***Caractéristiques de la dépression immunométabolique en tant que prédicteurs des résultats du traitement antidépresseur :***

 ***Analyse de quatre essais cliniques***

**Introduction :**

 Outre les psychothérapies fondées sur des données probantes, les médicaments antidépresseurs constituent le traitement de première intention contre la dépression. Récemment, la dimension de la dépression immunométabolique (IMD) a été introduite comme un concept de médecine personnalisée potentiellement pertinent.

 Il a été démontré qu'une inflammation élevée contribue à la résistance au traitement de la dépression et - avec les caractéristiques métaboliques - à la chronicité de la dépression chez les utilisateurs d'antidépresseurs. Il a déjà été suggéré que les biofabricants inflammatoires, tels que la protéine C-réactive (CRP), prédisent de mauvais résultats de traitement avec des antidépresseurs.

De même, des preuves épidémiologiques montrent que l’obésité est plus fréquente chez les patients considérés comme résistants au traitement que chez ceux qui ne le sont pas.

**Objectifs :**

Cette étude vise à examiner si trois caractéristiques considérées comme indicatives de l'IMD (gravité de l'AES, IMC et CRP) au départ prédisent les résultats du traitement antidépresseur en ré-analysant et méta-analyser les données de quatre essais de traitement antidépresseur.

**Méthode :**

Conception de l’étude et participants

L'étude actuelle utilise les données de quatre études : Étude internationale pour prédire le traitement optimisé de la dépression (iSPOT-D) ; Combiner des médicaments pour améliorer les résultats de la dépression (CO-MED) ; Médicaments thérapeutiques basés sur le génome contre la dépression (GENDEP) ; et Établir des modérateurs et des biosignatures de la réponse aux antidépresseurs dans les soins cliniques (EMBARC). Les quatre études incluaient des participants adultes cherchant un traitement pour la dépression dans des établissements de soins primaires ou psychiatriques. Les critères d'exclusion courants étaient des antécédents de trouble bipolaire, de schizophrénie et de dépendance actuelle à une substance. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants. Au total, 1 008 patients ont été randomisés dans trois groupes de traitement : escitalopram (10 à 20 mg/jour), sertraline (50 à 200 mg/jour) ou venlafaxine à libération prolongée (75 à 225 mg/jour) pendant 8 semaines. Pendant une durée de 12 semaines, 665 participants ont été répartis au hasard dans trois groupes de traitement : (a) escitalopram (ISRS ; 10 à 20 mg/jour) plus placebo, (b) bupropion à libération prolongée (antidépresseur atypique ; 150 à 450 mg/jour) plus escitalopram (10 à 20 mg/jour) ou (c) venlafaxine à libération prolongée (IRSN ; 75-225 mg/jour) plus mirtazapine (antidépresseur tétracyclique ; 15-45 mg/jour).Sur 811 participants, 468 ont été randomisés et 343 n'ont pas été répartis au hasard. Les participants ont reçu soit 10 à 30 mg/jour d'escitalopram, soit 50 à 150 mg/jour de nortriptyline pendant 12 semaines.

Mesure des résultats

La gravité de l'AES, l'IMC et la CRP, ainsi que les informations démographiques (âge et sexe à la naissance), ont toutes été enregistrées avant le début du traitement. Un indice IMD a été construit sur la base de la gravité de l'AES, de l'IMC et de la CRP transformée logarithmiquement en standardisant ces variables et en prenant leur moyenne. Des scores plus élevés sur son indice indiquent un fardeau IMD plus important. Aucun indice IMD n'a été calculé pour iSPOT-D, en raison du manque de données CRP. Le nombre de participants avec des scores disponibles sur l'indice IMD était de 166 en CO-MED, 226 en GENDEP et 96 en EMBARC.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de R version 4.2.1 pour Windows. Nous avons utilisé des scores standardisés (scores Z) dans les analyses de régression de chaque étude séparément pour les prédicteurs de la gravité de l'AES, de l'IMC et de la CRP, ainsi que pour le critère de jugement principal, la gravité de la dépression, afin d'obtenir des coefficients normalisés indépendants des unités de mesure. Les corrélations de Pearson entre les caractéristiques de base de l'IMD ont d'abord été calculées dans chaque étude, puis méta-analysées.

