

**Le traitement de la dépression :  
les antidépresseurs versus les thymorégulateurs**

**Dr NICULESCU Dan Dumitru**

2014

CLINIQUE **NEOPSY** GENEVE

## SOMMAIRE

On part du constat d'un important écart entre les attentes légitimes de guérison des patients souffrants de dépression et les résultats émanant de la réalité clinique. Plusieurs questions se dégagent d'ici : pourquoi les antidépresseurs ne sont-ils pas toujours efficaces dans le traitement de la dépression ? Et qu'en est-il de l'efficacité des thymorégulateurs contre la dépression ?

Ces questions se reflètent dans **une équation à trois inconnus : la dépression en tant que maladie et deux classes de médicaments pour la traiter, les antidépresseurs et les thymorégulateurs.**

L'approche dichotomique de la dépression est remise en question, plusieurs hypothèses physiopathologiques de la dépression sont explorées.

Notre travail adopte l'hypothèse selon laquelle la dépression est un dysfonctionnement de la neuroplasticité. Nous avançons l'hypothèse qu'une molécule à de vertus antidépresseives devrait moduler l'action du glutamate au niveau de la synapse.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons exploré des études utilisant des molécules agissant exclusivement sur la voie glutamatergique : le riluzole, la ketamine et la tianeptine. L'effet antidépresseur a été associé à la qualité de modulateur de l'action glutamatergique. De ce point de vue, les effets des antidépresseurs sont comparés à ceux des thymorégulateurs.

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	II
SOMMAIRE .....	III
TABLE DES MATIERES.....	IV
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1. LA DEPRESSION .....	3
1.1. DEFINITION DE LA DEPRESSION.....	3
1.1.1. Caractérisation de la dépression selon le DSM-IV-TR.....	4
1.1.2. Caractérisation de la dépression selon la CIM - 10.....	5
1.1.3. Conclusion quant à la définition de la dépression.....	5
1.2. LES TYPES DE DEPRESSION.....	6
1.3. La dépression dans la réalité clinique.....	6
1.4. APPROCHE DICHOTOMIQUE DE LA DEPRESSION, VRAIE OU FAUSSE ?.....	8
CHAPITRE 2. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA DEPRESSION .....	10
2.1. QUELS SONT LES FACTEURS QUI PROVOQUENT, ENTRETIENNENT OU AGGRAVENT LA DEPRESSION ? .....	10
2.1.1. Les antidépresseurs.....	11
2.1.2. Les thymorégulateurs (les modulateurs glutamatergiques).....	11
2.1.3. Le stress et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).....	11
2.1.4. Le trouble de sommeil.....	12
2.2. QU'EST-CE QUI SE PASSE EN DEPRESSION ? .....	12
2.2.1. L'hypothèse dite « monoaminergique ».....	13
2.2.2. L'hypothèse dite « des récepteurs des neurotransmetteurs ».....	13
2.2.3. L'hypothèse « monoaminergique de l'expression génétique ».....	13
2.2.4. Modifications de la neurotransmission glutamatergique.....	14
2.2.5. La dépression comme un dysfonctionnement de la neuroplasticité.....	14
2.2.6. La dynamique glutamatergique .....	17
CHAPITRE 3. LES MECANISMES DES ANTIDEPRESSEURS ET DES THYMOREGULATEURS...21	
3.1. COMMENT AGISSENT LES ANTIDEPRESSEURS ?.....	21
3.1.1. Les classes et les mécanismes d'action des antidépresseurs .....	22
3.1.1.1. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	22
3.1.1.2. Les antidépresseurs tricycliques .....	22
3.1.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine .....	22
3.1.1.4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline .....	22
3.1.1.5. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine .....	23
3.1.1.6. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline.....	23
3.1.1.7. L'antagoniste des récepteurs alpha 2.....	23
3.2. COMMENT AGISSENT LES THYMOREGULATEURS ? .....	24
3.3. LES EFFETS DES ANTIDEPRESSEURS ET DES THYMOREGULATEURS .....	25
3.3.1. Un antidépresseur qui ne respecte pas les règles : la tianeptine (Stablon).....	27
3.4. DISCUSSION.....	28
CHAPITRE 4. L'HYPOTHESE DE TRAVAIL A TRAVERS L'EXPERIENCE CLINIQUE (ENQUETE DE SUIVI).....	29
CHAPITRE 5. CONCLUSIONS.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	34

## INTRODUCTION

L'idée de ce travail m'est venue lors du constat d'un important écart négatif entre les attentes légitimes de guérison des patients souffrants de dépression et les résultats émanant de la réalité clinique. Dans le traitement de la dépression, nous constatons un taux partiel de rémission et un taux important de récurrences. Paradoxalement, la consommation d'antidépresseurs en France est la plus élevée au monde.

Un rapport publié en 1997 montrait que plus de 5 millions de personnes consommaient des antidépresseurs et psychotropes en France, dont plus de 120 000 enfants et adolescents. Des centaines de milliers de personnes en France, dans des périodes de vie difficiles, mais ne souffrant d'aucun trouble psychiatrique, se voient prescrire des médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques, etc.) sur de longues durées. S'agit-il d'une nouvelle approche de l'existence ou de l'ère de « la médicalisation du moindre vague à l'âme » (Zarifian, 1996) ?

Quant à l'efficacité des antidépresseurs, les données d'une étude STAR - D (Rush et col., 2006), qui a suivi 4041 patients traités pour épisode dépressif majeur, ont révélé une efficacité « relativement modeste » : Seul un tiers des patients obtient une rémission avec le premier traitement antidépresseur ; même après un an de traitement avec une succession de quatre antidépresseurs, seulement deux tiers des patients déprimés parviennent à une rémission.

Parmi les répondeurs à un antidépresseur, 20-30% ne parviennent pas à maintenir une bonne rémission au cours des 18 mois. En pratique quotidienne, la médiane de durée d'efficacité est de 78 jours. Certains patients n'accéderont jamais à la rémission. La moitié des patients qui répondent n'atteindront pas la rémission complète, il s'agit d'une réponse de type « apathique » ou « anxieux ». Ces deux types de répondeurs se sentent mieux, mais aucun ne va vraiment bien. On note un fort préoccupant pourcentage de non-répondeurs (dont l'évolution est très médiocre) environ 15-20% de tous les patients sous antidépresseurs. Les observations nous montrent qu'après un épisode dépressif, les gens présentent un risque de 60% d'en faire un autre au cours de leur vie. Ceux qui font deux épisodes dépressifs gardent un risque de rechute de 70%. À trois épisodes, cette probabilité passe à 90% (Stahl, 2002, p. 151).

Mais pourquoi les gens dépriment-ils ? Lors des consultations, les patients dépressifs invoquent une variété de raisons : conflits, séparation, deuil, licenciement, etc. Devant les difficultés de la vie, nous nous questionnons sur la légitimité de déprimer. Ceux qui dépriment sont-ils malades ? Faut-il traiter tout le monde en situation difficile ? Or, faut-il les laisser souffrir ? Où se trouve la limite entre le normal et le pathologique dans le domaine de la dépression ? Et surtout : comment traitons-nous la dépression ?

Donc, on voit que d'une part il y a les personnes déprimées, d'autre part il y a la consommation abondante d'ANTDs et que malgré cela, les résultats restent problématiques. Plusieurs questions se dégagent d'ici : pourquoi les ANTDs ne sont pas toujours efficaces dans le traitement de la dépression ? Et qu'en est-il de l'efficacité des thymorégulateurs contre la dépression car, par exemple, le Lithium est reconnu comme très efficace dans le traitement de la dépression dite « bipolaire ».

Cela attire notre attention sur une équation à trois inconnues : la dépression en tant que maladie et deux classes de médicaments pour la traiter, les antidépresseurs et les thymorégulateurs.

Dans ce travail nous voulons préciser la définition de la dépression en tant que maladie nécessitant un traitement. Nous voulons aussi comprendre le choix thérapeutique entre les antidépresseurs et les thymorégulateurs, car cela nous évitera la surmédicalisation inutile de la dépression et du mal-être, mais aussi les traitements inefficaces ou aggravants de la dépression. Ou bien, peut-être que ces deux classes de médicaments peuvent agir dans une synergie qui rendrait leur association plus efficace que la monothérapie ? Nous favorisons l'approche pharmacologique en rapport avec la dynamique sous-jacente et physiopathologique de la dépression.

# Chapitre 1. La dépression

Dans cette partie nous voulons préciser les critères cliniques qui définissent la dépression en tant que maladie, ensuite les types de dépression. Qu'est-ce qui provoque, entretient ou aggrave la dépression ? Qu'est-ce qui se passe en dépression au niveau cortical et sous-cortical, neuronal, biologique ? Avec ces réponses, nous allons pouvoir comprendre la contribution, le bénéfice ou l'influence des antidépresseurs ou des thymorégulateurs, en rapport au phénomène de dépression.

## **1.1. Définition de la dépression**

L'humeur est définie comme une émotion globale et durable qui colorie la perception du monde, étant à la base de nos perceptions vitales, de nos actions et de nos projets (Bourgeois, 2007, p. 38). La dépression est un état où l'humeur est perturbée ou dysthymique, la coloration de base sur laquelle s'impriment sensations, perceptions, événements, informations, est teintée en gris par le pessimisme, le désagrément, la douleur. Provenant du latin *depression*, c'est-à-dire enfoncement, aplatissement, diminution de pression, le mot dépression désigne au sens figuré une baisse des forces physiques et morales (Novikoff et Olie, 1978).

La dépression est un épisode pathologique d'abaissement de l'humeur qui devient triste, douloureuse, que l'on qualifie de dysphorie, en opposition à l'euphorie du registre maniaque. La dépression est habituellement accompagnée d'une perte de l'estime de soi, sentiment de culpabilité et/ou de honte injustifiée, un ralentissement psychomoteur et de toutes les fonctions vitales, perte d'énergie, d'intérêt et de l'aptitude au plaisir (Bourgeois, 2007).

Pour la reconnaître, nous utilisons deux systèmes diagnostiques de référence : le manuel statistique spécialisé pour les maladies mentales (DSM IV-TR), proposé par l'Association américaine de Psychiatrie (2000) et la « **classification internationale des maladies** » (**CIM 10**) adoptée par l'Organisation mondiale de la Santé. Pour affirmer le diagnostic de dépression, la présence d'au moins cinq critères est nécessaire dont au moins deux dans les critères spécifiques.

### **1.1.1. Caractérisation de la dépression selon le DSM-IV-TR**

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

#### **Critères spécifiques**

1. Humeur dépressive présente pendant pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres. Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent ;
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
3. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement de se faire grief ou se sentir coupable d'être malade) ;
4. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

#### **Critères non spécifiques**

5. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel en un mois excédant 5%), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

6. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
7. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
8. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
9. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

B. Les symptômes ne doivent pas répondre aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes doivent induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne doivent pas être imputables aux effets physiologiques directs d'une

substance (par ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex. hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne doivent pas mieux être expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes doivent persister pendant plus de deux mois ou s'accompagner d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

### **1.1.2. Caractérisation de la dépression selon la CIM - 10**

La CIM-10 adopte une définition de l'épisode dépressif presque identique au DSM-IV-TR : épisode caractérisé par l'humeur dépressive, la perte d'intérêt ou la diminution de l'énergie. Ce sont la perte de l'estime de soi et la culpabilité excessive ou inappropriée qui sont différentes dans la CIM-10.

De plus, CIM 10 propose trois degrés de sévérité :

1. l'épisode dépressif léger qui nécessite deux ou trois symptômes sans perturbation du fonctionnement ;
2. l'épisode dépressif moyen qui doit être accompagné d'au moins quatre symptômes avec difficultés considérables de fonctionnement, et
3. l'épisode dépressif sévère qui exige au moins six symptômes, incluant la perte de l'estime de soi, la dévalorisation ou la culpabilité.

