

DOPAMINE ET DÉPRESSION :

Le neurotransmetteur oublié

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3)

RÉSUMÉ : Plusieurs éléments scientifiques solides suggèrent un rôle important pour la dopamine dans la pathophysiologie de la dépression. En particulier, les troubles affectifs ont tendance à être associés à une diminution de l'activité dopaminergique. En outre, certaines données montrent que les antidépresseurs augmentent l'activité des synapses dopaminergiques au niveau mésolimbique. En fait, le système dopaminergique mésocorticolimbique apparaît être une cible extrêmement intéressante pour l'étude de la pathophysiologie de la dépression et pour le développement de nouvelles stratégies antidépressives. Les développements récents de la biologie moléculaire et les nouvelles techniques d'imagerie médicale ouvrent des perspectives extrêmement intéressantes qui pourraient nous permettre de mieux comprendre la réelle implication de la dopamine dans la dépression.

MOTS-CLÉS : Dépression - Dopamine - Système mésolimbique - Imagerie cérébrale - Apomorphine - Antidépresseurs

INTRODUCTION

Les hypothèses concernant les bases biochimiques de la dépression sont controversées. La théorie classique suggère une diminution dans la neurotransmission synaptique centrale secondaire à un déficit en neurotransmetteurs mono-aminergiques, principalement la noradrénaline et la sérotonine. A l'origine, les hypothèses noradrénergiques et sérotoninergiques sont basées sur l'observation que les symptômes dépressifs apparaissent chez environ 25% des patients traités pour l'hypertension par la réserpine, agent induisant une déplétion en amines biogènes. En outre, des études ont mis en évidence une diminution de certains métabolites de ces neurotransmetteurs, notamment l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalorachidien (LCR), et le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG), métabolite de la noradrénaline, dans les urines de sujets déprimés. Enfin, la plupart des antidépresseurs cliniquement actifs ont en général tendance à augmenter la disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline.

La dopamine a été l'objet de beaucoup moins d'investigations et son rôle dans la pathophysiologie de la dépression est souvent considéré comme mineur. Pourtant, plusieurs éléments suggèrent une diminution de l'activité du sys-

DOPAMINE AND DEPRESSION : THE FORGOTTEN NEUROTRANSMITTER SUMMARY : Several lines of evidence suggest a major role for dopamine in the pathophysiology of depression. In particular, affective disorders tend to be associated with a decrease in dopaminergic function. Moreover, some data show that antidepressants increase the activity of dopaminergic synapses at the mesolimbic level. In fact, the mesocorticolimbic dopaminergic system appears to be an extremely interesting target for the study of the pathophysiology of depression and for the development of antidepressive strategies. Recent developments of molecular biology and new imaging techniques provide interesting perspectives that could bring a better comprehension of the real implication of dopamine in depression.

KEYWORDS : Depression - Dopamine - Mesolimbic system - Brain Imaging - Apomorphine - Antidepressant

tème dopaminergique dans la dépression (1). Ce rôle de la dopamine dans l'étiopathogénie de la dépression est suggéré au départ par des observations cliniques. Notamment, la dépression est souvent associée à des pathologies comme la maladie de Parkinson ou la schizophrénie dont la principale origine biologique est un dysfonctionnement du système dopaminergique (2). En outre, de nombreuses données montrent que les antidépresseurs augmentent l'activité au niveau des synapses dopaminergiques du système mésolimbique (3). Ce système dopaminergique mésocorticolimbique apparaît être une cible extrêmement intéressante pour l'étude pathophysiologique de la dépression et le développement de nouvelles stratégies antidépressives (4). En particulier, les fonctions du système dopaminergique mésocorticolimbiques suggèrent l'hypothèse actuellement soutenue par différentes données scientifiques d'une relation entre une hypoactivité dopaminergique de ce système et l'anhédonie (perte de la capacité d'éprouver du plaisir), élément essentiel du diagnostic de dépression majeure.

SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

Le système dopaminergique comprend plusieurs noyaux constituant deux systèmes anatomiques. La majorité des cellules dopaminergiques sont situées dans le système mésencéphalique où on observe deux structures assez proches, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale. Ces cellules neuronales donnent naissance aux projections dopaminergiques nigrostriatales et mésocorticolimbiques. Les corps des cellules dopaminergiques qui se projettent dans l'hypo-

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Chef du Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

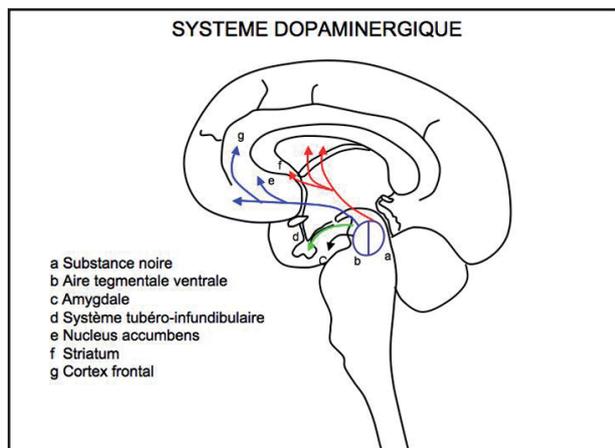


Figure 1. Voies dopaminergiques.

thalamus et la glande pituitaire sont localisés dans le noyau arqué et correspondent aux neurones tubéro-infundibulaires et tubéro-hypophysaires. Sur le plan fonctionnel, la voie nigrostriatale est principalement impliquée dans la modulation du comportement moteur. Le système mésocorticolimbique innerve les structures limbiques (noyau accumbens, amygdale, tubercule olfactif, septum) et corticales (préfrontale, piriforme et entorhinale), et joue un rôle important dans les fonctions cognitives et dans le contrôle des comportements liés à la motivation et la récompense. La voie tubéroinfundibulaire intervient dans le contrôle de la sécrétion de prolactine (PRL) et d'hormone de croissance (GH).

Sur le plan comportemental, la voie mésocorticolimbique intervient dans le système de récompense dont l'activation par un stimulus extérieur entraîne une sensation de satisfaction et de plaisir. À l'inverse, une inactivation du système dopaminergique est susceptible de mener à une incapacité à éprouver du plaisir et une perte d'intérêt, symptômes clefs du diagnostic de dépression majeure. Au sein du système dopaminergique mésocorticolimbique, le nucleus accumbens joue un rôle essentiel comme interface capable de transformer les informations qui traversent le système limbique en action (5). En fait, le nucleus accumbens reçoit des afférences d'origine non dopaminergique venant de l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal, structures également innervées par le système dopaminergique mésocorticolimbique et impliquées dans les hypothèses biologiques des troubles de l'humeur. En particulier, l'activité dopaminergique mésolimbique est régulée par des fibres sérotoninergiques qui se projettent dans le nucleus accumbens et l'aire tegmentale ventrale, activant tout le système mésolimbique.

LA DOPAMINE DANS LES TROUBLES DE L'HUMEUR

ASPECTS CLINIQUES

La maladie de Parkinson est associée à une prévalence élevée de dépression (45 % des patients atteints de la maladie de Parkinson) indépendamment de l'importance des symptômes somatiques et du niveau de handicap (2). Parfois, la dépression constitue le premier élément symptomatique de la maladie. En fait, les symptômes comme le retard psychomoteur et les troubles cognitifs communs à la dépression et la maladie de Parkinson sont en relation avec l'activité de la fonction dopaminergique. D'autres éléments plaident en faveur de la relation entre le déficit dopaminergique présent chez les patients Parkinsoniens et la dépression. Dans la maladie de Parkinson, la dopa exerce un effet antidépresseur qui précède souvent l'amélioration dans la symptomatologie physique. Une action antidépressive a également été observée chez les Parkinsoniens traités par bupropion ou bromocriptine. Cependant, ces données restent controversées. La dépression dans la maladie de Parkinson ne semble pas corrélée avec les taux d'acide homovanillique (HVA), métabolite de la dopamine, dans le LCR. En outre, des perturbations dans l'activité des systèmes sérotoninergique et noradrénergique sont fréquemment observées dans la maladie de Parkinson et pourraient également intervenir comme corrélats biologiques de la dépression chez les patients Parkinsoniens.

