



Les critères diagnostiques du trouble dépressif majeur établis dans le DSM-5 diffèrent fortement des symptômes dont il est question dans les questionnaires cliniques usuels. Cette différence incite les chercheurs et les prestataires de soins à s'interroger sur les symptômes exacts représentatifs de la dépression. Dans cet article, nous mentionnons notre étude publiée récemment (Fried et al., 2015), dans laquelle nous tentons de répondre à cette question en envisageant un réseau de symptômes. Cette approche consiste à essayer d'appréhender la dépression comme un système dynamique complexe constitué de plusieurs symptômes sous-jacents qui interagissent entre eux. L'analyse de réseau permet de définir les symptômes qui jouent un rôle dominant dans le déclenchement et la durabilité de la dépression. Pour déterminer ces symptômes, nous avons établi, sur la base de 3.463 patients dépressifs, un réseau de dépression de 28 symptômes, puis nous avons comparé la centralité (le degré d'unité) des symptômes du DSM avec la centralité des symptômes non mentionnés dans le DSM. Les analyses indiquent que les symptômes diffèrent considérablement les uns des autres en termes de degré de centralité, et que les éléments qui présentent la plus grande centralité peuvent être repris dans le DSM ou non. En général, il apparaît que la centralité des critères du DSM n'excède pas celle des autres symptômes. En d'autres termes, le point de vue du réseau réfute l'idée que les symptômes de la dépression repris dans le DSM sont cliniquement plus pertinents que les symptômes de la dépression non mentionnés dans le DSM. Des recherches axées sur les symptômes les plus centraux du réseau dépressif pourront inspirer les futures études.

QUELS SONT LES SYMPTÔMES LES PLUS IMPORTANTS DE LA DÉPRESSION? UNE ANALYSE DE RÉSEAU



**Eiko I. Fried, Egon Dejonckheere,
Francis Tuerlinckx**
Faculté de Psychologie et
des Sciences pédagogiques, KU Leuven

La dépression majeure (DM) est le trouble psychiatrique qui survient le plus fréquemment dans la population générale; elle fait partie des maladies caractérisées par la plus grande charge de morbidité (1). Étant donné la prévalence élevée de la DM et les lourdes contraintes qu'elle implique au quotidien, il n'est pas étonnant que ce trouble fasse l'objet d'études scientifiques intensives depuis des décennies déjà. Malgré le coût

incalculable, le temps et les efforts investis dans les études sur la dépression, nos connaissances de cette maladie demeurent étonnamment limitées.

Cet article met en évidence deux aspects illustrant selon nous le manque d'informations disponibles sur la DM. Tout d'abord, citons le problème du diagnostic. L'établissement d'un diagnostic fiable est nécessaire à l'efficacité du traitement. Malheureusement, le diagnostic de DM est l'un des moins fiables qui soit, d'après le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (2). Le degré d'accord entre juges (coefficient Kappa) pour la DM atteint à peine 0,28, ce qui signifie que les cliniciens sont bien plus souvent partagés qu'unanimes sur ce diagnostic. Par ailleurs, le degré d'incertitude diagnostique sur la plupart des autres troubles psychiatriques est beaucoup plus faible, comme pour le trouble de la personnalité borderline (0,54) et le trouble de stress post-traumatique (0,67). En outre, une méta-analyse récente a confirmé les découvertes d'une étude antérieure: les antidépresseurs ne sont que légèrement plus efficaces que le placebo (3). Aucune étude génétique ou de neuro-imagerie ne parvient actuellement à identifier un seul biomarqueur reproductible spécifique à la DM (4, 5).

Affirmations problématiques dans les recherches sur la dépression

Nous estimons que les exemples ci-dessus, illustrant notre connaissance restreinte du concept de DM, sont partiellement dus à des affirmations problématiques formulées dans les études sur la dépression. De nombreuses recherches empiriques sur la dépression (des sciences sociales à la génétique) se basent sur l'établissement du niveau de sévérité de la dépression. On pose alors le diagnostic de DM en interrogeant le patient sur des symptômes dépressifs divergents, tels qu'une humeur morose ou de l'insomnie, via des entretiens cliniques ou des questionnaires d'auto-évaluation. Les chercheurs combinent ces différents symptômes