### **1.1.3. Conclusion quant à la définition de la dépression**

Pour l'essentiel, la dépression devient une maladie quand la souffrance morale être cliniquement significative, quand elle dure depuis plus de deux semaines, quand elle marque un changement par rapport au fonctionnement antérieur et entraîne une altération des activités, du fonctionnement social, professionnel, etc. Il faut aussi que les symptômes ne doivent pas mieux être expliqués par un deuil et par les difficultés de la vie quotidienne.

L'application de ces critères dans la démarche du diagnostic différentiel est essentielle, cela nous permet de s'occuper et traiter la dépression en tant que maladie.



## **1.2. Les types de dépression**

Apparemment, il y a deux variétés de dépression qui marquent les deux grandes orientations, à propos de l'origine et de la ligne thérapeutique (Novikoff et Olie, 1978):

1. la dépression exogène (ou unipolaire), qui regroupe divers états liés à la complexité psychologique de l'individu, mais sur laquelle les éléments ambiants jouent un rôle déterminant et qui serait d'origine réactionnelle et

2. la dépression endogène (ou bipolaire), émanant du propre fonctionnement de l'individu, sans grand rôle de la part des éléments ambiants, et qui serait d'origine organique.

Comment faire la différence ? La dépression bipolaire semble peu différente dans sa présentation clinique par rapport à la dépression unipolaire : les deux types ont les mêmes symptômes (Bourgeois, 2007). C'est la présence des manifestations hypo/maniaques, souvent inaperçues ou inexplorées, qui distingue la dépression bipolaire de celle unipolaire. Logiquement, le diagnostic « épisode dépressif majeur », ou unipolaire, devrait s'appeler « trouble affectif non bipolaire », où le mot bipolaire devrait se lire « pas encore bipolaire » (Faravelli et col., 2009). Parce que en réalité, dans 40 à 50% des cas, les premiers épisodes dépressifs évoluent vers un trouble bipolaire dans les cinq années suivantes (Abla et col., 2006, p. 963). Pour éviter cet erreur diagnostique, il faudrait avoir peut-être une catégorie transitoire, appelée trouble « bipolaire-forme », similaire au trouble schizophréniforme (pour la schizophrénie non confirmée avant six mois de troubles) (Faravelli et col., 2009).

Si les deux types de dépression (unipolaire et bipolaire) ont la même présentation clinique, comment les distinguer ? Cela se fait simplement en s'interrogeant sur la survenue antérieure d'épisodes hypo/maniaques, un reflex peu développé chez les médecins.

## **1.3. La dépression dans la réalité clinique**

En réalité, la dépression dite bipolaire est mal reconnue (El-Hage, 2011). Le plus souvent (43 à 68% de cas), les praticiens la confondent avec celle unipolaire (National Depressive and Manic-Depressive Association, 2001, p. 3). L'entrée dans le trouble bipolaire se fait le plus souvent (entre 35%) par une expression dépressive (Daban et col, 2006 ; Kaye, 2005). En pratique, il faut attendre l'aggravation de la maladie ou l'arrivée d'un épisode hypo/maniaque (la « bipolarisation ») pour susciter la suspicion de bipolarité versus la dépression unipolaire (Kaye, 2005, p. 274). Quant aux manifestations de l'hypomanie qui

pourraient préciser la nature bipolaire de la dépression, les patients les ignorent, n'étant pas conscients du caractère pathologique (Kaye, 2005, p. 272) par manque d'« *insight* » (Hirschfeld, 2001), donc ils ne les mentionnent pas lors de l'entretien médical (Kaye, 2005, p. 276). Et encore, parce que les bipolaires passent plus de temps en état dépressif qu'en état hypomaniaque, ils demandent plus souvent de l'aide pour la dépression (Ghaemi et Goodwin, 2002). Alors qu'en réalité, un grand nombre de dépressions cataloguées unipolaires sont en fait des dépressions bipolaires latentes (ou pseudo-unipolaires) (Bourgeois, 1997, p. 43). Et même quand les dépressions sont diagnostiquées comme bipolaires, le traitement proposé le plus souvent est celui antidépresseur. Une étude (Baldessarini et col., 2010b) nous montre que 50% des patients diagnostiqués comme bipolaires 1 et 2 ont reçu un traitement initial un antidépresseur en monothérapie et ce traitement durait environ 22 - 44 semaines. Une autre étude (Pacchiarotti et col., 2010) nous montre que 64,2% des bipolaires ont reçu un antidépresseur en monothérapie pour leur premier épisode dépressif et 68.8% des patients bipolaires utilisent habituellement des antidépresseurs.

Malheureusement, les antidépresseurs ne devraient généralement pas être prescrits, parce qu'ils sont pourvoyeurs des virages maniaques et aggravent l'évolution naturelle du trouble bipolaire (Thuile et col., 2006, p.767, 772) en termes de morbidité, mortalité, mauvais fonctionnement et suicide (Kaye, 2005, p. 271, 279). Le fonctionnement social, familial et professionnel fluctue avec les variations de l'humeur et la sévérité des symptômes. Même en état euthymique le fonctionnement fluctue à cause des troubles cognitifs persistants (Judd, Akiskal, et col., 2005).

Il a été mis en évidence, même que les psychiatres ne parviennent pas dans un grand nombre de cas à poser le diagnostic de dépression bipolaire (Cassano et col., 2004, p. 1264), qui reste ainsi sous-diagnostiquée (Kaye, 2005, p. 271).

Plusieurs études montrent que pour environ la moitié des patients bipolaires sous traitement, le bon diagnostic n'est toujours pas posé (Angst, 2009).

Alors, quoi faire pour éviter cette erreur diagnostique ? Le plus simplement sera de proposer à tous les patients déprimés des questionnaires de *screening* pour les manifestations d'hypo/manie. Ces questionnaires explorent dans le passé des patients la survenue des manifestations du registre hypo/maniaque. Les plus utilisés sont : le test MDQ (Hirschfeld, 2001), l'index de bipolarité (Sachs, 2004), le questionnaire de *screening*

pour le spectre bipolaire (de Goldberg), l'auto-questionnaire d'Angst à 20 items actualisé entre temps sous forme de HCL 32 (ou hypomanie *check-list*), la MAS (*Mania Rating Scale*) (Bech dans Akiskal et col., 2002) et SAD-P (Solomon et col., 2006).

Ces questionnaires pratiques et rapides fournissent au clinicien un complément d'objectivité. Tous les guidelines recommandent fermement l'utilisation **d'au moins** un test de *screening*. Par exemple, en France, la Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation du questionnaire MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) (Weber et col., 2005).

Ces considérations nous avertissent sur la possibilité qu'une dépression peut être bipolaire, et en conséquence traitée différemment d'une dépression unipolaire. Cela nous suggère une première réponse à notre question de travail : quel traitement pour la dépression ? Un antidépresseur, un thymorégulateur, ou les deux ? L'approche dichotomique de la dépression simplifie la logique de traitement :

- si la dépression est unipolaire, il faut donner un antidépresseur et
- si la dépression est bipolaire, il faut donner en première intention un thymorégulateur. Les antidépresseurs ne sont généralement justifiés dans la dépression bipolaire qu'en cas de dépressions d'intensité sévère et toujours en association avec un thymorégulateur » (Thuile et col., 2006).

#### **1.4. Approche dichotomique de la dépression, vraie ou fausse ?**

Une classification dichotomique des dépressions (unipolaire *versus* bipolaire) a été proposée par Neele (1949) et Leonhard (1958) et adoptée ensuite par Angst (1966/1973), Perris (1966) et Winokur et col. (1969). Depuis, l'approche dichotomique de la dépression a été adoptée par l'Organisation mondiale de la Santé (CIM), (1992) et l'Association américaine de Psychiatrie (2000), (DSM-IV). Cette approche contredisait la conception unitaire de la maladie bipolaire de Kraepelin (1899/1921) qui considérait l'existence d'un seul type de dépression.

Nous avons vu que cette approche a été adoptée déjà depuis quelques décennies, mais dans la pratique c'est la dépression unipolaire qui domine. Logiquement, cela expliquerait la consommation prépondérante des antidépresseurs par rapport aux thymorégulateurs dans les états dépressifs.

Il peut être reproché aux systèmes diagnostiques et de classification une définition trop étroite d'épisodes purs, rarement rencontrés en pratique, qui ne fait qu'entrecouper le continuum d'un spectre caractérisant les fluctuations de l'humeur.

En réalité, entre ces états épisodiques se trouve un continuum d'états syndromiques. D'ailleurs, nous assistons depuis 30 ans à un élargissement du cadre diagnostique avec de nombreux sous-types et états mixtes. Il s'agit notamment de l'apparition de la notion de spectre de l'humeur entre les deux pôles thymiques (bipolaire), qui intègre les formes atténuées, tant dans leur intensité que dans leur durée, mais aussi les tempéraments et certains troubles de personnalité (Gay, 2008, p. 130).

Le terme de « spectre » renvoie aux aires larges de la phénoménologie psychiatrique en lien avec l'Axe I, comprenant :

1. les symptômes centraux définis par le DSM-IV-TR et le CIM 10 mais aussi les symptômes atténués et subsyndromiques ;
2. les symptômes atypiques associés à la configuration prototypique de DSM-IV-TR ;
3. les signes, les symptômes isolés ou les manifestations comportementales qui pourraient représenter une expression du trouble du noyau central et
4. les traits de tempérament et de la personnalité.

Les différentes manifestations du spectre peuvent être des prodromes, des précurseurs ou des séquelles d'un épisode pathologique clinique (Cassano et col., 1999).

La vérité dichotomique de la dépression (unipolaire *versus* bipolaire) a été récemment (2006) remise en question, par un article d'Akiskal et Benazzi qui ont analysé et mesuré la distribution d'indices d'hypomanie durant les fluctuations de l'humeur des sujets dépressifs (Akiskal et Benazzi, 2006). L'étude a infirmé l'existence d'une dynamique pure « unipolaire » pour des patients traversant un épisode dépressif majeur et a confirmé l'existence d'une dynamique plutôt d'allure bipolaire pour toutes les fluctuations dépressives. Plus précisément, ils ont démontré l'absence d'une zone de « rareté de distribution » des scores combinés pour les sujets traversant un épisode dépressif majeur ou pour les sujets reconnus comme bipolaires.

En termes pratiques, les manifestations hypomaniaques à l'intérieur des intervalles dépressifs ont été confirmées sur la base d'une distribution continue des scores d'hypomanie. **Ces résultats infirment l'approche dichotomique des troubles**

**dépressifs et valident l'intuition du continuum unitaire de Kraepelin (1899/1921) dans le spectre des troubles affectifs.**

Cette vision change radicalement l'argumentaire de notre travail ! Surtout que l'observation vient d'Arkiskal Hagop, reconnu un grand expert du champ de trouble de l'humeur. La logique du traitement de la dépression selon le type unipolaire ou bipolaire est remise en question.

Notre question de départ, « Quel traitement pour la dépression : les antidépresseurs *versus* les thymorégulateurs ? », cherche toujours sa réponse. La solution : des antidépresseurs pour la dépression unipolaire, et des thymorégulateurs pour la dépression bipolaire ne représente pas une réponse valide.

## **Chapitre 2. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dépression**

### ***2.1. Quels sont les facteurs qui provoquent, entretiennent ou aggravent la dépression ?***

La compréhension de la dépression doit passer par l'étude des facteurs qui la déclenchent, l'influencent et l'entretiennent. Pour répondre à cette question, il faut s'intéresser au moment où l'humeur bascule. C'est l'étude des virages de l'humeur. C'est à ce moment précis que la dépression se déclenche. Si notre question s'intéresse à la dépression par rapport à l'état normal, explorer la variation (ou le virage) de l'humeur c'est comprendre le mouvement des systèmes impliqués en lien avec les possibilités d'intervention psychopharmacologique.

