



HOLISTÉA
ÉCOLES EUROPÉENNES D'OSTÉOPATHIE

L'implication du système immunitaire et des troubles inflammatoires dans la dépression peuvent-ils ouvrir de nouvelles perspectives de traitement par l'un des inhibiteurs du TNF alpha : l'infliximab ?

Travail scientifique pour l'obtention du titre :

Ostéopathe D.O.

Présenté par :

GARNIER Mélodie

à HOLISTÉA

Collège Ostéopathique Européen

Le 04 Avril 2018

Auteur :

Garnier Mélodie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, certifie être l'auteur du travail présenté et que celui-ci n'a jamais fait l'objet d'aucune présentation. Les références sont identifiées et listées dans la bibliographie du mémoire.

GARNIER Mélodie

Cergy, le 04 Avril 2018

TABLE DES MATIERES

RECHERCHES LITTERAIRES

PREMIERE PARTIE	07
Introduction	07
I. QU'EST-CE QUE LA DEPRESSION ?	08
A. Symptômes de la dépression	08
B. Critères de diagnostic de la dépression	09
II. LES DIVERSES FORMES DE DEPRESSION	10
A. Différentes formes de sévérité.....	10
B. Différentes formes de dépression	12
C. Différences d'expression de la dépression en fonction des âges et des sexes.....	13
III. LES REPERCUSSIONS D'UNE DEPRESSION SUR LA VIE-SOCIO- ECONOMICO-FAMILIO-PROFESSIONNELLE D'UN INDIVIDU	14
A. Vie socio-économico-professionnelle	15
B. Vie familiale	15
C. Vie sociale	16
IV. ANATOMIE ET MECANISME CEREBRAL DES NEURO- TRANSMETTEURS ET DE LA REGULATION DES EMOTIONS ET DE L'HUMEUR	16
A. Quelles sont les structures activées lors de la régulation de l'humeur et des émotions ?	17
B. Attitude des structures cérébrales face à un trouble dépressif majeur.....	18
V. CAUSES	18
A. Facteurs de risques	19
B. Facteurs précipitants	19

C. Facteurs biologiques	19
VI. TRAITEMENTS	20
A. Antidépresseurs	20
B. Psychothérapie	22
VII. QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION ?	23
A. Définition	23
B. Mécanisme inflammatoire : Cytokines.....	24
C. Anti-inflammatoire	25
D. Infliximab	27
Conclusion	28
DEUXIEME PARTIE	29
Introduction	29
I. METHODES, MATERIELS ET RETOUR EXPERIENCE	29
A. Méthodes et matériels.....	29
B. Retour d'expérience	30
II. IMPACT DE L'INFLIXIMAB SUR LA DEPRESSION	30
A. Etudes sur les rats	30
B. Etudes sur les humains	37
C. Conclusion Partielle	52
III. L'INFLIXIMAB ET SES LIMITES	53
A. Risques infectieux majeurs	53
B. Conclusion partielle	60
IV. DISCUSSION	61
Conclusion	63
Bibliographie	64
Annexes	II

RECHERCHES LITTÉRAIRES

La dépression est une maladie lourde au quotidien et potentiellement mortelle. Aujourd'hui, l'étiologie de cette pathologie est un mystère pour le monde scientifique. La piste des neurotransmetteurs prédomine les autres. Cependant, certaines dépressions majeures sont résistantes aux traitements.

De ce fait, de nombreuses études ont récemment émergé notamment sur le rôle causal du système immunitaire et des troubles inflammatoires, dans l'apparition de symptômes dépressifs. Partant du principe que le système immunitaire ainsi qu'un taux inflammatoire élevé et anormal pourraient causer un trouble dépressif, le traitement adéquat est les anti-inflammatoires. Cette découverte conduit à de nouvelles perspectives de traitement pour les dépressions résistantes.

A travers ce mémoire, j'ai fait le choix d'étudier l'action de l'infliximab sur les symptômes dépressifs et ce, afin d'évaluer si ce type de traitement est envisageable comme solution thérapeutique chez les personnes souffrant de troubles dépressifs majeurs résistants.

La première partie traite la dépression et ses enjeux ; la seconde partie s'appuie sur 19 articles scientifiques relatifs à l'effet de l'infliximab ainsi que ses conséquences notables que génère un traitement aussi puissant.

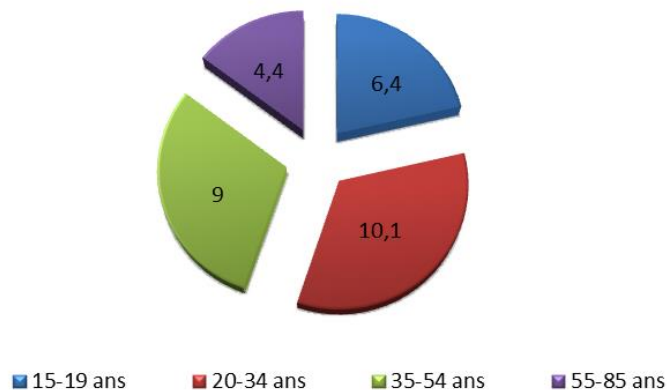
PREMIERE PARTIE

Introduction

Souvent mentionnée mais rarement comprise, la dépression est de plus en plus présente dans notre société. Selon l’OMS, 350 millions de personnes par an sont concernés. Elle représente l’une des premières causes majeures handicapantes dans le monde (*OMS. 2016*).

En France en 2010, la répartition de la prévalence de cette maladie estimée à 7,5 % parmi les 15-85 ans

Répartition de la prévalence en %



L'écart entre les femmes et les hommes est important : 10% parmi les femmes versus 5.6% chez les hommes. L'explication de cette différence est encore incertaine (*Beck et Guignard. 2012*).

Cette maladie peut conduire à des fins tragiques poussant un individu atteint de troubles dépressifs au suicide (800 000 décès par an).

Connue depuis de nombreuses années sous plusieurs appellations, c'est en 1970 que le terme "dépression " est évoqué (*Bernat. 2004*). L'étymologie du mot dépression découle du latin *depressio-onis* qui signifie 'abaissement, enfoncement' (*Gaffiot. 1934*).

Quel que soit l'âge, le contexte socio-professionnel, le sexe ou l'ethnie, cette maladie peut toucher tout le monde.

I – QU’EST-CE QUE LA DEPRESSION ?

Chaque être humain réagit à son milieu extérieur par un panel émotionnel propre. Ces émotions viennent alimenter ses humeurs. L’humeur n’est pas constante et varie constamment au fil des heures, des jours et des années. Elle lui permet de donner un aspect agréable ou désagréable à ses états d’âme. Tout ceci forme l’état thymique. Etant une donnée variable, l’état thymique se doit d’être régulé et équilibré. L’autorégulation inconsciente est effectuée par la fonction thymique.

La dépression ou épisode dépressif est une maladie mentale qui vient perturber l’état thymique et empêche sa régulation.

A. Symptômes de la dépression

Le dérèglement de l’état thymique induit par un trouble dépressif se manifeste par divers symptômes (*INSERM. n.d*), (*Briffault et Wooley. 2007*), (*Mareau. 2016*) tels que :

- humeur dépressive : sentiments de tristesse/désespoir/vide,
- anhédonie,
- anxiété,
- perte et faible estime de soi / sentiment de culpabilité et/ou de dévalorisation,
- présence d’idée ou de pensée suicidaire/ passage à l’acte,
- trouble de l’alimentation : augmentation ou diminution du poids significatif/TCA,
- trouble du sommeil : insomnie/hypersomnie/cauchemar/réveils nocturnes,
- agitation ou ralentissement psychomoteur,
- difficulté de concentration/ de prise de décision/ prostration,
- asthénie,
- trouble de transit : constipation/diarrhée,
- trouble sexuel : impuissance/frigidité/baisse de libido.

B. Critères de diagnostic de la dépression

Selon les critères de diagnostics du Diagnostic Statistical Manual, cinquième version (DSM-IV-TR. 2003) ou encore à la Classification statistique international des maladies et des problèmes de santé (CIM-10 FR-2015) un individu est déclaré souffrant de dépression ou d'état dépressif. Le diagnostic de la dépression est principalement clinique.

Un individu « dépressif » doit présenter :

- un état thymique perturbé et significatif pendant une période d'au moins deux semaines,
- répercussion de cette perturbation dans les tâches quotidiennes et sur la vie socio-familio-économico-professionnelle du patient,
- présence d'au moins 5 symptômes dont, à minima, un des deux symptômes tels que l'humeur dépressive ou anhédonie sur une durée d'au moins deux semaines,
- présence de symptômes au moins une fois par jour tous les jours.

A noter que ces deux banques de données permettent le diagnostic clinique d'un syndrome dépressif sans prendre en considération l'étiologie de ce syndrome ni l'individualité du malade.

Toutefois, ces symptômes dépressifs peuvent se manifester de manière secondaire. Leur étude doit faire l'objet d'une analyse rigoureuse afin de ne pas émettre un diagnostic erroné.

Le diagnostic de dépression doit se différencier de ces situations (*INSERM. 2013*), (*Drug-Free World. 2006-20017*), (*DSM-IV-TR. 2003*) :

- l'apparition d'un syndrome dépressif à la suite d'un deuil, d'un choc émotionnel ou dans un contexte de stress post traumatique,
- la dépression comme symptôme d'une autre maladie (exemple d'une hypothyroïdie, maladie de parkinson, sclérose en plaque, maladie cardiovasculaire, AVC ou encore une pathologie inflammatoire),

- la conséquence d'une prise de substances addictives (ecstasy, cocaïne, crack, cristal méthamphétamine, LSD, héroïne) ou la consommation abusive de médicaments (bétabloquants, kétamine, dépresseur, méthylphénidate etc...)
voire l'exposition à une substance toxique,
- pour ce qui concerne certaines maladies psychotiques aiguës comme une bouffée délirante aiguë (BDA), certaines formes de schizophrénie ou d'hystérie, les troubles bipolaires etc...,
- lors de la présence d'antécédents de trouble maniaque ou mixte,
- lors de la présence de troubles dysthymiques.

II – DIVERSES FORMES DE DEPRESSION

Dans le langage courant le terme dépression est souvent employé pour décrire « un coup de blues ».

Ressentir une sensation de tristesse ou perte de plaisir ou encore une grande fatigue est un mécanisme réactionnel d'adaptation de notre psychisme face aux aléas de la vie. Il est tout à fait naturel de rencontrer ce genre de ressenti.

Cependant, ce sentiment ne doit pas perdurer. Un coup de déprime est une sensation passagère, non régulière et dont les causes sont relativement évidentes. Il doit se différencier d'un état dépressif présent tous les jours, au moins une fois par jour durant au moins deux semaines.

Néanmoins, si ce « coup de blues » devait s'installer ou évoluer, il est préconisé de consulter un professionnel de santé afin d'identifier l'apparition d'une éventuelle dépression.

A. Différentes formes de sévérités

Afin d'identifier la gravité de l'épisode dépressif, 3 formes distinctes ont été déterminées (*CIM-10 FR-2015*), (*Guelfi et Caria. 2016*) :

- Épisode dépressif léger

Expression modérée d'environ 2 à 4 symptômes dont une humeur triste, présents tous les jours au moins une fois par jour pendant 2 semaines. Altération légère des activités quotidiennes sans pour autant empêcher le patient de poursuivre ses activités.

- Épisode dépressif moyen

Expression significative d'environ 4 à 6 symptômes, présents tous les jours, au moins une fois par jour pendant 2 semaines, impact notable sur l'activité quotidienne du patient.

- Épisode dépressif sévère

Trouble dépressif majeur (TDM), expression importante de plus de 6 symptômes environ, présent tous les jours au moins une fois par jour pendant 2 semaines. Forte incidence sur la vie quotidienne du patient (celui-ci ne peut réaliser ses tâches quotidiennes basiques, ses interactions sociales et le milieu professionnel sont nettement affectés). Les risques suicidaires et la fréquence des symptômes dits somatiques sont fortement accentués.

De nombreuses échelles d'évaluation du degré de sévérité des symptômes de la dépression ont été développés. La plus utilisée actuellement est l'échelle de dépression d'Hamilton : Hamilton Rating Scale for Depression HDRS (*Annexe A*) ou HAM-D (*Annexe B*). Cette grille d'évaluation est réservée aux professionnels de santé, elle comprend 17 questions cotées de 0 à 4. Plus le score est élevé plus les symptômes de la dépression sont dits sévères. Ce questionnaire ne permet en aucun cas de poser un diagnostic.

B. Différentes formes de dépression

Il existe de nombreuses variantes comme celles décrites ci-dessous (*Briffault et Wooley. 2007*), (*INSERM. 2013*) :

- TDM récurrent

La notion de répétition est évoquée lorsqu'au moins 2 TDM sont apparus avec un intervalle asymptotique de 2 mois. Absence d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque obligatoire pour le diagnostic d'un TDM récurrent.

- Trouble dysthymique

Trouble présentant des symptômes dépressifs sur une période d'au moins deux ans qui ne sont ni réguliers ni présents tous les jours.

- Dépression saisonnière

Considérée comme une dépression « atypique », elle est caractérisée par une phase dépressive chaque année s'étalant sur quelques mois seulement et durant la même période. Présente au moins sur 2 ans consécutifs. Sa manifestation se traduit par une humeur dépressive, sentiment de fatigue et changement alimentaire (souvent à connotation boulimique).

- Dépression post-partum

Émergence du trouble dépressif dans les mois qui suivent l'accouchement. Trouble à distinguer du « baby blues » qui est une phase de remise en question vis-à-vis de l'analyse et la satisfaction des besoins du nourrisson, alors que le trouble dépressif post-partum s'inscrit dans le temps avec des symptômes correspondant aux critères de diagnostic d'un épisode dépressif. Le risque de suicide est majeur pour la mère et son enfant (majoritairement liée à la relation de la mère et son enfant).

- Dépression psychotique

Présence d'un TDM accompagné d'hallucinations ou d'idées délirantes. Trouble maniaco-dépressif caractérisé par cycle alternatif entre phase dépressive et phase d'agitation maniaque. Psychose bipolaire liée à un épisode dépressif profond dans lequel le patient est plongé. Impossibilité pour le patient de réaliser les tâches quotidiennes (incurie, déshydratations etc.). Interaction sociale altérée et contact avec la réalité dénaturé. Le risque suicidaire est majeur.

La dépression n'épargne personne « enfant, adolescent, adulte ou sénior ». Cependant, sa manifestation diverge selon l'âge ou le sexe.

C. Différence d'expression de la dépression en fonction des âges et des sexes

- Chez les enfants

Il faut être particulièrement attentif aux signes énonciateurs ; ceux-ci étant très difficiles à déceler à cet âge. Ils auront tendance à développer des comportements d'isolement et d'absence ou, à contrario, d'agitation et d'irritabilité avec des excès de colère et d'agressivité, des troubles alimentaires comme une anorexie ou une hyperphagie, une variation anormale de poids, un sommeil perturbé et un désintéressement, des difficultés soudaines, des problèmes de concentration à l'école etc.... Le diagnostic de la dépression est important afin d'éviter une rechute à l'âge adulte (*Etat dépressif.com. 2016*), (*DSM-IV-TR. 2003*).

- Chez les adolescents

Phase transitoire de la vie, les dépressions sont les plus dangereuses pour la santé et peuvent se traduire par un abus de substances toxiques comme les drogues, le tabac, les médicaments et l'alcool qui sont fortement consommés. Les conduites néfastes voire suicidaires sont majorées. L'agitation, l'irritabilité, la violence verbale ou physique ou encore l'insensibilité, l'ignorance, l'isolement sont souvent retrouvés. Il convient toutefois de souligner que chez certains individus,

l'adolescence est une période sensible qui présente divers symptômes sans pour autant souffrir de trouble dépressif. Le risque de suicide est accru durant l'adolescence (*Etat dépressif.com. 2016*), (*DSM-IV-TR. 2003*) (*Journal of Youth and adolescence. 2014*).

- Chez les séniors

Des analyses et examens complémentaires doivent être réalisés afin de ne pas confondre les signes standards avec une maladie sous-jacente. A noter qu'il est difficile pour une personne âgée de reconnaître son mal-être et sa maladie lié notamment à son niveau intellectuel et sa mobilité physique souvent réduits. On retrouve également un taux d'actes suicidaires importants (*Etat dépressif.com. 2016*), (*DSM-IV-TR. 2003*).

- Chez les femmes

Les phénomènes biologiques naturels comme les menstruations, l'accouchement ou encore la ménopause peuvent venir influencer l'apparition de troubles dépressifs. Ainsi, lors d'un syndrome prémenstruel ou encore d'une dépression post-partum, l'équilibre psycho-émotionnel est désorganisé d'où un état thymique perturbé (*Etat dépressif.com. 2016*).

III – LES REPERCUSSIONS D'UNE DEPRESSION SUR LA VIE SOCIO-ECONOMICO-FAMILIO-PROFESSIONNELLE D'UN INDIVIDU

Vivre avec un trouble dépressif est compliqué avec un ajustement aux contraintes du milieu extérieur complexe. Plus la dépression est sévère, plus les répercussions sur la vie de l'individu sont multiples. Quelles sont les éventuelles conséquences rencontrées par un individu dépressif ?

A. Vie socio-économico-professionnelle

La plus grande partie de la journée est vécue sur son lieu de travail où il est nécessaire de s'y sentir épanoui. Hélas, beaucoup d'entre nous sont dans l'incapacité de poursuivre une activité professionnelle optimale due à la maladie. Nous parlerons ici de la dépression. L'économie actuelle laisse peu de sérénité sur l'avenir, l'instabilité des emplois, le taux de chômage élevé, l'inflation des prix, l'augmentation des horaires de travail, la surcharge de travail, l'exigence des employeurs, la concurrence qui pousse à la performance notamment génèrent un stress constant et palpable chez la majorité des personnes. De plus en plus de personnes souffrent de dépression. On peut observer chez certains une baisse de productivité, des relations professionnelles conflictuelles etc... Nombre de burn-Out et/ou augmentation des arrêts de travail et temps partiels thérapeutiques sont enregistrés. Il y a une incidence directe sur l'activité économique. Un phénomène cyclique entre dépression et activité économique peut être suggéré. (*DREES. 2015*) (*Beffy et lhéritier. 2015*).

B. Vie familiale

Vivre avec un/une conjoint(e) dépressif engendre diverses problématiques au sein d'une famille ainsi qu'au sein d'un couple.

Certaines études démontrent que les hommes dépressifs souffriraient d'une libido basse et de dysfonction sexuelle fonctionnelle comme un trouble érectile, éjaculation précoce voire d'hypogonadisme etc... et que les femmes présenteraient également une faible libido ainsi que des troubles sexuels comme des dyspareunies, frigidité, incapacité d'atteinte de l'orgasme etc... Ces dysfonctions sexuels peuvent être mal interprétés par le conjoint et venir créer des tensions au sein de la relation. L'accumulation de ces tensions vient entretenir l'épisode dépressif.

La communication devient difficile, le/la conjoint(e) ainsi que le reste de la famille doivent trouver leur place afin de permettre à la personne dépressive de pouvoir trouver les solutions pour sa guérison. L'équilibre familial établi auparavant se voit désorganisé et nécessite un rééquilibrage (*The journal of sexual medicine. 2012*) (*Clinical psychology review. 2009*).

c. Vie sociale

L'être humain est un être social avec un besoin relationnel primordial pour exister. La dépression peut renforcer une tendance à se couper du monde avec une estime de soi qui se dégrade jusqu'à sombrer de plus en plus dans la dépression (rester seul accroît le risque d'une mort prématurée).

Les répercussions sont multiples et lourdes de conséquence sur la vie quotidienne du malade.

IV – ANATOMIE ET MECANISME CEREBRAL DES NEUROTRANSMETTEURS ET DE LA REGULATION DES EMOTIONS ET DE L'HUMEUR

Avant de nous attarder sur le développement et les solutions thérapeutiques de la dépression, nous devons revenir sur un point essentiel : le cerveau.

Organe clé du système nerveux, il permet de maintenir les fonctions vitales équilibrées (notion d'homéostasie) ainsi que l'interaction avec l'environnement.

Le système nerveux est composé de différentes cellules, dont les neurones.

Un neurone est composé d'un corps cellulaire contenant le noyau et de prolongements cytoplasmiques, des dendrites et un axone. Les neurones sont le support de la communication nerveuse ; ils permettent le passage de l'influx nerveux dans l'organisme.

La liaison entre les neurones est primordiale afin de véhiculer le message nerveux. Cette communication se réalise par le biais de synapses (connexions entre les dendrites d'un neurone et les terminaisons axonales d'un autre).

