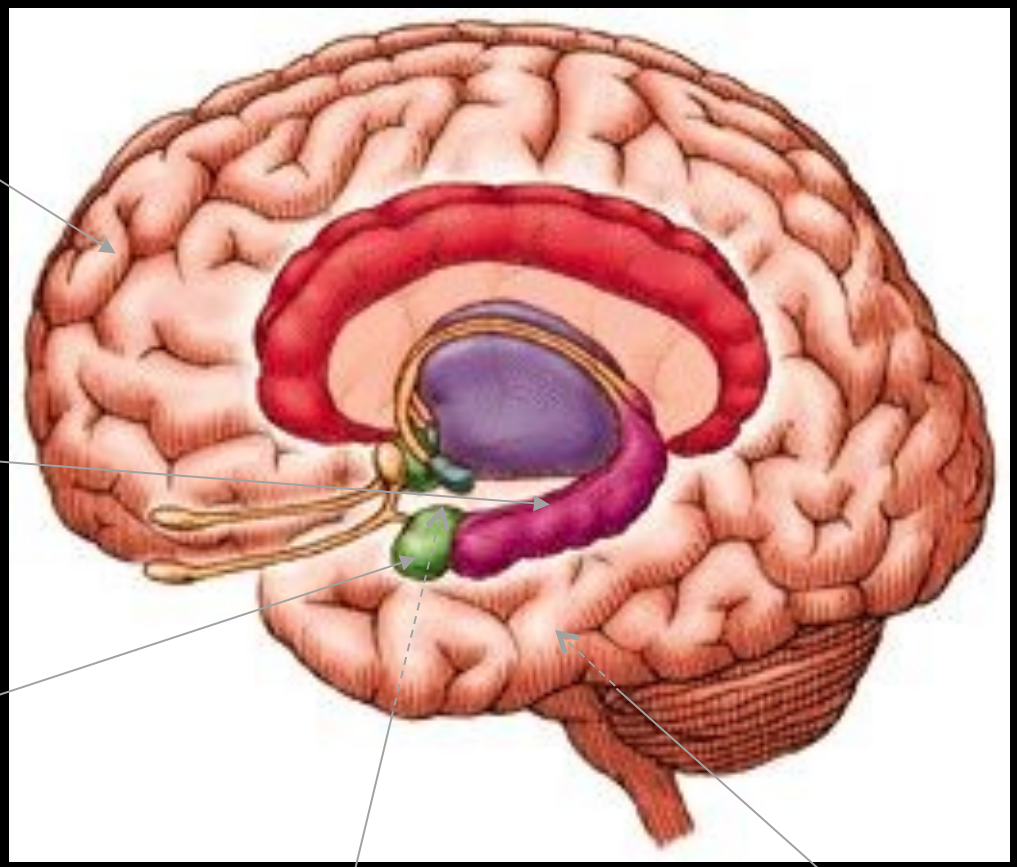
Impliqué dans:
- la prise de décision,
- l'attention,
- la mémoire à court terme

Hippocampe

Impliqué dans :
- les processus mnésiques,
- l'acquisition des connaissances
- et le contrôle de l'humeur

Amygdale

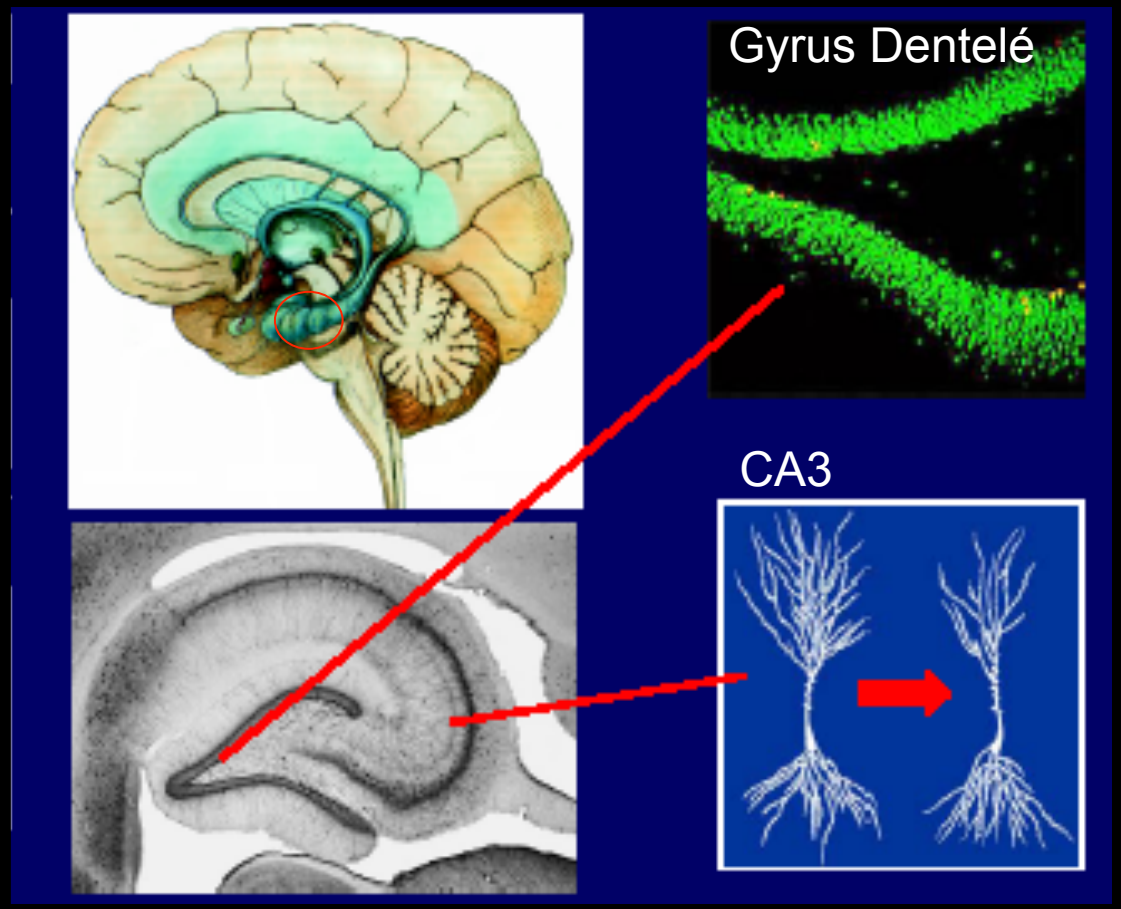
Impliquée dans :
- la mémoire émotionnelle,
- les réactions de peur,
- l'anxiété, l'agressivité



Hypothalamus
(Axe Corticotrope)

Locus Ceruleus
(Noradrénaline)

Stress et atrophie de l'hippocampe



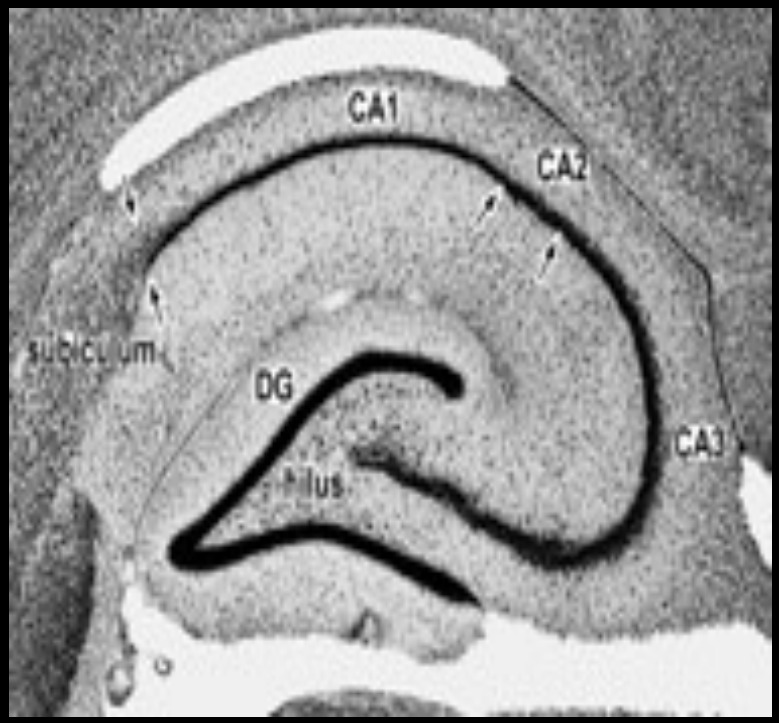
Diminution :

- volume du Gyrus Dentelé
- nombre de neurones

- Atrophie - ou mort - des neurones pyramidaux (CA3)
- diminution du nombre et de la longueur des dendrites apicaux.

Atrophie de l'hippocampe

Mécanismes possibles des effets du stress sur l'hippocampe :



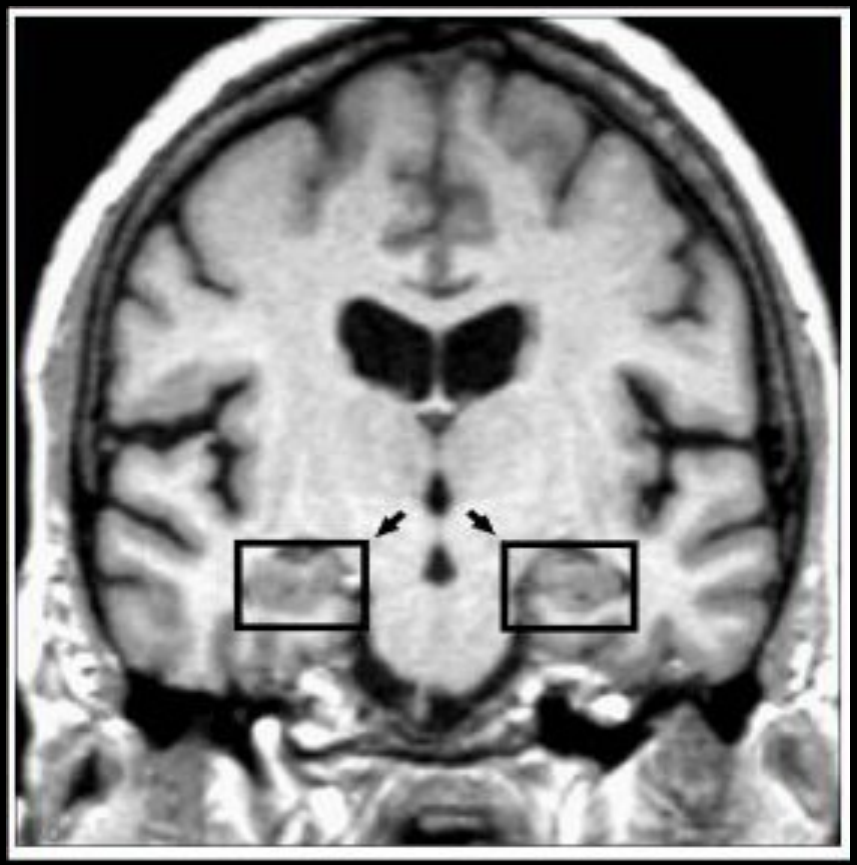
1. Diminution de la neurogénèse

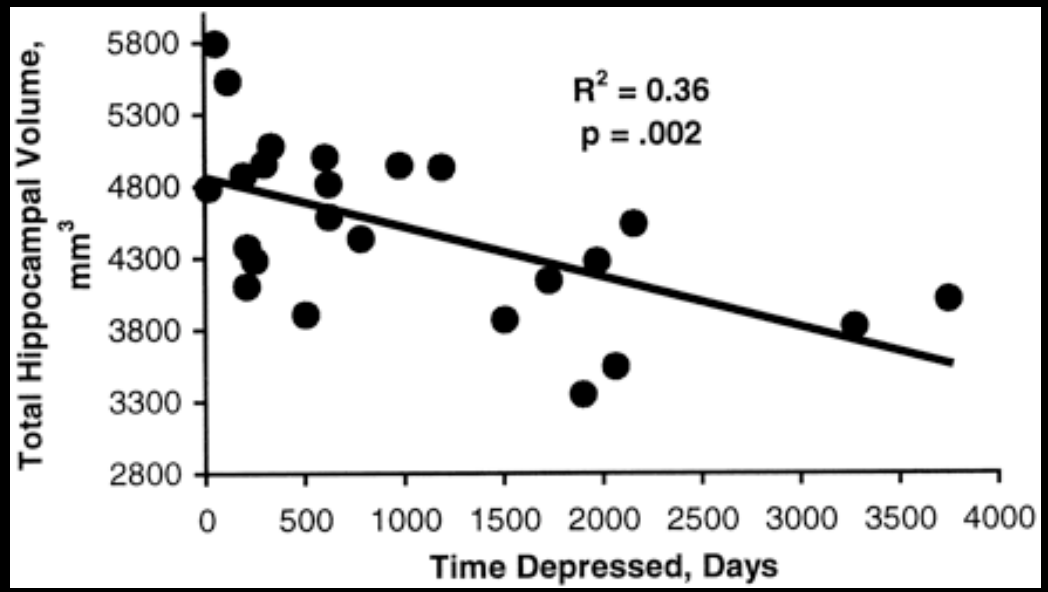
2. Diminution de la synthèse de facteurs neurotrophiques (BDNF)

3. Accroissement de l'excitotoxicité (glutamate) due à une perte gliale

4. Neurotoxicité due à l'hypercortisolémie
(=>diminution de la neuroplasticité réversible puis permanente)

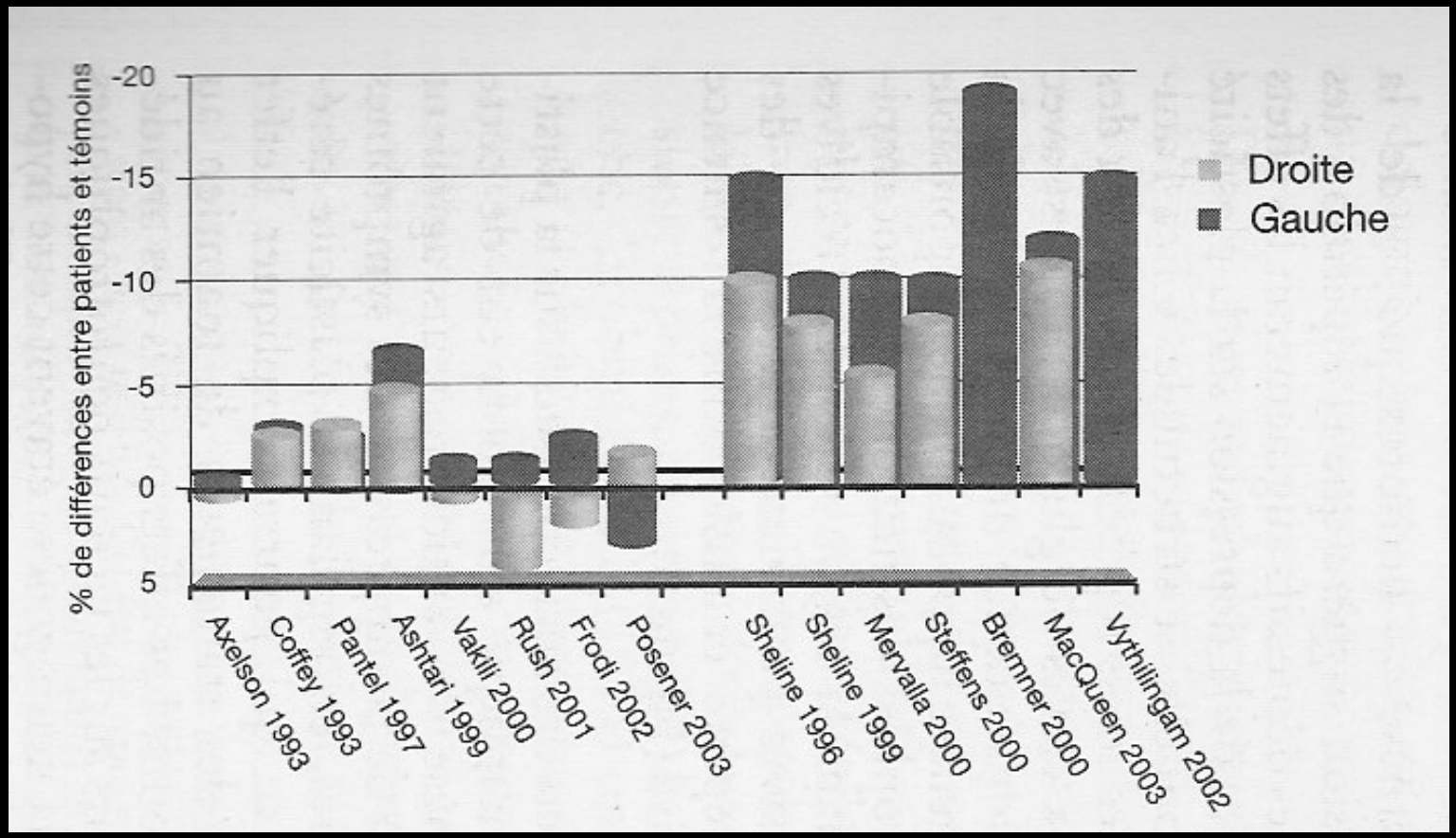
Diminution du volume de l'hippocampe dans la dépression





Sheline YI et al. The hippocampus and depression.
Eur Psychiatry 2002;17(suppl.3):299-305

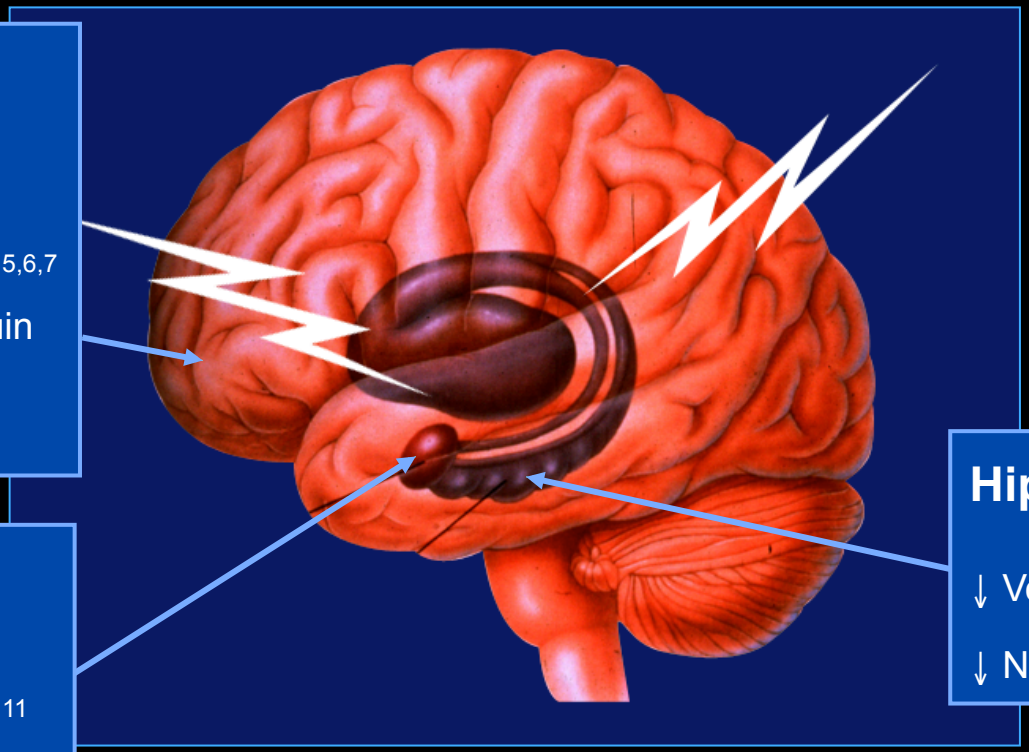
Revue de la littérature : volume hippocampe



Modifications cérébrales dans la dépression

Cortex préfrontal

↓ Volume [4]
↓ Neurogenèse [5,6]
↓ Nombre de cellules gliales [5,6,7]
Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose [8]



Amygdale

↑ puis ↓ Volume [9,10]
↓ Nombre de cellules gliales [11]
Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose [8]

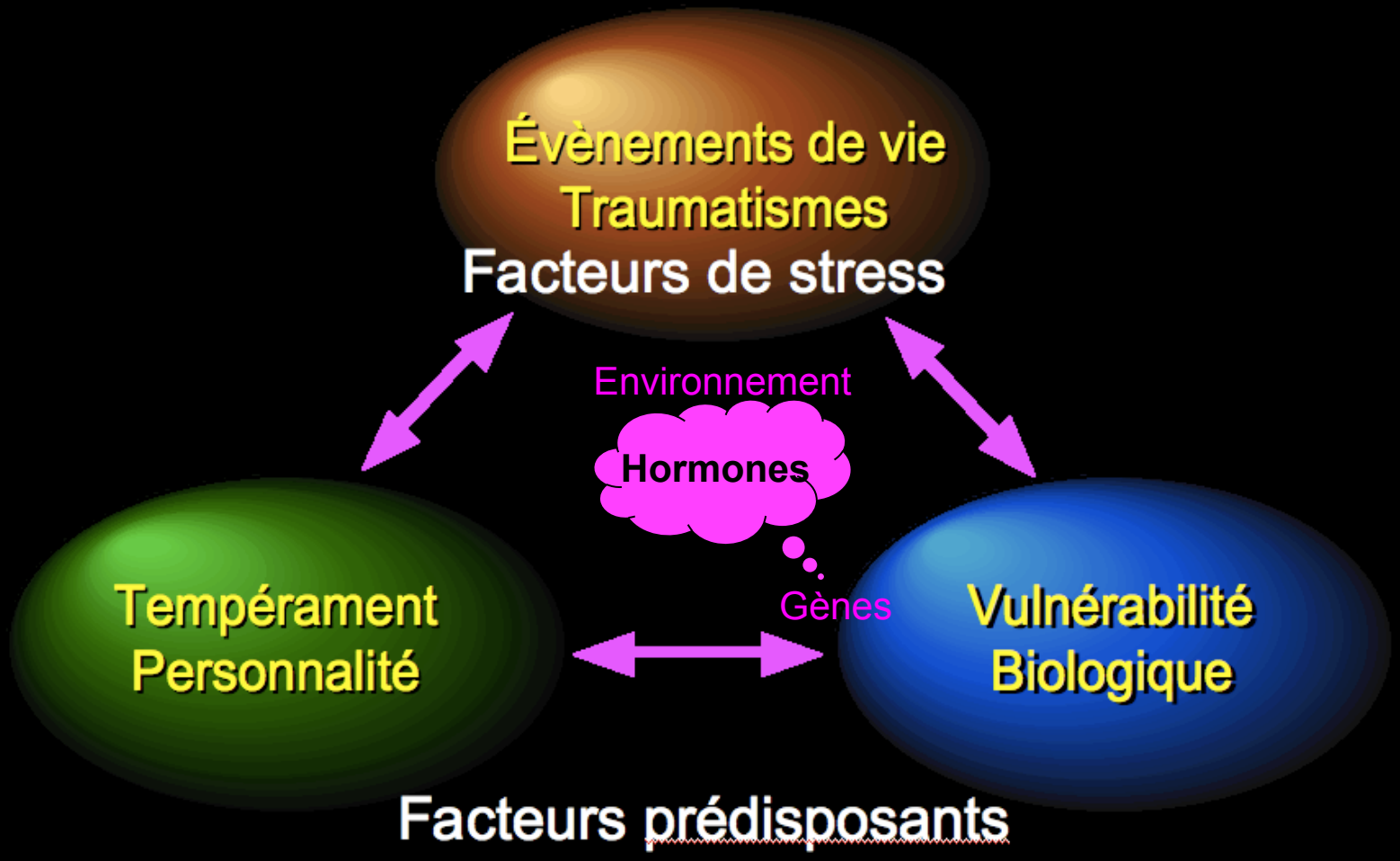
Hippocampe

↓ Volume [1,2]
↓ Neurogenèse [3]

1. Sheline et al., 1999 - **2.** Bremner et al., 2000 - **3.** Rajkowska et al., 2002 - **4.** Bremner et al., 2002 - **5.** Cotter et al., 2001
6. Rajkowska et al., 1999 - **7.** Ongur et al., 1998 - **8.** Drevets 2000 - **9.** Frodl et al., 2002 - **10.** Sheline et al., 2003 -**11.** Hamidi et al., 2004

Apports de la stratégie neuroendocrinienne dans les dépressions

Dépression : Physiopathologie multifactorielle



Physiopathologie des dépressions: concomitance de signes cliniques et biologiques

modifications cérébrales fonctionnelles
(neuromédiateurs)

↓

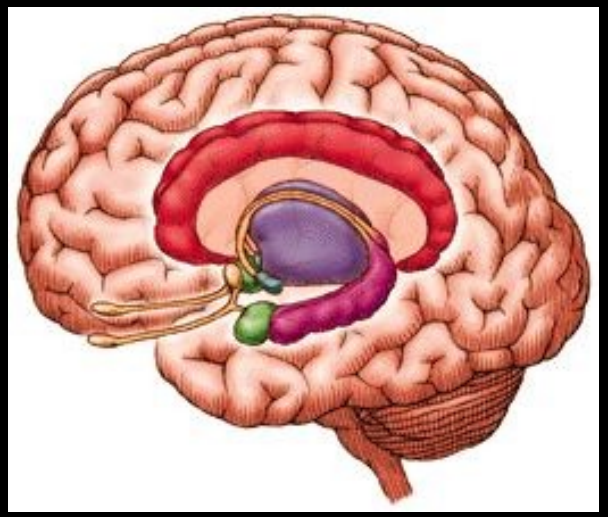
système limbique
(cerveau “archaïque” des émotions)