Le virage de l'humeur est le phénomène de transition de la dépression à l'état d'hypo/manie ou vice versa. Tandis que d'autres symptômes comme l'humeur dépressive, le trouble de sommeil, l'idéation paranoïaque, les changements d'anxiété ou d'appétit sont expérimentés dans de nombreux troubles psychiatriques, le virage de l'humeur reste une caractéristique unique du noyau de trouble bipolaire (Salvadore et col., 2010).

Le processus de virage de l'humeur peut survenir naturellement (29% des cas) ou sous l'influence de différents facteurs tels les antidépresseurs, les amphétamines, les

glucocorticoïdes, l'ECT (l'électroconvulsivothérapie), les facteurs de stress, la privation de sommeil. Analysons les quatre facteurs qui affectent largement la stabilité thymique.

### **2.1.1. Les antidépresseurs**

Les antidépresseurs induisent un virage maniaque en 10-70 % des cas (Henry et col., 2001). Une étude d'Angst (1987) trouvait un virage « naturel » (hors traitement) pour 29% des patients.

Comment expliquer le virage déclenché par les antidépresseurs ? Il paraît que les antidépresseurs retarderaient l'effet de désensibilisation des récepteurs post-synaptiques correspondant à une augmentation de leur réceptivité. Ce mécanisme physiologique devrait protéger les récepteurs contre l'hyperstimulation aiguë ou chronique. L'hypersensibilité des récepteurs, l'altération de l'internalisation de récepteurs et les changements de l'expression de l'ARN messager conduisent à l'altération de l'activité monoaminergique (sérotonine, dopamine et noradrénaline) dans les aires préfrontales, en lien avec les troubles de comportement dans la maladie bipolaire (Salvadore et col., 2010).

### **2.1.2. Les thymorégulateurs (les modulateurs glutamatergiques)**

Deux études ont exploré le risque de virage sous thymorégulateurs. La lamotrigine (Lamictal), un considéré un modulateur du système glutamatergique n'est pas associée à la survenue des virages maniaques (Ketter et Manji, 2003). Le même résultat a été obtenu pour le Riluzole, un autre inhibiteur de libération du glutamate (Zarate et col., 2005).

### **2.1.3. Le stress et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)**

C'est connu que le stress est un facteur précipitant du trouble de l'humeur. Chez un sujet prédisposé, des situations de stress survenant en fin d'adolescence ou à l'âge adulte sont à l'origine d'une sécrétion de CRF (le facteur de libération de corticotropine) qui induit des comportements dysphoriques dont la durée dépasse celle des événements déclenchants. La répétition de ces épisodes (et donc de la sécrétion de CRF) aboutira progressivement à l'autonomisation des processus et à des réactions comportementales. Cette autonomie expliquerait les rechutes dépressives ultérieures. Lors des états dépressifs, l'hypercortisolémie induite par le CRF désensibilise les récepteurs aux glucocorticoïdes, ce

qui tend à pérenniser l'hypercortisolémie, aboutissant à l'hypertrophie des surrénales (lien [www.1](#)).

Dans l'épisode dépressif majeur, la majorité des sujets présentent une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Les résultats sont contradictoires pour le trouble bipolaire, dont il paraît que l'axe HHS accompagne d'une manière secondaire les phénomènes des troubles de l'humeur. Par contre, il paraît que cette activation HHS est un facteur critique de virage dépressif (de l'état maniaque vers la dépression).

#### **2.1.4. Le trouble de sommeil**

Au début des années 1970, il y avait l'observation que le trouble de rythme circadien était au cœur du trouble bipolaire. Depuis, cette observation a maintenu sa pertinence, car ce symptôme accompagne constamment le trouble de l'humeur, dépressif ou hypo/maniaque.

**En conclusion**, nous avons donc aujourd'hui des markers biologiques de la dépression comme les changements endocriniens, particulièrement l'hyper-cortisolisme, le changement du sommeil, mais aussi des anomalies de la neurotransmission, liées aux neuromédiateurs impliqués.

## ***2.2. Qu'est-ce qui se passe en dépression ?***

Dans cette partie, nous favorisons l'approche pharmacologique. Les premières hypothèses proposées il y a 50 ans présumaient que la dépression était liée à un dysfonctionnement des récepteurs des neurones, ou à un déficit des neurotransmetteurs. Ceux-ci sont des substances libérées dans la fente synaptique sous l'effet du potentiel d'action de la transmission neuronale, pour provoquer des effets post synaptiques. Deux cents neurotransmetteurs ont été identifiés, mais les recherches se sont concentrées principalement sur 7 neurotransmetteurs, dont 3 ont fait l'objet des études de la dépression : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Des voies spécifiques leur ont été décrites, des trajets de neurones qui utilisent spécifiquement un neuromédiateur.

Le plus abondant neurotransmetteur est le glutamate, trouvé dans toutes les régions cérébrales, libéré dans la moitié de toutes les synapses cérébrales lors d'activation

nerveuse. Entre 80 et 85% des neurones ont des synapses pour le glutamate, sans pour autant lui déceler une voie propre.

La dépression survient lorsqu'il y a une déplétion du neurotransmetteur suivie d'une augmentation (sensibilisation ou « *up regulation* ») des récepteurs postsynaptiques. Plusieurs hypothèses ont été émises à partir de ce postulat.

### **2.2.1. L'hypothèse dite « monoaminergique »**

Cette hypothèse présupposait l'existence d'un possible déficit de neurotransmetteurs en dépression. Elle est née dans les années 1950, lors de l'observation que les symptômes dépressifs disparaissaient avec l'augmentation des taux de noradrénaline, dopamine et sérotonine.

### **2.2.2. L'hypothèse dite « des récepteurs des neurotransmetteurs »**

Autrement appelée l'hypothèse réceptoriale, elle s'interrogeait sur le dysfonctionnement des récepteurs des neurotransmetteurs monoaminergiques dans la dépression. Cette anomalie fonctionnelle des récepteurs peut être induite par le déficit même des neurotransmetteurs. Cette hypothèse veut expliquer le retard d'action des antidépresseurs en lien avec le nombre ou la fonction des récepteurs.

### **2.2.3. L'hypothèse « monoaminergique de l'expression génétique »**

Cette théorie considère que le récepteur et le neurotransmetteur sont normaux, mais que le signal de transduction du neurotransmetteur vers son récepteur est anormal. Autrement dit, la dépression reposerait sur un « pseudo déficit » en monoamines dû à un déficit du signal de transduction du neurotransmetteur monoaminergique vers le neurone postsynaptique, tout cela malgré le taux normal en neurotransmetteur et en récepteur. S'il existe une insuffisance en événements moléculaires au niveau de la cascade qui se déroule à partir de la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur, il pourrait alors exister un déficit de la réponse cellulaire aboutissant à un pseudo-déficit en monoamines (Stahl, 2002, p. 187). Dans ce cas, un possible défaut du signal de transduction depuis les récepteurs des monoamines agirait sur un gène pour le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Normalement, ce gène maintient la viabilité des neurones cérébraux, mais sous l'effet du stress, ce gène est réprimé, ce qui entraîne l'atrophie, voire l'apoptose de neurones de l'hippocampe, vulnérables car soudain privés de leur BDNF.



#### **2.2.4. Modifications de la neurotransmission glutamatergique**

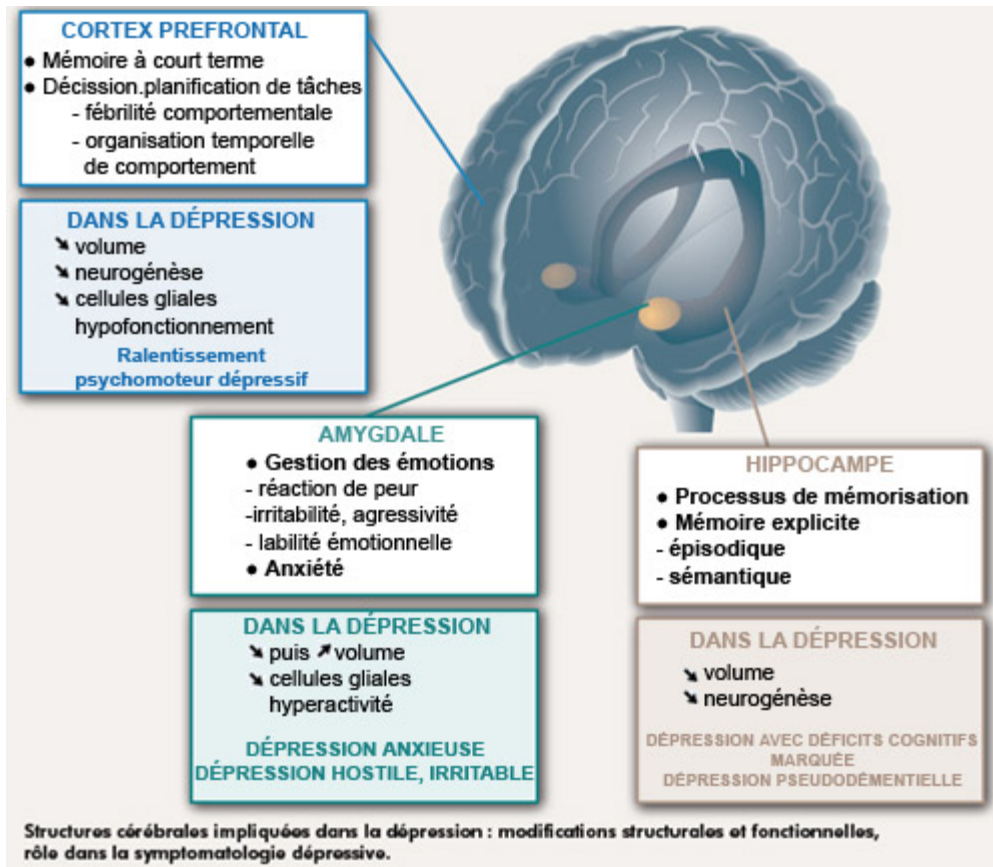
Les premières études ont montré des modifications des niveaux de glutamate dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de troubles de l'humeur (Machado et Vieira et col., 2009). Pendant la dernière décennie, les diverses preuves et études accumulées suggèrent que le système glutamatergique joue un rôle essentiel dans la maladie dépressive et bipolaire.

En dépression, nous avons aujourd'hui une hyperactivation de la transmission glutamatergique et un déclin de la neurotransmission GABAergique (Murck et col., 2000). Le GABA (**acide  $\gamma$ -aminobutyrique**) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux encéphalique central. Il contrebalance l'action du glutamate, utilisé pour relayer les signaux excitateurs d'un neurone à l'autre.

Quand les neurones sont excités via l'influx nerveux et les neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, etc), le glutamate lui aussi est stimulé en parallèle. Les personnes souffrant de troubles de l'humeur présentent des niveaux anormaux de glutamate au niveau cortical : élevés (dans le cortex occipital) et diminués (dans le cortex cingulaire). Cela a été mis en évidence par différentes études de résonance magnétique nucléaire (Hasler et col., 2007). Les anomalies du taux de glutamate en différentes régions du cerveau auront une action directe sur les circuits neuronaux, selon un nouveau concept : la plasticité neuronale.

#### **2.2.5. La dépression comme un dysfonctionnement de la neuroplasticité**

La neuro-imagerie structurale et fonctionnelle a permis de découvrir que des multiples régions neuroanatomiques sont altérées chez les individus déprimés : le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe. Le cortex frontal et préfrontal sont responsables de différentes fonctions cognitives supérieures (la mémoire de travail, le raisonnement, les fonctions exécutives). En dépression majeure il y a une diminution du volume du cortex préfrontal (jusqu'à 48 %). L'amygdale joue un rôle dans la gestion des émotions, de l'anxiété et des réactions de peur. Lors des premiers épisodes dépressifs, le volume de l'amygdale fluctue, avec une perte de symétrie physiologique. L'hippocampe joue son rôle dans le contrôle de l'humeur, la mémorisation, la concentration et l'acquisition des connaissances. Chez les patients déprimés, on constate une atrophie du volume de l'hippocampe (jusqu'à 19 %), en lien avec la durée totale des phases dépressives.