La réserpine induit également une déplétion en dopamine et entraîne un syndrome dépressif majeur caractérisé notamment par de l'anhédonie, de la fatigue et un ralentissement psychomoteur. La dépression constitue aussi un effet secondaire fréquent du traitement de la schizophrénie avec les neuroleptiques classiques. L'apparition d'un syndrome dépressif est vraisemblablement en relation avec l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques. Chez les volontaires sains, l'administration de neuroleptiques induit de la dysphorie et de la fatigue.

DÉFICIT DOPAMINERGIQUE

De nombreuses études ont également montré une diminution des concentrations de HVA dans le LCR des patients déprimés, particulièrement chez les sujets avec un ralentissement psychomoteur important mais pas chez les déprimés agités. Cette diminution des taux de métabolites de la dopamine au niveau du système nerveux central pourrait être corrélé négativement avec

la sévérité de la dépression. En effet, Roy et al. (1995) ont rapporté une corrélation négative entre la sévérité de la dépression et les concentrations de HVA dans le LCR (6). Plusieurs études ont également observé des relations entre des taux bas de HVA dans le LCR et la dimension suicidaire (7). Cependant, l'hypothèse d'une relation directe entre taux bas de HVA dans le LCR et dépression reste controversée et on ignore notamment si cette anomalie est primaire ou secondaire au ralentissement psychomoteur.

Plutôt qu'une modification des taux de dopamine, des perturbations dans la sensibilité des récepteurs dopaminergiques centraux ont été suggérées. Dans ce sens, la stratégie neuroendocrinienne permet une évaluation indirecte de la transmission centrale au niveau postsynaptique (8). Les études évaluant la réponse en hormone de croissance (GH) aux agonistes dopaminergiques comme la L-DOPA n'ont pas permis de montrer une anomalie fonctionnelle au niveau du système dopaminergique dans la dépression (9). Cependant, la plupart de ces études ont utilisé la L-DOPA qui possède une faible spécificité pour les récepteurs dopaminergiques. En comparaison avec la L-DOPA, l'apomorphine apparaît être un agoniste dopaminergique D2 beaucoup plus puissant et sélectif induisant une réponse en GH d'une façon plus reproductible. En utilisant une dose d'apomorphine de 0,5 mg, nous avons mis en évidence une réponse déficitaire en GH après injection d'apomorphine chez les patients déprimés majeurs comparés à des déprimés mineurs et des volontaires sains (10, 11). Nous avons également observé une relation entre une diminution de la réponse en GH après apomorphine et les antécédents de tentative de suicide chez les sujets déprimés comme chez les non-déprimés (troubles de l'adaptation, troubles anxieux, personnalités pathologiques) (12, 13). Dans une autre étude, nous avons mis en évidence des réponses moyennes en GH après apomorphine significativement plus basses dans un groupe de déprimés ralentis comparé à un groupe de déprimés agités (8). Ces différentes études suggèrent une diminution de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 hypothalamiques chez certains déprimés. Malheureusement, le test à l'apomorphine ne nous fournit que des informations indirectes sur la sensibilité des récepteurs D2 au niveau du système mésocorticolimbique. Cependant, des études neuroendocriniennes récentes n'ont pas tendance à confirmer cette hypothèse. En 2001, Verbeeck et al. ont montré une augmentation de la réponse en prolactine après stimulation par le sulpiride, un antagoniste des récepteurs D2, suggérant que la

sensibilité des récepteurs D2 pourrait être augmentée chez les sujets déprimés comparés aux contrôles (14). Plus récemment, dans une étude mesurant les réponses en hormone de croissance et en prolactine après apomorphine (0.005 ou 0.008 mg/Kg) chez 14 déprimés bipolaires, 15 déprimés unipolaires et 19 sujets contrôles McPherson et al. (2003) n'ont pas observé de déficit dopaminergique dans la dépression unipolaire ou bipolaire (15).