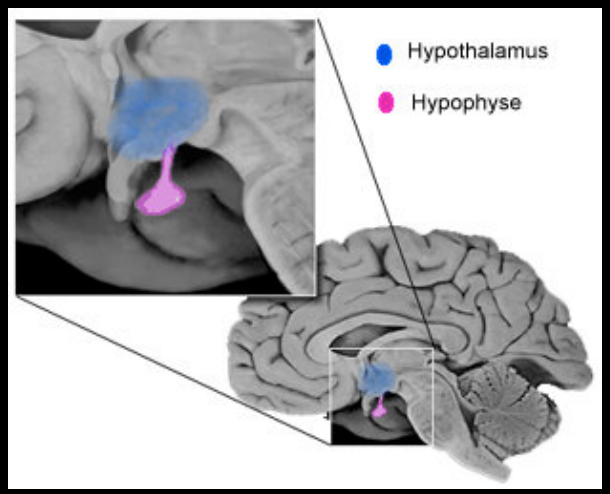
↓

hypothalamus
(système végétatif, horloges biologiques)

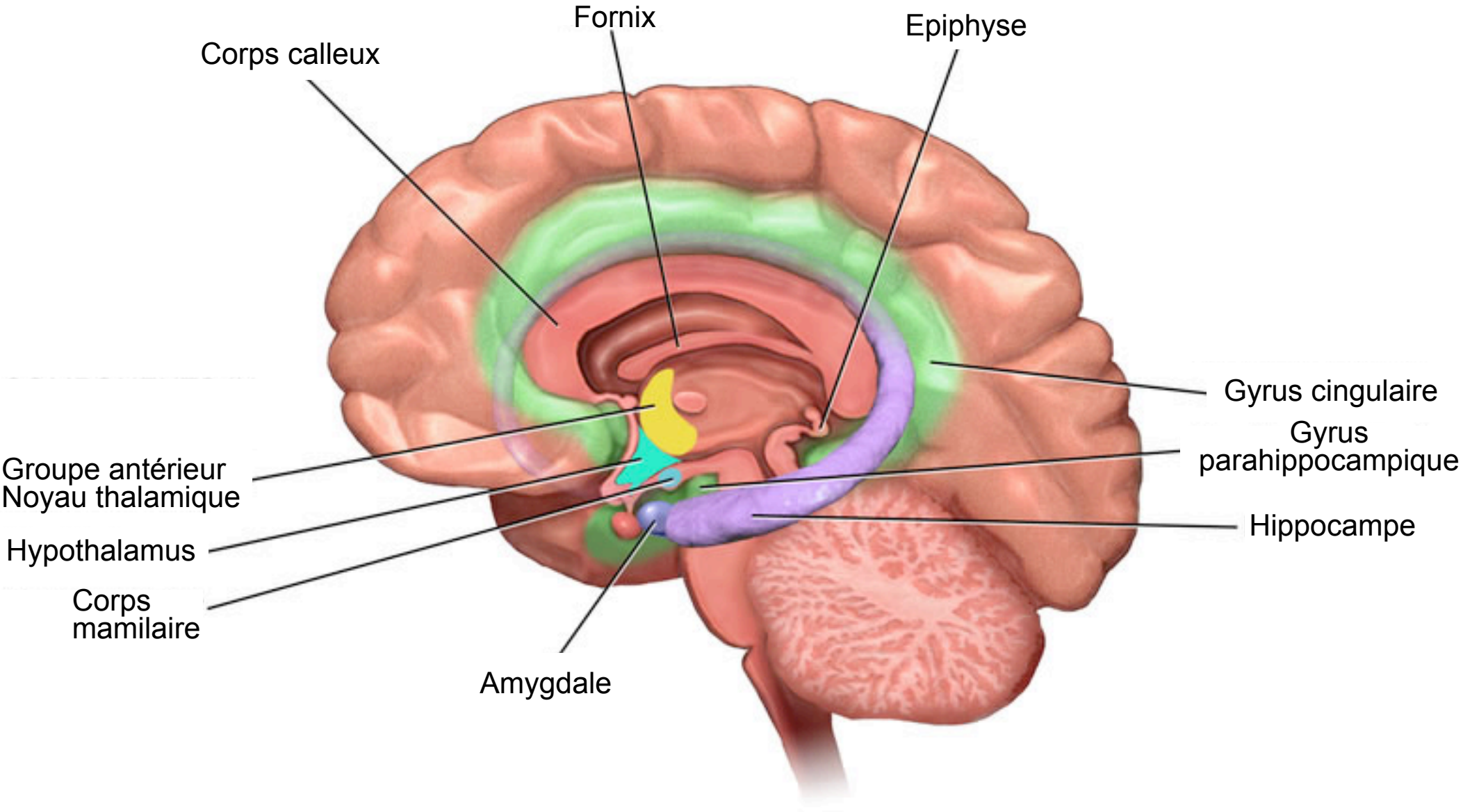
↓

hypophyse
(système hormonal)

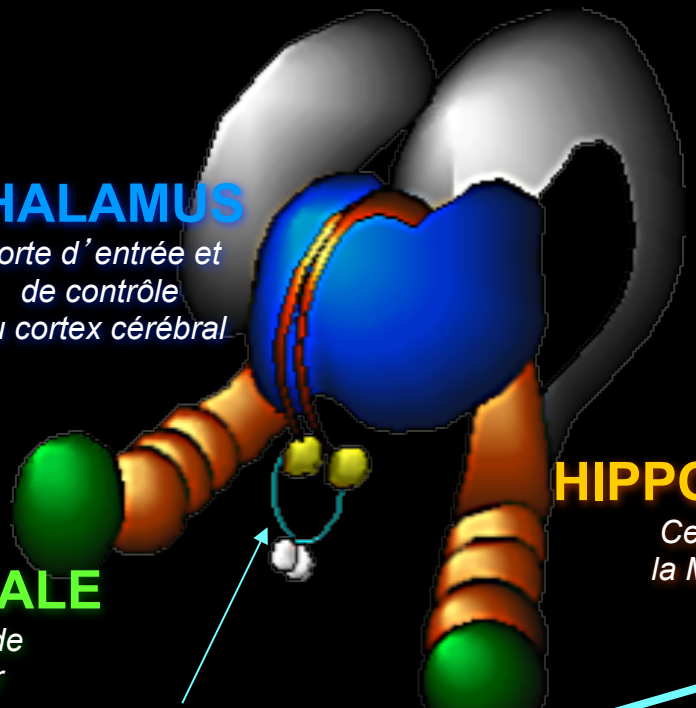




Le Système limbique



Système limbique & Hypothalamus



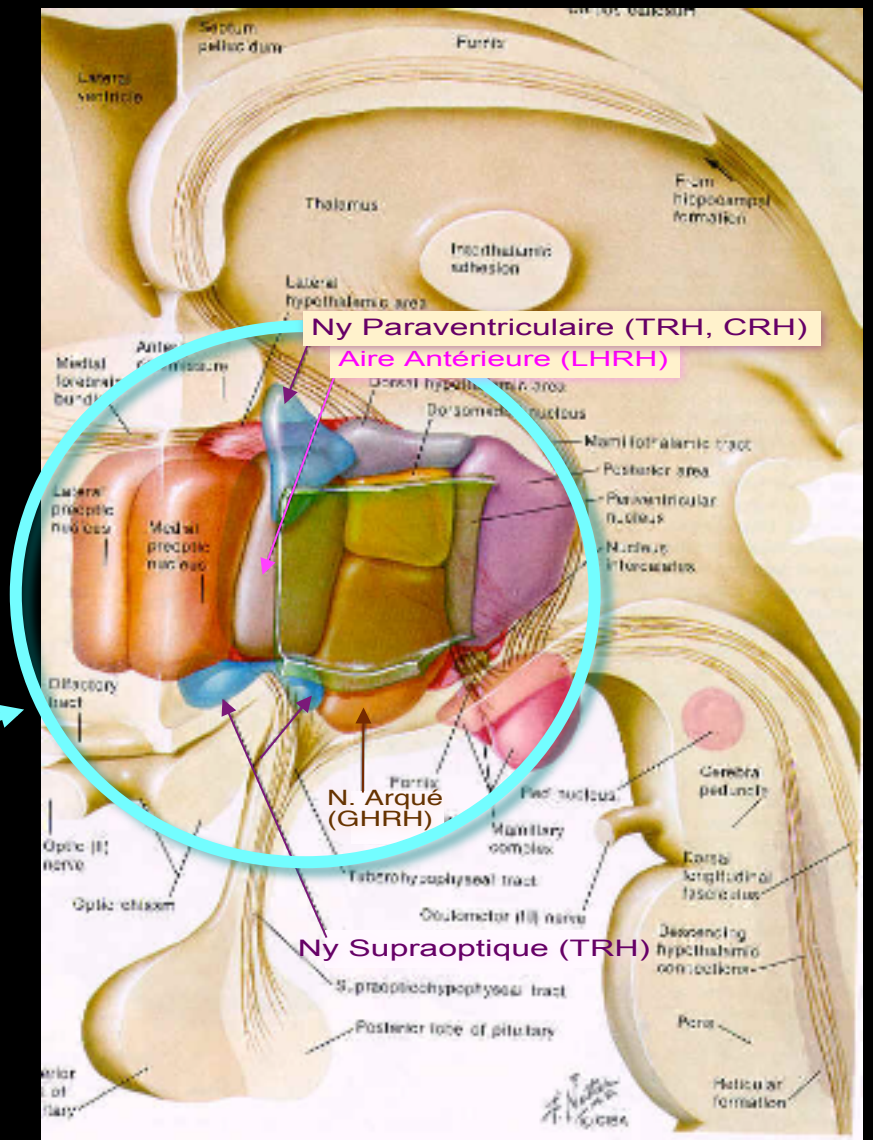
THALAMUS
Porte d'entrée et de contrôle du cortex cérébral

HIPPOCAMPE
Centre de la Mémoire

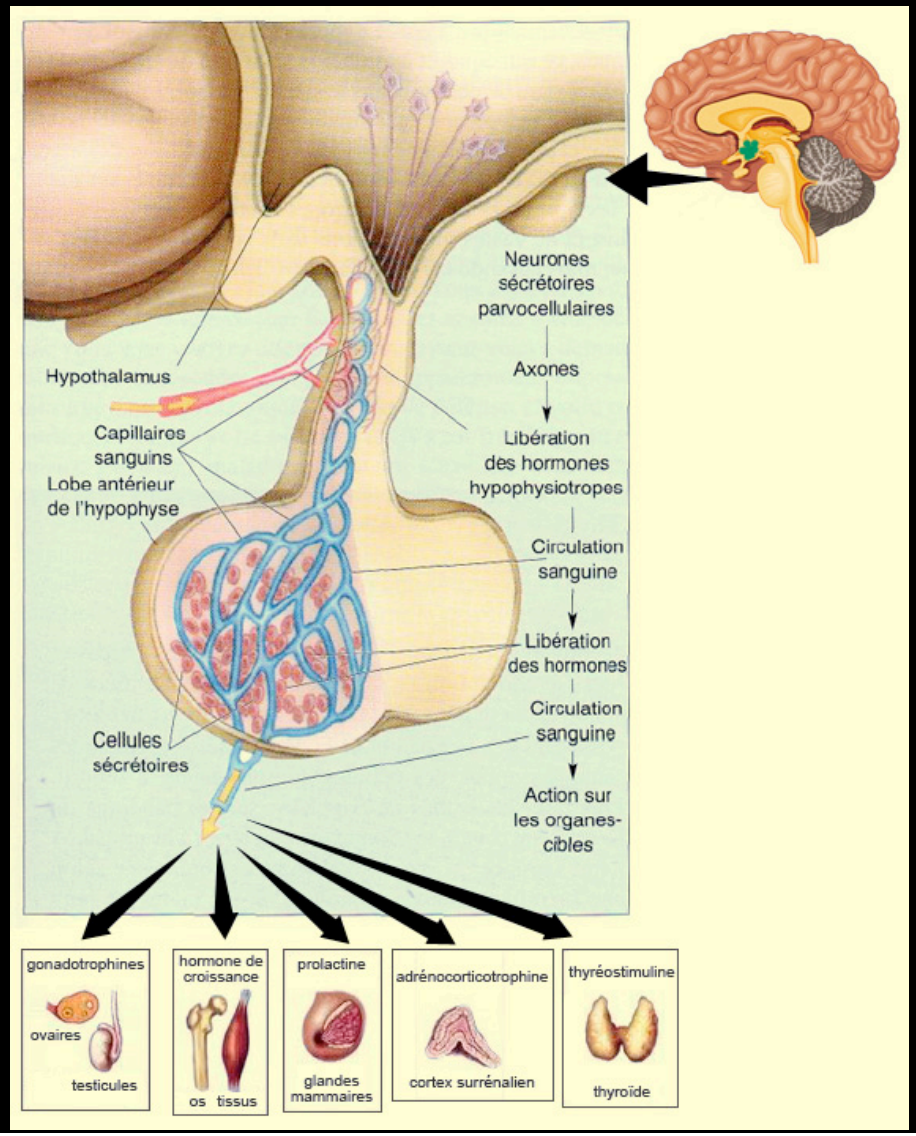
AMYGDALE
Centre de la Peur

HYPOTHALAMUS

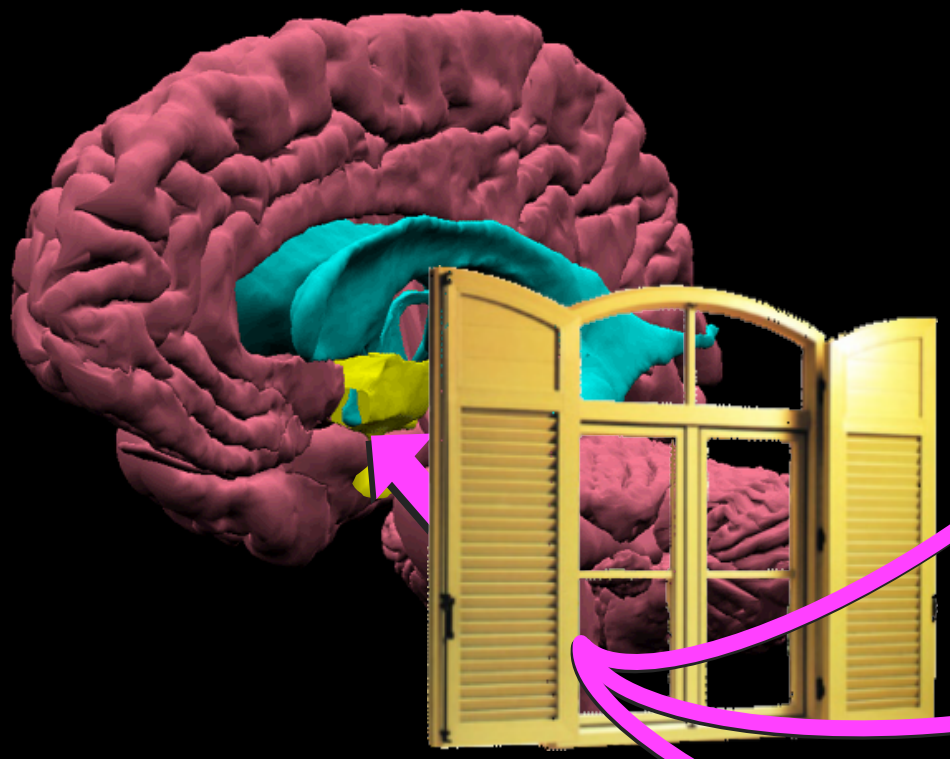
- **orchestre le lien entre système nerveux et système hormonal**
- contrôle les réponses du système neurovégétatif
- régularise le sommeil, l'activité sexuelle, la faim, la soif et les émotions



Hypophyse antérieure



Neuroendocrinologie psychiatrique



Outil Clinique

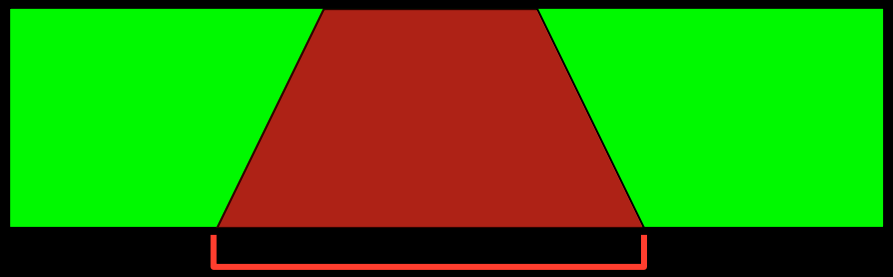
- Marqueur d ’état
- Marqueur de trait

Outil Physiopathologique

Outil Thérapeutique

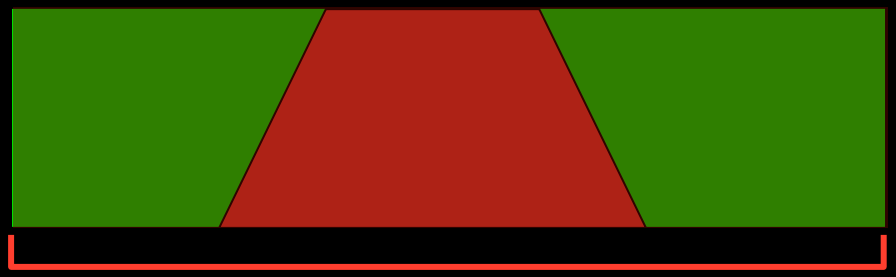
Domaine diagnostic : « biomarqueur »

Marqueur « d ’état »



Non-freination du cortisol au DST
Baisse de la réponse de TSH à la TRH

Marqueur « de trait »

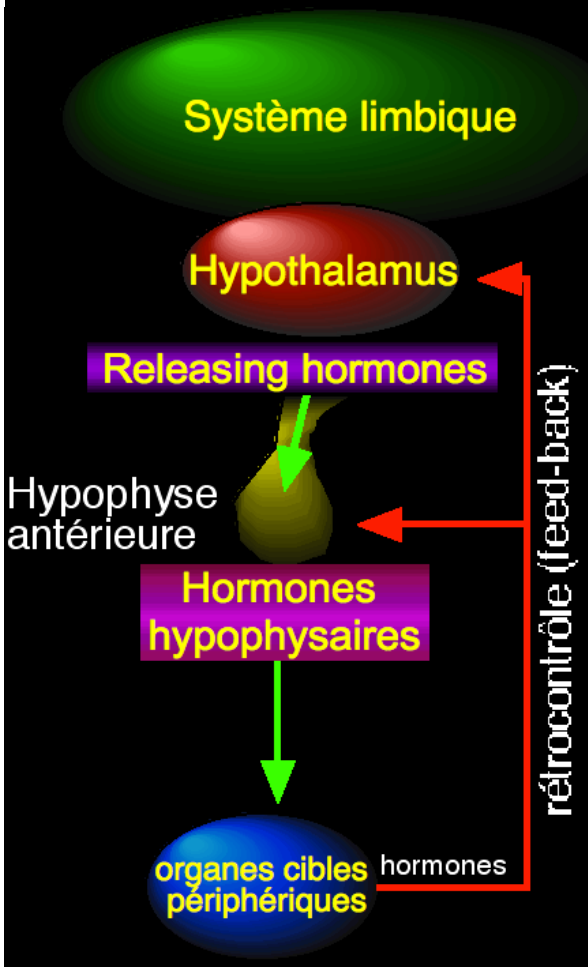


Baisse de la réponse de GH à la clonidine

Domaine thérapeutique

- **critères biologiques prédictifs** de bonne réponse à certains traitements psychotropes notamment normothymisants, antidépresseurs ou antipsychotiques,
- **suivre l'évolution des marqueurs** parallèlement à la clinique
- **étudier les mécanismes d'action** “ in vivo ” chez l'homme des psychotropes.
- **rationaliser le choix des chimiothérapies en tenant compte non seulement de l’état clinique mais aussi de “ l’état biologique ”**

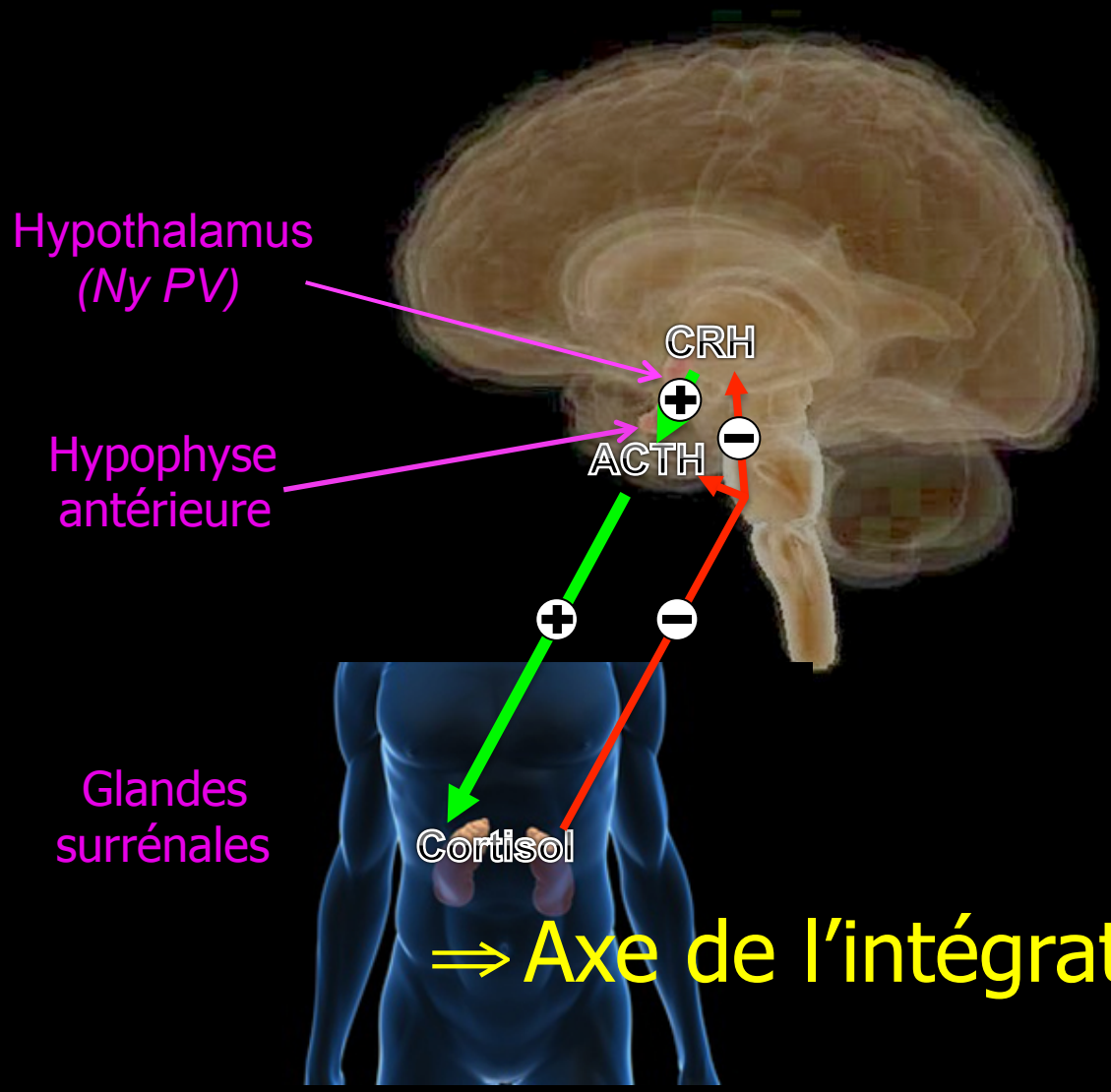
Axes Endocriniens



Axes hormonaux de l'antéhypophyse

Thyréotrope	Mammotrope	Corticotrope	Somatotrope	Gonadotrope
TRH		CRH	GHRH	LHRH
TSH	**Prolactine**	**ACTH**	**GH**	**FSH, LH**
Hormones thyroidienes	lactation	Cortisol	IGF1	androgènes œstrogènes progestérone

L'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien (HPA)



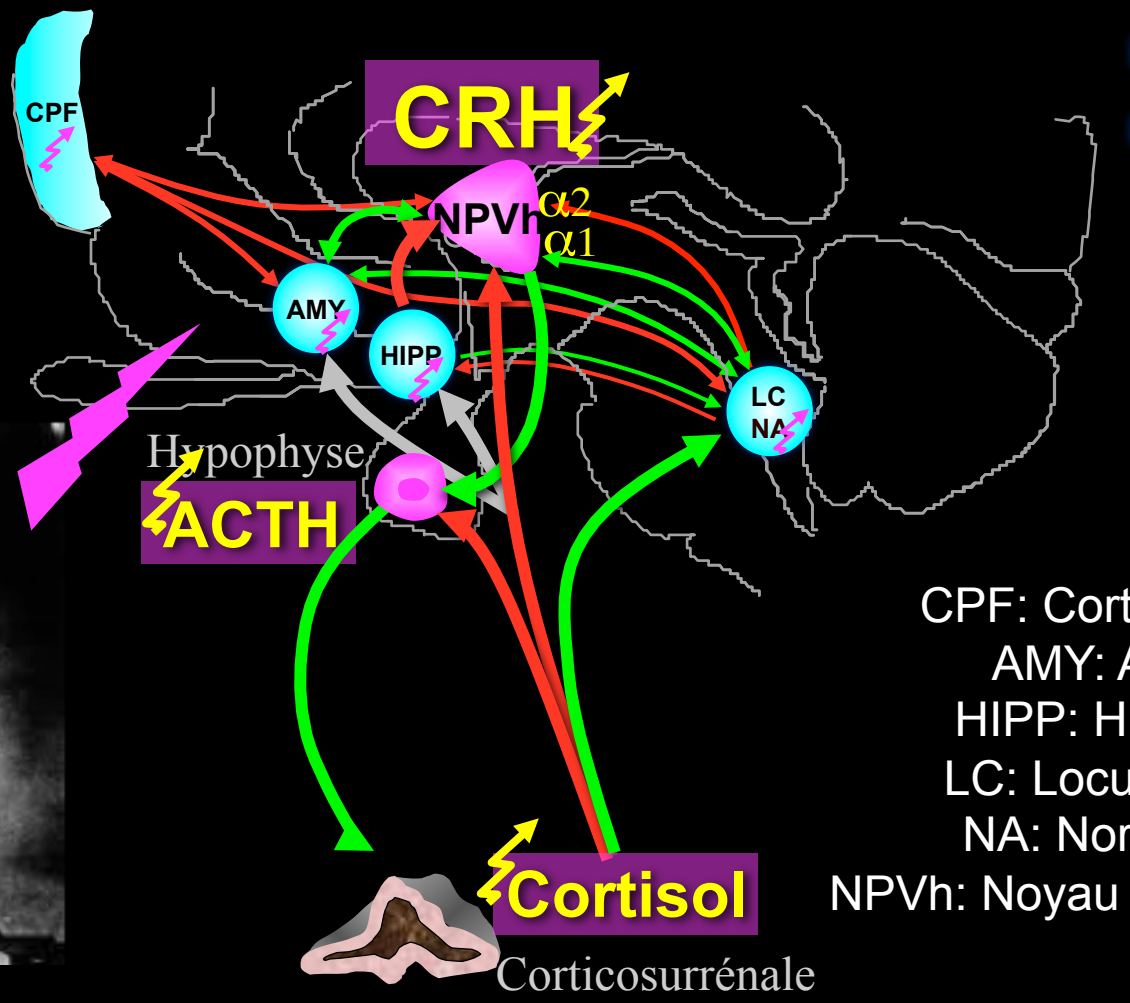
CRH: Corticotropin-releasing hormone
ACTH : hormone corticotrope

