

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

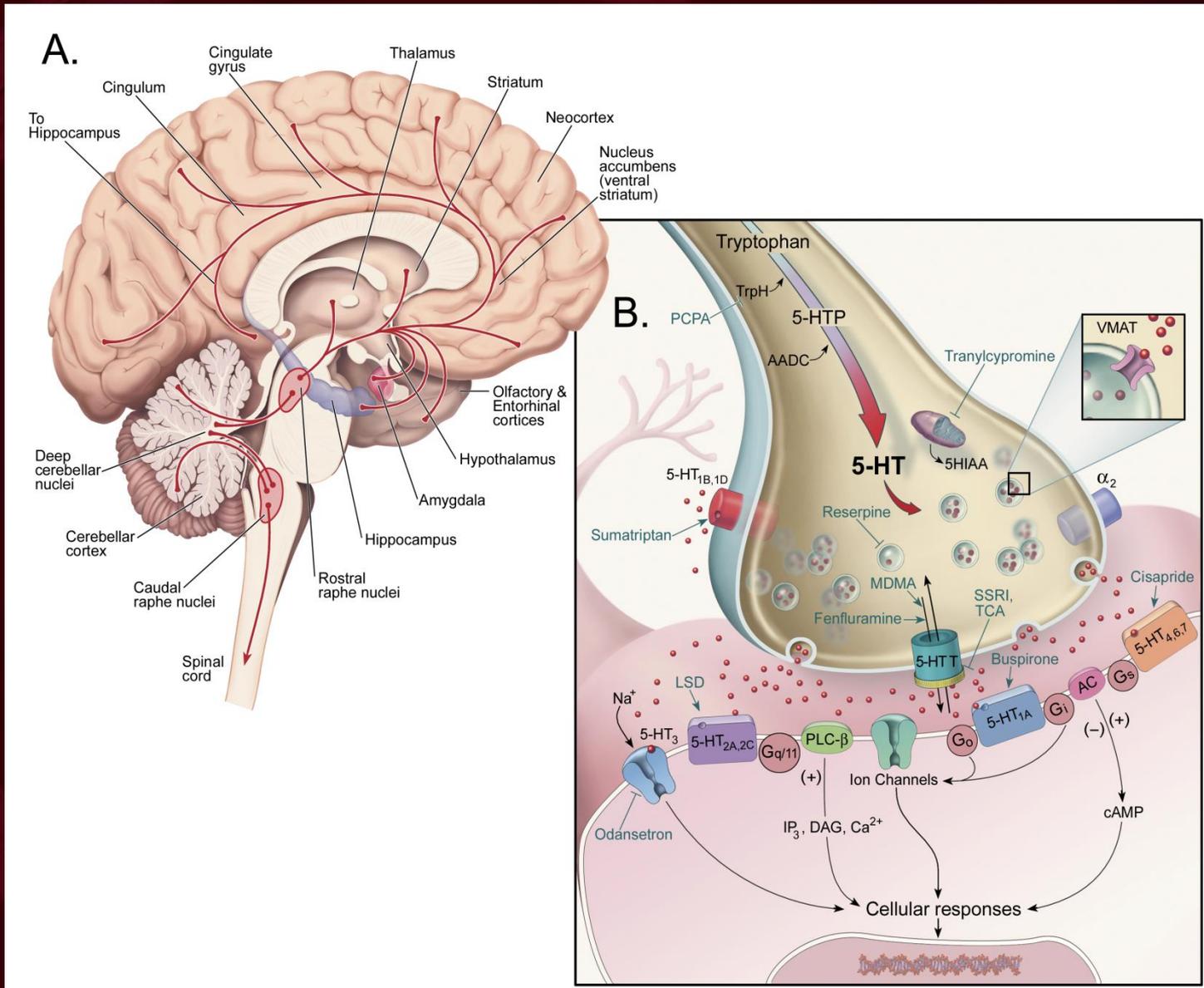
35 y.o. female

- + 