

Dépressions sévères : gènes et environnement

Severe depression: genes and the environment

P. Gorwood^(a), ^(b)

^(a) Inserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences. 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France

^(b) CME, Hôpital Sainte-Anne, 100 rue de la Santé, 75014 Paris

MOTS CLÉS

Trouble de l'humeur ;
Dépression ;
Vulnérabilité
génétique ;
Environnement ;
Interaction
gène*environnement

KEYWORDS

Mood disorder ;
Depression ; Genetic
vulnerability ;
Environment ;
Gene*environment
interaction

Résumé Les patients souffrant d'un épisode dépressif avec des antécédents familiaux sont généralement considérés comme plus endogènes, de sévérité plus marquée, et donc de plus mauvais pronostic (par exemple pour le risque de récurrence). L'opposition classique entre les dépressions « névrotico-réactionnelles » et les dépressions « endogènes » est ici remise en question, du fait des aspects confusonnants de l'âge de début et des biais de sélection. L'existence d'une interaction entre les gènes de vulnérabilité (G) d'une part, et des facteurs de risque tels les événements de vie stressants (E) d'autre part, est considérée comme particulièrement intéressante, évitant une opposition bien artificielle entre ces deux sources de vulnérabilité. L'approche G*E requiert des échantillons encore plus importants et accroît encore un peu plus le risque de faux positifs, mais ne peut que séduire du fait d'être plus proche de la réalité des mécanismes impliqués dans la dépression.

Abstract Depressed patients with a familial history of depression are usually considered as more endogenous, with higher severity, therefore with a worst prognosis (regarding for example recurrence risk). The opposition between « neurotic-stress linked depression » and « endogeneous-genetically related depression » is being challenge in the present review. Indeed, differences in age at onset and selection bias are probably important confusing factors. The existence of an interaction between the involved vulnerability genes (G) and the triggering stressful events (E) was considered as providing meaningful insight for the respective parts of genetics and the environment. Although this approach is even more fragile regarding required sample sizes (larger) and the problem of false positive results (increased), the G*E approach is seducing as closer to reality, the onset of complex disorders being usually explained by those two risk factors.

La dépression des sujets génétiquement vulnérables est-elle plus sévère ?

La psychiatrie française a cette particularité d'aimer la richesse sémiologique, la distinction de tableaux originaux et de sous-types spécifiques, c'est-à-dire de favoriser la reconnaissance de spécificités qui permettent de refléter la

grande diversité de la clinique des dépressions. Elle s'oppose en cela assez franchement à l'approche anglo-saxonne dont les maîtres mots sont efficacité et simplicité, parfois au prix de simplifications abusives.

La distinction de deux pathologies dépressives distinctes, névrotico-réactionnelles *versus* endogènes, est particulièrement ancrée dans nos pratiques. On oppose ainsi

* Auteur correspondant.

E-mail : p.gorwood@ch-sainte-anne.fr

L'auteur n'a pas signalé de conflits d'intérêts.

l'idée d'une *organicité* à forte sévérité (au fort poids génétique, par exemple) à une *psychogénéité* (de sévérité moindre, et très liée aux événements stressants de la vie). Ainsi les dépressions endogènes (mélancoliques) sont marquées par les signes somatiques (anorexie, amaigrissement), l'importance du risque suicidaire et la réponse à des traitements plus lourds (électroconvulsivothérapies et antidépresseurs tricycliques). Dans le même sens, plusieurs études retrouvent, chez les « mélancoliques », des modifications neuro-endocriniennes plus importantes que dans les dépressions non endogènes. Lors du test à la dexaméthasone, l'absence de freinage du cortisol s'avère par exemple plus marquée. On a aussi pu relever à l'enregistrement polysomnographique du sommeil une latence plus courte à l'apparition du sommeil paradoxal (REM) dans les dépressions endogènes [10].

L'ensemble de ces données semblent clairement indiquer que les dépressions pour lesquelles le poids des facteurs génétiques est plus important (dépressions endogènes) sont plus sévères. Et pourtant... il n'en est probablement rien.

La réfutation du rôle des facteurs génétiques dans la sévérité des dépressions tient sur plusieurs arguments.

Les risques de se tromper de conclusion à partir des analyses portant sur les dépressions endogènes sont importants. En effet, ce sont essentiellement les caractéristiques de mélancolie selon les critères internationaux qui sont utilisées dans les études portant sur la dépression endogène. Or les dépressions mélancoliques sont avant tout plus sévères, et ont donc logiquement des anomalies plus franches aux tests biologiques (du fait de leur plus grande sévérité) et une réponse thérapeutique souvent de meilleure qualité (du fait de leur plus grande homogénéité). Seule la mesure parallèle des marqueurs biologiques dans les deux groupes de patients déprimés, en maîtrisant la sévérité de la dépression, pourrait permettre de valider une réelle dichotomie.