⇒ Axe de l'intégration du stress

Schéma simplifié de la biologie du stress

Duval et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2000;2:299-30

« Stresseur »



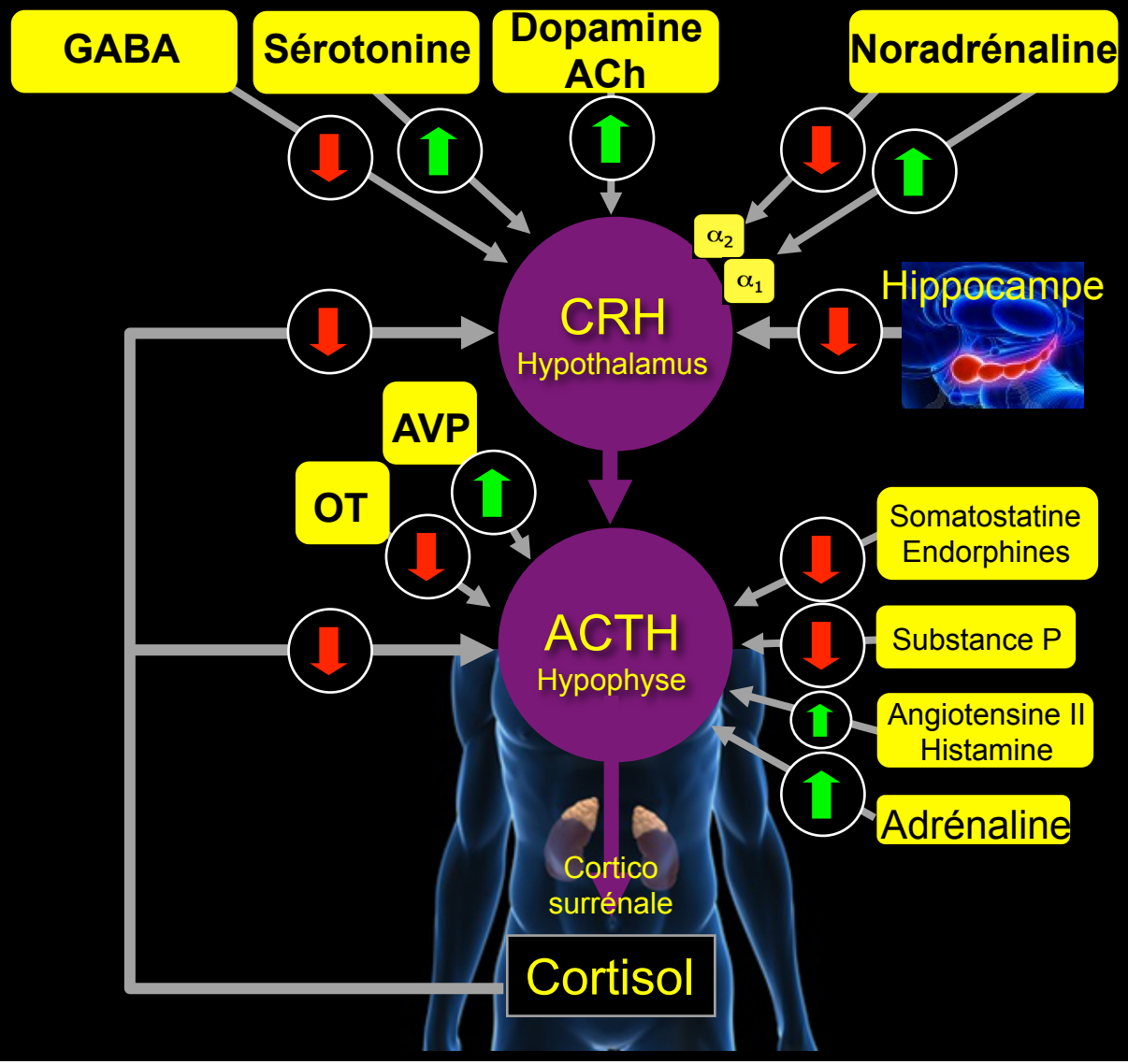
Stimulation

Inhibition

CPF: Cortex préfrontal
AMY: Amygdale
HIPP: Hippocampe
LC: Locus cœruleus
NA: Noradrénaline
NPVh: Noyau paraventriculaire

Régulation de l'axe corticotrope

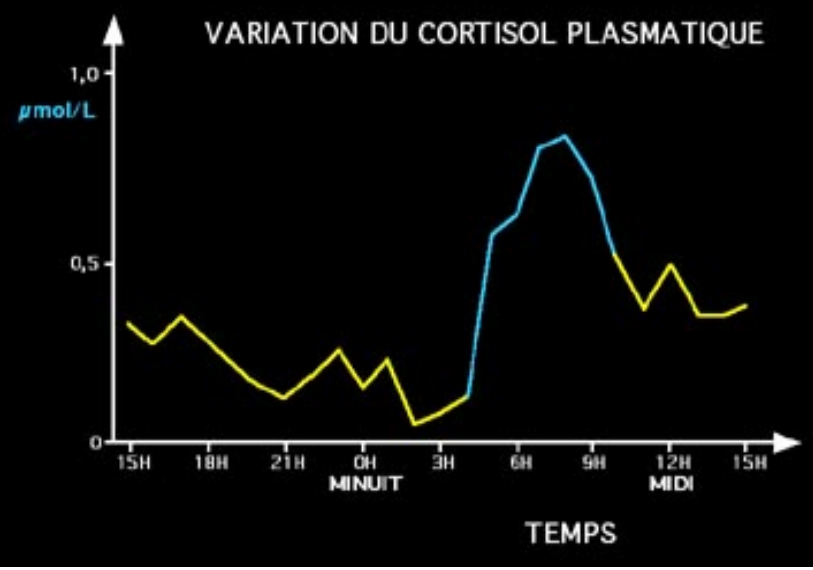
Duval F., *Encycl Med Chir.* 17-640-A10, 2003, 28p.



Inhibition

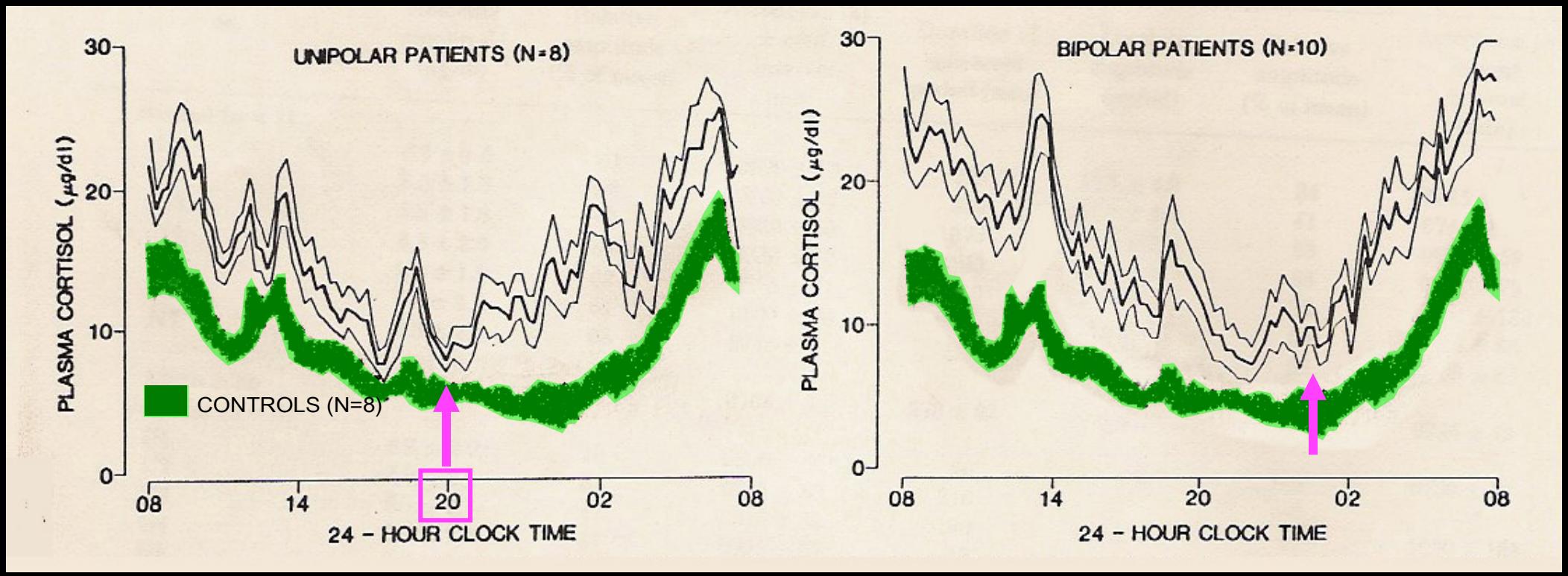
Stimulation

CRH : Corticotropin-releasing hormone
ACTH : Hormone corticotrope
AVP : Arginine-Vasopressine
OT : Ocytocine



Chronobiologie de l'axe HPA (I)

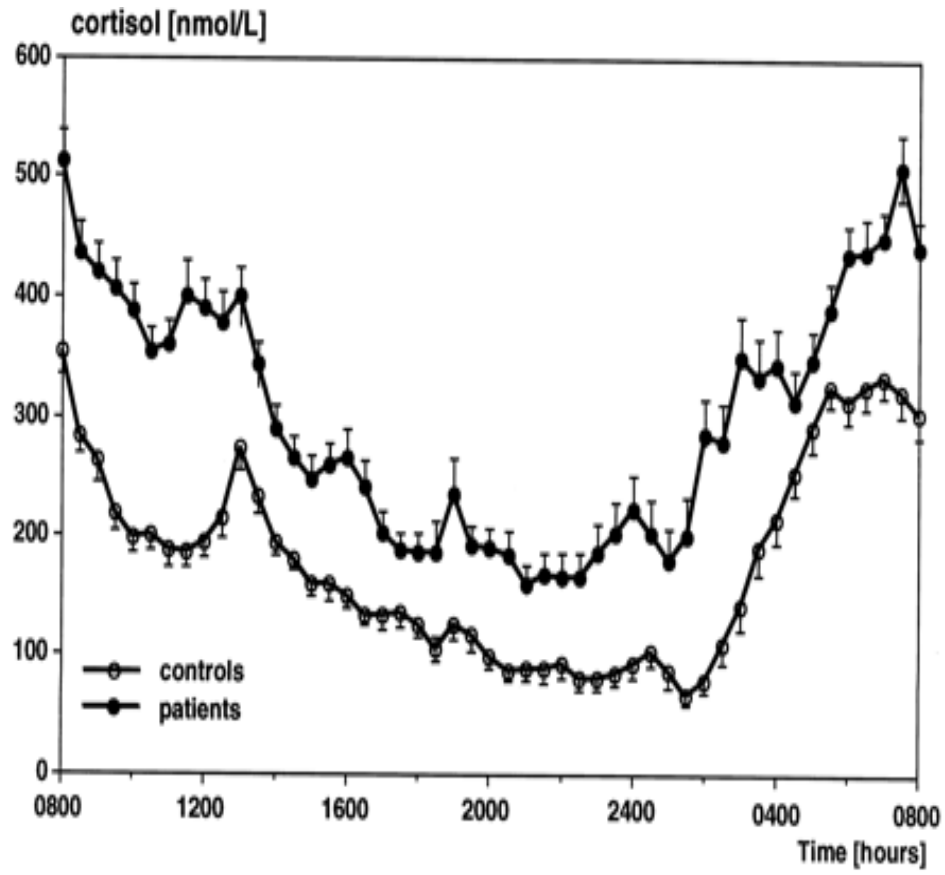
Linkowski et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 61: 429-438

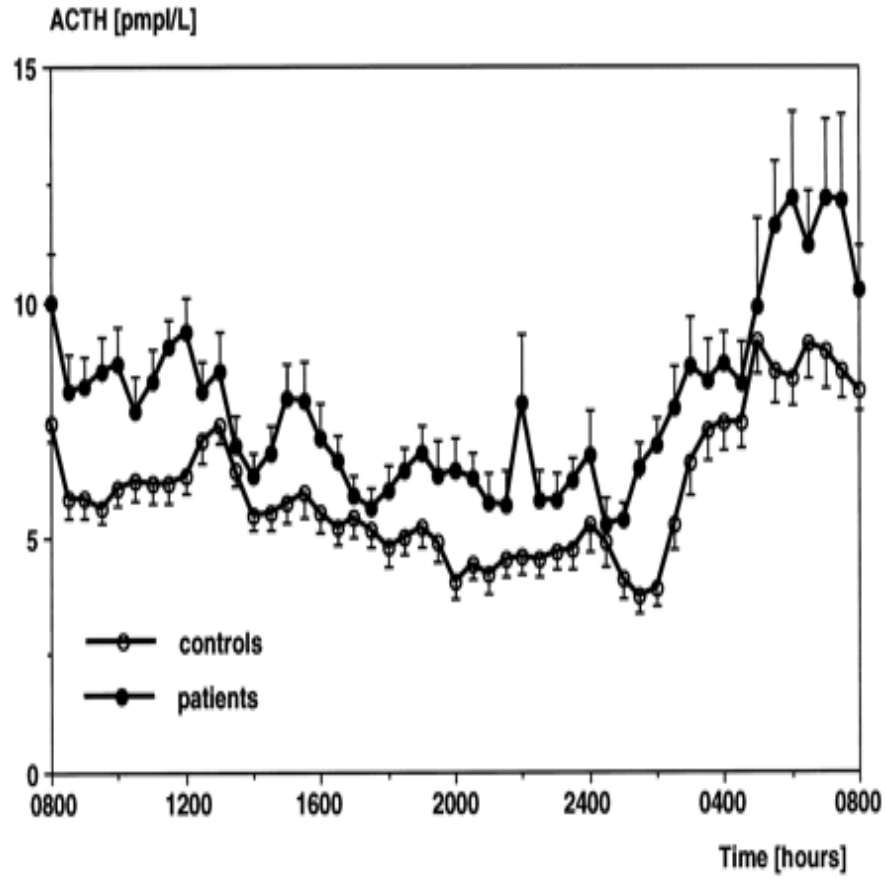


- Accroissement de la sécrétion nycthémérale de cortisol (non associée à la polarité)
- Augmentation du nombre des épisodes sécrétoires
- Avance de phase chez les unipolaires mais pas chez les bipolaires

Chronobiologie de l'axe HPA (II)

15 Déprimés sèvères 7B/8U (Hamilton Depression Scale 30.4 ± 6.7) hommes (age 22–72 ans; moyenne, 47.7 ± 14.8) vs. 22 témoins sains appariés (age 23–85 ans; moyenne, 53.1 ± 18.2).

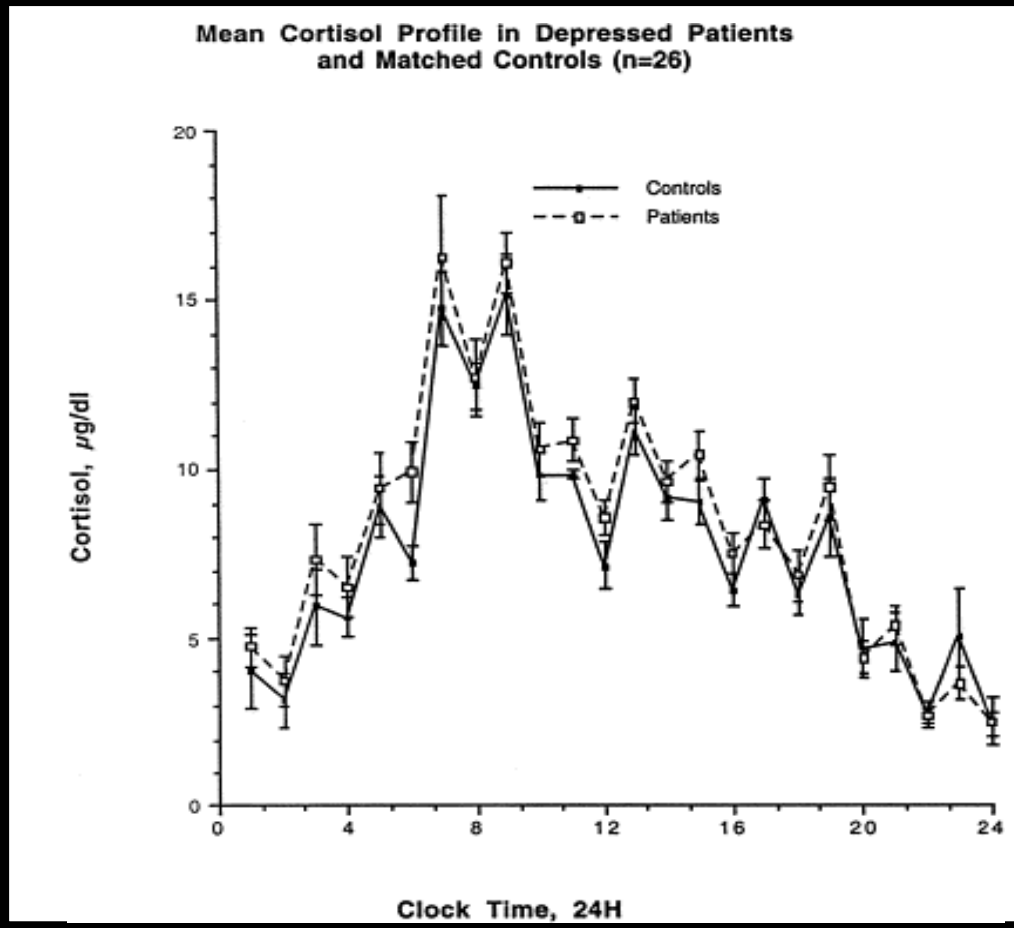


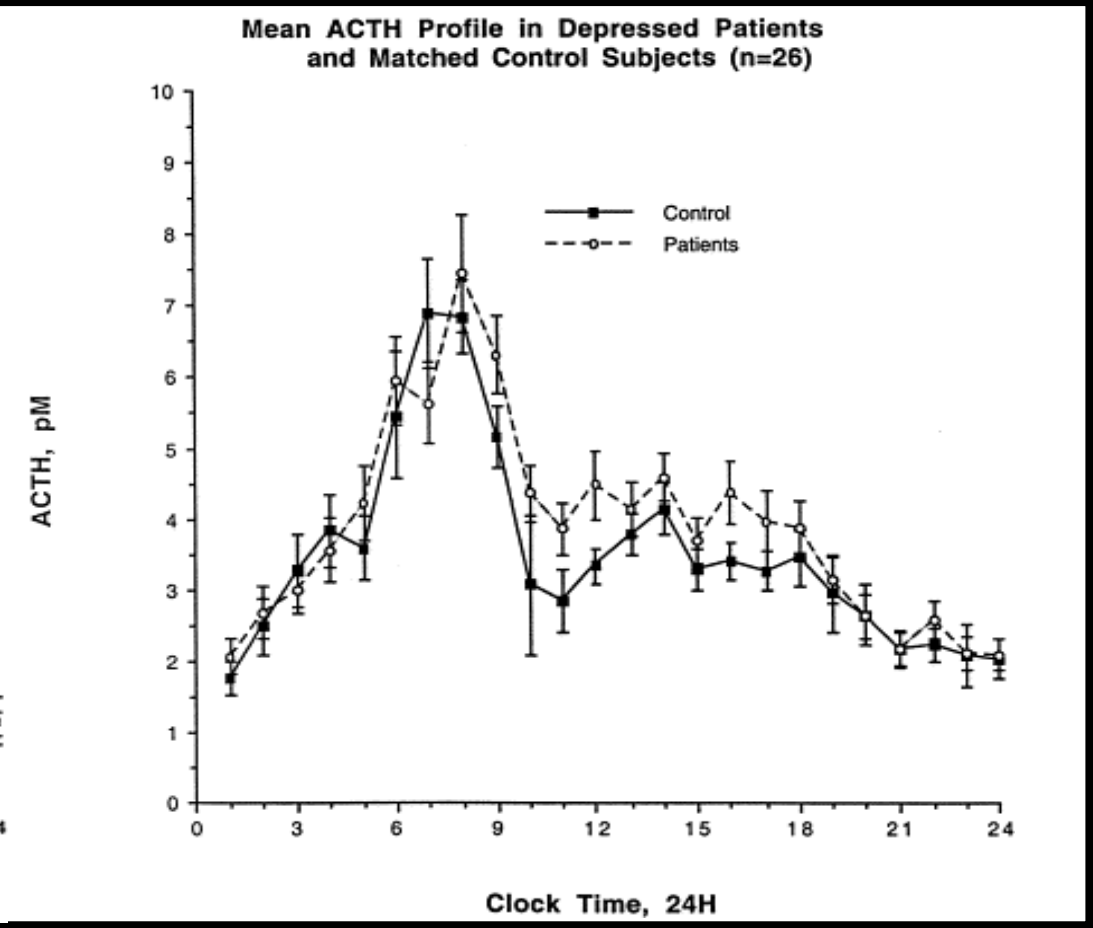


Deuschle M et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82: 234-238

Chronobiologie de l'axe HPA (III)

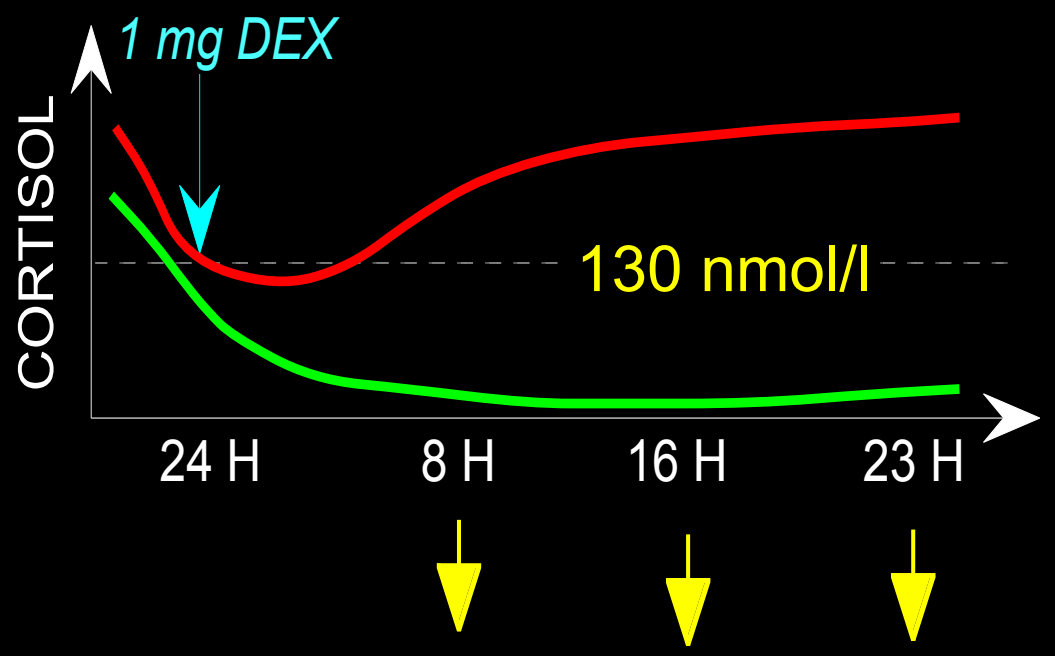
26 femmes déprimées UNIPOLAIRES (Hamilton Depression Scale 19.6 ± 5.3) (age 20-50 ans; moyenne, 29.0 ± 7.8) vs. 22 femmes témoins sains appariés (age 20-50 ans; moyenne, 29.0 ± 7.9).