Lien [www.2](#)

Pourquoi ces modifications de volumes dans le cerveau ? Ce processus s'appelle plasticité neuronale ou neuroplasticité. Il représente un changement adaptatif d'organisation et de fonction des structures neuronales par rapport aux mutations de l'environnement. Les neurones et leurs synapses sont donc «plastiques », variables et malléables (Stahl, 2002, p. 24). Par ce phénomène le cerveau se modifie chaque instant, sous l'influence de facteurs environnementaux, génétiques ou épigénétiques, en fonction des expériences affectives, psychiques, cognitives.

Mais la plasticité englobe aussi la réponse en lien avec un processus lésionnel, comportant une réorganisation d'interactions neuronales, afin de préserver au mieux les capacités fonctionnelles du système. En dépression nous constatons ainsi des modifications morphologiques et fonctionnelles au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale. Plus récemment, la dépression a été interprétée comme un dysfonctionnement de la neuroplasticité, où la plasticité ne fonctionne plus correctement. Ce concept nous offre une nouvelle vision.

Il y a deux types de neuroplasticité : fonctionnelle et post-lésionnelle. La neuroplasticité fonctionnelle (adaptative) signifie deux processus fondamentaux :

- la neurogénèse qui consiste à multiplier les connexions et/ou les neurones et
- l'élagage synaptique, responsable de la suppression de connexions inefficaces ou inutilisées.

La neuroplasticité post-lésionnelle est caractérisée par trois processus des récupérations de fonction :

- la réparation des circuits neuronaux ;
- la substitution de la structure lésée par l'activation des systèmes (réseaux) non utilisés ou sous-utilisés et
- la compensation qui cherche un rétablissement progressif du fonctionnement "normal" de la structure lésée.

Au niveau cellulaire, cela se traduit par une réorganisation des afférences neuronales (bourgeoisement axonal ou « *sprouting* »), synaptogénèse réactionnelle, et suractivation compensatoire des afférences préservées. De nouvelles pistes de recherche se sont intéressées non seulement aux récepteurs, mais également aux processus de régulation intracellulaire du signal, aux facteurs de transcription et aux gènes cibles. Dans ces scénarios de plasticité, nous avons un acteur principal : le glutamate. Si nous revenons sur lui, c'est parce que lui est reconnu un rôle clé en dépression.

Le glutamate assume deux rôles vis-à-vis des neurones :

- un rôle dans la neurotrophie et
- un rôle dans la transmission excitatrice des neurones postsynaptiques.

Le glutamate agit sur les neurones différemment, en fonction de la concentration et de la durée d'action. Ainsi, l'exposition brève d'un neurone au glutamate stimule le développement d'épines dendritiques (neurotrophie). Par contre, si l'exposition s'intensifie ou se prolonge, on constate une régression dendritique (phénomène de neurotoxicité). Si le glutamate est libéré de façon excessive lors d'un stress, la conséquence sera la libération intra neuronale de calcium et sa mort par apoptose.

Le glutamate assume aussi une action d'élagage dendritique, cela veut dire de suppression des connexions inefficaces ou inutilisées. Une trop grande excitation neuronale entraîne une trop grande imbibition en calcium qui peut conduire à des symptômes d'excitation :

panique, crise d'épilepsie, manie ou psychose. L'excès de calcium va libérer au niveau intracellulaire postsynaptique des enzymes qui engendreront des radicaux libres qui peuvent détruire la réception chimique de la dendrite postsynaptique et même de la supprimer par l'apoptose. Ainsi, beaucoup trop de glutamate libéré ouvre trop grand la porte des canaux calciques et active la morte excitotoxique des dendrites (Stahl 2010, p. 46).

Le glutamate joue également un rôle central dans le phénomène de potentialisation à long terme (LTP), dont l'inhibition, observée dans les modèles de dépression, est un marqueur des altérations de l'efficacité synaptique, et donc de la neuroplasticité. Ce phénomène, qui survient en marge des remaniements structuraux (régression dendritique, apoptose et neurogenèse hippocampique), confirme l'existence d'une véritable toxicité sur la neuroplasticité fonctionnelle associée aux troubles dépressifs.

### **2.2.6. La dynamique glutamatergique**

Quand les neurones sont excités via l'influx nerveux et les neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, etc), le glutamate lui aussi est stimulé. Cela a été démontré par l'IRM fonctionnel qui a détecté une surconsommation de glucose provenant du voisinage via les cellules gliales (Magistretti et Pellerin, 1999).

Une fois libéré au niveau de la synapse, le glutamate est rapidement repris par des transporteurs de glutamate au niveau des cellules gliales et des terminaisons présynaptiques (conversion en glutamine, puis transféré dans les terminaisons glutamatergiques et transformé en glutamate). Cela est possible parce que le glutamate possède deux types de récepteurs sur le neurone postsynaptique. Mais il existe aussi un circuit de recyclage au niveau des terminaisons présynaptiques et des cellules gliales.

Le réseau neuronal étant en contact direct de voisinage avec le réseau d'astrocytes joue un rôle clé. Les astrocytes sont une variété de cellules gliales ayant un rôle de contact avec les synapses et les capillaires, un rôle de recapture des neuromédiateurs et un rôle de fourniture énergétique.

Dans la fente synaptique, quand le glutamate est libéré, il se lie aux récepteurs, exerce son effet excitateur, pour être ensuite capté par l'astrocyte, par l'intermédiaire des transporteurs spécifiques (EAAT = excitatory amino acid transporter) sous forme associée à 3 ions de

Na<sup>+</sup>. Une fois arrivé dans l'astrocyte, le glutamate est transformé en glutamine et repris par le neurone pour sa réserve de glutamate. Quand l'astrocyte aspire le glutamate (avec les 3 ions de Na<sup>+</sup>) de la fente synaptique, la pompe ATP-ase Na/K va pousser en dehors de la cellule les trois ions de sodium pour faire entrer 2 ions de potassium. L'ion de Na<sup>+</sup> supplémentaire coûte une molécule d'ATP qui va induire un apport d'énergie, fournit par le glucose.

Conclusion importante pour notre travail : il y a ainsi un couplage entre l'activité neuronale et les réactions du voisinage gliale. Les astrocytes constitueraient une voie de passage privilégiée pour le transfert de substrats énergétiques de la circulation sanguine vers le neurone (Spasski et Caillé, 2009). Les astrocytes constituent aussi un réseau particulier, comme un syncytium. Les jonctions communicantes assurent aux astrocytes une continuité cytoplasmique, constituant la base morphologique (de canaux intercellulaires) d'une communication inter-astrocytaire directe et la base morphologique des échanges d'ions et de petites molécules. Ces jonctions communicantes sont comme des autoroutes intercellulaires assurant le transfert passif d'ions et de molécules (Rouach, 2009). L'implication pour notre travail sera que l'excitation d'un neurone à l'autre se propage aussi en parallèle par le réseau astrocytaire, via un vague ionique (calcique, sodique, potassique) et métabolique.

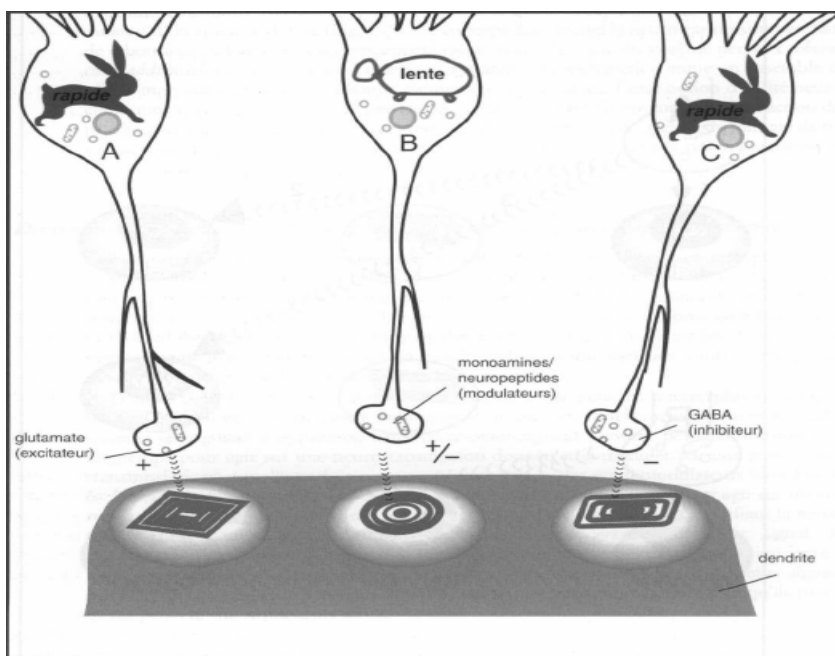
Par conséquent, le ratio Glutamine/Glutamate nous offre un aperçu sur les changements dynamiques de la synthèse de Glutamate libération/métabolisme, mais aussi sur l'intégrité de la synapse glutamatergique en étroit couplage avec le réseau des cellules gliales.

Il y a une étude unique qui a mesuré avec précision le ratio Glutamine/Glutamate dans la manie, dépression et schizophrénie (Öngür et col., 2008). Ce ratio est majoré en manie (Öngür et col., 2008) et diminué en dépression (Sanacora et col., 2004). Mais cette étude a lancé l'hypothèse selon laquelle le trouble de l'humeur ne serait pas caractérisé par un excès ou un déficit en glutamate, mais par une incapacité à maintenir l'homéostasie Glutamine/Glutamate dans la dynamique de la synapse.

En ce sens, il paraît que la transmission synaptique dans les états psychopathologiques soit perturbée, avec une conséquence directe sur la balance libération *versus* recyclage du glutamate dans la fente synaptique. Cela s'explique soit parce que le circuit de recyclage est défectueux, soit parce l'excitation du neurone est entretenue par le processus pathologique. Par conséquent, il reste du glutamate dans la fente synaptique, qui va activer

les neurones postsynaptiques et les processus d'excitotoxicité par l'ouverture des canaux de Ca<sup>2+</sup> (Prichard et Alloway, 2002).

Des études d'imagerie ont mis en évidence en dépression cet état pathologique, caractérisé par une d'hyperactivité rémanente (résiduelle) des certaines structures corticales et sous-corticales (comme le cortex subgenuel, perigenuel cingulum antérieur, le cortex préfrontal, le striatum ventral et le thalamus) (Fitzgerald et col., 2006). Une autre étude assez récente (Alcaro et col., 2010) a trouvé dans ces régions que le taux de glutamate était supérieur à la norme, avec l'augmentation du nombre des récepteurs glutamatergiques (NMDA), tandis que le taux de GABA était inférieur avec une diminution des récepteurs GABA<sub>A/B</sub> et AMPA. Ces modifications sont attribuées aux dysfonctionnements métaboliques autour du glutamate et GABA, qui se traduisent par l'augmentation de l'excitabilité neuronale, accompagnée par un éveil émotionnel affectif négatif. Donc, en dépression le cerveau modifie l'activation/inhibition corticale selon les régions, et maintient « allumée » une activité sous-corticale via l'action du glutamate.



Les changements (les anomalies) observés en dépression servent à cibler et apprécier les effets thérapeutiques fournis par les médicaments, les antidépresseurs et les thymorégulateurs. Pour comprendre comment ces médicaments agissent en dépression, il faut explorer leurs mécanismes d'action. Ces mécanismes devraient

tenir compte de la dynamique d'interaction entre les 3 voies telles: celle des monoamines, glutamate et GABA. Nous insistons sur ce point et sur la notion de modulation du signal de transmission.