**Résultats :**

Les caractéristiques IMD de base en tant que prédicteurs de la gravité des symptômes dépressifs

Un indice IMD plus élevé prédit de manière significative une réduction plus faible de la gravité des symptômes dépressifs au cours du traitement avec une faible hétérogénéité. En ce qui concerne les caractéristiques individuelles de l'IMD, la gravité de l'AES et l'IMC ne permettaient pas de prédire la gravité des symptômes dépressifs. Bien qu'aucune association significative n'ait été trouvée entre la CRP et la gravité des symptômes dépressifs dans les études individuelles, une association positive significative mais faible a été trouvée dans la méta-analyse.

Les caractéristiques IMD de base en tant que prédicteurs de réponse et de rémission

Parmi l'échantillon total, 58 % ont répondu et 37 % ont obtenu une rémission.

Une hétérogénéité substantielle entre les résultats de l'étude a été constatée concernant l'effet de l'IMC sur la rémission, comme l'indiquent le test Q et un I2 de 78,59 %. Les participants ayant un IMC plus élevé étaient plus susceptibles d’effectuer des versements dans iSPOT-D, mais moins susceptibles de le faire dans GENDEP. Aucune association entre l'IMC de base et la rémission n'a été trouvée dans les deux autres études, ni dans la méta-analyse regroupant les résultats.

AES individuels comme prédicteurs des résultats du traitement

Parmi les AES individuels, les méta-analyses ont montré que la paralysie au plomb était un prédicteur significatif de pires résultats du traitement : une paralysie au plomb plus élevée au départ était associée à une réduction moindre de la gravité des symptômes dépressifs.

**Discussion :**

Cette étude a examiné trois caractéristiques de l'IMD (sévérité de l'AES, IMC et CRP), à la fois sinueusement et cumulativement, en tant que prédicteurs putatifs des résultats du traitement antidépresseur, en utilisant les données de quatre essais de traitement antidépresseur.

Prédicteurs du résultat du traitement dans l’échantillon total

Nos résultats ont montré qu'une CRP plus élevée et des scores plus élevés sur un indice IMD cumulatif, incluant également la gravité de l'IMC et de l'AES, prédisaient au départ des réductions plus faibles de la gravité des symptômes dépressifs pendant le traitement par antidépresseurs.

Prédicteurs du résultat du traitement chez les utilisateurs d'ISRS uniquement

En limitant les analyses aux utilisateurs d'ISRS uniquement, les effets du CRP et de l'indice IMD sont devenus plus importants, mais toujours de faible ampleur (tailles d'effet 0,16 et 0,20 respectivement). Cette découverte concorde avec les preuves antérieures indiquant que les patients déprimés présentant une inflammation de bas grade bénéficient moins des antidépresseurs à prédominance sérotoninergiques que des antidépresseurs noradrénergiques ou dopaminergiques.

**Limitations :**

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, nos conclusions se limitent à une sélection d’indicateurs proposés pour l’IMD. La CRP est un marqueur non spécifique de l'inflammation et les associations avec la réponse au traitement antidépresseur n'ont pas été concluantes. De plus, bien que connue comme marqueur de l’inflammation, la CRP peut également avoir des effets anti-inflammatoires. Les futures études de traitement devraient donc intégrer des indicateurs d’inflammation plus diversifiés, comme cela a été fait récemment dans le GENDEP. Néanmoins, La CRP est une mesure facile à obtenir et adaptée à une utilisation en clinique. Deuxièmement, la validité de l’IMC en tant que mesure de la santémétabolique a été remise en question. Troisièmement, en raison de la disponibilité limitée des données sur la CRP, la taille des échantillons dans les analyses groupées sur la CRP et l'indice IMD était relativement petite, ce qui réduisait la puissance statistique. Quatrièmement, toutes les études n'ont pas utilisé la même échelle pour mesurer la gravité des symptômes dépressifs, ce qui a empêché l'harmonisation des données sur le critère de jugement principal. Cinquième, Étant donné que l'indice IMD constitue une première tentative de combiner plusieurs caractéristiques IMD en un seul score, sa fiabilité et sa validité nécessitent des recherches plus approfondies. Enfin, en raison de la disponibilité limitée des données ou des différences d'évaluation entre les essais, nous ne pouvons pas exclure une confusion due aux maladies inflammatoires, médicaments anti-inflammatoires, utilisation de contraceptifs hormonaux et phase menstruelle.

* ---------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Abou SoukkarHouda

Service de psychiatrie- CHU Souss Massa.

Mars 2024