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

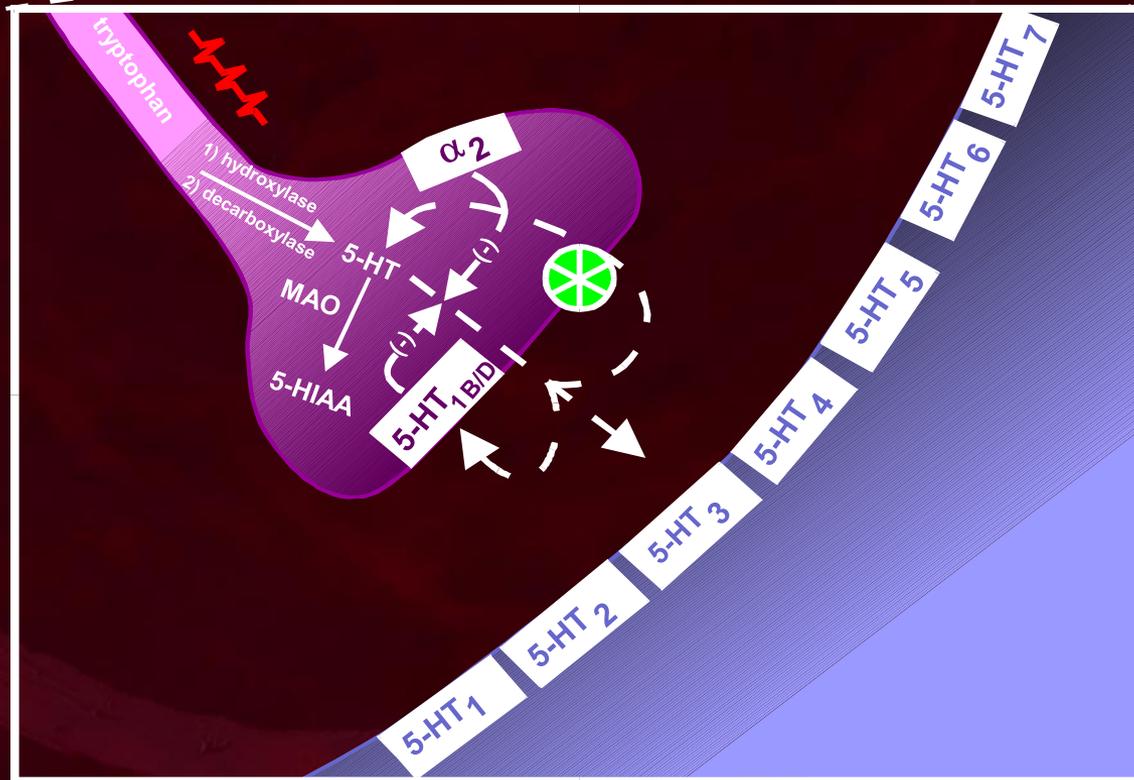
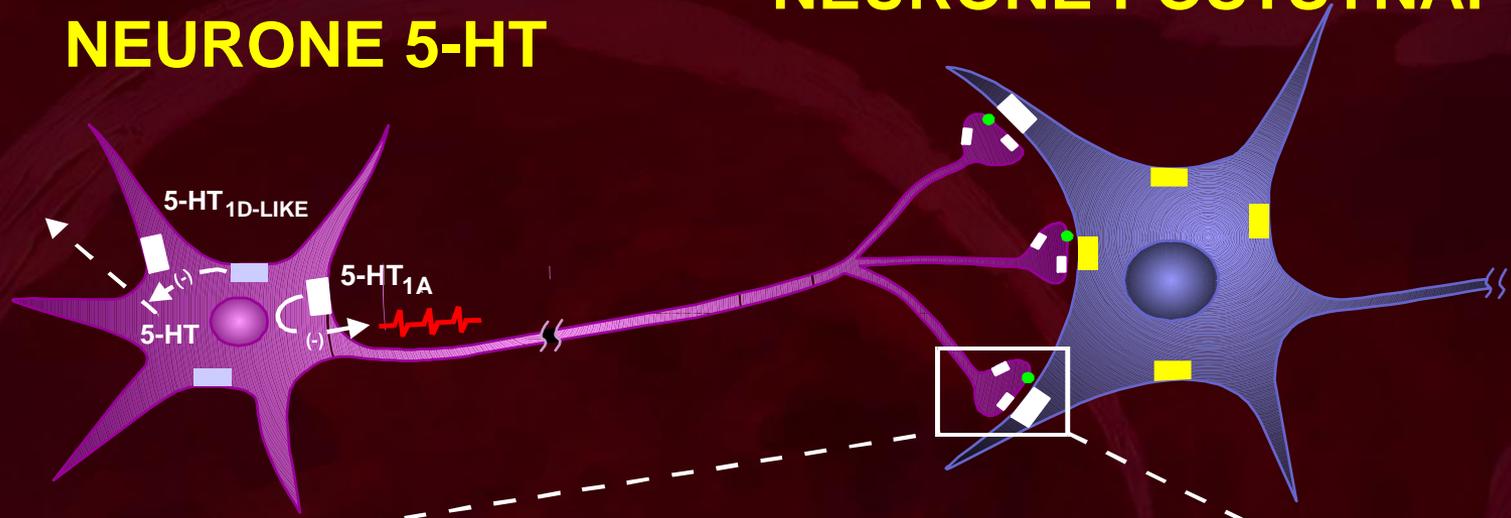
Le système à sérotonine (5-HT)