pour parvenir à un score total supposé refléter la sévérité du trouble dépressif. De plus, les seuils sont souvent définis de façon arbitraire pour distinguer les patients dépressifs des patients sains. Par exemple, on classe les personnes présentant 5 symptômes ou plus parmi les patients dépressifs, tandis que celles qui ne présentent que 4 symptômes ou moins sont considérées comme saines. La grande majorité des études sur la dépression comparent ensuite ces deux groupes d'un point de vue statistique, en fonction des biomarqueurs ou des facteurs de risque divergents, ou associent, toujours d'un point de vue statistique, ce score basé sur les symptômes (et donc la sévérité supposée de la dépression) à des variables de ce type. Cette méthode de travail est acceptée par presque tous les acteurs du monde de la recherche. Il est toutefois important de souligner que le personnel soignant tente souvent, dans la pratique clinique, de dépasser ce score global pour se pencher sur les symptômes concrets, ce qui accentue encore la complexité de la DM.

Si l'on tente de poser un diagnostic de dépression au moyen des instruments de mesure traditionnels, on est confronté au choix des symptômes qui doivent figurer sur les questionnaires ou entretiens cliniques. Les symptômes sélectionnés sont alors considérés comme représentatifs du trouble dépressif. Si le DSM-5 (6) utilise 9 critères pour la DM, des questionnaires d'(auto-)évaluation courants contiennent souvent des éléments qui ne font pas partie des critères du DSM. Ainsi, le *Beck Depression Inventory* contient des éléments tels que «l'humeur irritable», «le pessimisme» et «la sensation d'être puni», tandis que la *Hamilton Rating Scale for Depression* s'attarde sur l'anxiété, les symptômes génitiaux, l'hypocondrie et l'introspection dans le cadre du trouble dépressif. Un autre questionnaire, le *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*, examine également des symptômes comme les pleurs fréquents, le mutisme et la perception négative d'autrui. Cette grande diversité au

niveau de la symptomatologie étudiée peut, dans une certaine mesure, être considérée comme une conséquence de l'absence de consensus sur le concept de dépression en soi et sur la façon de le mesurer. Notez d'ailleurs que les critères diagnostiques de la dépression mentionnés dans le DSM sont issus d'un processus progressif mis en place au fil du temps (en d'autres termes, le DSM-5 ne reprend pas nécessairement les «meilleurs» symptômes ni les plus représentatifs, uniquement parce qu'ils sont mentionnés dans le DSM). En 1957, Cassidy et ses collègues (7) ont établi une liste des symptômes caractéristiques du trouble maniaco-dépressif basée sur les symptômes cardinaux mis en avant par Kraepelin. Cette liste se composait de 11 symptômes et a été légèrement modifiée par Feighner et ses collègues en 1972 (8). Leur ensemble de symptômes est très semblable aux 9 critères du DSM-5, que nous utilisons aujourd'hui pour poser le diagnostic de DM.

Le problème potentiel causé par cette énorme variété de symptômes de dépression, combiné aux différentes échelles qui tentent d'analyser le concept de dépression chacune à leur manière, est probablement aggravé davantage encore lorsque nous soulevons d'autres questions. D'une part, nous avons démontré dans un récent article que parmi les données de 3.703 patients dépressifs, on peut retenir au moins 1.030 profils symptomatiques uniques pour la dépression (9). De plus, près de la moitié des profils ne s'appliquaient qu'à une seule personne. Par conséquent, la variabilité des symptômes observés chez ces individus (qui semblent correspondre aux critères d'un même trouble) remet en question la spécificité et la cohérence du syndrome de DM. Cette variabilité observée pourrait expliquer qu'au cours des dernières décennies, on n'ait pu apporter que peu de réponses aux questions du type «quel traitement antidépresseur est le plus efficace?» ou «quels sont les gènes impliqués dans la dépression?». D'autre part, plusieurs études ont démontré que certains symptômes

spécifiques de la dépression avaient souvent une relation différente avec d'autres variables importantes (10). Par exemple, les symptômes de dépression comme l'humeur maussade et l'insomnie sont toujours mis en lien avec d'autres facteurs de risque (11), ont un autre impact sur notre fonctionnement quotidien (12) et réagissent différemment à des agents de stress spécifiques (13, 14). Les symptômes spécifiques de la dépression semblent être corrélés différemment avec des biomarqueurs comme les réactions inflammatoires (15) et réagissent différemment à un traitement médicamenteux à base d'antidépresseurs (16).

