

Endocrinologie et psychiatrie

F Duval

Résumé. – La survenue de troubles mentaux au cours de pathologies endocriniennes est un fait établi depuis plus d'un siècle. Réciproquement, des traumatismes psychologiques peuvent avoir un rôle dans le déclenchement de certaines endocrinopathies, comme dans la maladie de Basedow. Ces dernières années ont vu le développement des examens neuroendocrinologiques chez des patients psychiatriques indemnes de toute affection endocrinienne, afin d'évaluer l'activité du système limbo-hypothalamo-hypophysaire. Les objectifs de ces explorations sont de trois ordres : 1) diagnostique (mise en évidence d'« indicateurs » ou de « marqueurs » de trait ou d'état d'affection psychiatrique) ; 2) physiopathologique (à partir de l'évaluation de la réponse fonctionnelle des axes neuroendocriniens à des stimuli spécifiques) ; 3) thérapeutique (détermination de critères prédictifs de réponses à certaines classes de psychotropes ; suivi de l'évolution des marqueurs d'état en fonction de l'évolution clinique dans une perspective pronostique ; modifications induites dans une perspective pharmacologique).

Cet article se propose de synthétiser l'état actuel des connaissances utiles pour le clinicien en adoptant, dans la mesure du possible, pour chaque axe hormonal envisagé (thyroïdienne, corticotrope, mammotrope, gonadotrope, somatotrope – ainsi que pour les autres hormones [de la posthypophyse, de l'épiphyse, des parathyroïdes]) une organisation commune : physiologie ; troubles mentaux au cours d'endocrinopathies ; études chez les patients psychiatriques : principaux dosages statiques (en situation basale et au cours du nyctémère), tests dynamiques (freination, stimulation), hypothèses physiopathologiques, évolution des hormones au cours de thérapeutiques psychotropes. Un dernier paragraphe envisage les investigations neuroendocriniennes permettant l'évaluation de la fonctionnalité des systèmes noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique, et de l'intérêt de l'utilisation de batteries de tests neuroendocriniens en psychiatrie.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : endocrinologie, psychiatrie, thyrotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormone, luteinizing hormone releasing hormone, prolactine, growth hormone, dopamine, noradrénaline, sérotonine.

Introduction

C'est dans une communication intitulée : « Des troubles psychiques par perturbations des glandes à sécrétion interne », présentée à Dijon en 1908, que Laignel-Lavastine introduisit le concept d'*endocrinologie psychiatrique*. Par la suite, sous l'impulsion de Bleuler notamment, on admit que les modifications psychopathologiques observées au cours des maladies de Graves, d'Addison et de Cushing étaient secondaires aux endocrinopathies. Les travaux de Scharrer et Scharrer, en 1928, sur les propriétés endocriniennes de certaines cellules de l'hypothalamus, puis ceux de Harris, dans les années 1940, sur le système porte hypophysaire, ont permis de clarifier les mécanismes par lesquels le cerveau contrôle l'hypophyse antérieure. Ce contrôle s'exerce via des substances chimiques (les *releasing factors*), qui sont sécrétées par les terminaisons nerveuses de l'hypothalamus directement dans la circulation portale hypophysaire. L'axe hypothalamo-hypophysaire possède, par conséquent, la caractéristique de recevoir des informations du cerveau et de les transmettre à des cellules cibles de l'organisme, ou

à des glandes endocrines périphériques dont les hormones, en retour, sont capables de moduler l'activité cérébrale.

De l'étude initiale des troubles mentaux associés aux endocrinopathies, l'intérêt des psychiatres cliniciens et des chercheurs s'est progressivement porté, dans le dernier tiers du XX^e siècle, sur l'étude des symptômes endocriniens au cours d'affections psychiatriques. Cette démarche a généré tour à tour enthousiasme et scepticisme. Enthousiasme, car il devenait possible d'avoir des critères paracliniques validant la nosographie : c'est ce qui correspond à la démarche des années 1970-1980 où l'on cherchait des marqueurs spécifiques d'entités cliniques – le test à la dexaméthasone^[14] pour la mélancolie en est l'exemple type – scepticisme, car on s'est assez vite rendu compte qu'il était impossible de valider un marqueur biologique alors qu'une définition clinique valide n'existait pas.

À l'heure actuelle, les objectifs de la neuroendocrinologie en psychiatrie sont plus pragmatiques, et nombre de psychiatres font le deuil d'une certaine pensée magique qui consistait à croire que les explorations biologiques étaient capables de faire le diagnostic. Il n'est donc pas question, dans l'état actuel de nos connaissances, d'élaborer une « sémiologie biologique » : en aucun cas la biologie ne peut se substituer à la clinique, et elle ne peut avoir de sens que restituée dans le contexte clinique.

Fabrice Duval : Psychiatre, praticien hospitalier, Centre hospitalier Rouffach, 27, rue du 4^e-Spahis-Marocain, 68250 Rouffach, France.

En outre, si de nombreuses anomalies neuroendocriniennes ont été décrites au cours des troubles psychiatriques, les méthodologies qui sous-tendent de telles explorations sont loin d'être standardisées. Ainsi, les résultats qui en découlent, parfois contradictoires, se doivent d'être évalués de manière critique. Il est donc essentiel de ne pas perdre de vue que les tests neuroendocriniens demeurent de précieux outils d'investigation mis à la disposition du clinicien et du chercheur, mais que leur pertinence dépend du contexte dans lequel ils sont utilisés.

Explorations neuroendocriniennes

On peut rappeler par la métaphore de « fenêtre sur le cerveau » que les explorations neuroendocriniennes représentent une vue (indirecte) de l'activité du système limbique. De fait, les structures limbiques (comme l'amygdale, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus) sont impliquées dans le contrôle de l'appétit, du goût, de l'odorat, de la libido, du sommeil, de l'activité psychomotrice, des processus de récompense et de renforcement, de plaisir, de motivation, de mémoire... autant de fonctions qui sont perturbées dans la dépression caractérisée, surtout dans ses formes sévères. Étant donné les liens qui existent entre le système limbique et l'hypophyse, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, il est logique de faire l'hypothèse que les anomalies biologiques qui affectent l'activité du système limbique produisent des anomalies neuroendocriniennes, anomalies qui sont mesurables par des méthodes de dosage de plus en plus performantes.

Schématiquement, les explorations neuroendocriniennes sont applicables dans trois domaines : diagnostique, physiopathologique et thérapeutique.

DANS LE DOMAINE DIAGNOSTIQUE

L'objectif est de mettre en évidence des perturbations susceptibles de « marquer » le plus spécifiquement possible une affection donnée. Ces *marqueurs* de trait ou d'état, c'est-à-dire respectivement de vulnérabilité ou d'évolution, devraient être a priori plus fiables, précis et reproductibles que les descriptions cliniques. En fait, en l'absence d'« étalon or » dans le diagnostic clinique, les performances de ces marqueurs sont le plus souvent modestes, et variables d'un système de classification à l'autre. Il est donc nécessaire de maintenir une approche pluridiagnostique dans les études biologiques quand l'objectif est de valider l'homogénéité d'entités cliniques de systèmes de classification différents (*research diagnostic criteria* [RDC], *diagnostic and statistical manual of mental disorders* IV [DSM IV], classification internationale des maladies mentales 10 [CIM] 10).

DANS LE DOMAINE PHYSIOPATHOLOGIQUE

La plupart des hypothèses actuelles sont fondées sur des pré-supposés pharmacologiques. Les explorations biologiques en psychiatrie évaluent pour leur part un état fonctionnel, à un moment donné de l'évolution de l'affection, qui résulte à la fois de processus étiopathogéniques et de mécanismes compensatoires à visée homéostasique. À l'évidence, aucune technique d'exploration ne peut actuellement envisager, à elle seule, la complexité des processus biologiques du système nerveux central (SNC). S'il est indéniable que la stratégie neuroendocrinienne permet de caractériser les dysfonctionnements hypothalamo-hypophysaires de certaines entités cliniques – et, par des stimuli appropriés, d'étudier la fonctionnalité de certains systèmes de neurotransmission – il paraît souhaitable, afin de générer et de valider de nouvelles hypothèses physiopathologiques, d'associer aux examens neuroendocriniens d'autres approches (neurochimique, électroencéphalographique, de biologie moléculaire, d'imagerie cérébrale, de spectroscopie par résonance magnétique nucléaire [RMN], etc).

DANS LE DOMAINE THÉRAPEUTIQUE

Ce champ d'application est particulièrement prometteur, puisque de nombreuses études ont déjà permis de définir, à partir de critères biologiques, des profils prédictifs de bonne réponse à certains

traitements psychotropes, notamment normothymisants, antidépresseurs ou antipsychotiques, de suivre l'évolution des marqueurs parallèlement à la clinique, et d'étudier les mécanismes d'action « in vivo » chez l'homme des psychotropes. À moyen terme, on peut penser qu'il sera possible de rationaliser le choix des chimiothérapies en tenant compte non seulement de l'état clinique mais aussi de « l'état biologique », puisque celui-ci influence la réponse thérapeutique.

En fonction de ces trois contextes – diagnostique, physiopathologique et thérapeutique – indissociables en pratique, il se peut qu'une exploration soit pertinente dans un domaine (par exemple : thérapeutique) et non dans un autre (par exemple : diagnostique). Cet argument supplémentaire plaide pour l'utilisation, en neuroendocrinologie psychiatrique, d'une *batterie de tests* conjointement si possible avec d'autres techniques d'investigation. Cette *approche multivariée*, si elle est souhaitable en théorie puisque la pathogénie des troubles psychiatriques majeurs est vraisemblablement multifactorielle, n'est pas sans soulever un certain nombre de contraintes en pratique. Nous touchons là les limites de ce type d'explorations, qui tiennent à des facteurs éthiques et techniques, mais aussi économiques.

INVESTIGATIONS ENDOCRINIENNES EN PSYCHIATRIE

La plupart des investigations endocriniennes mentionnées dans le tableau I concernent les troubles de l'humeur. Très peu de tests ont été élaborés pour la schizophrénie ou d'autres pathologies psychiatriques. Une minorité en fait sont d'une application clinique courante, la plupart restent dans le cadre de la recherche et nécessitent, avant une généralisation de leur utilisation, la réplication de leurs résultats.

Nous avons fait le choix dans cet article de nous intéresser aux investigations les plus utiles pour le clinicien. C'est la raison pour laquelle nous envisagerons d'un point de vue pratique les investigations des axes thyroïdienne, corticotrope, mammothrope, somatotrope, gonadotrope, et, regroupées dans un paragraphe, les autres hormones – c'est-à-dire celles de la posthypophyse, de l'épiphyse, des parathyroïdes (l'insuline faisant l'objet d'un autre article) – puis nous envisagerons les stratégies permettant d'évaluer la fonctionnalité des systèmes sérotoninergique et catécholaminergique à l'aide de stimuli spécifiques.

Investigations de l'axe thyroïdienne

La survenue de troubles mentaux, en particulier de l'humeur, au cours des affections thyroïdiennes est connue depuis plus d'un siècle. L'association fréquente entre dysthyroïdies (hyper- et hypothyroïdies) et pathologies thymiques (uni- ou bipolaires) a conduit logiquement à l'hypothèse que les hormones thyroïdiennes pouvaient jouer un rôle dans la régulation de l'humeur, et donc être impliquées dans la physiopathologie des troubles affectifs.

RAPPEL SUR LA RÉGULATION DU SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT), comme l'axe corticotrope, somatotrope et gonadique est organisé de façon hiérarchique. L'hormone thyroïdienne ou *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), un tripeptide, est sécrétée au niveau hypothalamique par les neurones peptidergiques des noyaux supraoptiques et paraventriculaires, et est contrôlée par différents neuromédiateurs (*fig 1*). Via le système porte, la TRH gagne l'hypophyse antérieure et se lie à des récepteurs membranaires au niveau des cellules thyroïdiques (qui constituent 5 à 15 % des cellules de l'hypophyse) pour stimuler la synthèse et la libération de la thyroïdine (TSH) ; parallèlement, la TRH stimule une autre hormone antéhypophysaire : la prolactine, en se liant aux récepteurs des cellules lactotropes.

La TSH libérée dans la circulation générale va agir sur les cellules folliculaires de la thyroïde, en se fixant à des récepteurs spécifiques

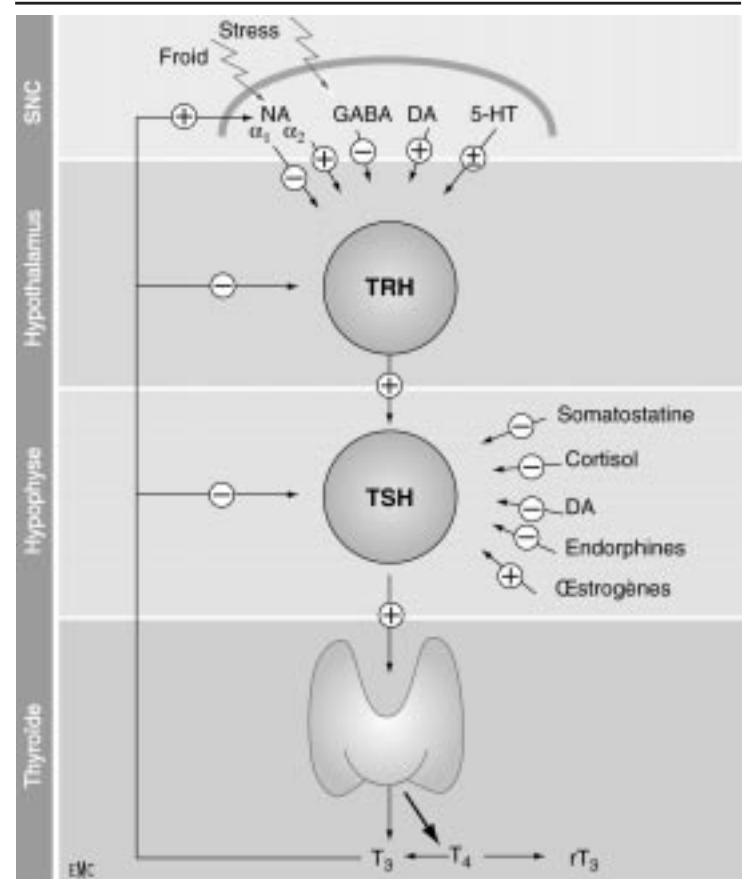
Tableau I. – Explorations neuroendocriniennes en psychiatrie.

Mesures en situation basale
Cortisol ⁽¹⁾ et corticotrophin hormone (ACTH) ⁽¹⁾
Hormones thyroïdiennes (T ₄ , T ₃ , FT ₃ , FT ₄) ⁽¹⁾ et hormone thyroïdienne (TSH) ⁽¹⁾
Prolactine (PRL) ⁽¹⁾
Hormone de croissance (GH) ⁽²⁾
Luteinizing hormone (LH) ⁽²⁾
Follicule-stimulating hormone (FSH) ⁽²⁾
Œstrogènes ⁽²⁾ , progestérone ⁽²⁾
Testostérone ⁽²⁾
Hormone mélanostimulante (MSH) ⁽³⁾
Mélatonine ⁽²⁾
Peptides (β-endorphine, β-lipoprotéine, dynorphine, vasoactive intestinal polypeptide, etc) ⁽³⁾
Mesures circadiennes ⁽³⁾
Tests dynamiques
• Dexaméthasone ⁽¹⁾
Cortisol ⁽¹⁾ et ses métabolites ⁽²⁾
ACTH ⁽¹⁾
Prolactine ⁽²⁾
GH ⁽²⁾
β-endorphine ⁽²⁾
• Corticolibérine (CRH) ⁽²⁾
ACTH ⁽²⁾
Cortisol ⁽²⁾
Aldostérone ⁽³⁾
• Protiréline (TRH) ⁽¹⁾
TSH ⁽¹⁾
PRL ⁽²⁾
• Tests de stimulation de la GH ⁽²⁾
GHRH ⁽²⁾
Clonidine ⁽²⁾
Apomorphine ⁽²⁾
Insuline ⁽²⁾
L-Dopa ⁽²⁾
Amphétamine ⁽²⁾
• Tests de freination de la PRL ⁽²⁾
Apomorphine ⁽²⁾
Bromocriptine ⁽²⁾
L-Dopa ⁽²⁾
Amphétamine ⁽²⁾
• Tests « sérotoninergiques » (stimulation de PRL, ACTH/cortisol) ⁽²⁾
L-tryptophane ⁽²⁾
5-hydroxytryptophane (5-HTP) ⁽²⁾
m-Chlorophénylpipérazine (m-CPP) ⁽²⁾
d- et dl-Fenfluramine ⁽²⁾
Clomipramine ⁽²⁾
Citalopram ⁽²⁾
Agonistes des récepteurs 5-HT _{1A} (buspirone, gépiron, ipsaspiron, flesinoxan...) ⁽²⁾
• Tests « cholinergiques » (stimulation d'ACTH/cortisol) ⁽²⁾
Arécoline ⁽²⁾
Physostigmine ⁽²⁾

(¹) Application large ; (²) investigation spécifique ; (³) application limitée.

couplés à une protéine Gs. Le second messager impliqué dans la transduction du signal hormonal est principalement l'adénosine 3', 5'-monophosphate (AMPc) aboutissant à la stimulation de la synthèse protéique et à la captation des iodures. Ceux-ci sont ensuite oxydés et utilisés grâce à une peroxydase thyroïdienne, pour l'iodation de résidus tyrosines de la thyroglobuline stockée dans la colloïde. Le couplage des mono- et diiodotyrosines aboutit à la formation des hormones thyroïdiennes : thyroxine (T₄) et triiodothyronine (T₃). Cependant, la grande majorité de la T₃ – près de 80 % – provient de la conversion extrathyroïdienne de T₄ par une monodésiodase. Ces deux hormones sont liées à des protéines sériques (à 99 %), et c'est leur fraction libre (FT₄ et FT₃) qui est active. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire et hypothalamique et inhibent la libération de TSH et de TRH.

La sécrétion circadienne de TSH est maximale la nuit entre 23 h et 1 h – malgré un effet inhibiteur du sommeil – et minimale vers midi.



1 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. Les flèches accompagnées de signes + et - indiquent respectivement les voies de stimulation et d'inhibition. SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; NA : noradrénaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; T₄ : thyroxine ; T₃ : triiodothyronine ; rT₃ : T₃ reverse ; SNC : système nerveux central extra-hypothalamique.

L'existence d'un rythme circadien de sécrétion des hormones thyroïdiennes est plus controversée, et celui-ci est généralement considéré comme mineur.

TROUBLES MENTAUX AU COURS DE DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS

Des anomalies fonctionnelles de la thyroïde sont fréquentes et touchent près de 5 % de la population générale, avec une prédominance pour les femmes.

■ Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie peut être primitive (atrophie thyroïdienne, thyroïdite chronique d'Hashimoto avec goitre [toutes deux souvent d'origine auto-immune], post-thérapeutique [après traitement à l'iode radioactif ou intervention chirurgicale]) ou secondaire (avec baisse de la production de TSH pouvant résulter de la destruction de l'hypophyse et associant généralement des anomalies d'autres hormones hypophysaires), voire tertiaire (dont l'origine est un défaut de sécrétion de TRH hypothalamique).

Symptomatologie psychiatrique

Lorsque l'hypothyroïdie est d'intensité moyenne, la symptomatologie est dominée par un tableau dépressif associant un ralentissement du débit verbal, une diminution des performances intellectuelles, une fatigabilité, une diminution de l'appétit et une apathie. La « folie myxœdémateuse », dans sa forme la plus sévère, réalise un tableau d'état psychotique confusodéirant et hallucinatoire ou d'état mélancolique fréquemment stuporeux, plus rarement d'hypomanie. Chez le vieillard, le tableau peut faire évoquer une démence (pseudo-démence).

Signes physiques

La symptomatologie, souvent insidieuse, associe une prise de poids, une frilosité, une peau sèche, une infiltration pseudo-œdémateuse de la face et des membres, des cheveux secs et fins, une bradycardie, une constipation, une irrégularité du cycle menstruel et une décontraction musculaire lente.

En général, les signes physiques et psychiatriques, surtout si l'hypothyroïdie est diagnostiquée précocement, s'améliorent sous traitement hormonal substitutif ; cependant, il est estimé que 10 % des patients présentent des symptômes neuropsychiatriques résiduels.

Caractéristiques biologiques des hypothyroïdies primitives

En cas d'hypothyroïdie avérée (grade I), la T_4 totale et/ou la FT_4 (le dosage de la fraction libre par des techniques immunologiques offre l'avantage d'être direct, rapide et précis comparé au calcul d'index thyroïdiens) est diminuée, la TSH basale est très élevée en raison de l'absence de rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes et, pour la même raison, la réponse de TSH au test à la TRH est exagérée. En cas d'hypothyroïdie subclinique (grades II et III), les hormones thyroïdiennes sont dans les limites de la normale, mais la réponse de TSH à la TRH est élevée, et est associée (grade II) ou non (grade III) à une augmentation de TSH basale.

La plupart des patients hypothyroïdiens présentent des éléments patents de dépression, mais le traitement antidépresseur est inefficace tant que l'hypothyroïdie n'est pas corrigée par l'administration de thyroxine. Il est indiqué de pratiquer un bilan thyroïdien en cas de mauvaise réponse à un traitement antidépresseur, pour éliminer une éventuelle hypothyroïdie subclinique qui serait présente chez 8 à 17 % de déprimés. En outre, le fait que l'hypothyroïdie soit fréquemment secondaire à un processus auto-immun constitue une nouvelle voie dans la recherche de subtiles altérations de l'axe thyroïdien : les anticorps antithyroïdiens ont été trouvés augmentés chez 20 % des déprimés « euthyroïdiens » sans que la signification de telles anomalies soit clairement établie. Il semblerait cependant, bien que cela ne fasse pas l'unanimité, que ce type de patients soit plus vulnérable au développement d'une hypothyroïdie au cours d'un traitement par sels de lithium.

■ **Hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie peut avoir plusieurs origines : maladie de Basedow (goitre toxique diffus, maladie de Graves ; d'origine auto-immune probable et dont l'apparition semble favorisée par un état de stress), adénome toxique (hyperfonctionnement primaire de la glande thyroïde) ou thyroïdite subaiguë (dont l'origine, quoique discutée, est vraisemblablement virale).

Symptomatologie psychiatrique

Celle-ci est caractérisée par un syndrome dépressif agité, une anxiété (qui peut être massive) et une confusion (plus ou moins prononcée). Fréquemment, les patients se plaignent d'une fatigabilité associée à une insomnie. Des troubles psychotiques d'allure confuso-délinants se rencontrent plutôt en cas de poussées aiguës ou de phases terminales d'hyperthyroïdies. Chez les personnes âgées, l'apathie est fréquente, pouvant même réaliser un tableau de mélancolie, mais en général il existe une instabilité de l'humeur d'allure dysphorique anxieuse.

Les symptômes neuropsychiatriques observés au cours de l'hyperthyroïdie régressent habituellement avec un traitement antithyroïdien (par exemple : carbimazole, propylthiouracile). Cependant, des manifestations psychotiques (nécessitant la prescription de neuroleptiques) ont parfois été rapportées au cours de traitements antithyroïdiens.

Signes physiques

Les signes physiques sont dus à la thyrotoxicose, et sont par conséquent les mêmes pour les divers types d'hyperthyroïdies, excepté l'exophtalmie (par augmentation des tissus rétro-orbitaires)

et la dermopathie infiltrante qui sont propres à la maladie de Basedow. Le tableau clinique, qui peut être bruyant ou insidieux, associe un goitre, une tachycardie, des palpitations, une peau chaude, une sudation excessive, une thermophobie, un amaigrissement malgré une polyphagie, et des signes oculaires (fixité du regard, asynergie oculopalpébrale, rétraction palpébrale, injection conjonctivale, larmolement).

Caractéristiques biologiques des hyperthyroïdies

En cas d'hyperthyroïdie avérée, les dosages hormonaux montrent des valeurs élevées de T_4 et de T_3 (totales et libres), et des valeurs faibles ou non décelables de TSH sérique ; le test à la TRH met en évidence une absence de stimulation de la TSH. Dans les *hyperthyroïdies infracliniques*, l'hypophyse perçoit de faibles variations de T_4 et de T_3 libres, et répond par une baisse de production de TSH bien avant que les T_4 et T_3 libres ne deviennent anormales ; par conséquent, un dosage basal de TSH (par une méthode ultrasensible de 3^e génération) est suffisant.

ÉTUDES STATIQUES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

■ **Valeurs basales**

La plupart des études [55] aboutissent à la conclusion, et cela malgré une grande variabilité dans les résultats, que les valeurs basales des hormones thyroïdiennes et de TSH circulantes restent dans une fourchette de valeurs normales, chez les patients présentant des troubles thymiques, anxieux ou schizophréniques.

■ **Sécrétion circadienne**

Chez les patients déprimés, le rythme circadien de la TSH est fréquemment perturbé, sous forme d'une absence de pic nocturne et/ou d'une diminution de la moyenne et de l'amplitude sécrétoire dans les 24 heures [28]. Ces altérations ont tendance à se normaliser avec la guérison de l'épisode dépressif [106].

ÉTUDES DYNAMIQUES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES PAR LE TEST À LA « THYROTROPIN-RELEASING HORMONE »

Ce test, très largement utilisé en psychiatrie, a donné lieu depuis son introduction dans le début des années 1970 à une abondante littérature. Il est généralement admis qu'environ 25 à 30 % des déprimés euthyroïdiens présentent une diminution de la réponse de TSH à l'administration de TRH [75].

Cette anomalie n'est pas spécifique des dépressions majeures, puisque des réponses anormales ont aussi été trouvées chez les patients maniaques, schizophrènes, schizoaffectifs, « *borderline* » (même en l'absence de dépression), alcooliques, et chez les patients présentant des attaques de panique [75]. De plus, les réponses ne seraient en rapport ni avec l'intensité de la symptomatologie dépressive, ni avec les sous-types uni- ou bipolaires, endogènes ou mélancoliques. Certaines études ont cependant tenté de préciser le profil clinique des patients dont les réponses de TSH étaient émoussées. Il a été trouvé chez ceux-ci une plus grande fréquence d'agitation, de caractéristiques psychotiques, de suicide, d'attaques de panique, ou de chronicité de la dépression [55].