Lors de l'arrivée de l'influx nerveux, des neurotransmetteurs vont être libérés du neurone présynaptique dans la fente synaptique et vont venir se fixer sur les récepteurs de la membrane du neurone post-synaptique et, ainsi, transmettre le message nerveux. Ces neurotransmetteurs, appelés également neuromédiateurs, sont synthétisés en continu par les neurones et leurs nombres sont en croissance continue. Néanmoins, on se focalisera sur les neurotransmetteurs de type « amine » qui sont la noradrénaline, la dopamine ainsi que la sérotonine et qui jouent un rôle majeur dans la dépression.

Le cerveau est composé de différentes structures et de systèmes en communication étroite entre eux.

A. Quelles sont les structures activées lors de la régulation de l'humeur et des émotions ?

- Amygdales

Noyaux bilatéraux situés en profondeur dans la région antéro-inférieure du lobe temporal et siège de nos émotions les plus primitives. Ils interagissent avec beaucoup de structures grâce à de multiples relations et projections. Ils permettent la régulation des émotions, de l'anxiété et de la peur et restent très réactifs aux menaces. Ils sont indispensables à notre survie (*Pr Franck et Dr Mouaffak. 2016*).

- Cortex préfrontal

Situé sur la partie antérieure du lobe frontal, il est divisé en plusieurs parties comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex ventrolatéral. Son rôle est primordial dans l'adaptation de notre comportement, la prise de décision et d'initiative, la motivation, la régulation de l'humeur et la conception des caractères de la personnalité etc.... Il est intimement lié au système limbique, thalamus et à l'hypothalamus. Il semble que le cortex gauche soit lié aux émotions dites positives et le cortex droit aux émotions dites négatives (*Pr Franck et Dr Mouaffak. 2016*) (*Neuro plasticité. 2016*).

- Hippocampe

Situé au niveau du troisième ventricule, il est bilatéral et se localise plus précisément dans la partie médiane du lobe temporal. Il est étroitement lié au système limbique. L'hippocampe a un rôle capital dans la mémorisation (mémoire épisodique). Il participe également à la régulation de l'humeur, la concentration, à l'activité du sommeil et des fonctions sexuelles etc... (*Pr Franck et Dr Mouaffak. 2016*) (*Neuro plasticité. 2016*).

- Système limbique

Regroupement de l'hippocampe ventral, l'appareil olfactif, le noyau amygdalien la région septale et le grand lobe limbique de Broca (le gyrus cingulaire et la circonvolution para-hippocampique). Il est relié aux aires corticales associatives, le thalamus, l'hypothalamus, et les aires pré-frontales. Il est au cœur de l'expression des émotions et de la mémorisation ; il permet de garantir la survie ainsi que la protection de l'espèce. Son mécanisme de fonctionnement centralise les réflexes instinctifs et primitifs : vivre (alimentation et breuvage), se reproduire (activité sexuelle) et survivre (fuite ou combat face à une menace) (*Pr Outrequin et Dr Boutillier. 2016*).

B. Attitude des structures cérébrales face à un trouble dépressif majeur

Dans un contexte de dépression majeure, l'imagerie cérébrale permet d'observer la déformation passagère de certaines structures cérébrales et altérations de fonctions. Le volume du cortex préfrontal et l'influx sanguin y sont diminués d'où une diminution de la neurogénèse avec la possibilité d'être responsable d'un ralentissement psychomoteur, anhédonie etc.... A noter également une suractivité amygdalienne par rapport à un sujet sain avec une augmentation de son volume et de son débit sanguin qui peut favoriser l'apparition d'anxiété, agitations, craintes angoisses etc.... De plus, au niveau de l'hippocampe, son volume y est diminué en fonction de la durée du trouble dépressif d'où une diminution de la neurogénèse qui peut être à l'origine de troubles cognitifs comme une perte de mémoire ou encore des troubles démentiels (*Pr Franck et Dr Mouaffak. 2016*), (*Neuro plasticité. 2016*), (*Purves et White. 2015*).

La dépression aurait donc un impact sur la neuroplasticité.

V - CAUSES

La dépression est une maladie difficile à comprendre. De nos jours, nous avons pu identifier des facteurs de risques ainsi que des facteurs précipitants (l'analyse est en fonction de chaque cas) :

A. Facteurs de risques

- les facteurs psychologiques : traumatismes psychiques infantiles, contexte de stress post-traumatique, troubles psychotiques,
- les facteurs chimiques : prise abusive de médicaments, alcool ou de drogues,
- les facteurs héréditaires : antécédents personnels, parentaux ou fraternels,
- les facteurs socio-environnementaux : stress, tension ou pression rencontrées au sein des relations ou au travail, changement de saisons etc...
- les facteurs physio-médicaux : maladies, dérèglements hormonaux etc...

B. Facteurs précipitants

Les éléments catalyseurs du déclenchement de la dépression (propres à chaque dépression).

C. Facteurs biologiques

Les seules causes identifiées actuellement sont d'ordre biologique. Selon diverses études, les taux anormalement bas de sérotonine, noradrénaline voire dopamine auraient un lien avec la présence d'un trouble dépressif (*Pytka et Filipek. 2015*) (*Yun et Hong. 2015*). Ils se localisent au niveau de la production, de la régulation et du bon fonctionnement des systèmes de neurotransmetteurs, de type amine. Toutefois, il n'est pas actuellement précisé si cette anomalie est l'une des conséquences ou l'une des étiologies exactes de la dépression.

Des études (*Dana-Alamdari et Kheirouri. 2016*) (*De Azevedo Cardoso et Oses. 2014*) démontrent une plausible influence de la part de certaines protéines comme le facteur neurotrophique *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) ou l'influence de

l'épigénétique ainsi que ses épimutations dans l'expression de la dépression (*Gabriel Oh et Art Petronis. 2015*). Plus récemment, on note la possible influence d'un trouble inflammatoire localisé au niveau cérébral dans l'expression et la survenue d'un trouble dépressif (*Slavich GM et Irwin MR. 2014*).

VI – TRAITEMENTS

Bien que la dépression installe un phénomène cyclique de souffrance, celle-ci n'est pas une maladie irréversible.

De nombreuses thérapies ont été étudiées, testées et prescrites. Chaque thérapie est à adapter en fonction des patients. Étant une maladie mentale, il convient de prendre en considération l'organisation psychique, l'état de santé ainsi que la personnalité de l'individu avant de prescrire un traitement et ce, afin d'éviter tout échec thérapeutique ou aggravation de la maladie.

Deux principaux traitements sont proposés :

A. Antidépresseurs

Solution thérapeutique basée sur l'administration de substances médicamenteuses dont le but est de réduire les symptômes ainsi que les répercussions sur la vie quotidienne du malade. Le mode d'actions est ciblé au niveau du cerveau (plus précisément du système nerveux). Cette solution vient réguler les taux anormalement bas des neurotransmetteurs. Un traitement sur plusieurs semaines permettra l'apparition d'une amélioration des symptômes. L'utilisation d'antidépresseurs est fortement conseillée dans le cas d'un trouble dépressif moyen ou TDM. Les effets secondaires sont assez fréquents, les plus récurrents étant une diminution de la libido, une prise de poids, une sécheresse des muqueuses, des yeux ou encore de la bouche, des nausées, une constipation (*Carbonnel. 2017*) (*Etat-dépressif.com. 2016*).

Les antidépresseurs sont classés par structure moléculaire et mode d'actions dont les principaux groupes les plus connus :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Action sur l'enzyme monoamine oxydase responsable de la dégradation des neurotransmetteurs. Son inhibition par les IMAO permet de conserver une quantité plus importante de sérotonine et noradrénaline et, ainsi, conserver la transmission du message nerveux et le bon fonctionnement de la synapse. Cependant, ces antidépresseurs (NARDIL[®], PARNATE[®] etc... (*Dubuc. N.d*) sont de moins en moins utilisés en raison de leur effets secondaires et de multiples contre-indications en interaction avec d'autres médicaments. Une alimentation pauvre en tyramine est fortement recommandée.

- Tricycliques

Ce type d'antidépresseur (TOFRANIL[®], ELAVIL[®], NORPRAMINE[®] etc... (*Dubuc. N.d*) provoque le blocage des pompes à recapture de la sérotonine et de la noradrénaline présentes sur la membrane du neurone présynaptique. Ce mécanisme d'actions permet la disponibilité d'une plus grande quantité de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique. Ainsi, la transmission du message nerveux est améliorée. Néanmoins, malgré son efficacité, son mode d'action n'est pas assez ciblé et agit sur l'histamine et l'acétylcholine ce qui engendre plusieurs effets secondaires.

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ces médicaments PROZAC[®], CELEXA[®], LUVOX[®] etc... (*Dubuc. N.d*) sont les derniers produits proposés et appréciés en raison de leurs effets secondaires assez pauvres par rapport aux autres antidépresseurs. Ils ont une action axée sur les récepteurs de sérotonine, diminuant ainsi la recapture de la sérotonine par le blocage des pompes sérotoninergique du neurone présynaptique d'où une plus grande quantité de sérotonine dans l'espace de la fente synaptique. Le transfert du message nerveux est donc maintenu.

B. Psychothérapie

Cette discipline médicale est basée sur le dialogue entre le patient et un professionnel de santé. Elle a pour but de lui permettre de s'exprimer sur le vécu de sa maladie, nommer ses sentiments et adopter une approche différente de son mal être. Cette technique de traitement permet la perspective de nouvelles solutions pour favoriser sa guérison. Elle joue également un rôle dans la prévention d'un épisode dépressif. Elle est conseillée pour tout trouble dépressif, qu'il soit léger ou majeur, pouvant être couplé avec d'autres formes de traitement ou être le seul traitement (dépression légère). (*Briffault et Wooley. 2007*).

A noter que dans certaines formes de dépression, notamment les plus graves ou le manque d'autonomie, risque de suicide trop élevé, mise en danger d'autrui ou de sa propre vie, une hospitalisation est nécessaire. L'hospitalisation permet au patient d'être pris en charge dans un contexte neutre et disponible. Il pourra se recentrer sur lui-même et faire face à sa maladie tout en ayant la totale liberté de se considérer comme malade.

Toutefois, les formes de traitements énumérées précédemment peuvent se révéler inefficaces ou contre indiquées. D'autres thérapies sont alors proposées comme l'électroconvulsivothérapie, qui consiste à déclencher une crise convulsive par l'intermédiaire d'un bref courant électrique de faible intensité au niveau du frontal (*Dr Martineau. 2015*), ou du millepertuis, dont sa teneur en hyperforine permet d'égaliser l'action des antidépresseurs (*Species 2000. 2017*), (*Lecrubier et kieser. 2002*), (*Apaydin et Hempel. 2016*), (*Ng et Ho. 2017*), ou encore la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), dont l'induction d'un courant alternatif de haut voltage de courtes durées au niveau du crâne permet de réduire considérablement les symptômes de la maladie (*INSERM. 2011*), (*Fady et Othman. 2014*), (*Benninger. 2015*).

Certains chercheurs ont découvert que l'action des anti-inflammatoires aurait un impact sur l'expression de la dépression. Ceci suggère l'implication d'une réaction inflammatoire ainsi que l'engagement du système immunitaire, comme le souligne les travaux de Kappelmann. (*Kappelmann et Khandaker. 2016*).

Les travaux de Robert Dantzer, neurobiologiste et ancien directeur de recherches à l'INRA, ont mis en évidence un lien entre dépression et inflammation. Il est parti du constat que les symptômes de la dépression (fatigue, perte d'intérêt et de plaisir, ralentissement psychomoteur...) étaient identiques à ceux provoqués par un épisode inflammatoire dans le corps (*Khandaker, Jones. 2017*), (Dantzer et Kelley. 2008), (*Colpo, Teixeira. 2018*).

Poussant le raisonnement plus loin, chez des patients cancéreux soumis à une immunothérapie stimulant leur système immunitaire, il a observé l'apparition de symptômes de dépression après plusieurs semaines de traitements. En travaillant sur des souris pour comprendre ce qui provoquait cette transition de la maladie à la dépression, Dantzer et son équipe ont découvert que le cerveau répondait à l'inflammation par la production de facteurs neurotoxiques, qu'il suffisait de bloquer pour stopper les symptômes dépressifs.

Ces travaux ont ouvert la voie à une nouvelle branche de la psychiatrie : l'immunopsychiatrie, qui considère que les dépressions résistantes aux traitements pourraient être causées par une inflammation du cerveau.

VII – QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION ?

A. Définition

L'inflammation est un processus réactionnel qui permet aux tissus de se défendre face à des agents étrangers ou à débiter le processus d'auto guérison après une lésion tissulaire. Elle fait partie de l'une des premières réactions défensives du système immunitaire.

Cette réaction est polymorphe et se manifeste différemment en fonction des sièges enflammés.

Habituellement, l'inflammation s'estompe lorsque l'organisme ne se sent plus en danger. Cette inflammation est dite « aiguë ». Dans certains cas, l'inflammation persiste en devenant nocive pour l'organisme (pouvant en altérer la fonction de la zone touchée). L'inflammation est dite « chronique » et se traduit généralement par

une maladie. Les troubles inflammatoires résultent de dysfonctions des processus immunitaires ou d'une inflammation prolongée après l'éradication d'un germe ou lésion tissulaire ou encore d'une inflammation dite « chronique » notamment.

Dans le cas d'une inflammation chronique (non induite par des pathogènes), une chaîne réactionnelle inflammatoire est induite et de nombreuses molécules sont libérées provoquant ainsi la sécrétion de cytokine-inflammatoire. Son rôle est l'augmentation du flux sanguin, l'angiogenèse, la prolifération et l'activation des fibroblastes ainsi que des cellules immunitaires (*Mayol et Davoust-Nataf. 2013*) (*Owen et Stranford 2013*) (*Blais et Rivest. 2003*).

Responsable ou présente dans de nombreuses maladies comme la maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde (PR), l'asthme, néphrite ou encore l'obésité (*Simon. 2009*).

Cependant, l'organisme n'est pas préparé à une réaction inflammatoire aussi longue, le tissu se fragilise puis se détruit.

Globalement lors de l'inflammation du cerveau, le tissu cérébral est irrité et les vaisseaux sanguins sont gonflés. Ce sont des processus primaires qui provoquent ces neuroinflammations (hors facteurs de déclenchement dits normaux).

Les travaux de Jeffrey Meyer, chercheur en neurochimie et responsable du programme d'imagerie neurochimique sur les troubles de l'humeur et de l'anxiété de l'institut de recherche en santé mentale de la famille Campbell (CAMH) au Canada, démontrent qu'une activation microgliale anormalement élevée induirait une neuroinflammation. Cette neuroinflammation serait liée aux troubles dépressifs majeurs résistants. (*Meyer. 2017*), (*Setiawan et Meyer. 2018*)

B. Mécanisme inflammatoire : Cytokines

La réaction inflammatoire requiert l'intervention importante de cellules et de molécules. Ainsi, dans le cadre de ce travail littéraire, un focus sera fait essentiellement sur les molécules suivantes : **les cytokines**.

Les cytokines sont des glycoprotéines ayant une action multiple sur les organes. Ce sont des cellules de signalisations stimulées par certaines cellules du système immunitaire. Les cytokines les plus courantes sont les interleukines (IL-1 et IL-6), les chimiokines, les facteurs de nécrose tumorale (TNF) et les interférons. Elles

permettent d'orienter les cellules immunes sur le site enflammé par le biais de signaux détectés. Le TNF et l'IL-1 ont des rôles similaires sur le plan inflammatoire. Ils ont un rôle pro-inflammatoire, favorisent la production d'IL-6, l'apparition des protéines C-réactives (CRP) etc... L'IL-6, quant à elle, permet la croissance et la différenciation des lymphocytes B (LB) et T (LT), l'augmentation des plaquettes ainsi que la sécrétion de certaines protéines de l'inflammation comme le fibrinogène et la CRP. Ensemble, ces cytokines sont des facteurs clés de l'inflammation chronique. Elles sont souvent associées à l'apparition ou l'aggravation de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes.

C. Anti-inflammatoires

Le meilleur remède contre une inflammation est la prise d'anti-inflammatoire. Ils ont pour but de canaliser et stopper l'inflammation. Ils sont classés en deux groupes : les stéroïdiens dont le leader est le cortisol et les non stéroïdiens (AINS) dont le leader est l'aspirine. Ses actions se localisent principalement sur la pathophysiologie de l'inflammation et non la cause. Leur utilisation en France est courante ; néanmoins, ces médicaments présentent de nombreux effets secondaires qui, pour certains, sont graves voire mortels (vomissements, diarrhées, hémorragies digestives, choc anaphylactique ...). (CNPM. 2016), (Académie nationale de médecine. 2016).

Nous pouvons également retrouver des stratégies de traitement spécifique qui ciblent les cytokines pro- inflammatoires. On y retrouve 3 groupes principaux de traitement (Allain. 2017), (Lelièvre et Miossec. N.d) :

- Inhibiteurs de l'IL-1

Il existe deux types d'approches afin d'inhiber l'IL-1 :

- la première consiste à inhiber son récepteur grâce à l'IL-1RA (anakinra) qui prend place sur le récepteur, empêchant ainsi la fixation de l'IL-1. L'action de l'IL-1 est donc bloquée,

- la seconde consiste à neutraliser directement l'IL-1 par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux (canakinumab).

- Inhibiteurs de l'IL-6

Les médicaments permettant l'inhibition de l'IL-6 sont des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'IL-6 (tocilizumab).

- Inhibiteurs du TNF

Il existe trois types d'approches afin d'inhiber le TNF :

- la première consiste à diminuer la sécrétion de TNF,
- la deuxième consiste à neutraliser les TNF par l'usage d'anticorps monoclonaux (l'infliximab, adalimumab, golimumab) ainsi inhibant son action,
- la troisième consiste à bloquer l'action du TNF en fixant les récepteurs solubles du TNF (Etanercept) sur ce dernier.

Ces stratégies de traitements ont un effet immunosuppresseur. Ils sont utilisés dans de nombreuses maladies inflammatoires comme la PR, la spondylarthrite ankylosante (SA) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) etc... (CNPM. 2015). Ainsi, la prise de ces médicaments permet de lutter contre l'inflammation chronique et notamment sur ses conséquences à long terme.

Certains chercheurs ont découvert que l'action d'anti-inflammatoire ou de stratégie spécifique ciblant les cytokines aurait un impact sur l'expression de la dépression. Ceci suggère l'implication d'une réaction inflammatoire donc l'engagement du système immunitaire (Kappelmann et Khandaker. 2016). Suite à cela, de nombreuses études ont émergé sur l'action de certains traitements anti-inflammatoires ou de stratégie spécifique ciblant les cytokines sur la dépression, notamment l'infliximab.

D. Infliximab

L'infliximab (C₆₄₂₈H₉₉₁₂N₁₆₉₄O₁₉₈₇S₄₆) est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris. Il se fixe sur les TNF-Alpha de formes soluble ou transmembranaire. Ainsi, il forme un complexe stable avec le TNF-Alpha humain, ce qui permet l'inhibition de la bio activité du TNF-Alpha. Il perturbe ainsi la signalisation et l'activation de la cascade inflammatoire, impliquant la réduction de la pénétration des cellules inflammatoires sur le site enflammé. Il est immunosuppresseur et immunomodulateur.

Lors de l'absorption de l'infliximab, la dose administrée corrèle avec la concentration sérique maximale. Les protocoles de dosage s'étendent de 1 à 20 mg/kg. Puis il se disperse dans le compartiment sanguin principalement et peut être éliminé par le système réticulo-endothélial avec toutefois un manque d'informations sur l'élimination de cette substance. (*Compendium Suisse. 2017*)

Il est indiqué dans les pathologies suivantes : maladie de Crohn (MC), polyarthrites rhumatoïdes (PR), psoriasis en plaques, rectocolites hémorragiques, rhumatismes psoriasiques, spondylarthrites ankylosantes (SA) ; et contre indiqué dans le cas d'insuffisance cardiaque, de tuberculose en évolution, d'infection sévère ou de septicémie. (*Vidal. 2017*)

L'administration de l'infliximab se fait par perfusion intraveineuse lente (1 à 2 heures). La posologie dépend de la maladie traitée. Le traitement à l'infliximab est lourd. Il est nécessaire qu'il soit prescrit et utilisé en milieu hospitalier par des professionnels qualifiés.