Pour résumer, le calcul d'un score total ou global de symptômes dépressifs est en contradiction avec l'incroyable hétérogénéité inhérente à ce trouble (9), ce qui pourrait dissimuler certaines informations cruciales sur la pathogenèse (10, 17). C'est pourquoi la question des symptômes représentatifs de la dépression s'impose: quels symptômes peuvent être considérés comme les meilleurs indicateurs de ce trouble?

Quels sont les symptômes représentatifs de la dépression?

Dans un récent article paru dans le *Journal of Affective Disorders* (JAD) (18), nous avons tenté d'identifier les meilleurs indicateurs de dépression d'un point de vue théorique et empirique. Cette perspective se base sur une nouvelle façon d'appréhender la dépression en tant que système dynamique (17).

Les symptômes de la DM sont habituellement envisagés comme des indicateurs passifs de l'une ou l'autre affection ou maladie. Dans ce contexte, on suppose que les symptômes de dépression sont liés entre eux parce qu'ils proviennent d'une même origine sous-jacente (17, 19) (**Figure 1A**). Ce point de départ est actuellement ébranlé par la perspective du réseau, qui conçoit la dépression (et d'autres troubles psychiatriques) comme un réseau de symptômes qui interagissent

entre eux: un patient qui ne parvient pas à trouver le sommeil, par exemple, pourra se fatiguer rapidement pendant la journée, ce qui peut également affecter la concentration et la psychomotricité (20, 21). En visualisant la dépression au moyen d'une structure en réseau, nous comprenons mieux comment les différents symptômes se renforcent et se maintiennent entre eux, et empêchent ainsi les individus vulnérables d'échapper à ce réseau de problèmes (**Figure 1B**).

La question de l'utilité d'un symptôme comme indicateur du trouble sous-jacent est donc moins pertinente dans ce modèle: la perspective en réseau vise davantage à comprendre la relation qui unit un symptôme aux autres problèmes du réseau. Cette méthode de mesure, mieux connue sous le nom de «centralité» (22), donne le degré général d'interaction entre un symptôme et les autres symptômes du réseau; elle est de plus en plus fréquemment abordée dans la littérature clinique depuis ces dernières années (23-25). Le concept de centralité est intuitif et facile à comprendre si l'on établit un parallèle avec les réseaux sociaux. Lorsqu'une personne connue ou de premier plan publie un statut sur Facebook, cette information se propage rapidement et à grande échelle dans tout le réseau. En revanche, une personne moins populaire ou qui a moins d'amis aura moins de contacts, et son influence sur le réseau

sera plutôt insignifiante. Si l'on applique ce raisonnement à la DM, l'activation d'un symptôme à centralité élevée influencera un grand nombre d'autres symptômes. Un symptôme remplissant une fonction secondaire sera quant à lui moins pertinent du point de vue du réseau, car son impact sur les autres symptômes sera limité. À titre d'exemple, pour le patient hypothétique présenté dans la figure 1B, le symptôme 3 occupe une position cruciale dans le réseau causal de symptômes. D'un point de vue clinique, il pourrait donc être intéressant d'accorder une attention particulière à ce symptôme pour le traitement.

Les objectifs principaux de notre étude parue dans le JAD étaient les suivants:

- identifier la structure en réseau d'un grand nombre de symptômes de dépression, en tenant compte des symptômes mentionnés dans le DSM et des autres (comme le sentiment d'anxiété et l'humeur irritable, des symptômes fréquemment signalés par une population de patients dépressifs et qui sont associés à un parcours thérapeutique moins favorable [26, 27]);
- établir le degré de centralité pour chaque symptôme de dépression;
- comparer les indices de centralité des critères du DSM avec ceux des autres symptômes afin d'évaluer la validité des symptômes du DSM à l'égard du réseau.

Figure 1: A: Approche traditionnelle de la dépression qui envisage les symptômes (1-14) comme des manifestations d'une cause commune sous-jacente (D). B: Approche en réseau de la dépression qui envisage les symptômes (1-14) comme des éléments d'un système dynamique et complexe qui s'influencent entre eux.

