

# Psychopharmacologie des troubles de l'humeur

**Pierre Blier, MD, Ph.D**

Chaire de Recherche et Directeur  
Unité de Recherche sur les Troubles de l'Humeur  
Institut de Recherche en Santé Mentale  
Université d'Ottawa, Ontario  
Chaire de Recherche du Canada en  
Psychopharmacologie

# Objectifs de la présentation

- Survol des certaines données impliquant le système à sérotonine (5-HT) et la dépression
- Décrire les mécanismes d'action des stratégies antidépressives sur le système 5-HT, incluant certains 'antipsychotiques atypiques'
- Présenter les effets de la kétamine dans la dépression résistante
- Relier potentiellement l'effet antidépresseur rapide de la kétamine aux récepteurs AMPA et au système à dopamine

# Heterogeneity of major depressive disorder

DSM-IV criteria

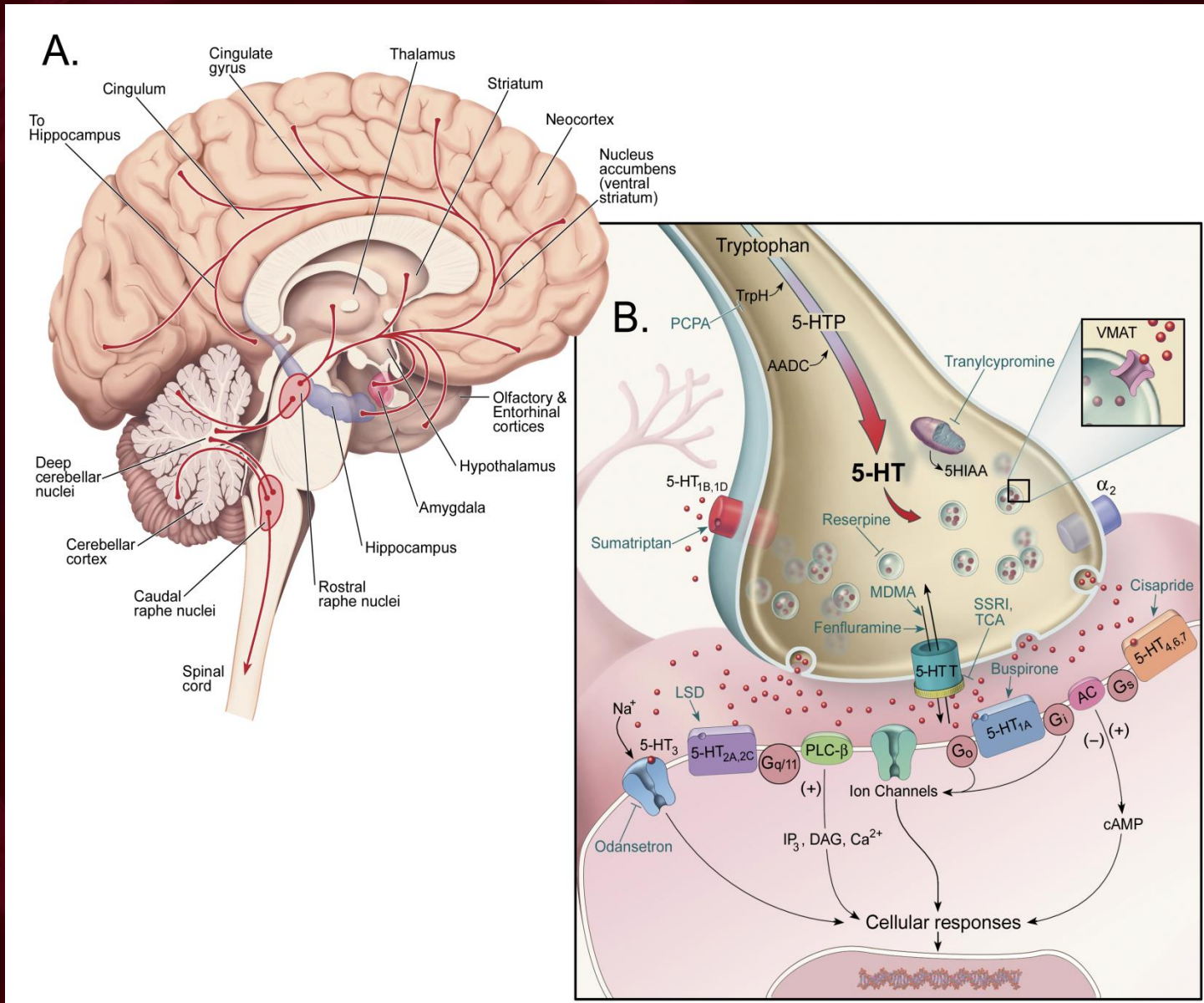
35 y.o. female

- + Depressed mood
- + Hypersomnia
- + Increased appetite/weight
- + Psychomotor retardation
- + No energy
- + Suicidal ideation

70 y.o. male

- Marked loss of interest/pleasure
- Insomnia
- Decreased appetite/weight
- Psychomotor agitation
- Impaired concentration/decision
- Inappropriate guilt

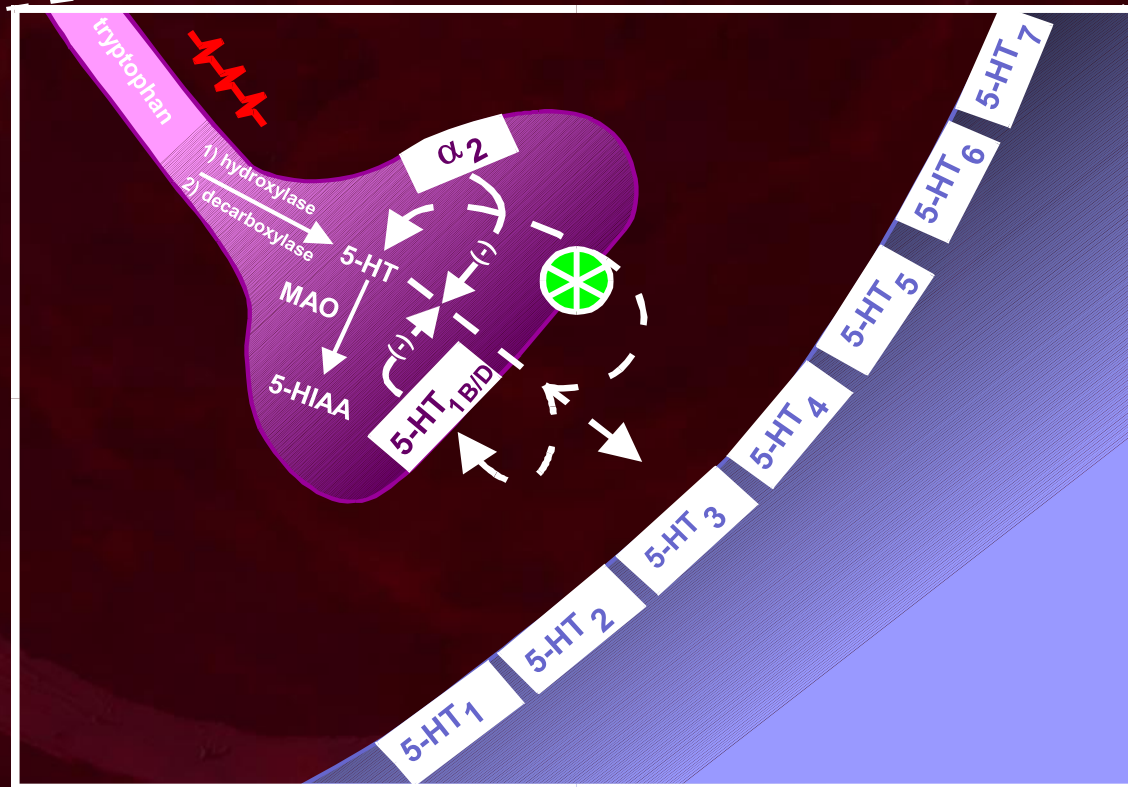
# Le système à sérotonine (5-HT)



Courtoisie de Steve Szabo, MD, PhD

# NEURONE POSTSYNAPTIQUE

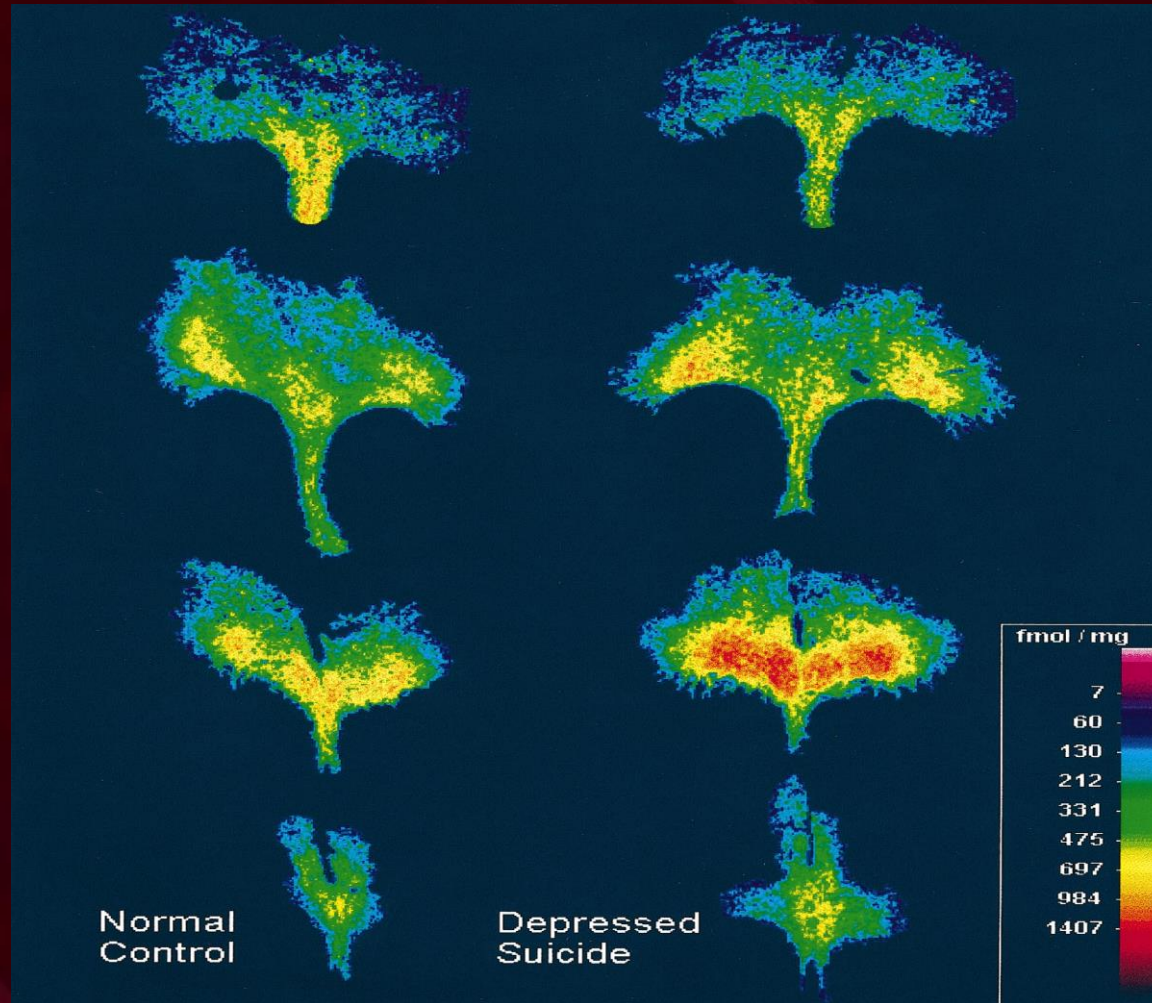
## NEURONE 5-HT



# Anomalies du système 5-HT dans la dépression

- Diminution de la densité des transporteurs 5-HT
- Augmentation de la densité des sites de liaison 5-HT<sub>2</sub> dans le cortex cérébral
- Diminution des niveaux de 5-HT dans le cortex et le tronc cérébral
- Augmentation de la densité des sites 5-HT<sub>1A</sub> dans le noyau du raphé dorsal \*
- Cependant la déplétion en tryptophane n'induit pas la dépression...

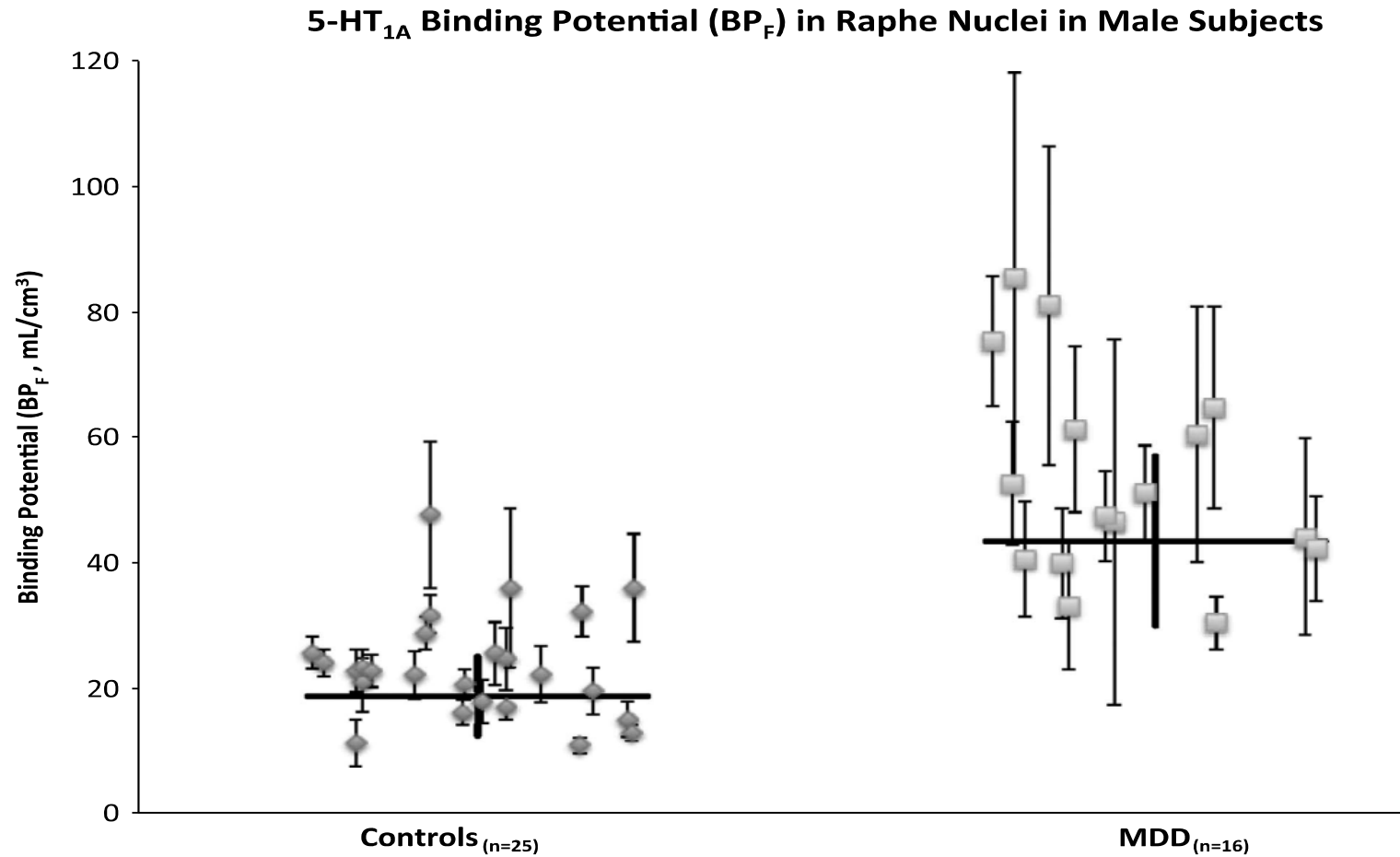
# Augmentation de la densité des autorécepteur 5-HT<sub>1A</sub> (post-mortem)\*



Stockmeier et al, J Neurosci 18: 7394, 1998

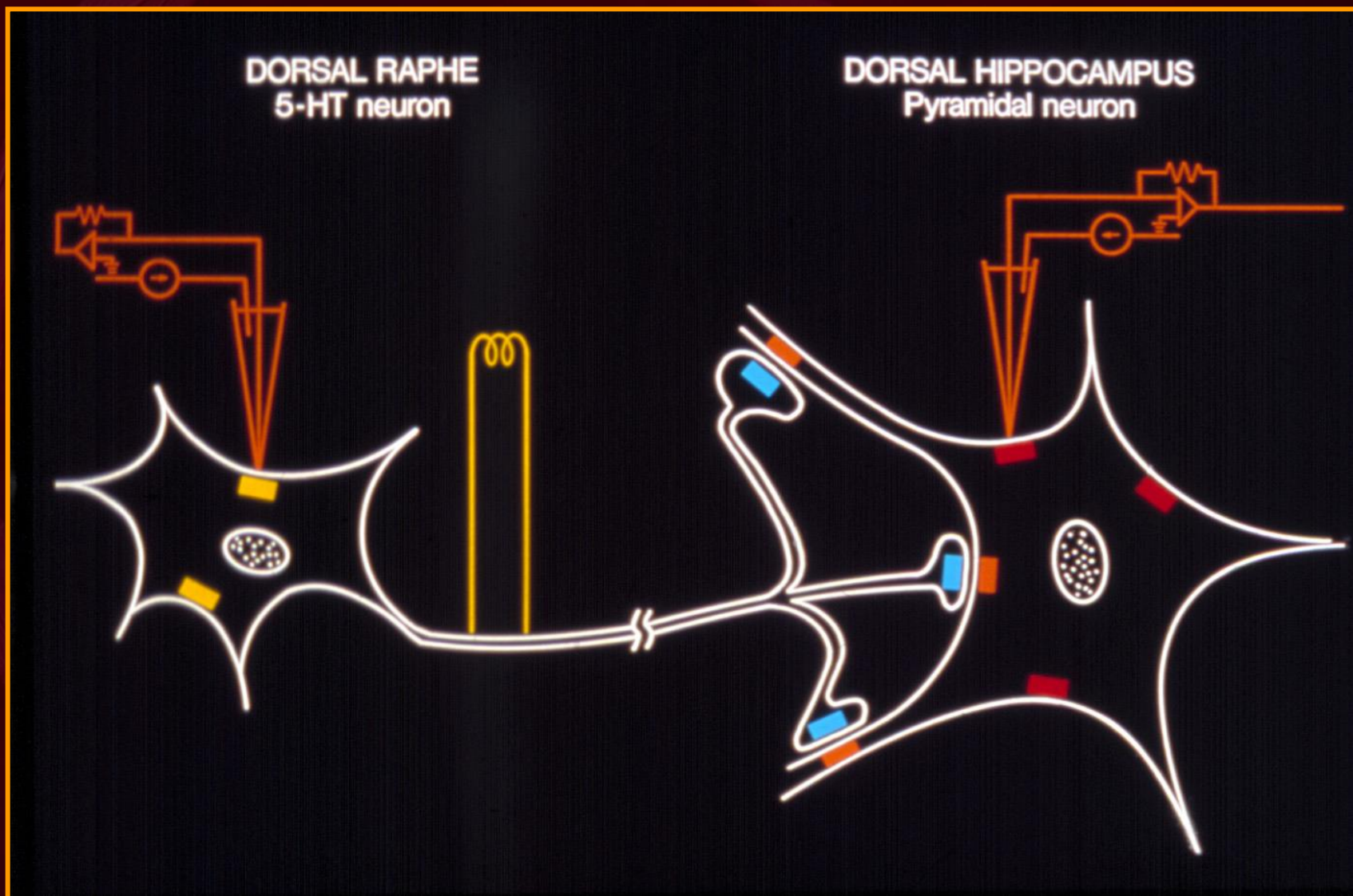
\*Confirmé in vivo en PET: patients avec tentatives violentes; JAMA psychiat Jan 2015