Young et al. *Neuropsychopharmacology. 2001;* ***25****:267-276.*

Test à la déxaméthasone (DST)

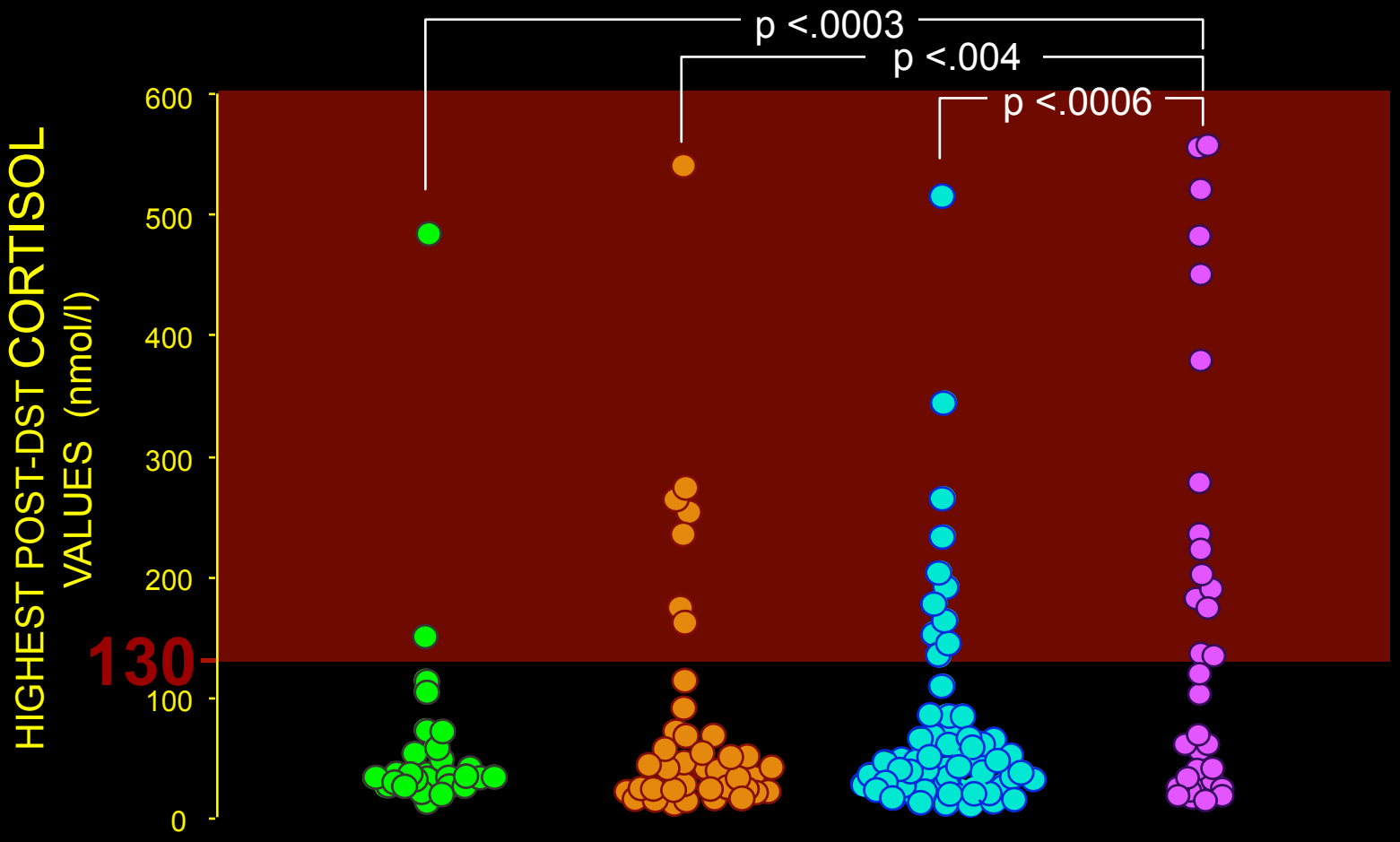


La DEX (un corticoïde de synthèse) inhibe pendant 24 h l'axe corticotrope (stimulation des récepteurs glucorcorticoïdes).

La non freination au DST reflète une hyperactivité de l'axe corticotrope

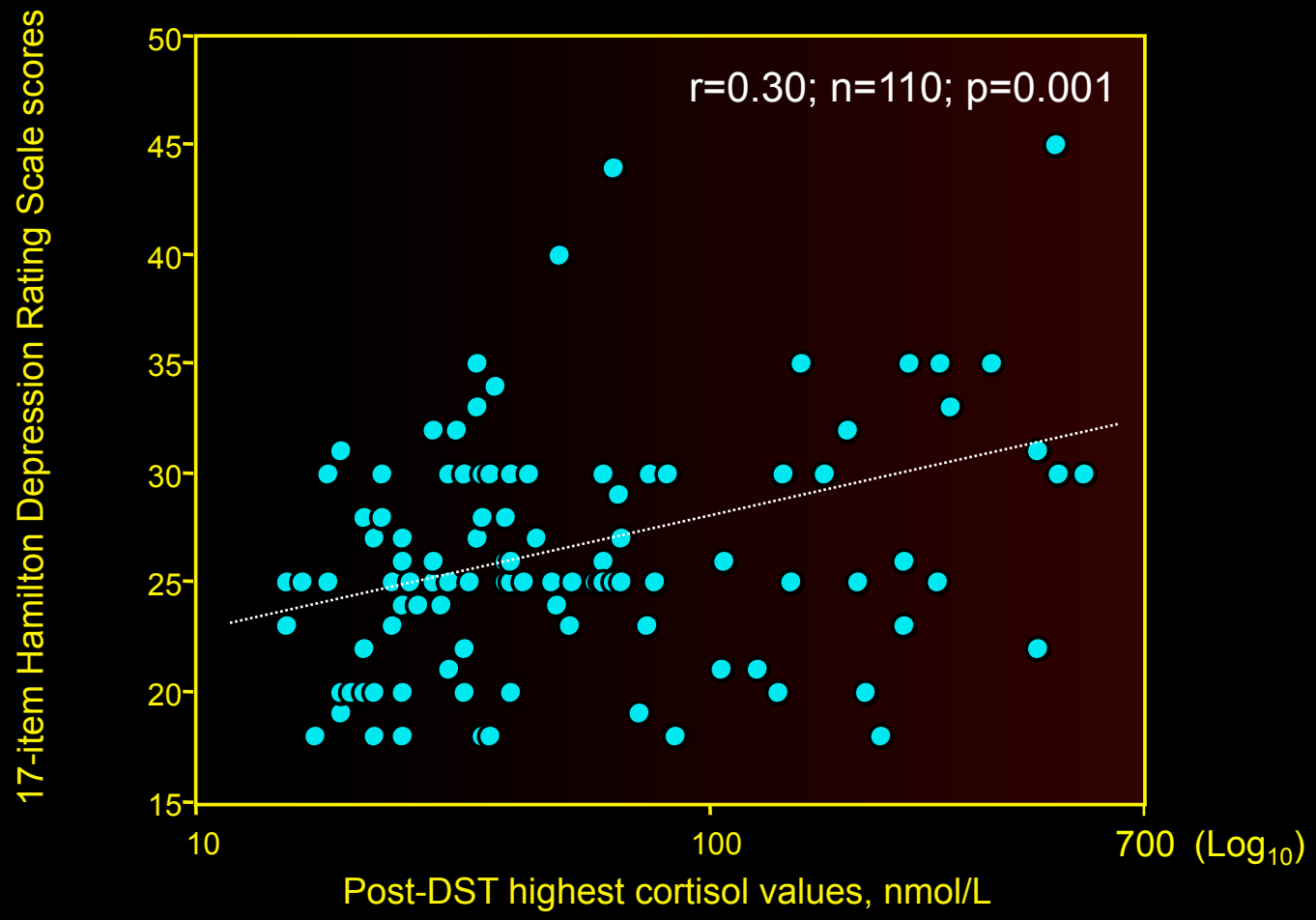
Dexamethasone suppression test (n=177)

Duval F, *Endocrinologie et Psychiatrie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003;37-640-A10, 28p



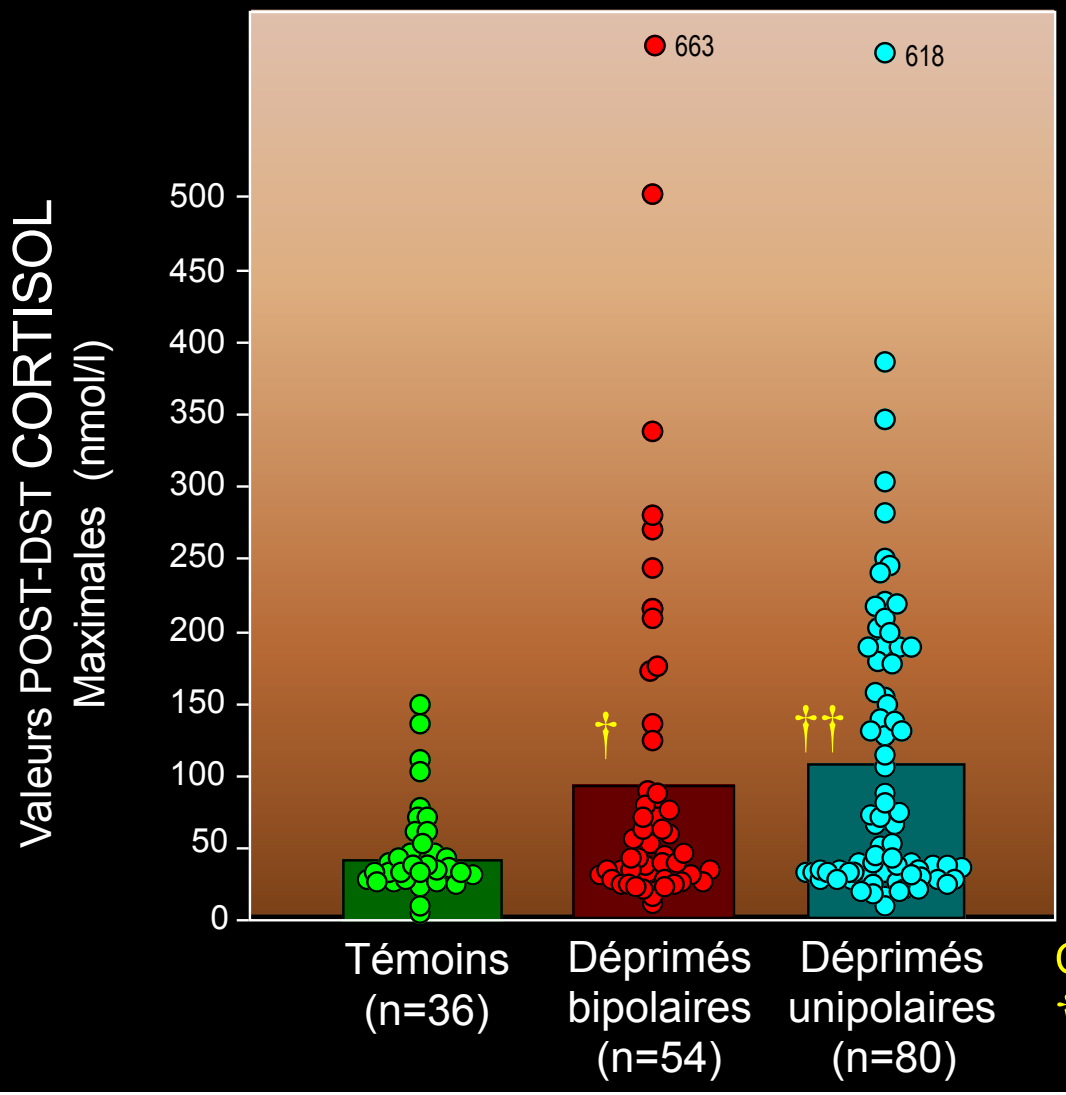
	CONTROLS	SCZs	MDEs	MDPs
Abnormal DST (%)	2/27 (7%)	7/41 (17%)	11/74 (15%)	15/35 (43%)

DST & Sevérité de la depression



DST et polarité de la dépression

Duval et al., *New Research Abstracts*, APA, 2010

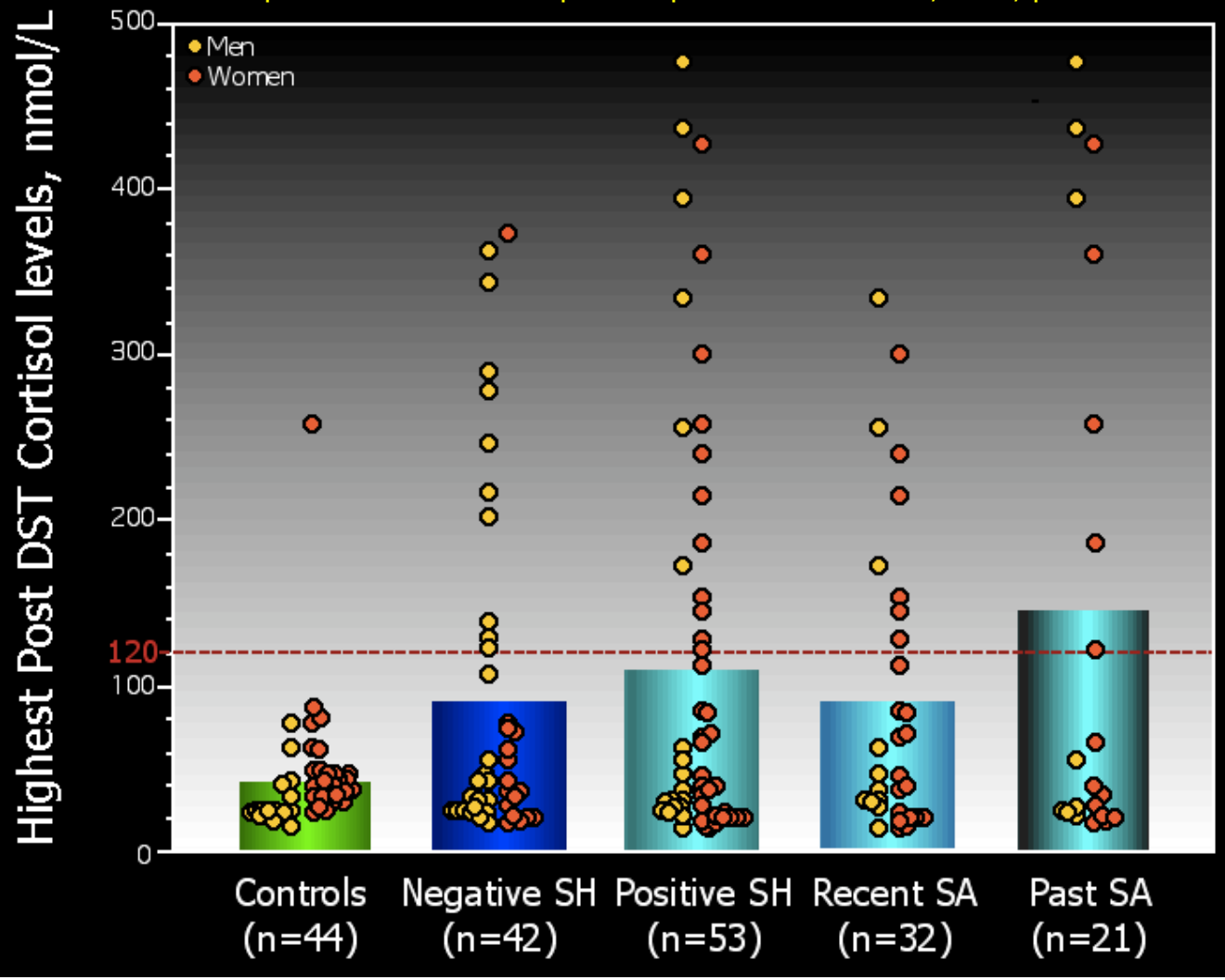


Comparaisons vs Témoins:
†: p<0.02; ††: p<0.0004

DST et suicide

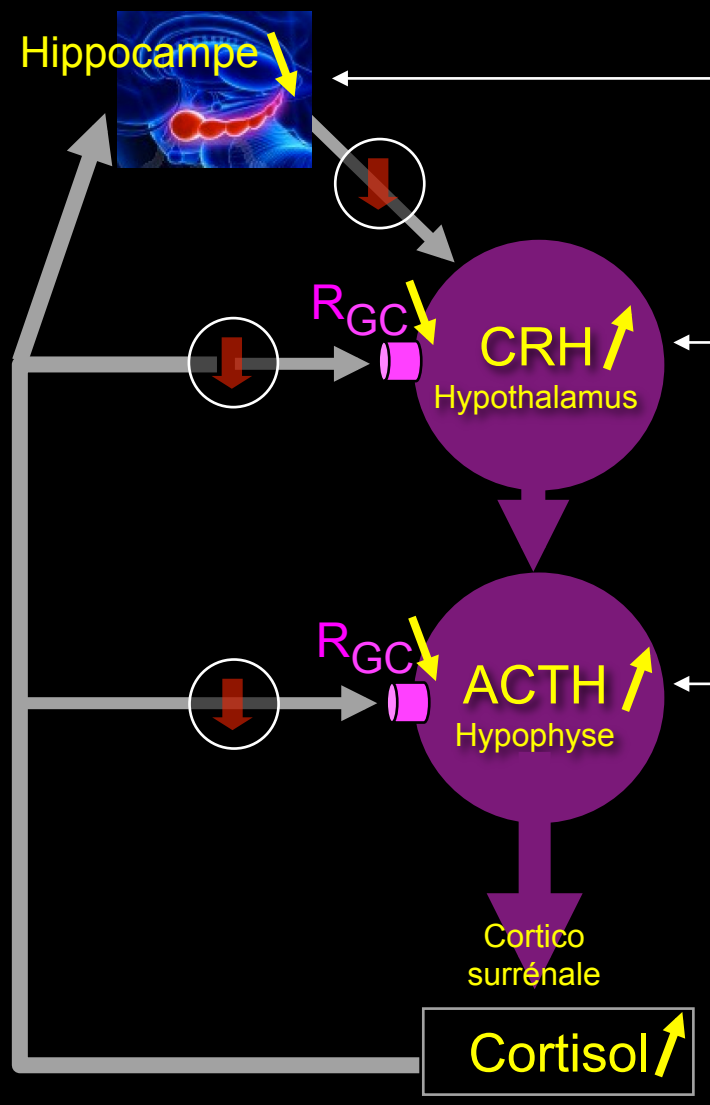
Duval et al., *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35:1045-1054

Comparison controls vs. depressed patients: Chi2=11.9, df=1; p<0.0005



SH: Suicide history
SA: Suicide attempt

Physiopathologie de l'hypercortisolémie



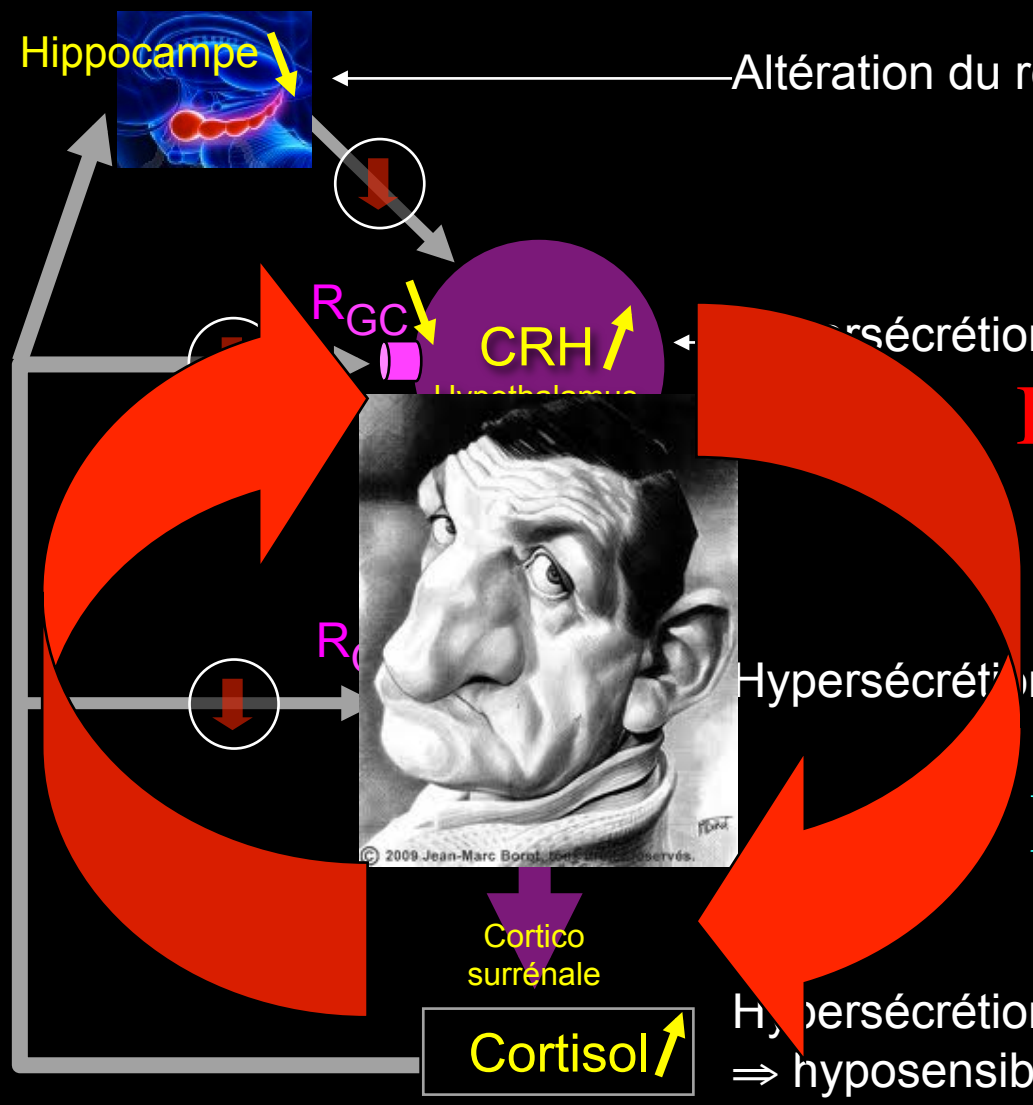
Altération du rétrocontrôle négatif de l'hippocampe

Hypersécrétion de CRH

Hypersécrétion d'ACTH

Hypersécrétion de cortisol
⇒ hyposensibilité des récepteurs glucocorticoïdes (R_{GC})

Physiopathologie de l'hypercortisolémie



Altération du rétrocontrôle négatif de l'hippocampe

rsécrétion de CRH

Emballement de l'axe HPA

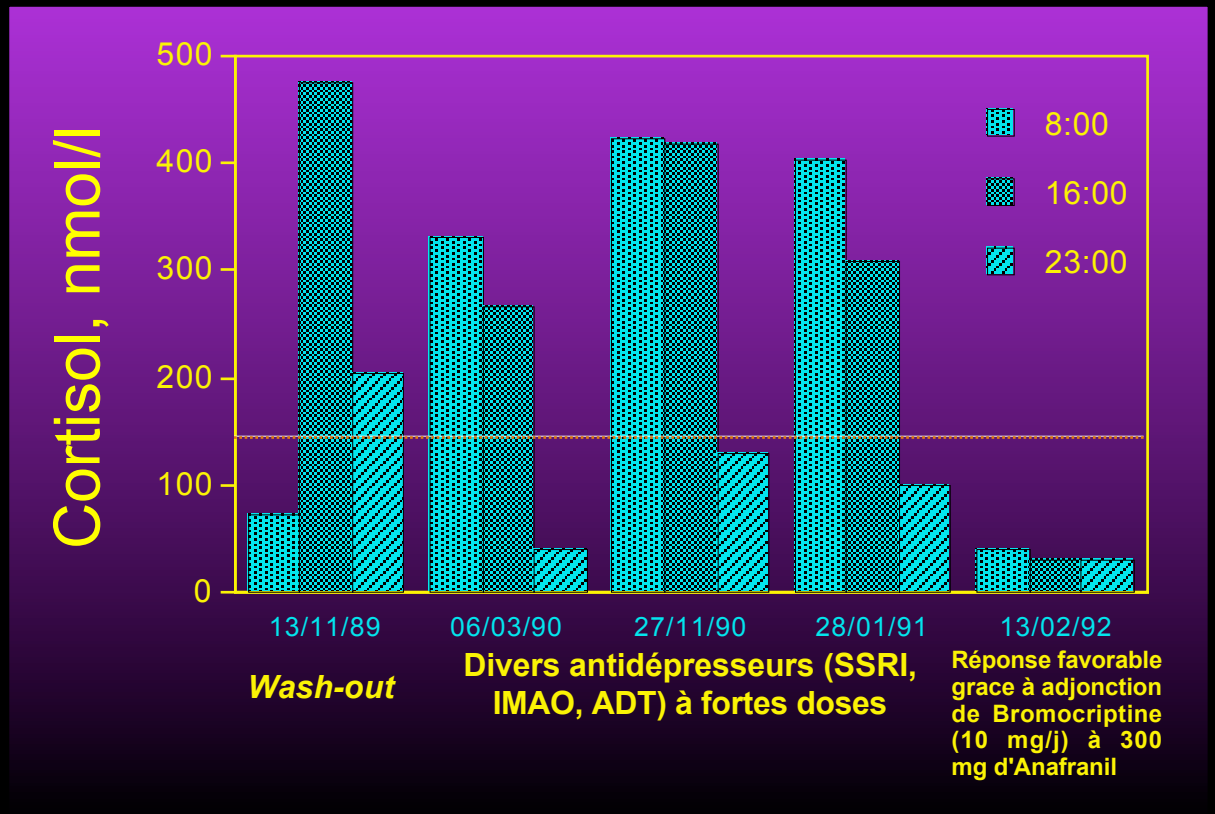
Hypersécrétion d'ACTH

Mauvaise réponse aux AD

Hypersécrétion de cortisol
⇒ hyposensibilité des récepteurs glucocorticoïdes (R_{GC})