La neurotransmission par le glutamate et GABA est rapide. En contraste, la neurotransmission monoaminergique (sérotonine, noradrénaline, dopamine) est

d'apparition lente. Ces trois voies constituent un système d'accordage fonctionnel. Elles interagissent différemment selon la zone et la fonction du cerveau. La transmission glutamatergique est dominante, entre 80 et 85% des neurones ayant des synapses pour le glutamate et seulement 10-15% pour le GABA. L'objectif fonctionnel est de moduler la transmission du signal induit par différents neurotransmetteurs.

Sur la figure en haut, trois neurones (A, B et C) sont en train d'établir une transmission vers une dendrite d'un même neurone. Si le signal lent de B (la monoamine) est encore présent lorsque le signal de A (glutamate) ou de C (GABA) arrive, le signal B modulera l'un ou l'autre de ces derniers. Ainsi, le signal de neuromodulation d'action longue du neurone B va « mettre au diapason » le neurone postsynaptique, non seulement à travers d'une action propre, mais aussi en modifiant l'action des neurones A et C (Stahl, 2002, p. 8).

Nous verrons par la suite comment les différentes molécules influencent la transmission la dynamique de la synapse. Les antidépresseurs agissent sur la voie lente (B) avec une dominante postsynaptique activatrice, tandis que les thymorégulateurs inhibent le glutamate (A) et stimulent le GABA (C), avec une résultante stimulatrice calmante, voire modulatrice. Cette différence d'action est déterminante.

## Chapitre 3. Les mécanismes des antidépresseurs et des thymorégulateurs

### 3.1. Comment agissent les antidépresseurs ?

À l'heure actuelle, nous n'avons pas une explication complète et précise sur le mode d'action des antidépresseurs (Stahl, 2010). Nous utilisons des hypothèses basées sur l'interprétation d'effets obtenus. Nous comptons aujourd'hui huit mécanismes différents d'action pharmacologique. L'effet antidépresseur devrait s'obtenir logiquement par l'augmentation du taux normal du neurotransmetteur dans la fente synaptique et par la diminution (désensibilisation ou « *down régulation* ») des récepteurs des neurones post synaptiques. L'augmentation du taux de neurotransmetteur peut impliquer plusieurs mécanismes :

- l'inhibition de l'enzyme qui métabolise le neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique ou
- le blocage de la pompe qui récapture le neurotransmetteur, pour favoriser son accumulation.

Les neurotransmetteurs impliqués en dépression sont des monoamines : la noradrénaline, la dopamine et sérotonine. Le taux normal de neurotransmetteur est maintenu grâce aux enzymes qui les synthétisent, mais qui servent aussi à le détruire. Une pompe de récapture et transport intervient pour le retirer de la synapse, sans le détruire. Il existe deux enzymes principales de destruction qui transforment le neurotransmetteur en composé inactif :

- la MAO (monoaminoxidase) qui se trouve dans les mitochondries du neurone présynaptique, entre autres localisations et
- la COMT, (catéchol-O-méthyl transférase) présente essentiellement à l'extérieur de la terminaison nerveuse du neurone présynaptique.

Une première cible des antidépresseurs a visé simplement l'inhibition de l'enzyme MAO.



### **3.1.1. Les classes et les mécanismes d'action des antidépresseurs**

#### 3.1.1.1. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les premiers antidépresseurs furent des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (MAO). Une deuxième génération d'inhibiteurs de MAO inhibaient l'enzyme, mais d'une manière sélective et réversible (Moclamine et Déprényl).

#### 3.1.1.2. Les antidépresseurs tricycliques

Ces antidépresseurs, nommés ainsi pour leur structure chimique à trois noyaux, bloquent la pompe de récapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et à un moindre degré que celle de la dopamine. Certains tricycliques inhibent davantage la pompe de récapture de la sérotonine (clomipramine), d'autres sont plus sélectifs pour la noradrénaline que pour la sérotonine (désipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline). Parmi les tricycliques les plus connus, nous mentionnons : Anafranil, Tofranil, Amitriptyline, Laroxyl, Ludiomil, Quitaxon, Pertofran et Surmontil. En revanche, les tricycliques risquent, en cas de surdosage, de bloquer les canaux sodiques au niveau du cœur et du cerveau, avec un risque d'arythmie, arrêt cardiaque ou crises comitiales.

3.1.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la récapture de sérotonine bloquent d'une manière « sélective » le transporteur de sérotonine, sans blocage des canaux sodiques. Parmi les molécules les plus utilisées, nous mentionnons : fluoxétine, sertraline, paroxétine, citalopram. Ces inhibiteurs sont sélectifs par rapport aux tricycliques, mais ils entraînent une série des effets indésirables, parce que la voie serotoninergique interfère avec d'autres voies (inhibition de la récapture de la noradrénaline, l'inhibition de la récapture de la dopamine, un effet agoniste 5HT<sub>2C</sub>, un effet antagoniste muscarinique/cholinergique et sur des enzymes (inhibition de la nitric oxide synthétase (NOS), du CYP450 2D6, 3A4 et 1A2).

3.1.1.4. Les inhibiteurs sélectifs de la récapture de la noradrénaline bloquent d'une manière prédominante la récapture de la noradrénaline par rapport à celle de la sérotonine. Ils ne sont pas trop sélectifs parce qu'ils bloquent aussi des récepteurs (alpha 1, histaminergiques 1, cholinergiques et muscariniques) à l'origine d'effets indésirables. Réboxétine est le seul inhibiteur sélectif authentique de la récapture de la noradrénaline.

3.1.1.5. Les inhibiteurs sélectifs de la récapture de la noradrénaline et de la dopamine bloquent la récapture de la noradrénaline et celle de la dopamine. Le prototype de cette classe est le bupropion, qui lui est un prodrogue, (c'est-à-dire un précurseur qui contient le «vrai» médicament - le métabolite hydroxylé actif présente une efficacité antidépressive via le blocage de la récapture de la noradrénaline et de la dopamine.

3.1.1.6. Les inhibiteurs sélectifs de la récapture de sérotonine et de la noradrénaline sont des produits à double action, tout en restant aussi sélectifs vis-à-vis de cette double action. Deux molécules occupent cette classe : la venlafaxine (Effexor) et le milnacipran (Ixel). Selon la posologie, les effets varient entre deux extrêmes : un effet puissant d'inhibition de la récapture de sérotonine (à faible dose), un effet puissant d'inhibition de la récapture de la noradrénaline et un effet léger sur la dopamine (présente seulement à forte dose).

#### 3.1.1.7. L'antagoniste des récepteurs alpha 2

Cette classe d'antidépresseurs se base sur la présence des récepteurs présynaptiques spécifiques qui interviennent dans la libération de la noradrénaline, étant appelés autorécepteurs parce que lorsqu'ils reconnaissent la noradrénaline, ils en interrompent sa libération. Ces récepteurs agissent comme un frein sur le neurone noradrénergique et créent un signal régulateur de rétrocontrôle négatif, interrompant la décharge du neurone. Ces autorécepteurs alpha 2 présynaptiques se trouvent à la fois sur l'axone terminal (récepteurs alpha 2 terminaux), mais aussi sur le corps cellulaire (soma) et près des dendrites (récepteurs alpha 2 somatodendritiques). La plupart des corps cellulaires des neurones noradrénergiques cérébraux sont localisés dans le tronc cérébral dans une aire appelée locus coeruleus. On pense que la noradrénaline et le locus coeruleus ont une influence importante sur le contrôle par le système nerveux central de la cognition, l'humeur, les émotions, la motricité et la pression artérielle. On suppose qu'il existe un dysfonctionnement de ce noyau dans les troubles situés au carrefour de l'humeur et de la cognition tels que la dépression, l'anxiété, les troubles du traitement de l'attention et de l'information.

En bloquant les récepteurs alpha 2 présynaptiques, l'antagoniste des récepteurs alpha 2 désinhibe la libération de la sérotonine et de la noradrénaline. Mirtazapine est le

représentant de cette classe. La mirtazapine bloque également trois récepteurs de la sérotonine (5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> et 5HT<sub>3</sub>) et les récepteurs de l'histamine avec quelques effets indésirables (prise de poids, sédation, nausée).

### **3.2. Comment agissent les thymorégulateurs ?**

Les thymoregulateurs utilisés aujourd'hui sont le lithium, l'acide valproïque (Depakote, Depamide), le valproate de sodium (Dépakine) et la carbamazépine (Tégréto) (Ollat, 2001).

Le valproate de sodium et la carbamazépine sont des anticonvulsivants que nous avons observés avoir un effet thymoregulateur sur les patients bipolaires. Le mécanisme d'action du lithium et des autres thymorégulateurs reste assez mal connu. Les premières recherches se sont intéressées aux processus présynaptiques de la neurotransmission (synthèse, libération, dégradation et récapture des neurotransmetteurs), selon le modèle des antidépresseurs, mais les résultats ne furent guère concluants.

Ensuite, les études ont visé le domaine cellulaire, où les anticonvulsivants agissent sur les canaux ioniques de sodium, potassium et calcium. Par exemple, dans une crise comitiale sont utilisés les canaux sodiques et leur blocage provoque un effet anticonvulsivant et la neurotransmission est modifiée (à la fois excitatrice et inhibitrice) probablement par un effet thymorégulateur. Ces transmissions excitatrices ou inhibitrices se réalisent par l'entremise de deux neuromédiateurs, le glutamate (excitateur) et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (inhibiteur). Il paraît que les anticonvulsivants modulent l'effets de ces deux neuromédiateurs :

- sur GABA, on constate une augmentation de sa synthèse et libération, avec une inhibition de sa destruction grâce à une réduction de sa récapture tandis que,
- sur le glutamate, on constate une diminution de sa libération.

En termes d'action, les thymorégulateurs anticonvulsivants augmentent la neurotransmission inhibitrice par le GABA et diminuent la neurotransmission excitatrice par le glutamate. Par exemple, la lamotrigine (Lamictal) inhibe les canaux sodiques et la libération de glutamate.

### **3.3. Les effets des antidépresseurs et des thymorégulateurs**

L'hypothèse la plus avancée est que les antidépresseurs exerceraient l'effet thérapeutique par l'augmentation du taux de neurotransmetteur (la noradrénaline, la dopamine et sérotonine) par l'inhibition de l'enzyme qui le métabolise, soit par le blocage de la pompe qui le récapture. Un autre mécanisme serait la diminution (désensibilisation ou « *down régulation* ») des récepteurs des neurones post synaptiques. Néanmoins, l'hypothèse d'action des antidépresseurs (les déficits des monoamines) n'est pas suffisante à elle seule pour expliquer la dépression.

En conséquence, l'action des antidépresseurs abouti à un résultat partiel, sans expliquer les effets collatéraux, tels les virages maniaques, le risque d'aggravation de la dépression bipolaire, l'efficacité limitée, le taux partiel de rémission et de récurrences. Ces aspects traduisent la persistance d'une labilité thymique. En termes physiopathologiques, cette labilité se traduit par l'incapacité de maintenir l'homéostasie Glutamine/Glutamate dans le système dynamique de la synapse. Nous avons vu ainsi, ces dix derniers ans, une évolution des guidelines et des conférences de consensus (HAS, CANMAT, NICE, Mahli, etc.): les antidépresseurs ont été déclassés dans le traitement de la dépression bipolaire, pour faire place aux thymorégulateurs.

En ce qui concerne les thymorégulateurs, les anticonvulsivants diminueraient la neurotransmission excitatrice par le glutamate et augmenteraient la neurotransmission inhibitrice par le GABA, mais par un processus de modulation. Cela n'explique pas seulement leur effet protecteur, mais la durabilité de cet effet. L'influence modulatrice sur l'action de glutamate est visible pour le lithium et le valproate de sodium, qui corrigent les signaux synaptiques aberrants.