# Densité des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> in vivo

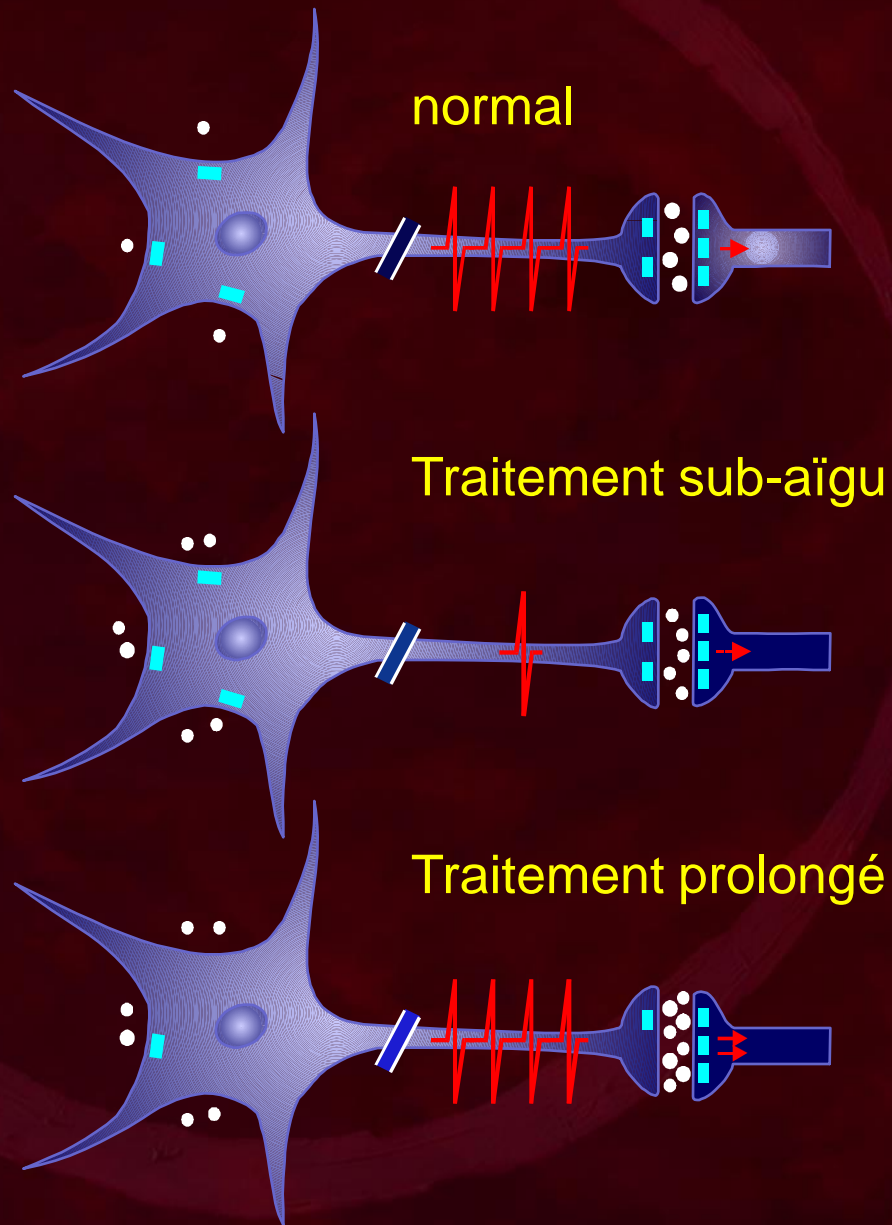




# Paradigme électrophysiologique pour étudier le système 5-HT chez l'animal



# Transmission 5-HT et inhibition de la recapture/ MAO ou agonisme 5-HT<sub>1A</sub>



# Effets des traitements antidépresseurs: sérotonine

	Fonction des autorécepteurs 5-HT <sub>1A</sub> (soma)	Fonction des autorécepteurs terminaux 5-HT <sub>1B</sub>	Fonction des récepteurs $\alpha_2$ terminaux	Réponse des récepteurs postsynaptiques 5-HT <sub>1A</sub>	Effet net sur la transmission 5-HT
ISRS/vortioxetin	↓	↓	○	○	↑
IRSN	↓	○	↓	○	↑
IMAO	↓	○	↓	○ or ↓	↑
Agonistes 5-HT <sub>1A</sub>	↓	○	n.d	○	↑
Tricycliques	○	○	↓	↑	↑
Sismothérapie	○	○	○	↑	↑
Mirtazapine *	↓	○	↓	○	↑
Bupropion *	↓	○	↓	○	↑
St Nerf Vague *	○	n.d	n.d	n.d	↑
Lamotrigine	n.d.	↓	n.d	○	↑

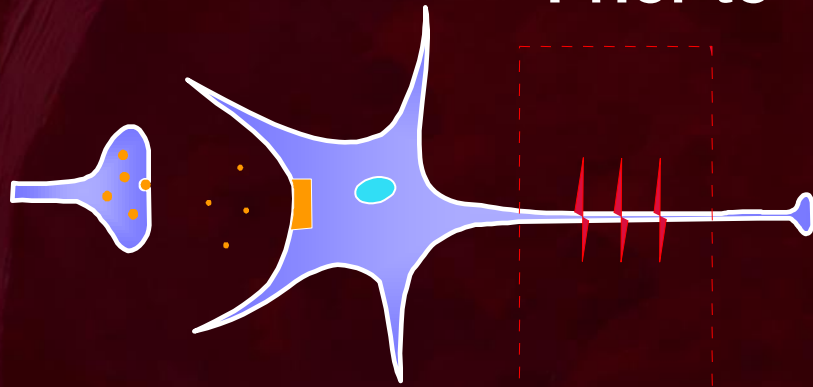
\* These treatments increase the firing rate of 5-HT neurons

Blier et al, 1980-2013

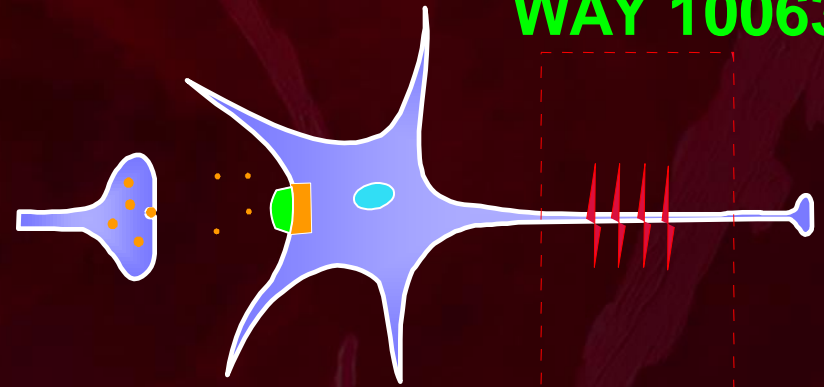
# Electrophysiological model to assess the tonic activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors

A. Control

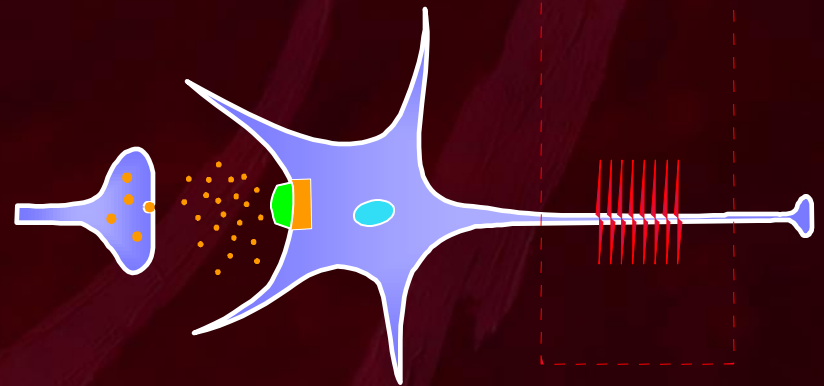
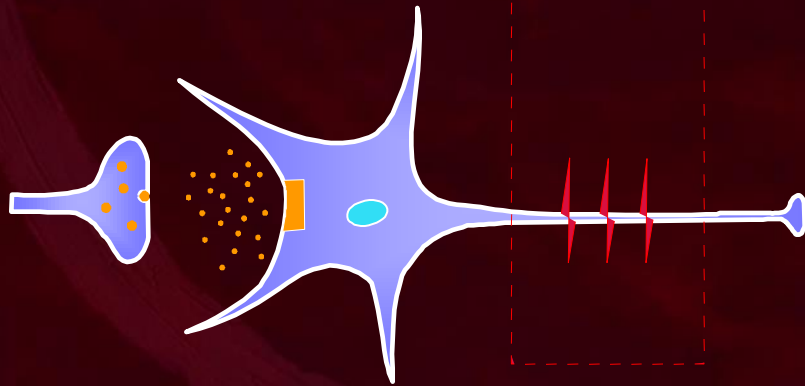
Prior to



Following  
**WAY 100635**

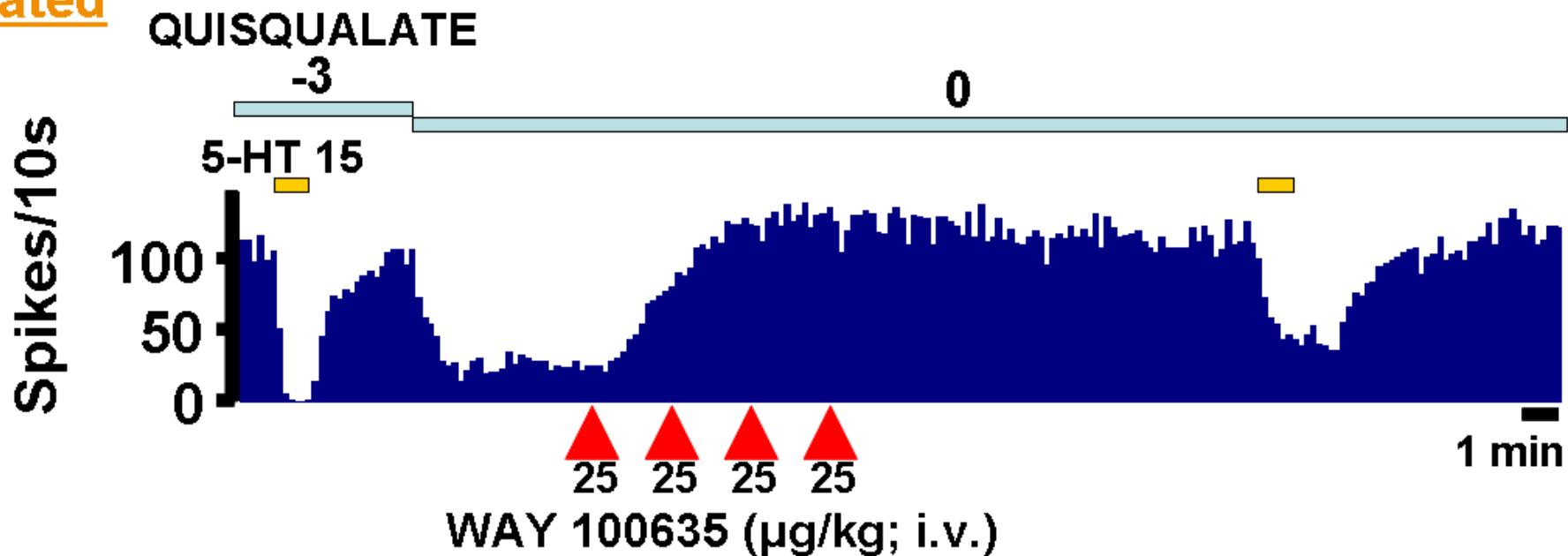


B. Treated



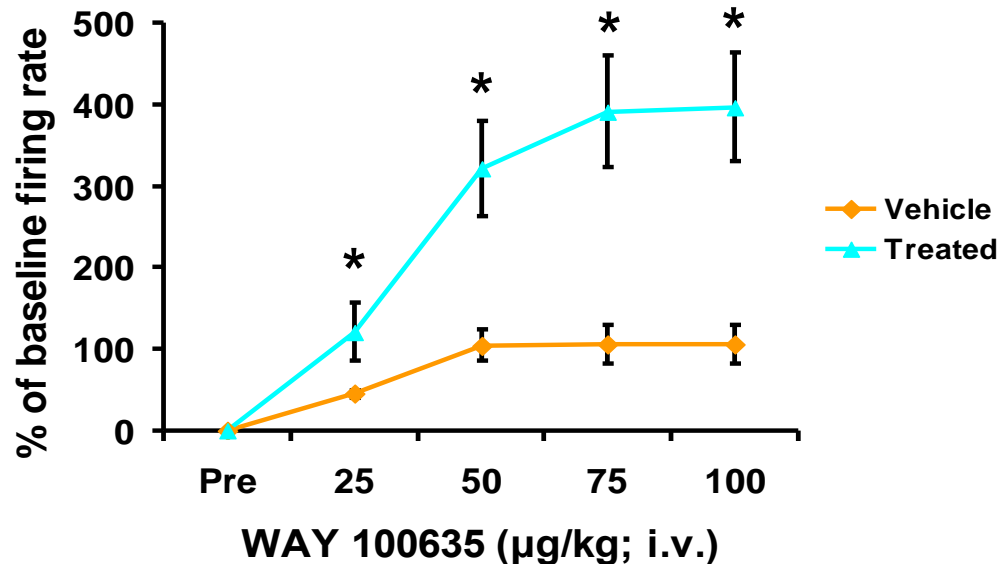
# Augmentation de l'activation tonique des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques suite à la lamotrigine à long-terme

Treated

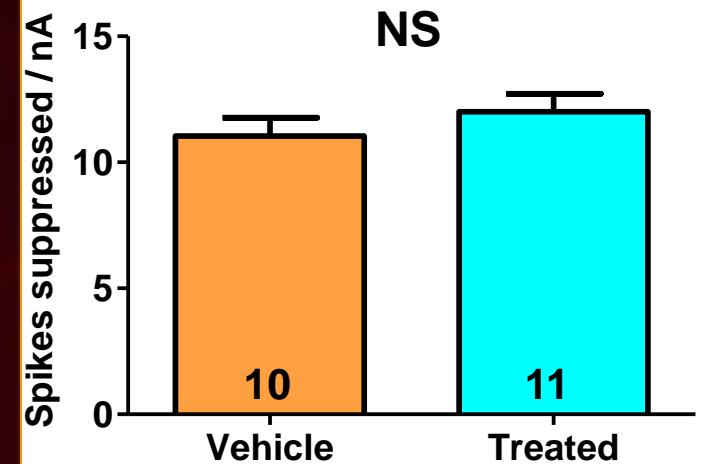


# Activation tonique des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> suite à la Lamotrigine (X 14 jours)

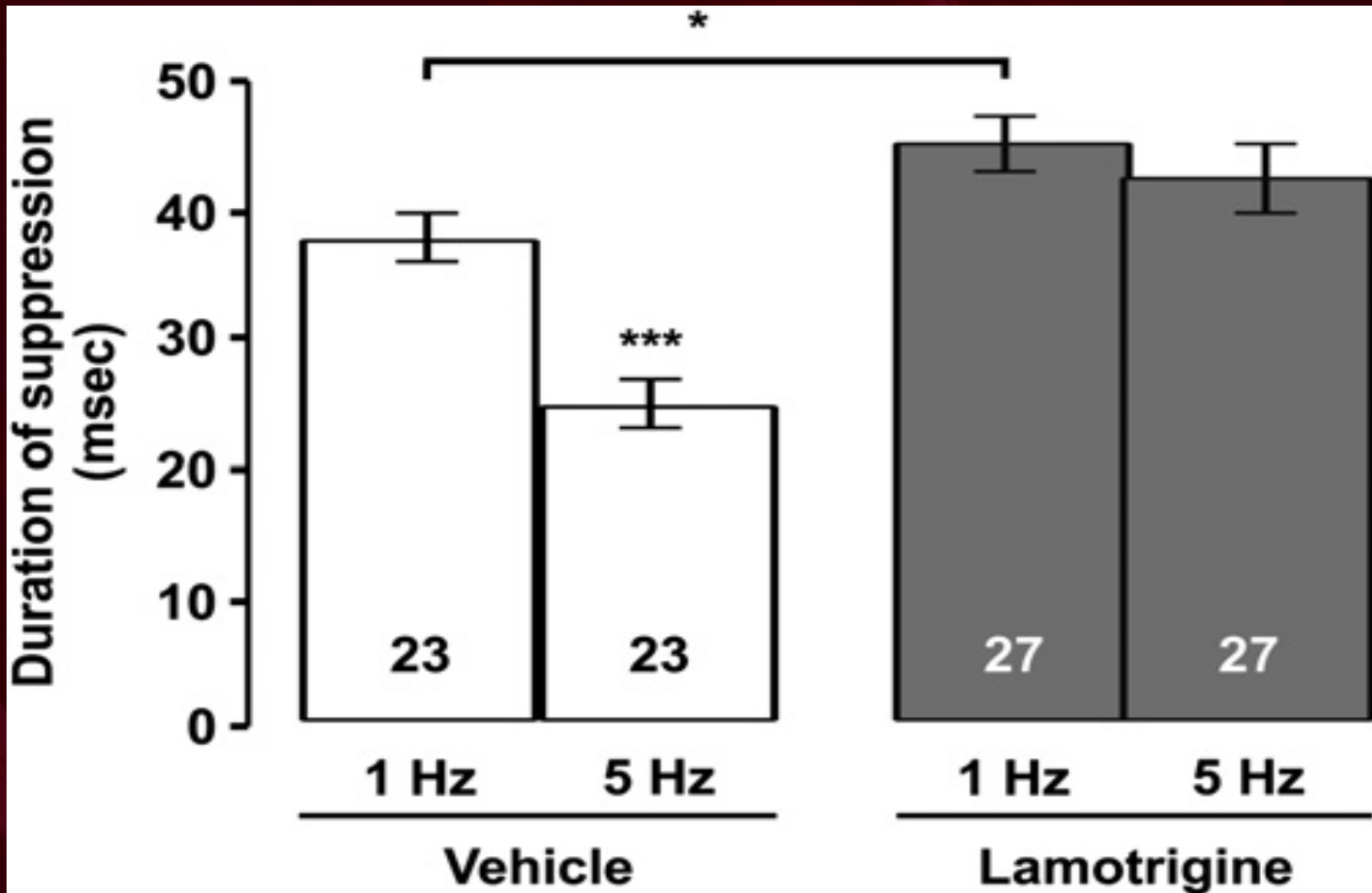
A. Activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>