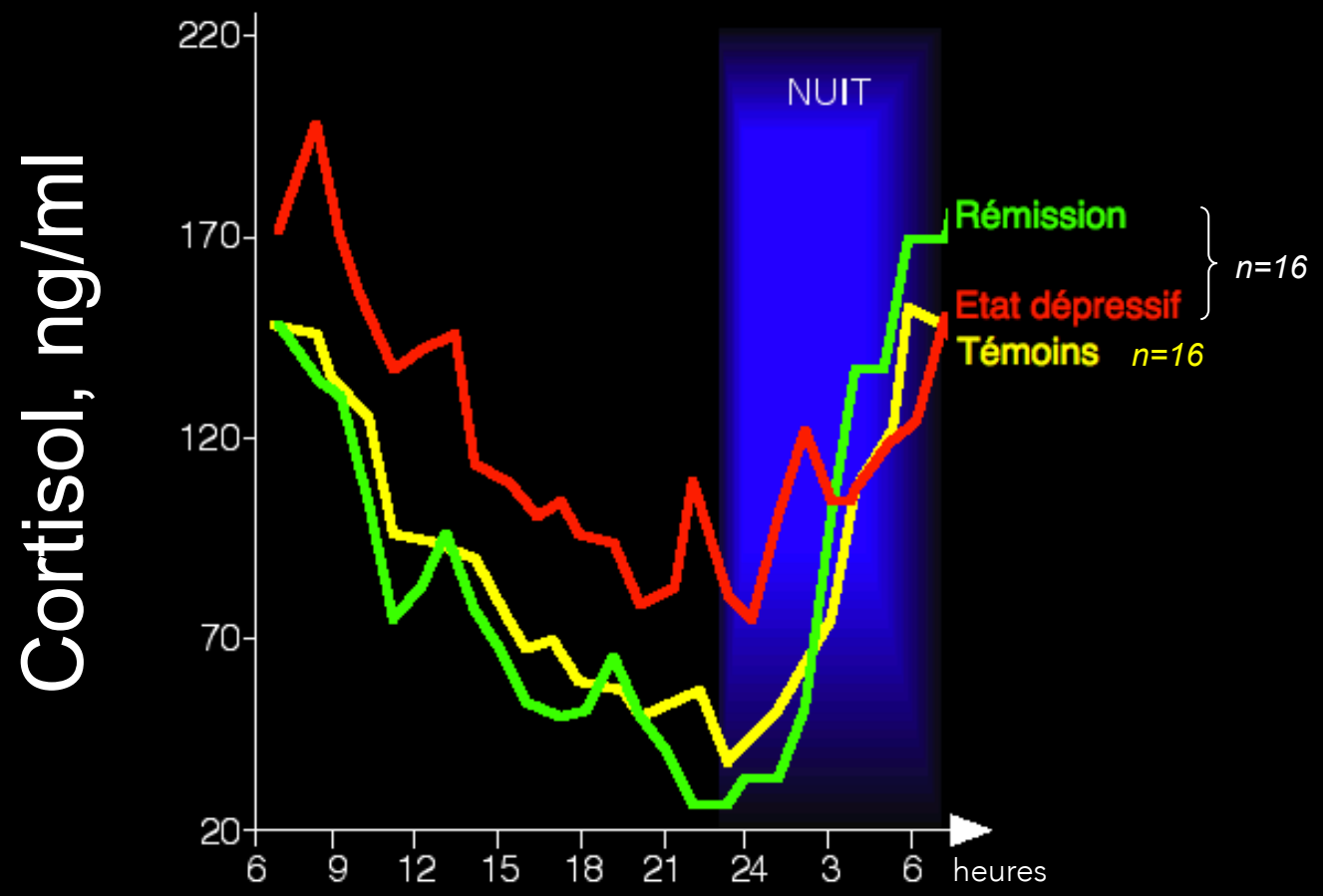
Evolution du DST en fonction de la clinique

MAG Marie-R: 54 ans. Dépression mélancolique
Résistante aux traitements antidépresseurs

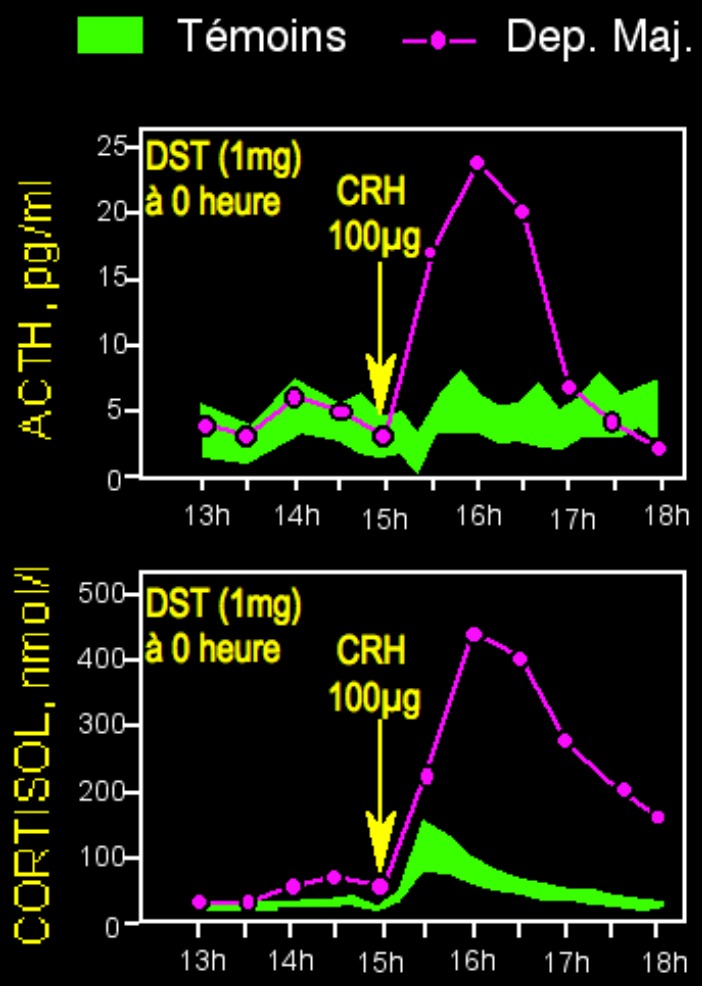


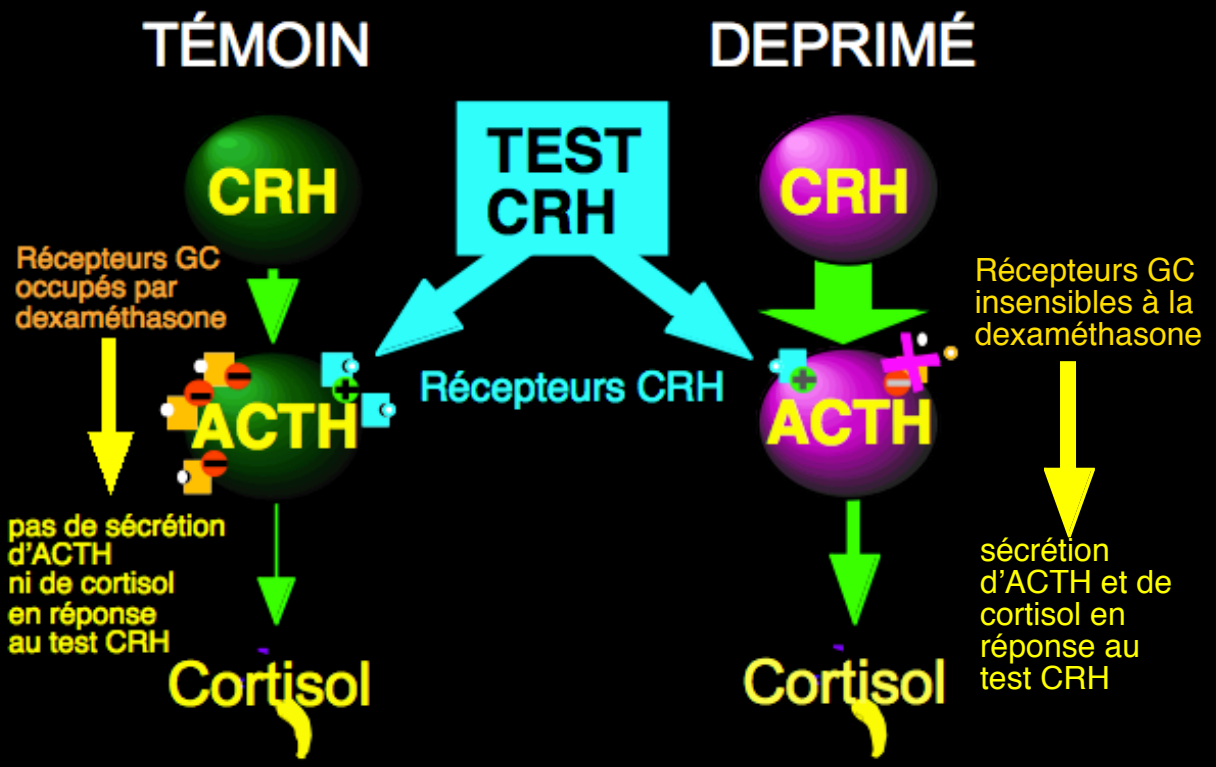
Altération du rythme circadien de cortisol : « marqueur d'état »

Souêtre et al., Psychiatry Res, 1989;28:263-278



Test à la Dex/CRH

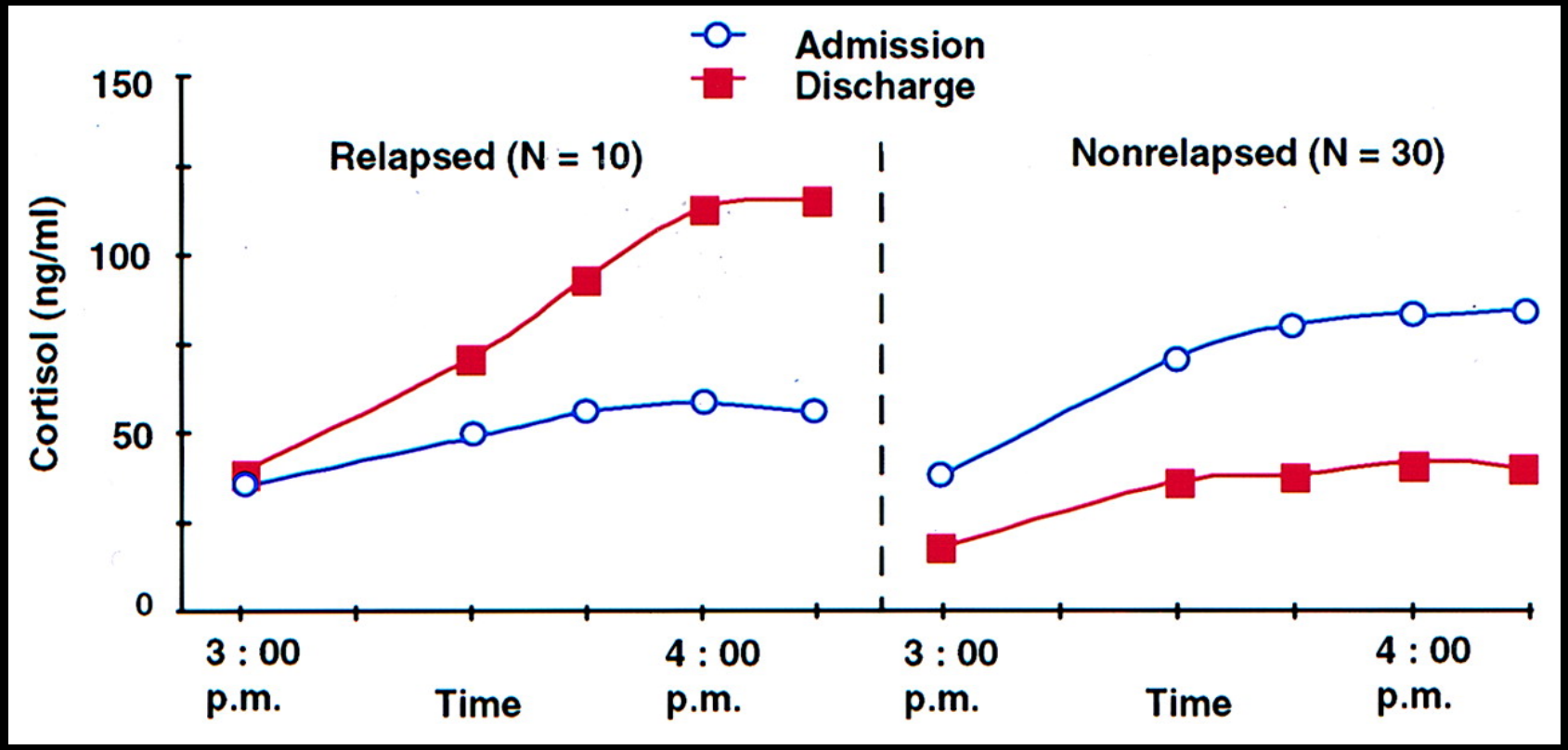




Test DST/CRH

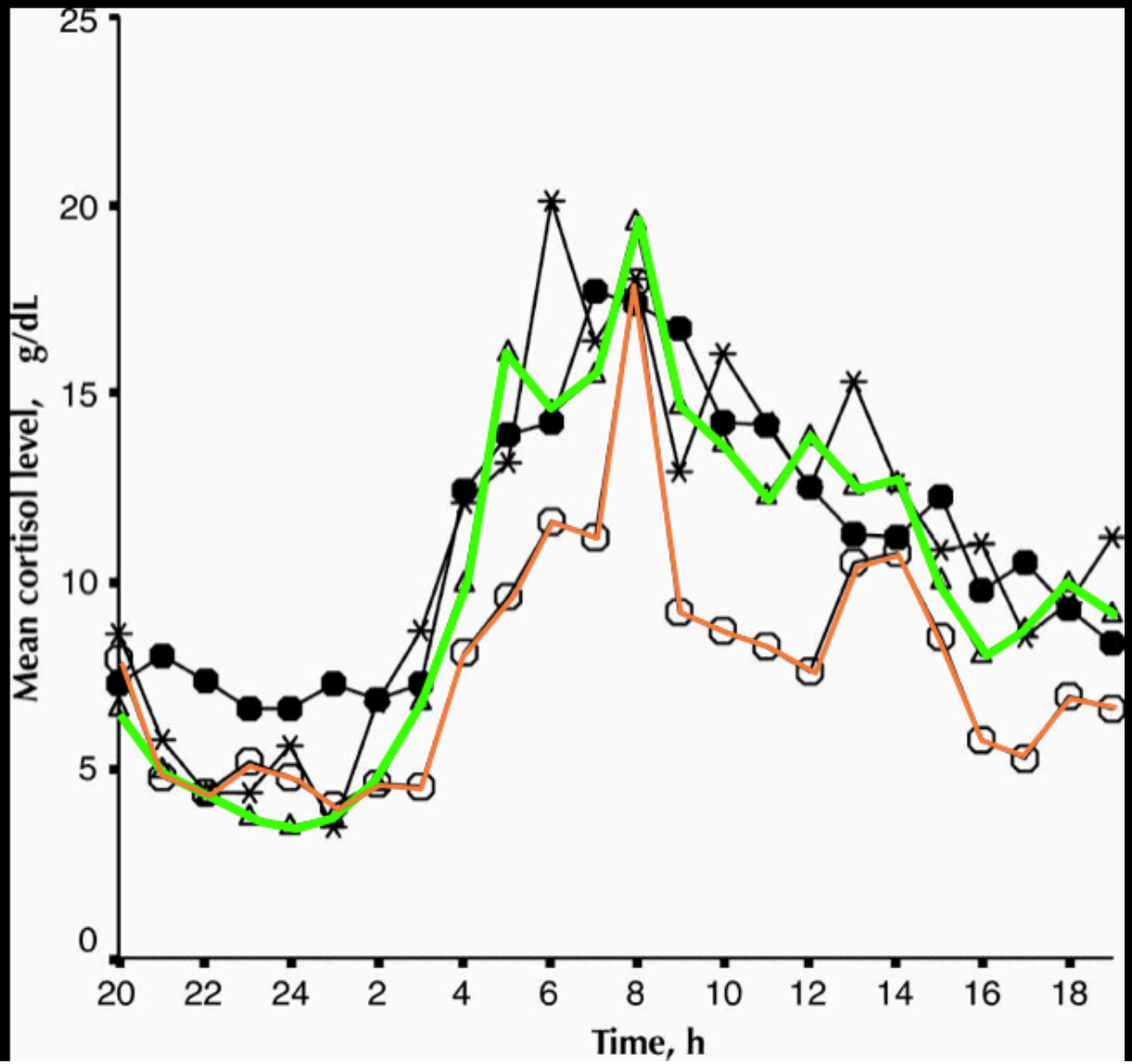
Zobel et al, Am J Psychiatry. 1999;156:949-951

Dex : 1,5 mg p.o. (à 23 h) puis le lendemain administration de CRH : 100 µg i.v. (à 15 h)



⇒ valeur prédictive (rechute si non normalisation)

Cortisolémies de 24h et bipolarité



Cervantes et al. J Psychiatry Neurosci. 2001;26:411-416.

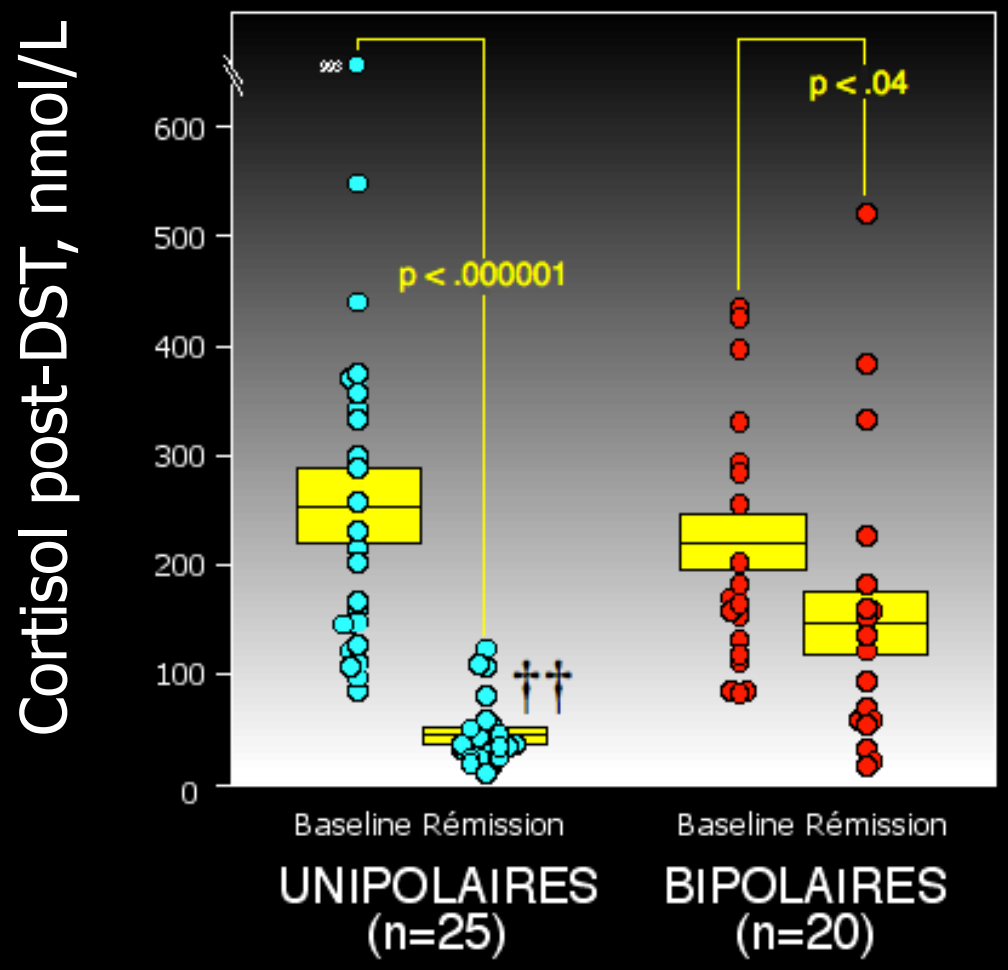
Témoins (cercles ouverts) n= 5
BP déprimés (cercles noirs) n =5
BP hypomanes (astérisques) n=5
BP euthymiques (triangles) n=8

Valeurs +hautes chez BP vs témoins
Pas de modification acrophase

=> marqueur de trait

DST et rémission

Duval et al., Biol Psychiatry 2010;67, P-780

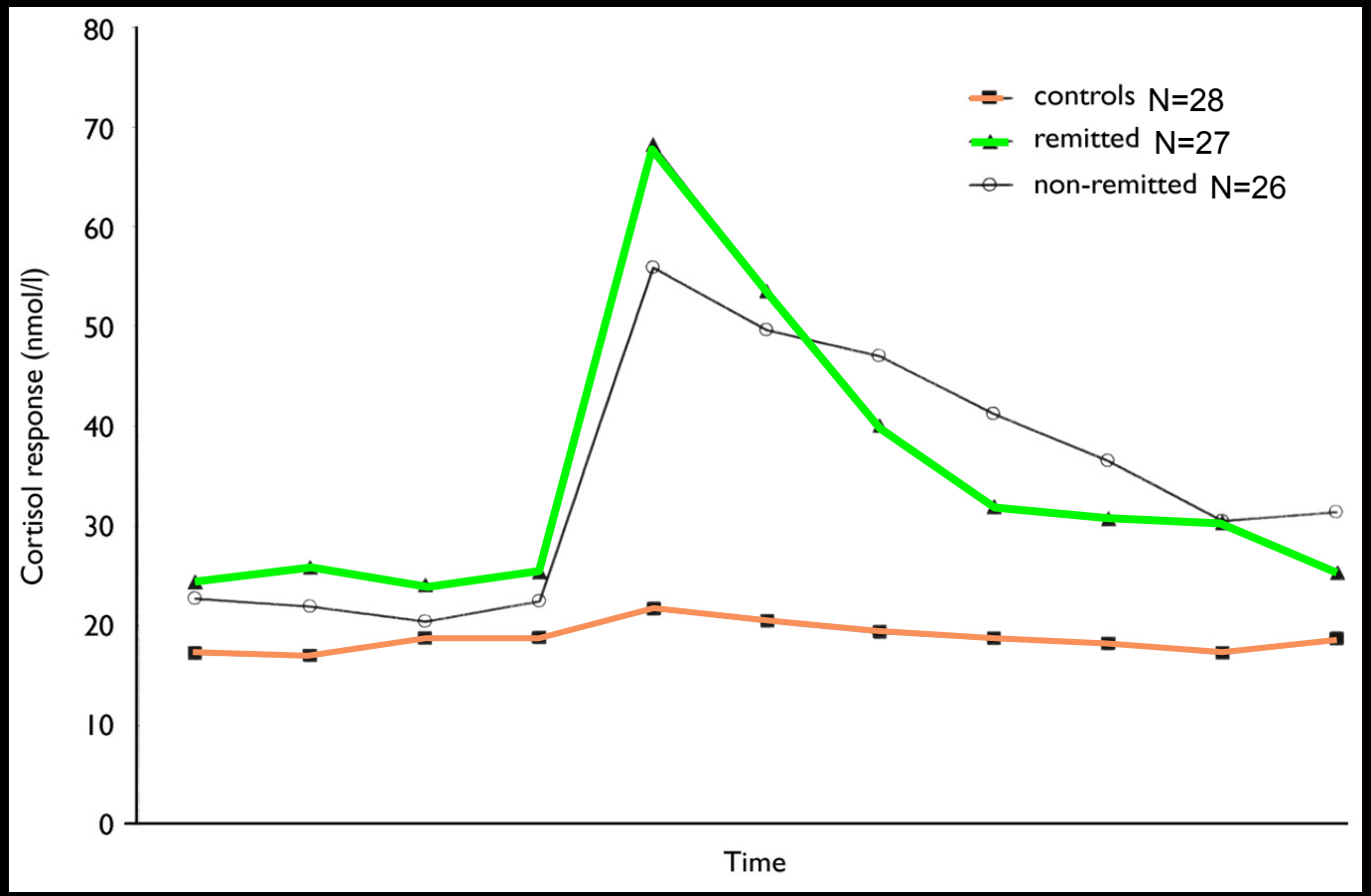


††: Comparaison Unipolaires vs. Bipolaires, p < .0005

Test Dex/CRH et troubles bipolaires

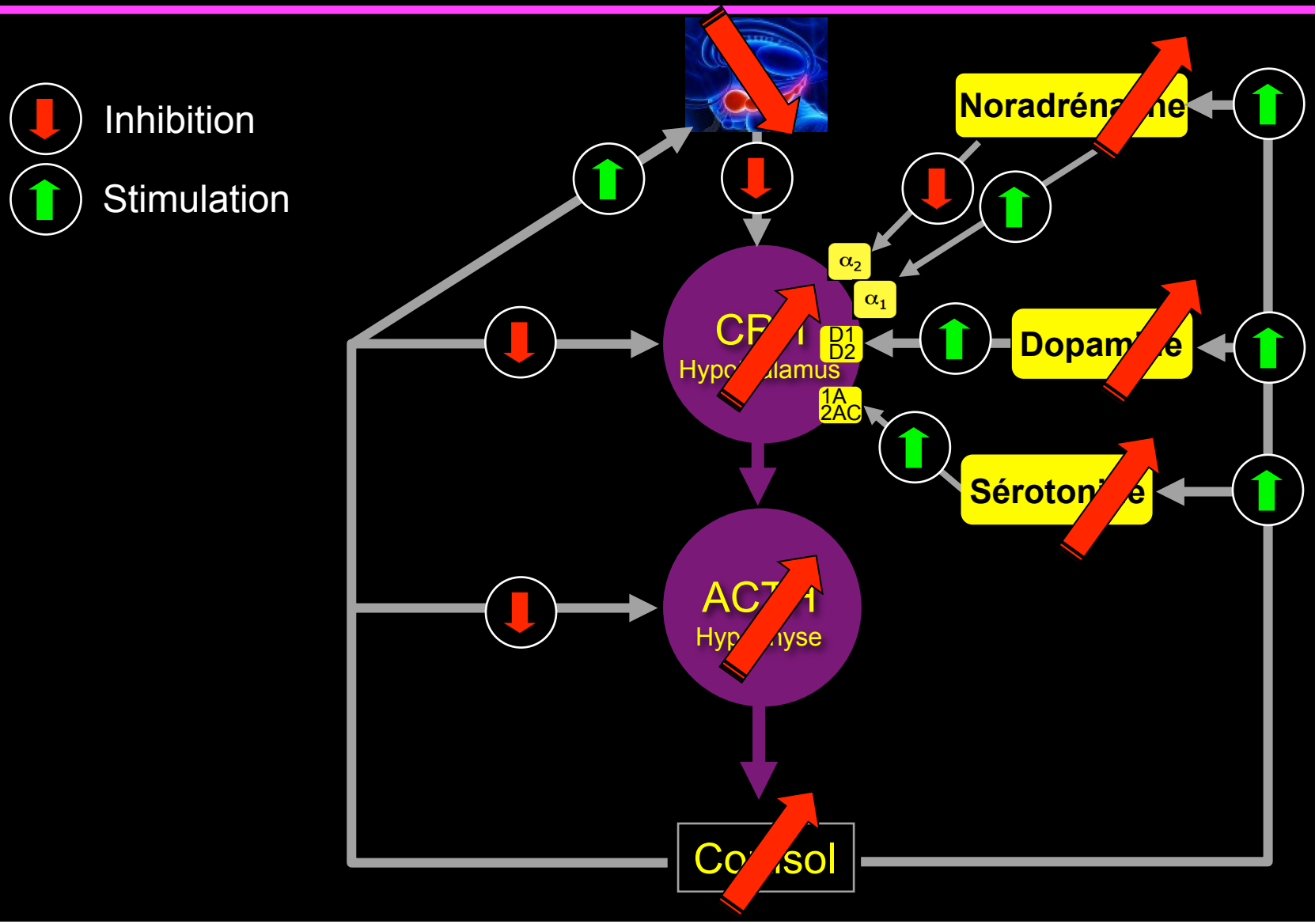
Dex : 1,5 mg p.o. (à 23 h) ; CRH : 100 µg i.v. (à 15 h)