■ **Facteurs susceptibles d'influencer la réponse du test à la « thyrotropin-releasing hormone »**

De nombreux facteurs influencent la réponse du test à la TRH (*tableau II*). Ceux-ci peuvent être d'ordre physiologique, anthropométrique, clinique ou technique, et peuvent entraîner soit des réponses exacerbées (faux négatifs), soit des réponses diminuées (faux positifs). Tous ces paramètres sont donc à considérer avant d'effectuer le test à la TRH, puisqu'ils influencent de manière significative les résultats.

Tableau II. – Facteurs pouvant influencer la réponse de la thyro-stimuline (TSH) à la thyrotropin-releasing hormone (TRH) chez les patients déprimés.

Facteurs dépendants du patient	
Facteurs physiologiques	
Pharmacocinétique de la TRH	
État fonctionnel et sensibilité du système central à la TRH	
Métabolisme de la TRH et de la TSH dans la dépression	
Facteurs anthropométriques	
Effet de l'âge	
Effet du sexe	
Effet du poids	
Facteurs cliniques	
Pathologies endocriniennes (thyroïdiennes, surrénaliennes, hypothalamo-hypophysaires, pancréatique, etc)	
Autres affections somatiques (insuffisances rénale, cardiaque, hépatique ; maladie de Parkinson, etc)	
Pathologies psychiatriques autres que la dépression	
Situation de stress (par exemple : hospitalisation)	
Synchronisation à l'environnement (hospitalisation/ambulatoire)	
Effets du jeûne ou des modifications pondérales	
Effets des psychotropes ou d'autres médicaments (contraception orale, glucocorticoïdes, L-Dopa... absorption de thé ou de café)	
Facteurs techniques	
Méthodes de dosage de TSH (radio-immunologiques [RIA], immunoenzymatiques: Elisa, chemiluminescence [test de 3 ^e génération]). Les seuils de sensibilité varient de 0,01 µU/mL à 4 µU/mL	
Critères d'interprétation de réponse bloquée (de 2,5 à 7 µU/mL)	
Doses de TRH injectée (de 100 à 500 µg)	
Horaire d'administration de la TRH	

Faux négatifs

Les situations suivantes peuvent être à l'origine de réponses augmentées de TSH à la TRH : hypothyroïdies périphériques, goitre par carence iodée, traitement par sels de lithium, résections partielles de l'hypophyse, diabète sucré, certains états de dénutrition protéino-caloriques, certaines exophtalmies non basedowiennes, absorption de thé, de café ou de théophylline. De plus, les femmes ont des réponses plus importantes que les hommes, en raison de l'imprégnation œstrogénique qui stimule directement la sécrétion de TSH.

Faux positifs

Les réponses abaissées de TSH à la TRH se rencontrent dans les hyperthyroïdies périphériques et autres surcharges en hormones thyroïdiennes périphériques, insuffisances hypophysaires globales ou localisées au secteur des cellules thyrotropes, hypophysectomisés, états de jeûne aigu – alors que dans l'anorexie mentale, la réponse est plus retardée qu'abaissée –, acromégalie et états présentant un accroissement d'hormone de croissance circulante, insuffisance rénale chronique, maladie de Parkinson non traitée, syndrome de Klinefelter, syndrome de Cushing, thérapeutiques : œstrogéniques, héparine, L-Dopa et dopamine (DA), amphétamines, neuroleptiques, fortes doses de glucocorticoïdes, administration prolongée de TRH, de somatostatine, d'hormones thyroïdiennes ou d'hormone de croissance.

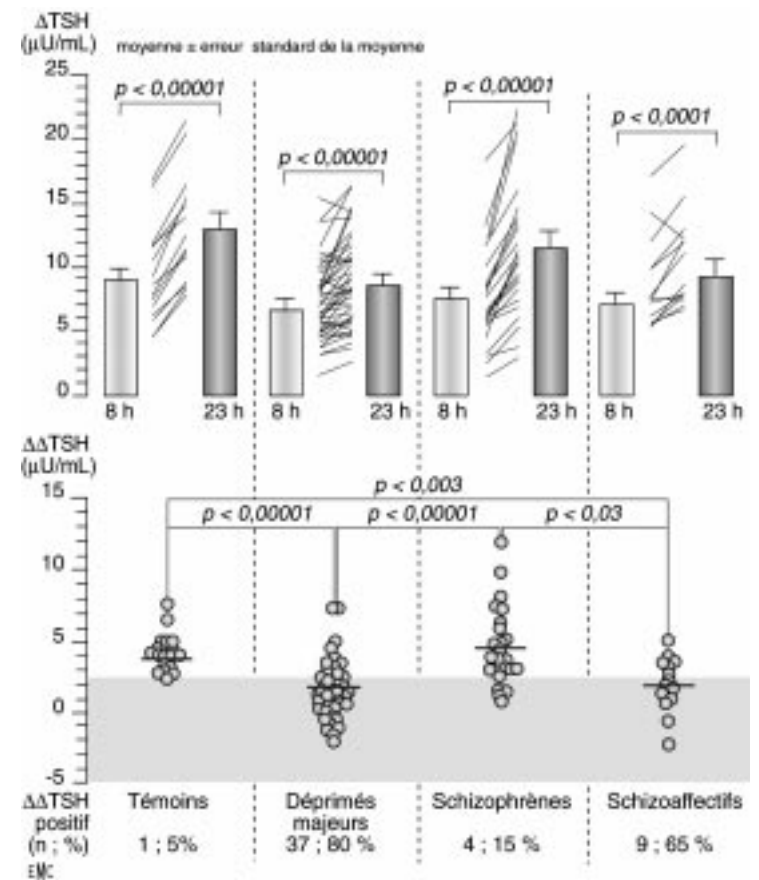
Facteurs techniques

• Méthodes de dosage

Les performances des méthodes de dosage de la TSH sous-tendent la grande variabilité des seuils de réponses bloquées, rencontrée dans la littérature (ces seuils varient de 2,5 µU/mL à 7 µU/mL). Il est donc conseillé que chaque laboratoire détermine ses propres gammes de valeurs normales plutôt que de s'appuyer sur celles de la littérature, qui n'ont pas nécessairement les mêmes méthodes de dosage.

• Doses de « thyrotropin-releasing hormone » administrées

Le test à la TRH souffre d'une absence de standardisation des doses de TRH injectées – les auteurs américains utilisent des doses de



2 Résultats du test à la thyrotropin-releasing hormone pratiqué à 8 h et 23 h dans une population de patients déprimés majeurs (n = 46), de schizophrènes (n = 26) et de schizoaffectifs (n = 14) ; comparé à des témoins sains (n = 18). Le ΔΔthyroestimuline (TSH) correspond à la différence entre le ΔTSH de 23 h et de 8 h (ces paramètres sont représentés individuellement pour chaque sujet). Les déprimés ont un ΔTSH de 23 h (*) plus bas que les témoins (p < 0,001) et que les schizophrènes (p < 0,03) [33].

l'ordre de 400 à 500 µg, contre 200 µg pour la majorité des auteurs européens – ce qui rend les études difficilement comparables entre elles. On peut rappeler qu'il existe une relation linéaire dose-réponse jusqu'à 400 µg de TRH et qu'à ce niveau, la réponse de TSH atteint un plateau. Pour les auteurs américains, le fait d'administrer des doses supramaximales devrait limiter le taux de faux positifs. Cette démarche est cependant critiquable puisque l'anomalie recherchée est une altération des récepteurs à la TRH (une hyposensibilité de ceux-ci étant considérée comme l'explication la plus plausible de l'émoussement de la réponse de TSH à la TRH), en ce cas, une dose moindre (de l'ordre de 25 à 200 µg) est plus pertinente.

• Facteur chronobiologique

Un autre facteur déterminant dans la valeur diagnostique de ce test est d'ordre chronobiologique : en effet, les réponses de TSH à la TRH sont plus importantes le soir que le matin [28]. Ces réponses sont corrélées avec l'activité circadienne de la cellule thyrotrope, qui est maximale le soir. Ces considérations chronobiologiques sont importantes puisque les résultats du test à la TRH le matin ne différencient généralement pas les déprimés majeurs des témoins, alors que le soir les réponses de TSH sont significativement plus basses chez les déprimés. À partir des réponses aux tests du matin et soir, il a été calculé un index chronobiologique : le ΔΔTSH qui correspond à la différence entre les ΔTSH de 23 h et de 8 h (fig 2). Cet index chronobiologique est diminué chez 80 % des déprimés majeurs (ΔΔTSH < 2,5 µU/mL), ce qui améliore notablement les performances du test à la TRH : à 8 h, ce test n'est anormal que chez 20 % des déprimés (ΔTSH < 3,5 µU/mL) ; à 23 h, il est émoussé chez 40 % (ΔTSH < 6 µU/mL).

■ Hypothèses physiopathologiques d'une réponse thyroïdienne abaissée au test à la « thyrotropin-releasing hormone » en psychiatrie

Dysfonctionnement hypothalamique

La réponse diminuée de TSH, qui reflète une baisse de la fonctionnalité des récepteurs à la TRH hypophysaires, pourrait être la conséquence d'une hypersécrétion chronique de TRH hypothalamique [75]. Cette hypothèse s'appuie sur les données suivantes :

- il existerait une augmentation de la TRH dans le liquide céphalorachidien (LCR) des déprimés ;
- une administration chronique de TRH inhibe l'élévation nocturne de TSH chez les sujets sains, or la sécrétion nocturne de TSH est éteinte chez les patients déprimés ;
- une hypersécrétion de TRH entraîne une « down-regulation » (diminution du nombre) des récepteurs hypophysaires à la TRH.

En tout état de cause, les anomalies du sommeil [108] ou de la transmission sérotoninergique centrale [30] ne semblent pas à l'origine de l'émoussement de la réponse de TSH à la TRH chez les déprimés.

Hyperthyroïdisme infraclinique

Une autre hypothèse consiste à envisager la réponse bloquée du test à la TRH comme une forme d'hyperthyroïdisme infraclinique. Cela peut être argumenté par le fait que la dépression est souvent associée à une augmentation relative des mesures de T_4 [55].

Toutefois, compte tenu que la TRH est capable de stimuler directement la production d'hormones thyroïdiennes au niveau périphérique, l'accroissement relatif de T_4 pourrait aussi être d'origine centrale, d'autant qu'il existe une corrélation entre la diminution de la réponse de TSH au test à la TRH, et l'augmentation relative de la FT_4 circulante tant à 8 h qu'à 23 h [37].

Secondaire à une hyperactivité de l'axe corticotrope

Une dernière hypothèse [23] consiste à considérer que la réponse bloquée du test à la TRH est secondaire à une hyperactivité de l'axe corticotrope. En effet, l'hypercortisolémie inhibe l'action de la TRH sur les cellules thyroïdiques, et stimule la production de TRH. Cette hypothèse n'est toutefois pas généralisable puisque l'hypercortisolémie ne serait à l'origine d'une anomalie de l'axe thyroïdique que pour une minorité de patients (20 % environ) [36].

TRAITEMENTS PSYCHIATRIQUES ET SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN

Ce sont surtout les relations entre antidépresseurs et axe thyroïdien qui ont été le plus abondamment étudiées. Celles-ci peuvent s'envisager :

- par l'étude de la réponse thérapeutique en fonction du statut fonctionnel initial de l'axe thyroïdien (intérêt prédictif dans le choix du traitement) ;
- par le suivi de la fonction thyroïdienne au cours d'un traitement antidépresseur en fonction de l'évolution clinique (intérêt pronostique), ainsi qu'en fonction du type de traitement et de son mécanisme d'action.

■ Signification pronostique

La signification pronostique du test à la TRH reste controversée. Certaines études trouvent que la normalisation de ce test est concomitante à la guérison clinique de l'épisode dépressif [63], en ce cas, le ΔTSH – et d'une façon plus évidente le $\Delta \Delta TSH$ [38] –, peut être considéré comme un « marqueur d'état » dépressif. A contrario, une persistance des réponses bloquées en rémission pourrait constituer un « marqueur de vulnérabilité » vis-à-vis de la dépression.

La non-normalisation du test après la guérison clinique semble avoir une réelle valeur pronostique, puisqu'une réponse bloquée serait prédictive d'une rechute dépressive dans les 6 mois [65].

Peu d'études méthodologiquement fiables ont examiné la réponse au traitement antidépresseur en fonction du statut initial du test à la TRH. Certains auteurs [110] trouvent une association entre l'émoussement du test à la TRH et une bonne réponse à la désipramine (un antidépresseur « noradrénergique »), mais d'autres [119] ne trouvent aucune association entre le statut initial du test à la TRH et la réponse ultérieure aux antidépresseurs « noradrénergiques » (maprotiline) ou « sérotoninergiques » (indalpine, citalopram). En revanche, il a été trouvé que les patients qui présentaient un émoussement de la réponse nocturne de TSH à la TRH étaient ceux qui répondaient le moins bien aux antidépresseurs (comme l'amitriptylline, la fluoxétine, ou la toloxatone) [38], ce qui peut conduire à faire l'hypothèse que chez ces patients non répondeurs, l'adjonction d'hormones thyroïdiennes pourrait être indiquée pour inhiber l'hypersécrétion de TRH endogène.

En effet, l'utilisation des hormones thyroïdiennes comme adjuvant aux antidépresseurs – hors du contexte de l'hypothyroïdie avérée ou subclinique – permet de convertir certains patients non répondeurs en répondeurs [8]. Il est connu que les hormones thyroïdiennes peuvent stimuler l'activité des systèmes noradrénergique et sérotoninergique ; cette explication ne semble cependant pas suffisante pour rendre compte de l'efficacité des hormones thyroïdiennes dans les dépressions « résistantes ». En outre, la T_3 serait plus efficace que la T_4 dans les dépressions unipolaires et, administrée à des doses de 25 à 37,5 $\mu g/j$, la T_3 diminuerait le délai de réponse d'antidépresseurs tricycliques. Dans le traitement prophylactique des patients bipolaires, la T_4 administrée à forte dose (200 à 400 $\mu g/j$), en association avec le lithium, a démontré son efficacité [8]. Il est donc envisageable que la T_4 ne soit indiquée que pour un sous-groupe de patients, en l'occurrence les bipolaires. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer cette différence d'effet entre T_4 et T_3 , il a été évoqué une possible inhibition de la conversion de T_4 en T_3 par les antidépresseurs. Une autre hypothèse concerne la différence des effets de la T_4 sur le système nerveux central comparé à ceux de la T_3 . En effet – contrairement aux tissus périphériques – il semblerait que dans le cerveau ce soit les concentrations plasmatiques de T_4 qui déterminent la concentration intraneuronale de T_3 . Ainsi, l'administration de T_3 accroîtrait le *feed-back* négatif sur l'axe thyroïdien et, donc, réduirait la production de T_4 , ce qui diminuerait sa concentration au niveau central. À l'opposé, l'administration de T_4 augmenterait les concentrations de T_4 et, par conséquent, accroîtrait les niveaux d'hormones thyroïdiennes au niveau central. Il en résulte que la potentialisation des antidépresseurs par la T_3 pourrait mettre en jeu une diminution des niveaux cérébraux d'hormones thyroïdiennes, ce qui ne serait pas le cas avec la T_4 [55].

■ Évolution de la fonction thyroïdienne au cours de traitements psychiatriques

Antidépresseurs

La plupart des études montrent une diminution de la fonction thyroïdienne sous l'effet chronique d'un traitement antidépresseur [55]. Est-ce la conséquence directe du mécanisme d'action des antidépresseurs, ou un effet témoin d'une « normalisation » biologique concomitante à la guérison de l'épisode dépressif ? Des études *in vitro* ont montré que les antidépresseurs tricycliques (comme l'imipramine et la désipramine) et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; comme la fluoxétine et la sertraline) mais pas les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pouvaient avoir un effet inhibiteur sur les neurones à TRH hypothalamiques. Quelques études sur de petits échantillons de patients ont trouvé que les tricycliques et les ISRS diminuaient les concentrations sériques de T_4 sans modifier celles de T_3 et de TSH. Les IMAO, comme la phénelzine, ne modifieraient pas la fonction thyroïdienne [55].

Toutefois, une étude [38] a montré que seuls les patients répondeurs au traitement antidépresseur normalisaient leur $\Delta \Delta TSH$ et leur réponse de TSH au test à la TRH de 23 h (à 8 h, les modifications

n'étaient pas significatives) et cela indépendamment de l'antidépresseur utilisé (amitriptyline, fluoxétine, ou toloxatone). Ces résultats, comme ceux de la plupart des études, suggèrent que la diminution de la fonction thyroïdienne est associée à la bonne réponse clinique, plutôt qu'à l'action directe et intrinsèque des antidépresseurs sur l'axe thyroïdien [55].

Lithium

Le lithium diminue la captation des iodures par la glande thyroïde, inhibe la production des hormones thyroïdiennes à différents stades de leur synthèse, et surtout diminue la libération des hormones thyroïdiennes. De plus, le lithium inhiberait la désiodation de T_4 en T_3 . Des études chez des déprimés et des volontaires sains ont confirmé ces données [55], puisque après 4 à 6 semaines de traitement, il a été trouvé une baisse des hormones thyroïdiennes périphériques associée à une élévation de TSH basale, ainsi qu'un accroissement de la réponse de TSH à la stimulation de TRH. Après 3 mois de traitement, la fonction thyroïdienne tendrait à se normaliser, du fait même de l'accroissement de la sécrétion de TSH.

Par conséquent, le développement d'une hypothyroïdie ne touche qu'une faible proportion de patients, bien que l'estimation de celle-ci varie en fonction des études : approximativement 5 à 10 % en moyenne, avec des extrêmes de 0 à 50 % [55].

Les facteurs susceptibles d'expliquer la survenue d'une hypothyroïdie au cours d'un traitement par sels de lithium sont mal connus. Parmi les hypothèses, il a été évoqué un processus auto-immun, puisque les patients développant une hypothyroïdie auraient fréquemment un taux plus élevé d'anticorps antithyroïdiens. D'autres facteurs seraient également à considérer, comme la notion de bipolarité à cycles rapides (plus de quatre épisodes par an) puisque ces patients auraient une plus grande incidence dans le développement d'une hypothyroïdie sous lithium que les patients bipolaires lato sensu (25-50 % contre moins de 10 %).

Antiépileptiques

La carbamazépine et l'acide valproïque sont utilisés avec efficacité comme normothymisants. La carbamazépine diminue, tant chez les patients épileptiques que psychiatriques, les concentrations basales de T_4 , FT_4 et T_3 sans modifier celles de TSH [55]. Toutefois, les cas d'hypothyroïdies induites par la carbamazépine sont exceptionnels. D'autre part, la carbamazépine réduit la réponse de TSH à la TRH. Avec l'acide valproïque, des résultats contradictoires ont été rapportés chez des patients épileptiques.

Privations de sommeil

Il a été trouvé, de façon assez constante, tant chez les déprimés (uni- et bipolaires) que chez les témoins sains, une augmentation significative des concentrations de T_3 , T_4 et TSH après privation de sommeil [10]. Cependant, la relation avec l'efficacité antidépressive reste controversée : la plupart des études n'ont pas trouvé de corrélations entre les modifications de la fonction thyroïdienne et la réponse aux privations de sommeil [10]. Néanmoins, une étude récente trouve que les patients répondeurs ont des valeurs de TSH plus élevées que les non-répondeurs durant la nuit de privation de sommeil [94].

Sismothérapie

Les électrochocs (ECT) ont un effet direct sur l'axe HHT : stimulation de la sécrétion de TSH et diminution de T_3 et T_4 . En outre, l'administration d'une dose de 50 µg de T_3 la veille d'un électrochoc serait efficace dans la prévention des effets amnésiants des ECT. Des études chez l'animal suggèrent que les ECT augmentent la sécrétion endogène de TRH en créant dans un premier temps une déplétion de TRH stimulant, dans un second temps, la synthèse de TRH. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec l'effet antidépresseur, quoique transitoire, de la TRH [77], ce qui est tout à fait cohérent avec l'hypothèse que l'hyperlibération de TRH observée chez les déprimés pourrait représenter une réponse compensatoire

Tableau III. – États associés à une activité altérée de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS).

Activité augmentée de l'axe HHS	Activité diminuée de l'axe HHS
Syndrome de Cushing	Insuffisance surrénalienne Période suivant une thérapie par glucocorticoïdes Période suivant une maladie de Cushing Dépression atypique/saisonnaire
Dépression mélancolique Anorexie mentale Troubles obsessionnels et compulsifs Attaques de panique Stress chronique Victime de violences sexuelles Hyperthyroïdisme Obésité d'origine centrale Malnutrition Diabète insulinaire Grossesse (dernier trimestre) Syndrome prémenstruel Alcoolisme chronique Sevrage alcoolique et narcotique Exercice physique intensif	Syndrome de fatigue chronique Période suivant un stress chronique Hypothyroïdisme Période du post-partum Période suivant un sevrage nicotinique Fibromyalgie Arthrite rhumatoïde

psychoanaleptique [77] ; auquel cas, les ECT (contrairement aux antidépresseurs) renforceraient ce mécanisme.

Neuroleptiques

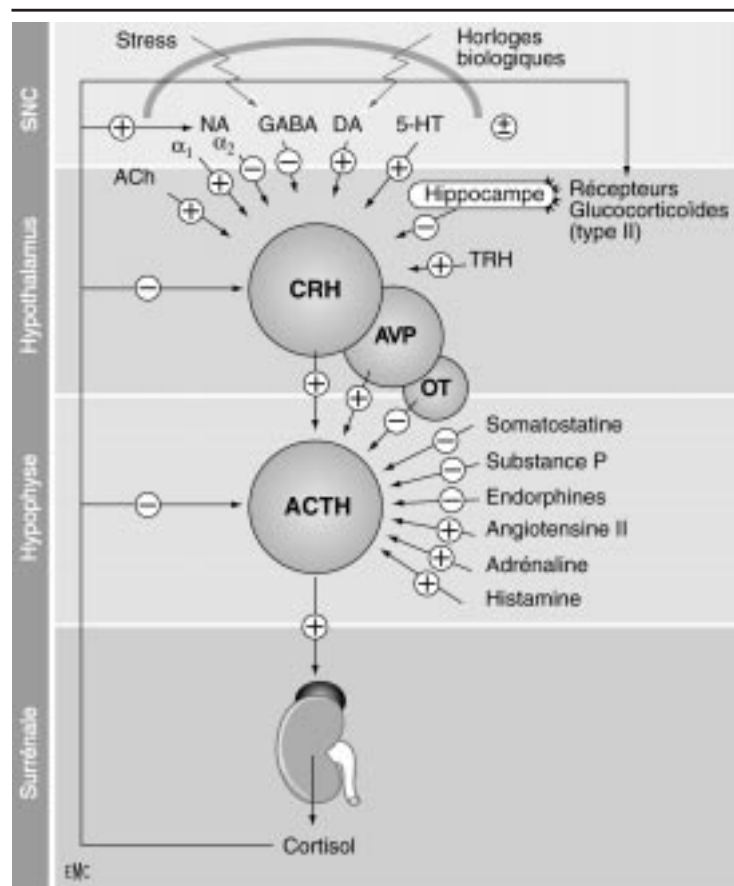
Quelques études [56], dont les résultats ont rarement été répliqués, montrent que les neuroleptiques peuvent diminuer les valeurs basales de T_4 chez les patients schizophrènes. Les réponses de TSH au test à la TRH ont, quant à elles, été trouvées augmentées, diminuées ou inchangées lors des traitements par divers antipsychotiques. Ainsi, les résultats de ces études mettent en exergue la complexité des interactions entre la dopamine et l'axe thyroïdien en fonction de son statut fonctionnel : en effet, la dopamine a une action inhibitrice sur la sécrétion de TSH (fig 1) ; en retour, une hyperthyroïdie peut accroître l'effet des antagonistes dopaminergiques (comme cela a été montré chez l'animal), alors qu'une hypothyroïdie a l'effet inverse.

De façon plus anecdotique, une étude [69] avait trouvé que l'émoussement de la réponse de TSH à la TRH chez les schizophrènes avant traitement pouvait être associée à une bonne réponse ultérieure aux neuroleptiques, mais cela n'a pas été confirmé ultérieurement [33].

Investigations de l'axe corticotrope

Les perturbations de l'axe corticotrope sont sans aucun doute l'anomalie neuroendocrinienne la plus abondamment décrite en psychiatrie, et plus particulièrement au cours des épisodes dépressifs sévères où il a été mis en évidence, par la grande majorité des études, une hypersécrétion du cortisol.

On peut rappeler que l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) est particulièrement impliqué dans les réponses de l'organisme face à une situation stressante, définie par Selye, en 1936, comme une « réaction d'alarme », c'est-à-dire une menace de l'homéostasie vis-à-vis de laquelle l'organisme se défend par la mise en jeu de réponses adaptatives comportementales et physiologiques. De nombreux états (tableau III) sont associés à un dérèglement de la réponse générale au stress, en raison d'un échappement aux éléments régulateurs qui en font habituellement un processus autolimitatif (conduisant à une activation chronique de l'axe HHS), ou d'une hypoactivité du système de stress se traduisant par une diminution de l'activité de l'axe HHS avec fatigue, hypovigilance, somnolence, augmentation de l'appétit avec prise de poids.



3 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Les flèches accompagnées de signes + et - indiquent respectivement les voies de stimulations et d'inhibition. SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; NA : noradrénaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; AVP : arginine-vasopressine ; OT : ocytocine.

RAPPEL SUR LA RÉGULATION DU SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSSO-SURRÉNALIEN

Les corticostéroïdes sont synthétisés à partir du cholestérol dans le cortex surrénalien. La libération du cortisol, le principal glucocorticoïde circulant chez l'homme, est dépendante de la libération de l'hormone corticotrope (ACTH) hypophysaire (fig 3). Le facteur hypothalamique contrôlant la synthèse d'ACTH est la *corticotropin-releasing hormone* (CRH), qui est synthétisée dans la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire (NPV). La sécrétion de CRH est contrôlée par au moins deux types de stimulations : le stress et une horloge biologique responsable du rythme circadien de l'axe HHS. La sécrétion nyctémérale d'ACTH et de cortisol se fait sur un mode pulsatile et est la plus basse (nadir) dans la première moitié de la nuit – il existe, en outre, un effet inhibiteur des premières heures du sommeil – avant de s'accroître rapidement au voisinage de l'éveil ; le maximum sécrétoire (acrophase) se situe entre 6 et 10 h du matin [96].