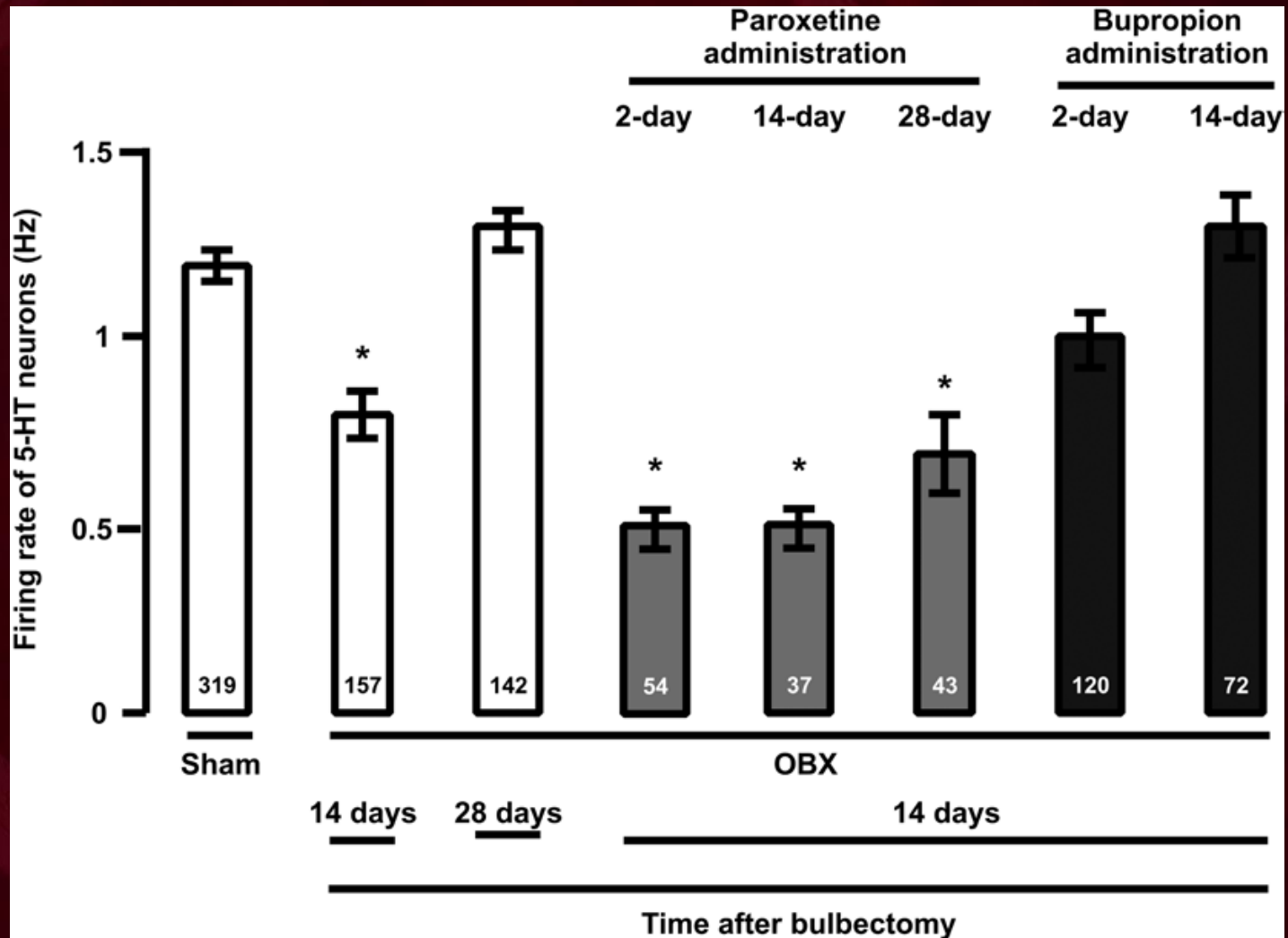
B. Sensibilité 5-HT



# Libération accrue de 5-HT et désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1B</sub> terminaux par la lamotrigine (X 14 jours)

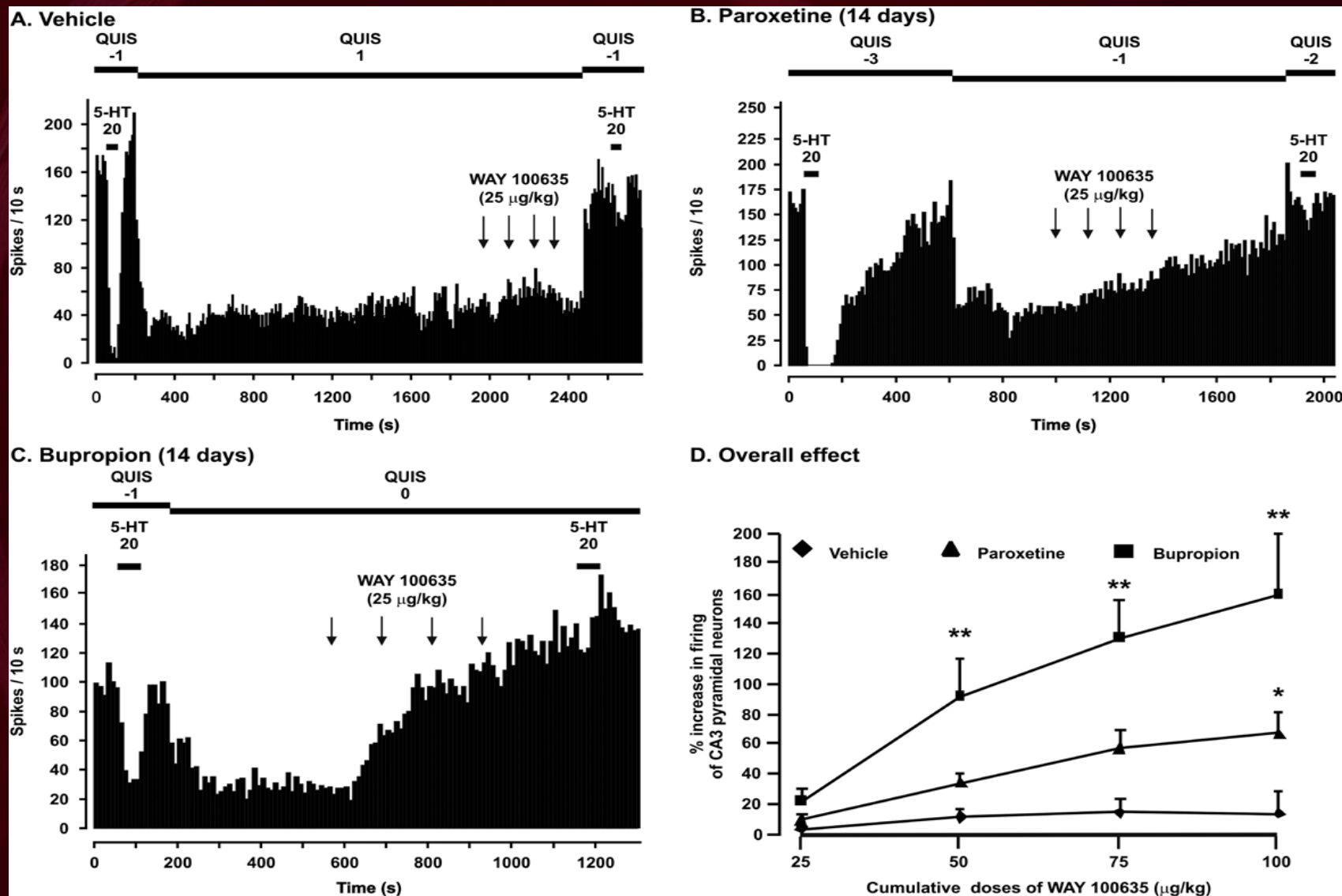


# Effet différentiel de deux antidépresseurs sur le taux de décharge des neurones 5-HT- rats OBX





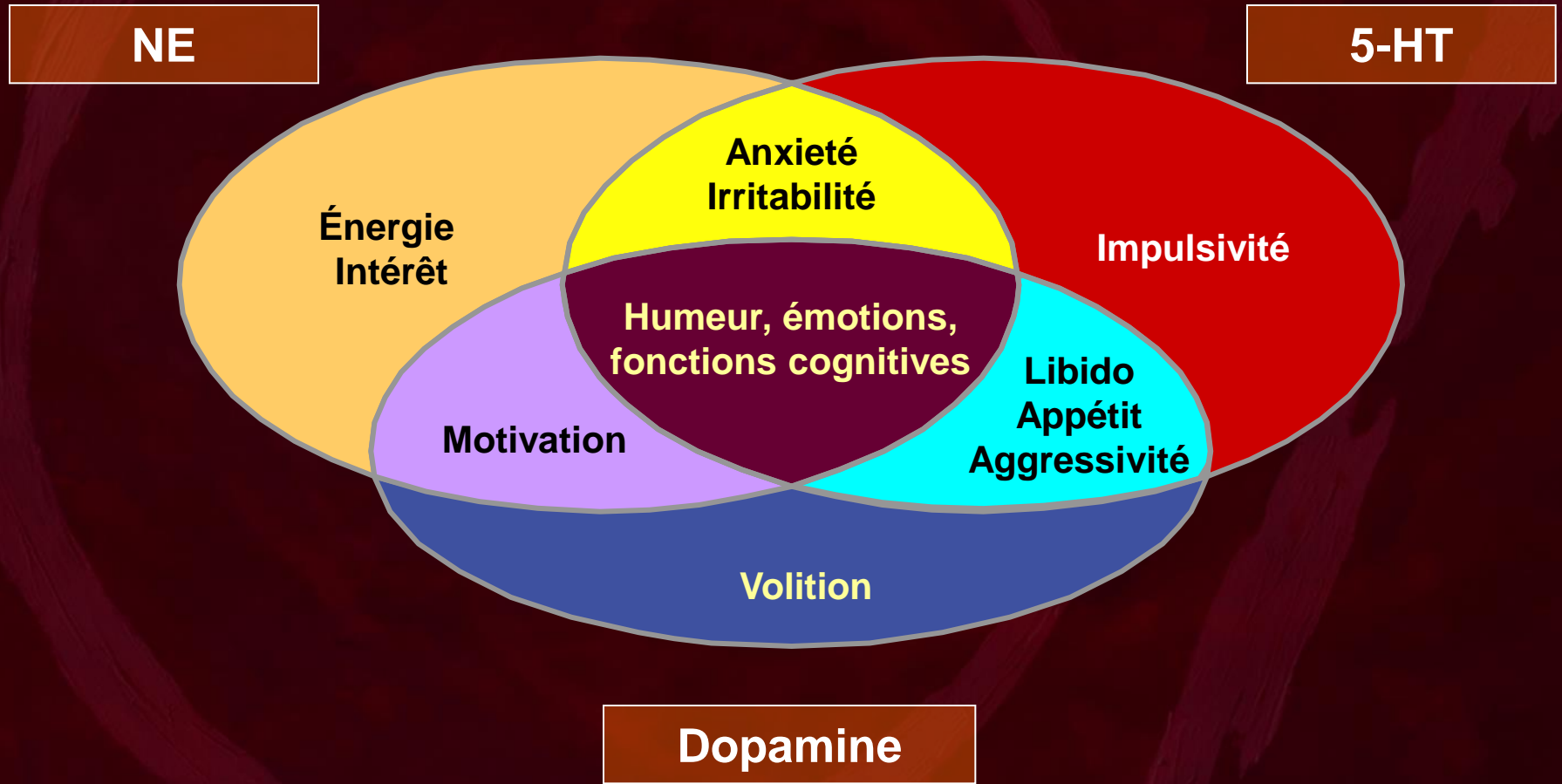
# Augmentation de la transmission 5-HT supérieure avec le bupropion vs ISRS en présence d'une anomalie 5-HT



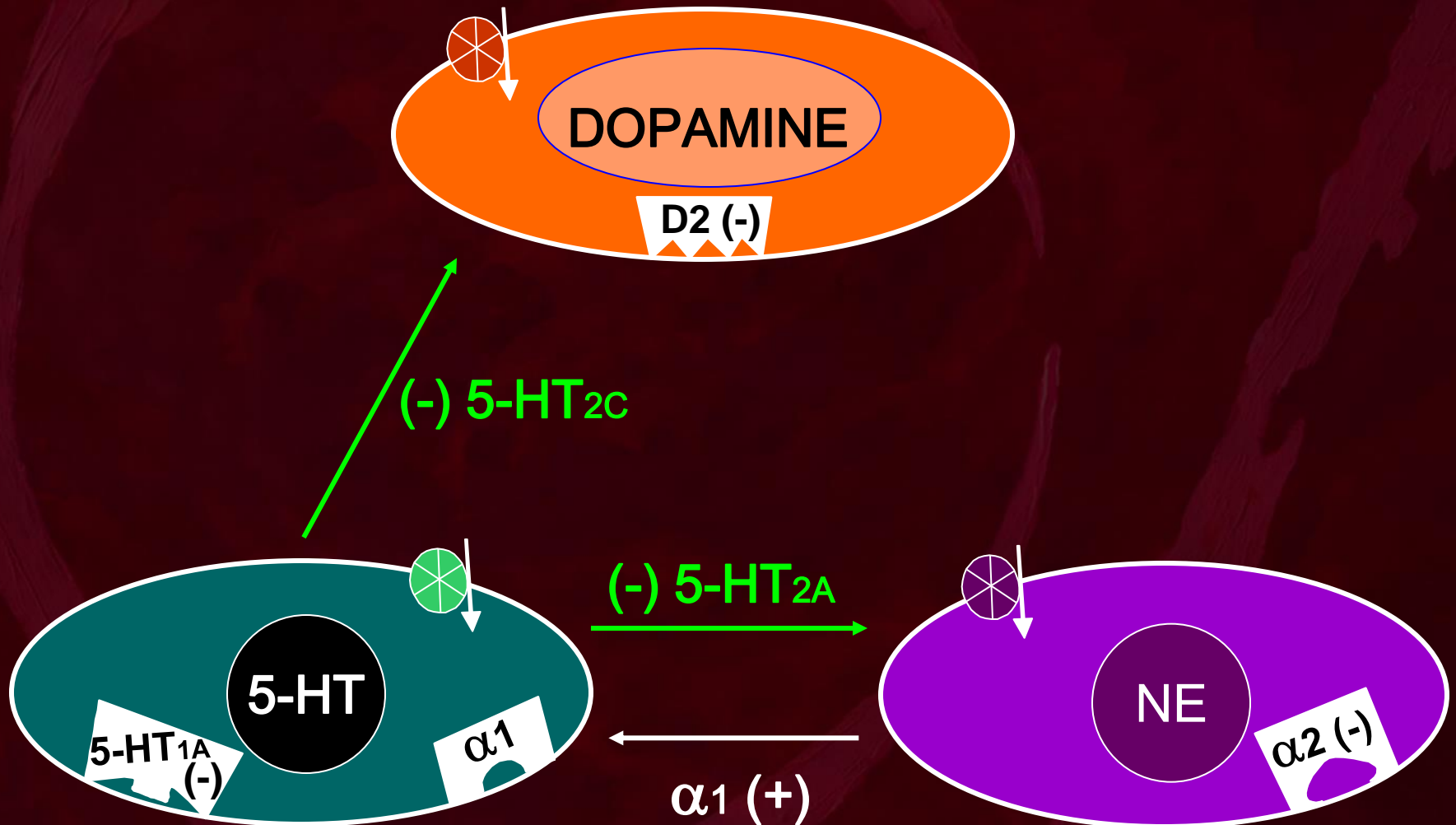
# Essais placebo-controlés sur l'ajout des 'antipsychotiques atypiques' dans la dépression résistante

	# ESSAIS	TOTAL N
Olanzapine + fluoxétine	5	1000
Risperidone + ISRS	3	386
Quétiapine + ISRS	5	1028
Aripiprazole + ISRS or IRSN	4	1651
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>4066</b>

# Chevauchement fonctionnel des systèmes monoaminergiques en clinique



# Interactions réciproques entre les neurones monoaminergiques



# Pharmacologie Réceptorielle Des Antipsychotiques

---

Affinité  $K_i$  [nM]

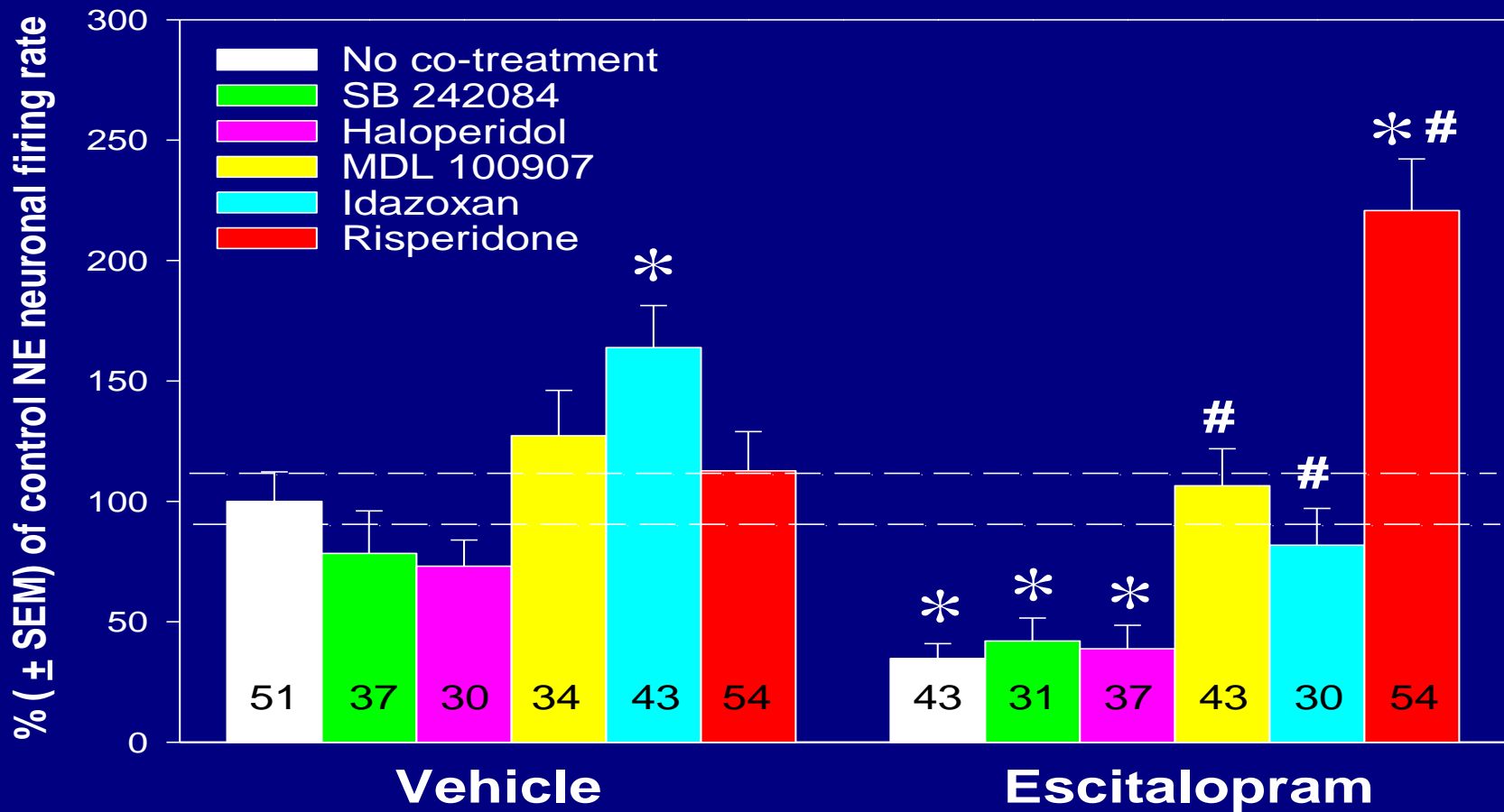
	<b>D2</b>	<b>2A</b>	<b>2C</b>	<b>1A</b>
Halopéridol	<b>1</b>	<b>45</b>	NS	NS
Clozapine	<b>160</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	200
Olanzapine	<b>44</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	NS
Quétiapine	<b>580</b>	<b>300</b>	NS	720
Rispéridone	<b>2</b>	<b>0.5</b>	<b>25</b>	210
Palipéridone	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>23</b>	240
Ziprasidone	<b>4</b>	<b>0.4</b>	<b>1</b>	3
Aripiprazole	<b>0.34</b>	<b>3.4</b>	<b>15</b>	2

# Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

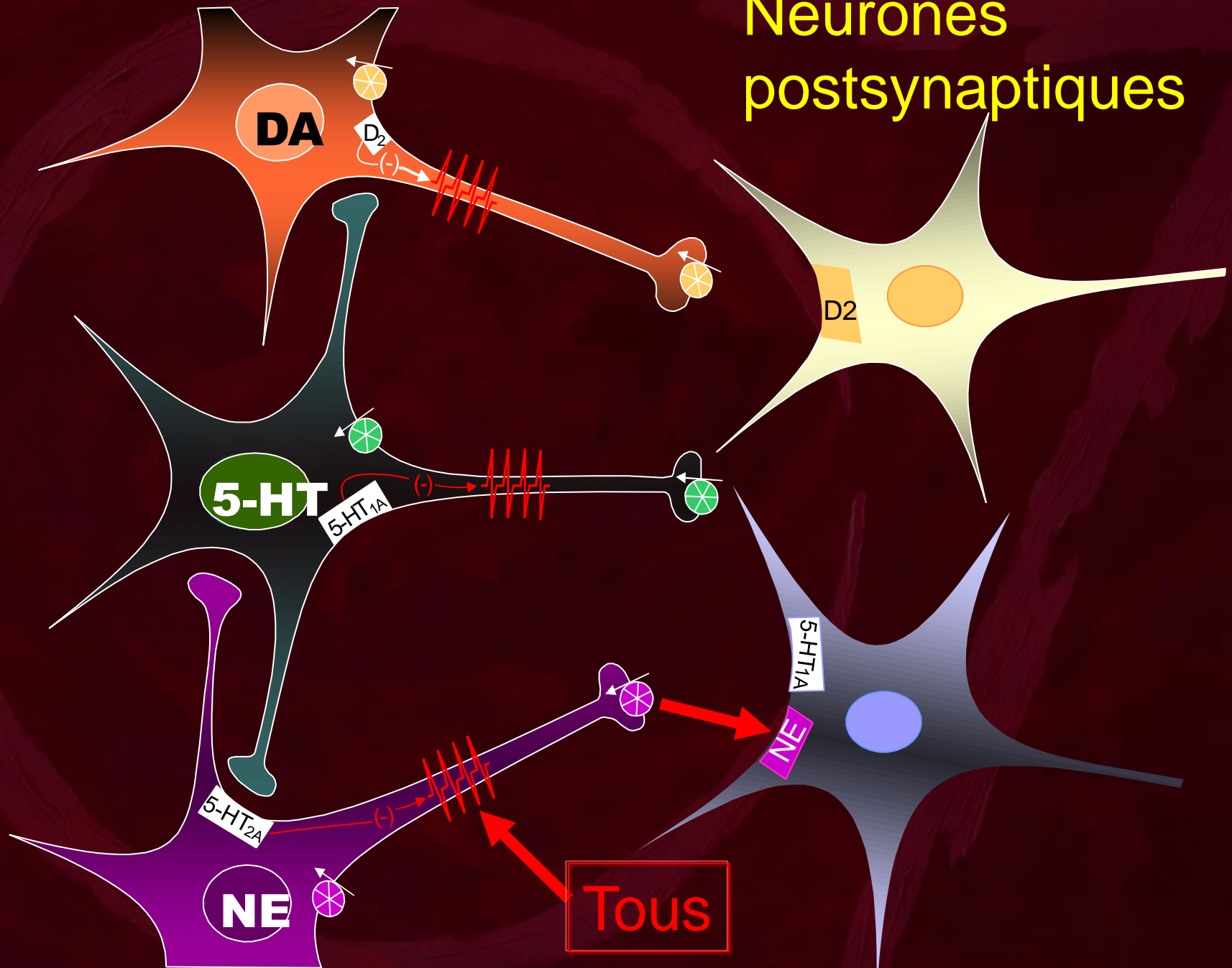
Atypiques	Antagoniste 5-HT <sub>2A/C</sub>	Antagoniste $\alpha_2$	Agoniste 5-HT <sub>1A</sub>	Agoniste D2	Inhibition recepture NE
Aripiprazole	+	O	+	+	O
Asénapine	+	+	+	O	O
Lurasidone	+/O	+	+	O	O
Olanzapine	+	O	O	O	O
Palipéridone	+	+	O	O	O
Quétiapine	+	+	+	O	+
Rispéridone	+	+	O	O	O
Ziprasidone	+	O	+	O	O

O: indicates no activity and (+) significant activity

# Effets d'antagonistes sur le escitalopram dans le locus coeruleus



# Neurones postsynaptiques



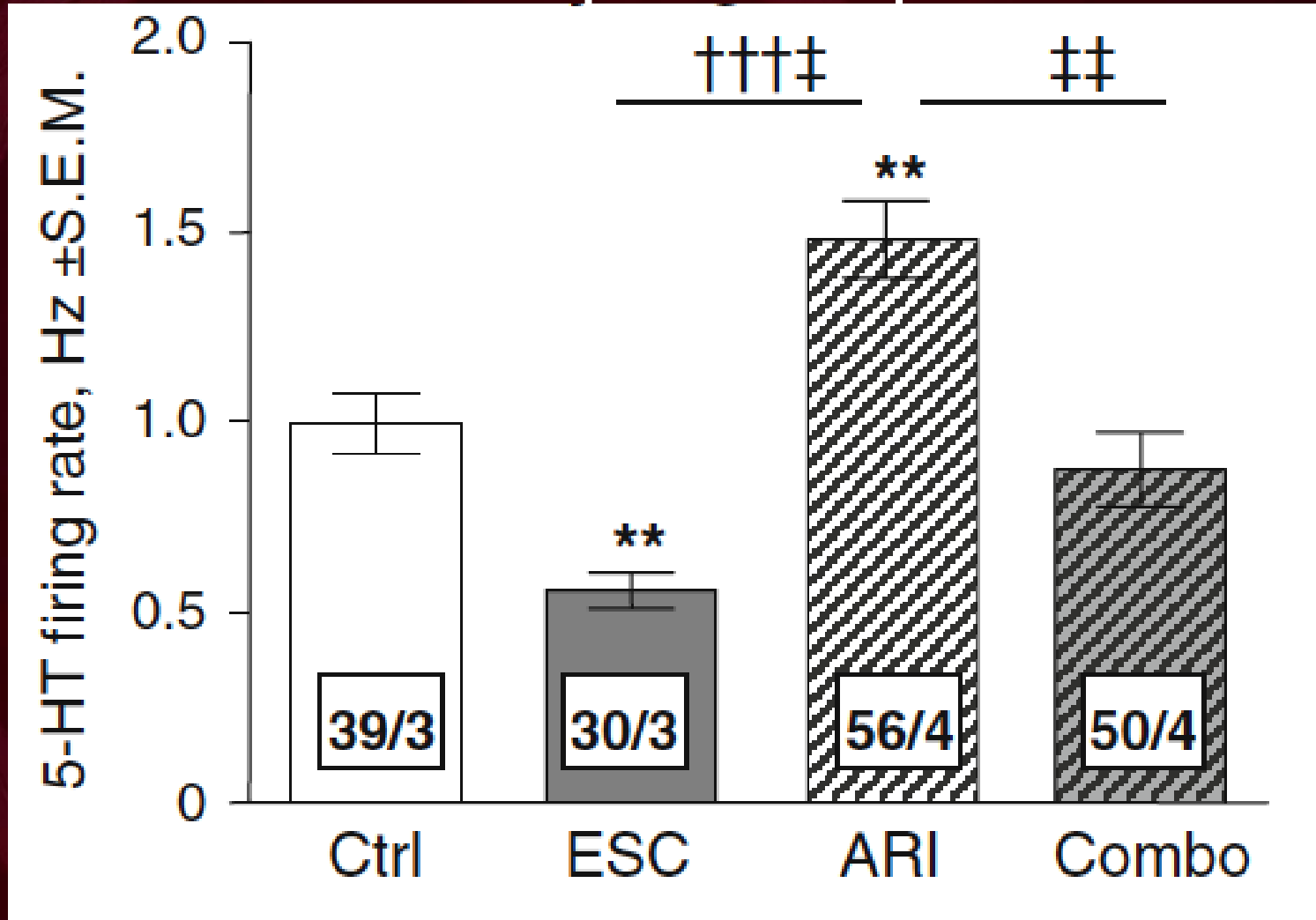


# Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

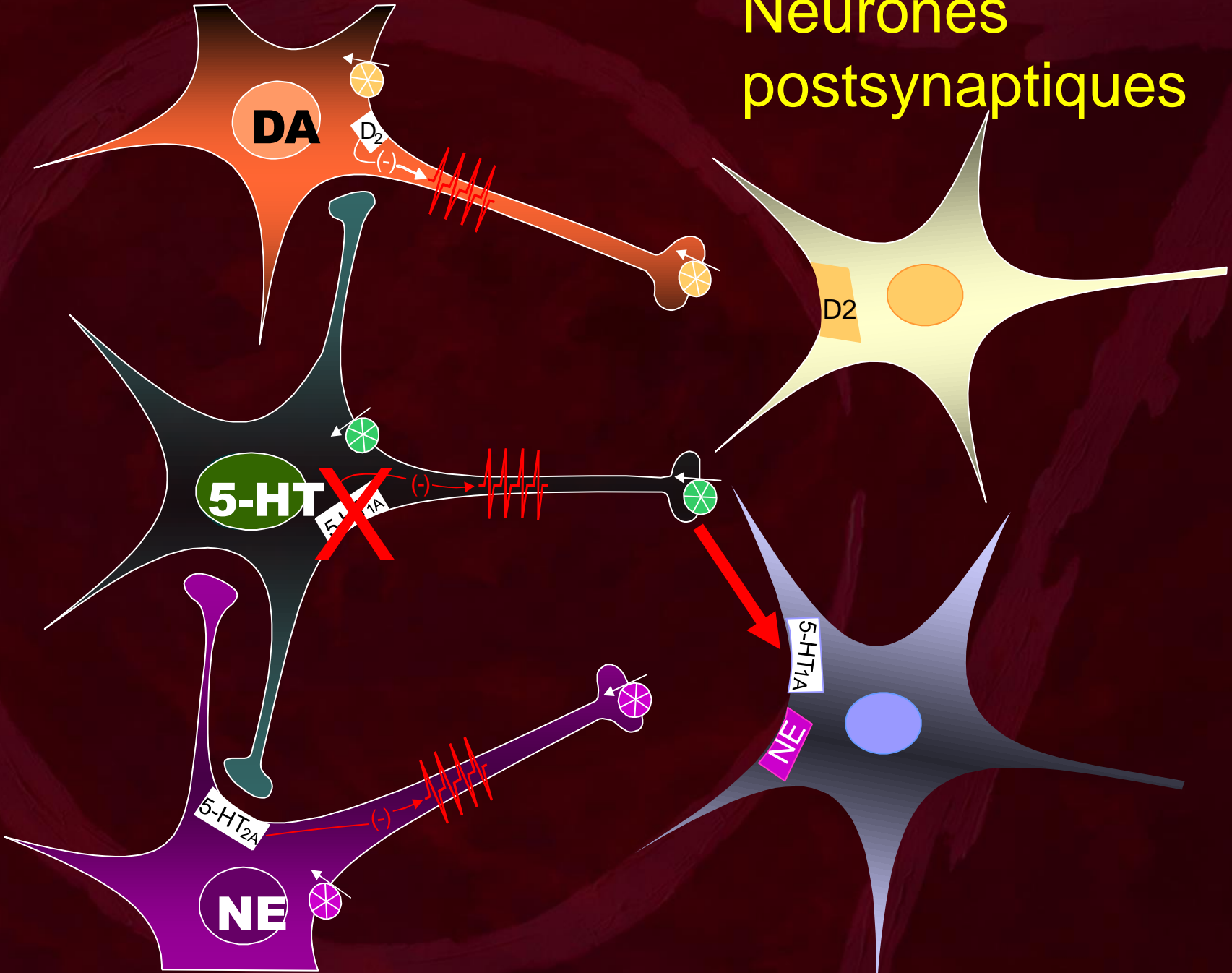
Atypiques	Antagoniste 5-HT <sub>2A/C</sub>	Antagoniste $\alpha_2$	Agoniste 5-HT <sub>1A</sub>	Agoniste D2	Inhibition recapture NE
Aripiprazole	+	O	+	+	O
Asénapine	+	+	+	O	O
Lurasidone	+/O	+	+	O	O
Olanzapine	+	O	O	O	O
Palipéridone	+	+	O	O	O
Quétiapine	+	+	+	O	+
Rispéridone	+	+	O	O	O
Ziprasidone	+	O	+	O	O

O: indicates no activity and (+) significant activity

# L'aripiprazole renverse l'inhibition des neurones 5-HT produite par un ISRS



# Neurones postsynaptiques



# Évidence clinique d'un effet antidépresseur de l'agonisme 5-HT<sub>1A</sub>

- Trois études à double-insu démontrant l'efficacité du gépirone à longue action dans la dépression<sup>1-3</sup>
- Le bupropion et le buspirone ont bien fonctionné dans l'étude STAR\*D (ajout au citalopram)<sup>2</sup>

1. Feiger et al, Psychopharmacol Bull 32:659-665,1996

2. Feiger et al, J Clin Psychiat 64:243-249, 2003

3. Bielsky et al, J Clin Psychiat 69:571-577, 2008

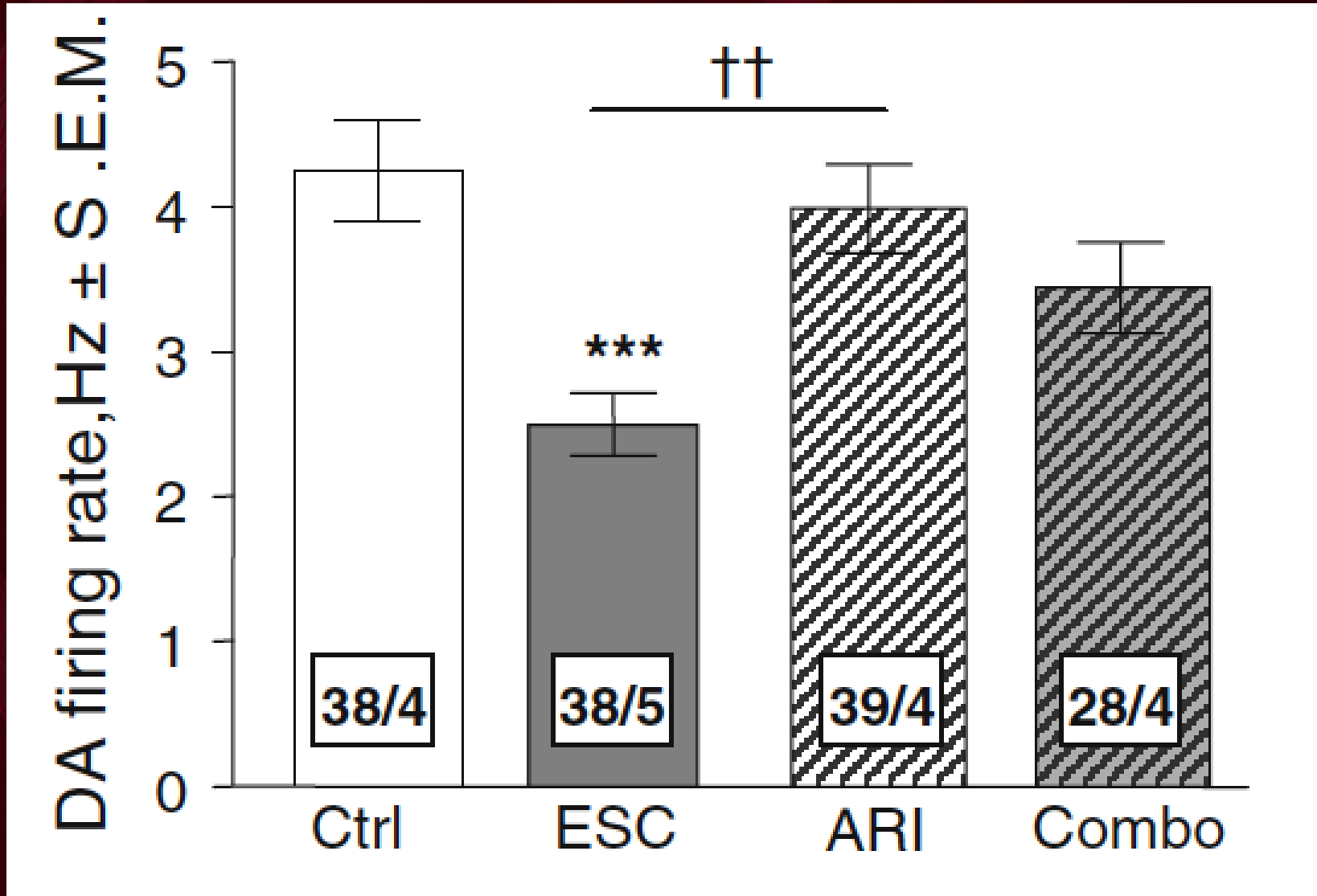
4. Trivedi et al, NEJM 2007

# Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

Atypiques	Antagoniste 5-HT <sub>2A/C</sub>	Antagoniste $\alpha_2$	Agoniste 5-HT <sub>1A</sub>	Agoniste D2	Inhibition recapture NE
Aripiprazole	+	O	+	+	O
Asénapine	+	+	+	O	O
Lurasidone	+/O	+	+	O	O
Olanzapine	+	O	O	O	O
Palipéridone	+	+	O	O	O
Quétiapine	+	+	+	O	+
Rispéridone	+	+	O	O	O
Ziprasidone	+	O	+	O	O