Il est fortement recommandé qu'un moyen de contraception et une surveillance médicale aient lieu durant le traitement ainsi que 5 à 6 mois après l'arrêt du traitement. Cette surveillance médicale est soutenue par des analyses sanguines régulières. Une carte de mise en garde spéciale signalement est remise au patient. Suite à l'administration de l'infliximab, on retrouve fréquemment les effets secondaires tels qu'une réaction au point d'injection, rhume, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, pneumonie, cystite, fatigue, vertiges, maux de tête, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, éruption cutanée, démangeaisons, transpiration excessive, peau sèche ou élévation des transaminases ; plus rarement, septicémie, dépression, somnolence, insomnie, agitation, tremblements, fourmillements, prise de poids, œdèmes, réaction allergique, conjonctivite, troubles

visuels, troubles auditifs, hypertension artérielle, ulcération buccale, brûlures d'estomac, constipation, chute de cheveux, eczéma, tumeurs cutanées bénignes, douleurs articulaires, crampes, mycose vaginale ou augmentation du taux de cholestérol dans le sang.

On retrouve cette substance active seule dans les médicaments tels que REMICADE[®], REMSIMA[®], FLIXABI[®] et INFLECTRA[®]. (Vidal. 2017)

Les 4 médicaments disposant de l'infliximab comme substance active seule sont commercialisés. Cependant, les médicaments sont sous surveillance supplémentaire afin d'établir une fiche identitaire et sécuritaire complète.

De plus, les données de sécurité précliniques de l'infliximab sont limitées. En effet, l'infliximab ne réagit pas de façon croisée avec le TNF- α des espèces autres que l'homme et le chimpanzé. Les études effectuées sur les souris, afin d'évaluer la toxicité sur la reproduction, n'ont montré aucun indice de diminution de la capacité de reproduction, de toxicité chez la mère, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Néanmoins, nous ignorons si l'utilisation d'infliximab chez les femmes enceintes est néfaste pour le fœtus. Nous retrouvons également des traces d'infliximab jusqu'à 3 mois après la naissance. Il est donc à éviter en cas de grossesse et d'allaitement. Aucune étude à long terme n'a été effectuée pour apprécier le potentiel cancérigène de l'infliximab.

Conclusion

Hormis les pistes biologiques, le fonctionnement de cette maladie n'est pas réellement connu. Cette maladie est difficile à cerner, raison pour laquelle de nombreux traitements ont émergé. Parmi eux, les plus efficaces sont la psychothérapie ainsi que les antidépresseurs. Or, certaines formes de dépression ne répondent pas aux traitements dits « classiques » qui ont permis à d'autres alternatives thérapeutiques d'être mises en place.

Une réflexion est engagée sur la plausible influence de l'activation du système immunitaire et d'un trouble inflammatoire dans la pathophysiologie de la dépression.

Cette théorie, basée sur l'implication du système immunitaire et de troubles inflammatoires dans la dépression, peut-elle ouvrir de nouvelles perspectives de traitement notamment par les inhibiteurs TNF alpha tels que l'Infliximab ?

DEUXIEME PARTIE

Introduction

La piste inflammatoire, dont l'implication du système immunitaire et du trouble inflammatoire dans la dépression, se construit et se renforce. Ceci incite la science à envisager et expérimenter de nouvelles perspectives de traitement, notamment l'action d'anti-inflammatoires ou encore certaines stratégies ciblant les cytokines pro-inflammatoires sur la dépression et ses symptômes. Depuis ces dernières années, de nombreuses études ont émergé sur l'action de divers anti-inflammatoires et leurs plausibles effets bénéfiques sur la dépression.

Dans cette recherche littéraire, nous nous focaliserons sur l'Infliximab qui est un inhibiteur du TNF-Alpha.

I – METHODES – MATERIELS ET RETOUR SUR EXPERIENCE

A. Méthodes et matériels

Cette recherche littéraire a commencé en 3^{ème} année. J'ai choisi comme thème « la dépression ». Pathologie dont beaucoup de personne souffrent et mal comprise, souvent accompagnée de tentatives de suicide et/ou suicide.

Au début de ma réflexion, je souhaitais orienter mon travail sur l'impact de la dépression sur la sexualité humaine. J'ai effectué moult recherches qui se sont vite révélées infructueuses. J'ai donc décidé d'axer mon travail sur des problématiques actuelles de la dépression. Mon sujet s'est ainsi progressivement dessiné puis affiné.

Internet est mon principal outil de recherche notamment sur les sites PubMed, WorldWildeScience, The JAMA Network, Google, Toxnet et daily med.

Je me suis également rendue à la bibliothèque universitaire de Cergy ainsi qu'à la bibliothèque interuniversitaire médicale (BIUM) de Paris. L'utilisation de traducteurs linguistiques (dictionnaires et moteurs de traduction) m'ont permis la compréhension et l'exploitation de mes études.

B. Retour d'expérience

M'investir dans ce mémoire, tant sur le sujet traité que sur le rédactionnel, m'apporte un sentiment de satisfaction pour l'avoir vécu comme un réel challenge.

Ce travail me permet d'approfondir mes connaissances immunologiques et psychologiques notamment sur l'inflammation et la dépression. Ce sera incontestablement une aide dans mon approche, mon analyse et ma prise en charge thérapeutique future de patients en dépression.

II- L'IMPACT DE L'INFLIXIMAB SUR LA DEPRESSION

A. Etudes sur les rats

- Présentation des articles

Etude 1 (E1) : l'administration chronique d'Infliximab (inhibiteur du TNF- α) réduit la dépression et le comportement anxieux dans le modèle de stress chronique chez le rat (*Chronic Administration of Infliximab (TNF- α Inhibitor) Decreases Depression and Anxiety-like Behaviour in Rat Model of Chronic Mild Stress.*)

Publié en 2013 dans le journal *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, cette étude a été réalisée en Turquie à Istanbul par Ayşe Karson et al. Elle a pour objectif d'évaluer les effets anti-dépresseurs et anxiolytiques de l'infliximab chez les rats sous stress léger (modèle de dépression de stress doux chronique (CMS)).

Cet essai comparatif a mobilisé des rats mâles adultes de 300/400g. Les rats ont été divisés en trois groupes : un groupe contrôle saline (sans stress), un groupe saline-CMS et un groupe CMS-IFX. Les rats assignés dans les groupes saline-CMS et CMS-IFX ont été exposés à différents facteurs de stress selon le CMS. L'ordre des facteurs de stress réalisé suivait une suite aléatoire durant 56 jours entre les deux groupes. Cet essai a duré 8 semaines, dont une injection de placebo (sérum physiologique) ou d'infliximab une fois par semaine. Les injections ont été administrées par voie intrapéritonéale.

Durant cette procédure, de nombreuses mesures ont été réalisées notamment l'activité locomotive, le temps d'immobilité lors du test de nage forcé (FST), l'apport d'eau et

de saccharose ainsi que la préférence lors du test de préférence sur le saccharose (STP) avec le temps passé, le nombre d'entrées lors du test du labyrinthe plus élevé (EPM). A la suite de ce protocole expérimental, deux rats ont été exclus de l'étude car les scientifiques ont rencontré des anomalies d'enregistrement des vidéos et des données lors des tests.

Les résultats de cet essai ont été exprimés en moyenne \pm SEM. L'utilisation d'un niveau alpha de 0.05 statistiquement significatif, l'HSD de Tukey et l'analyse de variance à sens unique (ANOVA) permettent de montrer les résultats suivants : une différence globale entre les trois groupes au niveau du temps d'immobilité lors du test FST, durant les deux premiers jours (1^{er} : $F(2,27) = 4,87, (P < 0.05)$ et 2^{ème} : $F(2,27) = 35,60, P < 0.001$), dont le groupe saline-CMS présentant plus d'immobilité que les deux autres groupes ($P < 0,001$). A noter également une différence significative entre les trois groupes en terme de quantité d'eau consommée ($F(2,28) = 37,15, P < 0,001$) avec une consommation d'eau du groupe salin-CMS > groupe témoin > groupe CMS-IFX ($P < 0.001$) et en terme de préférence au saccharose dans le test STP ($F(2,28) = 30,22, P < 0,001$) avec une préférence au saccharose du groupe salin-CMS < groupe témoin < groupe CMS-IFX ($P < 0.01$).

Cette étude conclut que l'infliximab exerce une diminution sur le taux de TNF-Alpha induisant un changement dans les réponses au stress ainsi qu'une modulation des comportements dépressifs et anxiogènes chez les rats.

Etude 2 (E2) : le lien entre un modèle de stress léger chronique imprévisible pour la dépression et l'inflammation vasculaire ? (*The Link Between Unpredictable Chronic Mild Stress Model for Depression and Vascular Inflammation ?*)

Cette étude turque publiée en 2014 dans le journal *Inflammation* a pour but d'évaluer les effets de l'infliximab sur la pression artérielle systémique, l'immuno réactivité de l'oxyde nitrique synthase endothélial (eNOS) et la réactivité vasculaire endothélium-dépendante afin d'établir un lien concret entre le modèle de stress léger chronique imprévisible (UCMS) pour la dépression et l'inflammation vasculaire. Menée par Tuğçe Demirtaş, cette étude comparative a nécessité 24 rats mâles adultes de 300-400g, répartis en trois groupes : un groupe contrôle, un groupe UCMS et un groupe UCMS-IFX. L'infliximab a été administré par voie intrapéritonéale une fois par

semaine durant 8 semaines. Les groupes UCMS ont été confrontés à différents facteurs de stress identiques mais répartis de manière aléatoire entre les deux groupes. Différentes données concernant la pression artérielle, la relaxation et la contractibilité des fibres aortiques thoraciques des rats et l'immuno-réactivité de l'eNOS ont été mesurées afin d'appuyer et de justifier le lien entre l'UCMS et l'inflammation vasculaire. Cette étude ne comprend aucun perdu de vue ou d'abandon. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Les auteurs ont utilisé l'analyse de variance (ANOVA), le test post hoc de Tukey–Kramer, le test Kruskal-Wallis et $P < 0,05$ comme statistiquement significatif. Les résultats attestent d'une diminution de la relaxation dépendante de l'endothélium (en réponse au carbachol) du groupe UCMS par rapport au groupe témoin ($P < 0.05$) ; or, il n'y a aucune différence entre le groupe témoin et le groupe UCMS-IFX. Les valeurs E_{max} et pD_2 étaient plus faibles dans le groupe UCMS versus le groupe UCMS-IFX ($P < 0.05$). A noter également une diminution de l'immuno-positivité dans le groupe UCMS par rapport au groupe témoin ($P < 0.01$) ainsi qu'une immuno-réactivité d'eNOS du groupe UCMS-IFX similaire au groupe témoin.

L'inflximab a un effet vasculaire protecteur car il permet de supprimer les altérations des relaxations dépendantes de l'endothélium, la diminution des biomarqueurs inflammatoires, l'augmentation et la disponibilité de l'oxyde nitrique ainsi qu'une corrélation entre le taux de TNF-Alpha et l'IL-1 Bêta et le taux de sévérité de l'anhédonie. Par conséquent, l'inflximab administré pendant 8 semaines permet de prévenir des anomalies endothéliales induites par l'UCMS.

Etude 3 (E3) : expression de l'oxyde nitrique synthase (NOS) constitutive du pénis chez des rats exposés à un stress léger chronique imprévisible : rôle de l'inflammation (*Penile constitutive nitric oxide synthase expression in rats exposed to unpredictable chronic mild stress: role of inflammation*)

Cet essai clinique réalisé par TD Şahin et al. en Turquie (Kocaeli) est publié en 2016 dans l'*International Journal of Impotence Research*. Elle a pour but d'étudier les effets de l'inflximab sur l'expression d'eNOS et nNOS des corps caverneux du pénis, chez des rats exposés à un stress chronique léger selon la méthode UCMS, afin d'évaluer les impacts et les mécanismes d'action d'une dépression sur le développement des dysfonctions érectiles. L'exécution de cette étude a duré 8 semaines et mobilisé 24

rats mâles de 300/400g répartis au hasard en 3 groupes : un groupe témoin, un groupe UCMS et un groupe UCMS-IFX. Les injections ont été faites par voie intrapéritonéale. A la suite des 8 semaines, l'analyse immunohistochimique des échantillons de spécimens tissulaires caverneux a permis d'évaluer l'activité peroxydase de l'eNOS et l'nNOS. Cette étude ne compte pas de perdu de vue. Les auteurs ont utilisé le test de Kruskal-Wallis pour les scores d'immuno-réactivité et $P < 0,05$ statistiquement significatif. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM et démontrent que les taux d'expression de l'eNOS et l'nNOS sont diminués dans le groupe UCMS par rapport au groupe témoin ($P < 0.01$) et augmentés dans le groupe UCMS-IFX par rapport au groupe UCMS ($P < 0.05$). De ce fait, le développement des dysfonctions érectiles associées à une dépression sont sous forte influence du TNF-Alpha.

Etude 4 (E4) : l'infliximab améliore le comportement de dépression en inhibant l'activation de la voie IDO-HAAO médiée par le facteur de nécrose tumorale Alpha dans un modèle de rat (*Infliximab ameliorating depression-like behavior through inhibiting the activation of the IDO-HAAO pathway mediated by tumor necrosis factor- α in a rat model.*)

Cette étude comparative, exécutée en Chine et publiée dans le journal *Neuroreport* en 2016, est menée par Xiao-Yan Fu et al. Elle tend à démontrer l'amélioration des comportements dépressifs par l'inactivation provoquée par l'infliximab, de la voie IDO-HAAO chez les rats exposés à un stress léger chronique. Cet essai comparatif a réquisitionné 40 rats mâles de 8 semaines de race sprague Dawley, divisés aléatoirement en 4 groupes : un groupe témoin, un groupe témoin-IFX, un groupe CUS et un groupe CUS-IFX. Le protocole CUS a duré 28 jours et l'ordre des facteurs de stress a été attribué au hasard. Pendant ces 4 semaines, l'infliximab et le placebo (sérum physiologique) ont été administrés par voie intrapéritonéale, une fois par semaine. Afin d'évaluer l'efficacité antidépressive de l'inactivation de la voie IDO-HAAO médié par le TNF-Alpha, de nombreux tests ont été réalisés tels que le test de nage forcée, le test en plein champ, le test du PCR en temps réel et le test Western blot. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Les auteurs ont utilisé le test de variance unidirectionnelle de la variance, les tests post hoc de Tukey et un $P < 0.05$

statistiquement significatif. Les résultats obtenus démontrent une différence significative entre les groupes CUS et CUS-IFX.

- au niveau du TNF-Alpha : augmentation de l'expression du TNF-Alpha dans le groupe CUS (ARNm du cortex ($P < 0,001$), protéine du cortex ($P < 0,01$) et ARNm de l'hippocampe ($P < 0,001$)) ainsi qu'une diminution dans le groupe CUS-IFX (ARNm du cortex ($P < 0,001$), protéine du cortex ($P < 0,05$) et ARNm de l'hippocampe ($P < 0,001$)),
- au niveau de l'IDO : augmentation de l'expression de l'IDO dans le groupe CUS (ARNm du cortex ($P < 0,001$), protéine du cortex ($P < 0,05$) et ARNm de l'hippocampe ($P < 0,01$)) ainsi qu'une inhibition de ces modifications par l'inflximab (ARNm du cortex ($P < 0,001$), protéine du cortex ($P < 0,05$), ARNm de l'hippocampe ($P < 0,01$) et protéine de l'hippocampe ($P < 0,05$)),
- au niveau HAAO : augmentation de l'expression de l'HAAO dans le groupe CUS (ARNm du cortex ($P < 0,01$), protéine du cortex ($P < 0,05$) et ARNm de l'hippocampe ($P < 0,01$)) ainsi qu'une inhibition de ces modifications dans le groupe CUS-IFX (ARNm du cortex ($P < 0,05$), protéine du cortex ($P < 0,01$) et ARNm de l'hippocampe ($P < 0,01$)).

Ainsi, l'étude démontre que le traitement par inflximab a un effet antidépresseur chez les rats dépressifs et un impact dans l'activation de la voie IDO-HAAO.

- Analyses méthodologique des articles

Ce sous-groupe d'études comporte 4 études qu'on nommera E1, E2, E3 et E4. Trois de ces études ont été réalisées en Turquie : E1, E2 et E3 et une en Chine : E4. Elles ont été publiées respectivement en 2012 (E1), 2014 (E2) et 2016 (E3 et E4) soit moins de 5 ans d'ancienneté. Ces quatre études ont pour objectif commun d'évaluer les effets de l'inflximab sur l'organisme du rat avec, pour chaque article, un sujet différent :

- E1 évalue les effets anti-dépresseurs et anxiolytiques de l'inflximab chez le rat sous stress léger chronique,
- E2 évalue les effets de l'inflximab sur la pression artérielle systémique - l'immuno- réactivité de l'oxyde nitrique synthase endothélial (eNOS) et la

réactivité vasculaire endothélium-dépendante et ce, afin d'établir un lien concret entre le modèle de stress léger chronique imprévisible pour la dépression et l'inflammation vasculaire,

- E3 étudie les effets de l'infliximab sur l'expression d'eNOS et nNOS des corps caverneux du pénis, chez des rats exposés à un stress chronique léger et ce, afin d'évaluer les impacts et les mécanismes d'action d'une dépression sur le développement des dysfonctions érectiles,
- E4 démontre l'amélioration des comportements dépressifs par l'inactivation, provoquée par l'infliximab, de la voieIDO-HAAO chez les rats.

E2 et E4 ont été soutenus financièrement l'une par un donateur du Fonds de recherche de l'université de Kocaeli (Turquie) et l'autre par le programme de recherche en sciences et technologie de la Commission de l'éducation municipale de Chongqing & de la fondation nationale des sciences naturelles de Chine. Il est mentionné pour E4 qu'aucun conflit d'intérêts n'est à déclarer. Il n'y a eu aucun soutien financier pour E3. Néanmoins, concernant E1, aucune donnée relative au financement n'est retrouvée. Cette absence de donnée laisse suggérer un conflit d'intérêts. On remarque également que les trois études turques ont été fournies en infliximab par Wyeth Münster et l'étude chinoise par Cilag AG Compagny Suisse (filiale de Johnson et Johnson), deux grands groupes pharmaceutiques américains.

Ces études sont toutes des essais comparatifs expérimentaux réalisés sur des rats sur une durée de 8 semaines, hormis pour E4 sur 4 semaines. On y retrouve 24 rats pour les études E2 et E3 et 40 rats pour l'étude E4 (aucun renseignement pour E1). Les 4 études ont choisi tous des rats mâles avec des âge et race différents (les rats utilisés dans E1, E2 et E3 étaient des rats adultes de race Wistar Albinos de 300-400g , ceux utilisés dans E4 sont des rats de 8 semaines et de race Sprague Dawley). Aucun critère d'exclusion n'a été exprimé pour ces études.

On peut considérer que les études E2 et E3 sont des essais simples aveugles car les rats sont naïfs aux expériences effectuées ainsi que l'examineur des analyses histologiques. Or, les autres examinateurs ne l'étaient pas. De plus, l'examineur qui s'occupait des enregistrements du test de la nage forcée était également aveugle dans l'étude E1 ; nous n'avons cependant aucune indication sur la naïveté des rats, ce qui ne nous permet pas de déterminer un quelconque essai à l'aveugle. Idem pour E4.

D'un point de vue éthique, chaque étude a été approuvée par le comité d'éthique de recherche animale de l'université de Kocaeli ou par le comité d'éthique de l'université médicale de Chongqing.

L'attribution des groupes de rats a été réalisée de manière aléatoire pour E3 et E4 à contrario de E1 et E2. Nous identifions, pour les études E1, E2 et E3, trois groupes différents dont un groupe témoin sans stress avec injection de placebo (sérum physiologique), un groupe exposé à un modèle de stress doux chronique (UCMS/CMS) avec injection de placebo (sérum physiologique) et un groupe exposé à un stress doux chronique (UCMS/CMS) avec injection d'Infliximab. Pour E4, nous identifions quatre groupes dont un groupe témoin sans stress avec injection de placebo, un groupe témoin sans stress avec injection d'infliximab, un groupe exposé à un modèle de stress chronique imprévisible (CUS) avec injection de placebo et un groupe exposé à un modèle de stress chronique imprévisible (CUS) avec injection d'infliximab.

Chaque étude présente des critères de jugements respectifs qui sont reproductibles, fiables et objectivables :

- pour E1 : l'activité locomotive, les tests FST, STP et EPM.
- pour E2 : la pression artérielle, la relaxation, la contractibilité des fibres aortiques thoraciques des rats et l'immuno- réactivité de l'eNOS.
- pour E3 : l'activité peroxydase de l'eNOS et l'nNOS
- pour E4 : le test FST, OFT et les taux d'ARNm et ses protéines du TNF-Alpha, D'IDO et d'HAAO

E2 et E3 ne comptent pas de perdu de vue, E1 en compte 2 liés aux défauts d'enregistrement des données et E4 n'en fait pas mention.