*Watson et al, Br J Psychiatry. 2004; **184**:496-502.*



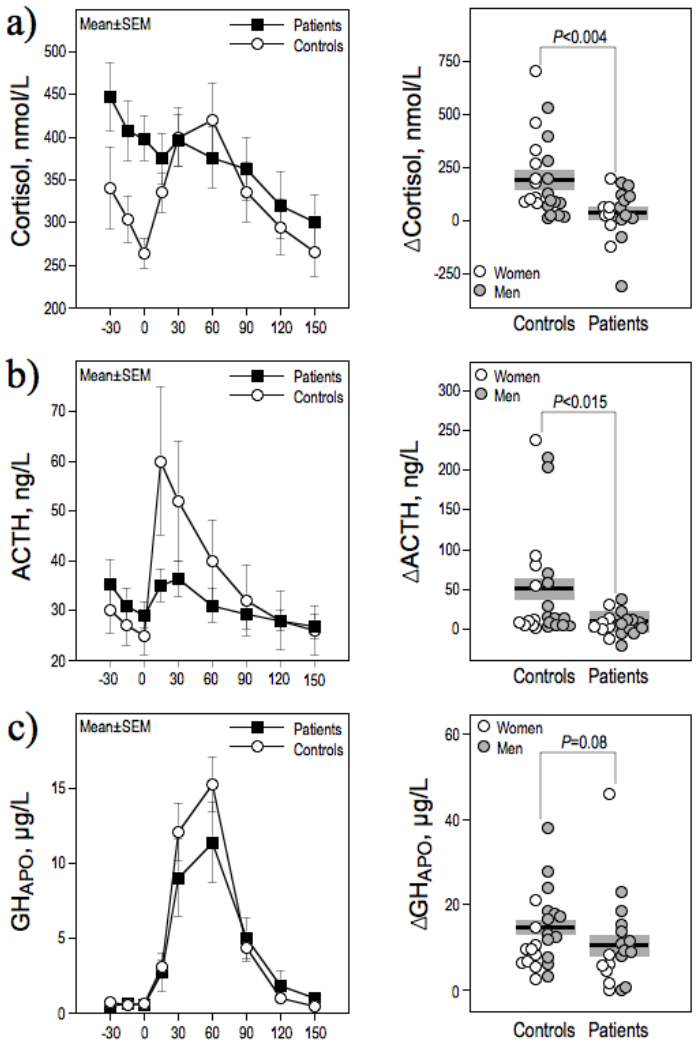
⇒ possible “marqueur de vulnérabilité” (ou de trait) chez les patients bipolaires

Axe corticotrope et monoamines



Effets de l'hypercortisolémie chronique sur DA

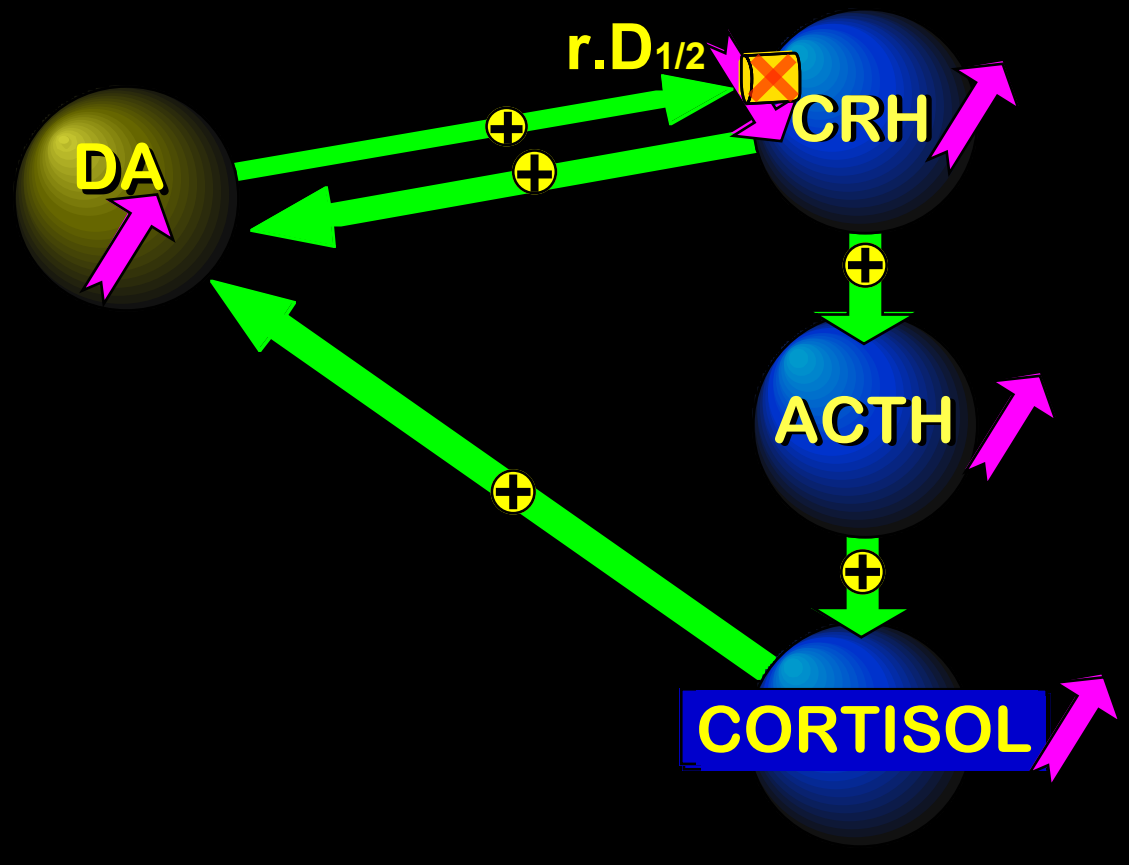
Test à l'Apomorphine



Duval et al, *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:876-888

=> Dysrégulation Dopaminergique

⇔ Dépression psychotique



Synthèse: Axe HPA et dépression

- Intérêt clinique :

- dysrégulation (chronobiologique) corrélée à l'intensité de la dépression *(mélancolie/endogène-caractéristiques psychotiques)*

⇒ marqueur "d'état" pour les patients unipolaires

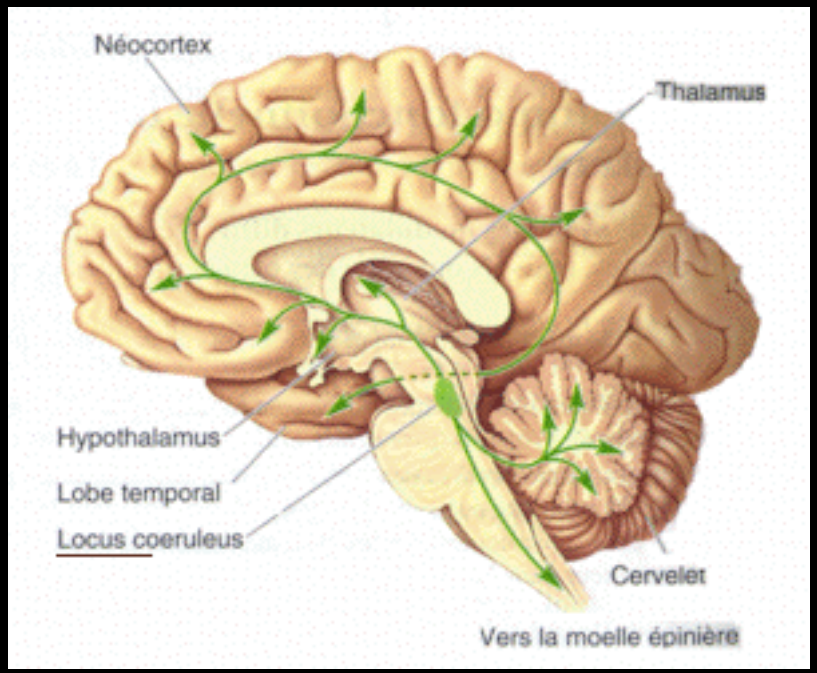
⇒ marqueur "de trait" pour les patients bipolaires

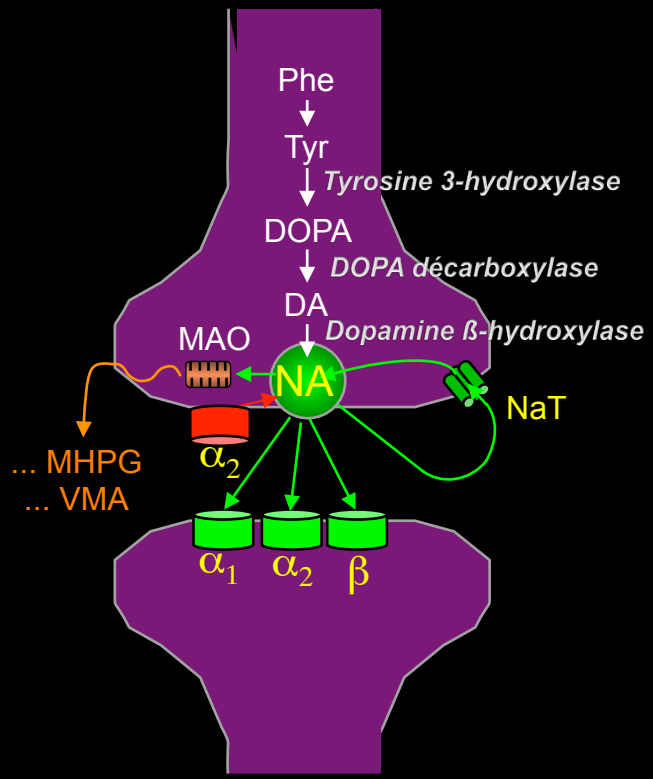
- Intérêt thérapeutique :

- l'hypercortisolémie et la non-freination du DST (ou du test Dex/CRH)
  - augure d'une moins bonne réponse ultérieure aux AD
  - se normalise chez les patients "répondeurs" au traitement AD *(chez les patients unipolaires)*
- absence de normalisation augure d'une rechute.

⇒ *intérêt des traitements "anticortisol"/"anti-CRH"*

Noradrénaline



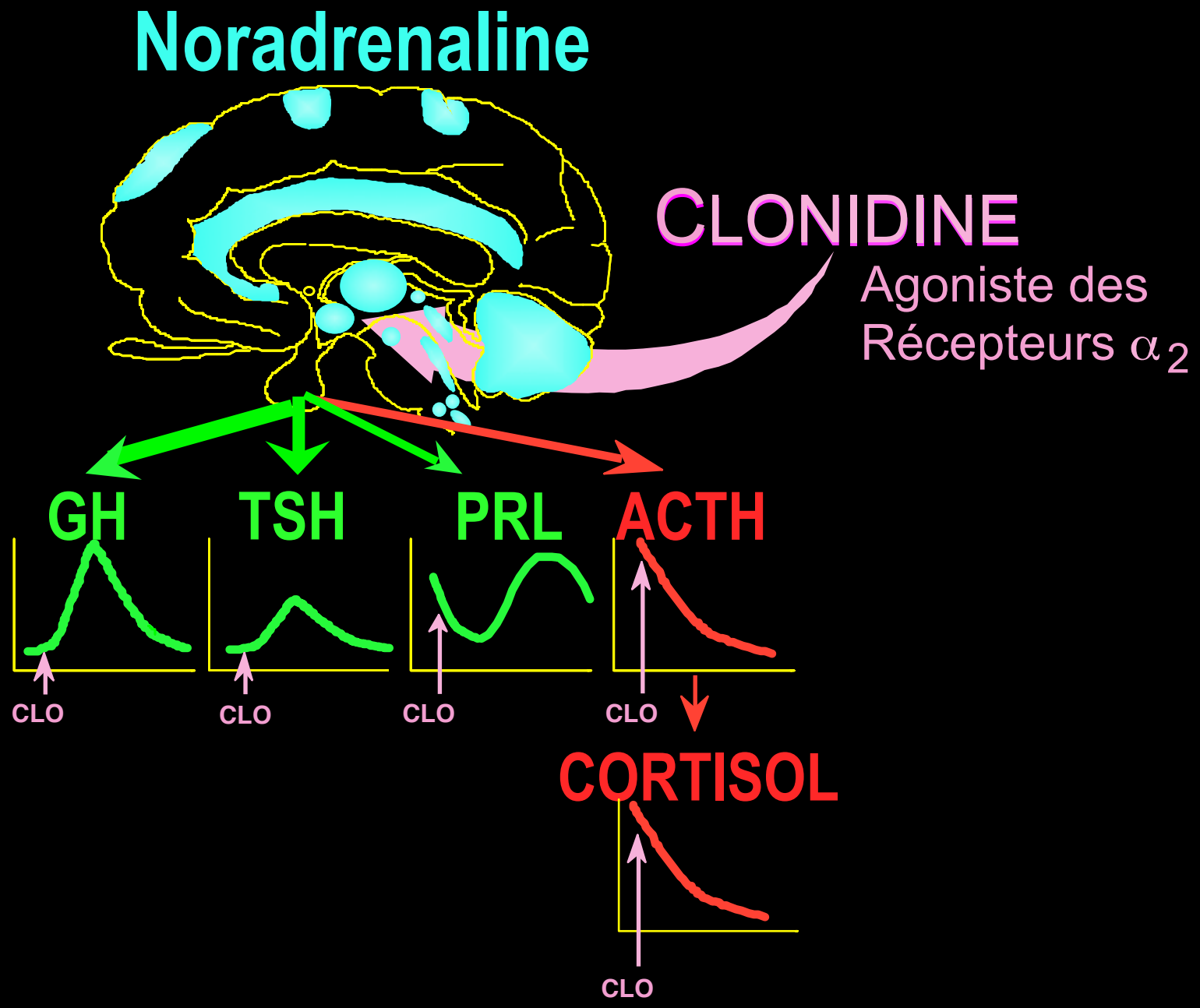


Noradrénaline et troubles dépressifs

- Études statiques
  - MHPG urinaire: ↘ en phase dépressive; ↗ en phase maniaque
  - MHPG plasmatique : ↘ en phase dépressive BIP I < UNI
    ↗ en phase maniaque vs. dépressive
  - MHPG dans le LCR : résultats contradictoires

- Etudes dynamiques
  - Anomalie au test à la Clonidine : réponse de GH émoussée

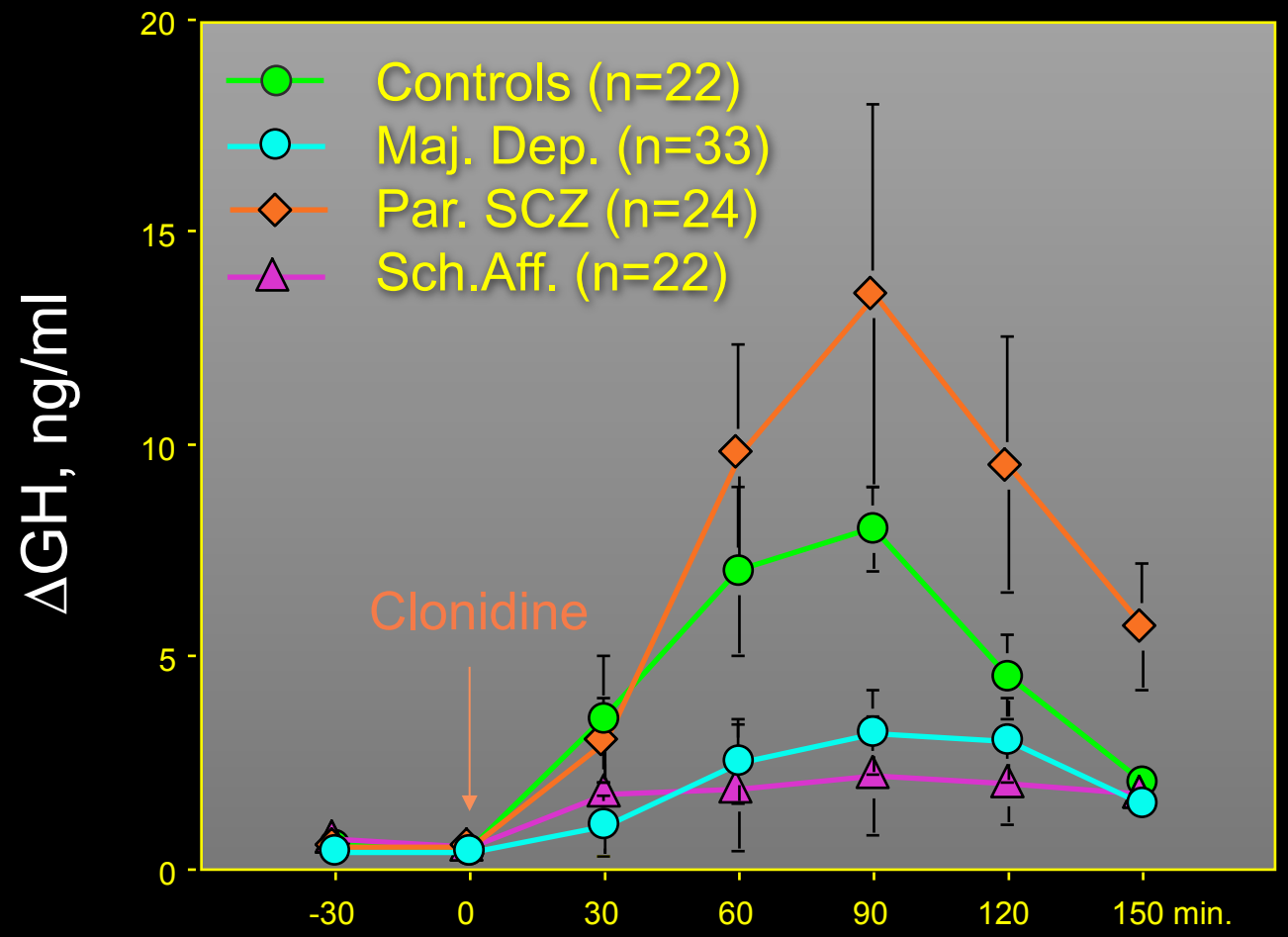
  ⇒ marqueur de « trait dépressif »
  (présent pendant et hors de l'épisode thymique)



GH: Growth Hormone; *TSH*: Thyroid-Stimulating Hormone; *PRL*: Prolactin; *ACTH*: Adrenocorticotropic Hormone

Réponse de GH à la clonidine en psychiatrie

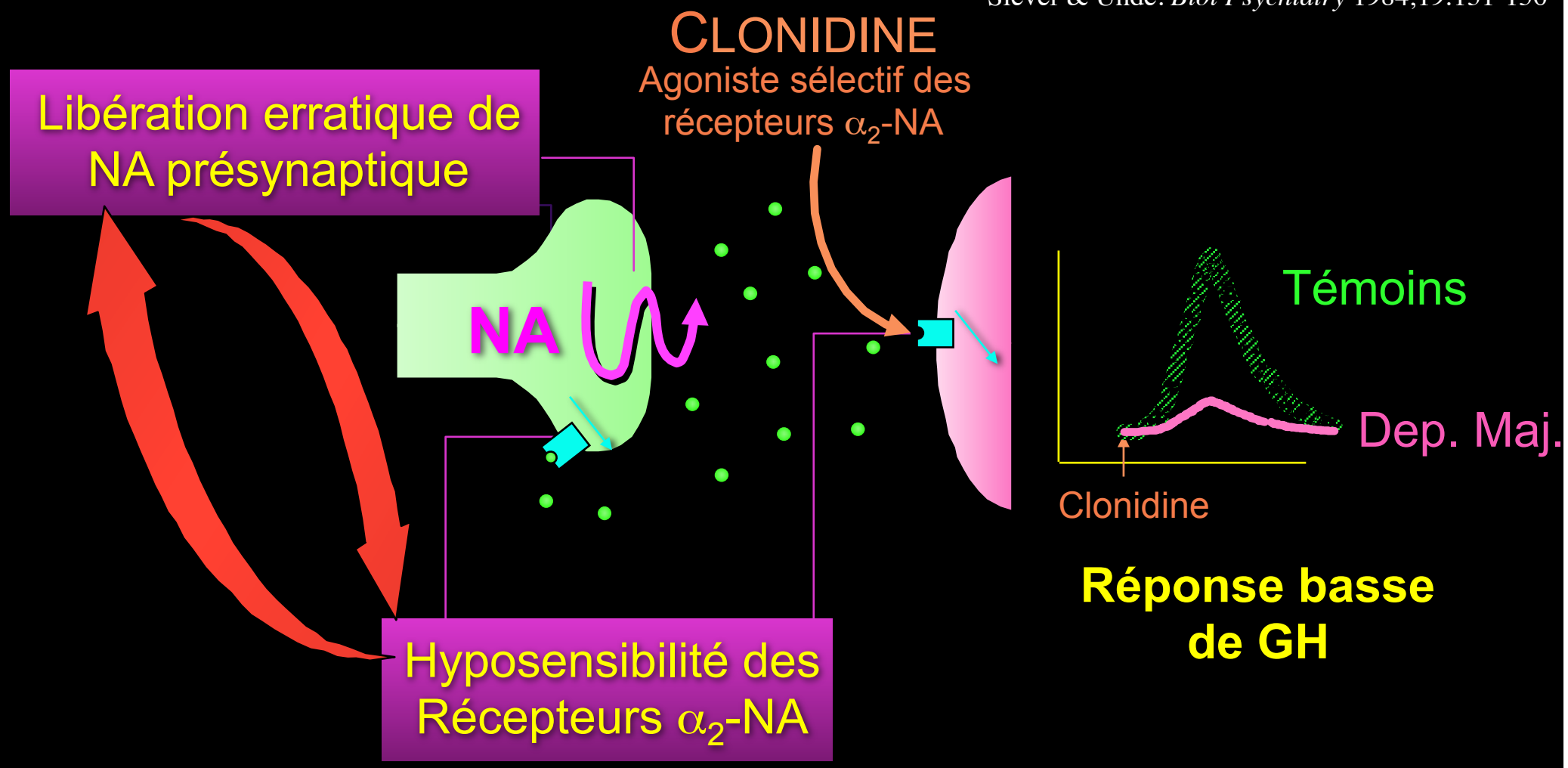
Duval et al, *New Prospects in Psychiatry.*1992; pp 192-205.