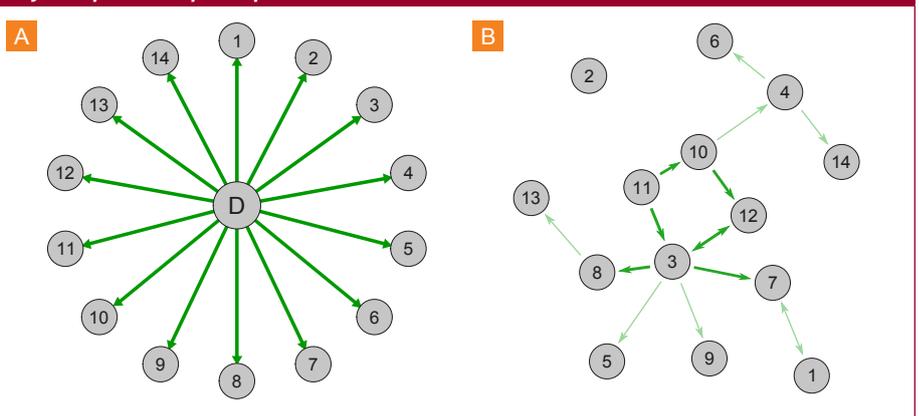
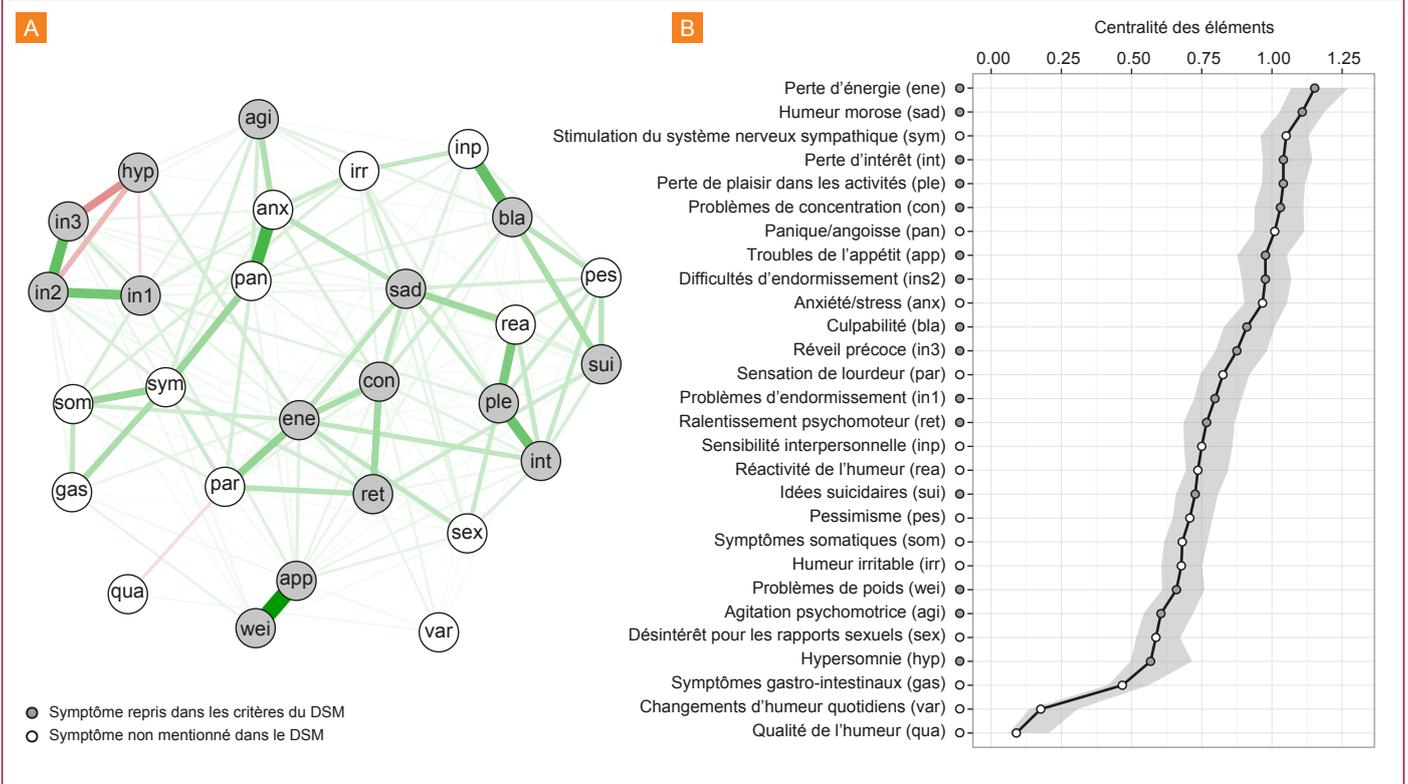


Figure 2: A: Réseau de dépression basé sur les 28 questions du questionnaire IDS-C. Les lignes vertes indiquent une relation positive et les lignes rouges un lien négatif. L'épaisseur et la transparence de chaque relation illustrent l'intensité du lien qui unit deux éléments. B: Degré d'intensité du lien en tant qu'indice de centralité pour chacun des 28 symptômes de dépression de l'IDS-C, ainsi que leur intervalle de fiabilité de 95%.