Suite aux informations précédentes, E1 présente un biais de sélection par le manque d'information sur le nombre de rats participant à l'étude et l'oubli de randomisation des groupes et un biais d'évaluation car seul l'examineur du test de nage forcée était aveugle à l'expérience. Par ailleurs, nous ne savons pas si les rats étaient naïfs aux test compte tenu de leur âge. A noter deux perdus de vue, pris en compte durant l'analyse des résultats, ne nécessitant pas l'ajout d'un biais d'analyse. Ainsi, E1 est de niveau

HAS 4 et EBM 2 car considéré comme une étude comparative expérimentale non randomisée présentant certains biais importants. Le biais rencontré dans E2 est un biais de sélection car cette dernière n'est également pas randomisée et le nombre de sujet est légèrement faible. Cependant, l'étude étant bien menée, E2 est de niveau HAS 2 et EBM 2. Quant à E3, seul le nombre de sujets peut porter défaut. Toutefois, cette étude étant contrôlée, randomisée, simple aveugle, approuvée par le comité éthique et bien réalisée, elle est donc de niveau HAS 1 et EBM 1. Enfin, pour E4, à noter un biais d'exécution lié à la durée de l'essai (4 semaines) ce qui ne nous permet pas de prendre assez de recul ainsi qu'un manque d'information sur la naïveté des rats (compte tenu de l'âge, nous pouvons suggérer qu'ils le sont) et un biais d'analyse lié à l'absence d'information sur l'existence ou non de perdu de vue. Elle est de niveau HAS 2 et EBM 2.

B. Etudes sur les humains

- Présentation des articles

Etude 5 (E5) : un essai contrôlé randomisé de l'antagoniste du facteur de nécrose tumorale-Alpha : l'infliximab, pour la dépression résistante au traitement : le rôle des biomarqueurs inflammatoires de base (*A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factoralpha Antagonist Infliximab in Treatment Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers.*)

Cette étude américaine menée par Raison CL et al. à Atlanta est un essai clinique publié en 2013 dans la revue médicale JAMA Psychiatry.

Cette étude a pour objectif, dans un premier temps, de déterminer si l'action des inhibiteurs TNF-alpha (Infliximab) réduit les symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression résistante aux traitements actuels de la dépression ; puis de déterminer si l'augmentation de biomarqueurs inflammatoires plasmatiques, tels que la protéine C-réactive à haute sensibilité, le TNF-alpha et ses récepteurs solubles, prédise une réponse au traitement.

Cet essai clinique de nature exploratoire compte 60 patients. Ce sont des hommes et des femmes âgés de 25 et 60 ans présentant une résistance modérée aux anti-dépresseurs (Score ≥ 2 selon la méthode de staging du Massachusetts General Hospital : MGH-S) ainsi qu'une sévérité modérée de la dépression (Score ≥ 14 selon

l'inventaire rapide de la symptomatologie dépressive : QIDS). Les patients présentant tout trouble auto-immun, des antécédents de Tuberculose, un risque d'exposition élevé à la tuberculose, une hépatite B ou C, le VIH, une infection fongique, des antécédents d'infection virale ou bactérienne récurrente, des antécédents de cancer excepté le carcinome basocellulaire sans récurrence, une maladie instable, une histoire de Schizophrénie, une toxicomanie ou une dépendance au cours des 6 derniers mois, un risque de suicide élevé, étaient exclus de cette étude.

L'étude a duré 12 semaines. Les participants ont été assignés à un groupe selon deux stratifications : le sexe et sur la base d'une CRP hs ≥ 2 mg/L. A partir d'une liste de randomisation générée par ordinateur, les sujets ont reçu 3 perfusions d'infliximab ou de placebo au début, à la 2^{ème} et 6^{ème} semaine de l'essai. L'administration d'infliximab (5mg/Kg) ou du placebo a été réalisée par perfusion intraveineuse durant 120 minutes par des personnes indépendantes à cet essai. Durant cette étude, les scores HAM-D-17 ainsi que les taux de hs-CRP et TNF-Alpha et ses récepteurs solubles ont été mesurés.

Le nombre total de patients en fin d'essai est de 54 sur 60, dont 25 pour le groupe infliximab (3 abandons en raison de conflits d'ordonnance et 2 perdus de vue) et 29 pour le groupe placebo (1 abandon).

Globalement, les résultats ne démontrent aucune différence statistique entre l'infliximab et le placebo. Néanmoins, l'effet significatif du temps avec des scores HAM-D-17 décroissants, entre le début et la fin de l'essai, conclut que lorsque le seuil hs-CRP > 5 mg/L, les patients traités par infliximab ont montré une plus grande diminution des scores HAM-D-17 ; et lorsque hs-CRP < 5 mg/L, le placebo était supérieur à l'infliximab. Le traitement par infliximab a eu un effet significatif ($t = 2,25$, $df = 57$, $P = 0,03$), mais aucun effet du temps ($t = 0,10$, $df = 433$, $P = 0,92$). L'infliximab démontre une réduction significative du taux hs-CRP par rapport au placebo ($P < 0.05$) ainsi que la présence plus élevée des trois marqueurs TNF chez les répondants à l'infliximab par rapport aux non répondants de l'infliximab ($P < 0.05$). Parmi les effets indésirables significatifs statistiquement, à noter une estérase leucocytaire ($P < 0.05$).

Etude 6 (E6) : l'inhibition du facteur de nécrose tumorale améliore la continuité du sommeil chez les patients présentant une dépression résistant au traitement et une forte inflammation (*Inhibition of Tumor Necrosis Factor Improves Sleep Continuity in Patients with Treatment Resistant Depression and High Inflammation*)

Cette étude réalisée par Weinberger et al. aux États-Unis a été publiée en 2015 dans le journal *Brain, Behavior, and Immunity*.

Cet essai clinique randomisé et contrôlé cherche à démontrer l'amélioration des paramètres du sommeil par le blocage des TNF-Alpha, via l'Infliximab chez les patients atteints de dépression résistante aux traitements et dont l'hs-CRP > 5 mg/L et ce afin d'établir un lien causal ou consécutif des altérations du sommeil avec la présence d'inflammation dans la dépression.

Cette étude compte 60 patients de sexe et d'âge différents diagnostiqués dépressifs selon le DSM-IV, d'une sévérité modérée ≥ 20 d'après HAM-D et résistante modérément aux antidépresseurs. Toute personne ayant un trouble auto-immun, des antécédents de tuberculose ou des forts risques d'exposition à la tuberculose, une hépatite B ou C, le VIH, une infection fongique active, une infection virale ou bactérienne récurrente, des antécédents de cancer hors cancer basocellulaire ou squameux de la peau sans récurrence, une maladie instable, une histoire de la schizophrénie, des symptômes psychotiques, une toxicomanie, une dépendance au cours des 6 derniers mois, un risque suicidaire élevé, une altération cognitive, une apnée de sommeil plus que modérée d'après un indice d'apnée-hypopnée supérieur à 30 et un trouble périodique des mouvements des membres (PLMD) d'après un indice PLM supérieur à 50, a été exclue.

Au cours des 8 semaines d'essai, les patients ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes : un groupe placebo et un groupe infliximab, selon deux stratifications le sexe et sur la base d'une hs-CRP ≥ 2 mg/L. Ils ont reçu 3 injections d'infliximab au début, au cours de la 2^{ème} et 6^{ème} semaine. L'administration d'infliximab a été injectée par des pharmaciens indépendants dans des perfusions durant 120 minutes. Les dosages ont été établis à 5mg/L.

L'évaluation des scores HAM-D, du sommeil et des taux du TNF-Alpha et ses récepteurs solubles (sTNFR1 et sTNFR2) ont eu lieu les 4 premières semaines puis

toutes les deux semaines jusqu'à la fin pour le score HAM-D, au début et deux semaines après la dernière injection d'infliximab (8^{ème} semaine) pour les tests de polysomnographie.

A noter que cette étude comprend 24 perdus de vue, les données n'étant pas complètes. Ils n'ont pas été comptés dans les résultats, soit un échantillon de 36 patients.

Les résultats montrent que la période de sommeil était significativement plus élevée chez les patients présentant une inflammation (487,9 SD 50,7 vs 444,1 SD 67,3 respectivement, $t = -2,09$, $P = 0.045$). Chez les patients traités par infliximab, à noter une diminution significative du WASO entre le début et la 8^{ème} semaine avec une CRP élevée ($P < 0.05$). De plus, le niveau WASO était plus faible chez les personnes traitées par infliximab avec une CRP élevée versus une CRP faible ($P < 0.05$). Une augmentation de l'efficacité du sommeil est observée chez les patients recevant l'infliximab et dont la CRP est élevée. De plus, une diminution de sTNFR1 était prédictive d'une amélioration de l'efficacité du sommeil (Bêta = -0.546, $df = 1,17$, $P = 0.016$) dans le groupe recevant un traitement d'infliximab et dont la CRP est élevée.

Cette étude nous démontre que l'inhibiteur du TNF-Alpha améliore le sommeil indépendamment des autres symptômes dépressifs lors d'une dépression résistante et d'une inflammation élevée.

Etude 7 (E7) : les signatures de transcription liées au métabolisme du glucose et des lipides prédisent une réponse au traitement contre l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale : infliximab chez les patients présentant une dépression résistante au traitement (*Transcriptional Signatures Related to Glucose and Lipid Metabolism Predict Treatment Response to the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab in Patients with Treatment Resistant Depression*)

Cette étude américaine est un essai clinique contrôlé et randomisé, publié en 2013 dans le journal Brain, Behavior, and Immunity. Elle a été menée par Mehta et al à Atlanta. Elle a pour objectif d'explorer les prédicteurs et les cibles de réponses à l'infliximab dans la dépression. Pour cela, l'expression différentielle des gènes présents dans les cellules mononucléaires du sang périphérique a été analysée en fonction de la réponse au traitement par infliximab chez des patients atteints de dépression résistante au

traitement classique. Cette étude a mobilisé au départ 60 patients répartis au hasard en deux groupes : un groupe placebo et un groupe infliximab selon deux stratifications (le sexe et sur une base de CRP > 2mg/L). Les patients sont des hommes ou des femmes âgés de 25 et 60 ans suivant un traitement antidépresseur régulièrement. Leur CRP est supérieure ou égale à 2mg/L et leur dépression modérée et résistante aux antidépresseurs. Les patients présentant tout trouble auto-immun, des antécédents de Tuberculose, un risque d'exposition élevé à la tuberculose, une hépatite B ou C, le VIH, une infection fongique active, des antécédents d'infections virales ou bactériennes récurrentes, des antécédents de cancer excepté le carcinome basocellulaire sans récurrence, une maladie instable, une histoire de Schizophrénie, une toxicomanie ou une dépendance au cours des 6 derniers mois, un risque de suicide élevé, étaient exclus de cette étude. Tous les patients ont signé un consentement éclairé.

Au cours de ces 12 semaines d'essai, les patients ont reçu 3 injections infliximab ou de placebo au début, à la 2^{ème} et 6^{ème} semaine dans un cathéter dont la dose d'infliximab était de 5mg/L. Tout le personnel de l'étude était aveugle à l'assignation des groupes. Le sang pour l'analyse génique a été collecté 6 heures après la première perfusion, 24 heures après la première infusion et juste avant la 2^{ème} perfusion. De plus, l'évaluation HAM-D a été prise régulièrement.

Sur 60 patients, seulement 53 patients avaient des profils d'expression génique complets : 24 dans le groupe infliximab et 29 dans le groupe placebo. Dans chacun de ces groupes, à noter 12 répondants et 12 non répondants au traitement d'infliximab ainsi que 15 répondants et 14 non répondants pour le placebo. Un sujet répondant au traitement devait avoir une réduction de 50% des symptômes dépressifs tout au long de l'étude.

A la suite de ces analyses, les résultats obtenus nous indiquent que les transcriptions du TNF étaient plus élevées au départ chez les répondants à l'infliximab que chez les non répondeurs ($P < 0.05$) et que les 148 transcrits identifiés comme prédictors de la réponse inflammatoire ont dévoilé que certains gènes représentés dans les voies de la glycolyse et la gluconéogenèse (PGAM4/ENO2), l'apoptose par la signalisation liée au TNF (TNFSF12/TWEAK), la régulation différentielle des gènes liées au transport du cholestérol (STARD3NL) et le réseau de facteurs de transcription HNF4-Alpha,

ont été régulés de manière significative chez les répondants versus les non répondants, lors de la première perfusion initiale d'infliximab ($P < 0.05$). Ainsi, les prédicteurs identifiés dans cette étude associés au transport de gluconéogenèse et de cholestérol prédisaient la réponse antidépressive de l'infliximab. Un patient présentant une dépression résistante aux antidépresseurs associée à des troubles métaboliques pourrait donc bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire tel que l'infliximab.

Etude 8 (E8) : l'infliximab, antagoniste du TNF-Alpha, dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées Résultats d'un essai pré-terminé, randomisé et contrôlé par placebo (*TNF-> Antagonist Infliximab in the Treatment of Depression in Older Adults Results of a Prematurely Ended, Randomized, Placebo-Controlled Trial.*)

Cette étude hollandaise, publiée en 2010 dans le Journal of Clinical Psychopharmacology, est menée par Maas et al. Elle tend à évaluer l'efficacité de l'infliximab sur le TNF-Alpha dans les troubles dépressifs tardifs. Cette étude est menée sur des cas cliniques qui regroupent des patients âgés de 60 et plus, de sexe différent et ayant un trouble dépressif tardif. Toute présence de trouble psychotique, trouble bipolaire, de risque suicidaire élevé, de maladie infectieuse active telle que la tuberculose, insuffisance cardiaque, un récent traitement ou une allergie à l'infliximab ou encore un score MMSE (*Annexe E*) inférieur à 22, est considéré comme critère d'exclusion. La sélection des patients fut chaotique en raison de la difficulté de traiter avec des personnes âgées dépressives. Aussi, l'étude compte au total 10 patients avec consentement éclairé. Au cours des 8 semaines d'étude, 3 de ces patients ont reçu un traitement d'infliximab de manière ouverte (aucune notion d'aveugle) et 2 ont reçu l'infliximab de manière randomisée. L'administration de l'infliximab ou du placebo était unique et dosée à 3mg/L pour l'infliximab et s'est effectuée par intraveineuse ou perfusion. La sévérité des symptômes dépressifs a été évaluée à l'aide du score MADRS (*Annexe C*) au début et à la fin de la 8^{ème} semaine. Les résultats sont sous forme de tableaux et ne comprennent que les 5 patients ayant reçu l'infliximab. Ces résultats démontrent que les symptômes dépressifs avaient complètement disparu durant 16 semaines chez un patient atteint de psoriasis recevant le traitement d'infliximab de manière ouverte ; une réduction de 40% des symptômes dépressifs (aucun ressenti) chez un patient randomisé recevant l'infliximab ; aucun effet de

l'infliximab sur les symptômes dépressifs chez les 3 derniers patients recevant un traitement d'infliximab. Il est à noter que la prise d'antidépresseurs était régulière, non contrôlée ni interdite. Le comité de sécurité a déclaré qu'il ne pouvait y avoir une relation plausible de l'amélioration des symptômes dépressifs avec un traitement d'infliximab en raison d'un manque de preuve hématologique.

Etude 9 (E9) : activité antidépressive du traitement anti-cytokine : revue systématique et méta-analyse des essais cliniques de pathologies inflammatoires chroniques (*Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions*)

Cette méta-analyse, réalisée par Kappelmann et al. en Angleterre, a été publiée en 2016 dans le journal *Molecular Psychiatry*. Son but est d'analyser le rôle potentiel des cytokines dans la pathogenèse et le traitement de la dépression en résolvant certaines interrogations telles que la relation entre les effets antidépresseurs d'un traitement anti-cytokine et l'amélioration de la maladie physique, le blocage des symptômes dépressifs par les voies cytokines inflammatoires spécifiques, la liaison entre l'effet antidépresseur d'un traitement anti-cytokine et la sévérité initiale des symptômes dépressifs ou encore si l'âge ou sexe viennent influencer l'effet antidépresseur d'un traitement anti-cytokine. Ainsi, déterminer si les cytokines inflammatoires jouent un rôle causal dans la dépression et un modulateur de cytokine serait un choix utile et judicieux comme traitement.

Pour cela, les auteurs ont choisi 20 études, trouvées sur des moteurs de recherches tels que PubMed, EMBASE, PsycINFO et Cochrane. Afin d'être sélectionnées, les études devaient être des essais cliniques (néanmoins le choix d'autres types d'études permettait d'avoir un champ d'analyse plus large) dont le sujet était les modulateurs de cytokine et les résultats la dépression ou ses symptômes. Les études devaient également impliquer des sujets humains, être rédigées en anglais et datées jusqu'au 5 avril 2016. L'extraction des données s'est principalement réalisée par la collecte d'informations directement auprès des auteurs ou via des logiciels comme CONSORT pour les essais cliniques randomisés et contrôlés. De plus, la différence moyenne standardisée (SMD), l'hétérogénéité (la statique d'hétérogénéité de Cochrane Q et la statistique I2) et les biais de publications (Inspection visuelle des diagrammes en

entonnoir, le test d' Egger et la méthode Trim et Fill) ont été recherchés « entre » et « dans » les études. De plus, les études ont été pondérées selon la méthode de variance inverse afin que les études dont les échantillons sont élevés aient plus de poids. Au final, 7 essais randomisés & contrôlés et double aveugles (ERC) basés sur un traitement anti-cytokine versus un placebo ont été sélectionnés ainsi que 3 essais randomisés et contrôlés basés sur un traitement adjuvant associé à un traitement anti-cytokine plus 10 autres études non randomisées et contrôlées.

Tout d'abord, l'analyse des 7 ERC a montré une amélioration significative des symptômes dépressifs à la suite d'un traitement anti-cytokine (SMD = 0.40, $P = 0.001$, $I^2 = 73\%$). 5 d'entre eux ont présenté un effet antidépresseur significatif des traitements anti-cytokines (SMD = 0.33, $P = 0.02$, $I^2 = 75\%$). Concernant les 3 ERC, seulement 2 procuraient des données suffisantes. Ces deux études démontraient un léger effet de l'étanercept sur les symptômes dépressifs malgré l'absence d'une preuve d'hétérogénéité entre ces deux études ($P = 0.158$, $I^2 = 49\%$). Concernant les 10 autres études, seules 8 ont pu être fructueuses et établir une amélioration des symptômes dépressifs suite à un traitement anti-cytokine (SMD = 0.51, $P = 0.001$, $I^2 = 73\%$). Par ailleurs, il n'est trouvé ni preuve d'association à l'amélioration physique de la maladie avec l'âge, le sexe ou la durée de l'étude ni d'aucun biais de publication. Néanmoins, il établit une association de l'effet antidépresseur d'un traitement anti-cytokine et la sévérité initiale des symptômes dépressifs ($P = 0.018$).

Cette étude suggère fortement que les cytokines peuvent jouer un rôle dans la dépression et qu'un traitement anti-cytokine semble être efficace, notamment dans le cas où la dépression est résistante aux antidépresseurs et qu'une inflammation y est accrue.

Etude 10 (E10) : maladie de Crohn, fatigue et infliximab : les cytokines jouent-elles un rôle dans la pathogenèse de la fatigue ? (*Crohn's disease, fatigue, and infliximab : Is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue ?*)

Cette étude, réalisée par Minderhoud et al. publiée dans le journal World Journal Gastroenterology en 2007, est hollandaise. L'objet de cette étude porte sur le rôle des cytokines dans la pathogenèse de la fatigue chez une personne atteinte de maladie de Crohn (MC) via un traitement d'inhibiteur du TNF-Alpha : l'infliximab. Cette étude

est une étude pilote dont le sujet est son propre témoin. Elle mobilise 14 patients diagnostiqués souffrant d'une maladie de Crohn selon des preuves cliniques, radiologiques, histologiques et via des endoscopies. De plus, les patients ne devaient pas avoir été traités par infliximab 3mois avant l'essai. Tout patient présentant une comorbidité élevée telle qu'une insuffisance rénale, une maladie auto-immune, l'existence d'une malignité ou une iléostomie avec déplétion sodique était exclu. Parmi ces 14 patients, 5 d'entre eux présentaient une maladie fistulisante en plus de la maladie de Crohn (MCF) et 4 d'entre eux (1 patient MC et 3 patients MCF) ont subi une stomie (3 iléostomies et 1 colostomie). Les 14 patients ont signé un consentement éclairé. Aucun perdu de vue n'est à signaler dans cette étude.

Cet essai clinique a duré 4 semaines avec une période de 2 semaines de placebo suivi d'une période de 2 semaines d'infliximab. Le placebo était une solution saline, injectée au début de l'essai. L'infliximab a été injecté à 2 semaine, la dose étant de 5mg/Kg. Les doses des autres médicaments utilisés étaient stables tout au long de l'essai.