O: indicates no activity and (+) significant activity

# L'aripiprazole renverse l'inhibition des neurones DA produite par un ISRS



# Évidence clinique d'un effet antidépresseur de l'agonisme D2

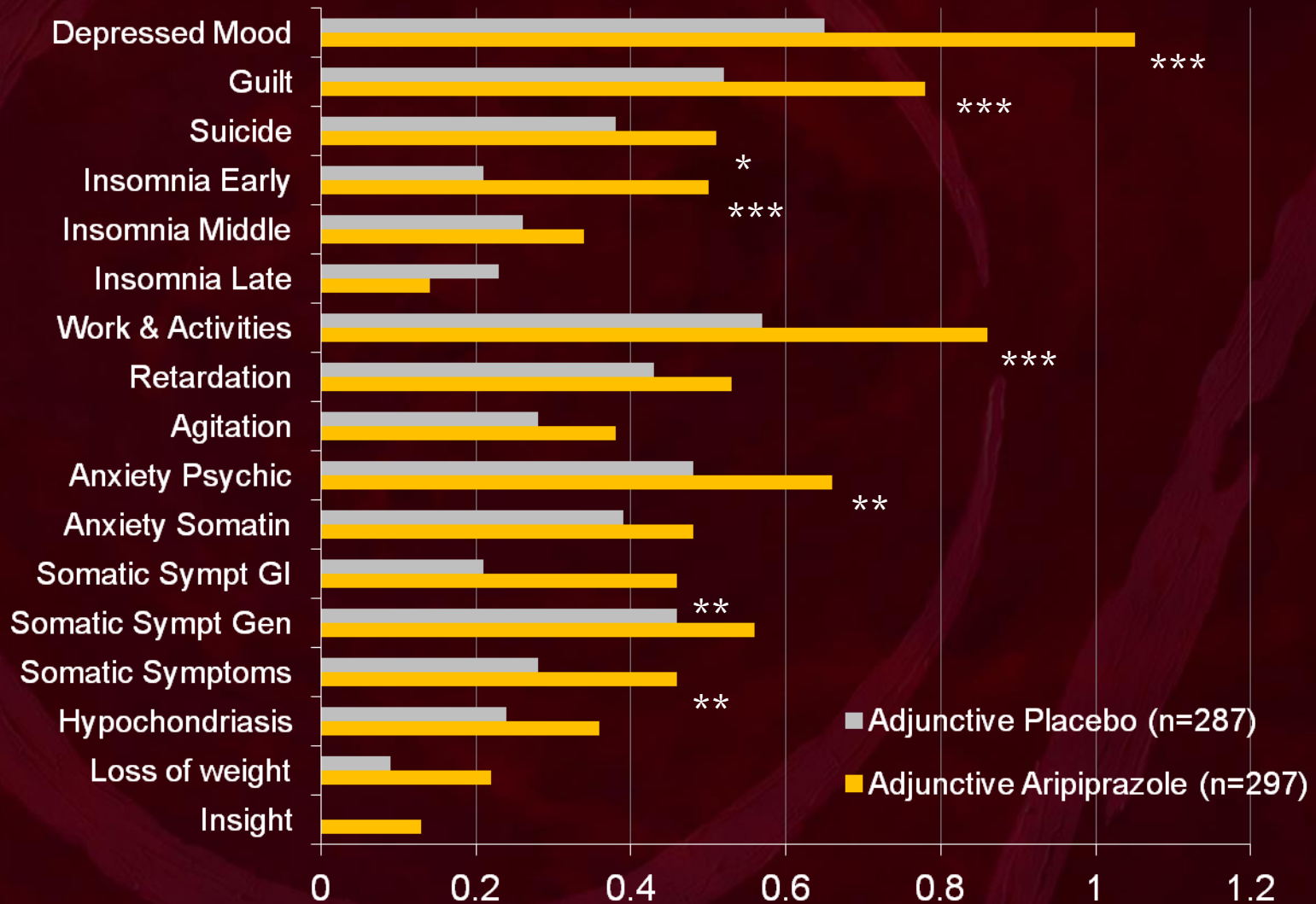
- Une étude à double-insu, placebo- et fluoxétine-contrôlée, a démontré l'efficacité du pramipexole dans la dépression<sup>1</sup>
- Une étude à double-insu, placebo-contrôlée, a démontré l'efficacité de l'addition du pramipexole dans la dépression résistante aux ISRS<sup>2</sup>

1. Corrigan et al, Depression Anxiety 11:58-65, 2000

2. Cusin et al, J Clin Psychiat 74(7): e631-41, 2013

# Efficacité de l'Aripiprazole en Ajout aux Antidépresseurs

## Taille de l'effet sur les items Hamilton



\*\*\*  $P < 0.001$

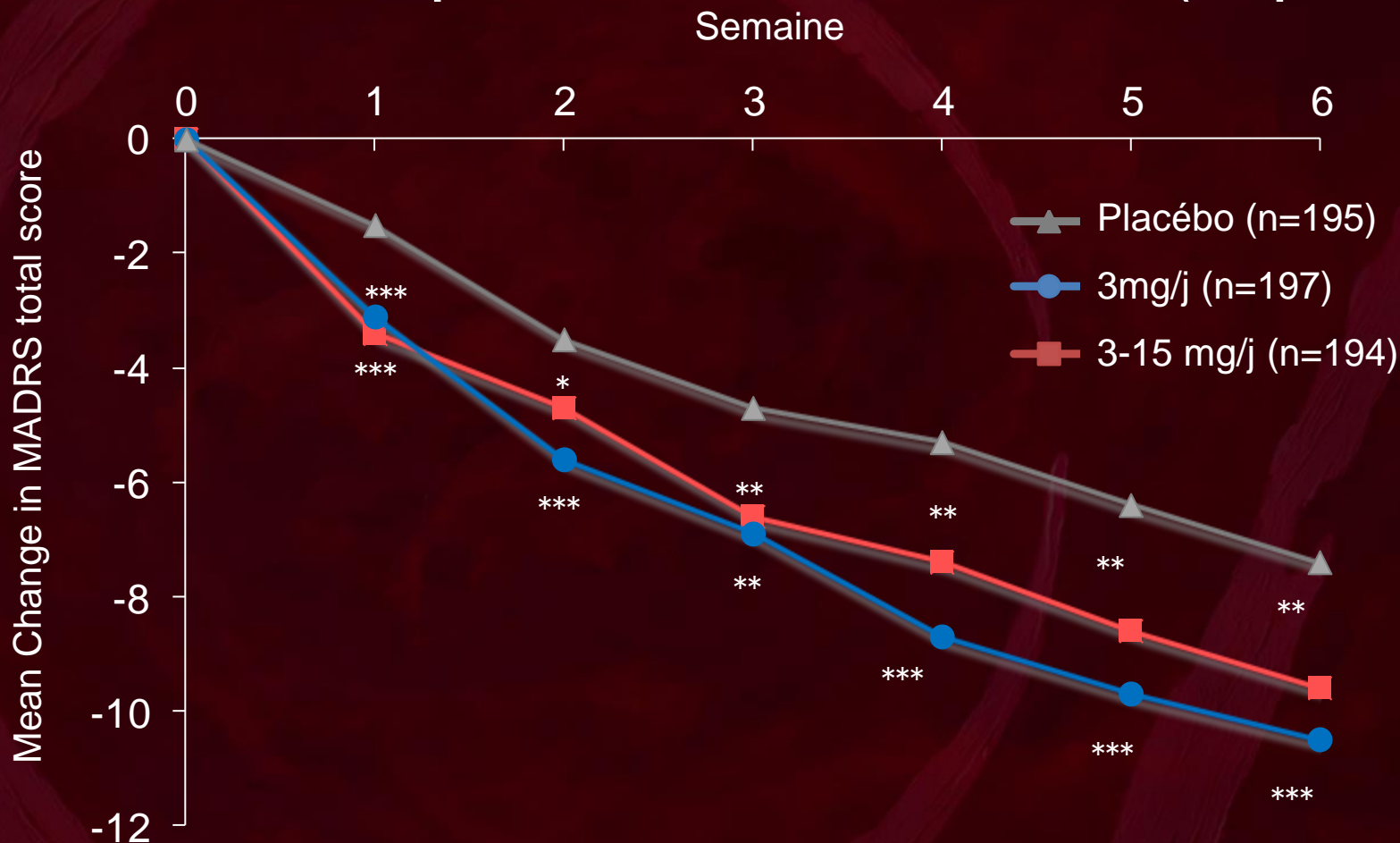
\*\*  $P \leq 0.01$

\*  $P < 0.05$  vs placebo by Mann-Whitney U tests

Nelson et al, 2010



# Dose fixe ou variable de l'aripiprazole dans la dépression 'résistante' (Japon)

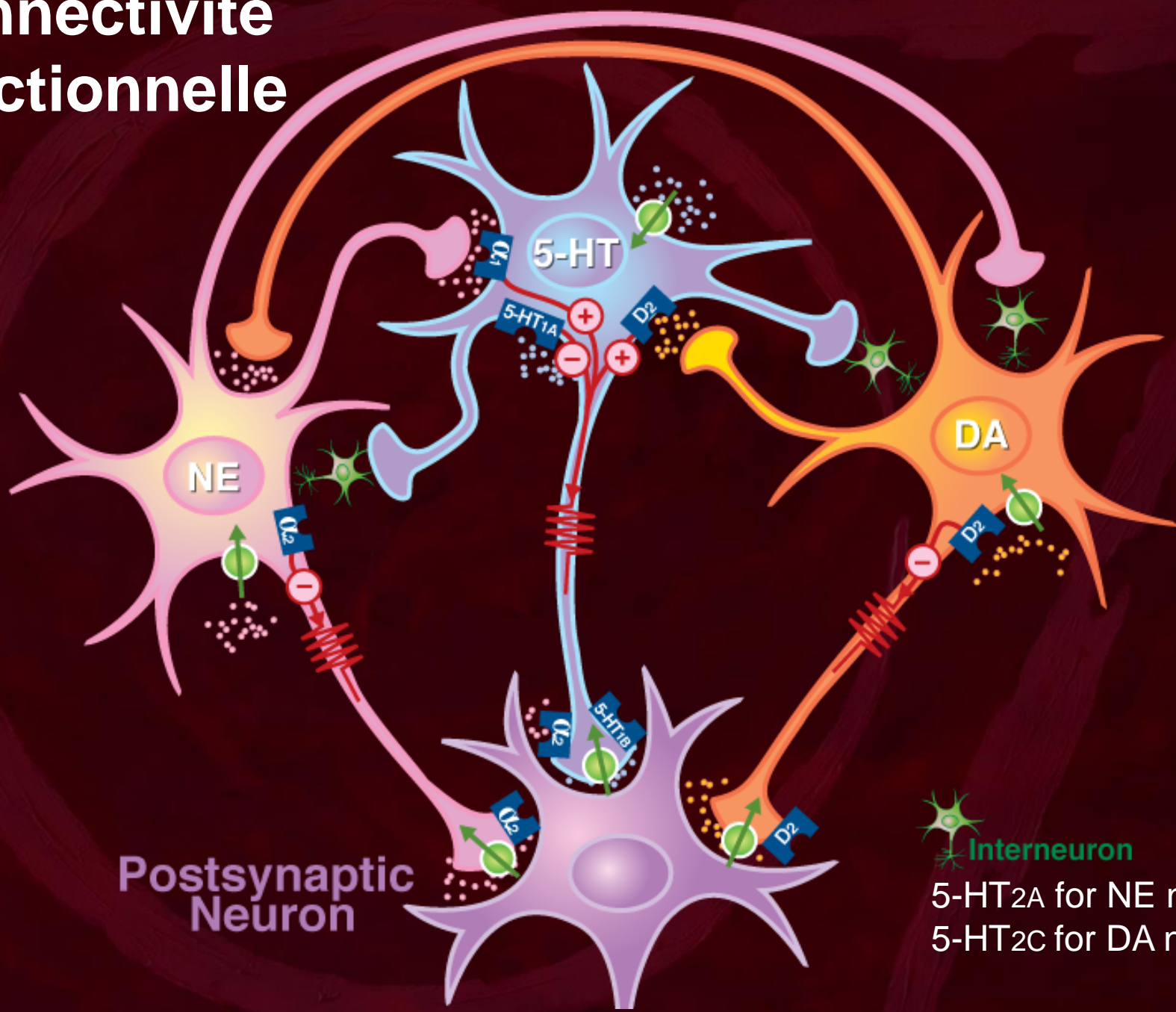


\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  vs. placebo (ANCOVA)

État basal MADRS: aripiprazole 3-15 mg/jour 25.3;

3 mg/jour 25.2; placebo 25.5.

# Connectivité fonctionnelle

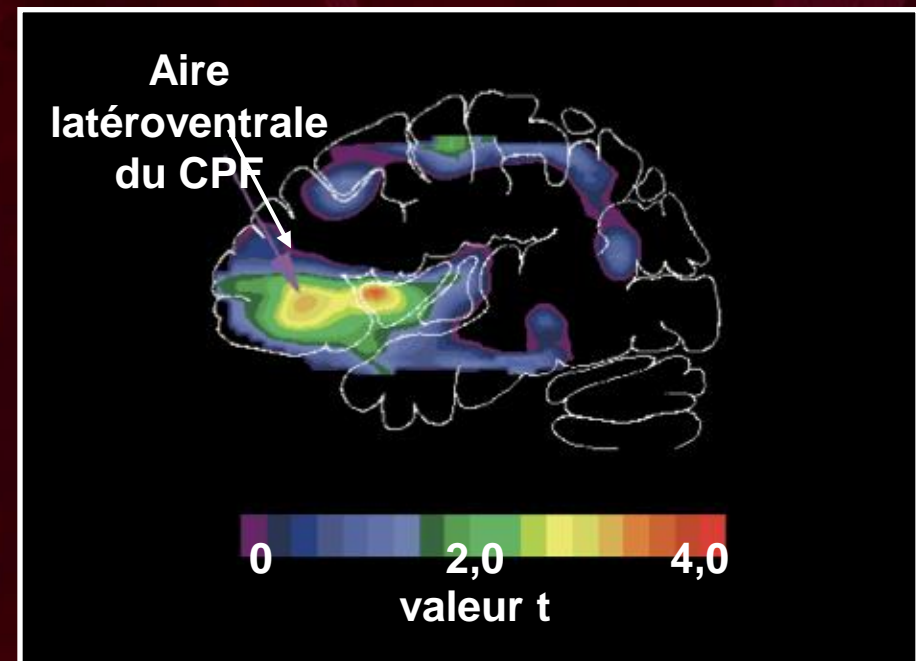
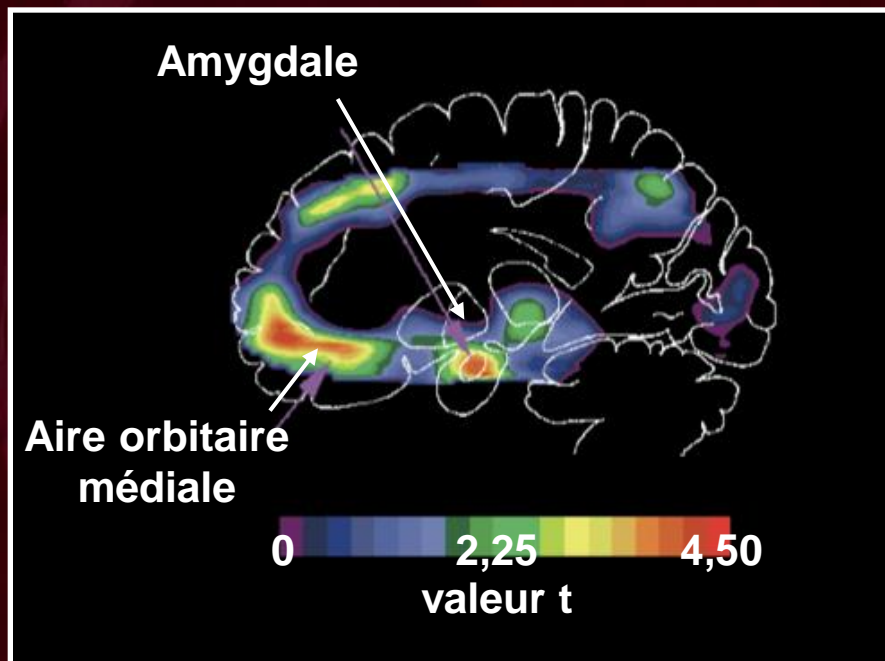


Postsynaptic Neuron

Interneuron  
5-HT<sub>2A</sub> for NE neurons  
5-HT<sub>2C</sub> for DA neurons

# Les patients dépressifs présentent un débit sanguin accru dans l'amygdale et l'aire latéroventrale du cortex préfrontal

Débit sanguin accru (indiqué en rouge) chez des patients dépressifs<sup>1,2</sup>

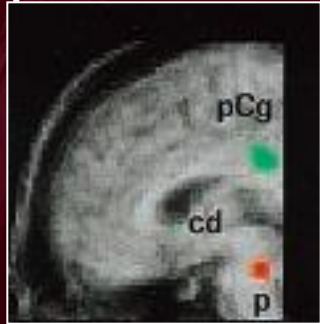


Les patients dépressifs (n = 13) présentaient un débit sanguin accru dans l'amygdale et dans les aires corticales médiale gauche et orbitaire latérale, jusque dans l'aire latéroventrale du CPF, comparativement aux sujets témoins en santé (n = 33)<sup>1</sup>

1. Drevets WC et al. *J Neurosci*. 1992;12:3628-41.  
2. Drevets WC. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:240-9.  
3. Drevets WC, *Ann NY Acad Sci*. 2003;985:420-44

# La rémission de la dépression s'accompagnerait de changements métaboliques dans le système limbique et le cortex

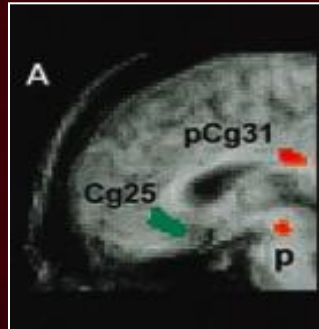
Tous les patients après 1 semaine



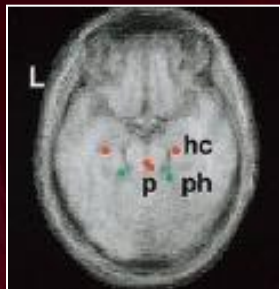
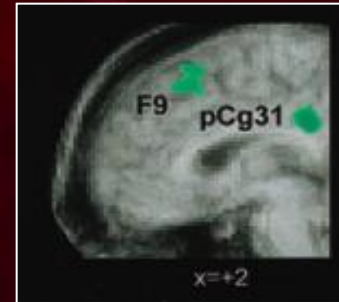
6 semaines