Le cortisol exerce une rétroaction négative sur la libération de CRH et d'ACTH selon trois modalités : un rétrocontrôle rapide (de quelques minutes), intermédiaire et lent (de quelques heures à quelques jours). Les rétrocontrôles intermédiaire et lent impliquent deux types de récepteurs :

- les récepteurs de type I (anciennement dénommés minéralocorticoïdes) dotés d'une grande affinité pour l'aldostérone et les glucocorticoïdes, ils sont localisés principalement dans le système limbique ;
- les récepteurs de type II (anciennement dénommés glucocorticoïdes), largement distribués dans le SNC, d'affinité faible pour les glucocorticoïdes et plus faible encore pour l'aldostérone. Les récepteurs de type I contrôlent l'inhibition tonique de la sécrétion basale des glucocorticoïdes, tandis que les récepteurs de

type II ne sont impliqués que lorsque les taux circulants de glucocorticoïdes augmentent, comme lors du stress, afin d'inhiber la réponse d'ACTH et de CRH.

TROUBLES MENTAUX AU COURS DE DYSFONCTIONNEMENT DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSSO-SURRÉNALIEN

■ **Hypercortisolisme : syndrome de Cushing**

L'hyperfonctionnement du cortex surrénalien peut être dépendant de la régulation par l'ACTH (hyperproduction d'ACTH par un adénome hypophysaire ou une tumeur extrahypophysaire, administration d'ACTH exogène) ou indépendant de celle-ci (adénome ou carcinome de la corticosurrénale). La maladie de Cushing est la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH hypophysaire par un adénome basophile ou chromophile entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

Symptomatologie psychiatrique

Celle-ci peut évoquer une dépression, un trouble anxieux avec ou sans attaques de panique, un trouble de la personnalité, ou un syndrome délirant avec illusions ou hallucinations (auditives et visuelles) et/ou confusionnel (qui peut compliquer la symptomatologie thymique). Dans le cas des adénomes de l'hypophyse, la symptomatologie psychiatrique peut parfois précéder la découverte de la tumeur.

La *dépression*, présente dans près des trois quarts des patients souffrant d'un syndrome de Cushing, fait donc pratiquement partie du tableau clinique ; il s'agit d'un syndrome dépressif caractérisé, réalisant dans certains cas un tableau de mélancolie ou de dépression psychotique, parfois infiltré d'une labilité de l'humeur prenant l'allure d'un état mixte. En revanche, les syndromes maniaques ou hypomaniaques sont exceptionnels, et se rencontrent plutôt chez des patients traités au long cours par de fortes doses de corticostéroïdes exogènes.

Des *difficultés de concentration et des déficits de la mémoire* peuvent aussi être présents. Ces déficits mnésiques sont compatibles avec un dysfonctionnement hippocampique – l'hypercortisolémie est neurotoxique sur cette structure ; il a en effet été trouvé une corrélation entre la baisse du volume de l'hippocampe et la baisse des performances cognitives. La survenue d'états confuso-délirants est associée à des taux élevés de cortisol circulants, et se rencontrerait après une évolution assez longue de l'affection ou lors d'abus de corticostéroïdes. À noter qu'une dépression sévère peut faire suite à l'arrêt d'une thérapeutique par stéroïdes.

Jusqu'à présent, une trentaine de publications font état d'une rémission, partielle ou complète, des symptômes psychiatriques (dépression, anxiété, comportements suicidaires, irritabilité, psychose et troubles cognitifs) chez des patients présentant un syndrome de Cushing traités chirurgicalement ou médicalement (par des traitements « antiglucocorticoïdes » : kétoconazole, métyrapone, aminoglutéthimide, RU-486).

Signes physiques

La présentation physique est caractéristique : le visage a un aspect pléthorique, il existe une obésité tronculaire avec un empâtement graisseux cervicodorsal et une amyotrophie. La peau est fine avec présence d'ecchymoses et de vergetures sur l'abdomen. Des complications sont fréquentes : hypertension artérielle (HTA), lithiase rénale, ostéoporose, intolérance au glucose ; une hypersécrétion associée d'androgènes entraîne un virilisme chez la femme.

Caractéristiques biologiques

En cas de syndrome de Cushing, les taux de cortisol plasmatiques sont élevés dès le matin et ne baissent pas pendant la journée. Cependant, du fait de la sécrétion pulsatile et de la sensibilité de l'axe HHS à divers stimuli (stress, bruit, peur, hypoglycémie...), un

dosage matinal isolé du cortisol n'offre qu'une information limitée sur l'intégrité de l'axe HHS. En pratique, deux tests diagnostiques sont utiles : le test de freination de l'ACTH et du cortisol par la dexaméthasone (un glucocorticoïde de synthèse) et le test stimulation de l'ACTH et du 11-désoxycortisol (« composé S ») par la métyrapone (qui bloque la 11-hydroxylation des précurseurs du cortisol) ; ces deux tests permettent de préciser l'origine primaire ou secondaire du syndrome de Cushing.

■ **Hypocortisolisme**

L'hypocortisolisme peut être primaire (maladie d'Addison) ou secondaire (panhypopituitarisme par lésion pituitaire ou hypothalamique ou par nécrose ischémique ; corticothérapie). La maladie d'Addison tend à se révéler à l'occasion d'un stress. L'atrophie de la corticosurrénale est dans 70 % des cas idiopathique (une origine auto-immune est probable) ; les autres causes de destruction de la glande peuvent être un envahissement granulomateux dû à une infection tuberculeuse ou fongique, une tumeur, une amylose, une nécrose inflammatoire, ou médicamenteuse (kétoconazole [un agent antimycotique]). L'insuffisance surrénalienne peut survenir à l'arrêt d'une corticothérapie.

Symptomatologie psychiatrique

La plupart des patients présentent des troubles mentaux discrets comme une apathie, une asthénie ou une irritabilité. Un tableau dépressif typique avec une comorbidité anxieuse serait retrouvé chez près de la moitié des patients. La fatigabilité, l'insomnie et l'anorexie avec perte de poids sont d'ailleurs classiquement les signes d'appel de l'insuffisance surrénalienne. Lors de phases aiguës, un tableau psychotique ou confuso-onirique peut être observé. En règle générale, un traitement substitutif par glucocorticoïdes est efficace pour corriger ces manifestations.

Signes physiques

Ils associent une fatigabilité, une anorexie, un amaigrissement, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée, des arthromyalgies, une hypotension orthostatique et une hyperpigmentation cutanéomuqueuse (sauf en cas d'hypofonctionnement surrénalien secondaire).

En cas d'hypofonctionnement surrénalien secondaire à un *panhypopituitarisme*, comme par exemple dans le *syndrome de Sheehan* (consécutif à une nécrose hypophysaire dans un contexte d'accouchement hémorragique compliqué d'un collapsus), les fonctions de toutes les glandes cibles sont diminuées (insuffisance thyroïdienne et gonadique ; hypoglycémie) ; les signes associent un défaut de lactation, une asthénie, une dépilation axillaire et pubienne, mais la mélanodermie est absente.

Caractéristiques biologiques

En cas d'*insuffisance surrénalienne primaire* (maladie d'Addison), la cortisolémie est faible, les taux d'ACTH sont particulièrement élevés et on observe une absence de stimulation de la surrénale par de l'ACTH exogène (test au tétracosactide [Synacthène®]).

En cas d'*insuffisance hypophysaire*, les concentrations en ACTH et cortisol plasmatiques sont faibles (insuffisance corticosurrénalienne secondaire) et il existe une réponse nette au tétracosactide (qui est cependant inférieure à la normale). En cas de panhypopituitarisme, on trouve des déficits associés en thyrostimuline, prolactine, hormones gonadotropes, et hormone de croissance.

ÉTUDES STATIQUES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

■ **Dosages plasmatiques**

Dans les dépressions endogènes, la sécrétion de cortisol dans le nyctémère est fréquemment désynchronisée avec augmentation du

nombre des épisodes sécrétoires, diminution de l'amplitude et abolition du pic matinal. De plus, il a été décrit une apparition plus précoce des nadirs d'ACTH et de cortisol chez les déprimés endogènes (suggérant une avance de phase)^[73]. L'altération du rythme circadien d'ACTH, sous forme d'un accroissement de la moyenne sécrétoire, serait plus prononcée chez les déprimés avec caractéristiques psychotiques^[96].

■ **Autres dosages**

L'hyperactivité de l'axe corticotrope dans les dépressions sévères se traduit également par une *élévation du cortisol* libre urinaire (qui reste cependant plus basse chez les déprimés que chez les patients avec un syndrome de Cushing), mais aussi dans la salive et dans le liquide céphalorachidien (LCR).

De plus, les *taux de CRH dans le LCR* sont élevés chez les déprimés et diminuent après sismothérapie^[90]. Il est donc concevable que l'hyperactivité de l'axe HHS pourrait avoir comme origine une hyperactivité de neurones à CRH^[90] ; cette hypothèse s'étaye en outre sur la similitude entre les symptômes clés de la dépression et les modifications comportementales (chez l'animal) induites par l'administration de CRH où l'on observe une diminution de l'appétit et de la libido, des troubles du sommeil, et des altérations de l'activité motrice.

ÉTUDES DYNAMIQUES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

■ **Test de freination à la dexaméthasone**

Chez des sujets sains, l'administration orale à minuit de 1 ou 2 mg de dexaméthasone inhibe la libération d'ACTH et de cortisol pendant environ 24 heures. En ce qui concerne les déprimés majeurs, la non-freination du cortisol – ou l'échappement précoce à la freination – par la dexaméthasone (DST : *dexamethasone suppression test*) est trouvée chez 15 à 50 % des patients, mais ce pourcentage augmente dans les dépressions sévères où le pourcentage de DST positifs atteint 40 à 70 %^[4].

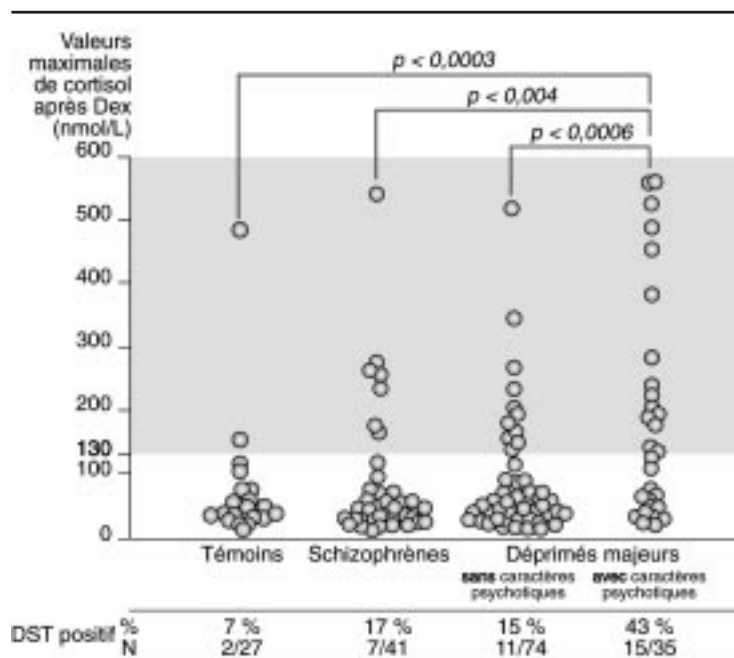
Initialement, le DST a été proposé comme *marqueur biologique spécifique* de « la mélancolie »^[14]. Depuis, cette assertion n'a pas été confirmée, puisque le DST a été trouvé positif dans d'autres affections psychiatriques comme les troubles schizoéphréniques et les troubles schizoaffectifs (*fig 4*), les états maniaques, l'anorexie-boulimie, les troubles obsessionnels et compulsifs, les états anxieux (particulièrement dans le trouble panique), les états de stress non spécifiques, l'épilepsie et les syndromes démentiels (de type Alzheimer).

Toutefois la positivité du test semble étroitement liée à certains symptômes cliniques comme l'anxiété, les troubles psychomoteurs (agitation ou ralentissement), les troubles du sommeil, de l'appétit (anorexie avec amaigrissement), ou l'altération cognitive. Une revue de la littérature par Nelson et Davis^[89] relate que, parmi les dépressions majeures, c'est la dépression psychotique qui est la plus fréquemment associée à une non-freination du cortisol au DST (64 %), alors que le pourcentage de DST positifs dans la mélancolie n'atteint que 36 %.

Facteurs susceptibles d'influencer les résultats du test de freination à la dexaméthasone

• **Faux positifs**

Les situations suivantes peuvent être à l'origine d'un échappement précoce du cortisol à la freination : administration de divers médicaments (anticomitiaux comme les hydantoïnes, les barbituriques, la carbamazépine et l'acide valproïque ; méprobamate) ; sevrage de benzodiazépines, d'antidépresseurs tricycliques (discuté) ; intoxication alcoolique chronique ; sevrage alcoolique ; consommation de café ; dysendocrinies (maladie ou syndrome de Cushing, diabète sucré) ; traitement par fortes doses



4 Résultats du test de freination à la dexaméthasone (DST) (1 mg administré à 24 h) dans une population de patients déprimés majeurs sans caractéristiques psychotiques ($n = 74$), déprimés majeurs avec caractéristiques psychotiques ($n = 35$), de schizophrènes ($n = 41$) et de témoins sains ($n = 27$) [29, 35].

d'œstrogènes ; grossesse ; pertes importantes de poids (malnutrition, anorexie) ; boulimie ; privations de sommeil et perturbations du rythme circadien ; affections diverses (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hypertension artérielle, cancer disséminé, infections graves, déshydratation) ; grand âge.

• Faux négatifs

Ils peuvent être dus à des traitements (fortes doses de cyproheptadine, benzodiazépines [discuté] ; corticothérapie), ou à des hypocortisolismes. La L-Dopa et le L-tryptophane pourraient majorer la freination.

• Facteurs techniques

La dexaméthasone est administrée vers minuit pour des raisons *chronobiologiques* (moment de moindre activité du système HHS dans le nyctémère). La standardisation du test par Carroll [14] recommande *trois prélèvements* à 8 h, 16 h et 23 h (le lendemain de l'administration de dexaméthasone) ; cependant, en ambulatoire, où il n'est pas possible d'effectuer le prélèvement de 23 h, le fait de ne pratiquer qu'un prélèvement à 16 h fait chuter la sensibilité du test de 25 %.

La *dose* de dexaméthasone la plus étudiée est celle de 1 mg (équivalente à 25 mg de cortisol). Cependant, en fonction des protocoles, des doses de 0,5 mg (dans le stress post-traumatique notamment), de 1,5 mg et de 2 mg ont aussi été administrées.

Les *méthodes de dosage* influencent la détermination des seuils d'échappement de la freination du cortisol. Ces seuils varient d'une étude à l'autre, mais, en général, on considère qu'une valeur maximale après DST de $140 \text{ nmol/L} \pm 40 \text{ nmol/L}$ est le critère de non-freination. On peut observer que la grande majorité des travaux, dont la plupart ont été effectués avant le milieu des années 1990, ne dosent qu'exceptionnellement l'ACTH – puisque la mise à disposition des cliniciens de méthodes de dosage performantes d'ACTH n'est que relativement récente (milieu des années 1990) –, or, la réponse du cortisol à la dexaméthasone est en fait un bien moins bon reflet de l'activité des récepteurs glucocorticoïdes pituitaires que l'ACTH.

Physiopathologie

La physiopathologie qui sous-tend la positivité du DST n'est pas encore clairement élucidée. La non-freination du cortisol au DST marque l'*hyperactivité de l'axe HHS* et il est vraisemblable qu'elle implique, à des degrés divers :

- une baisse des mécanismes de rétrocontrôle du cortisol (du fait d'une hyposensibilité, ou du nombre des récepteurs glucocorticoïdes hypophysaires, adaptative à l'hypercortisolémie) ;
- une hyperlibération de CRH centrale ;
- une hypertrophie de la surrénale (qui la rendrait plus sensible aux effets de l'ACTH) [53].

En revanche, il semblerait que la faible concentration plasmatique de dexaméthasone ne soit pas à l'origine de la positivité du DST, puisque c'est la fixation de la dexaméthasone aux récepteurs glucocorticoïdes hypophysaires qui est le déterminant principal de l'intensité de la freination de l'ACTH et du cortisol [53]. Il est utile de préciser que la dexaméthasone a une affinité préférentielle pour les récepteurs glucocorticoïdes hypophysaires, et moindre pour ceux de l'hippocampe (comparés aux glucocorticoïdes endogènes), ce qui suggère que le DST ne met pas directement en évidence une anomalie limbique.

Valeur pronostique du test de freination à la dexaméthasone

Les anomalies de l'axe HHS sont considérées comme des marqueurs « d'état » dépressif qui se normalisent dans la phase de guérison/rémission clinique [50]. C'est ainsi que la plupart des études s'accordent à reconnaître au DST une très grande valeur pronostique : un DST positif après traitement est associé à une mauvaise réponse clinique. En effet, chez les patients répondeurs au traitement, la non-freination du cortisol (DST positif) fait place graduellement à la freination (DST négatif). Les patients chez lesquels le DST reste positif, ou qui étaient initialement DST négatif, mais qui deviennent DST positif, ont un pronostic défavorable.

Un suivi à long terme montre que les patients qui étaient, avant traitement, DST négatif ont une meilleure évolution que les patients DST positif [53]. Toutefois, le DST ne semble pas avoir de valeur prédictive d'une meilleure réponse à une classe particulière d'antidépresseurs.

Les mécanismes impliqués dans la normalisation du fonctionnement de l'axe HHS par les antidépresseurs pourraient mettre en jeu une stimulation de l'acide ribonucléique messager (ARNm) des récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui favoriserait le retour à la normale du rétrocontrôle négatif du cortisol, entraînant une baisse de la synthèse et de la libération de CRH [7].

■ Test à la « corticotrophin-releasing hormone » et test combiné dexaméthasone-corticotrophin-releasing hormone

Test à la « corticotrophin-releasing hormone »

La plupart des études trouvent que les réponses d'ACTH et de cortisol sont émoussées chez les déprimés par rapport aux témoins, quelle que soit l'origine de la CRH utilisée (ovine ou humaine) [122]. Les résultats du test à la CRH pourraient refléter une baisse du nombre des récepteurs à CRH hypophysaires adaptative à une hypersécrétion de CRH hypothalamique. Cependant, cette hypothèse n'est pas confirmée par certaines études utilisant la métyrapone, qui supprime la synthèse de cortisol, où il a été trouvé que les patients et les témoins prétraités par la métyrapone avaient des réponses d'ACTH à la CRH comparables [53]. Il apparaît ainsi que c'est l'accroissement du taux de cortisol circulant qui semble être l'élément déterminant dans l'émoussement de la réponse d'ACTH à la CRH.

Test combiné à la dexaméthasone et à la « corticotrophin-releasing hormone »

Dans ce test, la dexaméthasone (1,5 mg) est administrée à 23 h, suivie le lendemain par un test à la CRH humaine (100 µg intraveineux [IV]) à 15 h [123]. Ce test d'exploration de la fonction corticotrope est très sensible : par rapport aux témoins, près de 90 % des patients présentant une dépression sévère ont une réponse « paradoxale » d'ACTH et de cortisol (chez le sujet normal, il n'y a pas de stimulation) et cela malgré de hauts niveaux de

glucocorticoïdes circulants (tant d'origine endogène [hypercortisolémie], qu'exogène [dexaméthasone]), ce qui témoigne d'une défaillance du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes au niveau hypophysaire. Ainsi, lorsqu'on préadministre de la dexaméthasone à un patient déprimé, la réponse en ACTH au test à la CRH est plus grande que chez un témoin du fait :

- de la synergie existant entre la CRH (exogène) et la vasopressine (qui serait présente en plus grande quantité au niveau des cellules corticotropes hypophysaires chez les déprimés) ;
- de la freination insuffisante par la dexaméthasone (par hyposensibilisation des récepteurs corticostéroïdes).

L'anomalie du test combiné dexaméthasone-CRH disparaît lors d'une réponse favorable aux antidépresseurs suggérant que la normalisation de l'axe HHS, par la restauration d'un rétrocontrôle opérant, fait partie intégrante de l'effet antidépresseur^[7]. Par exemple, l'amitriptyline n'a un effet sur l'axe HHS que lorsque celui-ci est en hyperactivité. La persistance d'un test DST-CRH anormal après une bonne réponse clinique au traitement antidépresseur serait prédictive d'une rechute dans les 6 mois^[130].

■ **Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien et états de stress post-traumatique**

Dans l'état de stress post-traumatique (PTSD), considéré par le DSM-IV comme une forme de trouble anxieux généré par une réponse inadaptée à un événement traumatique, les anomalies de l'axe HHS sont différentes de celles observées dans les dépressions. Yehuda et al^[127] ont été les premiers à montrer qu'il existait une dissociation entre la sécrétion de la CRH (augmentée) et du cortisol (diminuée) dans le PTSD. C'est ce qu'ils ont appelé le « paradoxe HHS ».

En effet, l'hypersécrétion de CRH dans le PTSD est suggérée par un accroissement des niveaux de CRH dans le LCR, une baisse de la réponse d'ACTH au test à la CRH et une augmentation de la réponse d'ACTH au test à la métyrapone (qui bloque la synthèse du cortisol). En périphérie, le cortisol est trouvé, contrairement à ce qu'on pourrait logiquement attendre, diminué (surtout le matin et en fin de soirée). De plus, les récepteurs glucocorticoïdes (de type II) sont hypersensibles et « up-régulés » (contrairement à la dépression où il sont « down-régulés »). Cette anomalie expliquerait l'« hyperfreination » au test à la dexaméthasone (0,5 mg), puisque les réponses de cortisol sont plus basses chez les PTSD que chez les témoins.

D'un point de vue physiologique, le cortisol peut être considéré comme une hormone « antistress » qui, par son rétrocontrôle, inhibe les mécanismes biologiques mis en jeu lors du stress (notamment au niveau du noyau paraventriculaire [CRH] et du locus cœruleus [noradrénergique]) une fois qu'une réponse adaptative satisfaisante a été trouvée. Par conséquent, si le niveau de cortisol est trop bas, il ne peut pas y avoir d'extinction de ces processus, d'où un état de stress chronique. Dans le PTSD, le niveau de cortisol est maintenu bas en raison de l'hypersensibilité des récepteurs glucocorticoïdes (le *feed-back* au niveau hypophysaire étant hyperactif, la production d'ACTH et de cortisol est diminuée).

La question est donc de savoir si cette hypersensibilité des récepteurs glucocorticoïdes est la conséquence directe du traumatisme, ou si elle existait déjà avant le traumatisme. Il a été fait l'hypothèse que les différences de sensibilité des récepteurs glucocorticoïdes pouvaient expliquer, dans une certaine mesure, les différences interindividuelles dans l'impact du stress. En contrepartie, l'hypersensibilité des récepteurs glucocorticoïdes peut avoir un effet bénéfique, en empêchant le développement d'une hypercortisolémie chronique et en protégeant de ce fait les structures nerveuses centrales (notamment l'hippocampe) des éventuels effets neurotoxiques du cortisol.

ANTIDÉPRESSEURS, ANXIOLYTIQUES ET SYSTÈME HYPOTALAMO-HYPOPHYSIAIRE SURRÉNALIEN

La plupart des études menées chez les patients déprimés confirment que les perturbations de l'axe HHS disparaissent avec l'amélioration clinique, que celle-ci soit spontanée, liée à un traitement antidépresseur, une sismothérapie ou une thérapie cognitive^[50]. L'étude des relations entre l'activité thérapeutique d'agents pharmacologiques et leur action sur l'axe corticotrope peut préciser le rôle des perturbations de l'axe HHS, puisque celles-ci font toujours l'objet de controverses : ont-elles un rôle physiopathologique direct ou sont-elles la conséquence d'un dysfonctionnement de la neurotransmission centrale ?

■ **Antidépresseurs**

En administration aiguë

Les antidépresseurs tricycliques stimulent l'axe HHS, qu'ils soient à action sérotoninergique dominante (comme la clomipramine) ou noradrénergique dominante (comme la désipramine). Cette action a aussi été démontrée pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ainsi que pour la fenfluramine^[3]. Ces effets pourraient mettre en jeu une stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et/ou 5-HT₂.

En administration chronique

Les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, la tianeptine, la kétansérine (un antagoniste 5-HT₂), l'acide valproïque et le lithium auraient une action « sensibilisatrice » au niveau des récepteurs glucocorticoïdes (de type II), en accroissant l'ARNm, ce qui augmenterait la sensibilité au *feed-back* inhibiteur du cortisol des cellules impliquées directement ou indirectement dans la sécrétion du CRH, entraînant de ce fait une baisse de la synthèse et de la libération de CRH^[7]. Une autre hypothèse possible concernant la tianeptine – dont le mécanisme d'action, à l'inverse des ISRS, implique une augmentation de la recapture présynaptique de la sérotonine – serait que l'inhibition de la transmission sérotoninergique induit directement une diminution de l'activité des neurones à CRH^[21].

■ **Anxiolytiques**

Les *anxiolytiques benzodiazépiniques*, en administration aiguë et à doses élevées chez l'animal, stimulent l'axe HHS. Les triazolobenzodiazépines comme l'alprazolam et l'adinazolam ont un effet biphasique : augmentation du CRH hypothalamique en aigu, diminution en chronique (après 14 jours). Cependant, toutes les études, menées chez l'animal et chez l'homme, s'accordent pour trouver que les benzodiazépines inhibent l'activation de l'axe HHS déclenchée par le stress^[3].

Les *anxiolytiques non benzodiazépiniques* comme la buspirone, l'ipsaspironne, la gépirone et le flésinoxan sont tous des agonistes 5-HT_{1A}. Les agonistes 5-HT_{1A} stimulent l'activité de l'axe HHS^[21], mais leur activité anxiolytique peut s'expliquer par leur faculté d'inhiber la décharge des neurones sérotoninergiques, via l'agonisation des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques.