Toutes les semaines, la fatigue a été évaluée à l'aide de l'Inventaire de la Fatigue Multidimensionnelle : MFI (*Annexe G*). Puis, toutes les deux semaines, l'état dépressif a été quantifié via l'échelle de dépression du Center for Epidemiological Studies : CES-D (*Annexe H*) et les échantillons sanguins ont été prélevés. Quant à la qualité de vie, cette dernière a été mesurée par le Questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (IBDQ). Puis, l'activité de la maladie a été déterminée par l'indice d'activité de la maladie de Crohn : CDAI (*Annexe F*) et pour les maladies fistulisantes par l'indice d'activité de la maladie de Crohn périanales (PCDAI).

A travers les résultats obtenus, le score de la fatigue général moyen était - au départ - de 15,8 ($\pm 1,00$) dont 86% des patients fatigués. Pendant la phase de placebo, le score a diminué entre le 3^{ème}/7^{ème} jour pour un score de 3.5 ($\pm 1,1$) ($P < 0.01$) dont une diminution de 33% des patients fatigués. Or, au 14^{ème} jour, le score était revenu à sa valeur initiale. Pendant la phase d'infliximab, le score a également diminué passant à 3.8 ($\pm 1,4$) ($P < 0.05$) dont une diminution de 36% en plus des patients fatigués et qui a persisté jusqu'à la fin de l'étude, soit au 28^{ème} jour. Au total 21% de patients fatigués à la fin de l'essai. Concernant la qualité de vie des patients, le score était de 138 (± 9.4) au début et 179.4 (± 6.7) ($P < 0.005$) à la fin. A noter une amélioration de la qualité de vie. Quant aux résultats de la dépression, durant la phase placebo le score

de départ était de 20.4 (\pm 9.4) en légère diminution à 17 (\pm 2.9) à Jour 14 (J14). Néanmoins, cette diminution n'est pas significative. Durant la phase d'infliximab le score de départ à J14 était de 17 (\pm 2.9), en diminution à 11.3 (\pm 2.2) ($P < 0.01$). Puis, les scores CDAI au départ étaient de 222,3 (\pm 25.7). Après les perfusions de placebo et d'infliximab, à noter 20% de répondeurs cliniquement à la perfusion de placebo et 50% de répondeurs cliniquement à la perfusion d'infliximab (J7 : 40 (\pm 10.6) ($P < 0.01$), J14 : 65 (\pm 27.1) ($P < 0.05$), J21 : 72 (\pm 28.9) ($P < 0.05$)). Les taux IL-8 n'ont pas été modifiés pendant la phase du placebo (départ : 37.1 \pm 6.4, J14 : 37.3 \pm 6.5.). Or, les taux ont diminué durant la phase d'infliximab (J14 : 37.3 (\pm 6.5), J14 : 27.4 (\pm 5.2), J28 : 26.6 (\pm 3.8)). Puis au niveau de la CRP, aucune modification du taux n'a été révélée au cours de la phase placebo (départ : 21.4 (\pm 6.2), J14 : 21.9 (\pm 6.3)). Néanmoins, au cours de la phase d'infliximab, une diminution de ce taux est observée (départ : 21.9 (\pm 6.3), J14 : 9.1 (\pm 1.4), J28 : 8.7 (\pm 0.8) ($P < 0.05$)). Aucun résultat significatif concernant les taux IL-6, de TNF-Alpha, l'hémoglobine et les scores PCDAI n'est avéré. De ce fait, l'étude conclut que l'infliximab peut interférer avec la pathogenèse de la fatigue chez des patients atteints de la maladie de Crohn.

Etude 11 (E11) : l'incidence de la grande dépression sur le court et long terme sur les résultats issus de la maladie de Crohn, suite à un traitement par infliximab

(The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab)

Cette étude de cohorte belge est menée par P.Persoons et al. et publiée dans le journal Aliment pharmacol ther en 2005. Elle a pour objectif d'évaluer la relation entre un trouble dépressif majeur et les résultats du traitement d'infliximab sur la maladie de Crohn luminale.

Cette étude de 10 mois comporte 100 patients diagnostiqués positifs à la maladie de Crohn active ou une maladie luminale réfractaire active. Les patients âgés de moins de 18 ans ou ayant un syndrome de l'intestin court ou encore des antécédents chirurgicaux de stomies qui ont déjà contribué à une étude, ne pouvaient pas y participer. 16 d'entre eux n'avaient jamais reçu d'infliximab versus 84.

Tout d'abord, les patients ont été examinés par des médecins aveugles à l'étude, afin de déterminer l'activité clinique de la maladie. Il a été arrêté qu'une seule dose

d'infliximab serait administrée par voie intraveineuse. Les patients ont ensuite rempli les questionnaires portant sur l'activité clinique (CDAI), la dépression (PHQ-9), l'anxiété (HADS), le sommeil, l'alexithymie (TAS-20) ainsi qu'un prélèvement sanguin réalisé pour mesurer la CRP, au début (avant la perfusion d'infliximab) et à la 4^{ème} semaine de l'essai. Puis pendant 9 mois, les patients ont été suivis ou jusqu'à rechute et retraitement du patient. Les prédicteurs de rechute dans la maladie de Crohn sont le tabac, les AINS, les immunosuppresseurs, l'âge et l'emplacement de la maladie.

Ainsi, les résultats obtenus montrent 78% de réponse (soit chute du score CDAI ≥ 70) et 60% de rémission (soit un score CDAI < 150) avec un score de CDAI global amélioré (CDAI moyen de $261 (\pm 100)$ à $139 (\pm 96)$, $P < 0.001$). Les scores PHQ-9 ont indiqué au départ que 24% ayant un TDM présentaient un score de 16.8 ± 3.7 et que ceux sans TDM présentaient un score de 6.2 ± 3.2 ($P < 0.001$). A la 4^{ème} semaine, seuls 15 des 24 patients déprimés le sont restés, laissant ainsi une proportion de patients dépressifs plus faible, estimée à 16% versus 24% ($P = 0.021$). De plus, à noter une relation entre les scores de dépression et les scores de CDAI : chez les 75% des patients non déprimés, le score CDAI a diminué (score de base de 243 ± 91 à 126 ± 96 , $P < 0.001$) et chez les 15 patients considérés dépressifs aux deux évaluations, les scores de CDAI ont également diminué (319 ± 104 au départ à 223 ± 98 , $P < 0.001$) néanmoins supérieurs par rapport aux patients non déprimés. A noter également que, d'une part, 88% ont eu besoin d'un retraitement dû à une rechute de la maladie et, d'autre part, les patients ayant rechutés correspondaient à ceux dont les traitements ont été les plus nombreux au cours des années précédentes. Le nombre médian, avant rechute, est de 68 jours. Durant le 7^{ème} mois, un perdu de vue est à déclarer.

Les auteurs ont établi, dans un premier temps, qu'un trouble dépressif majeur était un facteur prédictif d'un échec de rémission après un traitement d'infliximab chez les patients atteints de maladie de Crohn active ; et dans un second temps, que la prise en charge sérieuse et active d'un trouble dépressif chez les patients atteints de maladie de Crohn était primordiale.

- Analyses méthodologique des articles

Ce second sous-groupe d'études comporte 7 études qu'on nommera E5, E6, E7, E8, E9, E10 et E11 (3 américaines, 2 hollandaises, 1 anglais et 1 belge). Elles traitent globalement toutes du retentissement du blocage du TNF-Alpha par l'infliximab sur les symptômes de la dépression chez les humains ; hormis pour E9 qui porte de manière plus générale sur le rôle des cytokines inflammatoires dans la dépression ainsi que pour E10 qui évalue le rôle des cytokines inflammatoires dans la pathogenèse de la fatigue chez des patients atteints de maladie de Crohn.

Le financement de ces études à été réalisé par les fonds de l'Institut National de la Santé Mentale et par Centocor Ortho Biotec Services LLC pour les études E5 et E7, par les fonds de recherche scientifique des Flandres en Belgique pour E11, par l'Institut National de la Santé Mentale et du Centre National pour l'Avancement des Sciences Translationnelles des National Institutes of Health pour E6 ainsi que par les fonds de Wellcome Trust et NIHR (Cambridge Biomedical Research Centre pour E9. Concernant E8, aucun conflit et financement n'a eu lieu. Par ailleurs, rien n'est mentionné sur un quelconque conflit ou financement pour E11.

Parmi ces 7 études, nous avons 3 essais comparatifs (E5, E7 et E6), une série de cas cliniques (E8), une cohorte (E11), une méta-analyses (E9) et une étude pilote dont le sujet est pris comme son témoin (E10). Nous commencerons à analyser les essais comparatifs puis la série de cas et la méta-analyses puis la cohorte et enfin l'étude pilote.

A propos des 3 essais comparatifs, leurs durées sont 8 semaines pour E6 et 12 semaines pour E5 et E7. Ces études ont mobilisé 60 patients chacun. Leurs critères d'exclusion étaient globalement similaires, assez complets et précis, notamment au niveau des risques infectieux secondaires de l'infliximab. Cependant, leurs critères d'inclusion différaient sur certains points. En effet, seuls les diagnostics de dépression, d'âge et de sexe étaient identiques. La résistance ou la non réponse aux antidépresseurs et la sévérité de la dépression divergeaient légèrement selon l'échelle de mesure choisie ; pour E7 la CRP devait être supérieure ou égale à 2mg/L.

A la fin des essais, chacun comptait des effectifs réduit par rapport aux 60 sujets de base : E5 recense 6 abandons (soit un effectif de 54 sujets), E6 et E7 comptent

respectivement 24 exclus et 3 exclus pour données incomplètes (soit 36 sujets pour E6 et 47 sujets pour E7).

Chacune de ces études a été randomisée et contrôlée en double aveugle. Les critères de jugement principaux : pour E5 le score HAM-D, pour E6 les mesures du sommeil PSG et pour E7 l'analyse génique. Secondairement : pour E5 les taux des biomarqueurs inflammatoires, pour E6 les taux du TNF-Alpha avec ses récepteurs solubles et le score HAM-D et pour E7 les score HAM-D.

Les résultats ont été analysés à partir de test T, les analyses du Khi², les tests exacts de Fisher ainsi que, pour E5, un modèle à effet mix pour les mesures répétées (MMRM) et d'autres modèles plus linéaires pour E6 et E7.

La question éthique vis-à-vis de ces études peut se poser. Néanmoins, tous les sujets inclus possédaient un consentement éclairé. Les protocoles de E5, E6, E7, E10 et E11 ont été approuvés par des comités éthiques institutionnels respectifs. E9 étant une méta-analyse, elle n'en a pas usage et E8 n'en fait pas mention. De plus, les traitements actuels contre la dépression sont peu fructueux chez ces sujets. Au cours de ces études, des traitements autres que l'infliximab ont été autorisés et, pour certains, contrôlés en raison du risque de suicidaires présents.

Suite à ce recueil d'informations, les études présentent des limitations voire des biais :

- E5 est une étude a priori insuffisante pour tester les possibilités de l'infliximab sur la dépression. Tout d'abord, elle est de faible puissance, ce qui suggère une augmentation de faux positifs notamment dans l'interaction du temps, du traitement et du log hs-CRP. De plus, le choix de patients n'ayant jamais reçus de traitement pour leurs maladies et dont leur TDM était de durée très longue manifestait incontestablement une plus grande motivation, qui n'a pas été prise en compte lors des sélections ce qui a probablement engendré un taux élevé de faux positifs. A noter également des cas d'infections qui ont été soignées mais qui ont retardé les perfusions ainsi que des scores HAM-D non relevés au cours des semaines 3 et 11 en raison du fardeau pour les sujets et le personnel. Le protocole de suivi relativement court a pu négliger l'interaction tardive entre les traitements et leur impact. Un effet secondaire significatif qu'est l'estérase leucocytaire. Toute

ces remarques conduisent à déterminer un biais d'analyse, d'exécution et de sélection. Ce qui nous permet de classer E5 d'un niveau HAS de 2 et EBM de 2.

- E6 débutait avec un nombre de sujets acceptable avec toutefois l'exclusion de 24 sujets qui diminue considérablement la puissance de l'étude. L'analyse spectrale du PSG n'était pas disponible ainsi que la mesure du PSG de la latence du début du sommeil (aucune heure fixe au couché) d'où une perte de partialité à propos de la définition de l'architecture et la continuité du sommeil. Le pourcentage de personnes traitées par psychotrope au cours de l'étude a augmenté, entraînant une possible interaction avec le sommeil paradoxal et donc faussant les résultats. Toutes ces observations constituent une argumentation solide en faveur d'un biais d'exécution et d'analyse. De plus, l'apnée légère et modérée est fortement susceptible d'occasionner une augmentation de l'inflammation et une altération des taux du TNF-Alpha. Des choix d'inclusion plus rigoureux sur l'apnée du sommeil aurait été plus judicieux. Limitation en faveur d'un biais de sélection. Tout ceci vient positionner l'étude à un niveau 2 selon les grades de l'HAS et un niveau 2 selon les niveaux de preuve de l'EBM.
- E7 a un niveau HAS 2 et EBM 2. Le nombre de transcrits identifiés est un atout pour cette étude, Néanmoins, l'analyse des profils d'expression génique dans les cellules immunitaires présentes dans le sang périphérique est limitée. En effet, les résultats obtenus sur l'indication des altérations métaboliques observées chez les répondeurs à l'infliximab pourraient s'expliquer par d'autres processus immunitaires. La dose d'infliximab n'est pas précisée. Les 3 exclus ont été considérés hors résultats. De plus, à noter un échantillon très réduit entre les répondants et les non répondants de l'infliximab ce qui limite la puissance et la portée des résultats comparatifs entre ces derniers. On remarque également que le financement et le traitement (fournis gratuitement) proviennent de Centor Ortho Biotec service LLC (filiale de l'entreprise pharmaceutique américaine Johnson & Johnson). Ainsi pour cette étude, à souligner un biais d'analyse qui peut amener à se questionner sur l'intégrité de ses auteurs.

A propos de E8 et E9, l'une est une série de cas cliniques et l'autre une méta-analyses :

- concernant la série de cas (E8), cette étude aurait dû être un essai comparatif contrôlé et randomisé. Cependant, les auteurs ont rencontré un recrutement désastreux qui a eu un impact sur le nombre total de sujets (seules 5 personnes âgées de plus de 60 ans et diagnostiqués TDM). Les critères d'exclusion étaient moins complets que E5, E6 et E7 impliquant, comme effets secondaires sur 5 sujets, des vertiges, des nausées, de la fièvre, une hémorragie rectale, des problèmes d'élocutions et des maux de tête. La durée de l'essai pour une dose unique d'infliximab est correcte. Cependant, la dose de 3mg/kg semble dès lors sous-optimale et limiter les résultats positifs. La pertinence des résultats est mitigée en raison de l'administration du traitement de manière ouverte chez 3 sujets (notamment pour la rémission de 16 semaines d'un des patients non randomisé), de l'usage d'un seul critère de jugement et de la prise régulière d'anti-dépresseurs. D'un point de vue éthique, des anti-dépresseurs étaient employés régulièrement, offrant l'une des seules solutions thérapeutiques actuelles de la dépression. Cette étude comporte un biais de sélection par la non randomisation et le peu de sujets, un biais de détection par l'unique présence du score MADRS, un biais d'analyse par l'analyse des résultats qui est peu fiable en raison du manque de randomisation et du risque élevé d'un effet placebo. Cette étude est d'un niveau HAS 4 et EBM 4.
- concernant E9, cette méta-analyse comporte un nombre d'études tout à fait acceptable et varié tout en garantissant un panel d'analyses plus large, des critères d'inclusions précis, des extracteurs de données recherchés (contact avec auteurs, calcul SMD, CONSORT et certains logiciels) et des résultats exprimés de manière statiquement correcte. On ne retrouve pas de biais de publication. Cette méta-analyse est d'un niveau HAS 1 et EBM 1.

E10 et E11 sont des études portant sur la maladie de Crohn et la dépression avec l'interaction de l'infliximab.

- E10 est une étude pilote dont les sujets sont leurs propres témoins. Elle comporte 14 patients avec consentement et aucun perdu de vues. Aucune randomisation n'a été effectuée car tous les patients ont reçu le même traitement. Les patients étaient aveugles limitant ainsi la subjectivité des résultats. Les critères de jugement sont divers et variés évaluant globalement plusieurs paramètres. Les doses des autres médicaments ont été contrôlées et stabilisées. Les bémols de cette étude sont le

faible nombre de sujets, la durée trop courte (4 semaines) ainsi que les critères d'exclusion qui ne se limitent qu'aux comorbidités engendrés par la fatigue. Elle ne prend pas en compte les risques infectieux de l'infliximab et suicidaires de la dépression, d'où un biais de sélection. Néanmoins, la réalisation du protocole est rigoureuse et les résultats sont statistiquement acceptables. Elle est de niveau HAS 2 et EBM 2.

- E11 a mobilisé 100 sujets avec consentement sur 10 mois, ce qui réduit fortement sa puissance avec un nombre de sujets réellement insuffisant pour une étude de cohorte. De plus, les critères d'inclusions et d'exclusion ont été trop vagues et l'endroit de recrutement restreint. Ceci justifie un biais de sélection. L'analyse comparative des groupes s'est effectuée via les test T de student, les test U de Mann-Whitney, les tests exacts de Fischer, les tests du chi carré et les tests de McNemar ainsi que les test r de Pearson et ρ de Spearman, donnant donc des chiffres statistiquement acceptables. La prise d'autres médicaments pouvant interférer avec l'infliximab apparait dans les résultats et les prédictors de rechute de l'activité de la maladie de Crohn ont été identifiés et enregistrés, ce qui limite un biais de confusion. On note un seul perdu de vue au cours de la période de suivi (7^{ème} mois). Cette étude est d'un niveau HAS 2 et EBM 3.

C. Conclusion partielle

Les études réalisées sur les rats témoignent d'un réel effet bénéfique de l'infliximab sur le modèle dépressif imposé. En effet, les 4 études analysées ont des niveaux de preuves scientifiques plutôt bons et satisfaisants. L'action assez large de l'infliximab chez les rats déprimés a donc suscité l'intérêt de l'infliximab comme traitement contre la dépression. Dès lors, les essais ont été réalisés sur les humains. Un relevé de 7 études de preuves scientifiques et de types différents manifeste également un impact plutôt prometteur de l'infliximab sur la dépression et ses symptômes. Un lien peut être établi entre la qualité de l'effet antidépressif de l'infliximab et la CRP, prédisant ainsi la réponse des patients déprimés au traitement d'infliximab. Cependant, comme tout traitement, il faut compter de nombreux effets secondaires relativement graves et contraignants parmi l'infliximab.

III- L'INFLIXIMAB ET SES LIMITES

A. Risque infectieux majeur

- Présentation des articles

Article 12 (E12) : une analyse groupée des infections, de la malignité et de la mortalité chez les patients adultes traités par infliximab et immunomodulateurs, atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (*A Pooled Analysis of Infections, Malignancy, and Mortality in Infliximab- and Immunomodulator-Treated Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease*)

Cette méta-analyse, réalisée par Lichtenstein et al. et publiée en 2012 dans The American Journal of Gastroenterology, a pour objectif premier d'analyser l'innocuité de l'infliximab chez des personnes atteintes de maladie inflammatoire digestive chronique telle que la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). Elle regroupe 10 études : 5 portant sur 244 sujets plus 5 études contrôlées et randomisées en double aveugle portant sur 2.086 sujets. Parmi eux, 465 ont été traités par placebo et 1.920 par infliximab, en association ou non avec des immunomodulateurs. Ces études correspondent à l'intégralité des données concernant l'innocuité clinique de l'infliximab. Cette méta-analyse relève, sur la totalité des études : 13 patients (11 sous infliximab) qui ont développé une tumeur maligne, dont 2 lymphomes dans le cas d'une MC ; les autres tumeurs non lymphomateuses étant localisées à divers endroits. Ajoutés à ces tumeurs malignes, 5 patients ont développé un carcinome basocellulaire et 2 patients une néoplasie cutanée maligne. D'après les tests de Fisher et l'incidence de malignité, aucune différence entre les deux groupes n'est à relever. En termes de mortalité, 5 décès sont à déplorer au cours des 10 essais dont 4 traités par infliximab. Cependant, d'après les intervalles de confiance (IC à 95%), les résultats n'indiquaient pas d'augmentation de la mortalité par traitement d'infliximab versus le placebo. Cette étude conclut qu'aucune augmentation des infections graves ou non n'a lieu lors du traitement d'infliximab par rapport au placebo dans le cas d'un MC ou UC. Néanmoins, les autres insistent sur les précautions d'utilisation d'un traitement aussi puissant.