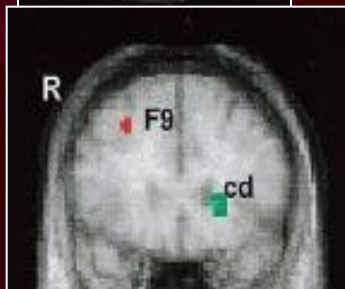
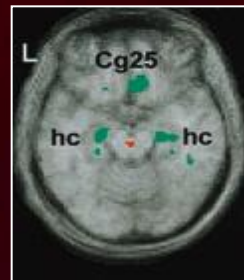
Répondeurs



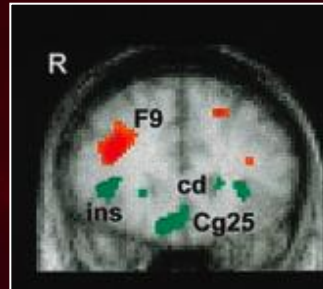
Non-répondeurs



6 semaines



6 semaine



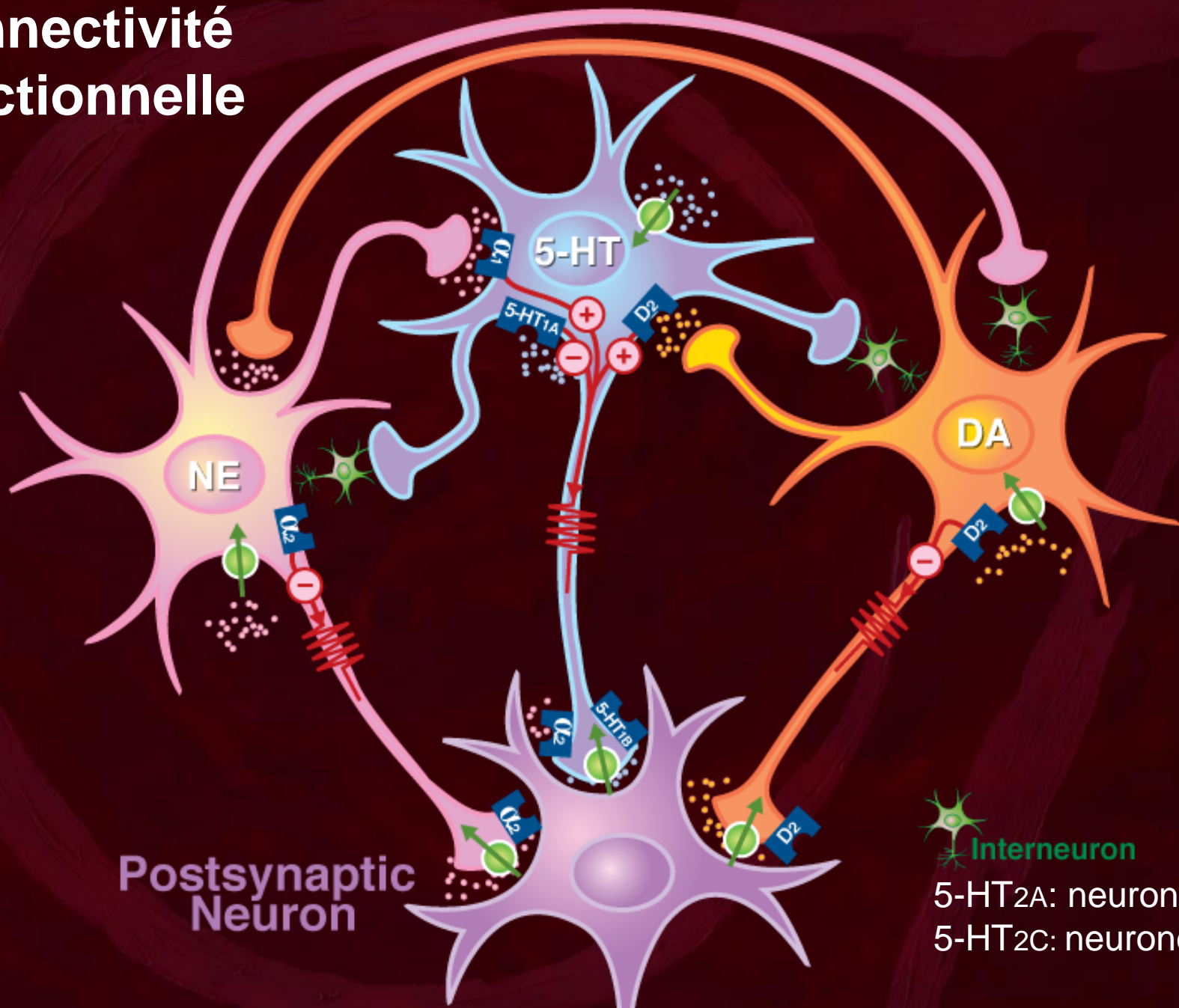
- Cg-circonvolution cingulaire
- Cg25-circonvolution sous le genou du corps calleux
- pCg-circonvolution cingulaire postérieure
- pCg31-circonvolution cingulaire postérieure
- Cd-noyau caudé
- p-pont de Varole
- hc-hippocampe
- ph-parahippocampe
- F9-cortex préfrontal
- F46-cortex préfrontal
- Ins-cortex insulaire antérieur

Mayberg HS et al. *Biol Psychiatry*. 2000;48:830-43.

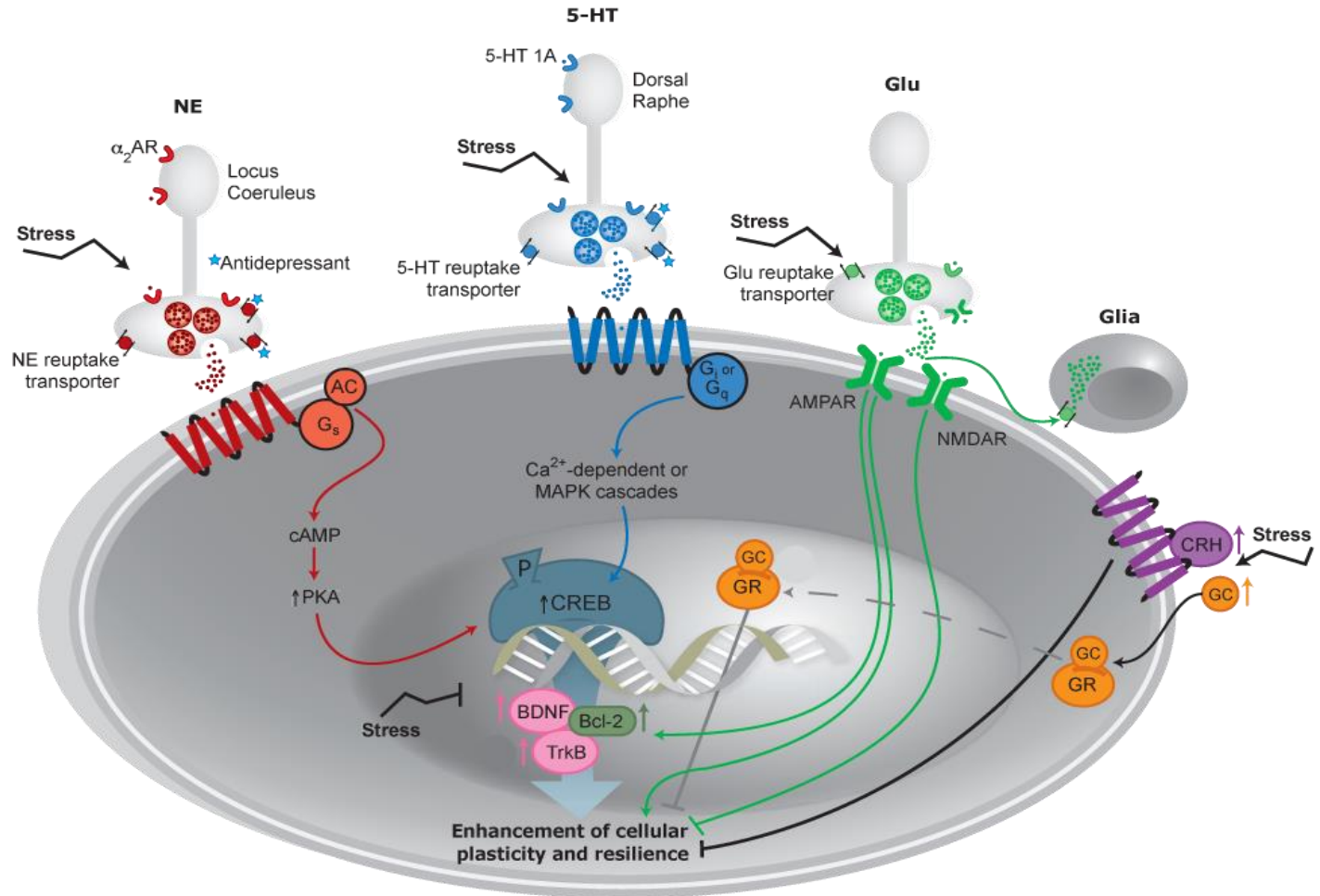
vert = diminution du métabolisme du glucose dans le système limbique et paralimbique

rouge = augmentation du métabolisme du glucose dans le cortex

# Connectivité fonctionnelle

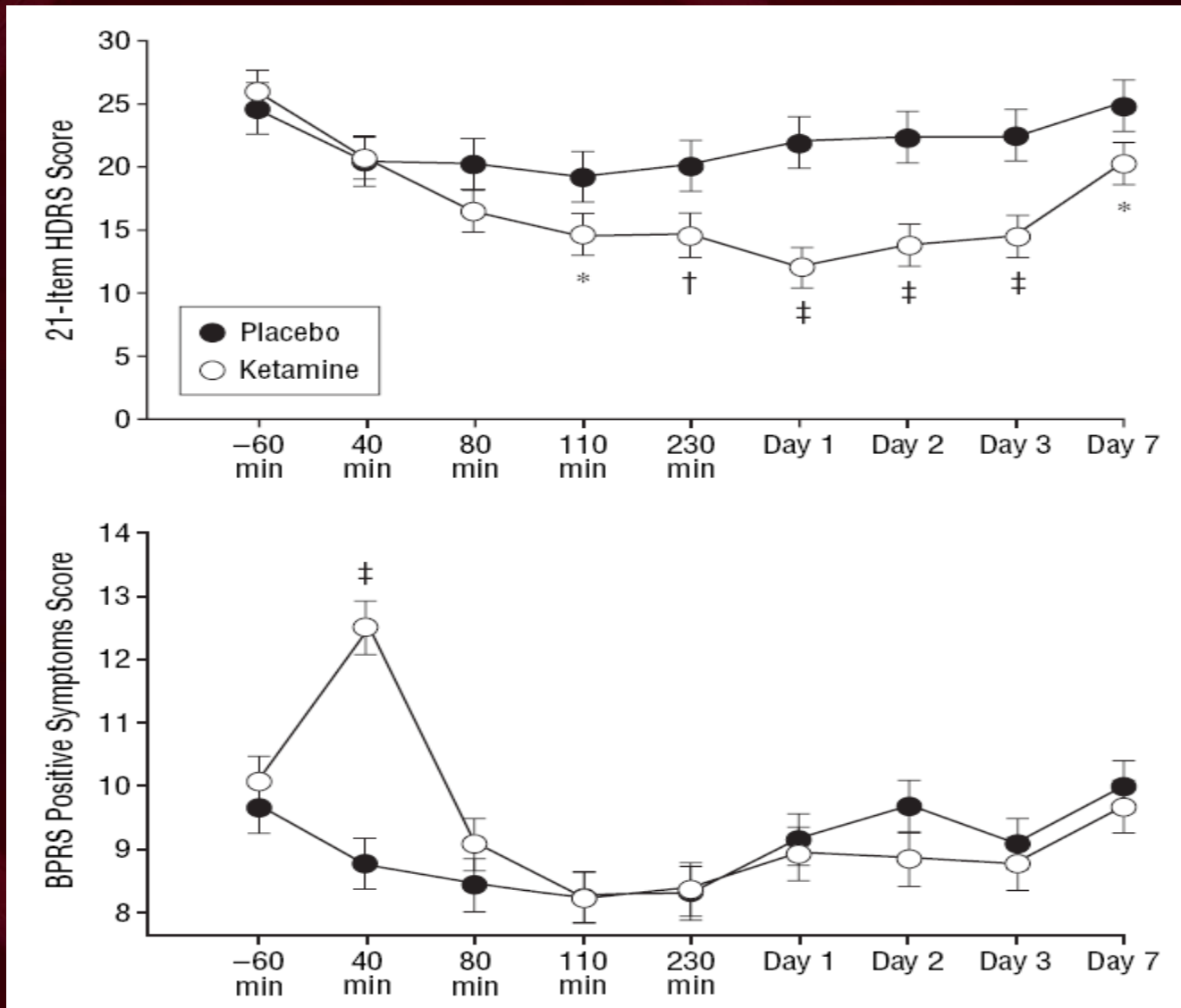


# Les antidépresseurs modulent des cascades de signaux intégrés et complexes



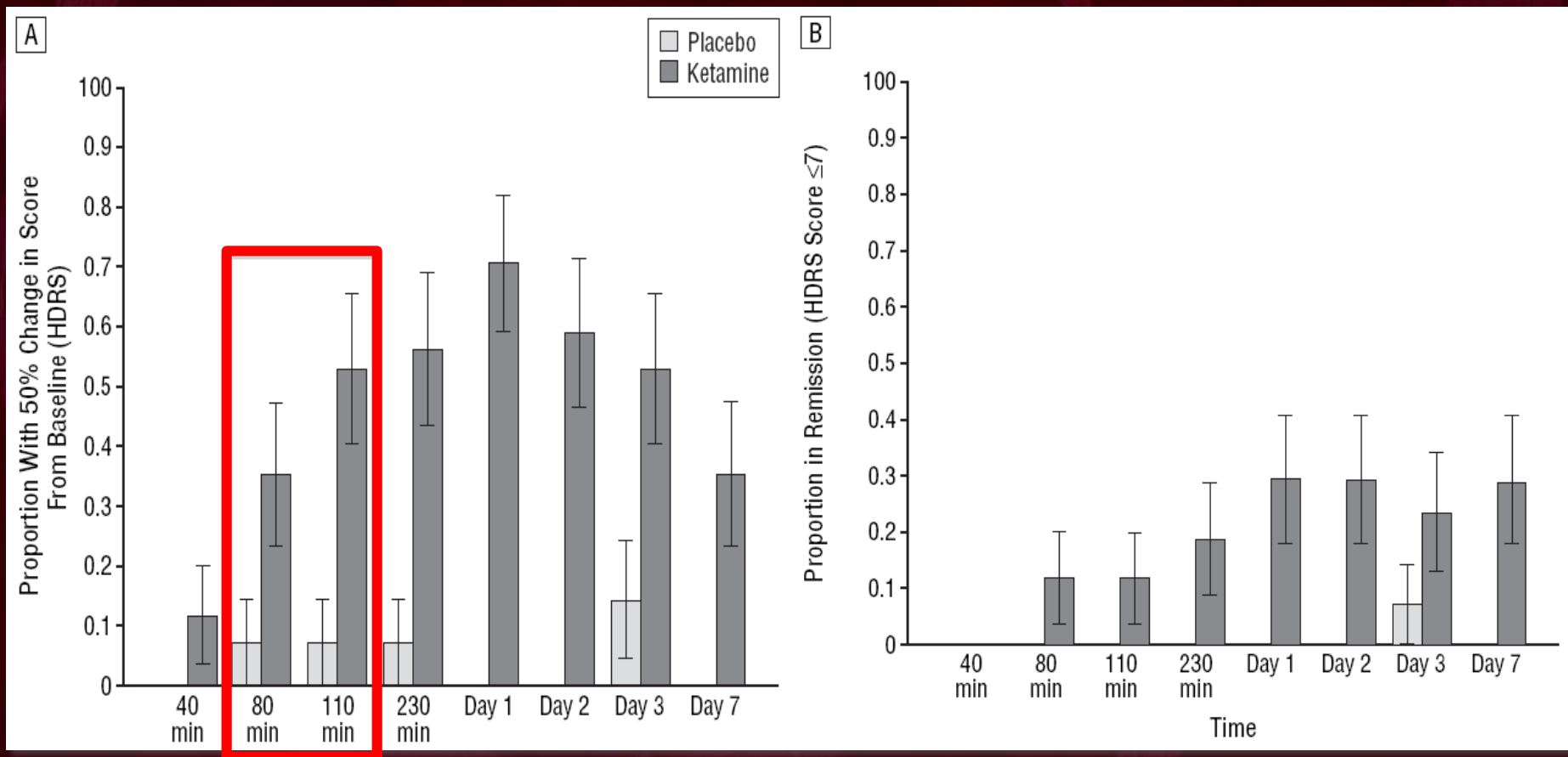
# Effet antidépresseur rapide de la kétamine (iv)

Patients unipolaires résistants



# Action antidépressive rapide de la kétamine (i.v.)

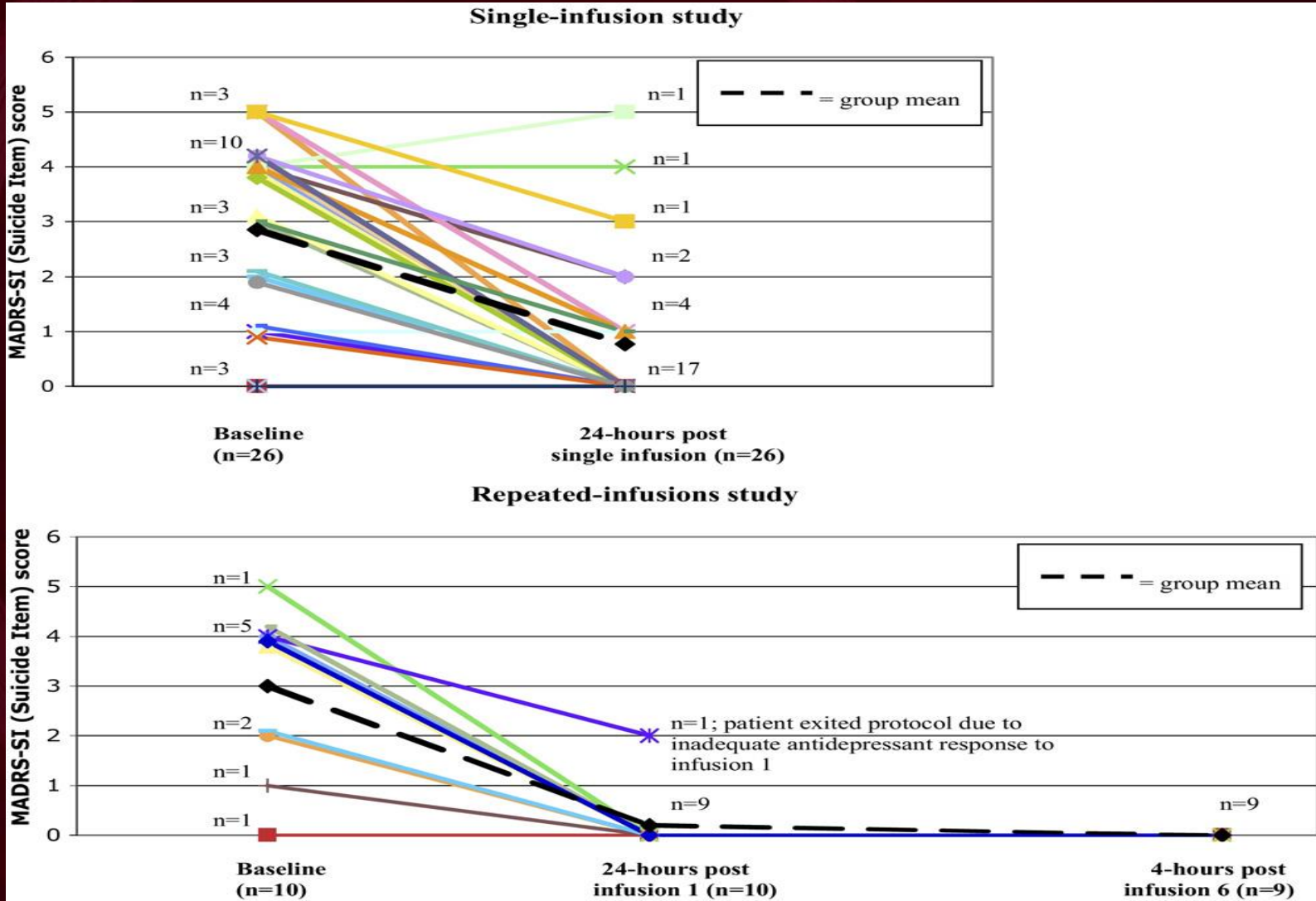
*Patients présentant une dépression unipolaire réfractaire*