Les études d'imagerie médicale sur les récepteurs dopaminergiques dans les troubles de l'humeur utilisant la tomographie à émission de positons (PET) sont peu nombreuses. Des études ont montré une augmentation du nombre de récepteurs D2 chez les maniaques sans modifications chez les patients souffrant de dépression majeure sans caractéristiques psychotiques. Une étude utilisant la technique SPECT avec un ligand spécifique à haute affinité pour le transporteur de la dopamine a également mis en évidence une augmentation de la densité des récepteurs dopaminergiques chez les déprimés majeurs comparés aux sujets contrôles (16). Plus récemment, Drevets et al. (2001) ont mesuré avec un PET scan la liaison du [11C] raclopride aux récepteurs dopaminergiques D2/D3 avant et après injection de dextroamphétamine chez 7 volontaires sains (17). Cette étude a mis en évidence une relation entre l'importance de la libération de dopamine au niveau du striatum et la réponse euphorique à l'administration de dextroamphétamine. Une étude PET sur les récepteurs D1 a montré une réduction de la liaison du ligand spécifique aux récepteurs D1 du cortex frontal chez des patients bipolaires (18). En 1994, D'haenen et Bossuyt ont réalisé une étude SPECT avec le 123I-iodobenzamide (IBZM), antagoniste D2/D3 sélectif, sur un échantillon de 21 patients déprimés comparés à des contrôles normaux et observé une augmentation bilatérale des récepteurs D2 au niveau des ganglions de la base (19). Ces résultats ont été confirmés dans deux études SPECT suggérant une réduction du turn-over de la dopamine (20). Cependant, deux autres études réalisées avec le IBZM n'ont pas permis de mettre en évidence de perturbation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques dans la dépression. Récemment, dans une étude SPECT, Parsey et al. (2001) ont évalué la sensibilité des récepteurs D2 chez des patients déprimés majeurs non traités en utilisant une technique d'infusion constante de IBZM avant et après administration d'amphétamine (21). Les résultats de l'étude n'ont pas permis de confirmer une perturbation de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum dans la dépression

majeure. Plus récemment, Bressan et al. (2002) ont mis en évidence dans une étude SPECT utilisant le IBZM chez 18 schizophrènes traités par des antipsychotiques typiques une relation entre le niveau de blocage des récepteurs D2 du striatum et la sévérité de la symptomatologie dépressive (22).

DOPAMINE ET ANTIDÉPRESSEURS

Actuellement, les hypothèses sur le mécanisme d'action des antidépresseurs continuent à se focaliser surtout sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique. Les données récentes de la littérature suggèrent que les agents pharmacologiques agissant sur ces systèmes de manière sélective exerceraient un effet antidépresseur en utilisant au départ des voies parallèles qui finiraient par influencer un système commun. Les études de déplétion réalisées chez les déprimés en rémission traités par inhibiteurs de la recapture de sérotonine (SSRI) ou inhibiteurs de la recapture de noradrénaline (NRI) soutiennent cette hypothèse. En effet, l'inhibition de la synthèse de catécholamine (NA et DA) par l'administration d'alpha-méthyl paratyrosine (α -MPT) bloque l'effet thérapeutique des NRIs sans influencer l'action des SSRIs. D'un autre côté, une déplétion aiguë en tryptophane (acide aminé indispensable pour la synthèse de sérotonine) induit des symptômes dépressifs chez environ la moitié des patients déprimés en phase de rémission traités par SSRIs sans effet significatif chez les sujets stabilisés avec un antidépresseur noradrénergique.

Plusieurs éléments provenant d'études pré-cliniques et cliniques suggèrent que le système dopaminergique mésolimbique pourrait jouer ce rôle de voie thérapeutique commune aux antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques (23). Le traitement chronique par antidépresseurs exerce un effet puissant sur la neurotransmission dopaminergique. Plus spécifiquement, ce traitement chronique entraîne une augmentation de la réponse au niveau des récepteurs postsynaptiques D2/D3 du système mésolimbique sans influencer les récepteurs D1. En outre, cet effet est indépendant de la nature de l'action neurochimique de l'antidépresseur. Les études animales ont mis en évidence une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine avec les antidépresseurs inhibant la recapture de la noradrénaline, comme la désipramine, avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi qu'avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) comme la venlafaxine.

