

Jean-Michel Aubry<sup>1</sup>, Marianne Gex-Fabry<sup>2</sup>

# Axe corticotrope et dépression: état des lieux et perspectives

Si le dysfonctionnement de l'axe neuroendocrinien du stress est largement documenté dans la dépression, son rôle dans l'étiologie et l'évolution de la maladie reste insuffisamment compris. L'hétérogénéité méthodologique des études, la variété des indices pris en compte et leur importante variabilité intra- et inter-individuelle participent à la complexité du tableau, discuté ici sur la base de la littérature récente.

## Axe corticotrope, stress et dépression

La dépression est une maladie très fréquente, dont la prévalence sur la vie est proche de 20% [1]. Avec un taux important de récurrence, elle est associée à une morbidité et une mortalité élevée [2]. Les liens entre stress et dépression, influencés par la vulnérabilité génétique et la présence éventuelle de traumatismes dans l'enfance, sont clairement démontrés dans plusieurs études et en pratique clinique [2]. Un dysfonctionnement de l'axe neuroendocrinien du stress, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), a été mis en évidence chez un pourcentage élevé

de patients avec une dépression sévère [3]. Cette découverte a donné lieu à des centaines d'études, s'intéressant à différents indices de l'activité corticotrope dans la dépression.

### Test de suppression à la dexaméthasone (DEX)

Ce test révèle chez certains patients dépressifs une non-suppression du cortisol suite à l'administration de DEX [3]. L'intérêt de ce test est cependant limité en raison de son manque de sensibilité et de spécificité.

### Test DEX/CRH

Afin d'augmenter la sensibilité du test DEX, Holsboer et collaborateurs [4] ont développé un test qui associe un pré-

traitement avec la DEX à 23h et l'injection intraveineuse de 100 µg de CRH (corticotropin-releasing hormone) le lendemain après-midi. Chez une majorité de patients dépressifs, ce test s'accompagne d'une élévation plus importante du cortisol que chez des sujets contrôles, avec normalisation après traitement antidépresseur [5]. Bien que les résultats soient prometteurs, les études ne permettent pas actuellement de proposer le test DEX/CRH comme une approche suffisamment fiable en clinique [6].

### Cortisol salivaire

La mesure du cortisol salivaire s'est considérablement développée depuis une décennie, avec l'utilisation de la



Gut, wenn man über alles Bescheid weiss

- Marihuana, Haschisch
- Amphetamine
- Morphin, Heroin
- Benzodiaszepine
- Kokain
- Methadon



## Kortikotrope Achse und Depression: Bestandesaufnahme und Perspektiven

Seitdem der Zusammenhang zwischen Depression und einer gestörten Funktion der neuroendokrinen Stressachse (auch kortikotrope Achse) entdeckt wurde, sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, um festzustellen, ob diese Anomalien zu Diagnosezwecken und zur Vorhersage des Ansprechens auf die Behandlung bzw. des Rückfallrisikos herangezogen werden können. Der Kombinationstest DEX/CRH ist zur Vorhersage des Ansprechens auf die Behandlung vielversprechend, sein Nutzen bleibt allerdings noch zu präzisieren und zu bestätigen. Die Bestimmung des Cortisolgehalts im Speichel ist zurzeit weitverbreitet, da es sich um einen einfach handzuhabenden und nichtinvasiven Test handelt. Die intra- und interindividuellen Variabilitäten sind allerdings beträchtlich und die Beeinflussung durch verschiedene Faktoren wurde gezeigt. Eine Entwicklung jüngerer Datums ist die Bestimmung des Cortisols in den Haaren: Dies ermöglicht die interessante Aussicht, die Cortisol-Konzentrationen im Zusammenhang mit der Stressexposition und dem Verlauf der Depression nachträglich zu bestimmen.

Salivette [7]. Elle reflète le cortisol libre, dont la concentration est environ 10 fois plus faible que le cortisol sérique total [8]. Le cortisol salivaire présente un pic peu après le réveil, le CAR (Cortisol Awakening Response), qui se superpose au rythme circadien. Plusieurs études suggèrent qu'une élévation du cortisol matinal pourrait représenter un marqueur de trait pour la vulnérabilité dépressive [9].

### Dosage dans les cheveux

Rapportée pour la première fois en 2004 [10], la mesure du cortisol dans les cheveux s'est développée ces dernières années. Cette mesure non-invasive semble refléter la concentration de cortisol libre et n'est pas influencée par la prise de contraceptif oral [11]. Cette technique est particulièrement attrayante du fait de la possibilité d'évaluer rétrospectivement les niveaux de cortisol et ainsi l'exposition au stress, par comparaison de différents segments de cheveux.