Si le concept de dépression endogène est licite, et si les dépressions endogènes ont effectivement un enracinement plus explicite dans la vulnérabilité génétique, on doit retrouver une homotypie. L'homotypie est la probabilité accrue (par rapport au hasard) de retrouver, chez des apparentés atteints, le même type de dépression que celui observé chez le sujet index. Plus évident encore, on s'attend à ce que le sujet qui fait une récurrence thymique présente le même tableau endogène (trait et non état). Cela ne semble clairement pas le cas, les dépressions ayant toutes une tendance à s'aggraver avec le temps (essentiellement par la répétition des épisodes), et donc à être bien peu stables chez un même individu. Cette aggravation acquise est d'ailleurs bien en accord avec le concept de « *kindling* » (embrasement, ou vulnérabilité acquise), et renvoie au concept souvent développé de la neurotoxicité des épisodes dépressifs *per se* [5]. Il est amusant que cette homotypie soit aussi mise à mal du côté de l'autre facteur de risque essentiel, c'est-à-dire les événements de vie stressants. Dans une ancienne et large étude portant sur l'analyse du poids des événements de vie dans la dépression, Brown & Harris [2] ne retrouvent pas de différence de nombre et de sévérité des événements de vie stressants chez les sujets ayant fait un premier épisode

dépressif quand on distingue le type endogène *versus* non endogène.

Avec l'intention d'authentifier deux types étiologiques de dépression, l'une génétique et l'autre non, l'équipe de Peter McGuffin [1] a étudié la prévalence familiale de la dépression chez des jumelles monozygotes concordantes ou non pour la dépression. Séparant les familles où les deux vraies jumelles sont atteintes toutes les deux (en faveur de facteurs génétiques importants) de celles où une seule des deux jumelles est atteinte (plutôt en faveur de facteurs environnementaux non génétiques, seuls facteurs de risque singularisant les vraies jumelles). Une différence étiologique devrait être associée à une différence nette de prévalence dans les familles des jumelles concordantes (nombreux apparentés atteints, puisque ce serait une forme génétique-endogène de dépression) par rapport aux jumelles discordantes (faible nombre d'apparentés atteints, puisque ce serait une forme réactionnelle-non endogène de dépression). Or les résultats infirment cette hypothèse puisque le risque de dépression n'est pas supérieur dans les familles des jumelles concordantes. Ceci va à l'encontre d'une hétérogénéité génétique et suggère qu'il n'existe pas deux formes étiologiques distinctes, mais que les différentes formes de dépression seraient plutôt liées à un poids plus ou moins fort des facteurs de risque (dont ceux liés à la génétique), une répartition variable de l'importance respective des facteurs génétiques et environnementaux.

Une autre étude réalisée par Kendler [7] s'est penchée plus directement sur la nature de la distinction entre dépression endogène et dépression exogène. Sur un groupe de 2 000 jumelles, extraites de la population générale, le diagnostic de dépression majeure et de mélancolie a été recherché. La relation entre mélancolie et risque de dépression majeure chez l'autre jumelle est alors évaluée. Dans ce travail, il n'est pas retrouvé de concordance pour la mélancolie entre les jumelles, contrairement à la dépression dans son ensemble, ce qui va clairement à l'encontre de l'existence de deux étiologies distinctes. De plus, l'étude retrouve une forte prévalence de dépressions dans les familles de sujets ayant une dépression sévère, c'est-à-dire ayant les caractéristiques mélancoliques.

Au total, il paraît donc important de souligner que les facteurs de vulnérabilité génétique participent à toutes les formes de dépressions, quelque soit le niveau de sévérité. Lorsque ces facteurs sont très apparents (lourds antécédents familiaux par exemple), le sujet est d'abord porteur d'une diathèse plus forte (génétique ou non), la dépression sera donc potentiellement plus sévère. Cela ne constitue pas un rationnel suffisant pour conclure que ce sont les facteurs génétiques qui déterminent la sévérité du trouble.

La question de la place des facteurs génétiques dans la sévérité dépressive s'est longtemps contentée de considérer les gènes d'une part, et les événements de vie stressants de l'autre, comme si ces deux entités étaient parfaitement indépendantes. Cette opposition *de facto* répond à une certaine cohérence. En effet, la peau des petits pois de Mendel était peu sensible à la rigueur de l'hiver ou au niveau d'humidité (stress environnemental), et c'est en partie cela qui a servi à Mendel pour poser les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4182410>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4182410>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)