Cette augmentation de l'activité dopaminergique observée avec les antidépresseurs exerçant une action noradrénergique et/ou sérotoninergique s'explique par différents mécanismes et notamment par les relations qui existent entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique. La sérotonine stimule la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT1A et 5-HT3. Les récepteurs 5-HT2c qui inhibent de manière tonique l'activité dopaminergique mésocorticale jouent également un rôle important susceptible d'expliquer en partie l'effet antidépresseur des médicaments bloquant les récepteurs 5-HT2 comme les antipsychotiques atypiques. Le blocage des récepteurs α 2-adrénergiques pourrait également contribuer à accroître l'activité du système dopaminergique (24).

Sur la base de ces observations, on peut émettre l'hypothèse qu'une action directe sur le système dopaminergique par l'intermédiaire de précurseurs ou d'agonistes dopaminergiques puisse être associée à un effet antidépresseur puissant et/ou une plus grande rapidité d'action.

EFFET ANTIDÉPRESSEUR DES PRODUITS DOPAMINERGIQUES.

Psychostimulants et précurseurs dopaminergiques.

Les produits psychostimulants comme les amphétamines sont capables d'induire de l'euphorie et des phénomènes d'activation chez les volontaires sains. Cet effet psychostimulant dépend d'une activation du système dopaminergique comme le montrent les études utilisant des antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Une symptomatologie d'allure parfois hypomaniaque est également observée chez les personnes déprimées recevant une dose unique d'amphétamine (5). Cependant, bien que régulièrement utilisés en association avec des antidépresseurs classiques dans certains cas de dépression résistante, les psychostimulants ne peuvent être considérés comme des agents antidépresseurs. Certaines études ont montré un effet antidépresseur partiel dans des cas particuliers comme la dépression de la personne âgée ou dans les syndromes dépressifs secondaires à une affection physique. Au contraire, l'utilisation à doses élevées de manière chronique peut entraîner l'apparition d'une symptomatologie polymorphe avec dysphorie, irritabilité, délire, sentiments de toute-puissance. Un état dépressif sévère est d'ailleurs classiquement associé à un sevrage de psychostimulants.

Parmi les agents précurseurs de la dopamine, la L-DOPA a été étudiée dans la dépression

avec des résultats très variables. L'effet purement antidépresseur est généralement modéré et observé surtout chez les patients avec un retard psychomoteur important ou une concentration basse de HVA dans le LCR. En fait, l'effet de la L-DOPA se marque principalement au niveau de la fonction motrice.

Agents inhibant le catabolisme de la dopamine

Inhibiteurs de la monoamine oxidase

Les IMAO inhibent la monoamine oxidase (MAO), enzyme se trouvant au niveau de la membrane des mitochondries où des monoamines comme la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine sont catabolisées. La monoamine oxidase existe sous 2 formes, MAO-A et MAO-B. La dopamine est un substrat pour les 2 formes de MAO. Par conséquent, tous les inhibiteurs de la MAO inhibent le catabolisme de la dopamine. Des produits assez anciens comme la phénelzine (Nardelzine®), la tranlycypromine, le nialamide (Niamid®), ou l'isocarboxaside (Marplan®) inhibent les 2 formes de MAO. Actuellement, en Belgique, seul la phénelzine reste sur le marché. Or, les IMAO sont considérés comme très efficaces en pratique clinique notamment dans les cas de résistance aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (25). Plusieurs études ont également montré que les IMAO étaient plus efficaces que les tricycliques dans le traitement de la dépression majeure avec caractéristiques atypiques, type de dépression caractérisée par une réactivité de l'humeur, de l'hypersomnie, de l'hyperphagie, une sensation de lourdeur dans les bras et les jambes, et une sensibilité au rejet (26). Cette efficacité particulière pourrait s'expliquer par une action à la fois sur la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

Cet enzyme intervient également dans le catabolisme de la dopamine ainsi que de la sérotonine et de la noradrénaline. En Belgique, seul l'entacapone (Comtan®, Stalevo®) est commercialisé et aux Etats-Unis le tolcapone est également approuvé par la FDA. Ces agents sont développés essentiellement comme adjuvants dans le traitement de la maladie de Parkinson. Une étude seule ouverte a montré le potentiel antidépresseur du tolcapone (27), mais avec des effets secondaires comme la diarrhée et une perturbation des tests hépatiques chez de nombreux patients. Dans le futur, des produits agissant sur le COMT pourraient être l'objet d'investigations.