### Variabilité intra- et inter-individuelle

Quel que soit le type de mesure, le cortisol présente une variabilité importante, tant au niveau intra-individuel qu'inter-individuel.

Pour le cortisol salivaire, plus de 50% de la variabilité semble de nature intra-individuelle. Les fluctuations d'un jour à l'autre sont en partie expliquées par des facteurs liés à la mesure (jour de semaine ou week-end), au sommeil (heure du réveil, luminosité), au stress de la vie quotidienne et à l'anticipation de la journée à venir [12].

La variabilité inter-individuelle est également importante. Au niveau génétique, une étude de jumeaux a mis en évidence une héritabilité significative, en particulier pour le CAR [13]. Une étude de type GWAS (Genome Wide Association Study) a mis en évidence l'influence du gène FKBP5, impliqué dans la régulation de l'activité du récepteur des glucocorticoïdes [14]. Au niveau environnemental, les sources de variabilité incluent des variables sociodémographiques (sexe et âge), des paramètres liés au mode de vie (tabac, activité physique) et des indicateurs de santé (maladies cardiovasculaires) [15]. Des expériences négatives précoces et un environnement social défavorable semblent aussi exercer un effet durable sur le cortisol [16, 17].

### Pertinence dans la dépression

Une interrogation récurrente dans la littérature concerne le cortisol en tant que marqueur de trait ou d'état dans la dépression. Dans le premier cas, les indices relatifs au cortisol seraient plutôt stables dans le temps et potentiellement utiles en tant que marqueurs de vulnérabilité. Dans le second cas, les indices seraient plus fluctuants et éventuellement pertinents comme marqueurs de la réponse au traitement ou comme prédictors de la rechute.

### Différences entre patients déprimés et sujets contrôles

Deux méta-analyses récentes confirment que la concentration de cortisol est augmentée chez les patients déprimés, mais soulignent que les différences sont relativement modestes et que l'hétérogénéité entre les études est importante [18, 19]. Une telle augmentation est également observée chez des jeunes présentant un

risque familial de dépression [20] et chez des patients en rémission après plusieurs épisodes dépressifs [21], en accord avec l'hypothèse d'une vulnérabilité accrue en présence d'une hyperactivité de l'axe corticotrope.

### Effet du traitement pharmacologique ou psychothérapeutique

De nombreuses études tendent à montrer une normalisation de l'axe corticotrope après traitement antidépresseur [22]. Une revue de la littérature souligne cependant que moins de 50% des répondants présentent une réelle diminution du cortisol au cours du traitement [23]. Le cortisol a aussi été investigué dans le cadre d'approches non-pharmacologiques. Si certaines études montrent une diminution du cortisol après un programme visant à réduire le niveau de stress [24], notre étude genevoise n'a montré aucun changement chez des patients en rémission au moment de leur participation à un programme basé sur la pleine conscience (mindfulness) [25].

### Prédiction de la réponse au traitement et de la rechute

Certaines études suggèrent qu'une hyperactivité de l'axe corticotrope pourrait prédire une réponse défavorable à un traitement pharmacologique [26], lorsque l'effet est mesuré à court terme (8–12 semaines). En revanche, des valeurs basses du cortisol matinal ou du CAR semblent prédire une récurrence plus précoce [27] et une trajectoire plus chronique de la dépression [28], si l'on considère le long terme (2–5 ans). L'axe corticotrope pourrait ainsi jouer un double rôle, avec une hyperactivité lors du début de la maladie et une atténuation dans la dépression chronique.

### Conclusion

Si l'activité de l'axe corticotrope reste au centre de nombreux travaux de recherche dans la dépression, il faut reconnaître que les données actuelles sont encore incomplètes et parfois divergentes. La pertinence de la mesure du cortisol dans la réalité clinique reste ainsi à démontrer.

Correspondance:  
Jean-Michel.Aubry@hcuge.ch

### Références

Vous trouverez la liste complète des références en ligne sous: [www.sulm.ch/fr/pipette](http://www.sulm.ch/fr/pipette) → Numéro actuel (n°6-2013)

1 Prof. Jean-Michel Aubry, Médecin-Chef du Service des Spécialités Psychiatriques, Département de Santé Mentale et Psychiatrie, HUG  
2 Dr Marianne Gex-Fabry, Service des spécialités psychiatriques, Département de Santé Mentale et Psychiatrie HUG