Ils exercent ainsi un effet bénéfique sur la neuroplasticité par la régulation des canaux ionique ( $Ca^{2+}$ ), par la normalisation d'efficacité des afférences du neurone (de l'excitabilité neuronale) et via les processus de potentialisation à long terme (PLT). Les antidépresseurs n'ont pas d'action modulatrice (calmante) sur la voie glutamatergique, ni d'effet neurotrophique à long terme. Les antidépresseurs répareraient seulement les déficits synaptiques de neuromédiateurs, ce qui se traduit par une activation synaptique, et par une activation persistante des vagues ioniques et métaboliques propres à la synapse. Cela pourrait expliquer la déstructuration de l'architecture de sommeil exercée par les antidépresseurs.

En revanche, le lithium induit une augmentation des concentrations cérébrales en N-Acétyl-Aspartate (NAA), tenue pour un marqueur de la viabilité et du bon état fonctionnel des neurones. Il induit aussi une augmentation nette du volume de la substance grise corticale. En administration prolongée, le lithium, mais aussi le valproate s'opposent à la mort neuronale par apoptose.

Ces conclusions nous permettent de formuler une hypothèse de travail que nous allons appeler « l'hypothèse glutamatergique des antidépresseurs » : si la dépression représente un dysfonctionnement de la neuroplasticité, où la plasticité ne fonctionne plus correctement, une molécule à de vertus antidépresseurs devrait moduler (normaliser) l'action du glutamate au niveau de synapse.

Cette hypothèse peut être testée en observant les effets des molécules qui agissent exclusivement sur la voie glutamatergique, tels que le **riluzole** ou la **ketamine**.

**Le Riluzole** est un modulateur de l'action glutamatergique, utilisé présentement aux États-Unis dans le traitement de sclérose latérale amyotrophique. Il bloque les canaux sodiques dépendants du voltage et diminue la libération présynaptique de glutamate. Il possède ainsi des propriétés neuroprotectrices et anticonvulsivants en raison de sa capacité à inhiber la libération de glutamate et d'améliorer à la fois sa récapture. Lui est reconnu aussi un rôle protecteur sur les cellules gliales contre l'excitotoxicité du glutamate. Ce médicament a été administré en plusieurs études sur les patients dépressifs unipolaires et bipolaires avec des résultats remarquables.

Dans une première étude (Zarate et col., 2004), le Riluzole a été proposé aux 19 patients dépressifs, résistants au traitement antidépresseur, qui ont enregistré une amélioration significative à la sixième semaine. Dans une seconde étude (Zarate et col., 2005), 14 patients souffrant de dépression bipolaire ont reçu le Riluzole (en association avec le lithium), et ils ont obtenu une amélioration de 60% sur l'échelle de Montgomery-Asberg à la cinquième semaine. Dans une autre étude (Sanacora et col., 2007), le Riluzole (50mg/jour) a fourni une amélioration rapide (dans une semaine) des patients souffrant de dépression majeure, mesurée par la diminution considérable (36%) sur l'échelle de Hamilton. Dans une autre étude, le Riluzole a montré aussi une efficacité dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée et obsessionnel-compulsif (Coric et col., 2005).

**La Ketamine** (dérivé phencyclidinique) est une antagoniste NMDA avec grande affinité. Elle prévient l'influx cellulaire de calcium en excès.

Une première étude clinique sur sept sujets dépressifs résistants au traitement a démontré une amélioration des symptômes dépressifs dans les 72 heures de perfusion de kétamine (Berman et col., 2000). Une autre étude déjà très célèbre (Zarate et col, 2006), randomisé, en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur les patients résistants au traitement antidépresseur, a démontré aussi un très rapide effet antidépresseur (dans les deux premières heures après la perfusion), effet assez durable (jusqu'à deux semaines) après seulement une perfusion de kétamine. Plus de 70% des patients ont répondu dans les 24 heures après la perfusion, 35 % ont maintenu une réponse durable à la fin de la première semaine. Une étude (Diaz et col., 2010) très récente et très surprenante a mis en évidence les propriétés antisuicidaires de la ketamine. Trente-trois patients dépressifs résistants au traitement ont reçu une perfusion unique de kétamine (0,5mg/kg). Les patients ont été évalués en utilisant une échelle d'idéation suicidaire (*Ideation Scale for Suicide*), à des intervalles de temps de 40, 80, 20 et 230 minutes après la perfusion. Les scores ont significativement diminué à partir des premières 40 minutes de la perfusion.

Nous attirons l'attention lors de cette dernière partie sur un antidépresseur « d'exception », une exception qui confirme notre hypothèse glutamatergique : la tianeptine.

### **3.3.1. Un antidépresseur qui ne respecte pas les règles : la tianeptine (Stablon)**

Le concept du déficit en sérotonine lors de la dépression est particulièrement mis en question par les effets de la tianeptine (Stablon), un antidépresseur avec structure similaire aux tricycliques, mais avec des propriétés pharmacologiques entièrement différentes. Un article récent (McEwen et col., 2010) a réalisé une revue de la littérature sur toutes les études qui ont exploré les propriétés et les mécanismes d'action de la tianeptine.

Classée comme un antidépresseur, la tianeptine ne présente pas pourtant d'affinité pour les récepteurs de la sérotonine et noradrénaline et n'inhibe pas MAO. Lui est attribuée une affinité très limitée pour les récepteurs dopaminergiques et sans preuve d'une action directe.

L'effet le plus paradoxal constaté est qu'après une administration soutenue de tianeptine, le niveau extracellulaire de sérotonine diminue, sans diminuer l'effet antidépresseur. Ce constat infirme en quelque sorte l'hypothèse monoaminergique de la dépression.

Bien que les trois neuromédiateurs soient sans doute impliqués, il est maintenant reconnu que les déficits des monoamines ne sont qu'une partie de l'histoire, et qu'elles seules ne sont pas suffisantes pour expliquer les mécanismes physiopathologiques de la dépression (McEwen et col., 2010).

Les propriétés neurobiologiques de la tianeptine impliquent une interaction dynamique entre les systèmes de neurotransmetteurs et la capacité essentielle de cette molécule de restaurer la neuroplasticité normale dans les régions circonscrites du cerveau limbique. La tianeptine calme (module) le stress induit par la transmission glutamatergique dans la synapse et exerce des effets anxiolytiques et neuroprotecteurs (par réduction de l'apoptose). Tous ces effets améliorent rapidement les symptômes dépressifs et les fonctions cognitives. L'effet le plus évident de la tianeptine s'est avéré l'action sur le glutamate et la neuroplasticité. Une modification des mécanismes glutamatergiques par tianeptine peut donc être impliquée, grâce à sa capacité de s'opposer à l'influence négative du stress chronique sur la neurogenèse hippocampique, la prolifération cellulaire et le remodelage dendritique, processus profondément perturbé dans les états dépressifs.

Le profil pharmacologique de la tianeptine suggère que cet antidépresseur «normalise» la fonction synaptique et rétablit le fonctionnement optimal des signaux chimiques dans les circuits critiques nécessaires au bon fonctionnement affectif. Ces actions se réalisent via la voie glutamatergique et non par les voies monoaminergiques.

L'observation de ces trois molécules : le Riluzole, la Ketamine et la tianeptine, témoigne de leur bénéfice antidépresseur et de leur capacité de stabiliser l'humeur. Il s'agit des molécules capables de moduler (normaliser) l'action du glutamate au niveau de synapse. Cela confirme le rôle principal joué par le glutamate dans la physiopathologie dépressive.

### **3.4. Discussion**

Nous avons vu qu'en dépression, certaines régions corticales ou sous corticales restent activées, d'autres sont inhibées. Les antidépresseurs n'agissent que dans le sens d'une

activation excitatrice par l'augmentation du taux des neuromédiateurs. Cet effet antidépresseur est bénéfique sur les régions inhibées, avec sûrement un effet positif sur la neuroplasticité (l'augmentation du volume de l'hippocampe). Mais quel est leur effet pour les régions déjà en activation résiduelle ? Rajouter de l'activation c'est aggraver les choses, parce que la suractivation des voies monoaminergiques suractive parallèlement la voie glutamatergique. En faisant cela, les antidépresseurs maintiennent et entretiennent l'instabilité de l'humeur par la voie d'un stress excitotoxique, via les vagues ioniques et métaboliques dans le système astrocytaire. Par conséquent, cela entraînerait une hyperactivité des systèmes sous-tendant la régulation de l'humeur. De la sorte, l'action des antidépresseurs reste seulement activatrice sans modulation de l'action glutamatergique. Suite à cette observation, de nos jours les recherches s'orientent vers la découverte des molécules capables de moduler les anomalies glutamatergiques (Stahl, 2002).

La première qualité d'un médicament à des vertus antidépresseurs devrait être la modulation de l'action glutamatergique. Or, les antidépresseurs agissant sur les voies monoaminergiques n'arrivent pas à moduler (normaliser) l'homéostasie synaptique de la libération/capture de glutamate. Selon cette logique, les thymorégulateurs sont mieux placés par rapport aux antidépresseurs.

## **Chapitre 4. L'hypothèse de travail à travers l'expérience clinique (enquête de suivi)**

Dans ma pratique clinique, j'ai appliqué à la lettre les recommandations de HAS, qui encouragent, devant tout état dépressif, l'utilisation des questionnaires de *screening* pour les manifestations hypo/maniaques. Etonnement, j'ai découvert que la plupart de patients dépressifs avaient la dépression bipolaire. Ces cas présentaient une dépression récurrente et cela malgré des traitements antidépresseurs instaurés depuis long temps. Selon les recommandations thérapeutiques, ces patients devraient être traités avec des thymorégulateurs. Par conséquent, j'ai remplacé les antidépresseurs avec des thymorégulateurs. Le tableau en bas reflète ce processus et l'évolution de ces patients (plus de détails en annexe). Dans cette enquête, un bon résultat était considéré l'évolution sans rechute thymique, sans hospitalisation et sans changement de traitement. J'ai apprécié aussi une réussite du traitement la reprise d'un fonctionnement social raisonnable (la reprise des études, le sevrage total des substances illicites, la reprise du travail). J'ai considéré comme échec la rechute, le changement de traitement, la re-hospitalisation.



Les résultats obtenus reflètent une amélioration significative de la stabilité de l'humeur, confirmée par un très faible taux de rechute sous thymoregulateurs. Leur évolution a été marquée par deux étapes.

La première étape, critique et assez difficile, a été dominée par une stabilité thymique, mais à tonalité légère. Selon les critères CIM 10, cet état dépressif n'était pas plus sévère qu'une dépression légère. Les patients se considéraient dépressifs par rapport à un état idéal (qu'ils considéraient comme « normal »), perçu comme « avoir la pêche ». Cet état normal correspondait en fait à une légère excitation hypomaniaque. J'ai dû leur expliquer et les apprendre que l'humeur normale n'est pas une humeur pleine d'énergie et de joie. J'ai suspecté le rôle d'antidépresseurs pour cet état « énergétique ».