Inhibiteurs de la recapture de la dopamine

Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

Le bupropion (Wellbutrin®), récemment enregistré par les autorités européennes dans le traitement de la dépression majeure, inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, et entraîne une augmentation dose-dépendante des concentrations de dopamine et de noradrénaline au niveau cérébral (25).

Le bupropion a démontré son efficacité dans le traitement de la dépression majeure dans 10 études randomisées et en double-aveugle dont 6 avec un bras placebo. Le bupropion a une efficacité équivalente aux SSRI et supérieure au placebo. Le bupropion est un antidépresseur de première intention mais est aussi très utilisé aux Etats-Unis dans la dépression résistante en association avec un SSRI ou un SNRI (28). Une revue récente de la littérature rapporte des taux de réponse entre 40 et 83 % chez les patients déprimés résistants traités par une association SSRI/bupropion (29). Il serait également particulièrement efficace sur certains symptômes dépressifs comme la fatigue, le ralentissement psychomoteur et les troubles cognitifs. En pratique clinique, le bupropion peut aussi être ajouté à un traitement par SSRI pour améliorer les effets secondaires sexuels des SSRI. En effet, le bupropion est beaucoup moins susceptible d'entraîner des effets négatifs sur la fonction sexuelle ainsi que des effets sur le plan gastro-intestinal que les SSRI. En outre, les patients traités par bupropion sont plus susceptibles de perdre du poids que les patients traités par placebo. Un effet anti-obésité a même été suggéré pour le bupropion. En termes d'effets secondaires, le risque le plus significatif est celui de crise d'épilepsie. Ce risque reste cependant très faible (0,4% à des doses égales ou supérieures à 450 mg/j pour la forme à libération immédiate) (25).

Inhibiteurs de la recapture de la dopamine

L'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la dopamine (nomifensine, amineptine, minaprine) a été bien démontrée dans plusieurs études. La nomifensine était un des inhibiteurs de la recapture de la dopamine parmi les plus sélectifs et possédait un pouvoir antidépresseur très important mais a dû être retiré du marché pour effet secondaire grave (anémie hémolytique). L'amineptine agit également en inhibant la recapture de dopamine mais aussi en favorisant la libération de dopamine. Le délai d'action de l'amineptine est particulièrement court, vraisemblablement en relation avec une action directe sur le système mésocorticolimbique.

L'amineptine a également été retirée du marché dans plusieurs pays en raison de la possibilité d'induction d'une pharmacodépendance (30).