THÉRAPEUTIQUES SPÉCIFIQUES SUSCEPTIBLES DE DIMINUER L'HYPERACTIVITÉ DE L'AXE HYPOTALAMO-HYPOPHYSIAIRE SURRÉNALIEN

Outre l'utilisation d'antidépresseurs (tricycliques, ISRS, tianeptine, kétansérine) ou normothymisants (lithium, acide valproïque) pour leur action « sensibilisatrice » au niveau des récepteurs glucocorticoïdes (GC), d'autres stratégies ont été étudiées pour diminuer l'activité de l'axe HHS chez des patients déprimés, d'autant que la persistance d'une hyperactivité de l'axe HHS est un facteur de résistance au traitement antidépresseur, ou de rechute dépressive^[130].

La première stratégie consiste à renforcer le *feed-back négatif* du cortisol sur la sécrétion de CRH et d'ACTH par l'adjonction de dexaméthasone.

C'est ce qui a été étudié par Dinan et al [25] sur un échantillon de dix patients non répondeurs à un traitement par sertraline ou fluoxétine. Ces patients ont reçu, en adjonction au traitement antidépresseur, 3 mg de dexaméthasone pendant 4 jours et six patients ont bien répondu. À noter que la réponse clinique était meilleure quand les cortisolémies initiales étaient élevées. Ces résultats répliquent ceux d'Arana et al [5] qui avaient utilisé une méthodologie similaire.

La seconde stratégie consiste à inhiber la production ou les effets du cortisol :

- le *kétoconazole*, un inhibiteur de la synthèse du cortisol, a fait l'objet de quelques études. Le but est ici de diminuer l'hypercortisolémie (et ses effets « neurotoxiques » sur le SNC) et d'en évaluer les répercussions cliniques, tant sur la thymie que sur la cognition. Les conclusions sont mitigées : pour certains [125] le kétoconazole a une activité antidépressive, pour d'autres – malgré l'inhibition du cortisol – il n'a qu'un très faible impact sur la dépression [2]. Quoi qu'il en soit, le kétoconazole peut être hépatotoxique, ce qui rend son utilisation délicate et nécessite une surveillance hépatique étroite ;

- le *RU 486*, un antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes, n'a pas fait la preuve de son efficacité comme antidépresseur.

Des *antagonistes sélectifs des récepteurs CRH₁* font actuellement l'objet de recherches, et certains sont en cours d'évaluation clinique chez l'homme pour leurs potentialités anxiolytiques et antidépressives, mais aussi anti-inflammatoires et « antineurodégénératives » [129]. L'intérêt théorique des inhibiteurs des récepteurs CRH₁ est qu'ils n'agissent que lorsque la CRH est hypersécrétée. Les premiers résultats d'une de ces molécules, le R121919, bien qu'encourageants sur la symptomatologie dépressive (amélioration comparable à celle observée sous paroxétine) et s'accompagnant d'une restauration d'une bonne qualité de sommeil [129], n'ont pas pu être confirmés par des études ultérieures, en raison de l'abandon du développement du R121919 pour toxicité hépatique survenant à fortes doses. Toutefois, d'autres molécules (comme l'antalarmine), potentiellement non toxiques, font actuellement l'objet d'études.

La *DHEA (déhydro-épiandrostérone)*, un corticostéroïde surrénalien – le plus abondant des stéroïdes circulants – précurseur de la synthèse gonadique des androgènes et des œstrogènes et possédant des propriétés intrinsèques antagonistes des glucocorticoïdes, est étudiée depuis quelques années. La production de DHEA est influencée par l'ACTH et survient pendant le stress, probablement afin d'atténuer les effets sur l'organisme d'un excès de sécrétion de cortisol. Contrairement au cortisol, la production de DHEA diminue avec l'âge (elle reste cependant plus élevée chez l'homme [10 à 20 %] que chez la femme). La baisse de production de DHEA et de sa forme sulfate (DHEA-S) a été associée à différentes pathologies (comme la dépression ou la maladie d'Alzheimer). Quelques études se sont intéressées à l'effet de la DHEA (en général 50 mg/j) sur les performances cognitives dans le vieillissement normal ; il a été rapporté, par certains auteurs mais non par tous, des améliorations de la mémoire (immédiate, retardée, visuelle), un certain degré de restauration de l'ossification et de la qualité de l'épiderme, ainsi qu'un sentiment (subjectif) de bien-être (surtout chez les femmes). D'autres études ont tenté de mettre en évidence un effet de la DHEA sur l'humeur, mais la plupart sont de méthodologies discutables. Toutefois, dans une de leurs études, Wolkowitz et al [126] ont trouvé que la DHEA administrée pendant 6 semaines (30 mg/j), améliorait les scores à l'échelle Hamilton dépression (les scores diminuaient de 30 % en moyenne) alors que dans le groupe placebo, les scores ne variaient que de 5 % ; cette différence était (légèrement) significative ($p < 0,04$). Les mécanismes avancés pour expliquer l'action de la DHEA peuvent impliquer :

- une action antagoniste sur les glucocorticoïdes ;
- un accroissement de la synthèse des stéroïdes gonadiques (augmentation de la testostérone et des œstrogènes) ;
- une action GABAergique ;
- une agonisation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ;

- une agonisation des récepteurs opioïdes sigma ;
- une action sur la 5-HT.

Cependant, si l'intérêt de la DHEA comme adjuvant dans les dépressions résistantes semble argumentable, son usage chronique semble, à l'heure actuelle, illusoire en raison de possibles effets carcinogènes.

Investigations de l'axe mammotrope

Depuis la mise au point, en 1971, d'un dosage radio-immunologique précis et sensible, de nombreux travaux en psychiatrie se sont intéressés à la prolactine (PRL), et cela tient principalement au fait que la dopamine est un puissant inhibiteur de sa sécrétion. Or « l'hypothèse dopaminergique » reste encore à ce jour la pierre angulaire de la physiopathologie de la schizophrénie. De plus, il est bien établi que les neuroleptiques, de par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D₂ antéhypophysaires, induisent une hyperprolactinémie [70]. D'un point de vue psychopharmacologique, l'étude de la prolactinémie constitue un bon reflet des propriétés antagonistes dopaminergiques D₂ d'une molécule et, par extension, de ses capacités d'imprégnation centrale, tant en phase active qu'après arrêt du traitement (occupation résiduelle des récepteurs dopaminergiques [91]).

RAPPEL SUR LA RÉGULATION DU SYSTÈME MAMMOTROPE

La prolactine est sécrétée par les cellules lactotropes (qui représentent 10 à 20 % des cellules antéhypophysaires). La PRL joue un rôle majeur dans l'initialisation et le maintien de la lactation, mais son effet au niveau de la glande mammaire n'est possible que si celle-ci est en contact avec des taux adéquats d'œstrogènes, de progestérone, de cortisol et d'insuline. Par ailleurs, en excès, la PRL inhibe les fonctions gonadiques.

La régulation de la PRL est complexe (fig 5) car elle est influencée par de nombreux facteurs. L'imprégnation œstrogénique est responsable de valeurs de PRL légèrement plus hautes chez les femmes que chez les hommes. Des variations quantitativement peu importantes de la prolactinémie ont été décrites au cours du cycle menstruel, avec une sécrétion accrue au milieu du cycle coïncidant avec le pic de *luteinizing hormone* (LH), et des niveaux comparativement plus hauts dans la phase lutéale qu'au début de la phase folliculaire. Pendant la grossesse, le taux de PRL augmente pour atteindre 10 à 20 fois sa valeur de base, puis diminue dans les 3 semaines après l'accouchement, vers une valeur normale chez les femmes qui n'allaitent pas. À la ménopause, les taux de PRL diminuent, en revanche, l'âge n'aurait que peu d'influence sur la sécrétion de PRL dans les deux sexes (des valeurs légèrement augmentées ou diminuées ont parfois été trouvées).

La sécrétion de PRL dans les 24 heures se fait sur un mode pulsatile selon un profil bimodal, avec un minimum vers midi et deux phases d'activité accrue : la première, de moyenne amplitude, en fin d'après-midi ; et la seconde, de forte amplitude (acrophase), après l'endormissement, culminant vers le milieu du sommeil [73].

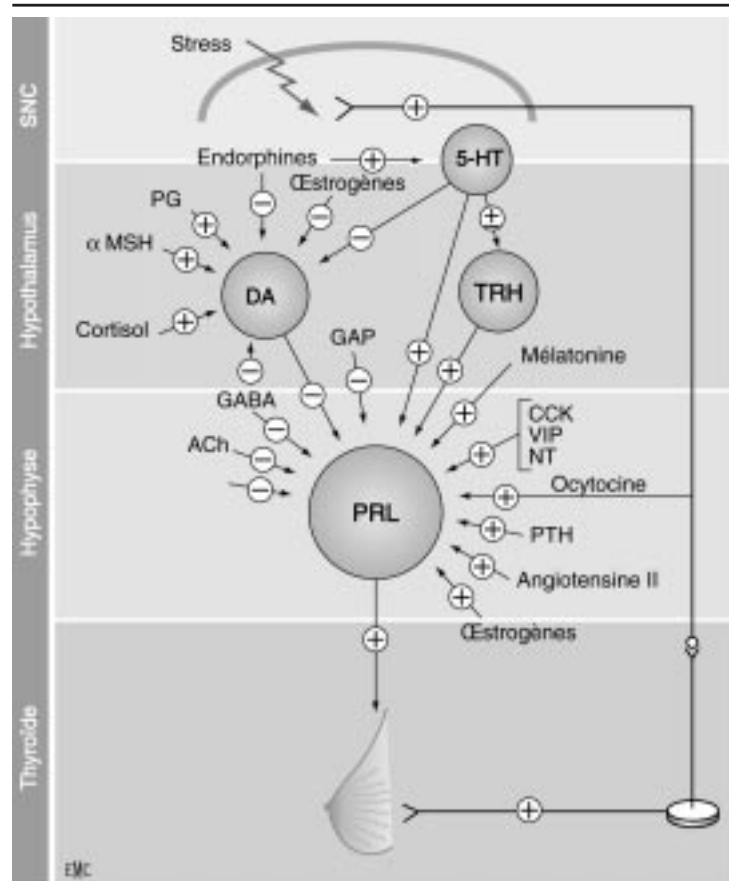
TROUBLES MENTAUX AU COURS DE DYSFONCTIONNEMENT DE L'AXE MAMMOTROPE

■ Hyperprolactinémie

Le tableau IV résume les principales causes d'hyperprolactinémie. Les causes pathologiques les plus fréquentes, dans les deux sexes, sont les adénomes hypersécrétants. Chez la femme, il s'agit le plus souvent de microadénomes ; chez l'homme, la fréquence des microadénomes est plus faible en raison d'une découverte plus tardive.

Symptomatologie psychiatrique

Chez la femme, l'hyperprolactinémie peut induire des troubles de l'humeur d'allure dépressive avec anxiété et irritabilité ; chez l'homme, il s'agit plus souvent d'une apathie. Cependant, ces manifestations entraînent rarement une consultation psychiatrique.



5 Régulation de l'axe mammothrope (prolactine [PRL]). Les flèches accompagnées de signes + et - indiquent respectivement les voies de stimulation et d'inhibition. La suction du mamelon au cours de la tétée déclenche par voie nerveuse, via la moelle épinière, une activation hypothalamique de la sécrétion de PRL. SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; TRH : thyrotropin-releasing hormone ; T3 : triiodothyronine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; Ach : acétylcholine ; CCK : cholécystokinine ; VIP : peptide intestinal vasoactif ; NT : neurotensine ; MSH : melanocyte stimulating hormone ; GAP : gonadotrophin-releasing hormone associated protein ; PG : progestérone ; PTH : parathormone.

Signes physiques

En cas d'origine tumorale, les femmes présentent très précocement une aménorrhée (quand l'hyperprolactinémie est supérieure à 50 ng/mL) conduisant à des investigations permettant de mettre en évidence les microadénomes (par tomodensitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) ; chez l'homme, la découverte est en moyenne 10 à 20 ans plus tardive que chez la femme et, comme il s'agit de macroadénomes, les symptômes sont ceux provoqués par une masse lésionnelle (céphalées, altérations du champ visuel).

Quelle que soit l'origine de l'hyperprolactinémie, on retrouve associées une galactorrhée (présente chez 75 % de femmes en cas d'adénome et chez seulement 15 % des hommes), une irrégularité des cycles menstruels, une anovulation, une gynécomastie, une impuissance et une stérilité chez l'homme, une diminution de la densité osseuse, et parfois une tendance à l'hirsutisme chez la femme. Les études réalisées chez l'humain n'ont pas démontré que l'hyperprolactinémie pouvait être une cause de cancer du sein.

Caractéristiques biologiques

Lorsque l'hyperprolactinémie est supérieure à 250 ng/mL, il existe une très forte probabilité pour qu'il s'agisse d'un adénome hypersécrétant. On peut cependant mentionner qu'il n'est pas exceptionnel de trouver des hyperprolactinémies supérieures ou égales à 100 ng/mL chez des patients traités par certains antipsychotiques comme le sulpiride, l'amisulpride, la rispéridone, ou de fortes doses de phénothiazines ou de loxapine. Par ailleurs, une hypothyroïdie primitive doit être éliminée car un accroissement

Tableau IV. – Facteurs modulant la sécrétion de prolactine.

Augmentation	Diminution
<ul style="list-style-type: none"> • Physiologiques <ul style="list-style-type: none"> Grossesse Post-partum Stimulation du mamelon Exercice Ingestion alimentaire Stress (hypoglycémie) Sommeil Première enfance (jusqu'à 3 mois) • Pathologiques <ul style="list-style-type: none"> Syndromes hypothalamiques <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumeurs hypothalamiques 2. Infiltration hypothalamique non tumorale <ul style="list-style-type: none"> Sarcoïdose Maladie de Hand-Schüller-Christian 3. Postencéphalites 4. Galactorrhée idiopathique 5. Traumatisme crânien Tumeurs hypophysaires Lésions de la tige pituitaire 	<ul style="list-style-type: none"> Destruction hypophysaire ou hypophysectomie Pseudo-hypoparathyroïdisme Hypothyroïdie primitive Insuffisance rénale chronique Maladie hépatique sévère Production ectopique de PRL <ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer bronchopulmonaire 2. Adénocarcinome rénal Lésions de la paroi thoracique (traumatismes, néoplasies, zona, chirurgicales) Lésions de la moelle épinière
<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacologique <ul style="list-style-type: none"> TRH Vasopressine VIP Œstrogènes Reserpine, α-métyldopa Opioides Cimétidine Vérapamil Médicaments psychotropes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuroleptiques (benzamides, phénothiazines, butyrophénones) 2. Rispéridone 3. Antidépresseurs tricycliques, ISRS (inconstant) 4. Buspirone 	<ul style="list-style-type: none"> GABA (benzodiazépines) Corticostéroïdes, dexaméthasone Naloxome, naltrexone Agonistes de la dopamine : (lévodopa, apomorphine, bromocriptine, pergolide, piribédil, lisuride, amantadine, amineptine/nomifensine, IMAO) Cholinomimétiques : (acétylcholine, oxotrémorine, pilocarpine, nicotine)

PRL : Prolactines ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ; TRH : thyrotropin-releasing hormone ; VIP : peptide intestinal vasoactif.

de TRH provoque une augmentation de sécrétion de TSH et de PRL. De plus, l'hyperprolactinémie entraîne fréquemment une diminution des taux de LH et de FSH et un hypogonadisme.

■ Hypoprolactinémie

Hormis les causes pharmacologiques (tableau IV), le déficit en prolactine se rencontre en général associé à d'autres signes d'hypopituitarisme. La manifestation clinique principale est l'absence de lactation dans le post-partum (c'est le premier signe de la maladie de Sheehan).

ÉTUDES STATIQUES DE L'AXE MAMMOTROPE CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

En raison de l'effet résiduel de nombreuses thérapeutiques psychotropes – neuroleptiques en particulier^[91] où l'hyperprolactinémie peut parfois durer plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du traitement, a fortiori s'il s'agit d'une forme retard –, l'étude de la PRL chez les patients psychiatriques dans une

perspective physiopathologique nécessite un sevrage rigoureux. Les femmes doivent être étudiées à un moment précis du cycle (idéalement au début de la phase folliculaire) et en l'absence de médication contraceptive.

■ Dans la dépression

Des anomalies inconstantes ont été mises en évidence, sous forme d'une avance de phase de l'acrophase de PRL et d'une réduction de l'amplitude de la sécrétion circadienne ; ces anomalies persisteraient, même en cas de guérison clinique [74].

■ Dans la schizophrénie

Quelques études menées vers la fin des années 1970, et à resituer dans le contexte de « l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie », ont trouvé une relation inverse entre les concentrations basales de PRL et l'intensité des symptômes positifs : une PRL basse étant interprétée comme le reflet d'une « hyperdopaminergie ». Ces premiers résultats n'ont cependant pas été confirmés par des études ultérieures.

En ce qui concerne la sécrétion nyctémérale de PRL, il a été trouvé un accroissement de la sécrétion nocturne prédominant dans la première moitié de la nuit, suggérant une réponse exagérée de la PRL aux mécanismes de l'endormissement [117].

ÉTUDES DYNAMIQUES DE L'AXE MAMMOTROPE CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES PAR LE TEST À LA TRH

Des études, toutefois nettement moins nombreuses que celles concernant la TSH, ont examiné la réponse de PRL à la TRH dans diverses pathologies psychiatriques. D'un point de vue physiologique, il est utile de préciser que :

- la réponse de PRL à la TRH est plus saturable que celle de TSH (la réponse de PRL n'augmente plus significativement au-delà d'une dose de 100 µg IV de TRH [contre 400 µg pour la TSH]) ;
- les amplitudes des réponses de PRL et de TSH à la TRH (200 µg IV) sont généralement bien corrélées entre elles ;
- la réponse de PRL à 23 h, pour des raisons chronesthésiques, est plus élevée que celle de 8 h du matin [39].

Dans ce contexte, on peut être surpris de l'absence de consensus concernant la réponse de PRL au test à la TRH dans la dépression, puisque des réponses normales, émoussées ou au contraire exagérées, ont été trouvées [9]. Ces résultats, apparemment contradictoires, soulignent en fait l'hétérogénéité de la biologie des états dépressifs. À titre d'exemple, il est tout à fait concevable que, s'il existe une défaillance du contrôle dopaminergique chez certains patients, la réponse de PRL à la TRH sera plus élevée que chez ceux n'ayant pas de dysrégulation dopaminergique – ces derniers auront quant à eux une réponse de PRL comparable, voire plus basse (en fonction du degré d'hyposensibilité des récepteurs à la TRH) que les sujets normaux.

Dans la schizophrénie, les réponses de PRL à la TRH sont généralement normales [33].

TRAITEMENTS PSYCHIATRIQUES ET SYSTÈME MAMMOTROPE

La signification pronostique des valeurs basales de PRL et de la réponse au test à la TRH reste controversée. De plus, la plupart des études ne trouvent pas de corrélations entre la réponse clinique à un neuroleptique, ou un antidépresseur, et les modifications des prolactinémies induites par ces thérapeutiques.

■ Neuroleptiques

Tous les neuroleptiques « classiques » (phénothiazines, butyrophénones, loxapine), qui sont de puissants antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ hypophysaires, induisent une

hyperprolactinémie ; cette hyperprolactinémie ne s'épuise pas dans le temps (absence de phénomène de tolérance). Pour faire baisser la prolactinémie, outre la diminution de la dose de neuroleptiques, des agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine peuvent être administrés. Certains antipsychotiques « atypiques » comme la clozapine et l'olanzapine n'induisent qu'une légère augmentation de la PRL, mais pas d'hyperprolactinémie avérée [80, 114] ; cependant, ce critère ne peut pas être retenu pour rendre compte de l'atypicité d'une molécule, puisque la rispéridone et l'amisulpride (qui sont généralement considérés comme « atypiques ») sont parmi les antipsychotiques qui génèrent les hyperprolactinémies les plus importantes [40]. Les antagonistes partiels des récepteurs D₂ (comme le SDZ HDC-912 et l'OPC-4392) induisent, quant à eux, une diminution des prolactinémies [40].

■ Antidépresseurs

Tant en administration aiguë que chronique, les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, désipramine, nortriptyline) ou tétracycliques (maprotiline), de même que les ISRS (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine) peuvent, de manière inconstante et préférentiellement chez la femme, provoquer un accroissement de la prolactinémie [9]. Cependant l'hyperprolactinémie, quand elle existe, est moins importante que celle induite par les neuroleptiques, et elle n'est que rarement à l'origine d'effets secondaires graves.

On peut aussi mentionner que les électrochocs provoquent une augmentation transitoire de la sécrétion de PRL. À l'opposé, les IMAO, la nomifensine, l'amineptine (et les agonistes dopaminergiques en général) induisent une baisse de la sécrétion de PRL.

Quelques rares études ont évalué la réponse de PRL à la TRH au cours de traitements antidépresseurs ; certaines trouvent une augmentation de la réponse par la clomipramine, la maprotiline, et l'imipramine [9], d'autres ne trouvent pas de modification de la réponse après amitriptyline, fluoxétine ou toloxatone [34].

■ Autres psychotropes

Le *lithium*, tant en administration aiguë que chronique, ne modifie pas la prolactinémie [67].

Les *benzodiazépines*, en administration aiguë, diminuent la réponse de PRL au stress (ce mécanisme implique aussi la 5-HT) ; en administration subchronique (3 semaines), cet effet s'estompe en raison du développement d'une tolérance. En outre, le diazépam, après 1 semaine d'administration, peut diminuer la réponse de PRL à la TRH.

La *bupirone*, qui est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et D₂, augmente la sécrétion de PRL [26].

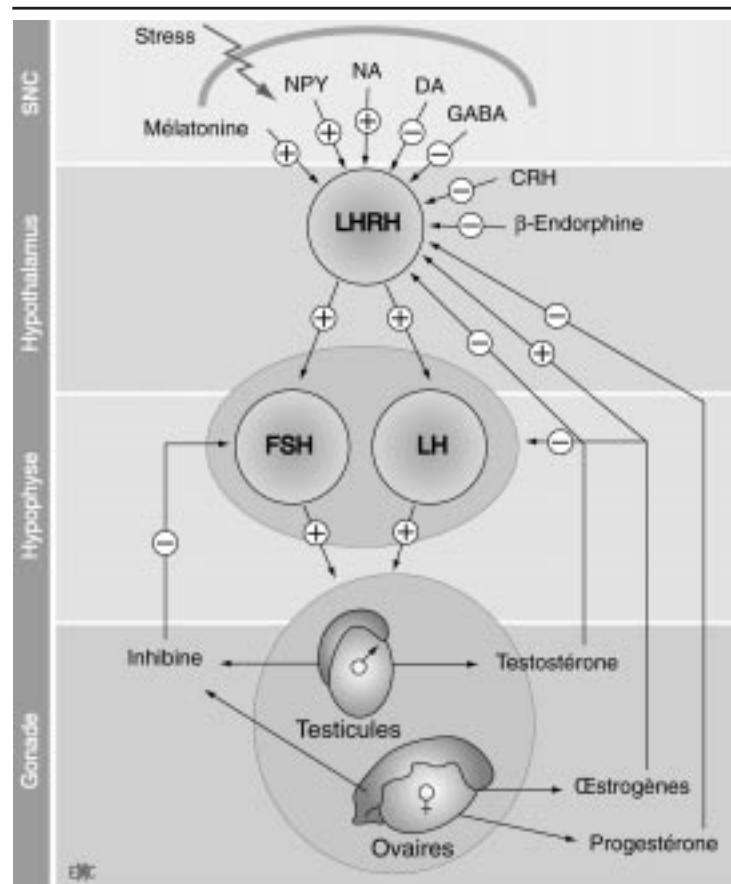
L'*acide valproïque* et la carbamazépine peuvent également induire, de façon inconstante, des accroissements de PRL. La réponse de PRL à la TRH peut être augmentée par la carbamazépine.

Investigations de l'axe gonadotrope

Les hormones sexuelles agissent comme modulateurs de diverses fonctions du SNC et influencent l'activité de certains neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine) impliqués dans la régulation de l'humeur, la cognition et le comportement. Outre l'influence sur le comportement sexuel, des liens, complexes et partiellement compris, semblent exister entre les œstrogènes et les troubles de l'humeur, et entre la testostérone et les conduites agressives (bien que les études sur ce sujet soient loin d'être consensuelles [54]).

RAPPEL SUR LA RÉGULATION DU SYSTÈME GONADOTROPE

La *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH), également appelée gonadolibérine (GnRH), est un décapeptide dont les corps cellulaires sont principalement localisés dans l'hypothalamus antérieur. La



6 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope (HHG). Les flèches accompagnées de signes + ou - indiquent respectivement les voies de stimulation et d'inhibition. L'inhibine diminue les concentrations de follicle stimulating hormone (FSH). SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; CRH : corticotrophin-releasing hormone ; NPY : neuropeptide Y.

GnRH, sécrétée de façon pulsatile, déclenche la sécrétion antéhypophysaire des deux hormones gonadostimulantes ou gonadotrophines : la follicle-stimulating hormone (FSH, ou hormone folliculo-stimulante) et la luteinizing hormone (LH, ou hormone lutéinisante). Le récepteur GnRH ne conserve son activité que s'il est occupé par intermittence. A contrario, si le récepteur est occupé de manière continue, comme lors d'administration de superagonistes de la GnRH, il y a une désensibilisation qui s'accompagne d'une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines, ainsi que d'un effondrement de celle des stéroïdes sexuels périphériques (castration chimique).

La figure 6 représente la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope (HHG) chez l'homme et la femme. Le rythme cyclique de la sécrétion des gonadotrophines est assuré par les effets du rétrocontrôle positif exercé par les œstrogènes (sur un centre du système limbique) : l'accroissement des œstrogènes en fin de phase folliculaire facilite la survenue du « pic ovulatoire » de LH. La sécrétion de base tonique de FSH et de LH est soumise au rétrocontrôle négatif des œstrogènes et de la testostérone.