Diagnostic	Nombre patients	Traitement antérieur	Traitements instaurés	Evolution
Tb bipolaire 2, épisode dépressif récurrent	9	8 patients sous ANTDs et 1 patient naïf	1 patient : Li, 1 patient : Abilify, 4 patients : Depamide, 2 patients : Depamide + Abilify 1 patient : Depamide	9 stabilisés  1 Echec
Tb bipolaire 2, épisode dépressif récurrent avec symptômes psychotiques	3	2 patients sous ANTDs et 1 patient naïf	1 patient : Depakote 1 patient : Depakote + Abilify 1 patient : Depamide + Abilify	3 stabilisés
Tb bipolaire 2, épisode maniaque	1	ANTDs, Neuroleptiques Li	Depakote + Abilify	1 Echec
Trouble bipolaire 3½, abus de substances	5	1 patient : ANTDs et Li 1 patient : ANTDs + neuroleptiques 1 patient : ANTDs et anxiolytiques 2 patients naïfs	Zyprexa + ½ cp Seroplex Depamide + Abilify  Depamide + Abilify  Depamide + Abilify	5 stabilisés, 3 sur 5 patients ont réussi un sevrage total des ANTD
Autres troubles de l'humeur	3	ANTDs	1 patient : Depakote + Abilify 1 patient : Depamide + Abilify 1 patient : Leponex	2 stabilisés, 1 échec
<b>Total</b>	21	17 patients sous ANTDs	Thymorégulateurs	<b>3 échecs + 18 stabilisés</b>

ANTD = antidépresseur

Un autre facteur rencontré chez ces patients était le trouble persistant du sommeil, la quasi-totalité des patients étant des « insomniaques », avec un sommeil très aléatoire. J'ai beaucoup insisté sur l'hygiène du sommeil et nous avons utilisé une fiche d'observation quotidienne pour faire le lien entre le sommeil et l'humeur. Cette première étape durait en moyenne 1-3 mois, l'humeur étant perçue comme plus stable, mais à tonalité légèrement dépressive. J'ai résisté avec grande difficulté à la tentation de prescrire des antidépresseurs.

Lors de la deuxième étape, un fonctionnement normal se mettait progressivement en place, l'humeur étant perçue bien améliorée et plus stable, avec un sommeil encore un peu fluctuant. L'alliance et la psychoéducation ont représentées les bases de la relation thérapeutique. J'ai favorisé l'explication des phénomènes liés à la maladie, les causalités et les liens entre les médicaments et les résultats attendus. Cela a été perçu comme une reprise de contrôle.

J'ai encouragé le lien de communication par e-mail pour pouvoir intervenir rapidement en cas de problème. Les patients n'ont jamais abusé de ce moyen, qui les rassurait. Le plus souvent ils m'ont averti des dérèglements de sommeil, résolus assez rapidement. La plupart des patients ont appris progressivement à gérer eux-mêmes le traitement. Ils disposaient d'une plage de manœuvre, par exemple, en cas de difficulté d'endormissement depuis deux nuits, ils pouvaient prendre deux comprimés d'Atarax au lieu d'un seul. J'ai expliqué aussi le risque de dépendance aux benzodiazépines, et la plupart ont fait des réels efforts pour limiter la surconsommation. La normalisation du cycle de sommeil est devenue une exigence essentielle pour une guérison durable.

En conclusion, cette enquête nous montre deux choses :

- qu'il n'y aurait pas deux types de dépressions (unipolaire et bipolaire) et
- que le traitement de la dépression avec les thymorégulateurs obtient des résultats nettement supérieurs à moyen et long terme par rapport aux antidépresseurs, selon le taux de rechute, le fonctionnement social et le besoin de changement de traitement.

Nous expliquons ces résultats par la qualité modulatrice de la voie glutamatergique propre aux thymorégulateurs et l'absence de cette qualité pour les antidépresseurs. De plus, les antidépresseurs désorganisent l'architecture de sommeil et affectent le rythme circadien, avec une influence négative sur les ressources physiques et cognitives. En outre, les

antidépresseurs n'ont pas démontré une efficacité supérieure au placebo dans le traitement de la dépression bipolaire (Sachs et col, 2007).

Mais pourquoi les antidépresseurs sont-ils préférés en pratique ? Peut-être parce que :

- leur nom a une connotation de solution pour la dépression ;
- ils améliorent l'humeur plus vite et de manière plus évidente que les thymorégulateurs ;
- ils fournissent un état de légère excitation de l'humeur avec un sentiment de bien-être et d'efficacité (« avoir la pêche »).

En conclusion, nous considérons l'action des antidépresseurs utile et efficace à court terme (Harm J. Gijssman et col., 2004) exclusivement dans les épisodes dépressifs sévères (mélancoliformes) et toujours en association avec un thymorégulateurs. A long terme, les antidépresseurs déstabilisent l'humeur (Ghaemi, 2008).

## **Chapitre 5. Conclusions**

La définition de la dépression, dominée depuis 50 ans par l'approche dichotomique, est remise en question par l'étude d'Akiskal et par nos observations cliniques. En conséquence, il y aurait un seul type de dépression, dépression qui s'inscrit dans un continuum unitaire dans le spectre des troubles affectifs. L'élévation de l'humeur vers le spectre hypo/maniaque indique la vulnérabilité et la gravité du trouble.

L'étude des virages de l'humeur a retenu que les antidépresseurs présentent un risque d'instabilité thymique tandis que les thymorégulateurs non. Les facteurs de stress et le trouble de sommeil sont incriminés comme facteurs d'instabilité thymique. L'étude des mécanismes d'action des antidépresseurs n'explique qu'en partie la physiopathologie de la dépression, une explication complémentaire étant nécessaire. Cette hypothèse considère la dépression comme un trouble de plasticité neuronale, attribuant un rôle central au glutamate, impliqué dans l'homéostasie intime du système triparti de la synapse (glutamate/glutamine, neurones et astrocytes).

Donc, il paraît qu'en dépression la balance libération versus recyclage de glutamate dans la fente synaptique soit perturbée, parce que le circuit de recyclage est défectueux ou parce que l'excitation du neurone est entretenue par le processus pathologique. Il reste du

glutamate dans la fente synaptique, qui active les neurones postsynaptiques et les processus d'excitotoxicité par l'ouverture des canaux de Ca<sup>2+</sup>. Cela entraîne des anomalies du taux de glutamate avec la conséquence d'une hyper ou hypo activation de différentes structures corticales et sous-corticales.

Ces observations nous ont incité à proposer l'hypothèse selon laquelle « si la dépression est un dysfonctionnement de la neuroplasticité, une molécule à vertus antidépresseurs devrait moduler (normaliser) l'action du glutamate au niveau de la synapse ».

Pour tester cette hypothèse, nous avons examiné des études utilisant des molécules agissant exclusivement sur la voie glutamatergique : le riluzole, la ketamine et la tianeptine. L'effet antidépresseur et stabilisateur de l'humeur a été associé à la qualité de modulateur de l'action glutamatergique. Dans cette perspective, le traitement de la dépression par des thymorégulateurs s'avère nettement supérieur aux antidépresseurs.

Ghaemi se demandait d'ailleurs, si les antidépresseurs n'étaient pas plutôt des « déstabilisateurs de l'humeur » (« mood destabilizers », Ghaemi, 2008) ?

Notre travail s'inscrit dans la sphère des hypothèses pharmacologiques afin de juger et comparer le bénéfice des médicaments. Il paraît que les systèmes sous-tendus dans la dynamique physiopathologique dépassent en complexité notre approche linéaire de compréhension.

« Les problèmes et les considérations sont différents selon les niveaux des structures (molécules, synapses, neurones [...] système cognitif). Le tout apparaît comme supérieur à la somme des parties pour les organismes. La mise en relation des processus élémentaires qui sous-tendent les comportements est donc difficile du fait de la liaison qui n'est pas directe entre les différents niveaux. Si le cerveau était assez simple pour qu'on puisse le comprendre, il serait sans doute trop simple pour comprendre quoi que ce soit. C'est un paradoxe épistémologique...» (lien [www.1](#)).

## Bibliographie

1. **ABLA B.** et **col.**, 2006, Dépression unipolaire versus dépression bipolaire : facteurs prédictifs d'une évolution bipolaire, *L'Encéphale*, 2006 ; 32 cahier 1:5;
2. **AKISKAL H.** et **BENAZZI F.**, 2006, The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum, *Journal of Affective Disorders*, 92 (2006) 45–54;
3. **ALCARO A.** et **col.**, 2010, Is subcortical–cortical midline activity in depression mediated by glutamate and GABA? A cross-species translational approach, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 592–605;
4. **ANGST J.**, 1987, Switch from depression to mania, or from mania to depression: role of psychotropic drugs, *Psychopharmacol Bull* ;23(1):66–67;
5. **ANGST J.**, 2009, Psychiatry NOS (not otherwise specified), *Salud Mental*, 2009;32:1-2;
6. **BALDESSARINI** et **col.**, 2010, Bipolar depression: overview and commentary, *Harvard Rev. Psychiatry* 18, 143–157;
7. **BECH P.**, 2002, The Clinical Spectrum of Mania, dans *Bipolar Disorder*, AKISKAL Hagop, MAJ Mario et col, John Wiley & Sons, Ltd. p. 89;
8. **BERMAN** et **col.**, 2000, Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. ; *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4 ;
9. **BOURGEOIS M. L.**, 1997, Clinique des troubles bipolaires (spectre bipolaire), *Les troubles bipolaires de l'humeur*, BOURGEOIS Marc-Louis et VERDOUX Hélène, Editions Masson;
10. **BOURGEOIS M.**, 2007, *Manie et dépression : Comprendre et soigner les troubles bipolaires*, Odile Jacob, Paris;
11. **CASSANO G.** et **col.**, 2004, The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorder: Arguments for a Unitary Approach, *American Journal of Psychiatry*, July 2004, 161:7;
12. **CASSANO G.** et **col.**, 1999, The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology, *Journal of Affective Disorders*, 54;
13. **CORIC** et **col.**, 2005, Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessivecompulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*, 2005;58:424–8;
14. **DABAN C.** et **col.**, 2006, Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder, *Comprehensive Psychiatry*, Volume 47 : 433-7;
15. **DIAZ** et **col.**, 2010, Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of ketamine in patients with treatment-resistant major depression, *Journal of Clinical Psychiatry*, Dec;71(12):1605-1;
16. **EL-HAGE W.**, 2011, La dépression bipolaire encore méconnue, *Nervure*, janvier ;

- 17. FARAVELLI C. et col.**, 2009, Bipolar Disorder: an impossible diagnosis, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 5:13;
- 18. FARAVELLI C. et col.**, 2009, Bipolar Disorder: an impossible diagnosis, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 5:13;
- 19. FITZGERALD P. et col.**, 2006, An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res.* 148, 33–45;
- 20. GAY C.**, 2008, Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur, *L'Encéphale*, Supplément 4, S133-138 ;
- 21. GHAEMI N., KO J. et GOODWIN F.**, 2002, « Cade's disease » and beyond : misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder, *Canadian Journal of Psychiatry*; 47 (2) : 125-34;
- 22. GHAEMI N.**, 2008, Treatment of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Are Antidepressants Mood Destabilizers?, *American Journal of Psychiatry*, July 2004, 165:3, 300-2;
- 23. HARM J., GIJSMAN et col.**, 2004, Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials, *American Journal of Psychiatry* 161:9, September;
- 24. HALER G. et col.** 2007, Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy, *Archives of General Psychiatry*, 2007;64:193–200;
- 25. HENRY C. et col.**, 2001, Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry* ; 62(4):249–255;
- 26. HIRSCHFELD R.**, 2001, Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis, 34: *Journal of Clinical Psychiatry* ; 62, Suppl 14:5-9;
- 27. HIRSCHFELD R. et col.**, 2000, Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire, *American Journal of Psychiatry*; 157(11):1873-5;
- 28. JUDD L., AKISKAL H. et col.**, 2005, Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders, A Prospective, Comparative, Longitudinal Study, *Archives of General Psychiatry* / Vol. 62, dec. 2005;
- 29. KAYE N.**, 2005, Is Your Depressed Patient Bipolar ?, *The Journal of the American Board of Family Medicine*, Stanford, Juin–August, Vol. 18 No. 4;
- 30. KETTER T. et col.**, 2003, Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(5):484–495 ;
- 31. MACHADO-VIEIRA et col.**, 2009, Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders, *Current of Pharmaceutical Design*, 2009;15:1595–611;
- 32. MAGISTRETTI P.J. et PELLERIN L.**, 1999, Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging, *Energy on demand*;
- 33. McEWEN B. et col.**, 2010, The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation, *Molecular Psychiatry*, March ; 15(3): 237–249 ;