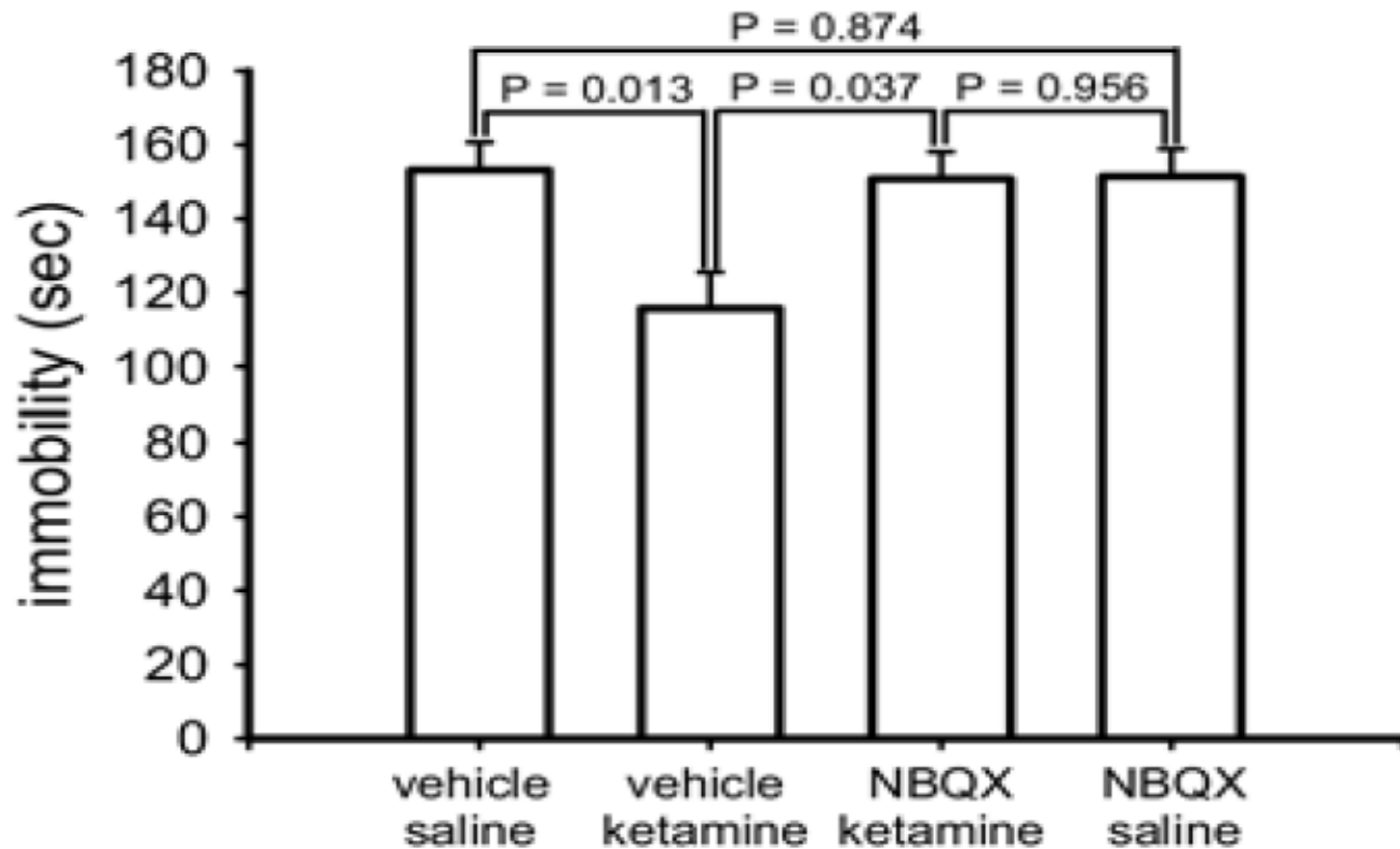


# Atténuation de l'idéation suicidaire par la kétamine

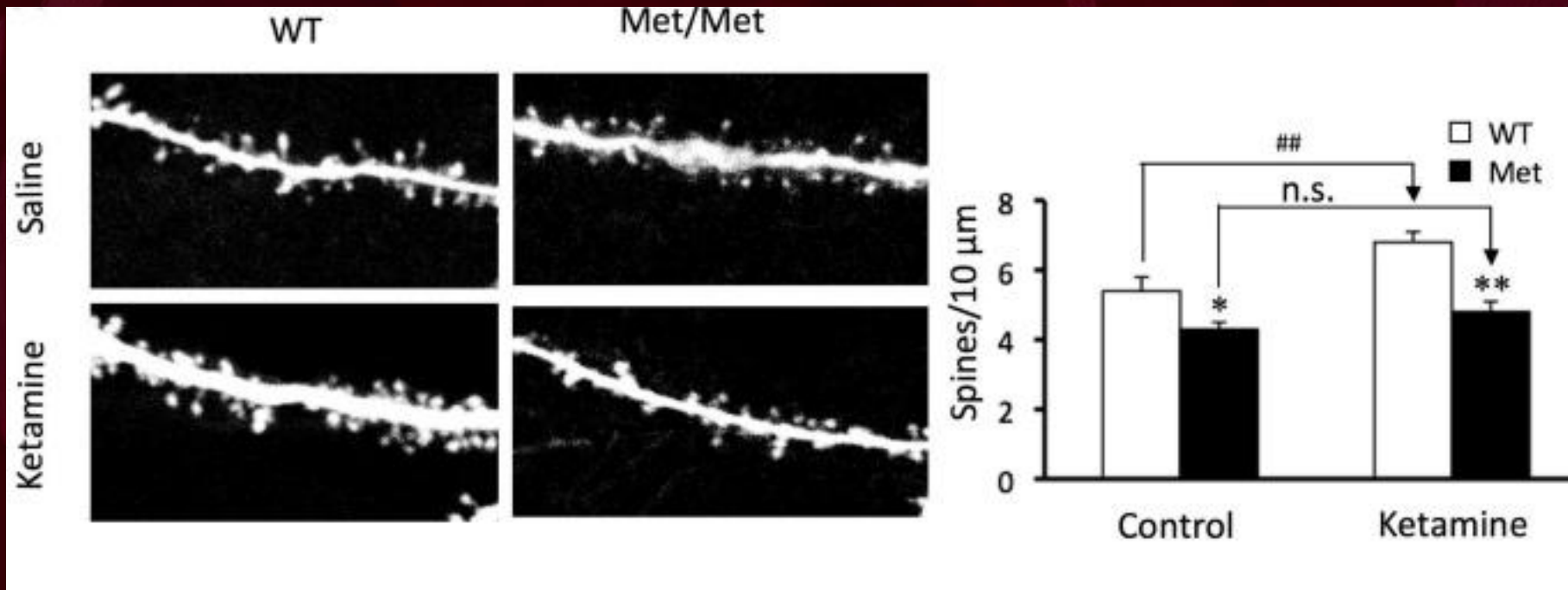
Patients unipolaires résistants



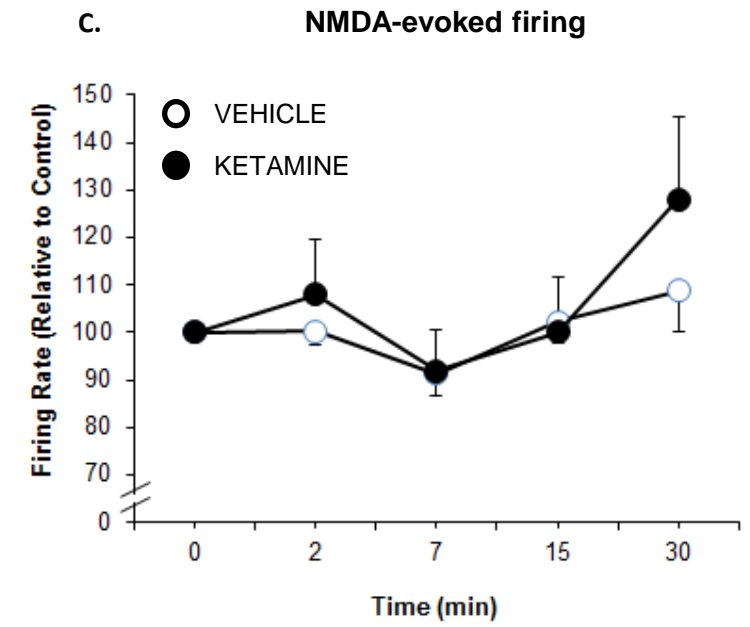
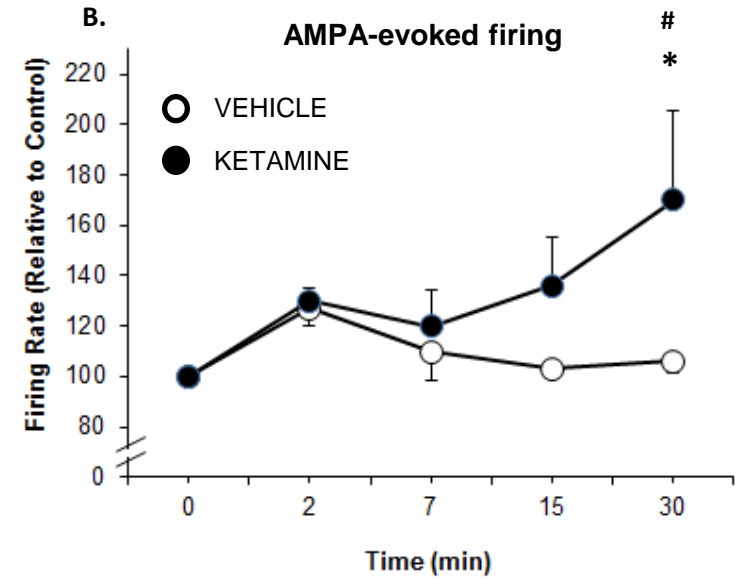
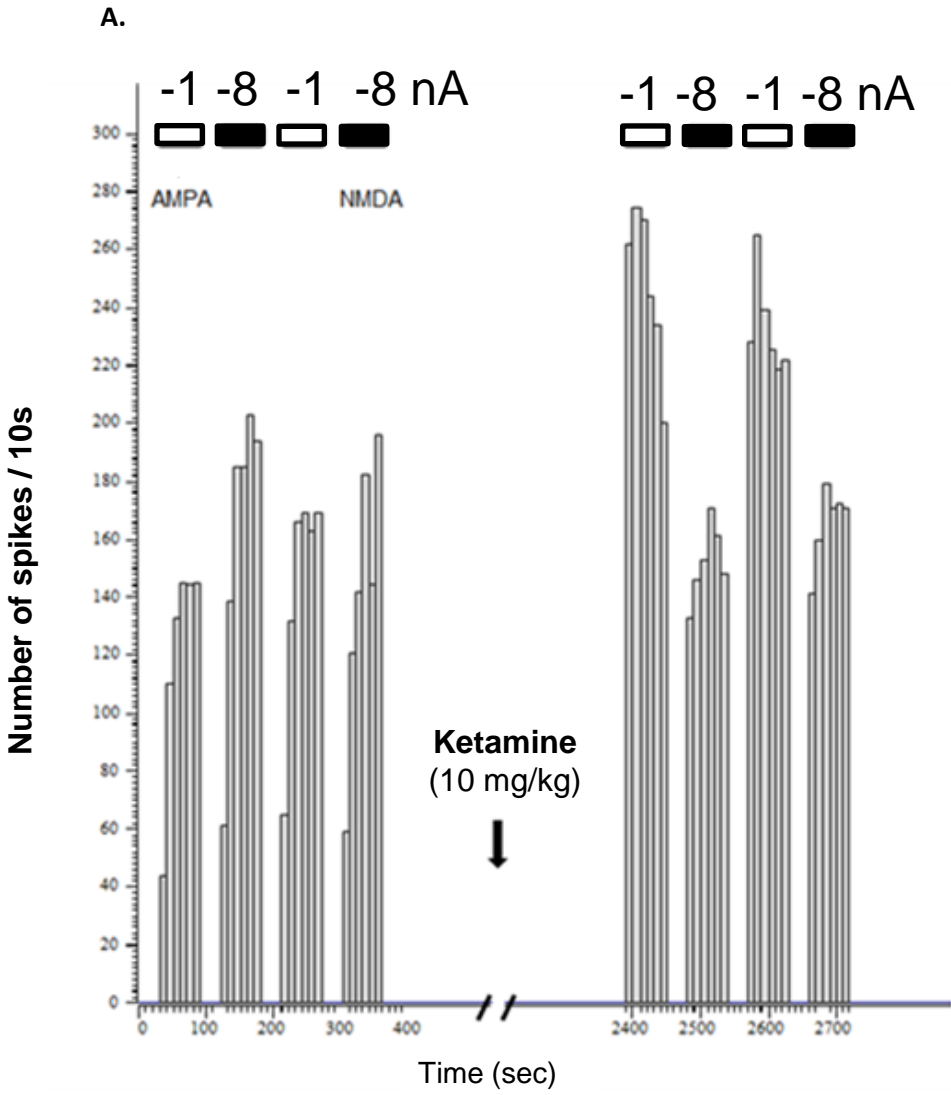
# Blocage de l'effet "antidépresseur" de la kétamine par un antagoniste AMPA



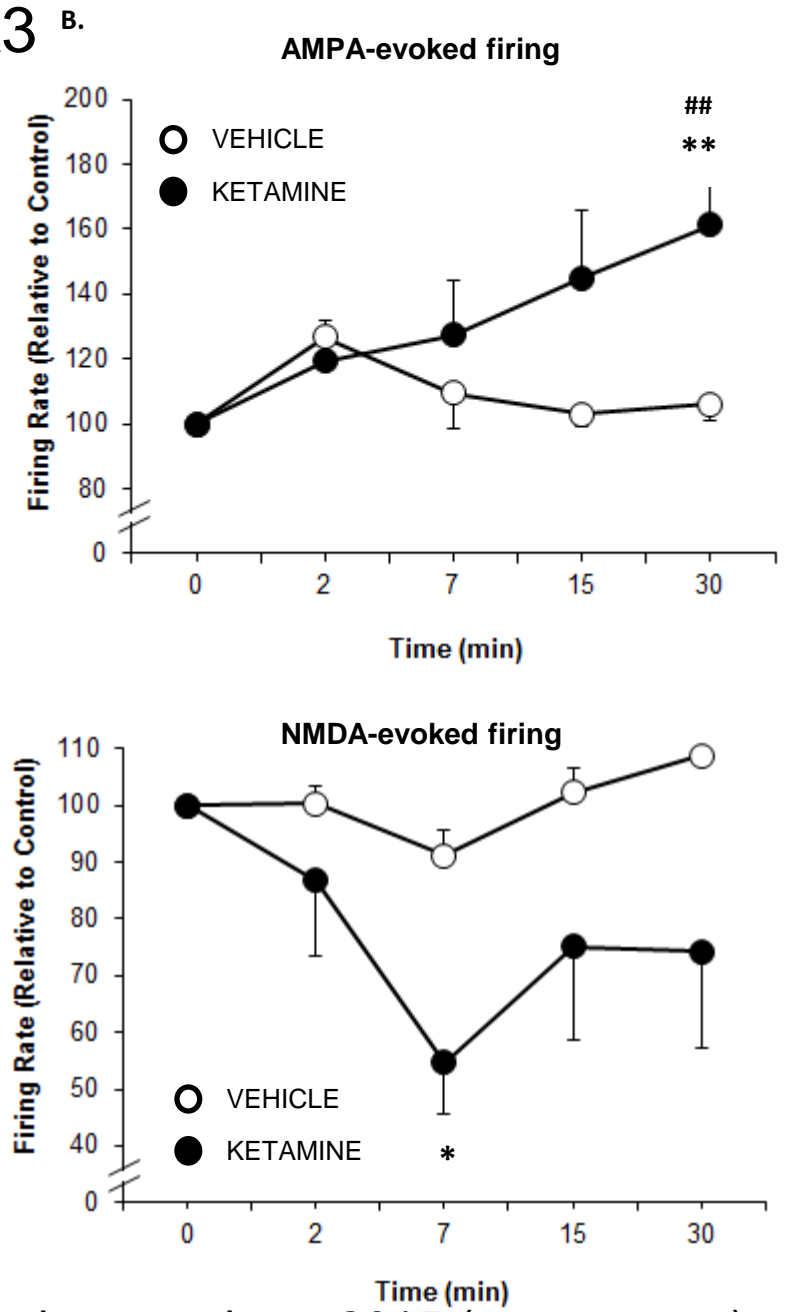
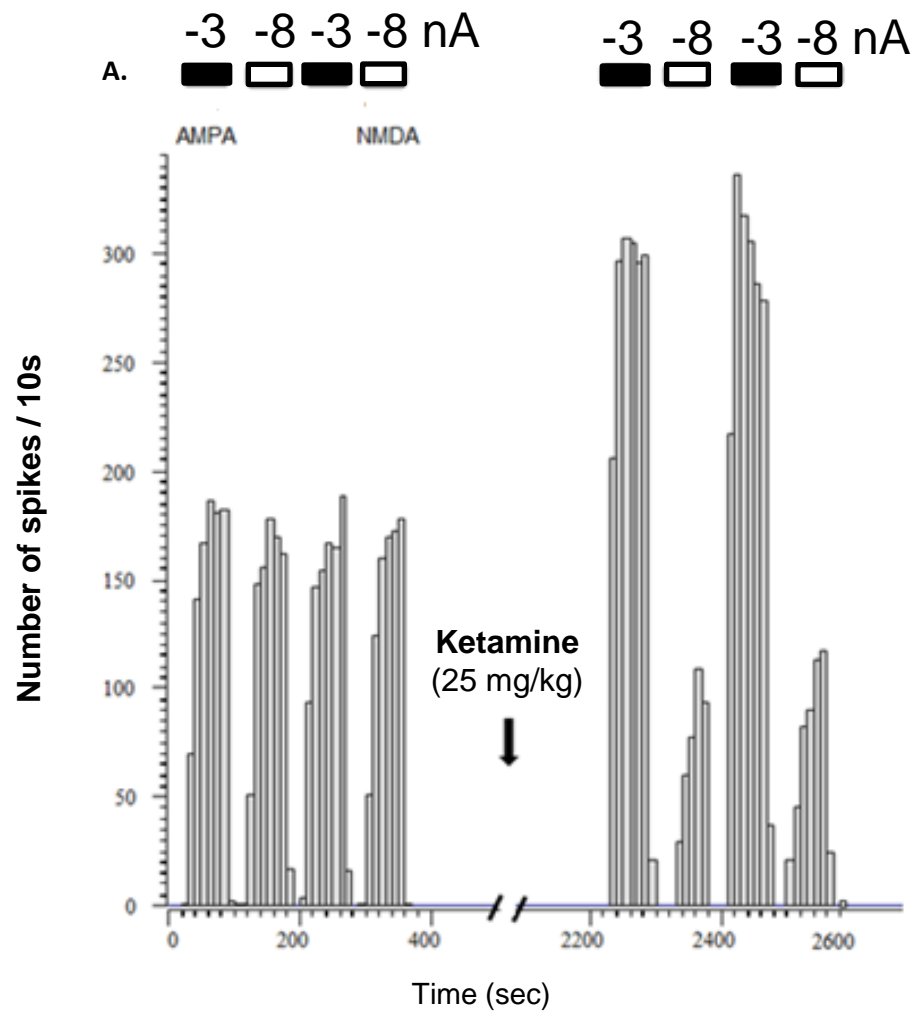
# Synaptogénèse (24 h) dans le cortex frontal du rat suite à la kétamine et implication du BDNF