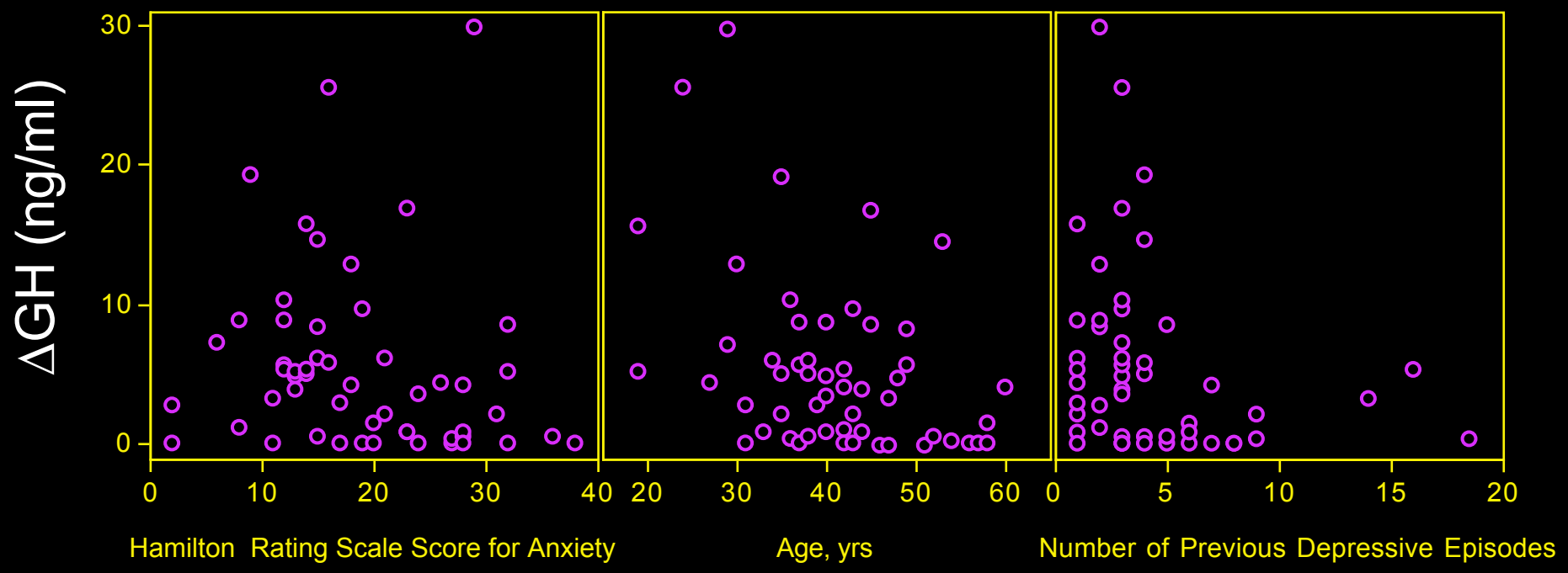
Clonidine : 5µg/kg PO - Tous les patients étaient hospitalisés et sevrés > 2 semaines

Dysrégulation noradrénergique de la dépression

Siever & Uhde. *Biol Psychiatry* 1984;19:131-156



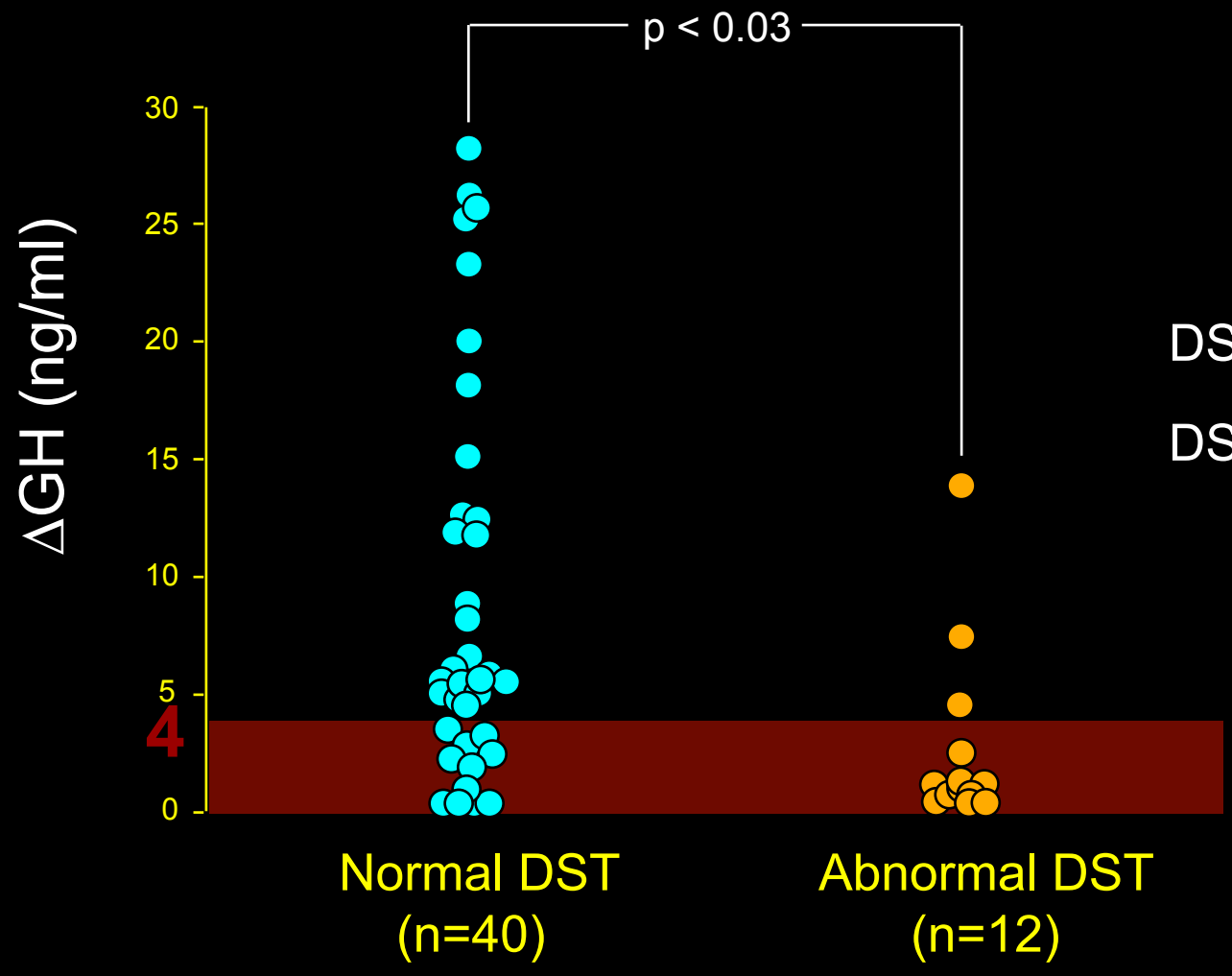
ΔGH_{CLO} levels & clinical characteristics in 53 MDEs



ρ=-0.39, p=0.005 ρ=-0.39, p=0.005 ρ=-0.35, p=0.01

Réponse de GH_{CLO} et DST dans la dépression

Mokrani, Duval, Crocq et al., Psychoneuroendocrinology 1997;22: S63-S68



CLONIDINE TEST

	ΔGH ↘	ΔGH_N
DST AN	9	3
DST N	14	26

Chez 60% des patients ayant une dysrégulation NA, il n'y a pas d'hypercortisolémie

Réponse au traitement antidépresseur : Prédictivité du test à la clonidine

Corrêa, Duval, Mokrani et al, *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:163-168.

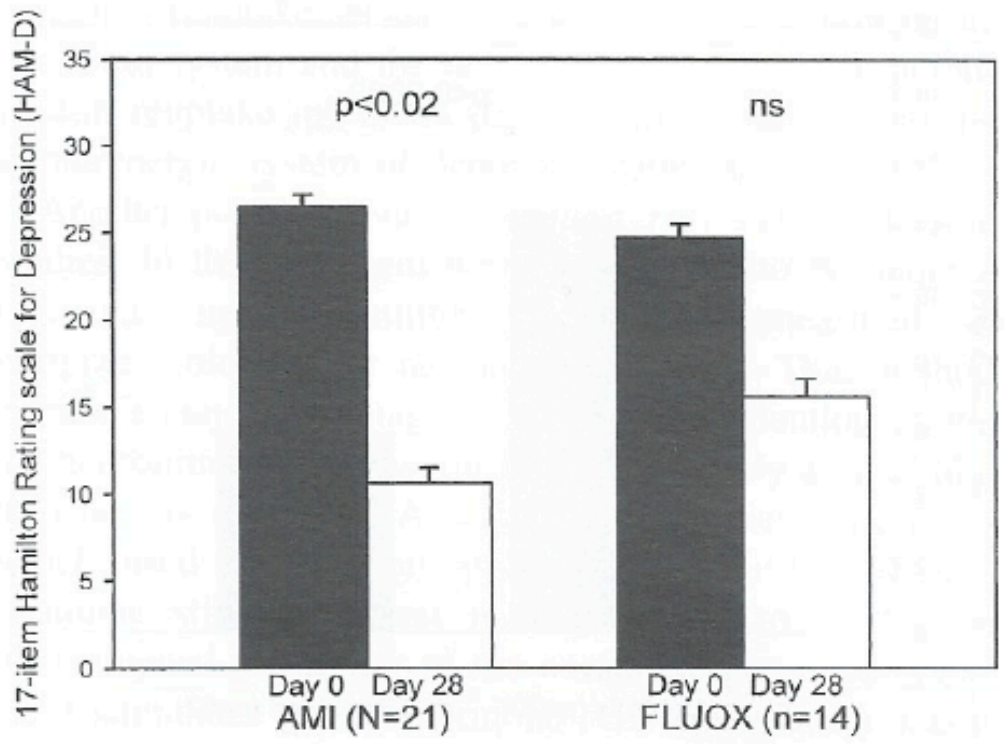
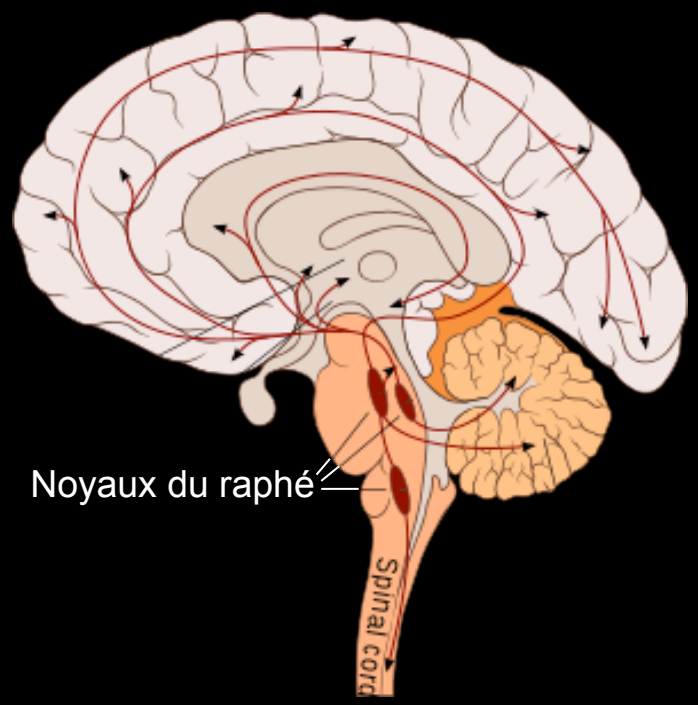
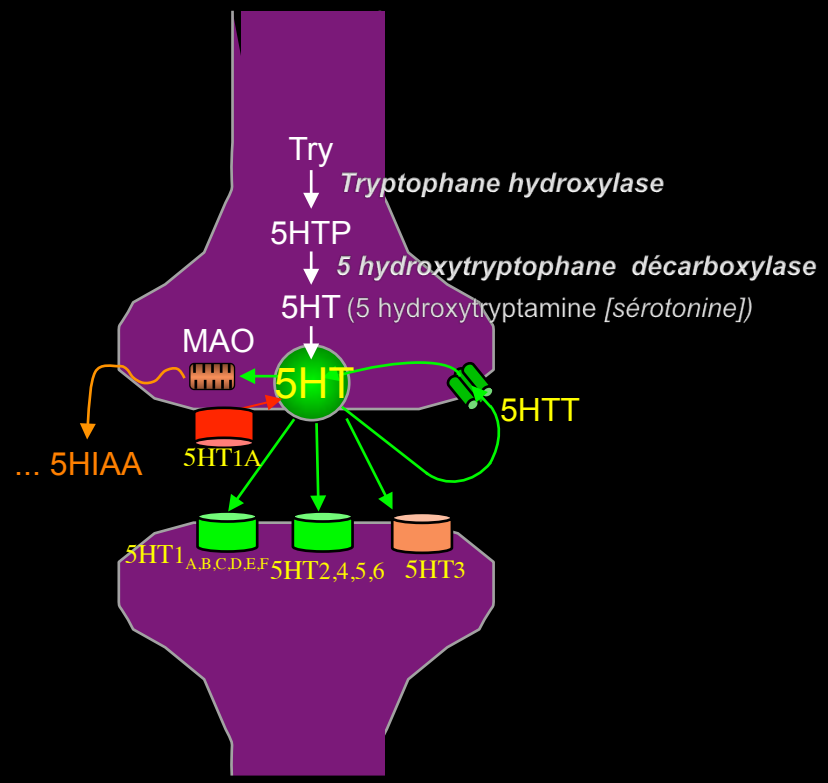


Fig. 2. Comparison between HAM-D scores in patients with blunted ΔGH at baseline (day 0) subsequently treated with amitriptyline (AMI) or fluoxetine (FLUOX). Results are expressed as mean±S.D.

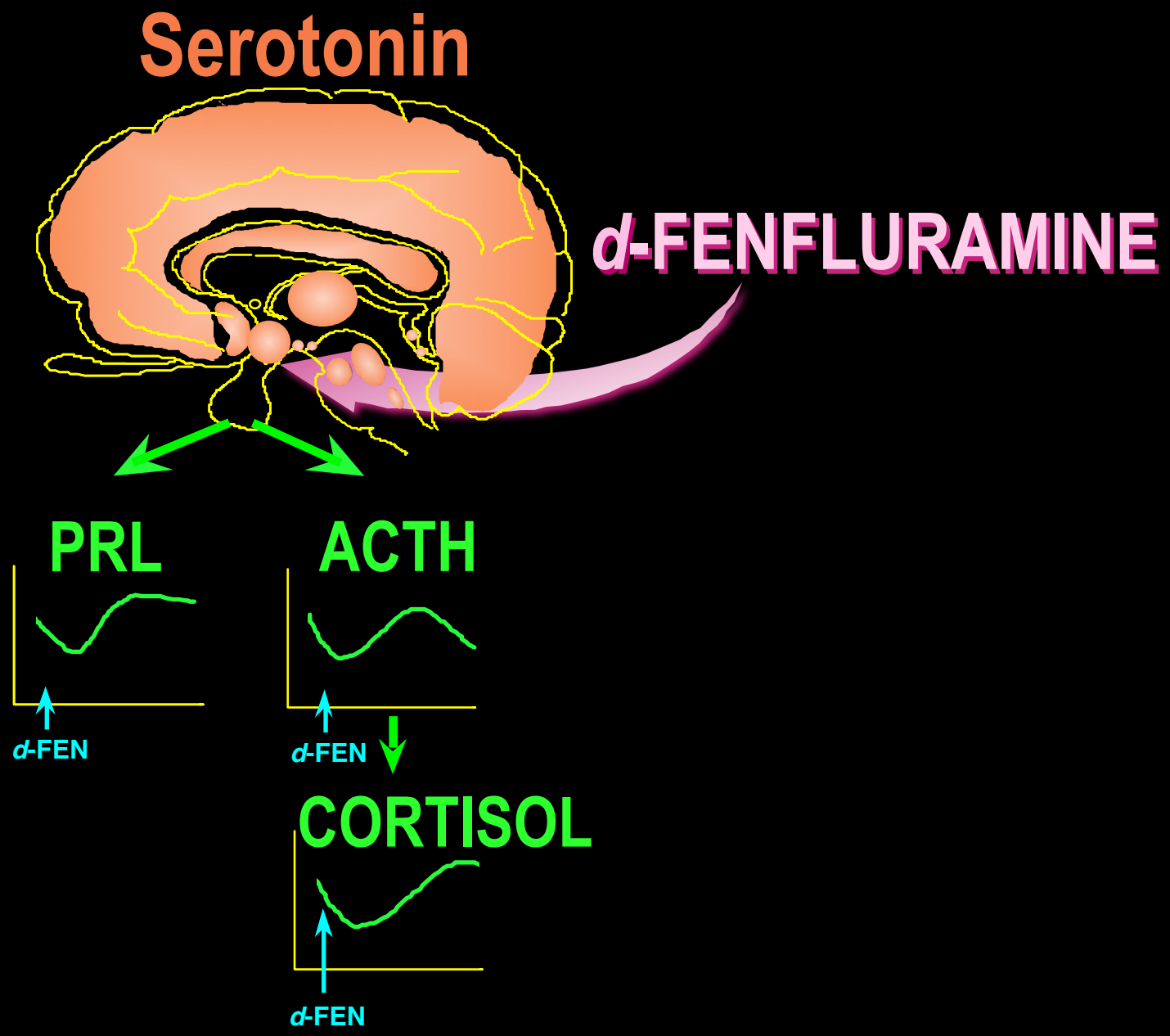
Sérotonine (5-HT)





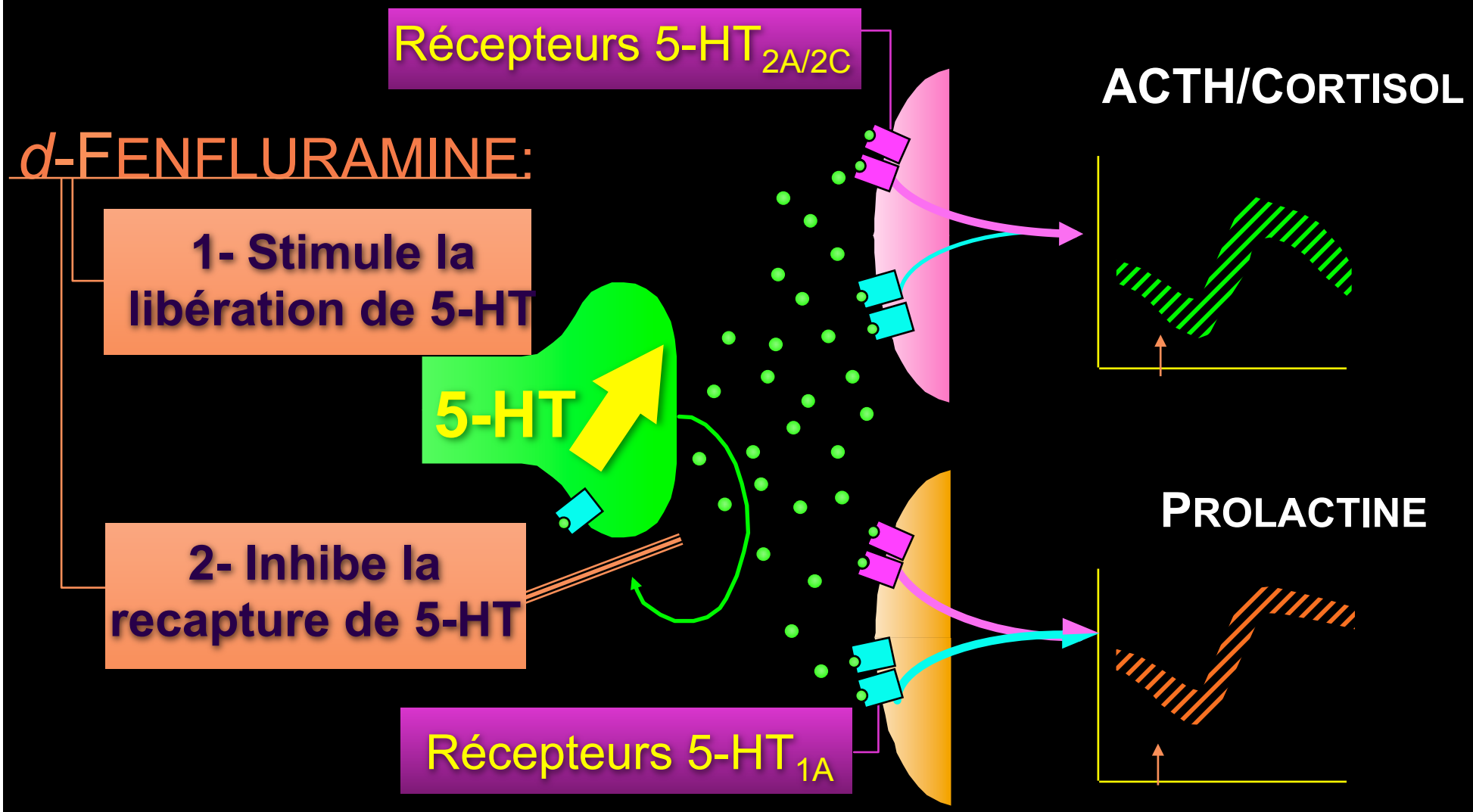
Sérotonine et dépression

- Études statiques
  - Réduction du 5 HIAA dans le LCR (suicidés)
  - Réduction du 5 HIAA dans cerveau en post-mortem (suicidés)
  - Baisse de TRY plasmatique (rechute après déplétion en TRY)
  - Baisse de densité des récepteurs 5HT1A, augmentation 5-HT2
  - Efficacité des SSRI
- Etudes dynamiques
  - Anomalies inconstantes et non spécifiques des réponses hormonales (PRL, ACTH/cortisol) aux tests : d(dl)-fenfluramine, mCPP, clomipramine, agonistes 5-HT1A (buspirone, flésinoxan)



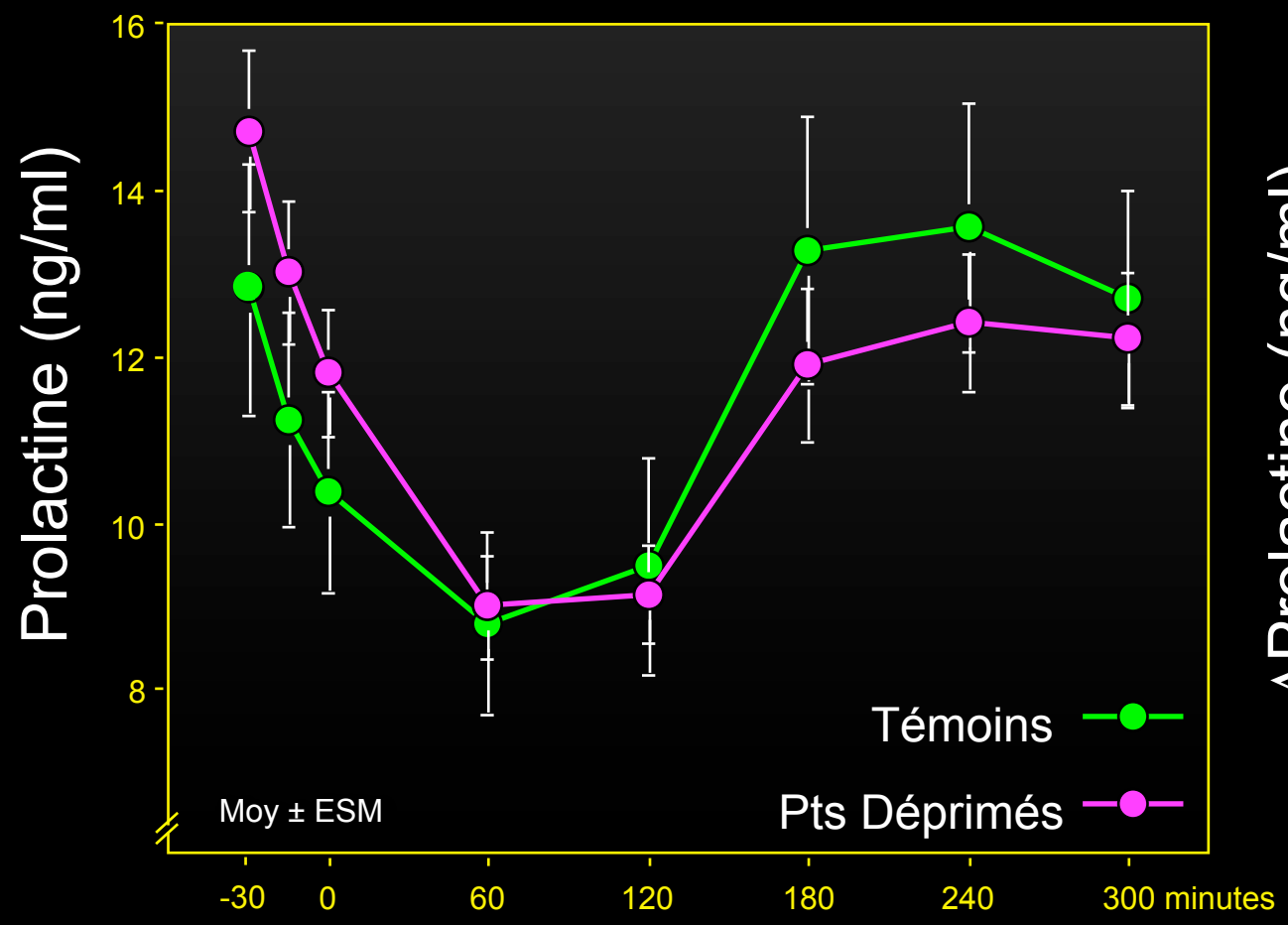
PRL: prolactin; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

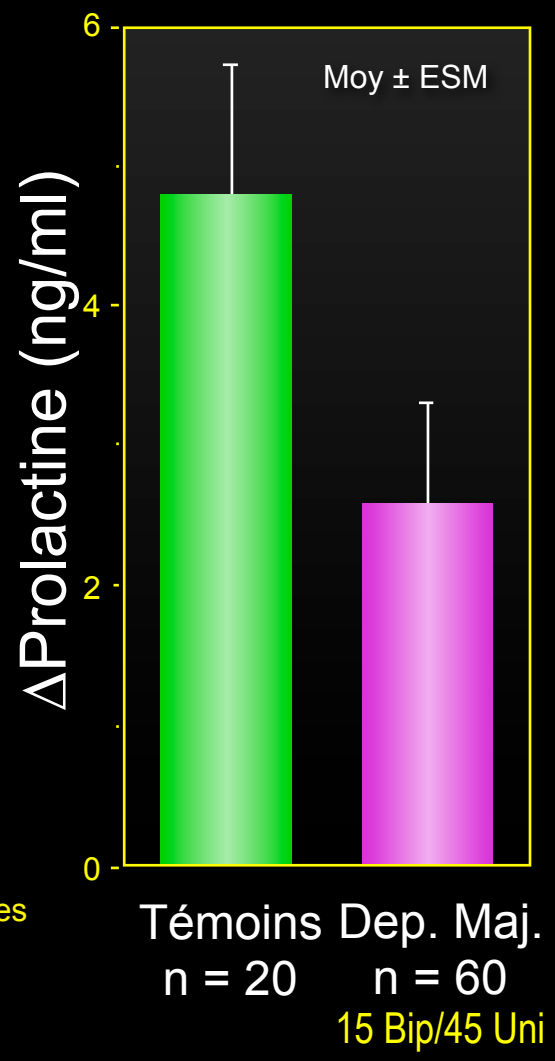
Test à la *d*-Fenfluramine (*45 mg PO*)