Article 13 (E13) : incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde utilisant des inhibiteurs du TNF au Brésil : données du Registre Brésilien des Thérapies Biologiques des Maladies Rhumatismales (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil) (*Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil : data from the brazilian Registry of biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas-BiobadaBrasil)*)

Cette cohorte brésilienne menée par Yonekura et al. a été publiée en 2017 dans le journal Revista Brasileira De Reumatologia. Elle compte 1.256 sujets totalisant 1.552 traitements sur une durée de 4 ans. Les sujets sont répartis en trois groupes : un groupe témoin (415 traitements), un groupe avec un traitement Anti-TNF (Etanercept, infliximab, adalimumab) (942 traitements) et un groupe avec un traitement autre, biologique (Abatacept, rituximab et tocilizumab) (195 traitements). Les patients inclus dans l'étude ont un diagnostic de PR et sont enregistrés dans la base de données BiodataBrazil. De plus, tous devaient subir un test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) ; celui-ci étant effectué par radio thoracique et test intradermique avec le dérivé protéique purifié (PPD). En cas de doute d'ITL, une chimioprophylaxie était réalisée. Cependant, toutes les PR traitées par traitement anti-paludisme ont été exclues de l'étude ainsi qu'un autre diagnostic autre que PR. Les résultats indiquent l'apparition d'1 seul cas de tuberculose dans le groupe de témoins, 5 cas dans le groupe anti-TNF et 0 cas dans le groupe des traitements biologiques. L'incidence était de 1,01 pour 1.000 patients-année pour le groupe témoins et 2,86 pour 1.000 patients-année pour le groupe anti-TNF (ADA : 4,43/1.000 patients-année, ETN : 1,92/1.000 patients-année et IFX 1,82/1000 patient-année). Le développement tardif des tuberculoses suggère une contamination au cours de l'essai et non via une tuberculose latente. Néanmoins, les méthodes de dépistage des tuberculoses latentes n'étaient pas optimales. Cette étude conclut que les traitements anti-TNF sont des facteurs de risque de tuberculose extra pulmonaires et disséminés.

Article 14 (E14) : anticorps anti-TNF-Alpha (Infliximab) et tuberculose : à propos de trois cas.

Cette étude française, réalisée par Roth et al. publiée en 2002 dans la revue médicale interne, rend compte de 3 cas cliniques à propos de la prise d'infliximab en association au traitement de PR. Cette série de cas démontre les effets secondaires tels que la tuberculose suite à la prise d'infliximab. Le traitement d'infliximab, en association avec le Méthotrexate et des corticoïdes, a été instauré chez de nombreux patients dont deux femmes âgées de 45 et 72 ans

ainsi qu'un homme de 59 ans. Ils ont développé une tuberculose suite au traitement réalisé sur plusieurs mois et plusieurs perfusions d'infliximab (respectivement 7 mois et 5 perfusions, 2 mois et 3 perfusions, 2 perfusions). De nombreux examens ont été réalisés et ont permis de diagnostiquer une tuberculose miliaire et péritonéale pour la patiente de 45 ans, une tuberculose miliaire et ganglionnaire pour la patiente de 72 ans et une tuberculose miliaire pour l'homme. Tous ont stoppé leur traitement anti- TNF-Alpha dès l'apparition des premiers symptômes infectieux. Avec un traitement antituberculeux, l'arrêt du traitement a permis la disparition de l'infection tuberculeuse. Néanmoins, les symptômes de la PR sont de nouveau apparus. L'introduction d'autres médicaments tels que l'éta nercept ou un antagoniste de l'IL-1 a dû être débattue pour ces patients.

Article 15 (E15) : tuberculose disséminée survenant après un traitement de la maladie de Crohn par infliximab : à propos d'un cas

Cette étude porte sur 1 cas clinique et réalisée par des auteurs marocains dont Bouchentouf et al. Elle témoigne d'un cas de tuberculose après un traitement d'infliximab chez une patiente atteinte de maladie de Crohn sévère et réfractaire au traitement classique de la maladie. Cette patiente était âgée de 39 ans et présentait une maladie de Crohn depuis 5 ans avec atteinte anopérinéale fistulisante sévère non améliorée par trithérapie (antibiotique, corticoïdes et azathioprine). L'injection d'infliximab a eu lieu pendant six semaines et via trois perfusions. Un dépistage prétraitement de la tuberculose a été réalisé et s'est avéré négatif. Au bout de la 3^{ème} perfusion, le sujet a vu une dégradation de son état général dont le diagnostic était une tuberculose. Malgré un traitement antituberculeux et une légère amélioration, la patiente n'a pas survécu et est décédée d'une hépatite toxique d'évolution fulminante.

Article 16 (E16) : cas soupçonnés d'effets secondaires graves après infliximab (Remicade®) en Allemagne (Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Infliximab (Remicade®) aus Deutschland)

Cette étude allemande, publiée en 2003 dans le journal Medizinische Klinik, a été dirigée par Andu et al. Elle rapporte de nombreux cas cliniques rencontrés en Allemagne et dans le monde. Cette étude tend à être une méta-analyse ; néanmoins, elle n'est pas présentée comme telle. Elle regroupe différentes études qui, dans un premier temps, viennent à démontrer l'efficacité de l'infliximab dans le cas d'une MC, PR ou encore une SA. Dans un second temps, cette étude nous sensibilise sur les effets

secondaires graves recensés dont de multiple cas de tuberculose (130 cas en 2001s en Europe), d'infections graves (44 décès en Allemagne), de tumeur et lymphomes, d'un taux de mortalité plus élevé ainsi que du développement d'anticorps anti-infliximab ou encore d'anticorps anti-nucléaires et d'ADN double brins caractéristiques d'un lupus érythémateux disséminé (LED). En 2001, 70 cas de tuberculoses déclarés par la FDA et, en 2002 sur l'Île-du-Prince-Édouard, 413 événements indésirables graves soupçonnés. Dans un troisième temps, elle énumère les précautions d'emploi de l'infliximab.

Article 17 (E17) : risques infectieux (*Riesgo infeccioso*)

Cette étude espagnole, rétrospective, est menée par Calabuig et salavert. Elle a été publiée dans Actas Dermo-Sifiliográficas en 2008. Cette analyse d'articles témoigne de l'augmentation de l'incidence des infections à la suite de la prise d'infliximab. Elle regroupe des méta-analyses, des cohortes, des essais cliniques, etc.... A travers les analyses des articles regroupés, l'étude démontre qu'il existe un risque accru de développement de néoplasmes (OR de 3,3 et IC à 95% de 1,2 à 9,1) ainsi que des infections graves (OR de 2 et IC à 95% de 1,3 à 3,1). De plus, une corrélation a été observée entre la dose d'infliximab et le risque de développement de néoplasmes. D'autres études révèlent une incidence d'infection plus élevée avec un traitement anti-TNF-Alpha (de 50 à 62 pour 1.000 personnes-année). Les patients traités par infliximab étaient plus exposés à déclencher une infection opportuniste et de réactiver une tuberculose latente. La combinaison de plusieurs agents biologiques comme traitement augmentait considérablement le risque de développer une infection. Par opposition, elle témoigne que l'apparition d'infections lors de l'utilisation d'infliximab est favorisée par la prévalence élevée des infections chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques voire due à la maladie sous-jacente. Beaucoup d'interrogations sont sans réponse sur l'éventuel rôle des facteurs de l'hôte, les agents et médicaments concomitants et les effets des thérapies précédant l'infliximab, dans le déclenchement même de l'infection observée après l'injection d'infliximab. L'étude termine sur les précautions à employer lors d'usage d'infliximab.

Article 18 (E18) : traitement par le fliximab dans la polyarthrite rhumatoïde établie : une étude observationnelle (*Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: An observational study*)

Cette étude grecque, dirigée par Voulgari et a, a été publiée en 2005 dans le journal The American Journal of Medicine. Cette étude longitudinale a pour objectif premier d'étudier l'efficacité, la toxicité et le taux d'abandon des patients traités par infliximab et atteints de PR. Elle compte parmi ses effectifs un total de 84 patients dont 61 femmes et 23 hommes. Chaque patient a signé un consentement éclairé et devait présenter un diagnostic de PR réfractaire à au moins deux traitements antirhumatismaux ainsi qu'un test cutané dérivé de protéines purifiées négatif et des radios thoraciques normales. Tout sujet ayant un autre diagnostic de PR réfractaires, une hépatite B, un test cutané de protéines purifiées positif, des radios thoraciques anormales, une insuffisance cardiaque ou un érythème nœud était exclus de l'étude. Au cours des 3 années d'observation, les patients ont reçu une dose d'infliximab (3mg/kg) au début, puis aux 2^{ème} semaine puis 6^{ème} semaine et toutes les 8 semaines, par voie intraveineuse de 2 heures. Le dosage et l'intervalle des prises ont été ajustés en cas d'inefficacité : 60 patients sous méthotrexate, 20 patients sous de la cyclosporine A et 4 patients sous flunomide, en parallèle de l'infliximab. Les données concernant l'efficacité, la toxicité, les traitements concomitants, les effets indésirables et l'arrêt du traitement ont été enregistrées via les critères de réponse l'Américain College of Rheumatology (ACR) et le score de l'activité de la maladie avec les 28 indices communs. Les résultats ont été analysés à partir de la méthode standard Kaplan-Meier dont les critères de jugement étaient l'arrêt du traitement à cause d'effets secondaires, le manque d'efficacité ou l'échec du traitement médicamenteux. De plus, l'usage du modèle de régression de Cox a été utilisé pour l'abandon du médicament. Les résultats montrent le taux de traitement administré : lors de la 1^{ère} année (84,5%), pour la 2^{ème} année (73%) et pour la 3^{ème} année (59%). Pour les patients traités par méthotrexate : la 1^{ère} année (54 personnes), la 2^{ème} année (49 personnes) et a troisième année (44 personnes). A noter un total de 28 arrêts de traitement (soit 33% d'échecs) : 9 liés à un manque d'efficacité, 3 perdus de vue et 16 en raison d'effets secondaires tels que des réactions d'hypersensibilités immédiates (9 patients) et des infections (7 patients) ainsi que 2 patients qui ont manifesté une tuberculose pulmonaire, soignée grâce à un traitement antituberculeux. De plus, 24 patients ont développé des anticorps antinucléaires et 3

patients des anticorps à l'ADN double-brins, caractéristiques d'un LED. Cependant, aucun patient n'a manifesté de symptôme. L'étude conclut que l'infliximab est un traitement efficace avec un profil toxicologique relativement acceptable.

Article 19 (E19) : aggravation paradoxale des tuberculoses acquises sous anti-TNF : incidence et facteurs de risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Cette étude française dirigée par Rivoisy et al. est une étude de cas-témoins publiée en 2017 dans la revue de rhumatisme. Elle a pour objectif d'évaluer et d'analyser l'incidence de la survenue de l'IRIS ainsi que ses facteurs de risques, chez des sujets atteints de tuberculose due à la prise d'anti-TNF-Alpha. Pour se faire, l'inclusion des patients s'est réalisée par le biais du registre RATIO et un comité de validation. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de tuberculose survenue après un traitement d'anti-TNF-Alpha avec suivi durant 6 mois après l'arrêt du traitement anti-TNF-Alpha. Deux groupes se sont distingués : un groupe témoin dont les patients étaient atteints de tuberculose avec un traitement anti-TNF-Alpha sans aucun développement d'IRIS et un groupe dont les patients étaient atteints de tuberculose avec un traitement anti-TNF-Alpha avec développement d'IRIS. Chaque cas d'IRIS était apparié à deux témoins. Le principal critère de jugement de cette étude est l'incidence d'IRIS. Au total 42 patients ont été inclus et pris en compte dans cette étude dont 28 pour le groupe témoin et 14 pour l'autre groupe. Parmi eux, 7 ont été traités par infliximab et les autres par Adalimumab, Certolizumab et Etanercept. Parmi les 14 patients ayant développé une tuberculose et une IRIS (dont 3 étaient potentiellement mortelles), 12 d'entre eux ont développé une tuberculose disséminée. Le diagnostic de tuberculose s'est fait dans un délai médian de 37 semaines [IQR 8-140] et, dès le diagnostic posé, le traitement anti-TNF-Alpha était stoppé. Puis, l'IRIS est apparue selon un temps médian de 45 jours [IQR 22-131] après le début du traitement antituberculeux ainsi que 110 jours [IQR 63-164] après la dernière injection d'anti-TNF-Alpha. Après le diagnostic d'IRIS, la guérison totale était estimée selon un délai médian de 365 jours [IQR 146-813]. L'incidence de l'IRIS chez les patients tuberculeux après un traitement anti-TNF-Alpha était de 7 % et 12,5 % chez les patients atteints de tuberculose disséminée après un traitement anti-TNF-Alpha. L'apparition d'IRIS a été corrélée au temps

d'exposition à la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Le traitement antituberculeux était plus long lorsque l'IRIS était présente. L'étude démontre certains facteurs de risques d'une IRIS tels qu'une tuberculose disséminée, la prise de corticoïdes et le temps d'exposition au *Mycobacterium tuberculosis*.

- Analyses méthodologique des articles

Dans ce sous-groupe d'études, nous avons 8 articles démontrant le retentissement de l'infliximab sur la santé de l'individu. Nous nommerons les études E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18 et E19. Nous disposons de trois méta-analyses, d'une cohorte, d'une étude de cas témoins, d'une étude longitudinale et de deux études de séries de cas. Seule l'étude de cohorte a été approuvée par un comité éthique. Les patients des cas cliniques ont été soignés (E15) ou sont décédés (E14). De plus, le protocole E18 a été approuvé par le conseil scientifique institutionnel de l'Hôpital Universitaire. Concernant le financement, E13 - E15 - E17 et E19 déclarent n'avoir aucun conflit ; E17 a été financé par le plan de recherche scientifique, de développement et d'innovation technologique ainsi que l'institut de santé Carlos II et E12 a été financé par Janssen Research et development (une filiale de J&J). Aucun renseignement financier n'a été mentionné pour E14 - E16 et E18.

Le niveau de preuves scientifiques s'élève d'un niveau HAS et EBM à 4 pour les études E14 - E16 et E17. En effet E14 est une série de cas cliniques ; E16 et E17 sont des méta-analyses rétrospectives réalisées de manière imparfaite et présentant des biais de sélection en raison d'un manque d'informations sur le nombre, les critères et le type d'études choisies.

E15 est un accord d'experts de niveau EBM 5 car c'est un cas clinique individuel.

E18 a un EBM et HAS à 3. En effet, E18 est une étude prospective qui n'est ni randomisée, ni aveugle, ni contrôlée. Le nombre de sujets et le temps d'étude sont corrects. Quand bien même un ajustement de la dose du produit ou d'un intervalle de prise plus réduite, à noter 25 abandons (9 pour manque d'efficacité et 16 pour effets indésirables) et 3 perdu de vue. Ils ont toutefois été notifiés dans les résultats.

E 19 est une étude de cas-témoins de niveau EBM 2 et HAS 3. Elle est contrôlée mais non randomisée, et non aveugle avec un faible effectif. Néanmoins, l'apparition d'IRIS est un phénomène peu fréquent. Par ailleurs, un manque de recherches d'IRIS de patients recrutés à partir des sociétés savantes, ne semble pas impacter les résultats

calculés à partir des patients recrutés via RATIO. Cependant nous avons un biais d'exécution en raison de l'absence de suivi de certain patient recruté à partir de RATIO.

E13 est de niveau HAS et EBM 2. Le nombre de sujets et le temps d'étude sont corrects. Cette étude est contrôlée, non randomisée et non aveugle. Elle présente un biais de confusion et d'évaluation car les facteurs influençant n'ont pas été pris en compte et peuvent être la cause d'une apparition tardive des tuberculoses chez les sujets, les résultats ne les prennent pas en compte. De plus, les brésiliens ont connu des limites concernant les méthodes de dépistage des tuberculoses latentes liées à coût financier et qui demandent une certaine technique pouvant être handicapante pour un pays peu développé et pauvre comme le Brésil. Ces barrières ont eu des retentissements sur la réalisation du protocole ; le renforcement de certains points notamment un rappel de PPD ou l'introduction d'autres techniques de dépistage seraient intéressants.

E12 est d'un niveau HAS 1 et EBM 2. Cette méta-analyse repose sur des essais comparatifs. Tous ne sont pas randomisés ou contrôlés mais bien menés. Si elle ne regroupe que 10 études, elle compte malgré tout 2.385 patients dont 1.920 traitement d'infliximab. Certains raisonnements concernant la faible augmentation de l'incidence d'infections lors de la prise d'infliximab peuvent s'expliquer par la multitude de complications infectieuses rencontrées chez les sujets atteints MC qui se soignent très facilement avec un bon traitement ainsi que l'usage restreint de stéroïdes. Ceci tend vers un biais de confusion.

B. Conclusion partielle

Les études de ce groupe démontrent la réelle efficacité du traitement dans les maladies inflammatoires chroniques comme la PR, le MC et la SA. En revanche, l'infliximab engendre la diminution des TNF-Alpha impactant ainsi le système immunitaire.

De ce fait, la porte est ouverte pour toute infection opportuniste et/ou infections graves. A noter également l'apparition de tumeurs malignes, de néoplasies et de signes caractéristiques de LED. L'utilisation de l'infliximab requiert de nombreuses précautions préalables, pendant et après l'injection du traitement afin d'anticiper et limiter les risques infectieux, le développement de tumeurs et de néoplasies ainsi que de maladies auto-immunes.

IV- DISCUSSION

Nous avons pu constater précédemment que la dépression a un retentissement important, tant sur la santé de l'individu que sur sa vie socio-économico-professionnelle. Si elle n'est pas prise correctement en charge, le risque suicidaire y est élevé. Problématique inquiétante qui a poussé la science à développer de nouvelles stratégies de traitement. Récemment, l'implication du système immunitaire a été découverte, notamment sur le rôle causal des cytokines pro inflammatoire dans la dépression ; comme le témoigne Charles L. Raison et al. dans leur revue sur les cytokines et la pathogénèse de la dépression (*Raison et Miller. 2006*). Elles sont actuellement les cibles dans l'élaboration de nouvelles solutions de traitement.

On retrouve l'infliximab, inhibiteur du TNF-Alpha acteur majeur dans l'élaboration de nouveaux traitements contre la dépression. A travers les articles étudiés antérieurement, l'infliximab a des effets à plusieurs niveaux :

- Chez les rats, il a une influence positive sur l'inflammation vasculaire, la dysfonction érectile et l'inactivation de la voie IDO-HAAO induite par un stress représentant un modèle dépressif (les résultats obtenus étant plutôt prometteurs et devant être adaptés aux humains)
- Chez les humains, il joue un rôle antidépressif en particulier lorsque l'hs-CRP est supérieur à 5mg/L. On peut donc déterminer, en plus des 148 transcrits prédictifs de la réponse antidépressive de l'infliximab, que le taux de CRP joue également un rôle dans cette réponse. Cependant, dans E11, le TDM est un facteur prédictif de rechute après un traitement d'infliximab dans les MC actives lumineales. Or, si l'infliximab joue un rôle antidépressif chez des patients déprimés, ce dernier voit sa dépression atténuée et, par conséquent, moins pesante et invalidante ce qui logiquement ne devrait pas autant impacter les rechutes de la MC ; de plus, la mesure du CRP n'est pas calculée, or le diagnostic de maladie inflammatoire chronique laissent supposer que le taux inflammatoire est élevé. En parallèle, cette étude montre une diminution du nombre de patients déprimés (24% à 16%, $P = 0,021$) entre le début et la fin de l'étude. Ceci est contradictoire mais peut s'expliquer par la présence de biais (vue préalablement). Cette contradiction ainsi que E8 soulignent l'importance de la qualité du protocole et de critères d'inclusion et d'exclusion précis. E8 devait être un essai comparatif, l'essai s'est toutefois transformé en cas clinique en raison d'un recrutement « chaotique ». L'appui de E6 - E7 et E10 vient renforcer l'idée que l'infliximab joue un rôle actif dans la réduction des symptômes dépressifs.

Dans la plupart des études, le dosage d'infliximab est principalement basé d'après les protocoles de traitement des maladies inflammatoires chroniques (5mg/kg). Seul E8 a utilisé un dosage de 3mg/kg mais est soupçonné d'un dosage sous-optimal à contrario de E5 qui est suspecté d'un dosage trop important, en raison d'un taux inflammatoire beaucoup plus élevé lors de maladie inflammatoire chronique. Malgré un effet bénéfique avéré de l'infliximab, le choix de 5mg/L serait-il trop important ? Des directives à ce sujet seraient souhaitables afin de réguler davantage les faux-négatifs avec un dosage sous-optimal ou une réponse loufoque par rapport aux taux de biomarqueurs inflammatoires avec un surdosage.