La LH et la FSH ont des récepteurs spécifiques au niveau gonadotrope (ovaires et testicules). La FSH stimule la gamétogenèse ; de plus, dans l'ovaire, elle stimule la synthèse d'œstrogènes et le développement folliculaire. La LH agit chez l'homme sur les cellules de Leydig et stimule la production de testostérone qui, en retour, inhibe la LH hypophysaire via la GnRH hypothalamique. Chez la femme, la LH stimule la synthèse et la sécrétion, par le corps jaune, de progestérone et, dans une moindre mesure, d'œstrogènes. Au cours de la grossesse, le rôle de la LH est repris rapidement par son équivalent placentaire (l'hormone chorionique gonadotrophique [HCG]).

TROUBLES MENTAUX AU COURS DES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES DE L'AXE HHG

Les hypogonadismes sont rarement à l'origine d'une symptomatologie psychiatrique caractérisée ; bien qu'il ait été observé dans quelques cas des manifestations psychotiques lors de syndromes de Klinefelter ou de Turner, la relation de cause à effet reste douteuse. À l'inverse, certaines insuffisances gonadotropes peuvent être d'origine psychogène (aménorrhées « psychogènes »).

Hors du cadre du dysfonctionnement gonadotrope proprement dit, certaines situations définies par le statut hormonal de la femme (syndrome prémenstruel, post-partum, et ménopause) peuvent avoir des répercussions psychopathologiques, généralement sous forme d'un syndrome dépressif d'intensité plus ou moins sévère. Toutefois, il apparaît que le vécu dépressif au cours de ces situations est modulé par des facteurs environnementaux socioéconomiques et culturels, et surtout de personnalité.

■ Syndrome prémenstruel

Le syndrome prémenstruel (ou trouble dysphorique prémenstruel [TDP] du DSM-IV) concerne 5 % des femmes préménopausées. L'étiologie du TDP est inconnue, mais il est vraisemblable qu'elle implique les stéroïdes ovariens et/ou une altération du métabolisme de la sérotonine^[99]. En effet, ce syndrome disparaît lors de cycles anovulatoires, spontanés ou induits par des analogues du GnRH. En général, les taux d'œstradiol, de progestérone, de FSH ou de LH pendant le cycle menstruel des femmes présentant une TDP ne sont pas différents de ceux des témoins, toutefois, certaines études ont trouvé une corrélation entre la sévérité des symptômes et les taux d'œstrogènes, de progestérone, ou de prégnénolone^[99]. Dans ce contexte, il est possible que le TDP soit :

- un trouble dysphorique autonome synchronisé par le cycle menstruel ;
- une affection déclenchée par des modifications endocriniennes survenant avant la phase lutéale tardive (ce qui serait en accord avec l'observation d'une absence de TDP en cas de suppression de l'ovulation).

Dans le passé, diverses approches thérapeutiques ont été tentées avec plus ou moins d'efficacité : pyridoxine (vitamine B₆), progestérone, œstrogènes, spironolactone, inhibiteurs ou précurseurs des prostaglandines, alprazolam, lithium, privations de sommeil, photothérapie, et antidépresseurs. À ce jour, deux approches ont montré une réelle efficacité reproductible : l'administration d'antidépresseurs plutôt « sérotoninergiques » (fluoxétine, sertraline, clomipramine, buspirone) et la suppression de l'ovulation (par des agonistes GnRH)^[99].

■ Dépression du post-partum

Pendant la période du post-partum, il a été estimé qu'une femme sur deux présentait un « post-partum blues » et une sur dix une dépression caractérisée. Certaines études, mais pas toutes, suggèrent que la chute des œstrogènes et de progestérone dans la période du post-partum favorise l'apparition de la dépression^[1]. L'administration d'œstrogènes a été considérée comme efficace dans la prévention et dans le traitement de la dépression du post-partum. Les effets de la progestérone sont, quant à eux, controversés.

D'autres études ont mis en évidence un accroissement relatif des taux de testostérone, de PRL, de cortisol, et/ou de thyroxine dans la dépression du post-partum^[1], soulignant par là même la complexité des relations existant entre la fonctionnalité des axes endocriniens (et leurs interactions réciproques) et la survenue d'une dépression dans la période du post-partum.

■ Dépression de la ménopause

Bien que l'âge moyen de la ménopause, définie par la cessation de l'activité ovarienne, soit d'environ 51 ans dans les pays occidentaux, des variations considérables existent d'une femme à l'autre. La période de transition, périménopausique, qui survient généralement

entre 45 et 55 ans se traduit par des cycles irréguliers avec une insuffisance progestéronique ; cette période est suivie de la post-ménopause dont la caractéristique est un effondrement des œstrogènes circulants avec une aménorrhée définitive. La notion de dépression de la ménopause, contrairement à celle du post-partum, n'est pas unanimement admise.

Les relations de causalité entre les modifications neurobiologiques liées à la ménopause et l'apparition de troubles thymiques ne sont pas univoques. Certains auteurs considèrent que la dépression est la conséquence directe des modifications des interactions entre stéroïdes sexuels, gonadotrophines, catécholamines, indolamines, neurostéroïdes et neuropeptides ; hypothèse réfutée par d'autres qui ne trouvent pas de relation entre la symptomatologie dépressive et les modifications de l'activité ovarienne. Une autre possibilité est que l'hypoœstrogénie soit un facteur précipitant de troubles thymiques chez certaines femmes « vulnérables » ; cette hypothèse s'étaye sur :

- des études épidémiologiques qui ont montré que le sex-ratio de la dépression est de trois à quatre femmes pour un homme autour de la cinquantaine (alors qu'il est de 2/1 autour de la quarantaine) ;
- l'effet bénéfique des œstrogènes sur l'humeur tant dans la périménopause^[99] que dans la postménopause, bien que cet effet puisse être inconstant.

Dans une récente étude^[105] menée sur un échantillon représentatif de femmes périménopausées et déprimées, il a été démontré une réelle action antidépressive du 17 β-œstradiol (100 µg, en patch dermique pendant 12 semaines) chez 70 % de femmes (versus 20 % de femmes améliorées par le patch placebo).

Il semble donc que l'adjonction d'œstrogènes, qui est plus efficace que l'administration combinée d'œstrogènes et de progestérone, ou de progestérone seule, soit justifiée pour corriger la déficience œstrogénique et restaurer l'homéostasie, et comme « anti-dépresseur » de par ses propriétés IMAO et désensibilisatrices vis-à-vis des récepteurs 5-HT₂ et β-adrénérgiques^[48].

ÉTUDES STATIQUES DE L'AXE HHG CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

■ Dépression

La plupart des études ont investigué de petits échantillons de patients et présentent souvent d'importants biais méthodologiques (imprécision des faits sur la phase du cycle menstruel, influence de traitements antérieurs, modifications pondérales, voire populations hommes-femmes mixées), ce qui limite la portée de leurs conclusions.

On peut cependant retenir, qu'en général la sécrétion de FSH et de LH en situation basale et à différentes périodes du nyctémère n'est pas significativement différente entre les déprimés et les témoins sains ; quelques études trouvent cependant une altération des pulses de LH chez les femmes déprimées ou une baisse de sécrétion LH et, dans une moindre mesure, de FSH chez les femmes ménopausées et dans de petits échantillons d'hommes déprimés^[12].

Chez les déprimés hommes, les taux de testostérone sont normaux ou non significativement diminués (de 15 à 30 %) dans le nyctémère ; les taux d'œstrogènes sont parfois augmentés chez les femmes déprimées, mais en général ils ne diffèrent pas des taux de la population témoin.

■ Schizophrénie

De nombreuses données, s'appuyant sur les différences d'évolution de la maladie entre les hommes et les femmes, suggèrent une implication des œstrogènes dans la schizophrénie. En effet, il a été montré que les femmes avaient un âge de début de 3 à 4 ans plus tardif que celui des hommes (25 ans pour les hommes ; 28 ans pour les femmes), une évolution initialement plus favorable, une sensibilité plus importante aux effets thérapeutiques (mais aussi indésirables) des neuroleptiques, et des rechutes plus fréquentes lors

de périodes (préménstruelle, du post-partum, ou ménopause) où les taux d'œstrogènes sont diminués. De fait, certains travaux ont montré une interaction entre dopamine et œstrogènes (interaction non retrouvée avec la testostérone) : l'œstradiol diminue la transmission dopaminergique et agirait comme un « neuroleptique endogène » en bloquant les récepteurs dopaminergiques D₂. En ce sens, il a été trouvé chez des schizophrènes femmes :

- une relation entre la diminution de l'intensité de la symptomatologie psychotique et l'augmentation des taux d'œstradiol, ces résultats plaçant pour un rôle « protecteur » des œstrogènes dans la schizophrénie ;
- une potentialisation des effets antipsychotiques des neuroleptiques par les œstrogènes^[66].

■ Maladie d'Alzheimer

Il a été trouvé de manière inconstante un accroissement des taux gonadotrophines (FSH et LH) chez les femmes (mais pas les hommes) présentant une maladie d'Alzheimer ; l'hypothèse étant que l'augmentation des gonadotrophines favorise la production de protéine β-amyloïde. L'influence des hormones sexuelles est également suggérée :

- par la prévalence deux à trois fois plus élevée de maladie d'Alzheimer chez les femmes que chez les hommes ;
- par l'efficacité relative des traitements substitutifs œstrogéniques, chez les femmes ménopausées, tant dans la prévention que l'amélioration de certains troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer (essentiellement l'attention et la mémoire, mais pas le langage)^[11].

Cependant, des études systématiques sur des échantillons plus larges sont nécessaires pour évaluer de façon rigoureuse l'efficacité des œstrogènes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

■ Comportements agressifs

L'implication de la testostérone dans les comportements agressifs repose sur des bases empiriques. Bien qu'historiquement il ait été trouvé des taux plus élevés de testostérone chez les violeurs agressifs, la plupart des études ne mettent pas en évidence de corrélation entre les taux de testostérone et l'agressivité^[54]. Par ailleurs, certains travaux suggèrent que l'abus d'androgènes exogènes peut être à l'origine d'une baisse de la libido, d'une irritabilité, de modifications de l'humeur, de décompensations psychotiques, voire de comportements agressifs pouvant conduire à des homicides. Toutefois, la majorité des études, tant chez l'animal que chez l'homme (lors de traitement d'hypogonadisme)^[54], ne montrent pas de modifications significatives induites par les androgènes exogènes sur le comportement. Il est donc probable que l'impact de la testostérone sur les comportements agressifs soit influencé par les stades de développement (il a été mis en évidence un effet plus net à l'adolescence qu'à l'âge adulte), ainsi que par des facteurs psychosociaux (chez l'animal, la testostérone accroît les comportements agressifs, mais uniquement chez les dominants).

Quoi qu'il en soit, la diminution du taux de testostérone induit une altération du comportement sexuel. Dans ce contexte, les antiandrogènes comme l'acétate de cyprotérone et l'acétate de médroxyprogestérone, qui réduisent la sécrétion de testostérone et/ou antagonisent l'action de la testostérone au niveau du récepteur, ont été employés comme thérapeutiques en matière d'agression sexuelle et de paraphilie. Malgré quelques résultats encourageants observés avec de fortes doses, la sévérité des effets secondaires (dépression, gynécomastie, prise de poids, hyperglycémie, accidents tromboemboliques) limite considérablement leur utilisation^[113]. Il semblerait, en revanche, que les analogues de la GnRH (administrés sous forme retard tous les mois ou 3 mois et qui abolissent de façon réversible la sécrétion de testostérone), soient indiqués, en association avec une prise en charge psychothérapeutique, dans le traitement de certaines paraphilies (pédophilie, exhibitionnisme, voyeurisme)^[113].

ÉTUDES DYNAMIQUES DE L'AXE GONADOTROPE CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES PAR LE TEST À LA LHRH

Peu d'études, depuis les années 1980, ont examiné la réponse de FSH et de LH à la LHRH (ou GnRH) exogène (généralement les doses utilisées sont de 50, 100, 150 µg IV). Outre la dose de GnRH administrée, d'autres facteurs – comme l'âge, le poids, le sexe, le statut menstruel, la qualité du sevrage des thérapeutiques antérieures – influencent les réponses hormonales à la GnRH ; ces facteurs peuvent expliquer les résultats contradictoires rapportés dans la littérature.

Dans la dépression, les réponses ont été trouvées normales^[95] ou diminuées^[12]. En revanche, il a été trouvé, chez les femmes dépressives postménopausées, un accroissement de la réponse de FSH et, dans une moindre mesure, de LH, par rapport aux témoins^[95] ; ces différences ne sont pas retrouvées chez les femmes préménopausées. Dans la schizophrénie, les quelques études publiées sont contradictoires : certaines trouvant des réponses de FSH et de LH augmentées, d'autres les trouvant normales ou diminuées. En fait il ressort que, hormis dans l'anorexie mentale où les réponses de LH à la GnRH sont abaissées et corrélées avec le poids, les réponses hormonales à la GnRH présentent de très grandes variations interindividuelles, aussi bien chez les témoins que chez les déprimés et les schizophrènes. Ceci explique l'inconsistance des résultats lorsque ce test est étudié comme variable dépendante d'une classification nosographique.

TRAITEMENTS PSYCHIATRIQUES ET SYSTÈME GONADOTROPE

■ Neuroleptiques

On peut rappeler que comme toute thérapeutique ayant un impact sur la prolactine (l'hyperprolactinémie inhibe la GnRH), les neuroleptiques peuvent potentiellement altérer la sécrétion des gonadotrophines, avec comme conséquence possible un hypogonadisme. Toutefois, la plupart des études ne trouvent pas de modification de la sécrétion de FSH, LH et de testostérone par les neuroleptiques « classiques » et atypiques^[59]. En revanche, une diminution des taux d'œstradiol et de progestérone, secondaire à l'hyperprolactinémie, a été observée avec certains antipsychotiques comme le sulpiride.

■ Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine, bien qu'accroissant de façon inconstante la prolactinémie, ne modifient pas les taux de FSH, LH, testostérone, et d'œstradiol, ni les réponses hormonales au test à la GnRH. De même, l'imipramine, la trimipramine ou l'amitriptyline n'ont pas d'effet sur la sécrétion de testostérone ou d'œstradiol^[51].

Expérimentalement, chez l'animal, les ISRS, comme la fluvoxamine ou la fluoxétine, n'affectent pas les taux de LH. Chez des volontaires femmes normales, la fluoxétine ne modifie pas les réponses de FSH et de LH au test à la GnRH.

■ Autres

Le *lithium* n'augmente pas les taux de FSH, LH, testostérone, DHEA-S et œstradiol chez les témoins sains^[6] ni chez les patients bipolaires hommes traités au long cours (pendant 5 ans).

Des études chez l'animal montrent que les *benzodiazépines* ne modifient pas la sécrétion de FSH, en revanche elles diminuent celle de LH, via une agonisation GABAergique. Chez les femmes, l'effet des benzodiazépines semble dépendant de la phase du cycle : en milieu de phase lutéale, il n'y a pas de modification de la sécrétion de LH, alors qu'au début de la phase folliculaire, il est retrouvé une inhibition de la sécrétion de LH^[57].

La *carbamazépine* induit, chez des patients épileptiques traités pendant 1 an, une diminution des taux d'œstradiol, alors que ceux

Tableau V. – Facteurs modulant la sécrétion d'hormone de croissance.

Augmentation	Diminution
<ul style="list-style-type: none"> • Physiologiques Sommeil (lent) Exercice Stress Hypoglycémie postprandiale 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation des acides gras libres Hyperglycémie postprandiale
<ul style="list-style-type: none"> • Pathologiques Jeûne et déplétion protéique Anorexie mentale Production ectopique de GHRH Insuffisance rénale chronique Acromégalie : TRH, LHRH 	<ul style="list-style-type: none"> Obésité Hypo- et hyperthyroïdisme Acromégalie : agonistes de la dopamine
<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacologique Hormones GHRH Peptides (ACTH, α-MSH, AVP) Œstrogènes Médicaments Agonistes α2-adrénergiques (clonidine) Antagonistes β-adrénergiques (propranolol) Précurseurs de la sérotonine (L-Try, 5-HTP) Agonistes de la dopamine (lévodopa, apomorphine, bromocriptine, pergolide, piribédil, lisuride, amantadine) Agonistes GABA (muscimol) 	<ul style="list-style-type: none"> Antagonistes α-adrénergiques (phentolamine) Agonistes β-adrénergiques (isotérénol) Antagonistes de la sérotonine (méthysergide) Antagonistes de la dopamine (neuroleptiques)

GHRH : *growth hormone-releasing hormone* ; TRH : *thyrotropin-releasing hormone* ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; LHRH : *lutinizing hormone-releasing hormone* ; ACTH : *corticotrophin hormone* ; AVP : arginine-vasopressine ; MSH : *melanocyte stimulating hormone*.

de testostérone et de gonadotrophines ne sont pas modifiés ; l'acide valproïque ne modifie pas les sécrétions de gonadotrophines^[88].

Les *privations de sommeil* chez les déprimés modifieraient l'activité de l'axe HHG : des privations totales diminuent les taux de testostérone alors que les privations partielles (de la seconde moitié de la nuit) induisent une augmentation de LH et d'œstradiol, parallèlement à la baisse de PRL. En revanche, les taux de FSH ne sont pas modifiés^[10].

Investigations de l'axe somatotrope

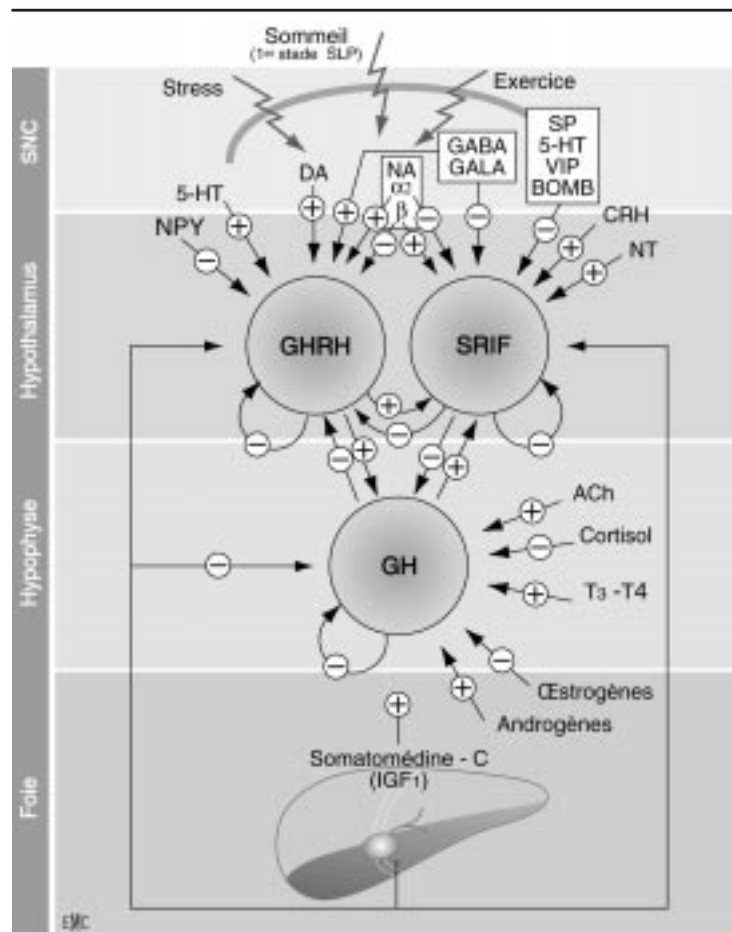
De nombreuses études, dont les conclusions s'opposent parfois, ont tenté de détecter des anomalies de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH : *growth hormone*) dans diverses affections psychiatriques. Par contre, des anomalies de l'axe somatotrope sont généralement constatées dans les pathologies du comportement alimentaire, dans l'obésité (où la sécrétion de GH est négativement corrélée à l'adiposité), et dans les phénomènes de vieillissement (où la sécrétion de GH décroît).

En pratique, l'investigation de la sécrétion de GH est délicate en raison de l'influence de nombreux facteurs (*tableau V*), ce qui peut expliquer certains résultats contradictoires dans les pathologies psychiatriques.

RAPPEL SUR LA RÉGULATION DU SYSTÈME SOMATOTROPE

La GH est synthétisée par les *cellules somatotropes* qui représentent 45 % des cellules de l'antéhypophyse. Elle produit des effets métaboliques directs sur la lipolyse du tissu adipeux, mais son effet biologique principal est la croissance de tous les systèmes y compris le squelette, les muscles et les viscères. Sa sécrétion moyenne décroît avec l'âge.

Chez l'enfant et l'adolescent, la sécrétion nyctémérale de GH est marquée par six à sept pics, alors que chez l'adulte, il existe



7 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-somatotrope. Les flèches accompagnées de signes + et - indiquent respectivement les voies de stimulation et d'inhibition. SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; NA : noradrénaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; SRIF : somatostatine ; GHRH : somatocristine ; Ach : acétylcholine ; NPY : neuropeptide Y ; GALA : galanine ; SP : substance P ; VIP : peptide intestinal vasoactif ; BOMB : bombésine ; NT : neurotensine ; T₃-T₄ : hormones thyroïdiennes ; IGF1 : insuline-like growth factor 1.

seulement un à deux pics. Le profil circadien de la GH est très dépendant du sommeil : une modification des horaires de sommeil modifie la sécrétion de GH. Le pic sécrétoire le plus important dans les 24 heures survient peu de temps après l'endormissement, au moment de la première phase du sommeil lent profond.

La *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) hypothalamique stimule à la fois la sécrétion de GH et le sommeil lent profond. À l'opposé, la *somatostatine* (SRIF) hypothalamique inhibe la sécrétion de GH. La figure 7 résume la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-somatotrope.

D'autres facteurs, outre l'âge et l'organisation du sommeil, influencent de façon directe la sécrétion de GH : le stress, l'exercice physique, les variations hypoglycémiques stimulent la sécrétion de GH. Chez la femme préménopausée, il existe une variabilité accrue des taux plasmatiques de GH, avec un plus grand nombre de pics tant pendant la journée que pendant la nuit.

TROUBLES MENTAUX AU COURS DU DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE

Le déficit en GH, chez les enfants, est responsable de cas de nanisme hypophysaire où coexistent des troubles du sommeil et une immaturité psychoaffective. Chez les adultes, certains traits semblent se rencontrer plus fréquemment que chez les témoins, comme une diminution de la sensation de « bien-être », une labilité émotionnelle, une baisse d'énergie, un vécu d'isolement social^[20].

Les traitements substitutifs par la GH amélioreraient les fonctions cognitives, notamment la mémoire à long terme et à court terme, mais les effets sur la sensation de « bien-être » sont inconstants^[20].

Une forme de « nanisme d'origine psychosociale » (*psychosocial dwarfism* [PD]) a été décrite dans l'enfance et l'adolescence dans un contexte de privations émotionnelles (manque d'attention et de stimulation) ou de harcèlement psychologique^[27]. Le PD est caractérisé par une diminution de la production de GH, s'accompagnant d'une dépression et de troubles comportementaux et alimentaires. La diminution de sécrétion de GH, qui peut être la conséquence d'une activité prolongée de l'axe HHS, est réversible après la séparation de l'enfant de l'environnement responsable^[27].

ÉTUDES STATIQUES DE L'AXE SOMATOTROPE CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

■ Dépression

Chez certains sujets, il a été trouvé un accroissement de la sécrétion diurne sans modification de la sécrétion nocturne^[83], chez d'autres, la sécrétion diurne est normale, mais il existe une atténuation du pic nocturne de GH (qui parfois peut être avancé en phase pré-dormitionnelle)^[100], chez d'autres enfin, la sécrétion diurne et nocturne de GH est abaissée^[43]. Ces résultats, qui peuvent s'expliquer par des protocoles différents mais surtout par une hétérogénéité des populations étudiées, sont à resituer dans le contexte des dysrégulations chronobiologiques (désynchronisation des rythmes) associées à la pathologie dépressive. Cette désynchronisation, qui peut être interne (relations de phase anormales entre les différents rythmes) et/ou externe (relations anormales avec l'environnement) serait en rapport avec une dissociation des oscillateurs (ou « *pacemakers* ») centraux entre eux ou avec une altération de leur couplage avec les synchroniseurs environnementaux.

Une étude des profils nyctéméraux de GH, réalisée chez des adolescents avec ou sans dépression majeure et répétée 10 ans après chez les mêmes sujets, a permis de montrer que la sécrétion nocturne de GH pouvait avoir une valeur prédictive dans la survenue d'épisodes dépressifs et de comportements suicidaires^[17]. La présence d'une pathologie dépressive à l'âge adulte était associée, à l'adolescence, à une baisse des niveaux de GH dans les 100 minutes précédant l'endormissement ; le comportement suicidaire à l'âge adulte était associé à l'augmentation de la sécrétion de GH pendant les 4 premières heures de sommeil à l'adolescence. Cette étude, menée dans une population représentative, suggère que les dysfonctionnements portant sur les mécanismes d'endormissement et ceux de la sécrétion de GH peuvent avoir un statut de marqueur « pré-morbide » de dépression et de comportement suicidaire.

■ Autres pathologies psychiatriques

Chez les patients présentant des *attaques de panique*, les profils circadiens de GH sont généralement normaux.

Chez les *schizophrènes*, quelques études, mais pas toutes^[117], trouvent une diminution de la sécrétion nocturne de GH^[58]. Cette absence de pic nocturne de GH a été interprétée comme témoignant d'une hypersécrétion de dopamine (DA) et/ou de sérotonine (5-HT)^[58]. Cette conclusion peut sembler paradoxale puisque la DA et la 5-HT ont une action agoniste sur la production de GH.

Dans l'*anorexie*, une baisse des niveaux plasmatiques d'*insuline like growth factor 1* (IGF1), associée à une augmentation des valeurs basales de GH, a été fréquemment trouvée, de même qu'un accroissement de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GH dans les 24 heures, prédominant surtout la nuit^[101]. L'accroissement de la pulsativité de la GH refléterait un accroissement des décharges de GHRH, alors que l'augmentation des valeurs basales dépendrait d'une réduction du tonus exercé par le SRIF. On peut noter que le profil des anorectiques diffère de celui qui est observé :

- dans les *acromégalias* où ce sont les niveaux de GH dans leur ensemble qui sont augmentés et, à un moindre degré, la pulsativité ;
- dans les *états de jeûne* où la pulsativité de la GH est augmentée sans modification de la sécrétion basale de GH (contrairement à ce qui avait été initialement trouvé).