- 34. MURCK H. et col.**, 2000, GABA/Glutamate Dysregulation in Depression, *Biological Psychiatry* ;47:1S–173S;
- 35. NATHALIE ROUACH**, 2009, Les connexines astrocytaires nourrissent les synapses, *Medecine et science*, Septembre, 2009 ; 25 : 102-4 ;
- 36. PRICHARD T. et ALLOWAY K.**, 2002, Neurosciences médicales : les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques, *De Boeck University*;
- 37. NOVIKOFF M.-C. et OLIE J.-P.**, 1978, 101 réponses à propos de la dépression, *Hachette* ;
- 38. OLLAT H.**, 2001, *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*, 2001 ; 14 : 25-29 ;
- 39. ÖNGUR D. et col.**, 2008, Abnormal Glutamatergic Neurotransmission and Neuronal-Glial Interactions in Acute Mania, *Biological Psychiatry*, 64:718–726 ;
- 40. PACCHIAROTTI I. et col.**, 2010, Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug, *Journal of Affect. Disorder*;
- 41. RUSH, TRIVEDI, WISNIEWSKI et col.**, 2006, Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report, *American Journal of Psychiatry*, 163:11, November;
- 42. SACHS G. et col.**, 2007, Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression, *New England Journal of Medicine*, 356;17;
- 43. SACHS G.**, 2004, Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management, *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 110 (Suppl. 422): 7–17;
- 44. SALVADORE GIACOMO et col.**, 2010, The Neurobiology of the Switch Process in Bipolar Disorder: a Review, *Journal of Clinical Psychiatry*, November; 71(11): 1488–1501;
- 45. SANACORA et col.**, 2004, Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression, *Archives of General Psychiatry*, 61:705–713;
- 46. SANACORA et col.**, 2007, Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2007;61:822–5;
- 47. SOLOMON D. et col.**, 2006, Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P), *Journal of Clinical Psychiatry*; 67(3):434-442;
- 48. SPASSKY N. et CAILLE I.**, 2009, La niche neurogénique adulte entre dans la troisième dimension. *Médecine Science (Paris)* 2009 ; 25 : 17-8 ;
- 49. STAHL STEPHEN**, 2002, *Psychopharmacologie essentielle*, Médecines-Sciences Flammarion ;
- 50. STAHL STEPHEN**, 2010, *Psychopharmacologie essentielle*, Médecines-Sciences Flammarion ;
- 51. THUILE J. et col.**, 2006, Traitement pharmacologique des dépressions bipolaires, *L'Encéphale*, 32, cahier 1, p. 676 ;

- 52. ZARATE C. et col.**, 2004, An open-label trial of riluzole in patients with treatment resistant major depression, *American Journal of Psychiatry*, 2004;161:171–4;
- 53. ZARATE C. et col.**, 2005, An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression, *Biological Psychiatry*, 2005;57:430–2;
- 54. ZARATE C. et col.**, 2006, A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression, *Archives of General Psychiatry*, 2006;63:856–64;
- 55. ZARIFIAN EDOUARD**, 1996, Le Prix du bien-être. Psychotropes et société, *Odile Jacob*;
- 56. WEBER R. et col.**, 2005, Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ), *Journal of Affective Disorder*, 88(1):103-8;
- 57. Lien 1** : <http://angelspirit7.free.fr/psychonet/L2/Physiologie2/CM7a12.htm>
- 58. Lien 2** : <http://www.neuroplasticite.com/mecanismes-neuroplasticite/depression/alterations-cerebrales-depression.htm>
- 59. Lien 3** : <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/stressimmunitereynaud.html>.



## Annexe : tableau enquête de suivi clinique 21 patients (18 stabilisés, 3 échecs)

(S = Stabilisé, E = Échec)

	Nom	Age	Type consultation	Tableau clinique	Diagnostic	Traitement		Évolution sur période de suivi	Commentaires	
						antérieur	instauré			
1	M. I.	47	Consultation CMP	Tableau dépressif, forte idéation suicidaire, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 2	ANTDs depuis longue date	Teralithe	Après 1 an humeur très stable, disparition des idées noires	Alliance difficile au début, très bonne après ;	S
2	H. L.	35	Hospitalisation HDT	Tableau dépressif, rupture affective, 4 tentatives de suicide, tb. de sommeil	Trouble bipolaire 2 atténuée, personnalité dépendante	ANTDs	Depamide	Après 4 ans, très bonne stabilité thymique	Bon travail psychothérapeutique	S
3	M. P.	19	Consultation CMP	Tableau dépressif, tentative de suicide, tb. de sommeil	Épisode dépressif, trouble bipolaire 2 atténuée (début de la maladie)	ANTDs	Abilify	Après 1 an, bonne stabilité	Bonne prise de conscience	S
4	B. J.	55	Hospitalisation HDT	Épisode dépressif mélancolique, hypersomnie	Épisode dépressif récurrent mélancolique, trouble bipolaire 2	Virage maniaque sous ANTD à l'hôpital	Depamide	Après 3 ans, stabilité très solide	Très bonne conscience des troubles et alliance excellente	S
5	W. P.	80	Hospitalisation	Épisode dépressif très anxieux, forte tension intérieure et forte idéation suicidaire, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent anxieux, trouble bipolaire 2 atténuée	2 ANTDs depuis très longue date	Depamide	Après 1 an, bonne stabilité thymique, mais anxiété persistante	Disparition de la tension intérieure et de l'idéation noire, anxiété améliorée mais persistante	S

	Nom	Age	Type consultation	Tableau clinique	Diagnostic	Traitement		Évolution sur période de suivi	Commentaires	
						antérieur	instauré			
6	F. A.	79	Hospitalisation	Tableau dépressif, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 2,	ANTDs depuis des années	Depamide	Après 1 an, bonne stabilité thymique		S
7	B. P.	46	Consultations CMP	Épisode dépressif, tentative de suicide, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 2 atténuée	-	Depamide	Après 1 an, bonne stabilité	Difficultés avec la discipline de sommeil, bonne prise de conscience des troubles	S
8	D. C.	44	Hospitalisation HDT	Épisode dépressif, tentative de suicide, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 2 atténuée	ANTDs depuis longue date	Depamide Abilify	Après 1 an, stabilité thymique correcte	Faible conscience de trouble, faible connaissance de la maladie, alliance difficile, compliance réussite	S
9	C. C.	42	Consultations CMP, hospitalisation HDT	Épisode hypomaniaque, avec impulsivité et trouble de comportement hétéroagressif, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 2, tempérament dysthymique	Traitement ANTD depuis très longue date	Depamide Abilify	Après 3 ans, stabilité thymique correcte, malgré un divorce	Très bonne alliance, psychothérapie	S
10	B.C.	50	Hospitalisation HDT	Épisode dépressif, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent avec symptômes psychotiques, trouble bipolaire 2	ANTDs, mauvaise compliance	Depakote Abilify	Après 9 mois, stabilité thymique maintenue	Compliance et alliance correcte mais difficile	S

	Nom	Age	Type consultation	Tableau clinique	Diagnostic	Traitement		Évolution sur période de suivi	Commentaires	
						antérieur	instauré			
11	G. B.	51	Hospitalisation HDT	Tableau dépressif, tentative de suicide, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent avec symptômes psychotiques, trouble bipolaire 2	ANTDs	Début de Lithium, (Mauvaise tolérance Depamide)	Après 1 an, humeur assez stable, mais avec fluctuations thymiques	Stabilisation trop longue, le patient a changé le médecin	E
12	M.	61	Hospitalisation HDT, suite au décès de son mari	Épisode dépressif catatonique, mutisme, dissociation	Épisode dépressif récurrent avec symptômes psychotiques, trouble bipolaire 2 atténuée	-	Depamide Abilify	Rechute après 4 mois du à l'arrêt du traitement, depuis 2 ans stabilité thymique correcte	Très bonne alliance	S
13	S. B.	61	Hospitalisation HDT	Épisode maniaque, franc, tb. de sommeil, chambre d'isolement	Épisode maniaque, trouble bipolaire 1	ANTDs, neuroleptiques atypiques, Li	Depakote, Abilify	Après 1 an, échec, rechute avec hospitalisation après 12 mois	Arrêt du traitement, compliance mauvaise	E
14	M. R.	46	Hospitalisation HDT	Tableau dépressif, antécédents abus d'alcool, apragmatique	Trouble bipolaire 3½, abus d'alcool	ANTDs, Li	Zyprexa + ½ cp 5mg Seroplex	Après 3 ans humeur assez stable, avec quelques fluctuations thymiques	La patiente a accepté la diminution de l'antidépresseur mais a refusé son arrêt	S
15	B. F.	27	Hospitalisation HDT	Épisode maniaque franc, très délirant, abus de cannabis, chambre d'isolement, tb. de sommeil	Épisode maniaque avec symptômes psychotique trouble bipolaire 3½, abus de cannabis	-	Depamide Abilify	Après 2 ans, très bonne stabilité	Évolution lente, rechute toxique, sans rechute thymique. Amélioration complète depuis 1 an.	S

	Nom	Age	Type consultation	Tableau clinique	Diagnostic	Traitement		Évolution sur période de suivi	Commentaires	
						antérieur	instauré			
16	L. A.	23	Hospitalisation (4 mois ½) HDT	Épisode dépressif, abus d'alcool et cannabis, tentative de suicide, tb. de sommeil	Épisode dépressif, trouble bipolaire 3½, abus d'alcool et cannabis	-	Depamide Abilify	Après 1 an, très bonne stabilité Bonne conscience des troubles, arrêt du traitement après 9 mois	Évolution lente et très favorable, grâce à une bonne conscience. Reprise des études universitaires	S
17	N. P.	50	Multipl es hospitalisations	Tableau dépressif, abus d'alcool notion de perte de control de la consommation, déclin cognitif	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 3½, abus d'alcool	ANTDs, neuroleptiques	Depamide Abilify	Après 2 ans, pas de rechute, bonne stabilité thymique		S
18	C. S.	47	Multipl es hospitalisations en HDT, tentative de suicide	Tableau dépressif, abus d'alcool notion de perte de control de la consommation, déclin cognitif	Épisode dépressif récurrent, trouble bipolaire 3½, abus d'alcool	Traitement ANTDs et anxiolytique	Depamide Abilify	Évolution fluctuante avec rechutes alcooliques. Depuis 1 an, abstinence et « renaissance »	L'amélioration est due à l'arrêt de l'alcool, le patient est devenu croyant.	S
19	A. D.	32	Consultation CMP	Fluctuations thymiques légères, notion consommation légère alcool	Dysthymie, tempérament dystimique, personnalité dépendante	ANTDs	Depakote, Abilify	Après 3 ans Humeur assez stable, mais à tonalité dystimique	Problèmes de dépendance affective, problèmes familiaux	S

	Nom	Age	Type consultation	Tableau clinique	Diagnostic	Traitement		Évolution sur période de suivi	Commentaires	
						antérieur	instauré			
20	G. M-C.	51	Consultations CMP	Victime d'abus sexuelle en enfance, dépression récurrente, insomnie, flashes, tb. de sommeil	Épisode dépressif récurrent, syndrome posttraumatique	Traitement ANTD depuis très longue date	Depamide Abilify	Échec, fluctuations thymiques avec forte dominante dépressive	Faible bénéfice des thymorégulateurs, la patiente a préféré reprendre les antidépresseurs.	E
21	B.J.	52	Hospitalisation HDT	Dépression anxieuse, tentative de suicide et risque suicidaire maxime, déclin cognitif	Épisode mixte, trouble bipolaire 2	Traitement ANTD depuis très longue date	Leponex	Après 3 ans, très bonne stabilité thymique ; Persistance d'anxiété généralisée	Depuis 5 ans, la patiente a enregistré un déclin cognitif important. Elle est toujours hospitalisée avec une humeur stable	S