Pour formuler une réponse à ces questions, nous avons analysé les résultats de 3.463 patients dépressifs ayant participé auparavant à l'enquête *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D). STAR*D est un essai clinique randomisé assorti de plusieurs sessions de suivi, mais dans la présente étude, nous nous sommes uniquement penchés sur la première phase de traitement (afin de rassembler autant de participants que possible). Les participants à l'étude étaient âgés de 41 ans en moyenne, et 63% d'entre eux étaient de sexe féminin. Dans le but d'identifier la structure de réseau de la DM, nous avons fait usage des champs aléatoires de Markov par paires (pour une description détaillée du processus d'analyse, veuillez consulter l'article d'origine [18]). La caractéristique principale des réseaux évalués est le fait de pouvoir considérer les liens entre les symptômes comme des coefficients de corrélation partielle. En d'autres termes, chaque lien reflète la relation entre deux symptômes, contrôlée pour toutes

les autres relations entre les symptômes du réseau. Les données étant transversales, nous ne pouvons établir que des relations corrélationnelles (et non causales) entre les symptômes.

Plusieurs échelles de dépression ont été utilisées dans l'essai STAR*D. Pour effectuer nos analyses, nous avons opté pour l'IDS-C (28), un questionnaire sur la dépression composé de 28 questions exécuté par un clinicien. Cet instrument de mesure présente l'avantage d'évaluer les symptômes du DSM, les autres symptômes et même les critères du DSM-5 de façon détaillée. Autrement dit, nous distinguons par exemple l'agitation psychomotrice et le ralentissement psychomoteur, tandis que le DSM-5 ne mentionne que «l'agitation ou le ralentissement psychomoteur» dans la liste des critères.

Le réseau évalué est présenté dans la figure 2A (**Figure 2A**). Le réseau ne contient aucun symptôme isolé; sur les 378 liens, 185 (46%) sont positifs. Les 4

symptômes relatifs au sommeil (hyp, in1, in2, in3) sont étroitement liés entre eux, mais présentent une relation ténue avec les autres symptômes. Les troubles relatifs à l'appétit (app) et au poids (wei) sont également unis par des liens étroits. Les sous-questions qui évaluent le symptôme majeur du DSM, à savoir «la diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités» (int, ple), ont une relation très positive, tandis que l'agitation psychomotrice (agi) et le ralentissement psychomoteur (ret) ne présentent pas de relation particulièrement négative. Cette constatation n'est pas nécessairement étonnante, mais elle est cohérente avec les réseaux de dépression sur la base des résultats non publiés issus d'autres données. Ensuite, les sentiments de panique/d'angoisse (pan) et d'anxiété/de stress (anx) étaient également étroitement liés, tout comme la sensibilité interpersonnelle (inp) et la culpabilité (bla). Les questions relatives aux changements d'humeur quotidiens (var; l'absence de lien entre l'humeur et le déroulement de la journée indique, selon le

questionnaire, une absence de dépression [28]) et à la qualité de l'humeur (qua; une humeur comparable à un sentiment de deuil indique, selon le questionnaire, une absence de dépression [28]) ne présentent que quelques liens avec le reste du réseau.

La **figure 2B** établit l'indice de centralité de chacun des 28 symptômes de dépression, et illustre ainsi l'intensité de la relation qui unit chaque symptôme au reste du réseau. Les symptômes du DSM, tout comme les autres, font partie des 10 symptômes au degré de centralité le plus élevé dans le réseau de dépression. Les symptômes principaux du DSM, à savoir «la diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités» (int, ple) et «l'humeur morose» (sad), se caractérisent par un degré de centralité très élevé, mais les deux symptômes d'anxiété (anx, pan) occupent également une position importante dans le réseau de dépression. Les changements d'humeur (var) et la qualité de l'humeur (qua) jouent uniquement un rôle secondaire dans le réseau de dépression.