Les études E1 - E2 - E3 - E5 et E7 ont été fournies gratuitement par les boursiers de l'étude, c'est-à-dire par des entreprises pharmaceutiques américaines dont certaines filiales de Johnson & Johnson. Seul E5 déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt. Détail important à prendre en considération dans l'interprétation et la pertinence des résultats.

Hormis l'apparition d'estérases leucocytaires dans E5 ou encore de fièvre, d'hémorragies rectales, de nausées etc... dans E8, aucun patient n'a développé d'effets secondaires plus graves dans le deuxième sous-groupe d'études. Chose étonnante, étant donné que l'infliximab joue un rôle immunomodulateur laissant ainsi la porte ouverte à de nombreuses infections opportunistes dont, pour certaines, graves. Comme nous avons pu le constater dans les études analysées précédemment, le risque infectieux majeur de l'infliximab est la tuberculose. Le rôle du TNF-Alpha permet à l'organisme, face à la *Mycobacterium tuberculosis*, d'augmenter sa capacité phagocytaire des macrophages permettant ainsi la destruction et la prévention de la propagation du pathogène. De ce fait, l'action d'anti-TNF-Alpha augmente considérablement le risque de développer une tuberculose. Néanmoins, dans la majorité des cas, la tuberculose est soignée avec un traitement adéquat. L'utilisation prolongée est déconseillée en raison du développement d'anticorps anti-infliximab ainsi que le développement d'ADN double brins et d'anticorps antinucléaires, signes caractéristiques du syndrome de LED. L'usage d'infliximab provoque également la formation de tumeurs malignes et néoplasmes. On retrouve beaucoup de réaction allergique immédiate lors de l'injection.

L'absence d'effet secondaire concernant le deuxième sous-groupe d'études peut s'expliquer par un délai d'étude et de suivi court ainsi que des doses d'infliximab espacées et peu nombreuses. A mon sens, il est important de souligner que les critères d'inclusions des études, dont le sujet ne considérait pas les effets secondaires de l'infliximab, n'ont pas trouvé pertinent d'interdire l'étude à toute personne ayant une tuberculose ou de réaliser des dépistages. ; d'autant que

certaines études portaient sur des maladies inflammatoires chroniques telles que la MC ou PR qui sont plus à risque de développer davantage d'infections. Nous pouvons également nous appuyer sur les travaux de Tengstrand qui recense six cas cliniques d'alvéolite fibrosante sévère à la suite d'un traitement d'infliximab (*Tengstrand B et Hafström I, 2005*), de Almodovar sur un cas de sarcoïdose pulmonaire à la suite d'infliximab (*Almodovar, Steen B. 2007*), de Abedin sur la présence d'un syndrome coronarien suite à une perfusion d'infliximab (*Abedin, Reimold. 2006*), de Geraghty sur un cas de parasitémie écrasante avec infection à Plasmodium falciparum après un traitement d'infliximab (*Geraghty et Aronowitz P. 2007*), de Lowther sur un cas d'infection invasive à Trichophyton rubrum associée à l'infliximab et au traitement à long terme par prednisone (*Lowther et Somach. 2007*), de Carlsen sur un cas clinique d'une hépatite toxique suite à l'infliximab (*Carlsen et Madsen. 2009*) ou de Chan sur un cas clinique de fasciite nécrosante (*Chan et Daymond. 2002*) ou encore de Herrlinger sur un cas de sepsis staphylococcique mortel suite à la prise d'infliximab (*Herrlinger et FellermanK. 2004*) ; qui sont des arguments supplémentaires dans l'apparition de troubles ou de pathologies plus ou moins graves dus à l'infliximab.

On note également que l'administration de l'infliximab est longue, elle dure au minimum 120 minutes. L'utilisation de l'infliximab requiert d'importantes précautions. Il est employé uniquement en dernière intention dans les pathologies réfractaires aux traitements de base.

CONCLUSION

Dans le cadre de la dépression, l'infliximab est utilisé en cas de troubles dépressifs majeurs résistant aux traitements classiques. En considérant les observations et les réflexions de ce devoir, l'infliximab serait-il un traitement efficace contre les formes d'une dépression grave et résistante ? Si l'administration d'infliximab a un effet positif notable sur les symptômes dépressifs sans effet secondaire grave, il n'en reste pas moins que le risque de développer des infections, des tumeurs, des allergies etc... est conséquent ; d'autant plus que l'ajout d'une autre pathologie, chez les personnes déprimées, exposerait à un effet inverse négatif du traitement. L'implication du système immunitaire et de troubles inflammatoires est-elle assez importante pour justifier l'usage d'un traitement aussi lourd dans la dépression ?

L'infliximab est prometteur, avec toutefois la nécessité d'engager plus d'études et de directives afin de mieux cibler l'action de l'infliximab dans la dépression et, par la suite, instaurer un protocole de traitement d'infliximab pour les dépressions majeures résistantes.

Bibliographie

- Abedin M, Scheurich D, Reimold SC et Reimold AM. (2006). *Acute coronary syndrome after infliximab infusion*. *Cardiolog in review*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371767?dopt=Abstract>
- Académie nationale de médecine. (2016). *Dictionnaire médical de l'académie de médecine*. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=Anti-inflammatoire>
- Allain Pierre. (2017). *Cytokines*.
<http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/>
- Almodovar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quiros F, Mazzucchelli R, Steen B. (2007). *Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17417999?dopt=Abstract>
- American Psychiatric Association. (2003). *DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (4e éd. rév. traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq. p. 409. 410. 411. 412. 893. 895). Paris, France : Masson. Repéré à :
<https://psychiatrieweb.files.wordpress.com/2011/12/manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf>
- Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME et Hempel S. (Septembre. 2016). *A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589952>
- Aubert P, Beffy M, Fourcade N, Hini E, Lhéritier J-L. (2015). *DREES 2015, rapport d'activité*. (p. 16). Repéré sur http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/drees_rapportactivite2015-2.pdf
- Beck François et Guignard Romain. (2012). *La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population*.
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/SH-depression.pdf>
- Bernart Joël. (Juin 2004). *L'invention de la dépression*.
<http://www.dundivanlautre.fr/questions-cliniques/joel-bernat-linvention-de-la-depression/2>
- Bien-être & santé. (Juillet 2017). *Une inflammation du cerveau responsable de la dépression*. <https://www.bienetre-et-sante.fr/inflammation-cerveau-responsable-de-depression/>
- Blais et Rivest. (2003). *Rôle de la réponse immunitaire innée dans le cerveau*.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4612/MS_2003_10_981.html
- Carbonnel Xavier. (2017). *Médicaments*. <http://www.la-depression.org/index.php/les-traitements/medicaments/>
- Carlsen KM, Riis L et Madsen OR. (2009). *Toxic hepatitis induced by infliximab in a patient with rheumatoid arthritis with no relapse after switching to etanercept*. *Clinical rheumatology*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370307?dopt=Abstract>

- Chan AT, Cleeve V et Daymond TJ. (2002). *Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis*. Postgraduate Medical Journal. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796874?dopt=Abstract>
- Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). (2015). *ANTI-TNF-ALPHA*. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). (2016). *ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS*. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
- Colpo, Leboyer, Dantzer, Trivedi, Teixeira. (2018). *Immune-based strategies for mood disorders : facts and challenges*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179585>
- Compendium Suisse (2017). *Remicade*®. <https://compendium.ch/mpro/mnr/22719/html/fr?Platform=Desktop#7450>
- Dantzer et Kelley. (2008). *From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=From+inflammation+to+sickness+and+depression%3A+when+the+immune+system+subjugates+the+brain>
- De Azevedo Cardoso T, Mondin TC, Wiener CD, Marques MB,..., Oses JP. (2014). *Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899094>
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). (Octobre 2015). *Les arrêts maladie de longue durée pénalisent les trajectoires professionnelles*. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er938.pdf>
- Dr Martineau Wilfrid. *Questions à propos de l'électroconvulsivothérapie (ECT)*. (Avril 2015). <http://www.chu-nantes.fr/questions-a-propos-de-l-electroconvulsivothérapie-ect--34375.kjsp>
- Dr Briffault Xavier, Caria Aude, Finkelstein, Dr Herique Alain, Dr Nuss Philippe, Pr Terra Jean-Louis et Wooley Stéphanie. (Octobre. 2007). *La dépression, en savoir plus pour en sortir*. (p. 08. 09. 11. 13. 14. 16. 27). France : Fabrègue. Repéré à <http://www.info-depression.fr/spip.php?rubrique13>
- Dubuc Bruno. (n.d). *Les antidépresseurs* http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep_imao.html#1
- Etat dépressif.com. (2016). *Dépression selon l'âge et le sexe*. (<http://www.etat-depressif.com/depression/depression-selon-age-et-sexe/>)
- Foundation for a Drug-Free World. (2006-2017) *La vérité sur la drogue*. <http://fr.drugfreeworld.org/home.html>
- Gaffiot F. (1934). *Dictionnaire Latin-français*. (p.501). Paris, France : Hachette
- Geraghty EM, Ristow B, Gordon SM, Aronowitz P. (2007). *Overwhelming parasitemia with Plasmodium falciparum infection in a patient receiving infliximab therapy for rheumatoid arthritis*. Clinical Infectious Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443458?dopt=Abstract>

- Herrlinger KR, Borutta A, Meinhardt G, Stange EF et Fellerman K. (2004). *Fatal staphylococcal sepsis in Crohn's disease after infliximab*. Inflammatory Bowel Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472530?dopt=Abstract>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2013). *Dépression F32. Diagnostic en médecine général*. <http://www.mg-psy.org/php/troubles-courants/reconnaitre-troubles-f32.php>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. (n.d). *Dépression*. [http://archive.wikiwix.com/cache/?url=http%3A%2F%2Fwww.inserm.fr%2Fthematiques%2Fneurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie%2Fdossiers-d-information%2Fdepression%20\(2\)](http://archive.wikiwix.com/cache/?url=http%3A%2F%2Fwww.inserm.fr%2Fthematiques%2Fneurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie%2Fdossiers-d-information%2Fdepression%20(2))
- Journal of Youth and adolescence. (Avril 2014). *Trajectories of depressive symptoms from adolescence to young adulthood: the role of self-esteem and body-related predictors*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975352>
- Kappelmann Nils, Glyn Lewis, Robert Dantzer, Peter B Jones et Golam M Khandaker. (Octobre.2016). *Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and metaanalysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions*. https://www.repository.cam.ac.uk/bitstream/handle/1810/260593/Kappelmann_et_al-2016-Molecular_Psychiatry-AM.pdf?sequence=1&isAllowed=n
- Khandaker, Dantzer et Jones. (2017). *Immunopsychiatry : important facts*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418288>
- Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M et Dana-Alamdari L. (Mars 2016). *Elevates BDNF correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008247>
- Laurent SM et Simons AD. (Novembre. 2009). *Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632022>
- Lecrubier Y, Clerc G, Didi R et Kieser M (Août 2002). *Efficacy Of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153829>
- Lelièvre J-d, Lévy Yves et Miossec Pierre. (n.d). *Cibles et mécanismes d'action des traitements par cytokines et anti-cytokines*. <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.14-cytokinesanticytokines.pdf>
- Lowther AL, Somani AK, Camouse M, Florentino FT, et Somach SC. (2007). *Invasive Trichophyton rubrum infection occurring with infliximab and long-term prednisone treatment*. Journal of cutaneous Medicine and Surgery. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374319?dopt=Abstract>
- Mareau Charlotte. (2016). *Psychopathologie de l'adulte*. Recueil inédit, Holistéa Collège ostéopathique européen.
- Mayol Katia, Cavalie François et Davoust-Nataf Nathalie. (Février 2013). *Les médiateurs de l'inflammation*. <http://aces.ens-lyon.fr/aces/ressources/immunité-et-vaccination/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>

- Meyer. (2017). *Neuroprogression and Immune Activation in Major Depressive Disorder*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28738332>
- Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. (2017). *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110>
- Neuro plasticité. (2016). *Le stress*. <http://www.neuroplasticite.com/mecanismes-neuroplasticite/stress/>
- Oh Gabriel, Eline Slagboom, Naomi R. Wray, Andrew C. Heath, Grant W. Montgomery, Gustavo Turecki, Rafal Kustrza, ..., Art Petronis. (Février 2015). *DNA Modification Study of Major Depressive Disorder: Beyond Locus-by-Locus Comparisons*. http://ac.els-cdn.com/S0006322314004582/1-s2.0-S0006322314004582-main.pdf?_tid=b6471dfe-f6d9-11e6-aea3-00000aab0f26&acdnat=1487532740_b4afeae103c8c48027e2c0f20381f7d
- Organisation mondiale de santé. (2015). *CIM-10 FR-2015 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. (10e éd. rév. p. Chapitre V-F32.). Repéré à http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf
- Organisation mondiale de la santé. (Avril 2016). *La dépression*, aide-mémoire n°369. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>
- Owen Judith A, Punt Jenny, Stranford Sharon A. (2013). *Immunologie, le cours de Janis Kuby* (7^e éd.; traduit par Fridman Catherine). Paris, France : Dunod.
- Pr Franck J. Baylé, Dr Raphaël Gaillard, Dr Fayçal Mouaffak. (2016). *La dépression*. <http://www.neuroplasticite.com/mecanismes-neuroplasticite/depression/>
- Pr Guelfi Julien-Daniel et Caria Aude. (Décembre 2016). *Troubles dépressifs*. <http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Troubles-depressifs>
- Pr Outrequin Gérard et Dr Boutillier Bertrand. (Juin. 2016). *Cerveau (3) - Systématisation de l'archencéphale : le système limbique*. <http://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-3.html>
- Purves D, Augustine G.J, Fitzpatrick D, Hall W.C, LaMantia A.-S, White L.E. (Août 2015). Les émotions. Dans *Neurosciences*. (5^e éd., p. 659-660-661-662. Traduit par Coquery J-M, Tajeddine Nicolas et Gailly P.). Paris, France : de boeck supérieur.
- Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Zmudzka E, Olczyk A, Sapa J et Filipek B. (Juin 2015). *The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors antidepressant-like effect*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922526>
- Raison CL, Capuron L et Miller AH. (Janvier 2006). *Cytokines sing the blues : inflammation and the pathogenesis of depression*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316783>
- Simon Matthieu. (Septembre 2009). *Les cytokines*. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html>
- Science et avenir. (Octobre 2016). *Robert Dantzer : un vaccin contre la dépression serait envisageable*. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/interview-robert-dantzer-un-vaccin-contre-la-depression-serait-envisageable_107750

- Setiawan et Meyer. (Février 2018). *Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder : a cross-sectional study*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496589>
- Slavich GM, Irwin MR. (Mai 2014). *From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24417575?access_num=24417575&link_type=MED&dopt=Abstract
- Species 2000. (Janvier 2017). *Catalogue of life*. <http://www.catalogueoflife.org/col/details/species/id/ac1ae9250a8429d2652e735ffa1d31e7>
- Tengstrand B, Engvall IL, Rydvald Y et Hafström I. (2005). *[TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case reports]*. Lakartidningen. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16408702?dopt=Abstract>
- The journal of sexual medicine. (Mars 2012). *Men's health: Sexual dysfunction, physical and psychological health – Is there a link?* [http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(15\)33909-6/pdf](http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)33909-6/pdf)
- Vidal, EurekaSanté. (2017). *Remicade*. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4220-REMICADE.html> + <https://compendium.ch/mpro/mnr/22719/html/fr?Platform=Desktop#7450>
- Yun HM, Park KR, Kim EC, Kim S et Hong JT. (Septembre 2015). *Serotonin 6 receptor controls Alzheimer's disease and depression*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449188>

ANNEXES

Glossaire

- ADA : Adalimumab
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BDA : Bouffées délirantes aiguës
- CMS : Modèle de dépression de stress doux chronique
- CU : Colite ulcéreuse
- CUS : Modèle stress chronique imprévisible
- ECT : Electroconvulsivothérapie
- eNOS : Oxyde nitrique synthase endothélial
- EPM : Test du labyrinthe
- ERC : Etudes randomisées et contrôlées
- ETN : Etanercept
- FDA : Food and Drug Administration
- FST : Test de nage forcée
- HAAO : 3-hydroxylaminoacide oxygénase
- IDO : 2,3-dioxygénase
- IFX : Infliximab
- IMAO : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- ITL : Infection tuberculeuse latente
- J&J : Johnson et Johnson
- LED : Lupus érythémateux disséminé
- MC : Maladie de Crohn
- MCF : Maladie de Crohn fistulisante
- nNOS : Oxyde nitrique synthase neuronal
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PR : Polyarthrite rhumatoïde
- PLMP : Trouble périodique des mouvements des membres
- PPD : Dérivé protéique purifié
- SA : Spondylarthrite ankylosante
- STP : Test de préférence de saccharose
- TCA : Trouble des comportements alimentaires
- TDM : Trouble dépressif majeur

- TMS : Stimulation magnétique transcrânienne
- UCMS : Modèle de stress léger chronique imprévisible

Définitions : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine

- **Anesthésie** : Suppression de la sensibilité à la douleur à la suite d'une lésion nerveuse, de l'action d'un médicament ou de celle du froid.
- **Angiogenèse** : Processus désignant l'élaboration d'un néo-endothélium vasculaire à partir de l'endothélium des capillaires, lors de la cicatrisation ou de la croissance d'un tissu tumoral.
- **Anhédonie** : Déficit dans la capacité à éprouver du plaisir.
- **Anorexie** : Perte totale ou partielle de l'appétit.
- **Anticorps monoclonal** : Catégorie d'anticorps qui ont la particularité d'avoir une structure (classe d'immunoglobuline, allotypie, idiotypie) et une fonction identiques (spécificité pour le même antigène ou le même épitope) et qui sont produits par un clone de cellules lymphoïdes (lymphocytes B ou plasmocytes) provenant toutes d'une seule cellule initiale et donc toutes identiques entre elles sur le plan génétique.
- **Anxiété** : État psychique caractérisé par un sentiment pénible d'attente, une peur sans objet, une crainte d'un danger imprécis.
- **Asthénie** : Affaiblissement généralisé et durable d'une personne dans l'exercice de ses activités habituelles, tel qu'elle s'en plaint et que l'on peut le constater dans son comportement.
- **Asthme** : Syndrome caractérisé par des crises de dyspnée, survenant sur un terrain atopique, caractérisé par des accès de bradypnée expiratoire, liés à l'obstruction des petites voies aériennes par spasme, hypersécrétion et œdème des bronches.
- **Boulimie** : Accès répétés d'hyperphagie (fringales alimentaires) auxquels met fin une sensation inconfortable de réplétion, associés à une préoccupation excessive concernant le contrôle pondéral, avec alternance habituelle entre des périodes boulimiques et anorexiques.
- **Burn-out** : Perte progressive d'énergie et de motivations, sentiment de fatigue intense, de perte de contrôle et d'incapacité à aboutir à des résultats concrets au travail (OMS, 2006).
- **Constipation** : Difficulté ou retard à l'évacuation des matières fécales qui deviennent dures après un séjour plus ou moins prolongé dans le gros intestin.

- **Choc anaphylactique** : Forme généralisée sévère d'anaphylaxie due à une généralisation des effets de l'histamine et d'autres substance vasoactives: cliniquement, urticaire ou œdème de Quincke, chute tensionnelle sévère, parfois bronchospasme concomitant avec, éventuellement, hémorragie digestive.
- **Déplétion sodique** : Perte importante de sodium dans l'organisme.
- **Déshydratation** : Ensemble de désordres organiques causés par une perte ou un manque d'apport d'eau, quelle qu'en soit l'origine, lorsque la masse d'eau devient inférieure à la normale (60% du poids corporel chez l'adulte).
- **Diarrhée** : Émission de selles liquides, trop fréquentes et trop abondantes (plus de 300grammes par jour), de causes variées.
- **Dyspareunie** : Sensation douloureuse vulvo-vaginale gênant ou empêchant tout rapport sexuel.
- **Ejaculation précoce** : Éjaculation survenant trop tôt au cours d'un rapport sexuel, avant l'orgasme de la partenaire ou avant la pénétration (éjaculation "*ante portas*") compromettant ainsi le déroulement de celui-ci.
- **Érection** : Effet d'une vasodilatation des corps caverneux sous l'influence principale du centre parasympathique sacré, d'où sont issus les nerfs érecteurs, responsables de la première phase de l'érection, et le nerf honteux interne (S4), responsable de la rigidité de celle-ci.
- **Estérase leucocytaire** : Une leucocyte estérase est une enzyme présente dans les leucocytes et qui a une activité de type protéase. Cette enzyme est spécifique des leucocytes. Elle permet la détection des infections urinaires.
- **Frigidité** : Trouble de la sexualité féminine caractérisé par l'inhibition plus ou moins complète de la satisfaction sexuelle pendant le coït, de l'orgasme incomplet à son absence totale.
- **Hallucination** : "Perception sans objet à percevoir" ou plutôt altération des perceptions qui peut être simple et élémentaire, complexe ou élaborée, qui peut intéresser tous les domaines, visuel surtout, auditif, tactile, cénesthésique.
- **Histamine** : Imidazolyl-4-éthylamine, amine biogène, hormonale et neurotransmettrice, provenant de l'histidine par décarboxylation.
- **Humeur** : Disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur.