Agents avec une action directe sur les récepteurs DA

Plusieurs études ouvertes et en double-aveugle ont montré que la bromocriptine, agoniste dopaminergique D2, avait une efficacité comparable aux tricycliques dans le traitement de la dépression endogène et qu'elle constituait une stratégie intéressante d'augmentation de l'effet des antidépresseurs dans les cas de dépression résistante. En outre, dans la plupart des études, la bromocriptine agissait avec un délai d'action plus court que les tricycliques et était associée à une plus grande incidence de virage maniaque. D'autres agonistes dopaminergiques comme le pergolide, le péribedil ou le roxindole ont également fait preuve d'une efficacité antidépressive (31). En particulier, dans une étude ouverte, le roxindole a induit une amélioration rapide chez des patients déprimés majeurs. Plus récemment, le pramipexole (Mirapexin®), nouvel agoniste D2/D3 utilisé dans la maladie de Parkinson, est apparu efficace dans le traitement de la dépression majeure dans une étude en double-aveugle *versus* fluoxétine et placebo (32). Cet effet a également été mis en évidence dans une étude naturaliste portant sur l'intérêt du pramipexole dans une stratégie d'augmentation et incluant 12 patients bipolaires et 20 unipolaires (33). D'autres études non contrôlées ont suggéré que le pramipexole pourrait avoir un pouvoir antidépresseur (34). Récemment, Cassano et al. (2004) ont apporté des données supplémentaires sur l'efficacité à long terme du pramipexole associé à un antidépresseur dans la dépression résistante (35). En 2004, Zarate et al. ont observé l'effet antidépresseur du pramipexole dans la dépression bipolaire II dans une étude contrôlée vs placebo (36). Goldberg et al. (2004) ont également montré l'intérêt du pramipexole dans la dépression bipolaire II résistante au traitement dans une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo (37). Plus récemment, Cassano et al. (2005) ont également suggéré que, dans un groupe de déprimés résistants au traitement, le ropinirole (Requip®) en association avec un antidépresseur pouvait se révéler efficace et bien toléré (38).

Agents agissant sur les récepteurs DA présynaptiques

Utilisés à faibles doses, certains antipsychotiques atypiques comme le sulpiride (50 à 150 mg/j) et l'amisulpride (25 à 50 mg/j) possèdent des propriétés antidépressives (31). L'effet antidépresseur de ces deux produits s'explique par

un blocage des autorécepteurs D2/D3 au niveau présynaptique, favorisant ainsi la transmission dopaminergique. Des études ont montré que le sulpiride était capable d'induire une amélioration significative dans la symptomatologie dépressive dès la première ou la seconde semaine de traitement. Une action antidépressive de l'amisulpride utilisée à petites doses a également été démontrée dans le trouble dysthymique (34).

CONCLUSION

Le rôle potentiellement important de la dopamine dans la dépression nécessite des confirmations plus directes. Les techniques d'imagerie médicale comme le PET scan ou la résonance fonctionnelle vont permettre dans l'avenir une évaluation plus directe et plus spécifique de la neurotransmission dopaminergique centrale dans la dépression. Ces techniques d'imagerie médicale serviront également à valider l'intérêt clinique de tests plus faciles à utiliser (p. ex. le test à l'apomorphine) comme outil d'évaluation indirecte de la fonction dopaminergique au niveau mésolimbique. Ce système mésolimbique constitue une cible idéale pour les médicaments antidépressives. En effet, le traitement chronique avec des antidépresseurs entraîne divers changements au niveau du fonctionnement du système dopaminergique. En outre, plusieurs données tendent à suggérer que les médicaments à action dopaminergique pourraient être associés à une réduction du délai de l'action antidépressive avec notamment une amélioration rapide des symptômes comme l'anhédonie et le ralentissement psychomoteur. Cependant, le système dopaminergique est vraisemblablement impliqué surtout dans des formes particulières de dépression et notamment dans certains cas de résistance aux traitements classiques. La grande difficulté est de détecter ces dépressions «dopamine-dépendantes» mais aussi de trouver le bon niveau de stimulation dopaminergique. Un excès de stimulation pourrait effectivement entraîner des effets négatifs et, en particulier, induire des phénomènes de pharmacodépendance. Cette voie reste très prometteuse et nécessite de nouvelles investigations.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dunlop BW, Nemeroff CB.— The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, **64**, 327-337.
2. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, et al.— Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*, 2004, **251**, 24-27.
3. Willner P, Hale AS, Argyropoulos S.— Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J Affect Disord*, 2005, **86**, 37-45.