Pour finir, la figure 2B semble suggérer que du point de vue du réseau, il n'existe aucune différence fondamentale entre les symptômes du DSM et les autres. Au contraire, les deux groupes de symptômes sont étroitement liés. La comparaison statistique entre la centralité des symptômes du DSM et des autres symptômes n'est pas particulièrement évidente. Nous renvoyons le lecteur intéressé par une description détaillée de ce test à notre article d'origine (18). Pour résumer, les différences statistiques de centralité entre les deux groupes de symptômes sont loin d'être évidentes, ce qui indique que les symptômes du DSM ne sont pas associés à une centralité plus importante que les autres symptômes au sein d'un réseau de dépression.

Conclusion

Lorsque nous appréhendons la dépression du point de vue du réseau, les critères du

DSM-5 ne constituent pas des indicateurs plus appropriés que les symptômes non repris dans le DSM. En outre, cette approche permet aux scientifiques d'étudier la DM au niveau des symptômes (qu'ils soient mentionnés ou non dans le DSM) et peut donner lieu à de nouvelles perspectives en matière d'interaction dynamique entre les symptômes, ce que les scores globaux d'évaluation de dépression ne permettraient pas d'obtenir auparavant. Dès lors, notre étude souligne notamment le rôle primordial des symptômes principaux (subdivisés) du DSM sur la dépression (humeur morose, perte d'intérêt, diminution du plaisir dans les activités) dans le réseau de dépression, ce qui met en exergue la pertinence clinique de ces symptômes. Cette observation corrobore les résultats de recherches antérieures ayant démontré que les symptômes principaux du DSM pour tous les troubles dépressifs étaient associés aux obstacles les plus contraignants sur le plan du fonctionnement psychosocial des patients (12). L'humeur morose et l'anhédonie se révèlent être de meilleurs facteurs prédictifs pour le diagnostic de DM que les autres symptômes de dépression, parfois même qu'un score global réunissant tous les symptômes (29).

Le symptôme le plus central parmi ceux qui ne sont pas repris dans le DSM est la stimulation du système nerveux sympathique (transpiration, palpitations, tremblements et secousses, vue trouble), qui était étroitement liée aux symptômes somatiques (douleurs, sensation de lourdeur dans les membres), aux troubles gastro-intestinaux, à la panique et à l'anxiété. Outre la stimulation du système nerveux sympathique, les symptômes d'anxiété tels que la panique/l'angoisse et l'anxiété/le stress présentaient également un degré élevé de centralité. La littérature contient déjà de très nombreux écrits mettant en évidence le rôle important de l'anxiété chez les patients dépressifs (30). L'indice de centralité élevé des symptômes d'anxiété dans le réseau de dépression pourrait expliquer la comorbidité très marquée entre les troubles anxieux et les

troubles de l'humeur. L'activation de ces symptômes déclenche peut-être des symptômes d'anxiété ainsi que des symptômes de dépression, ce qui peut entraîner le développement d'une DM et (par exemple) d'un trouble anxieux généralisé.

Enfin, les découvertes récentes montrent également que les symptômes de dépression ne peuvent plus être considérés comme interchangeables pour déterminer la sévérité de la dépression. Il est intéressant pour les chercheurs de se concentrer sur des symptômes spécifiques. Des études ont récemment démontré que des symptômes de dépression individuels réagissaient de plusieurs façons différentes aux traitements médicamenteux (16) et que, dans le cas contraire, ils étaient liés aux biomarqueurs (15). Ces deux observations indiquent qu'une analyse individuelle de chaque symptôme pourrait considérablement enrichir nos connaissances sur la dépression.

Il est important de signaler que l'approche des troubles psychopathologiques du point de vue du réseau en est encore à ses débuts. Au-delà des difficultés techniques inhérentes à l'évaluation et à l'interprétation des réseaux, ce domaine est encore confronté, à l'heure actuelle, à des défis tels que la méthode de mesure des symptômes individuels. Pour l'instant, chaque symptôme est évalué via une seule question, ce qui réduit la fiabilité des résultats. Par ailleurs, certains symptômes peuvent se chevaucher au niveau linguistique, ce qui peut influencer l'auto-évaluation et donc la représentation du réseau. L'identification de relations causales entre les symptômes (par opposition aux relations corrélationnelles) représente également un défi de taille pour l'avenir. Toutefois, cette approche de la dépression du point de vue du réseau a déjà permis d'acquérir de précieuses informations: elle invite les chercheurs à tenir compte des symptômes individuels, ce qui contribue sans aucun doute à notre compréhension de la DM.

Références sur www.neurone.be