Response de Prolactine à la *d*-Fenfluramine

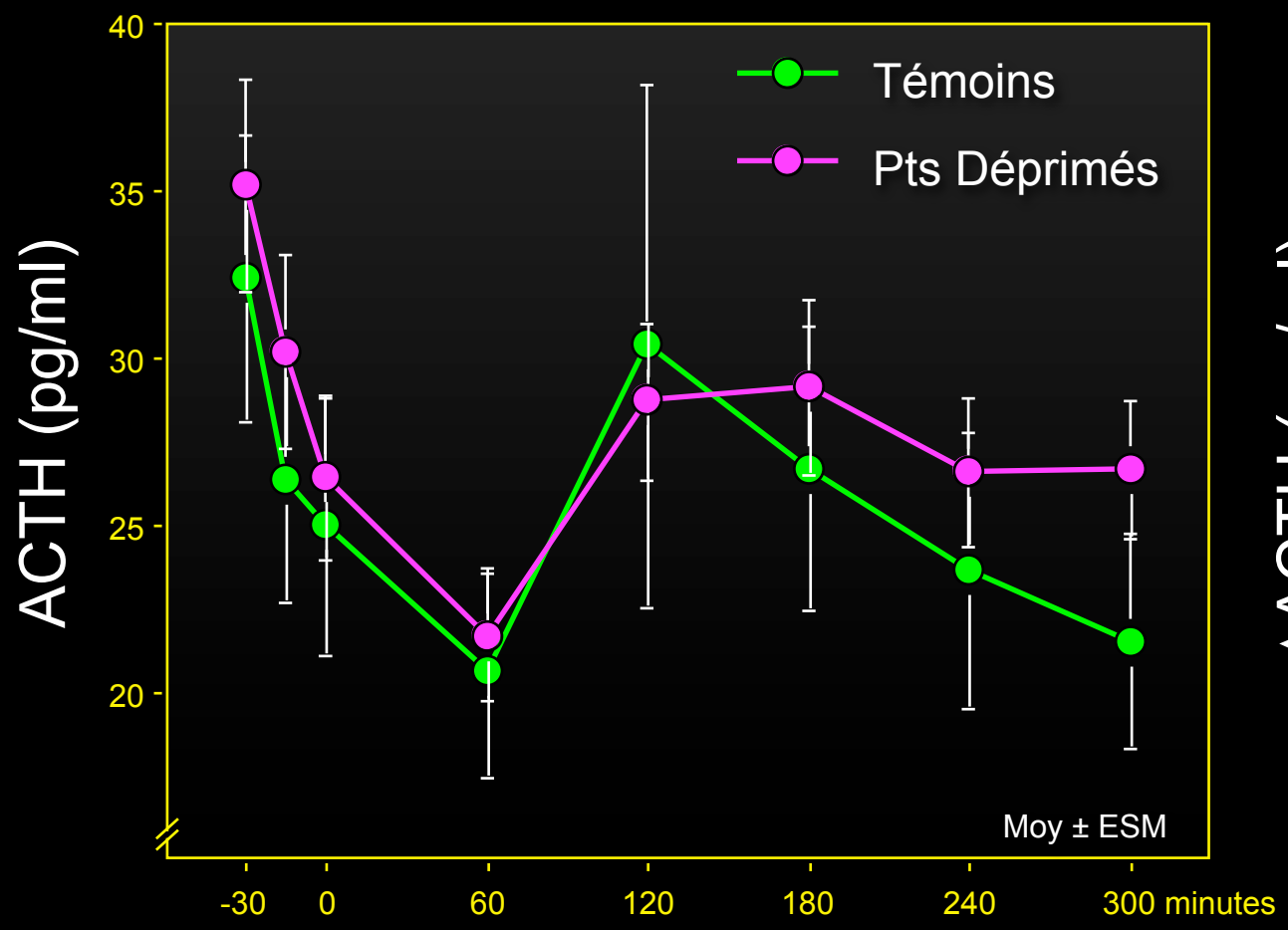
Duval et al, Biol Psychiatry 1997;41:61S

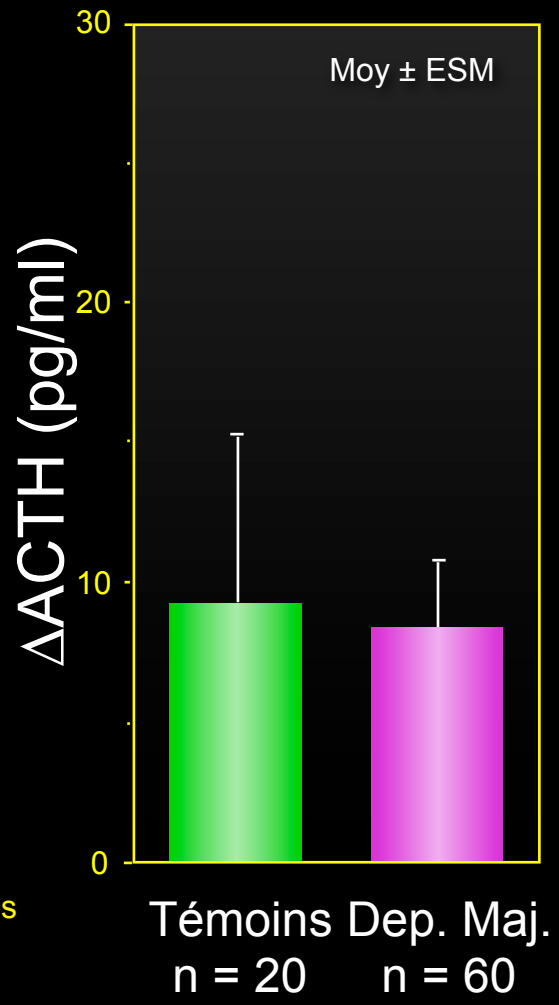




Réponse d ' ACTH à la *d*-Fenfluramine

Duval et al, Biol Psychiatry 1997;41:61S

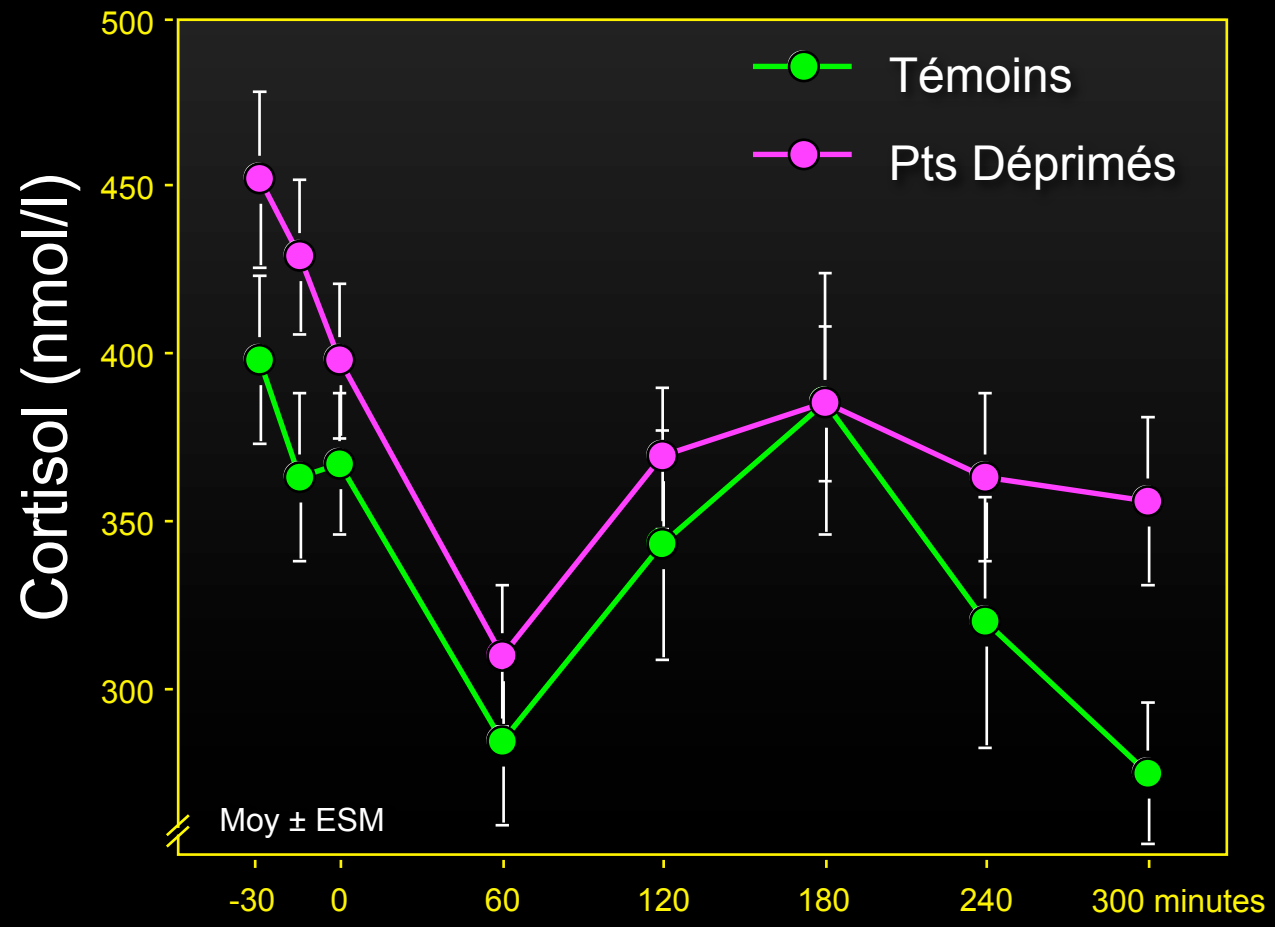


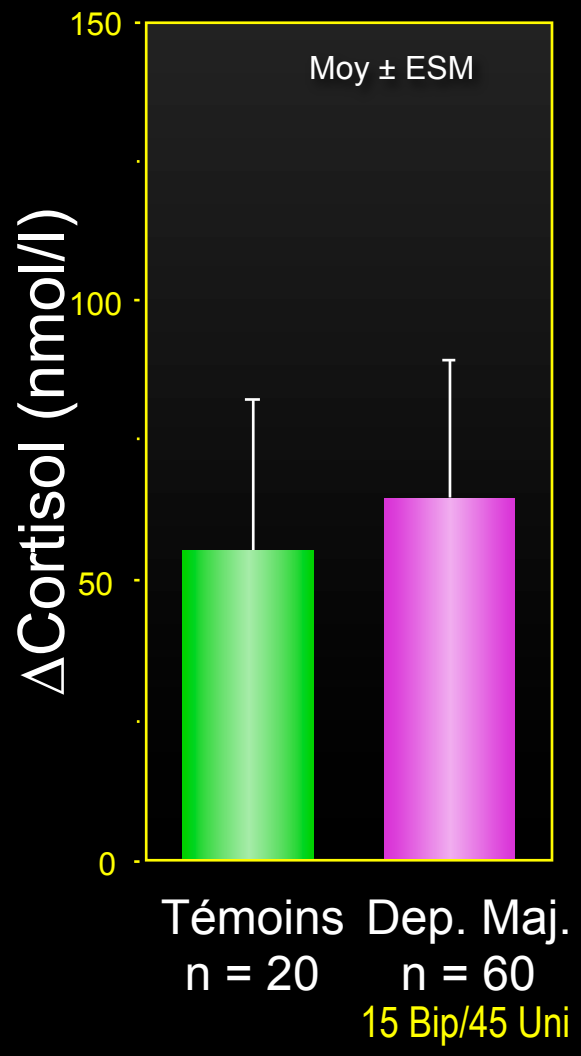


15 Bip/45 Uni

Réponse de Cortisol à la *d*-Fenfluramine

Duval et al, Biol Psychiatry 1997;41:61S



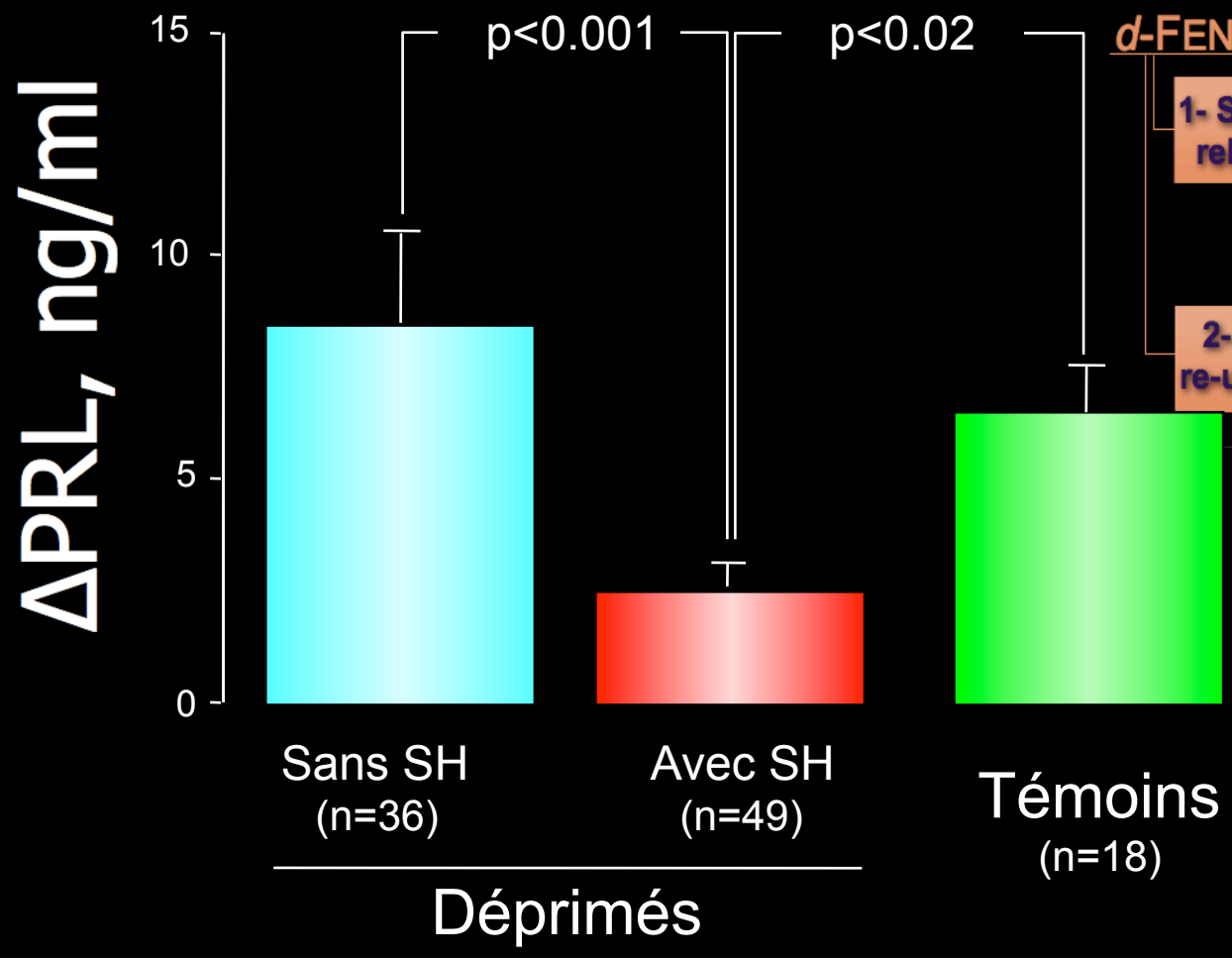


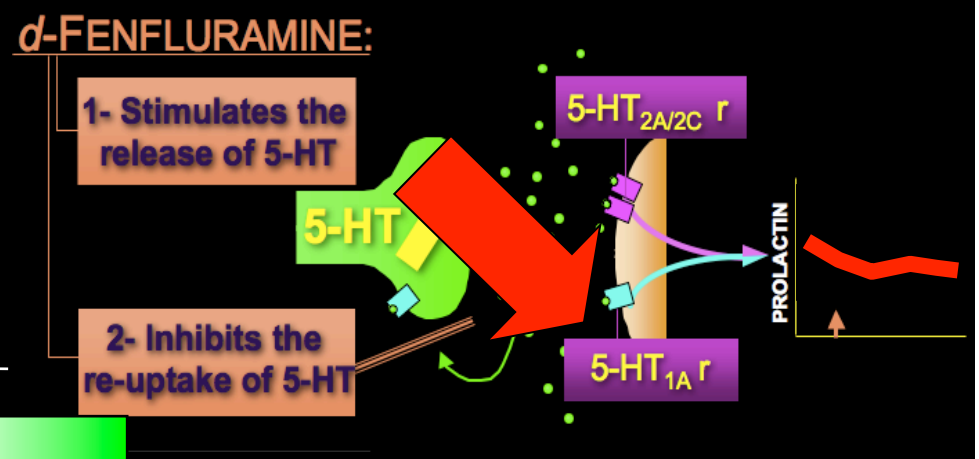
Sérotonine et comportement suicidaire

Test *d*-Fenfluramine

Corrêa, Duval, Mokrani et al. *Psychiatry Res 2000;93:189-199*

Comparaison entre témoins et patients déprimés avec/sans histoire de suicide (SH)



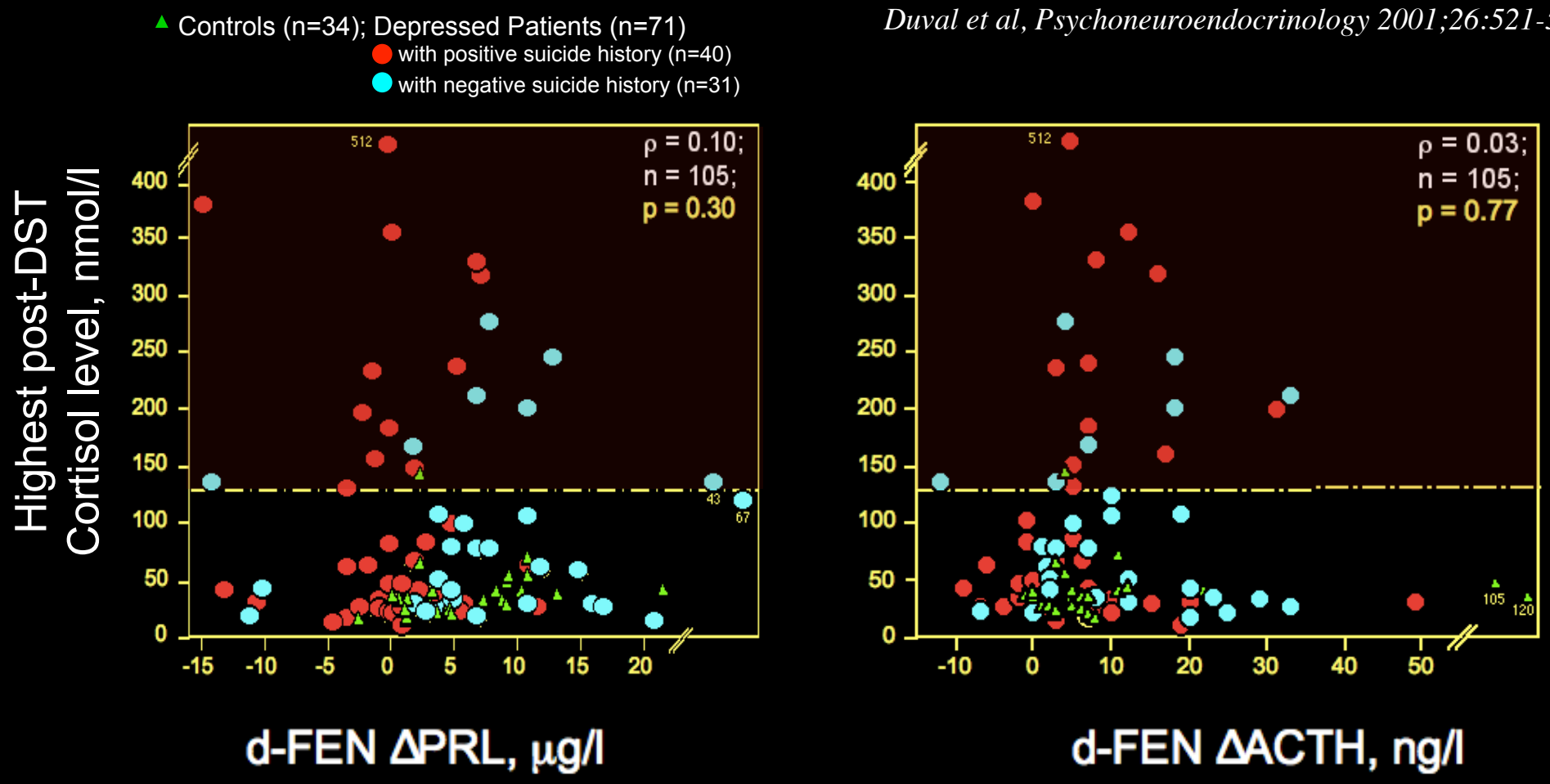


- "Marqueur de trait" de vulnérabilité suicidaire

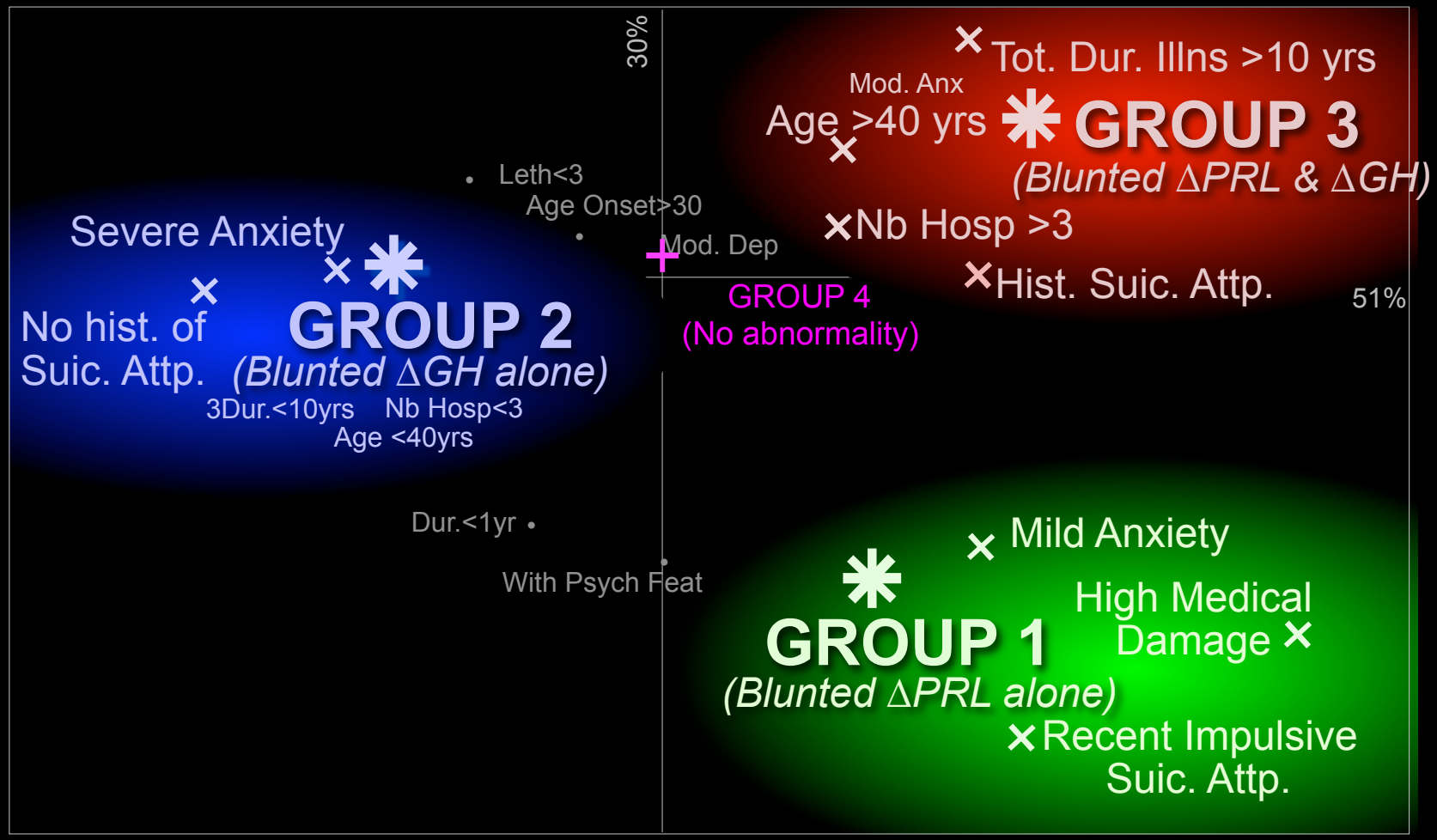
Réponses de PRL comparables entre patients ayant fait une tentative de suicide récente vs. passée

Hypercortisolémie et sérotoninergie

Duval et al, Psychoneuroendocrinology 2001;26:521-537



⇒ Dysrégulations HPA et sérotoninergique : non liées

Analyse factorielle des correspondances

Duval et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2000;2:299-308