4. Millan MJ.— The role of monoamines in the actions of established and «novel» antidepressant agents : a critical review. *Eur J Pharmacol*, 2004, **500**, 371-384.
5. Willner P.— Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In : Bloom FE, Kupfer DJ (Editors). *Psychopharmacology : The fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press Ltd. 1995, 921-931.
6. Roy A, Pickar D, Linnoila M, et al.— Plasma norepinephrine level in affective disorder. Relationship to melancholia. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, **42**, 1181-1185.
7. Engstrom G, Alling C, Blennow K, et al.— Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide temper. Monoamine metabolites in 120 suicide temper and 47 controls. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, **9**, 399-405.
8. Pitchot W, Gonzalez Moreno A, Hansenne M, et al.— Rôle du système dopaminergique dans la dépression : corrélats cliniques du test à l'apomorphine. *Acta Psychiat Belg*, 1993, **93**, 343-358.
9. Pitchot W, Reggers J, Pinto E, et al.— Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression : relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology*, 2003, **47**, 152-157.
10. Anseau M, von Frenckell R, Cerfontaine JL, et al.— Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry*, 1988, **153**, 65-71.
11. Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno A et al.— Effect of previous antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiology*, 1995, **32**, 19-22.
12. Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno A, et al.— Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behavior but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology*, 2001a, **26**, 689-696.
13. Pitchot W, Hansenne M, Anseau M.— Role of dopamine in non-depressed patients with a history of suicide attempt. *Eur Psychiatry*, 2001b, **26**, 331-335.
14. Verbeeck WJC, Berk M, Paiker J, et al.— The prolactin response to sulpiride in major depression : the role of the D2 receptor in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001, **11**, 215-220.
15. Mc Pherson H, Walsh A, Silverstone T.— Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*, 2003, **76**, 121-125.
16. Laasonen-Balk T, Kuikka J, Viinamaki H, et al.— Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology*, 1999, **144**, 282-285.
17. Drevets WC, Gautier C, Price JC, et al.— Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*, 2001, **49**, 81-96.
18. Suhara T, Nakayama K, Inoue O, et al.— D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology*, 1992, **106**, 14-18.
19. D'haenen H, Bossuyt A.— Dopamine D2 receptors in the brain measured with SPECT. *Biol Psychiatry*, 1994, **35**, 128-132.
20. Shah PJ, Ogilvie AD, Goodwin GM.— Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression. *Psychol Medecine*, 1997, **27**, 1247-1256.
21. Parsey RV, Oquendo MA, Zea-Ponce Y, et al.— Dopamine D2 receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 2001, **50**, 313-322.
22. Bressan RA, Costa DC, Jones HM.— Typical antipsychotic drugs - D2 receptors occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 2002, **56**, 31-36.
23. Willner P.— Dopamine and depression. In : Di Chiara, G. (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology : Dopamine in the CNS*, Springer, Berlin, 2002, 387-416.
24. Devoto P, Flore G, Pira L.— Alpha2-adrenoreceptors mediated co-release of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *J Neurochem*, 2004, **88**, 1003-1009.
25. Papakostas GI.— Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacology*, 2006, **16**, 391-402.
26. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ.— MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 1995, **12**, 185-219.
27. Fava M, Rosenbaum JF, Kolsky AR.— Open study of the catechol-o-methyltransferase inhibitor tolcapone in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacology*, 1999, **19**, 329-335.
28. Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L.— Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment : A survey of clinicians. *Can J Psychiatry*, 2000, **45**, 844-850.
29. Zisook S, Rush AJ, Haight BR.— Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 2006, **59**, 203-210.
30. Rampello L, Nicoletti F.— Dopamine and depression : therapeutic implications. *CNS Drugs*, 2000, **13**, 35-45.
31. Willner P.— The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Intern Clin Psychopharmacology*, 1997, **12**, 7-14.
32. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE.— Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety*, 2000, **11**, 58-65.
33. Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al.— Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression : a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry*, 2000, **12**, 137-140.
34. Pitchot W, Floris M, Souery D et al.— Système dopaminergique, dépression et antidépresseurs. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2005, **106**, 5-13.
35. Cassano P, Lattanzi L, Soldani, et al.— Pramipexole in treatment-resistant depression : an extended follow-up. *Depress Anxiety*, 2004, **20**, 131-138.
36. Zarate CA, Payne JL, Singh J, et al.— Pramipexole for bipolar II depression : a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 2004, **56**, 54-60.
37. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ.— Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 564-566.
38. Cassano P, Lattanzi L, Fava M, et al.— Ropinirole in treatment-resistant depression : a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry*, 2005, **50**, 357-360.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.