TEST À LA GHRH EN PSYCHIATRIE

Il existe deux formes endogènes de GHRH (GHRH-44 et GHRH-40) et une forme pharmacologique (GHRH-29). Ces trois formes peuvent être utilisées comme test de stimulation de la GH et il est possible, bien que cela n'ait pas été étudié, qu'il y ait des réponses différentes de GH à chacune de ces formes.

■ **Dépression**

Dans la dépression, les résultats diffèrent d'une étude à l'autre : dans une revue de la littérature, Dinan^[24] relate que, par rapport aux témoins sains, la réponse de GH à la GHRH (en général 1 µg/kg IV) est diminuée (dans la moitié des études), normale, ou augmentée. Une baisse de la réponse de GH à la GHRH a été trouvée chez des enfants et des adolescents « à risque de développement de dépression » (c'est-à-dire ayant des antécédents familiaux de dépression) par rapport à des enfants et des adolescents à faible risque ; cette anomalie pourrait être un marqueur de « trait » dépressif.

Outre l'influence sur la sécrétion de GH des facteurs déjà mentionnés dans le tableau V, et qui n'ont pas toujours été contrôlés, il apparaît que la durée du sevrage du traitement antidépresseur est un paramètre important, puisque les antidépresseurs abaissent la réponse de GH à divers stimuli pharmacologiques. De plus, le taux circulant de somatomédine C (ou IGF1) est un autre facteur qui peut influencer la réponse de GH à la GHRH puisqu'il peut être élevé dans la dépression. Cependant, l'élévation d'IGF1 peut aussi être induite par une augmentation de la sécrétion de GH. Enfin, l'hypercortisolémie chronique, présente chez certains patients déprimés, peut inhiber la réponse de GH à la GHRH ; cet effet pourrait mettre en jeu une hypersécrétion de somatostatine secondaire à une hypersécrétion de CRH et une hyperproduction d'IGF1 secondaire à l'hypercortisolémie.

On peut cependant mentionner que, contrairement aux états de stress chronique ou durant l'administration chronique de glucocorticoïdes, *un stress aigu ou une courte administration de glucocorticoïdes peut stimuler la production de GH* (par activation du gène de la GH). Une baisse de la réponse de GH à l'administration de dexaméthasone (4 mg per os) a été trouvée dans la dépression, mais cette anomalie n'est pas spécifique de la dépression, puisqu'elle a aussi été trouvée dans la manie et, à un moindre degré, dans la schizophrénie^[112]. La guérison de l'épisode dépressif s'accompagne d'une normalisation de la réponse de GH à la dexaméthasone.

■ **Autres affections psychiatriques**

Dans une revue de la littérature, Skare et al^[104] relatent que dans l'anorexie et la boulimie, la moitié des études trouve des réponses exacerbées de GH à la GHRH, l'autre moitié ne trouve pas de différence avec des sujets sains. Chez les patients schizoéphrènes et chez les patients schizo-affectifs, la réponse de GH est en général normale. Dans les attaques de panique, la réponse est fréquemment trouvée diminuée.

HORMONES DE CROISSANCE ET TRAITEMENTS ANTIDÉPRESSEURS

Compte tenu de la complexité de la régulation de GH, les anomalies éventuelles de la sécrétion de GH, tant en situation basale qu'en réponse au test à la GHRH, ne permettent pas d'orienter utilement la prescription d'antidépresseurs.

Les antidépresseurs pourraient influencer la sécrétion de GH, bien qu'assez peu d'études aient été menées sur ce sujet. La mise en jeu du système noradrénergique pourrait rendre compte de la stimulation en aigu de la GH par la désipramine. En revanche, la clomipramine, dont l'action sérotoninergique est dominante, a des effets inconstants, voire opposés : chez certains sujets, elle augmente la sécrétion de GH, chez d'autres, il n'y a pas de modification, chez d'autres enfin, elle réduit la sécrétion de GH. Ces résultats suggèrent que la voie noradrénergique serait plus impliquée dans la sécrétion de GH que la sérotonine.

L'évolution des anomalies GH en fonction de la clinique reste discutée. Chez les déprimés, après traitement et en phase de rémission, certaines études trouvent que la sécrétion diurne de GH décroît et retourne à la normale et s'accompagne d'une resynchronisation du pic nocturne^[72] : en ce cas, les perturbations de la sécrétion de GH seraient un marqueur d'« état » dépressif. Pour d'autres auteurs^[109], l'hypersecretion diurne de GH persiste, même en rémission clinique, ce qui suggère que cette anomalie pourrait être un marqueur de « vulnérabilité » dépressive.

Autres axes endocriniens

HORMONES DE LA POST-HYPOPHYSE : VASOPRESSINE ET OCYTOCINE

Contrairement aux hormones de l'hypophyse antérieure, les hormones neurohypophysaires ne sont pas contrôlées par des facteurs hypothalamiques. La vasopressine et l'ocytocine, deux nonapeptides structurellement voisins, sont synthétisées au niveau de l'hypothalamus par des neurones magnocellulaires distincts, dont les corps cellulaires sont localisés dans les noyaux paraventriculaires (NPV) et supraoptiques. Ces deux hormones gagnent le lobe postérieur de l'hypophyse par voie axonique, où elles sont stockées puis libérées par un processus d'exocytose dans la circulation systémique.

■ **Vasopressine**

L'arginine-vasopressine (AVP), ou hormone antidiurétique (ADH), est impliquée dans de nombreuses fonctions cérébrales (attention, mémoire [effet mnémotonic : consolidation et reproduction de l'information], apprentissage, comportement, douleur) et dans la régulation centrale de la température (effet antipyrétique) et de la pression artérielle (qu'elle augmente).

Rappel sur la régulation de vasopressine

La sécrétion d'AVP est principalement sous le contrôle de variables osmotiques et hémodynamiques : une augmentation de l'osmolarité plasmatique, une hypovolémie et/ou une hypotension artérielle accroissent la sécrétion d'AVP. Cette sécrétion est également stimulée par l'hypoglycémie, l'angiotensine II, les nausées/vomissements (associés au mal des transports ou provoqués par diverses substances émétiques), ainsi que par des interventions sur le tractus gastro-intestinal. Le rôle de la noradrénaline reste discuté : certaines observations suggèrent une action inhibitrice, alors que d'autres trouvent qu'elle stimule la production d'AVP (via les récepteurs α_1). Les opioïdes et la sérotonine auraient un contrôle inhibiteur sur la sécrétion d'AVP. L'acétylcholine, via les récepteurs muscariniques, stimule la production d'AVP. La sécrétion d'AVP se fait selon une rythmicité circadienne avec un accroissement nocturne.

Dans le stress, le rôle de l'AVP reste controversé : les taux d'AVP ont été trouvés augmentés, diminués ou inchangés en réponse à divers stimuli tant chez l'homme que chez l'animal. En fait, il semblerait que la sécrétion d'AVP varie en fonction du type, de l'intensité et de la durée du stress. Il est bien établi que l'AVP agit en synergie avec la CRH pour stimuler l'ACTH (via des récepteurs à vasopressine $V_{1b/2}$), et il a été montré que la CRH pouvait favoriser la production d'AVP. Des études chez l'animal ont trouvé que les stress répétés stimulaient les neurones du NPV, où le CRH et l'AVP sont colocalisés, et que la production d'AVP devenait prépondérante en cas de stress sévère et chronique^[53].

Excès de vasopressine

L'action physiologique majeure de l'AVP est la rétention d'eau par le rein. Un excès d'AVP induit une *hyponatrémie* et une *intoxication par l'eau*. L'hyponatrémie peut être à l'origine de troubles cognitifs, et l'intoxication latente par l'eau peut se manifester par des nausées, une ataxie, des tremblements, une prise de poids importante, une léthargie et un syndrome confusionnel.

Dans la *schizophrénie*, 3 à 5 % de patients chroniques présentent une hyponatrémie, et un lien semblerait exister entre exacerbation psychotique et hypersécrétion d'AVP^[47]. Le rôle des traitements neuroleptiques, ou de leur sevrage, dans l'installation d'une intoxication par l'eau, n'a pas été confirmé par des études contrôlées. On peut toutefois rappeler qu'en raison du blocage des récepteurs dopaminergiques D₂, les neuroleptiques potentialisent l'action de l'angiotensine II et favorisent la sensibilité rénale à l'AVP. Dans ce contexte, il a été suggéré que la clozapine, qui est faiblement antagoniste des récepteurs D₂ – et dont l'effet favorable sur l'hyponatrémie et dans la prévention de l'intoxication par l'eau a été démontré –, pouvait être une alternative thérapeutique chez les patients hyponatrémiques et/ou potomanes^[47].

Dans la *dépression*, quelques études ont trouvé un accroissement des taux plasmatiques d'AVP^[118]. Il a été formulé l'hypothèse que l'hyperactivité de l'AVP^[53] et/ou l'accroissement de l'affinité ou du nombre de récepteurs V_{1b} pouvaient être responsables du maintien de l'hypercortisolémie chez certains déprimés, et cela malgré la baisse du nombre des récepteurs à la CRH. Cette hypothèse reste cependant spéculative puisque d'autres travaux trouvent que la synthèse et la libération d'AVP est diminuée chez les déprimés^[128], ce qui est compatible avec l'hypothèse d'un déficit de la sécrétion d'AVP dans la dépression et d'un excès dans la manie.

Quelques études trouvent un accroissement de sécrétion d'AVP dans les *troubles obsessionnels-compulsifs* et dans l'*anorexie/boulimie* sans qu'il puisse être établi de lien de causalité avec ces affections proprement dites ou avec la coexistence d'une histoire de dépression, ou encore, dans le cas de l'anorexie, avec une altération de la balance hydrique et une malnutrition^[45].

Dans l'*alcoolisme*, les taux d'AVP sont augmentés lors du delirium tremens et au cours du sevrage (bien que cela n'ait pas été confirmé par toutes les études). En revanche, ils sont diminués lors de l'intoxication alcoolique^[16].

Les *antidépresseurs tricycliques*, de par leur effet hypotenseur, peuvent potentiellement augmenter la sécrétion d'AVP. Toutefois, chez les patients psychiatriques, des résultats contradictoires en fonction des antidépresseurs administrés ont été trouvés :

- stimulation de la sécrétion d'AVP par l'imipramine ;
- absence de modification par l'amitriptyline ;
- diminution par la clomipramine.

Certaines publications font état d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'AVP sous ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) mais cela n'est pas retrouvé par d'autres. Les électrochocs (tant en unilatéral qu'en bilatéral) stimulent la production d'AVP^[22]. Enfin, la carbamazépine peut favoriser la production d'AVP ou accroître la réponse tubulaire rénale à l'AVP ; elle a d'ailleurs été préconisée dans le traitement du diabète insipide partiel (comme le clofibrate et le chlorpropamide).

Déficit en vasopressine

Une déficience en AVP entraîne un diabète insipide (DI) caractérisé par une polyurie et une polydipsie. Le DI peut être d'origine centrale (absence de production ou de libération d'AVP), total ou partiel (avec existence d'AVP résiduel), ou néphrogénique (DIN ; dans lequel le rein ne réagit pas à l'ADH). Le DI peut être primitif (idiopathique) ou secondaire à diverses lésions ou infections, et peut être induit par le lithium.

Il a été fait l'hypothèse que le DI, quelquefois observé précocement en début de lithiothérapie, serait dû à l'inhibition de l'adénylcyclase qui règle la production d'AVP de la post-hypophyse par le lithium. En revanche, le syndrome polyuro-polydipsique, fréquemment observé dans le traitement au long cours, est lié à une inhibition par le lithium de l'effet de l'adénylcyclase en réponse à l'AVP au niveau rénal (dans ce cas, les taux d'AVP sont élevés) ; ce syndrome, correspondant à un DIN, répond à la diminution des doses de lithium et est réversible à l'arrêt du traitement.

Dans la *schizophrénie*, quelques études ont trouvé une baisse des taux d'AVP dans le LCR, en post-mortem dans le cortex temporal et en réponse à des agonistes dopaminergiques^[71].

L'administration d'AVP (ou d'analogues) a été étudiée avec une certaine efficacité dans le cadre de troubles de l'apprentissage et de la mémoire. De plus, l'AVP améliorerait la qualité du sommeil des personnes âgées. Certaines données suggèrent que l'agonisation des récepteurs à l'AVP pourrait prévenir la formation de l'amyloïde cérébrale. Toutefois, compte tenu du petit nombre d'études publiées, il semble encore prématuré de préconiser l'AVP comme traitement nootrope.

■ Ocytocine

L'ocytocine (OT), outre ses fonctions utérotoniques et galactoboliques, est impliquée dans l'apprentissage et la mémoire (effet amnésiant) et dans certains comportements (interaction psychosociale, comportements maternels [induction et maintien], comportements sexuels). L'OT peut également agir dans les mécanismes du stress par effet « tampon » sur l'activation du système vasopressine-ACTH-cortisol. De fait, diverses données issues de l'expérimentation animale suggèrent que l'OT a un effet antistress (s'accompagnant d'une baisse du cortisol, de la température, et de la pression artérielle, et d'un accroissement de la sécrétion d'insuline et de cholécystokinine), cet effet est plus manifeste après administration chronique d'OT. Enfin, l'OT, de par son rôle modulateur sur la dopamine, serait impliquée dans les mécanismes de récompense et dans les processus d'addiction, en inhibant la tolérance à certains toxiques comme l'éthanol, la cocaïne et les opiacés.

Rappel sur la régulation de l'ocytocine

Libérée par des stimuli osmotiques ou hypotensifs, et surtout lors de l'accouchement et par la tétée, l'OT est également régulée par divers neurotransmetteurs selon des modalités encore mal définies. À titre d'exemple, la noradrénaline (NA) serait inhibitrice via des récepteurs β et exercerait un effet stimulant via des récepteurs α₁ ; les opioïdes seraient inhibiteurs, tandis que la sérotonine, via les récepteurs 5-HT_{1A}, aurait un effet stimulateur^[115]. Les œstrogènes stimulent l'activité des récepteurs à OT. En retour, la libération d'OT stimule l'activité α₂-noradrénergique et opioïdérique, et inhibe la sécrétion de cortisol. L'OT participe également au contrôle de la libération de prolactine (qu'elle stimule).

Études statiques chez les patients psychiatriques

Dans la dépression, l'anorexie, la boulimie, les troubles obsessionnels et compulsifs, les taux d'OT plasmatiques ou dans le LCR sont généralement normaux^[45, 118]. Cependant, en post-mortem, il a été mis en évidence une activation des neurones à OT dans le NPV de certains patients déprimés. Chez les schizophrènes, il a été trouvé, de façon inconstante, un accroissement de la fonction ocytocinergique^[71]. Dans la maladie d'Alzheimer, il a été trouvé, en post-mortem, un accroissement des niveaux d'OT dans l'hippocampe et dans le cortex temporal^[79]. Cependant, la signification fonctionnelle de ces observations reste à clarifier.

Quelques travaux suggèrent que l'OT serait impliquée dans le mécanisme d'action des antidépresseurs, notamment dans celui des ISRS^[115] ; l'OT aurait même des propriétés « imipraminique-like » dans certains modèles animaux. Les électrochocs provoquent une libération d'OT, mais l'intensité de cette libération n'est pas corrélée avec la réponse clinique^[22].

Ainsi, la diversité des effets physiologiques et comportementaux attribués aux hormones de la post-hypophyse suggère que ces neuropeptides sont des modulateurs de l'activité limbo-hypothalamique : la complexité de leurs effets étant liée à la complexité des circuits dans lesquels ils interviennent.

MÉLATONINE

La mélatonine est sécrétée par la glande pinéale (épiphyse), qui a des rapports embryologiquement étroits avec le système visuel. Chez l'animal, et à un moindre degré chez l'homme, la glande pinéale est un transcritteur photoendocrinien. Depuis la mise au

point de son dosage en 1978 (par des méthodes radio-immunologiques [RIA] ou de chromatographie), de nombreux travaux lui ont été consacrés, notamment dans le champ des troubles de l'humeur. De fait, la mélatonine – considérée comme un marqueur de la phase et de la période d'un « *pacemaker* circadien endogène » – joue un rôle clé dans la synchronisation de différents rythmes circadiens et saisonniers [13]. La mélatonine est aussi impliquée dans la régulation du sommeil (inducteur de sommeil), de la thermorégulation (hypothermie), de la pression artérielle, du métabolisme (glucidique, lipidique, protéique) et dans divers comportements chez l'animal (antigonadotrope). Enfin, des études récentes suggèrent que la mélatonine a une activité neuroprotectrice de par l'inhibition du glutamate cérébral, et qu'elle peut être un adjuvant utile de traitements antiépileptiques.

■ Rappel sur la régulation de la mélatonine

La mélatonine est synthétisée à partir de la sérotonine. La production s'accroît à l'obscurité nocturne et atteint un pic plasmatique vers 2 h du matin avant de retourner à des valeurs très basses, voire indétectables, dans la journée. La plupart des études n'ont pas trouvé d'association entre les stades du sommeil et la sécrétion de mélatonine. Outre un rythme circadien, il a été décrit un rythme saisonnier, avec un maximum sécrétoire en hiver et en été, et une chute au printemps et en automne [13].

Les mécanismes de régulation de la sécrétion de mélatonine sont complexes et non encore complètement élucidés. La mélatonine est régulée par le cycle lumière-obscurité – la lumière, transmise par voie rétinohypothalamique, a une action inhibitrice à partir de 500 lux ; à 2 500 lux, le pic nocturne est aboli –, ainsi que par divers neuromédiateurs (la noradrénaline, via les récepteurs β_1 des pinéaloctes, serait responsable de l'accroissement nocturne) et hormones (le cortisol est inhibiteur). En retour, la mélatonine stimule les neurones sérotoninergiques (centraux et périphériques) et diminue la libération de dopamine, notamment au niveau hypothalamique [102].

Le cycle sécrétoire de la mélatonine est généralement considéré comme stable, puisqu'il n'est pas influencé par des manipulations rapides du cycle veille-sommeil : lors de privations de sommeil ou de vols transméridiens, quelques jours sont nécessaires pour resynchroniser le pic nocturne [46]. Il est donc admis, d'autant que la glande pinéale n'est pas un « *pacemaker* » autonome chez l'homme, que la périodicité de la sécrétion de la mélatonine dépend d'un oscillateur interne principal qui serait situé dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus.

Avec l'âge, la sécrétion de mélatonine diminue et la phase a tendance à être retardée. De plus, l'amplitude du pic de mélatonine est influencée par le poids. Certains autres facteurs peuvent influencer la sécrétion de mélatonine comme le cycle menstruel, le climat, la température ou le régime alimentaire. Ainsi, lors de l'étude du rythme de la mélatonine dans les pathologies psychiatriques, il est préconisé de contrôler ces possibles sources de biais méthodologiques (certains auteurs recommandant un éclaircissement faible dans la journée, voire un contrôle de la posture...) ; la non-prise en compte de certains de ces facteurs pourrait expliquer certaines des divergences rencontrées dans la littérature.

■ Mélatonine et pathologies psychiatriques

Dépression

Les premiers travaux réalisés dans les années 1980 chez des patients uni- ou bipolaires en phase dépressive ont mis en évidence une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine, éventuellement associée à une hypersécrétion diurne ou à une avance de phase (de l'ordre de 1 heure), voire à une hypercortisolémie, bien que l'altération de la sécrétion circadienne de mélatonine n'ait pas toujours été retrouvée dans des études plus récentes. Les rapports avec la sévérité de la symptomatologie dépressive restent discutés : certaines études trouvent une association entre hyposécrétion nocturne de mélatonine et sous-type mélancolique [44]. La diminution de l'amplitude sécrétoire de mélatonine serait un marqueur de trait dépressif ou de bipolarité [62].

Les *dépressions saisonnières hivernales* (« *seasonal affective disorder* » ou SAD [98]), qui surviennent dans les zones tempérées, sont caractérisées par une dysphorie, une hypersomnie, une hyperphagie (appétence pour les glucides : chocolat, féculents) avec une prise de poids, une baisse de la libido, une irritabilité, une fatigue et des troubles de la concentration ; ces signes disparaissent au printemps. Chez ces patients, l'heure du début du pic de mélatonine présente fréquemment un retard de phase (22 h au lieu de 20 h). Bien que les SAD soient à l'évidence une entité clinique hétérogène, la photothérapie [98] a été proposée comme thérapeutique de choix dans ces troubles. Le mécanisme d'action de ce type de traitement reste spéculatif, mais il est vraisemblable qu'il implique une resynchronisation de l'horloge biologique interne par la lumière (pour une luminosité de 2 500 à 10 000 lux). Il a été fait l'hypothèse que les SAD avaient un retard de phase des rythmes circadiens et qu'ils répondraient préférentiellement à une photothérapie matinale [111]. À l'inverse, les patients dépressifs avec un réveil matinal précoce (qui témoignerait d'une avance de phase) répondraient préférentiellement à une photothérapie nocturne (retardant la phase).

Autres affections psychiatriques

Dans la *manie*, les résultats sont contradictoires : quelques études ont trouvé, sur de petits échantillons, des valeurs de mélatonine nocturne inchangées [13] ou diminuées [62].

Dans la *schizophrénie*, certaines études trouvent une avance de phase, d'autres trouvent un aplatissement de la sécrétion nyctémérale qui serait corrélé avec la chronicité de la symptomatologie [120].

Dans les *attaques de panique*, il a été observé un accroissement de la sécrétion de mélatonine nocturne chez des patients non antérieurement traités.

Dans l'*anorexie mentale*, les résultats des rares études publiées ne sont pas concluants : les taux de mélatonine ont été trouvés augmentés, diminués ou inchangés [13].

Dans la *maladie d'Alzheimer*, il a été suggéré que la diminution de mélatonine pourrait être en cause de par la baisse de son rôle neuroprotecteur (antioxydant).

■ Mélatonine et traitements psychiatriques

Antidépresseurs

Les *antidépresseurs tricycliques*, qui inhibent préférentiellement la recapture de la NA comme la désipramine, pourraient augmenter de façon inconstante la production de mélatonine chez les déprimés – à l'opposé, les β -bloquants (propranolol) diminuent les taux sanguins de mélatonine. En revanche, l'imipramine ne modifierait pas la sécrétion de mélatonine [49]. Cependant, les taux urinaires dans les 24 heures de 6-sulfatoxymélatonine (le métabolite principal de la mélatonine) augmentaient en cas de bonne réponse à l'imipramine et à la fluvoxamine [84].

Concernant les *ISRS*, il semble que seule la fluvoxamine [121] puisse stimuler la sécrétion nocturne de mélatonine ; le citalopram [121], la fluoxétine et la paroxétine [49] sont sans effets. Ce phénomène semble mettre en jeu une inhibition par la fluvoxamine des enzymes hépatiques (CYP1A2 et CYP2C19) de dégradation de la mélatonine ; cette propriété pourrait être utile pour stimuler la sécrétion de mélatonine chez certains déprimés [121].

En ce qui concerne les *IMAO*, les IMAO-A, comme la clorgyline, augmentent les taux de mélatonine plasmatique, alors que cela n'est pas retrouvé avec les IMAO-B.

Autres traitements

Les *neuroleptiques* ne modifient pas les paramètres du cycle de la mélatonine chez les schizophrènes. Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans le traitement des dyskinesies chroniques tardives, la mélatonine (administrée à la dose de 10 mg/j pendant 6 semaines) serait efficace de façon dose-dépendante (à 2 mg, elle n'a pas d'effet) [102] ; le mécanisme invoqué serait celui de l'action

antiradicaux libres, puisque la mélatonine serait six à dix fois plus puissante comme antioxydant que la vitamine E.

Expérimentalement, il a été montré chez l'animal que le *lithium* pouvait induire un retard de phase du rythme de mélatonine. Chez l'homme, les effets du lithium sur la mélatonine sont inconstants [42].

Les *électrochocs* diminuent la production de mélatonine, comme en témoigne la baisse de l'excrétion urinaire de 6-sulfatoxymélatonine ; cette baisse est associée à l'amélioration de la symptomatologie dépressive [64].

■ **Mélatonine : substance chronobiotique ?**

La mélatonine a été étudiée comme substance *chronobiotique* (c'est-à-dire capable de resynchroniser les rythmes circadiens), notamment dans les troubles liés au décalage horaire (« *jet lag* ») et dans les troubles du rythme circadien (retard de phase) liés au travail posté.

L'administration de mélatonine quelques heures avant son pic nocturne avance l'horaire d'endormissement : dans le cas du *jet lag*, il est préconisé de la prendre entre 22 h et minuit (heure locale de destination) et, dans le travail posté avec *retard de phase*, environ 5 heures avant l'horaire habituel de coucher. L'horaire d'administration, plus que la dose ingérée (de 0,5 à 5 mg, cette dernière étant toutefois un peu plus active), serait la variable déterminante.

La mélatonine a également été proposée comme traitement de l'insomnie du sujet âgé et du schizophrène [102]. Il est cependant prématuré de préconiser ce traitement pour l'insomnie tant que son innocuité à long terme n'aura pas été démontrée.

PARATHYROÏDES

Les dysfonctionnements parathyroïdiens ont pour conséquence une dysrégulation du métabolisme calcique ; ces dysfonctionnements s'accompagnent de signes neuropsychiatriques polymorphes [97, 107].

■ **Rappel sur la régulation de la parathormone**

La parathormone (PTH) est un polypeptide synthétisé sous forme d'une préproPTH. La sécrétion de PTH dépend directement de la calcémie, mais elle est sensible à d'autres stimuli comme la magnésémie. De plus, elle est stimulée par le cortisol et la vitamine A et est inhibée par la vitamine D et ses métabolites actifs.

La PTH augmente le taux de calcium circulant, en mobilisant le calcium osseux et en favorisant la réabsorption de celui-ci au niveau rénal. Conjointement, il existe une inhibition de la réabsorption rénale de phosphore induisant une hyperphosphaturie avec hypophosphorémie.