- **Hyperphagie** : Consommation excessive de nourriture.
- **Hypogonadisme** : Ensemble des manifestations dues à une insuffisance de sécrétion des glandes génitales.
- **Hypothyroïdie** : Insuffisance de la sécrétion hormonale thyroïdienne soit primaire par atteinte du corps thyroïde (myxœdème), soit secondaire à une insuffisance hypophysaire.
- **Insomnie** : Trouble du sommeil le plus souvent transitoire ou à court terme qui porte sur la lenteur et les difficultés de son installation, sur de nombreux réveils et/ou sur une insomnie "des petites heures" du matin.
- **Libido** : Sentiment du désir sexuel, essentiellement sous la dépendance de la sécrétion des androgènes tant chez la femme que chez l'homme.
- **Maladie de Crohn** : Affection inflammatoire chronique de l'intestin atteignant avec prédilection l'iléon terminal, le côlon et l'anus.
- **Menstruation** : Écoulement sanguin cyclique physiologique d'origine utérine survenant à la puberté et se prolongeant habituellement jusqu'à la ménopause.
- **Ménopause** : Période de la vie de la femme correspondant à l'arrêt définitif de la menstruation.
- **Neurotransmetteurs** : Substance sécrétée par les extrémités des axones capable de franchir la fente synaptique et d'agir sur un récepteur de la cellule postsynaptique pour transmettre le message du nerf.
- **Orgasme** : Acmé du plaisir sexuel.
- **Pathogène** : En pathologie, qualifie en général tout processus qui engendre des troubles.
- **Polyarthrite rhumatoïde** : Maladie inflammatoire chronique affectant les articulations munies d'une cavité synoviale et s'accompagnant de localisations extra articulaires, telles une vascularite et des nodosités.
- **Sclérose en plaque** : Affection inflammatoire démyélinisante atteignant des sites dispersés de la substance blanche du cerveau, respectant donc le cortex, et de la moelle, qui évolue de façon discontinue dans ses formes communes.
- **Syndrome** : Ensemble de symptômes et signes cliniques et de modifications pathologiques, toujours associés, dont les causes ou les mécanismes peuvent être différents et qui permettent d'individualiser une affection.
- **Système immunitaire** : Ensemble cellulaire et tissulaire impliqué dans les réponses immunitaires de l'organisme contre des agents pathogènes.

Annexe A : Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Reference: Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62

Rating Clinician-rated

Administration time 20–30 minutes

Main purpose To assess severity of, and change in, depressive symptoms

Population Adults

Commentary

The HDRS (also known as the Ham-D) is the most widely used clinician-administered depression assessment scale. The original version contains 17 items (HDRS₁₇) pertaining to symptoms of depression experienced over the past week. Although the scale was designed for completion after an unstructured clinical interview, there are now semi-structured interview guides available. The HDRS was originally developed for hospital inpatients, thus the emphasis on melancholic and physical symptoms of depression. A later 21-item version (HDRS₂₁) included 4 items intended to subtype the depression, but which are sometimes, incorrectly, used to rate severity. A limitation of the HDRS is that atypical symptoms of depression (e.g., hypersomnia, hyperphagia) are not assessed (see SIGH-SAD, page 55).

Scoring

Method for scoring varies by version. For the HDRS₁₇, a score of 0–7 is generally accepted to be within the normal

range (or in clinical remission), while a score of 20 or higher (indicating at least moderate severity) is usually required for entry into a clinical trial.

Versions

The scale has been translated into a number of languages including French, German, Italian, Thai, and Turkish. As well, there is an Interactive Voice Response version (IVR), a Seasonal Affective Disorder version (SIGH-SAD, see page 55), and a Structured Interview Version (HDS-SIV). Numerous versions with varying lengths include the HDRS₁₇, HDRS₂₁, HDRS₂₉, HDRS₈, HDRS₆, HDRS₂₄, and HDRS₇ (see page 30).

Additional references

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):278–96.

Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(8):742–7.

Address for correspondence

The HDRS is in the public domain.

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

PLEASE COMPLETE THE SCALE BASED ON A STRUCTURED INTERVIEW

Instructions: for each item select the one "cue" which best characterizes the patient. Be sure to record the answers in the appropriate spaces (positions 0 through 4).

1 DEPRESSED MOOD (*sadness, hopeless, helpless, worthless*)

- 0 Absent.
- 1 These feeling states indicated only on questioning.
- 2 These feeling states spontaneously reported verbally.
- 3 Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.
- 4 Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.

2 FEELINGS OF GUILT

- 0 Absent.
- 1 Self reproach, feels he/she has let people down.
- 2 Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.
- 3 Present illness is a punishment. Delusions of guilt.
- 4 Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.

3 SUICIDE

- 0 Absent.
- 1 Feels life is not worth living.
- 2 Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.
- 3 Ideas or gestures of suicide.
- 4 Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).

4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT

- 0 No difficulty falling asleep.
- 1 Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than 1/2 hour.
- 2 Complains of nightly difficulty falling asleep.

5 INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT

- 0 No difficulty.
- 1 Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2 Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).

6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING

- 0 No difficulty.
- 1 Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2 Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed.

7 WORK AND ACTIVITIES

- 0 No difficulty.
- 1 Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2 Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3 Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4 Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.

8 RETARDATION (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)

- 0 Normal speech and thought.
- 1 Slight retardation during the interview.
- 2 Obvious retardation during the interview.
- 3 Interview difficult.
- 4 Complete stupor.

9 AGITATION

- 0 None.
- 1 Fidgetiness.
- 2 Playing with hands, hair, etc.
- 3 Moving about, can't sit still.
- 4 Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

10 ANXIETY PSYCHIC

- 0 No difficulty.
- 1 Subjective tension and irritability.
- 2 Worrying about minor matters.
- 3 Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4 Fears expressed without questioning.

11 ANXIETY SOMATIC (physiological concomitants of anxiety) such as:

- gastro-intestinal – dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching
- cardio-vascular – palpitations, headaches
- respiratory – hyperventilation, sighing
- urinary frequency
- sweating
- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Moderate.
- 3 Severe.
- 4 Incapacitating.

12 SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL

- 0 None.
- 1 Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
- 2 Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.

13 GENERAL SOMATIC SYMPTOMS

- 0 None.
- 1 Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2 Any clear-cut symptom rates 2.

14 GENITAL SYMPTOMS (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)

- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Severe.

15 HYPOCHONDRIASIS

- 0 Not present.
- 1 Self-absorption (bodily).
- 2 Preoccupation with health.
- 3 Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4 Hypochondriacal delusions.

16 LOSS OF WEIGHT (RATE EITHER a OR b)

- | a) According to the patient: | b) According to weekly measurements: |
|--|---|
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss. | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week. |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss. | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week. |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. |

17 INSIGHT

- 0 Acknowledges being depressed and ill.
- 1 Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2 Denies being ill at all.

Total score:

This scale is in the public domain.

Annexe B : Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HAM-D)

(To be administered by a health care professional)

Patient Name _____

Today's Date _____

The HAM-D is designed to rate the severity of depression in patients. Although it contains 21 areas, calculate the patient's score on the first 17 answers.

1. **DEPRESSED MOOD**
(Gloomy attitude, pessimism about the future, feeling of sadness, tendency to weep)
0 = Absent
1 = Sadness, etc.
2 = Occasional weeping
3 = Frequent weeping
4 = Extreme symptoms

2. **FEELINGS OF GUILT**
0 = Absent
1 = Self-reproach, feels he/she has let people down
2 = Ideas of guilt
3 = Present illness is a punishment; delusions of guilt
4 = Hallucinations of guilt

3. **SUICIDE**
0 = Absent
1 = Feels life is not worth living
2 = Wishes he/she were dead
3 = Suicidal ideas or gestures
4 = Attempts at suicide

4. **INSOMNIA - Initial**
(Difficulty in falling asleep)
0 = Absent
1 = Occasional
2 = Frequent

5. **INSOMNIA - Middle**
(Complains of being restless and disturbed during the night. Waking during the night.)
0 = Absent
1 = Occasional
2 = Frequent

6. **INSOMNIA - Delayed**
(Waking in early hours of the morning and unable to fall asleep again)
0 = Absent
1 = Occasional
2 = Frequent

7. **WORK AND INTERESTS**
0 = No difficulty
1 = Feelings of incapacity, listlessness, indecision and vacillation
2 = Loss of interest in hobbies, decreased social activities
3 = Productivity decreased
4 = Unable to work. Stopped working because of present illness only. (Absence from work after treatment or recovery may rate a lower score).

8. **RETARDATION**
(Slowness of thought, speech, and activity; apathy; stupor.)
0 = Absent
1 = Slight retardation at interview
2 = Obvious retardation at interview
3 = Interview difficult
4 = Complete stupor

9. **AGITATION**
(Restlessness associated with anxiety.)
0 = Absent
1 = Occasional
2 = Frequent

10. **ANXIETY - PSYCHIC**
0 = No difficulty
1 = Tension and irritability
2 = Worrying about minor matters
3 = Apprehensive attitude
4 = Fears

HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HAM-D)

(To be administered by a health care professional)

11. **ANXIETY - SOMATIC**
Gastrointestinal, indigestion
Cardiovascular, palpitation, Headaches
Respiratory, Genito-urinary, etc.
0 = Absent
1 = Mild
2 = Moderate
3 = Severe
4 = Incapacitating
-

12. **SOMATIC SYMPTOMS - GASTROINTESTINAL**
(Loss of appetite, heavy feeling in abdomen; constipation)
0 = Absent
1 = Mild
2 = Severe
-

13. **SOMATIC SYMPTOMS - GENERAL**
(Heaviness in limbs, back or head; diffuse backache; loss of energy and fatiguability)
0 = Absent
1 = Mild
2 = Severe
-

14. **GENITAL SYMPTOMS**
(Loss of libido, menstrual disturbances)
0 = Absent
1 = Mild
2 = Severe
-

15. **HYPOCHONDRIASIS**
0 = Not present
1 = Self-absorption (bodily)
2 = Preoccupation with health
3 = Querulous attitude
4 = Hypochondriacal delusions
-

16. **WEIGHT LOSS**
0 = No weight loss
1 = Slight
2 = Obvious or severe
-

17. **INSIGHT**
(Insight must be interpreted in terms of patient's understanding and background.)
0 = No loss
1 = Partial or doubtful loss
2 = Loss of insight

TOTAL ITEMS 1 TO 17: _____
0 - 7 = Normal
8 - 13 = Mild Depression
14-18 = Moderate Depression
19 - 22 = Severe Depression
≥ 23 = Very Severe Depression

18. **DIURNAL VARIATION**
(Symptoms worse in morning or evening. Note which it is.)
0 = No variation
1 = Mild variation; AM () PM ()
2 = Severe variation; AM () PM ()
-

19. **DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION**
(feelings of unreality, nihilistic ideas)
0 = Absent
1 = Mild
2 = Moderate
3 = Severe
4 = Incapacitating
-

20. **PARANOID SYMPTOMS**
(Not with a depressive quality)
0 = None
1 = Suspicious
2 = Ideas of reference
3 = Delusions of reference and persecution
4 = Hallucinations, persecutory
-

21. **OBSessional SYMPTOMS**
(Obsessive thoughts and compulsions against which the patient struggles)
0 = Absent
1 = Mild
2 = Severe
-

* Adapted from Hamilton, M. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 23:56-62, 1960.

Annexe C : Quick inventory of depressive symptomatology (QIDS)

QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT) (QIDS-SR)

NAME: _____ TODAY'S DATE _____

Please circle the one response to each item that best describes you for the past seven days.

1. Falling Asleep:
 - 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
 - 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
 - 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
 - 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.
2. Sleep During the Night:
 - 0 I do not wake up at night.
 - 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
 - 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
 - 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.
3. Waking Up Too Early:
 - 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
 - 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
 - 2 I almost always awaken at least one hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
 - 3 I awaken at least one hour before I need to, and can't go back to sleep.
4. Sleeping Too Much:
 - 0 I sleep no longer than 7-8 hours/night, without napping during the day.
 - 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period including naps.
 - 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
 - 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
5. Feeling Sad:
 - 0 I do not feel sad
 - 1 I feel sad less than half the time.
 - 2 I feel sad more than half the time.
 - 3 I feel sad nearly all of the time.
6. Decreased Appetite:
 - 0 There is no change in my usual appetite.
 - 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
 - 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
 - 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.
7. Increased Appetite:
 - 0 There is no change from my usual appetite.
 - 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
 - 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
 - 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.
8. Decreased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight loss.
 - 2 I have lost 2 pounds or more.
 - 3 I have lost 5 pounds or more.
9. Increased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight gain.
 - 2 I have gained 2 pounds or more.
 - 3 I have gained 5 pounds or more.
10. Concentration/Decision Making:
 - 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
 - 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
 - 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
 - 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.

11. View of Myself:

- 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
- 1 I am more self-blaming than usual.
- 2 I largely believe that I cause problems for others.
- 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.

12. Thoughts of Death or Suicide:

- 0 I do not think of suicide or death.
- 1 I feel that life is empty or wonder if it's worth living.
- 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
- 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.

13. General Interest:

- 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
- 1 I notice that I am less interested in people or activities.
- 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
- 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.

14. Energy Level:

- 0 There is no change in my usual level of energy.
- 1 I get tired more easily than usual.
- 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example, shopping, homework, cooking or going to work).
- 3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

15. Feeling slowed down:

- 0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.
- 1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat.
- 2 It takes me several seconds to respond to most questions and I'm sure my thinking is slowed.
- 3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

16. Feeling restless:

- 0 I do not feel restless.
- 1 I'm often fidgety, wringing my hands, or need to shift how I am sitting.
- 2 I have impulses to move about and am quite restless.
- 3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

To Score:

- 1. Enter the highest score on any 1 of the 4 sleep items (1-4) _____
- 2. Item 5 _____
- 3. Enter the highest score on any 1 appetite/weight item (6-9) _____
- 4. Item 10 _____
- 5. Item 11 _____
- 6. Item 12 _____
- 7. Item 13 _____
- 8. Item 14 _____
- 9. Enter the highest score on either of the 2 psychomotor items (15 and 16) _____
- TOTAL SCORE (Range 0-27)** _____

Scoring Criteria	
0-5	Normal
6-10	Mild
11-15	Moderate
16-20	Severe
≥21	Very Severe

Annexe D : Montgomery-Asberg depression rating scale (MARDS)

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MARDS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

<http://www.sommeil-mg.net>

(copyleft)

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostique de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

Annexe E : Mini Mental State Examination (M.M.S.E)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E) Date : Evalué(e) par : Niveau socio-culturel	Etiquette du patient
--	----------------------

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|--|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | | !___! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | | !___! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | | !___! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|--|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | | !___! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | | !___! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | | !___! |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | !___! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) !___!

Annexe F : Indice de l'activité de la maladie de Crohn (CDAI)

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales :										
<ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général :										
<ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique : (lopéramine ou opiacés)										
<ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale :										
<ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									20	
Masse abdominale :										
<ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* :										
<ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ;
compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

Annexe G : Inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF)

Inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF)

NOM :

DATE :

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentiez récemment. Voici un exemple d'énoncé : **Je me sens reposé(e).**

Si vous pensez que cet énoncé est entièrement vrai, c'est-à-dire que vous êtes tout à fait d'accord avec celui-ci, encerclez le chiffre 5 à droite de l'énoncé, comme ceci : **Je me sens reposé(e).** 1 2 3 4 5

Répondez à toutes les questions en encerclant le chiffre approprié selon l'échelle suivante :

<< PAS DU TOUT D'ACCORD

TOUT À FAIT D'ACCORD >>

1

2

3

4

5

	VOTRE RÉPONSE					POUR LA CORRECTION*				
	1	2	3	4	5	GÉN	PHY	MEN	ACT	MOT
1. Je me sens en forme.	1	2	3	4	5	G-rép				
2. Physiquement, je n'ai pas la force de faire grand-chose.	1	2	3	4	5					
3. Je me sens très actif.	1	2	3	4	5				G-rép	
4. J'ai envie de faire plein de choses agréables.	1	2	3	4	5					G-rép
5. Je me sens fatigué(e).	1	2	3	4	5					
6. Je crois que j'en fais beaucoup dans une journée.	1	2	3	4	5				G-rép	
7. Je suis capable de me concentrer sur ce que j'entreprends.	1	2	3	4	5			G-rép		
8. J'ai une bonne résistance physique.	1	2	3	4	5		G-rép			
9. Je suis stressé(e) à l'idée d'avoir quelque chose à faire.	1	2	3	4	5					
10. Je crois que je fais très peu dans une journée.	1	2	3	4	5					
11. J'arrive facilement à me concentrer.	1	2	3	4	5			G-rép		
12. Je me sens reposé(e).	1	2	3	4	5	G-rép				
13. Il me faut beaucoup d'efforts pour me concentrer.	1	2	3	4	5					
14. Physiquement, je me sens en mauvaise condition.	1	2	3	4	5					
15. J'ai beaucoup de projets.	1	2	3	4	5					G-rép
16. Je me fatigue facilement.	1	2	3	4	5					
17. Je n'achève que très peu de choses.	1	2	3	4	5					
18. J'ai envie de ne rien faire.	1	2	3	4	5					
19. Je me laisse facilement distraire.	1	2	3	4	5					
20. Physiquement, je me sens en excellente forme.	1	2	3	4	5		G-rép			
	TOTAUX									

*Retranscrire les réponses encerclées dans les cases vides. Pour les items 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 15 et 20 (case de correction identifiée « G-rép »), il faut inverser le score: calculer « 6 - réponse encerclée », et inscrire le résultat dans la case. En bas de page, calculer les totaux des cinq sous-échelles en additionnant les chiffres inscrits dans les cases de correction.

Inventaire multidimensionnel de la fatigue, © E. Smets, B. Garssen, B. Bonke, 1995. Reproduit avec permission.

Annexe H : Echelle de dépression CES-D

Echelle de dépression CES-D (Center for Epidemiologic Studies- Depression)

		Jamais	Très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment	En permanence	CODAGE
Durant la semaine dernière j'ai trouvé que :								
CES-D1	J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D2	Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D3	J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D4	J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
CES-D5	J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D6	Je me suis senti(e) déprimé(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D7	J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D8	J'ai été confiant(e) en l'avenir	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
CES-D9	J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D10	Je me suis senti(e) craintif(ve)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D11	Mon sommeil n'a pas été bon	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D12	J'ai été heureux(se)	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
CES-D13	J'ai parlé moins que d'habitude	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D14	Je me suis senti(e) seul(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D15	Les autres ont été hostiles envers moi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D16	J'ai profité de la vie	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
CES-D17	J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D18	Je me suis senti(e) triste	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D19	J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
CES-D20	J'ai manqué d'entrain	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>

Codage (sauf questions 4/8/12/16):

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

Résumé

Actuellement, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer l'étiologie exacte de la dépression. La piste biologique des neurotransmetteurs prédomine les autres. Toutefois, de nombreux patients ne parviennent pas à vaincre leur maladie. Les études se poursuivent et quelques-unes démontrent une influence du système immunitaire et du trouble inflammatoire dans la pathophysiologie de la dépression. De ce fait, cette découverte peut-elle déboucher sur de nouvelles pistes de traitement ? C'est ainsi qu'au travers de ce mémoire, j'ai étudié l'action de l'infliximab (inhibiteur du TNF-Alpha) sur les symptômes dépressifs. Ce traitement est prometteur, et néanmoins lourd, avec de nombreux effets secondaires.

Mots clés : Dépression, trouble dépressif majeur, système immunitaire, Trouble inflammatoire, Cytokine pro-inflammatoire, infliximab, anti-TNF-Alpha, traitements.

Abstract

At present, we are not able to confirm accurately the etiology of depression. The neurotransmitter biological trial prevails over others, however many patients do not able to overcome their illness. Scientific studies continue and reveal the influence of the immune system and inflammatory disorder in the pathophysiology of depression. Therefore, can this discovery lead to news treatments? Through redaction, I studied the action of infliximab, an inhibitor of TNF-Alpha, on depressive symptoms. This treatment is promising, and however, it is heavy and has many side effects.

Key Words: Depression, major depressive disorder, immune system, inflammatory disorder, proinflammatory cytokine, infliximab, anti-TNF-Alpha, treatment.