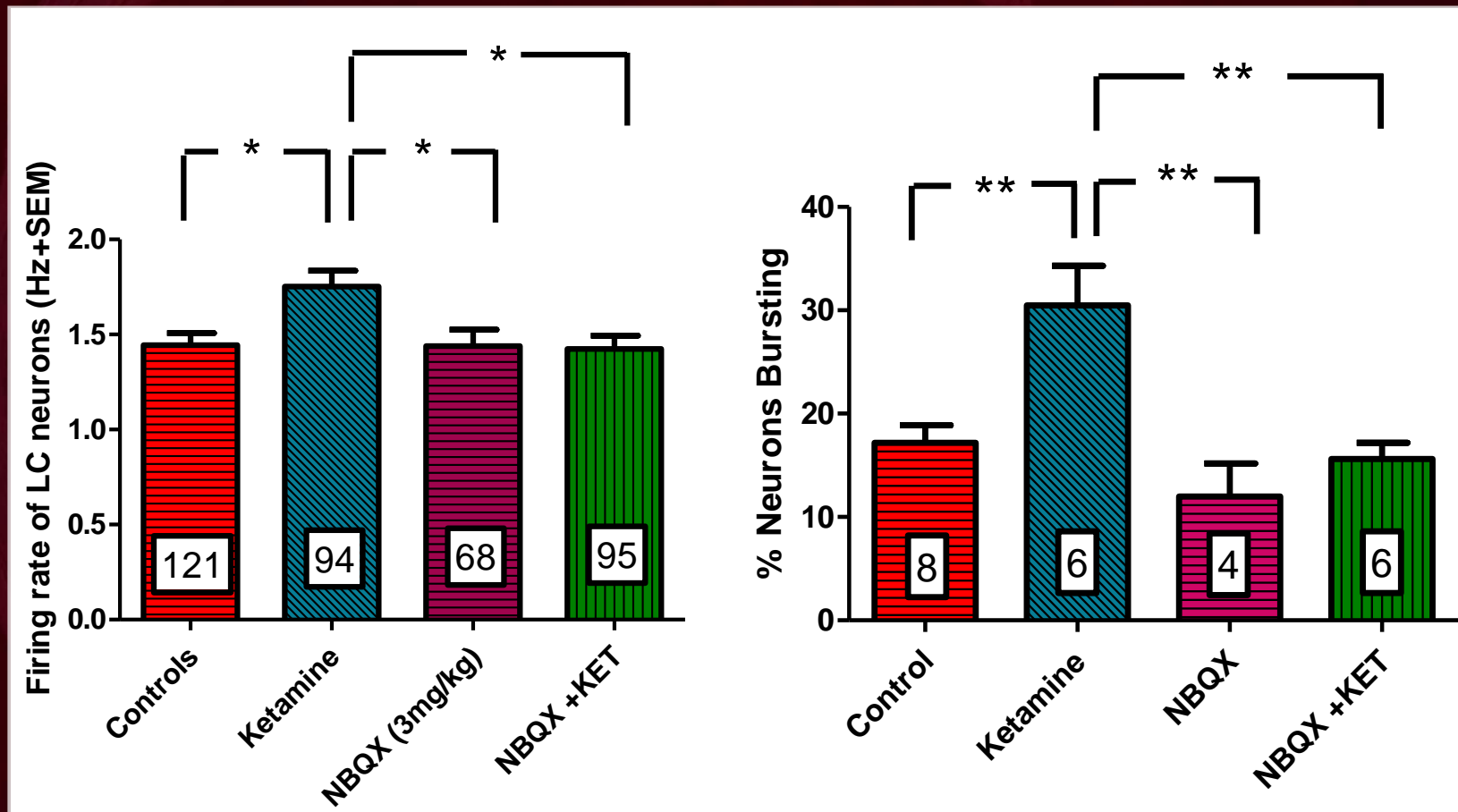
# Hippocampus: neurone pyramidal CA3



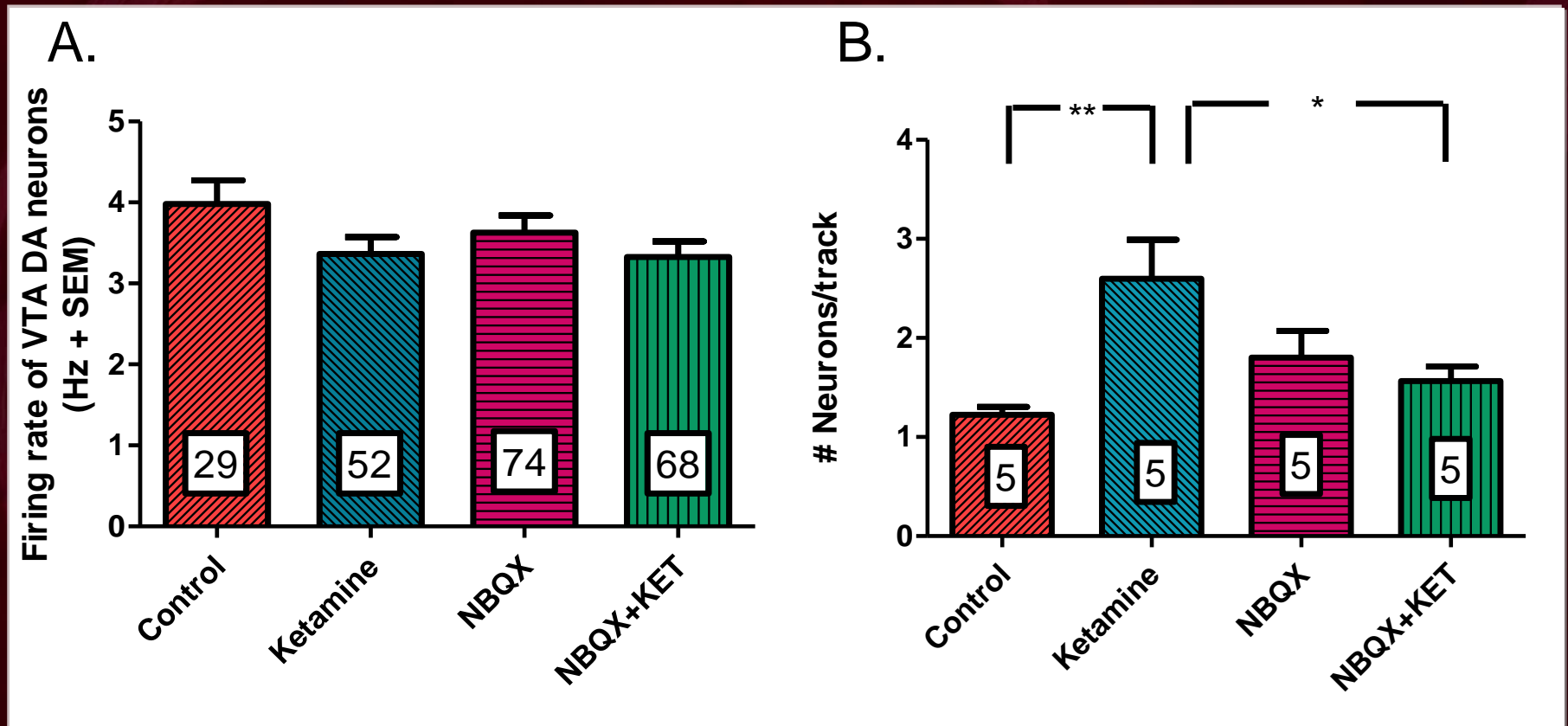
# Hippocampus: neurone pyramidal CA3



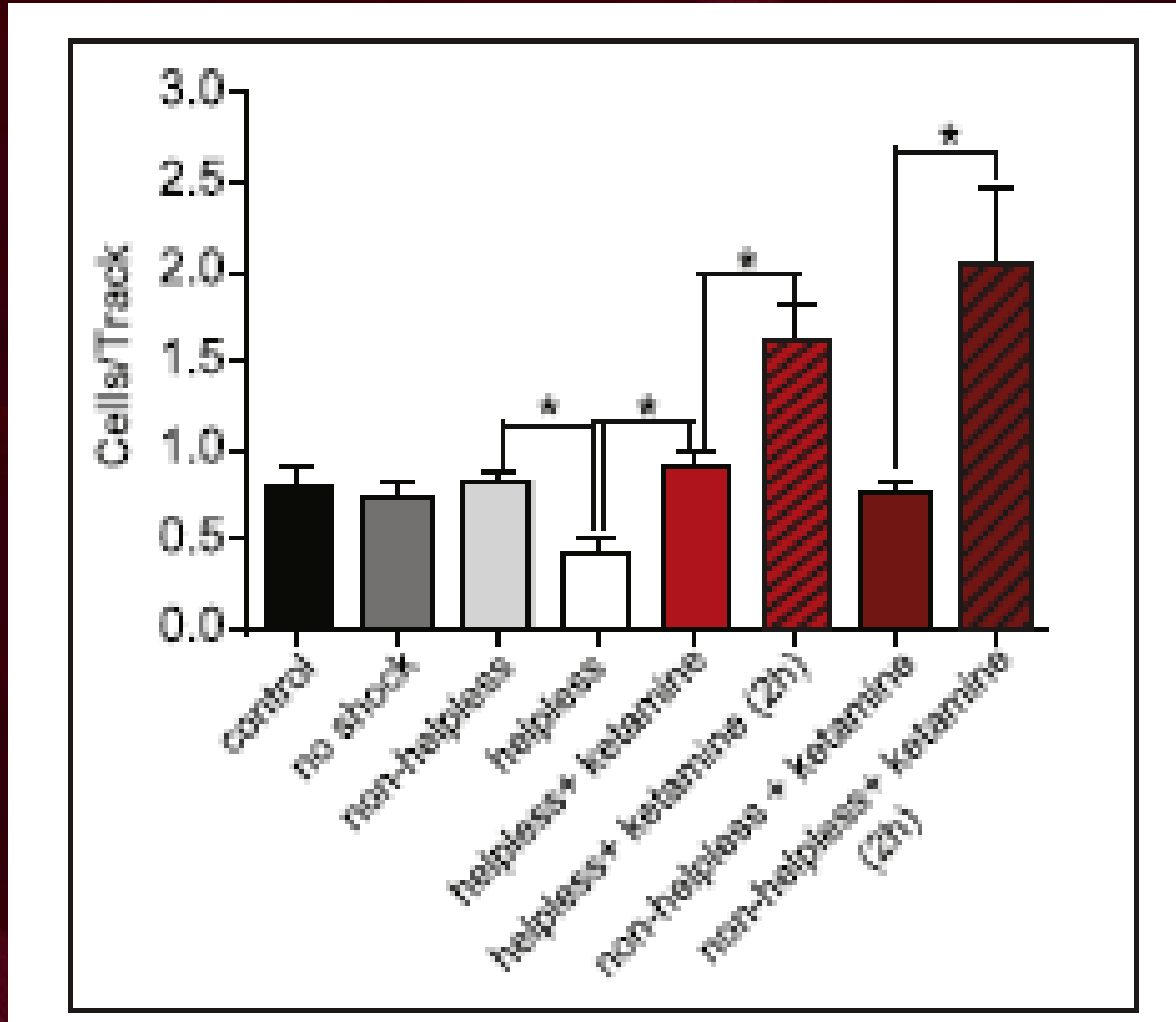
# Effets de l'administration aiguë de kétamine sur les neurones noradrénergiques



# Effets de l'administration aiguë de kétamine sur les neurones dopaminergiques



# Effets de la kétamine dans un modèle animal de dépression: neurones dopaminergiques





# Notre expérience avec la kétamine

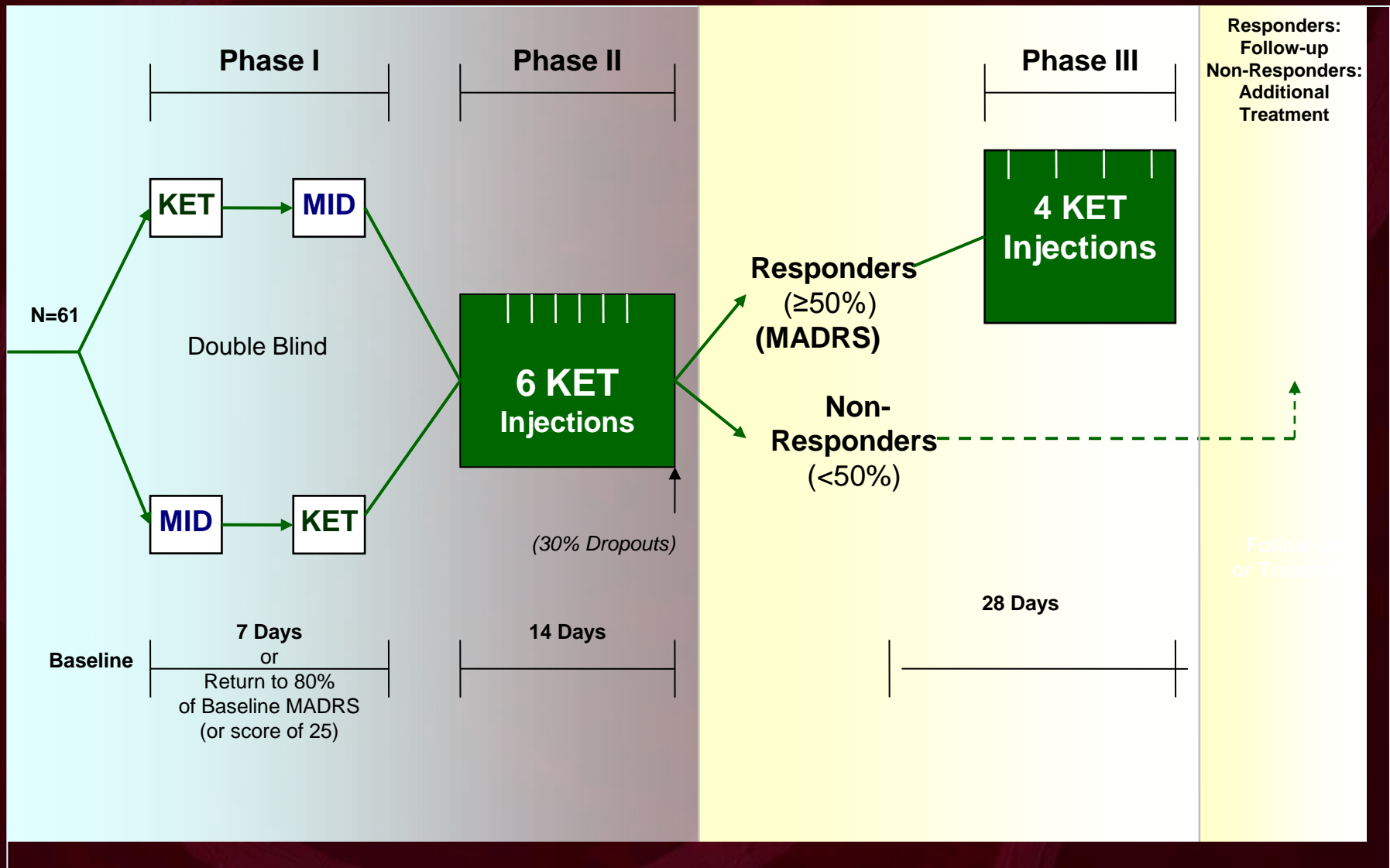
- Monitoring de l'ECG, tension artérielle et saturation en O<sub>2</sub>\*
- Pas de sédatifs, incluant les opiacés et les benzodiazépines, et autres médicaments GABAergiques
- ~300 infusions chez environ 30 patients tous sous antidépresseurs
- Environ 1/3 non-répondeurs, 1/3 réponse partielle, 1/3 rémission

\* Blier, Zigman & Blier, Biological Psychiatry 2013

# Notre expérience avec la kétamine

- Durée d'action: à partir de 60 minutes à 12 heures, pour une durée totale de 24 heures à 3 semaines
- 0.5 mg/kg iv/40 min, 0.2 mg/kg iv/bolus, 20-30 mg S/L
- Effet anti-suicidaire marqué
- Pas d'évidence de neurotoxicité, de tolérance, ou dépendance avec des infusions multiples
- Utilisée comme stratégie de sauvetage ou de pont

# Dessin experimental de l'essai clinique



# Conclusions

- Le système 5-HT peut jouer un rôle important dans la dépression, mais surtout semble être un facteur commun dans la réponse antidépressive
- Les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques sont aussi importants dans la réponse antidépressive
- Les 'antipsychotiques atypiques' de par leurs propriétés accessoires peuvent tous être utilisés dans la dépression résistante
- Le but d'un traitement optimisé de la dépression serait de diminuer une hyperactivité limbique

# Conclusions

- La kétamine agirait surtout en augmentant la transmission aux récepteurs glutaminergiques de type AMPA
- Un effet immédiat de la kétamine pourrait résulter d'une transmission accrue dopaminergique, possiblement noradrénergique et 5-HT
- L'effet plus retardé de la kétamine serait dû à des phénomènes de neuroplasticité
- Ces données soulignent bien les interactions fonctionnelles entre divers systèmes de neurotransmission