■ **Hyperparathyroïdie**

Elle peut être primaire (adénome, hyperplasie), secondaire (à une carence calcique [induisant une hyperstimulation réactionnelle des parathyroïdes], à un traitement par lithium [perte d'adaptation de la sécrétion de PTH à la calcémie]), tertiaire (autonomisation d'une glande hyperplasique), ou paranéoplasique (sécrétion de PTH-like par une tumeur maligne).

Symptomatologie psychiatrique

Des symptômes neuropsychiatriques sont présents chez deux tiers des patients. Les signes cliniques sont d'intensité variable : labilité émotionnelle, apathie et fatigue (chez 50 % des patients), voire dépression caractérisée d'intensité légère à sévère (avec passage à l'acte suicidaire), altération des facultés cognitives (chez 25 % des patients) pouvant aller jusqu'à un état confusionnel ou au coma. Plus rarement, il a été rapporté des états psychotiques aigus d'allure paranoïde ou des bouffées délirantes. Chez la personne âgée, il peut s'agir d'un tableau de pseudodémence.

La sévérité des signes psychiatriques serait corrélée à la calcémie, bien que cela ne soit pas toujours retrouvé. Les symptômes cognitifs et affectifs sont en général réversibles à la normalisation de la calcémie par le traitement.

Signes physiques

Les plus caractéristiques associent une faiblesse musculaire, des mouvements anormaux, des fasciculations, une hyperréflexie ostéotendineuse, une anosmie et des paresthésies. Les signes osseux (fractures spontanées, déformations) sont plus rares. En revanche, les complications rénales sont fréquentes (syndrome polyuropolydipsique, lithiase rénale, néphrocalcinose) pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique.

Caractéristiques biologiques

L'*hyperparathyroïdie primaire* associe une hyperparathormonémie, une hypercalcémie, une hypophosphorémie, une hypercalciurie (inconstante), une hyperphosphaturie, et une hydroxyprolinurie. Les techniques d'imagerie (échographie, scintigraphie) sont utiles pour confirmer le diagnostic.

La survenue d'une hyperparathyroïdie a été décrite chez des patients traités par *lithium*. Le lithium modifie le métabolisme calcique par son action directe au niveau des cellules sécrétant la PTH, et au niveau rénal par augmentation de l'absorption du calcium par les tubules distaux. Une hypocalciurie et des troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie et arythmie sont fréquemment retrouvés.

■ **Hypoparathyroïdie**

Elle peut être :

- primaire (précoce : agénésie de parathyroïdes souvent associée à une maladie d'Addison d'origine auto-immune tardive sans origine connue) ;
- secondaire (au décours d'une chirurgie cervicale antérieure [thyroïdectomie totale], liée à une hypomagnésémie).

Symptomatologie psychiatrique

Il peut s'agir d'une irritabilité, d'un état anxieux, d'un déficit cognitif pouvant aller jusqu'à un tableau démentiel ou confuso-onirique. Des états psychotiques, voire mélancoliques ont aussi été décrits, ainsi que des modifications de la personnalité (du registre obsessionnel ou phobique). En cas de chute progressive de la calcémie, les symptômes psychiatriques ne s'accompagnent pas de la tétanie caractéristique des hypocalcémies.

Signes physiques

Classiquement, ils comprennent une tétanie, une hyperexcitabilité musculaire (signes de Chvostek et de Trousseau), des crises convulsives, des symptômes extrapyramidaux, des paresthésies, une hypertension intracrânienne et la formation d'une cataracte.

Caractéristiques biologiques

Celles-ci associent une hypocalcémie et une hyperphosphorémie ; la PTH est indétectable en cas d'hypoparathyroïdie (elle est augmentée en cas de pseudohypoparathyroïdie [affection autosomique dominante liée à l'X avec insensibilité des organes cibles à la PTH]).

Investigations neuroendocriniennes dans l'évaluation de la fonctionnalité de systèmes de neurotransmission

INVESTIGATIONS DU SYSTÈME NORADRÉNERGIQUE

La fonctionnalité du système noradrénergique central peut être évaluée par des études mesurant les taux de noradrénaline et de ses métabolites (dont le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol [MHPG]) au niveau du LCR, du sang ou des urines. Cependant, ce type d'études n'est qu'un très partiel reflet de l'activité centrale, puisqu'une grande quantité de ce qui est mesuré est produite en périphérie (il existe

aussi un métabolisme spinal). Les tests neuroendocriniens permettent en principe une investigation plus précise de l'activité du système noradrénergique central, bien qu'en pratique, il s'agisse d'une évaluation indirecte de la fonctionnalité hypothalamo-hypophysaire de ce système.

■ Réponse de l'hormone de croissance au test à la clonidine

La réponse de l'hormone de croissance à la clonidine (CLO), un agoniste des récepteurs α_2 -noradrénergiques, est un test largement utilisé en psychiatrie dans l'évaluation de la fonctionnalité des récepteurs α_2 -noradrénergiques postsynaptiques hypothalamo-hypophysaires. La plupart des études trouvent un émoussement des réponses de GH à la CLO (administrée par voie IV [2 µg/kg] ou orale [5 µg/kg]) dans les dépressions majeures [78, 86, 103, 116].

Cet émoussement peut être interprété comme une hyposensibilité des récepteurs α_2 -noradrénergiques [103]. Cependant, les résultats de ce test pourraient dépendre de la qualité du sevrage des traitements antérieurs. En effet, les antidépresseurs tricycliques, par leur mécanisme d'action, induisent une hyposensibilité plus ou moins durable des récepteurs α_2 . Il est donc nécessaire d'effectuer un sevrage d'au moins 2 à 3 semaines pour minimiser l'influence du traitement antidépresseur sur la réponse de GH à la CLO.

La réponse de GH à la CLO a été corrélée à l'intensité de l'anxiété chez les déprimés [116]. Une corrélation avec le comportement suicidaire n'est retrouvée que s'il existe conjointement une altération sérotoninergique. En tout état de cause, cette corrélation n'est pas retrouvée en cas d'anomalie isolée du test à la clonidine [29].

Facteurs susceptibles d'influencer la réponse au test à la clonidine

Une revue de la littérature réalisée par Matussek [78] montre que l'âge a un effet important, puisqu'il existe une corrélation négative avec la réponse de GH à la CLO. Le sexe intervient aussi puisque les réponses des hommes déprimés sont différentes des témoins sains hommes (ce qui n'est pas systématiquement retrouvé chez les femmes). De plus, les femmes ménopausées, qu'elles soient déprimées ou non, ont plus fréquemment des réponses basses de GH à la CLO que les femmes non ménopausées. Les lignes de base de GH et la réponse de GH à la CLO sont plus hautes en phase lutéale du cycle menstruel. D'autres facteurs interviennent aussi comme l'obésité, l'activité physique ou le jeûne. Enfin, et ceci est rarement fait, il faut éliminer de l'analyse les tests de sujets dont la ligne de base de GH est supérieure à 2 ng/mL (ce qui témoigne d'une libération excessive de GH préformée [favorisée par le stress]), pouvant être à l'origine de réponses émoussées (faux positifs). Quand ces biais sont contrôlés, le taux de faux positifs (chez les sujets sains) tombe à 5 %, et la sensibilité vis-à-vis de la dépression majeure avoisine 65 % [116].

Spécificité du test à la clonidine

L'anomalie de la réponse de GH à la CLO n'est pas spécifique de la dépression, puisqu'elle a été trouvée chez les patients présentant un trouble anxieux avec ou sans attaques de panique, et chez des patients présentant un trouble obsessionnel compulsif. De plus, les patients schizo-affectifs ont des réponses comparables à celles des déprimés. Les schizophrènes en phase aiguë auraient des réponses plus élevées de GH à la CLO, mais cela n'a pas été confirmé dans une étude récente [86]. Par ailleurs, les traitements neuroleptiques au long cours pourraient diminuer la réponse GH à la CLO. Les patients anorexiques auraient, quant à eux, des réponses de GH normales [78].

Hypothèses physiopathologiques d'une réponse d'hormone de croissance émoussée au test à la clonidine

Il existe une corrélation entre les réponses de GH à la CLO et à la GHRH aussi bien chez les témoins sains que chez les déprimés. Cela confirme le rôle fonctionnel des neurones à GHRH dans la stimulation de GH par la CLO. Compte tenu de l'influence de la

somatomédine-C et de la somatostatine, l'altération de la réponse de GH à la CLO pourrait témoigner d'une hyposensibilité des récepteurs α_2 -noradrénergiques, en rapport :

– soit à un *hyperfonctionnement du locus caeruleus* conduisant à une libération erratique de la noradrénaline au niveau présynaptique qui désensibiliserait les récepteurs α_2 -noradrénergiques (pré- et postsynaptiques) [78, 103] ;

– soit à une *diminution de la libération présynaptique de noradrénaline* qui pourrait entraîner une hypersensibilité des récepteurs β qui secondairement désensibiliserait les récepteurs α_2 -noradrénergiques. Cependant, la sensibilité des récepteurs β est généralement trouvée diminuée ou inchangée plutôt qu'augmentée chez les déprimés, ce qui invaliderait la seconde hypothèse.

■ Réponse de l'hormone de croissance à la clonidine et traitement antidépresseur

Signification pronostique

Le test à la clonidine reste perturbé chez les patients déprimés, même après la guérison clinique de l'épisode dépressif et, par conséquent, serait un « marqueur de trait dépressif ».

Apport à la prescription d'antidépresseurs

Peu d'études ont été consacrées à ce sujet, mais il semblerait que les patients qui ont un GH bas (< 5 ng/mL) ont une meilleure réponse clinique avec l'amitriptyline (11 répondeurs sur 21) qu'avec la fluoxétine (1 répondeur sur 14) [18], or l'amitriptyline est cent fois plus puissante que la fluoxétine sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline. S'ils sont répliqués, ces résultats sont en faveur de la prescription d'un antidépresseur à action noradrénergique dominante, en cas d'émoussement de la réponse de GH à la CLO.

Le monitoring du traitement antidépresseur par le test à la CLO montre, chez les déprimés [87], qu'un test à la clonidine émoussé avant traitement par clomipramine reste émoussé après traitement, ce qui est cohérent avec le fait que les tricycliques, en administration chronique, induisent une baisse du nombre et de la sensibilité des récepteurs α_2 -noradrénergiques.

INVESTIGATIONS DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

La fonctionnalité du système dopaminergique central peut être évaluée par des études mesurant les taux de dopamine (DA) et de son principal métabolite, l'acide homovanilique (HVA), dans le LCR, le sang ou les urines. Certaines études ont trouvé, dans la dépression, une corrélation entre les taux d'HVA du LCR et l'activité motrice. Dans la schizophrénie, la diminution d'HVA est corrélée à l'élargissement des ventricules cérébraux, alors qu'un accroissement des niveaux d'HVA serait retrouvé chez les patients paranoïdes [124]. Cependant, de telles anomalies refléteraient plus l'activité du système nigrostrié, associée à l'activité locomotrice, que celle du système mésocorticolimbique.

L'activité du système DA central peut être investiguée par des techniques neuroendocriniennes : le système tubéro-infundibulaire dopaminergique est directement impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions hormonales. En effet, au niveau hypophysaire, la DA inhibe – via les récepteurs D_2 – la sécrétion de prolactine, et stimule la sécrétion de GH (via la GHRH), d'ACTH (via la CRH) et par voie de conséquence le cortisol.

Ainsi, chez les déprimés, les réponses de PRL à des agonistes ou à des antagonistes dopaminergiques sont généralement normales [124]. En revanche, il a été trouvé des réponses anormalement basses de PRL à l'halopéridol chez les schizophrènes, ce qui pourrait refléter une baisse de la sensibilité des récepteurs DA des cellules lactotropes [61].

■ Réponses hormonales au test à l'apomorphine

L'agoniste dopaminergique le plus étudié en psychiatrie est l'apomorphine (APO). En général, 0,5 mg ou 0,75 mg sont

administrés par voie sous-cutanée. L'APO stimule de façon non spécifique les familles de récepteurs D₁ et D₂.

Freination de prolactine

L'intensité de la freination de PRL par l'APO renseigne sur la sensibilité des récepteurs D₂ postsynaptiques hypophysaires. Quelques études ont trouvé une baisse de la freination de PRL chez les schizophrènes, mais la plupart ne trouvent pas de différence avec les témoins [68]. Une des difficultés majeures dans l'interprétation du test est l'existence d'une corrélation entre la ligne de base de PRL et la freination de PRL par l'APO : plus la ligne de base est haute, plus grande est la freination. De plus, le test est généralement pratiqué en début de matinée, période du nyctémère où la sécrétion de PRL décroît spontanément, ce qui est une source de biais supplémentaire. Si les applications cliniques et physiopathologiques de l'étude de la réponse de PRL à l'APO sont sujettes à caution, les applications psychopharmacologiques sont en revanche très utiles dans l'étude de l'effet des psychotropes sur les récepteurs D₂ :

- les *neuroleptiques*, du fait du blocage de récepteurs D₂, induisent une hyperprolactinémie basale et un émoussement de la freination de PRL par l'APO [40, 68] ;
- les *agonistes partiels D₂* (comme le SDZ HDC-912 et l'OPC-4392) induisent une diminution de la PRL basale (contrairement aux neuroleptiques), mais inhibent la freination de PRL par l'APO (comme les neuroleptiques) [40] ;
- enfin la *clozapine* (qui ne se lie que faiblement aux récepteurs D₂) n'affecte pas la freination de PRL par l'APO, bien qu'elle induise une très légère augmentation de la sécrétion basale de PRL [32].

Stimulation de l'hormone de croissance

La réponse de GH à l'APO a été très largement étudiée en psychiatrie. L'APO stimule la GH, via une stimulation des récepteurs D₂ au niveau des neurones à GHRH hypothalamiques. Dans la schizophrénie, plusieurs études, mais pas toutes, trouvent une baisse de la réponse de GH à l'APO [68]. Ces résultats seraient en faveur d'une baisse de la sensibilité des récepteurs D₂ primitive, ou adaptative à une hyperlibération présynaptique de DA. Cependant, certains auteurs considèrent que ces réponses basses sont à mettre sur le compte de la chronicité des troubles [81], ce qui pose la question de l'éventuelle influence (ou rémanence) des thérapeutiques antérieures.

Des corrélations, tant négatives que positives, ont été trouvées entre les réponses de GH à l'APO et les symptômes négatifs de la schizophrénie. Il semblerait cependant que les réponses émoussées de GH ($\Delta GH < 4 \text{ ng/mL}$) soient plus fréquemment retrouvées chez les schizophrènes paranoïdes (44 %) que chez les schizophrènes désorganisés (22 %), les schizoaffectifs (26 %) ou les déprimés majeurs (17 %) [33].

D'un point de vue physiologique, l'effet de l'APO sur la GH requiert, outre la participation des neurones à GHRH, celle de l'acétylcholine, et, vraisemblablement, d'autres neurotransmetteurs comme le GABA, la NA, et la cholecystokinine sont impliqués. Ces facteurs « non spécifiques » limitent la valeur de l'étude de la réponse de GH comme outil d'investigation de la fonction dopaminergique en psychiatrie.

Quelques études ont essayé de déterminer l'intérêt de la réponse de GH à l'APO comme index prédictif de la réponse thérapeutique [68] : certaines trouvent qu'une réponse haute de GH est prédictive d'une mauvaise réponse aux neuroleptiques, mais la plupart n'accordent à la réponse de GH qu'une faible prédictivité dans la réponse clinique à un traitement neuroleptique. Une étude, non répliquée, d'Hirschowitz et al [52] trouve que les schizophrènes répondeurs au lithium ont des réponses de GH élevées (pic de GH > 20 ng/mL) comparés aux non-répondeurs (75 % ont un pic de GH < 20 ng/mL). Cependant, la faiblesse de l'échantillon (six répondeurs contre 25 non-répondeurs) ne permet pas de généraliser ces conclusions.

La plupart des études trouvent que les neuroleptiques ont tendance à bloquer la réponse de GH à l'APO, ce qui confirme l'action

antagoniste D₂ de ces molécules. La clozapine a en revanche des effets inconstants : certaines études trouvent une baisse de la réponse de GH, d'autres pas [32].

Stimulation de l'hormone corticotrope et du cortisol

Très peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'apomorphine sur l'axe HHS. Il a été postulé que cet effet pourrait être plus en rapport avec le stress induit par l'APO qu'à une réelle action directe de l'APO sur cet axe, bien que des récepteurs D₂ (et D₃) soient présents sur les neurones à CRH. L'effet de l'APO sur l'axe HHS est dose-dépendant et est significatif à une dose de 0,75 mg sous-cutanés (SC) d'APO. Les réponses d'ACTH et cortisol sont corrélées entre elles, ce qui confirme que la stimulation de cortisol est secondaire à celle d'ACTH.

L'intérêt majeur de l'étude de la réponse d'ACTH/cortisol à l'APO, par rapport à celle de GH ou de PRL, réside dans l'absence d'influence significative de l'âge et du sexe, ce qui améliore sensiblement la qualité des résultats.

Les résultats de l'étude princeps de Mokrani et al [85] qui trouvait des réponses émoussées d'ACTH/cortisol chez les schizophrènes non traités, ont été récemment répliqués par Meltzer et Lee [82]. D'un point de vue physiologique, l'émoussement de la réponse d'ACTH/cortisol est compatible avec une hyposensibilité des récepteurs D₂/D₃ (et/ou D₁) hypothalamiques (primitive ou adaptative à une hyperlibération chronique de dopamine). De plus, l'altération de la réponse d'ACTH/cortisol est corrélée à l'intensité des signes productifs chez les schizophrènes [41].

Chez les déprimés, la réponse d'ACTH/cortisol est normale [85], y compris chez les patients avec caractéristiques psychotiques [35], qui présentent pourtant une hyperactivité de l'axe HHS. Ces résultats, qui infirment l'hypothèse selon laquelle l'hypercortisolémie serait à l'origine d'une hyperactivité dopaminergique dans la dépression psychotique, suggèrent que les mécanismes biologiques impliqués dans la symptomatologie psychotique diffèrent entre les schizophrènes et les déprimés, ce qui pourrait justifier des stratégies thérapeutiques spécifiques.

Comme pour la PRL et la GH, les neuroleptiques bloquent la réponse d'ACTH et de cortisol à l'APO, de même que les agonistes partiels D₂, alors que la clozapine n'a aucun effet [32].

INVESTIGATIONS DU SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE

La fonctionnalité du système sérotoninergique central peut être évaluée par des études mesurant les taux de 5-HT et de son principal métabolite (l'acide 5-hydroxyindol acétique [5-HIAA]) au niveau du LCR, du sang ou des urines. De nombreux travaux ont essayé de corréler les valeurs de 5-HIAA dans le LCR – soit en situation basale, soit après blocage de sa réabsorption par le probénécide – avec la dépression : la majorité des études, mais pas toutes, trouvent une baisse du 5-HIAA dans le LCR des déprimés, mais il semblerait que cette baisse soit plus en rapport avec l'impulsivité et les comportements suicidaires violents qu'avec la dépression en tant que telle. Dans la schizophrénie, les résultats sont contradictoires.

■ Tests neuroendocriniens

L'exploration de la fonction sérotoninergique par des tests neuroendocriniens est rendue délicate par le fait que la plupart des agonistes utilisés ne sont pas spécifiques ; ceci limite par conséquent la portée de leurs résultats.

– Par exemple le *m-chlorophénylpipérazine* (m-CPP) stimule les récepteurs 5-HT_{1B/2C}, antagonise les récepteurs 5-HT_{2A}, se lie aux récepteurs α_2 , α_1 , et β -NA, DA et muscariniques, et stimule la libération des catécholamines.

– Les précurseurs de la 5-HT comme le *L-tryptophane* ou le *5-hydroxytryptophane* interfèrent aussi avec le métabolisme des catécholamines, et le passage de la barrière hématoencéphalique est aléatoire du fait d'une dégradation périphérique par décarboxylation.

– Les agonistes 5-HT_{1A} comme la buspirone, la gépirone ou l'ipsaspirone mettent aussi en jeu des mécanismes DA ; il semblerait cependant que le flesinoxan soit un agoniste assez spécifique des récepteurs 5-HT_{1A}.

– La clomipramine à faible dose (de 12,5 à 25 mg IV) serait relativement spécifique de la 5-HT, ce qui ne serait plus le cas à plus forte dose où la production de son métabolite déméthylé accroît l'activité NA.

– Depuis l'arrêt de la commercialisation de la fenfluramine, quelques études utilisent le *citalopram*, qui a l'avantage d'être administré par voie IV, mais qui a le désavantage de ne stimuler la sécrétion de la sérotonine qu'indirectement (par inhibition de la recapture).

■ Test à la fenfluramine

Les réponses hormonales à deux formes de fenfluramine (FEN) – la forme D-L (racémique) et la forme D (dextrogyre) – ont été étudiées en psychiatrie. Il est important de préciser que l'isomère D de la FEN stimule la sécrétion de 5-HT et inhibe la recapture de la 5-HT, tandis que l'isomère L de la FEN accroît le *turn-over* de la dopamine. Par conséquent, l'effet de la D-L FEN sur la sécrétion de PRL est la résultante de l'agonisation par la 5-HT et de l'antagonisation par la DA. C'est pour cette raison que de nombreuses études utilisent préférentiellement la D-FEN qui est spécifique de la 5-HT.

Les réponses au test à la fenfluramine peuvent être influencées par de nombreux facteurs comme l'âge, le sexe, le cycle menstruel, la perte de poids, le statut d'hospitalisation, les traitements antérieurs et la dose de FEN ingérée (puisque la réponse est dose-dépendante).

La libération de 5-HT induite par la D-FEN (en général de 30 à 45 mg per os) stimule la PRL, l'ACTH, et le cortisol. Cette stimulation met en jeu les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} ou 5-HT_{2A/2C} ou les deux ; le rôle exact des sous-types de récepteurs 5-HT dans la médiation des réponses hormonales de la D-FEN restant à clarifier.

De nombreuses études trouvent un émoussement des réponses hormonales à la D-FEN chez les déprimés, plus particulièrement chez ceux présentant des caractéristiques anxieuses^[92] et chez ceux aux antécédents de passage à l'acte suicidaire^[31]. Ces résultats suggèrent qu'il existe, chez certains déprimés, un déficit de l'activité sérotoninergique, sans que l'on puisse préciser s'il s'agit d'un déficit en tryptophane (précurseur de la synthèse de 5-HT), de la libération de 5-HT présynaptique ou d'une hyposensibilité des récepteurs 5-HT, voire d'une association de ces anomalies. De plus, contrairement à ce qu'avait proposé Dinan (1994), l'émoussement des réponses hormonales à la D-FEN chez les déprimés n'est pas secondaire à l'hypercortisolémie^[31].

Chez les schizophrènes, il a été trouvé de façon inconstante une exacerbation des réponses de PRL, et à un moindre degré de cortisol, à la D-FEN comparé aux témoins. Cette anomalie se retrouverait plutôt dans les formes désorganisées (selon les critères du DSM-IV) plutôt que paranoïdes de la schizophrénie^[65]. À l'inverse, des réponses de PRL émoussées ont été mises en évidence chez les schizophrènes aux antécédents de suicide^[19]. Ce dernier résultat confirme que le dysfonctionnement sérotoninergique, tel qu'il est mis en évidence par le test à D-FEN, est, dans une perspective transnosographique, impliqué dans le comportement suicidaire.

■ Fonction sérotoninergique et traitement antidépresseur

Des études sur le mécanisme d'action des antidépresseurs ont montré qu'en administration aiguë, et quels que soient les effets biochimiques qui les caractérisent, la majorité des antidépresseurs induisent, chez l'animal, une « *down-regulation* » des récepteurs β_1 -NA et 5-HT₂. Concernant les récepteurs 5-HT_{1A}, les résultats semblent parfois contradictoires : certaines études^[76] trouvent que les ISRS, les tricycliques, les IMAO, la sismothérapie diminuent la sensibilité de ces récepteurs, mais d'autres trouvent qu'en chronique,

les tricycliques comme l'amitriptyline ou la désipramine induisent une « *up-regulation* » fonctionnelle des récepteurs 5-HT_{1A}.

Une augmentation de la sécrétion de PRL au test au tryptophane a été trouvée après différents traitements antidépresseurs comme l'amitriptyline, la désipramine, la fluvoxamine, la clomipramine, et le lithium associé à des tricycliques^[15]. La réponse de PRL à la fenfluramine est, elle aussi, augmentée après imipramine, clomipramine, amitriptyline, fluoxétine et sismothérapie^[93]. Ces observations, bien que non confirmées par tous les auteurs, certains même trouvant des réponses de PRL à la D-FEN diminuées par la fluvoxamine^[60], sont compatibles avec l'hypothèse que la majorité des traitements antidépresseurs stimulent l'activité sérotoninergique au niveau présynaptique et postsynaptique. Cette hypothèse est étayée par les résultats d'études électrophysiologiques réalisées chez l'animal, qui montrent que la plupart des traitements antidépresseurs augmentent la transmission sérotoninergique dans l'hippocampe, bien que cet effet soit sous-tendu par différents mécanismes.

INTÉRÊTS DE L'UTILISATION D'UNE BATTERIE DE TESTS NEUROENDOCRINIENS EN PSYCHIATRIE

En fonction des objectifs de la recherche, il est nécessaire de déterminer quels sont les tests qui sont a priori les plus pertinents : la position du problème n'est pas la même si on cherche à valider une classification clinique des états dépressifs, ou si l'on cherche des critères biologiques de prédictivité de la réponse aux antidépresseurs. Une batterie de tests permet d'envisager plusieurs registres : diagnostiques, thérapeutiques, voire physiopathologiques. L'ordre des tests et l'intervalle entre chaque test doivent être choisis pour minimiser les biais dus à l'interférence des tests entre eux. Par exemple, le test à la dexaméthasone doit être pratiqué après le test à la TRH puisque le cortisol inhibe la sécrétion de TSH. Un « test placebo » peut être utile pour permettre au sujet d'être « son propre témoin ».

■ Exemple d'une approche multivariée dans un but diagnostique

Ce type d'approche nécessite des outils statistiques adaptés : les analyses multivariées. L'analyse factorielle des correspondances (AFC) qui est une forme d'analyse en composantes principales est une approche possible, au même titre que l'analyse factorielle classique, l'analyse canonique, la régression multiple ou l'analyse discriminante. L'AFC est une analyse descriptive qui permet, par exemple, de mettre en évidence des profils neurobiologiques spécifiques d'entités cliniques, en traitant simultanément les différentes données neuroendocriniennes (selon des modalités qualitatives) par rapport aux groupes cliniques.

Dans une de nos études^[33], une AFC des tests TRH de 8 h et 23 h, dexaméthasone et apomorphine administrées à 93 déprimés majeurs, 36 schizophrènes, 23 schizoaffectifs et 27 témoins, a donné les résultats suivants :

– les *patients déprimés* étaient caractérisés par un émoussement de la réponse de TSH au test à la TRH de 23 h (Δ TSH < 6 μ U/mL) et par une diminution du $\Delta\Delta$ TSH (différence entre les Δ TSH de 23 h et de 8 h ; $\Delta\Delta$ TSH < 2,5 μ U/mL), et du $\Delta\Delta$ prolactine ($\Delta\Delta$ PRL : différence entre les Δ PRL de 23 h et de 8 h ; $\Delta\Delta$ PRL < 0 ng/mL). Ce résultat confirme que la dysrégulation chronobiologique de l'axe thyroïdote, mettant en jeu une baisse de la fonctionnalité des récepteurs hypophysaires à la TRH, est une caractéristique biologique des états dépressifs majeurs ;

– les *patients schizophrènes* étaient caractérisés par un émoussement des réponses à l'APO : émoussement de la stimulation de l'hormone de croissance (Δ GH < 4 ng/mL) et du cortisol (Δ cortisol < 20 nmol/L) et moindre freination de prolactine (< 25 % par rapport à la prolactinémie basale). Une AFC ultérieure a permis de préciser que ces anomalies se rencontraient plutôt chez les schizophrènes paranoïdes et rarement chez les schizophrènes désorganisés. De tels résultats suggèrent que les schizophrènes paranoïdes ont une

dysrégulation de la transmission dopaminergique associant une altération de la fonctionnalité des récepteurs D₂₋₃ au niveau hypothalamo-hypophysaire ;

– les *patients schizoaffectifs* étaient plus difficiles à caractériser, car ils associaient des anomalies trouvées chez les schizophrènes et chez les déprimés majeurs. C'est ce qui explique pourquoi l'AFC n'a pas mis en évidence de profil biologique spécifique chez ces patients.

■ Exemple d'une approche multivariée dans un but physiopathologique et thérapeutique

Dans une autre étude^[36] nous avons pu définir quatre groupes biologiques chez les déprimés majeurs en fonction de leurs statuts aux tests à la TRH de 8 h et de 23 h et à la dexaméthasone – en termes de présence ou d'absence d'anomalies à ces tests. Cette étude, qui portait sur 52 déprimés majeurs, hospitalisés et sevrés de tout traitement psychotrope, a permis de caractériser, à l'aide d'une AFC, les groupes biologiques ainsi définis avec la fonctionnalité de leurs systèmes monoaminergiques :

– le *groupe 1* (33 %), défini par l'altération isolée du $\Delta\Delta TSH$, était caractérisé par un émoussement de la réponse de GH à la clonidine, et une réponse normale du cortisol à l'apomorphine. Ce résultat suggère que l'anomalie chronobiologique de l'axe thyroïdienne est associée à un dysfonctionnement noradrénergique ;

– le *groupe 2* (22 %), défini par un émoussement de la réponse de TSH au test à la TRH de 23 h associé à une baisse du $\Delta\Delta TSH$ (dans cette situation, c'est l'altération du ΔTSH de 23 h qui est responsable de la diminution du $\Delta\Delta TSH$), était caractérisé par une réponse émoussée du cortisol à l'apomorphine. Ce résultat suggère que l'émoussement de la réponse nocturne de TSH à la TRH est associé à un dysfonctionnement dopaminergique ;

– le *groupe 3* (25 %), défini avant tout par un test à la dexaméthasone anormal, associé à des anomalies au test à la TRH, était caractérisé par un émoussement de la réponse de GH à la clonidine et une réponse normale du cortisol à la d-fenfluramine. En d'autres termes, l'hyperactivité de l'axe corticotrope est associée à un dysfonctionnement noradrénergique (hyposensibilité des récepteurs α_2) sans que l'on puisse préciser quel système (noradrénergique ou corticotrope ?) est à l'origine de la perturbation de l'autre ;

– le *groupe 4* (20 %), défini par des tests à la TRH et à la dexaméthasone normaux, était caractérisé par une réponse normale de GH à la clonidine, et donc par une absence d'altération de la fonctionnalité des récepteurs α_2 -noradrénergiques.

Ces résultats soulignent, si besoin en était, à quel point il est difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, d'appréhender l'étiopathogénie de la dépression. Difficulté d'autant plus grande que nos mesures concernent « des situations biologiques » résultant à la fois de processus physiopathologiques impliqués dans la genèse de la dépression, et de processus d'adaptation à visée compensatoire maintenant une certaine homéostasie des systèmes. Cela explique, d'ailleurs, qu'en situation basale, il est rare de mettre en évidence des perturbations biologiques significatives dans les états dépressifs. C'est là tout l'intérêt des tests dynamiques qui déstabilisent cet équilibre précaire, et peuvent ainsi caractériser des situations biologiques hétérogènes. Or, c'est justement l'hétérogénéité de ces situations biologiques qui peut contribuer à envisager différentes stratégies thérapeutiques.

Par exemple, la situation de normalité aux tests à la dexaméthasone et à la TRH augure d'une réponse favorable aux traitements dits « sérotoninergiques », comme les ISRS, et cela semble d'autant plus logique que dans la moitié des cas, ces patients ont une anomalie au test à la d-fenfluramine (confirmant par là même que la dysrégulation du système 5-HT n'est pas suffisante pour entraîner à elle seule des perturbations aux tests à la TRH et à la dexaméthasone).

La situation d'une anomalie isolée du $\Delta\Delta TSH$ met notamment en jeu une dysrégulation du système noradrénergique. Les antidépresseurs qui ont principalement pour cible la noradrénaline semblent être les plus indiqués dans cette situation.

La situation caractérisée par l'émoussement de la réponse nocturne de TSH à la TRH est compatible avec une hyperproduction de TRH endogène ; ces patients répondent de façon partielle ou médiocre à une monothérapie antidépressive^[36]. C'est dans cette situation que nous proposons d'adjoindre des hormones thyroïdiennes qui peuvent freiner l'hyperproduction de TRH. Une alternative pourrait être l'adjonction de bromocriptine puisque cette situation coexiste habituellement avec une dysrégulation dopaminergique.

Enfin, la situation caractérisée par un test à la dexaméthasone anormal associé à des anomalies au test à la TRH est celle que l'on rencontre fréquemment dans les états dépressifs sévères avec des caractéristiques psychotiques. Dans ce cas, il est classique d'adjoindre aux tricycliques, dont l'efficacité est souvent insuffisante, des neuroleptiques ou des antipsychotiques atypiques. Mais d'autres alternatives ciblant plus spécifiquement l'hyperactivité de l'axe corticotrope peuvent être proposées.

Conclusion

Nous avons discuté dans cet article le fait que l'exploration neuroendocrinienne de patients psychiatriques ne peut pas faire l'économie d'un certain nombre de contraintes. En effet, si ces techniques peuvent indéniablement apporter une meilleure connaissance des processus physiopathologiques impliqués dans les affections psychiatriques, et si des perspectives encourageantes existent dans le champ des troubles thymiques, la validité de leurs résultats dépend des conditions dans lesquelles elles ont été appliquées. Trop souvent encore, le manque de standardisation de ces explorations ne permet pas de comparer les résultats des différentes études, qui peuvent parfois paraître contradictoires.

Il semble difficilement possible en psychiatrie de créer des banques de données internationales, à l'instar de ce qui se fait dans d'autres branches de la médecine, à partir des tests neuroendocriniens. Cela laisse penser que l'introduction de paramètres biologiques dans les algorithmes diagnostiques, bien que souhaitable en théorie, n'est pas réalisable dans un avenir proche en raison des obstacles méthodologiques inhérents à ces approches.

En dépit de ces limitations, la stratégie neuroendocrinienne offre indéniablement de nouvelles possibilités de modélisation biologique. Son essor futur dépend pour une grande part du développement d'agonistes ou d'antagonistes plus spécifiques, afin d'explorer de manière plus précise la fonctionnalité des différents récepteurs supposés impliqués dans la physiopathologie des troubles psychiatriques majeurs. Il est raisonnable de penser, qu'à terme, ce type d'investigations permettra la délimitation de sous-groupes plus homogènes, tant sur le plan biologico-clinique que thérapeutique.

Références

- [1] Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 1998 ; 23 : 465-475
- [2] Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996 ; 19 : 371-386
- [3] Anseau M, Pitchot W. Effets des médicaments psychotropes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. In : Éditorial Assistance et Ardis Médical. Les aspects neuroendocriniens des troubles de l'humeur. Vélizy : Doin, 1995 : 261-273
- [4] APA task force on laboratory tests in psychiatry. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 1253-1262
- [5] Arana GW, Santos AB, Laraia MT, McLeod-Bryant S, Beale MD, Rames LJ et al. Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 265-267
- [6] Baptista T, Alastre T, Contreras Q, Martinez JL, Araujo De Baptista E, Burguera JL et al. Effects of lithium carbonate on reproductive hormones in healthy men : relationship with body weight regulation-a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997 ; 21 : 937-950
- [7] Barden N, Reul JM, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *TINS* 1995 ; 18 : 6-10
- [8] Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry* 2001 ; 2 : 59-69
- [9] Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I. Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects: II. Longitudinal study of basal and post-TRH prolactin levels. *Biol Psychiatry* 1988 ; 24 : 268-285
- [10] Baumgartner A, Riemann D, Berger M. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation: II. Longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH, LH during sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1990 ; 28 : 556-568
- [11] Bieber EJ, Cohen DP. Estrogens and hormone replacement therapy: is there a role in the preservation of cognitive function? *Int J Fertil Womens Med* 2001 ; 46 : 206-209
- [12] Brambilla F, Maggioni M, Ferrari E, Scarone S, Catalano M. Tonic and dynamic gonadotropin secretion in depressive and normothymic phases of affective disorders. *Psychiatry Res* 1990 ; 32 : 229-239
- [13] Brown GM, Chik CL, Ho AK. The pineal gland. In : Collu R, Brown GM, van Loon GR eds. Clinical neuroendocrinology. Chicago : Blackwell Scientific publications, 1988 : 475-489
- [14] Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Hasket RF et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 15-22
- [15] Charney DS, Delgado PL. Current concepts of the role of serotonergic function in depression and anxiety. In : Langer SZ, Brunello N, Racagni G, Mendlewicz J eds. Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implication. Basel : Karger, 1992 : 89-104
- [16] Collins GB, Brosnihan KB, Zuti RA, Messina M, Gupta MK. Neuroendocrine, fluid balance, and thirst responses to alcohol in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992 ; 16 : 228-233
- [17] Coplan JD, Wolk SI, Goetz RR, Ryan ND, Dahl RE, Mann JJ et al. Nocturnal growth hormone secretion studies in adolescents with or without major depression re-examined: integration of adult clinical follow-up data. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 594-604
- [18] Correa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Tremeau F, Diep TS et al. Noradrenergic dysfunction and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 ; 11 : 163-168
- [19] Correa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Tremeau F, Staner L et al. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002 ; 56 : 75-85
- [20] Deijen JB, De Boer H, van der Veen EA. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology* 1998 ; 23 : 45-55
- [21] Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Tranchand Bunel D, Szafarczyk A, Mocaër E et al. Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry* 1992 ; 160 : 24-34
- [22] Devanand DP, Lisanby S, Lo ES, Fitzsimons L, Cooper TB, Halbreich U et al. Effects of electroconvulsive therapy on plasma vasopressin and oxytocin. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 610-616
- [23] Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994 ; 164 : 365-371
- [24] Dinan TG. Psychoneuroendocrinology of depression. Growth hormone. *Psychiatr Clin North Am* 1998 ; 21 : 325-339
- [25] Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A et al. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997 ; 95 : 58-61
- [26] Dinan TG, Scott LV, Thakore J, Naesdal J, Keeling PW. Impact of cortisol on buspirone stimulated prolactin release: a double-blind placebo-controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 2001 ; 26 : 751-756
- [27] Dorn LD, Chrousos GP. The endocrinology of stress and stress system disorders in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 ; 22 : 685-700
- [28] Duval F, Macher JP, Mokrani MC. Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 443-448
- [29] Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Crocq MA, Diep TS et al. Serotonergic and noradrenergic function in depression : clinical correlates. *Dial Clin Neurosci* 2000 ; 2 : 299-308
- [30] Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Diep TS, Crocq MA et al. Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology* 1999 ; 24 : 695-712
- [31] Duval F, Mokrani MC, Correa H, Bailey P, Valdebenito M, Monreal J et al. Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to d-fenfluramine in major depressed patients: implications for pathogenesis of suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology* 2001 ; 26 : 521-537
- [32] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Andrade EE et al. Neuroendocrine profiles of antipsychotic drugs in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994 ; 35 : 649
- [33] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Correa H et al. Neuroendocrine profile of schizophrenic, schizoaffective, and depressed patients: clinical, pathophysiological and therapeutic implications. In : Macher JP, Crocq MA eds. The bio-clinical interface. Neurosciences and pharmacology, psychiatry and biology. Rouffach, 1997 : 77-92
- [34] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Correa H et al. Effects of antidepressant drugs on 8 AM and 11 PM TRH-prolactin tests. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 275
- [35] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Correa H et al. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000 ; 24 : 207-225
- [36] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Macher JP. HPT and HPA axis dysfunction in depression: DA, NA, and 5-HT correlates. *Biol Psychiatry* 1996 ; 39 : 643
- [37] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Macher JP. Influence of thyroid hormones on morning and evening TSH response to TRH in major depression. *Biol Psychiatry* 1994 ; 35 : 926-934
- [38] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Jautz M, Bailey P, Diep TS et al. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 833-840
- [39] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Rosenberg S, Oliveira-Castro J, Valdivieso S et al. Circadian variations in protirelin test in major depressive episode. *Eur Psychiatry* 1991 ; 6 : 79-88
- [40] Duval F, Mokrani MC, Macher JP, Crocq MA, Oliveira-Castro J, Bailey P et al. Neuroendocrine profile of SDZ HDC-912 and OPC-4392, two new atypical antipsychotic drugs in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1993 ; 110 : 177-180
- [41] Duval F, Mokrani MC, Monreal J, Bailey P, Valdebenito M, Crocq MA et al. Dopamine and serotonin function in untreated schizophrenia: clinical correlates of the apomorphine and d-fenfluramine tests. *Psychoneuroendocrinology* 2002 (in press)
- [42] Engelman W. Effects of lithium salts on circadian rhythms. In : Halaris A ed. Chronobiology and psychiatric disorder. Amsterdam : Elsevier, 1987 : 263-289
- [43] Fiasche R, Fideleff HL, Moiseowicz J, Frieder P, Pagano SM, Holland M. Growth hormone neurosecretory dysfunction in major depressive illness. *Psychoneuroendocrinology* 1995 ; 20 : 727-733
- [44] Fountoulakis KN, Karamouzis M, Iacovides A, Nimatoudis J, Diakogiannis J, Kaprinis G et al. Morning and evening plasma melatonin and dexamethasone suppression test in patients with nonseasonal major depressive disorder from northern Greece (latitude 40-41.5 degrees). *Neuropsychobiology* 2001 ; 44 : 113-117
- [45] Frank GK, Kaye WH, Altemus M, Greeno CG. CSF oxytocin and vasopressin levels after recovery from bulimia nervosa and anorexia nervosa, bulimic subtype. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 315-318
- [46] Geoffriau M, Brun J, Chazot G, Claustrat B. The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Horm Res* 1998 ; 49 : 136-141
- [47] Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 443-449
- [48] Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 2001 ; 15 : 797-817
- [49] Hartter S, Wang X, Weigmann H, Friedberg T, Arand M, Oesch F et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 : 167-174
- [50] Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000 ; 1 : 105-111
- [51] Hendrick V, Gitlin M, Altshuler L, Korenman S. Antidepressant medications, mood and male fertility. *Psychoneuroendocrinology* 2000 ; 25 : 37-51
- [52] Hirschowitz J, Zemlan FP, Garver DP. Growth hormone levels and lithium ratios as predictors of success of lithium therapy in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1982 ; 5 : 646-649
- [53] Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorder. In : Bloom FE, Kupfer DJ eds. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York : Raven Press, 1995 : 957-969
- [54] Hubert W. Psychotropic effects of testosterone. In : Nieschlag E, Behre HM eds. Testosterone Action, deficiency, substitution. New York : Springer-Verlag, 1990 ; 51-71
- [55] Joffe RT, Levitt AJ. The thyroid and depression. In : Joffe RT, Levitt AJ eds. The thyroid axis and psychiatric illness. Washington : American Psychiatric Press, 1993 : 195-253
- [56] Joffe RT, Levitt AJ. The thyroid and depression. : Joffe RT, Levitt AJ eds. The thyroid axis and schizophrenia. Washington : American Psychiatric Press, 1993 : 317-325
- [57] Judd SJ, Wong J, Saloniklis S, Maiden M, Yeap B, Filmer S et al. The effect of alprazolam on serum cortisol and luteinizing hormone pulsatility in normal women and in women with stress-related anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 818-823
- [58] Kahn RS, Davidson M, Hirschowitz J, Stern RG, Davis BM, Gabriel S et al. Nocturnal growth hormone secretion in schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res* 1992 ; 41 : 155-161
- [59] Kaneda Y, Fujii A. Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000 ; 24 : 251-258
- [60] Kavoussi RJ, Hauger RL, Coccaro EF. Prolactin response to d-fenfluramine in major depression before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 295-299
- [61] Keks NA, Copolov DL, Singh BS. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 1335-1337
- [62] Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996 ; 63 : 219-222
- [63] Kirkegaard C, Bjorum N. TSH response to TRH in endogenous depression. *Lancet* 1980 ; 1 : 152
- [64] Krahn LE, Gleber E, Rummans TA, Pileggi TS, Lucas DL, Li H. The effects of electroconvulsive therapy on melatonin. *J ECT* 2000 ; 16 : 391-398
- [65] Krog-Meyer I, Kirkegaard C, Kijne B, Lumholtz B, Smith E, Lykke-Olesen L et al. Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 945-948
- [66] Kulkarni J, Riedel A, DeCastella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J et al. Estrogen - a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001 ; 48 : 137-144

- [67] Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance treatment on hypothalamic pituitary gonadal axis in bipolar men. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21 : 181-186
- [68] Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12 : 117-164
- [69] Langer G, Koinig G, Hatzinger R, Schonbeck G, Resch F, Aschauer H et al. Response of thyrotropin to thyrotropin-releasing hormone as predictor of treatment outcome. Prediction of recovery and relapse in treatment with antidepressants and neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 : 861-868
- [70] Langer G, Sachar EJ, Gruen PH, Halpern. Human prolactin response to neuroleptic drug correlate with antischizophrenic potency. *Nature* 1977; 266 : 639-640
- [71] Legros JJ, Gazzotti C, Carvelli T, Franchimont P, Timsit-Berthier M, VonFrenckell R et al. Apomorphine stimulation of vasopressin- and oxytocin-neurophysins. Evidence for increased oxytocinergic and decreased vasopressinergic function in schizophrenics. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17 : 611-617
- [72] Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Goldstein J, Brasseur M et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effects of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 : 141-152
- [73] Linkowski P, VanCauter E, Kerkhofs M, Mendlewicz J. Circadian hormonal profiles and sleep in affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 : 16S-21S
- [74] Linkowski P, Van Cauter E, L'Hermite-Baleriaux M, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite M et al. The 24-hour profile of plasma prolactin in men with major endogenous depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 : 813-819
- [75] Loosen PT, Prange AJ. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982; 139 : 405-416
- [76] Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In : Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York : Raven Press, 1995 : 933-944
- [77] Marangell LB, George MS, Callahan AM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, L'Herrou TA et al. Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 : 214-222
- [78] Matussek N. Catecholamines and mood: neuroendocrine aspects. *Curr Top Neuroendocrinol* 1988; 8 : 141-182
- [79] Mazurek MF, Beal MF, Bird ED, Martin JB. Oxytocin in Alzheimer's disease : postmortem brain levels. *Neurology* 1987; 37 : 1001-1003
- [80] Meltzer HY, Koenig JJ, Nash JF, Gudelsky GA. Melperone and clozapine: neuroendocrine effects of atypical neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand [suppl]* 1989; 352 : 24-29
- [81] Meltzer HY, Kolakowska T, Fang VS, Fogg L, Robertson A, Lewine R et al. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 512-519
- [82] Meltzer HY, Lee MA. The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24 : 278-290
- [83] Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Goldstein J, Copinschi G et al. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60 : 505-512
- [84] Miller HL, Ekstrom RD, Mason GA, Lydiard RB, Golden RN. Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24 : 617-623
- [85] Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal response to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20 : 365-375
- [86] Mokrani MC, Duval F, Diep TS, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to clonidine in patients with affective and psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 : 741-752
- [87] Möller HJ, Kissling W, Bottermann P. Serial application of clonidine tests during antidepressive treatment with chlomipramine. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17 : 184-187
- [88] Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21 : 52-58
- [89] Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154 : 1497-1503
- [90] Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the CSF of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1991; 158 : 59-63
- [91] Nyberg S, Farde L, Halldin C. Delayed normalization of central D2 dopamine receptor availability after discontinuation of haloperidol decanoate. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 : 953-958
- [92] O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to D-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 1009-1015
- [93] O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 1992; 26 : 143-150
- [94] Orth DN, Shelton RC, Nicholson WE, Beck-Peccoz P, Tomarken AJ, Persani L et al. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 77-83
- [95] O'Toole SM, Rubin RT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--XIV. Gonadotropin secretion in female patients and their matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20 : 603-612
- [96] Posener JA, Debattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalehzan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 : 755-760
- [97] Raynaud JP, Schmitt L. Les troubles de l'humeur et affections endocriniennes. In : Editorial Assistance et Ardis Médical. Les aspects neuroendocriniens des troubles de l'humeur. Vélizy : Doin, 1995 : 20-42
- [98] Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 72-80
- [99] Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44 : 839-850
- [100] Sakkas PN, Soldatos CR, Bergianniaki JD, Papparrigopoulos TJ, Stefanis CN. Growth hormone secretion during sleep in male depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22 : 467-483
- [101] Scacchi M, Pincelli AI, Caumo A, Tomasi P, Delitala G, Baldi G et al. Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 3225-3229
- [102] Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 1049-1052
- [103] Siever LJ, Uhde TW. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression: effect of the α_2 -adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry* 1984; 19 : 131-156
- [104] Skare SS, Dysken MW, Billington CJ. A review of GHRH stimulation test in psychiatry. *Biol Psychiatry* 1994; 36 : 249-265
- [105] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 529-534
- [106] Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1988; 145 : 1133-1137
- [107] Spadone C, Guedj F. Dépression et troubles endocriniens. In : Gerard A, Loo H, Olié JP éd. Séminaire de psychiatrie biologique. Moussy-le-Neuf : Rhône-Poulenc Rorer Specia, 1997 : 303-343
- [108] Staner L, Duval F, Calvi-Gries F, Mokrani MC, Bailly P, Hodé Y et al. Morning and evening TSH response to TRH and Sleep EEG disturbances in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25 : 535-547
- [109] Steiger A, Guldner J, Colla-Muller M, Friess E, Sonntag A, Schier T. Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-induced effects on sleep EEG and nocturnal secretion of growth hormone, cortisol and ACTH in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 1994; 28 : 225-238
- [110] Sullivan F, Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95 : 370-378
- [111] Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 69-75
- [112] Thakore JH, Dinan TG. Are blunted dexamethasone-induced growth hormone responses unique to depression? *Psychol Med* 1996; 26 : 1053-1059
- [113] Thibaut F, Cordier B, Kuhn JM. Gonadotrophin hormone releasing hormone agonist in cases of severe paraphilia: a lifetime treatment? *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21 : 411-419
- [114] Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 133-135
- [115] Uvnas-Moberg K, Bjokstrand E, Hillegaard V, Ahlenius S. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology* 1999; 142 : 95-101
- [116] Valdivieso S, Duval F, Mokrani MC, Schaltenbrand N, Oliveira Castro J, Crocq MA et al. Growth hormone response to clonidine and the cortisol response to dexamethasone in depressive patients. *Psychiatry Res* 1996; 60 : 23-32
- [117] Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Baleriaux M, Leclercq R et al. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48 : 348-356
- [118] Van Londen L, Goekoop JG, Kerkhof GA, Zwinderman KH, Wiegant VM, DeWied D. Weak 24-h periodicity of body temperature and increased plasma vasopressin in melancholic depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11 : 7-14
- [119] Vanelle JM, Poirier MF, Benkelfat C, Galinowski A, Sechter P, Suzini DeLuca H et al. Diagnostic and therapeutic value of testing stimulation of thyroid-stimulating hormone by thyrotropin-releasing hormone in 100 depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81 : 156-161
- [120] Vigano D, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Malugani F, Gavazzeni C et al. A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22 : 137-141
- [121] Von Bahr C, Ursing C, Yasui N, Tybring G, Bertilsson L, Rojdmarm S. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects--an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56 : 123-127
- [122] Von Bardeleben U, Holsboer F. Human corticotropin releasing hormone : clinical studies in patients with affective disorders, alcoholism, panic disorder, and in normal controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12 : S165-S187
- [123] Von Bardeleben U, Holsboer F. Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotropin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1989; 1 : 485-488
- [124] Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression. In : Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York : Raven Press, 1995 : 921-931
- [125] Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R et al. Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry* 1999; 45 : 1070-1074
- [126] Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 646-649
- [127] Yehuda R. Neuroendocrinology. In : Davidson T Jr, Zohar J eds. *Post-traumatic stress disorder: diagnosis, management, and treatment*. London : Martin Dunitz, 2000 : 53-67
- [128] Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, Hoogendijk WJ, Van Heerikhuizen JJ, Hofman MA et al. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 655-662
- [129] Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34 : 171-181
- [130] Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 949-951