Courtoisie de Steve Szabo, MD, PhD

NEURONE POSTSYNAPTIQUE

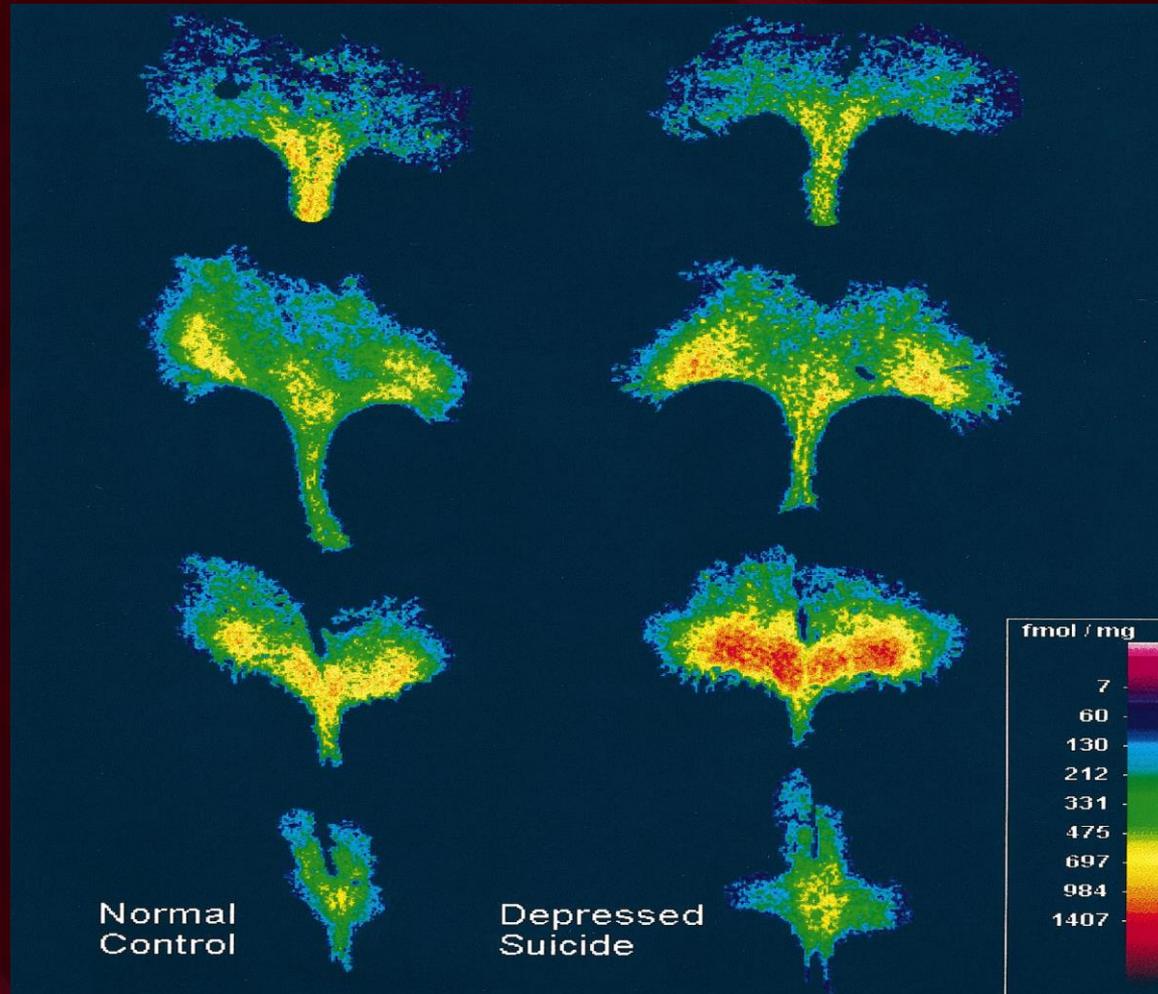
NEURONE 5-HT



Anomalies du système 5-HT dans la dépression

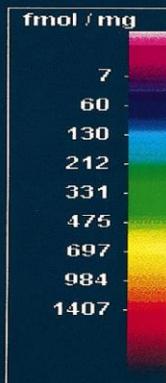
- Diminution de la densité des transporteurs 5-HT
- Augmentation de la densité des sites de liaison 5-HT₂ dans le cortex cérébral
- Diminution des niveaux de 5-HT dans le cortex et le tronc cérébral
- Augmentation de la densité des sites 5-HT_{1A} dans le noyau du raphé dorsal *
- Cependant la déplétion en tryptophane n'induit pas la dépression...

Augmentation de la densité des autorécepteur 5-HT_{1A} (post-mortem)*



Normal
Control

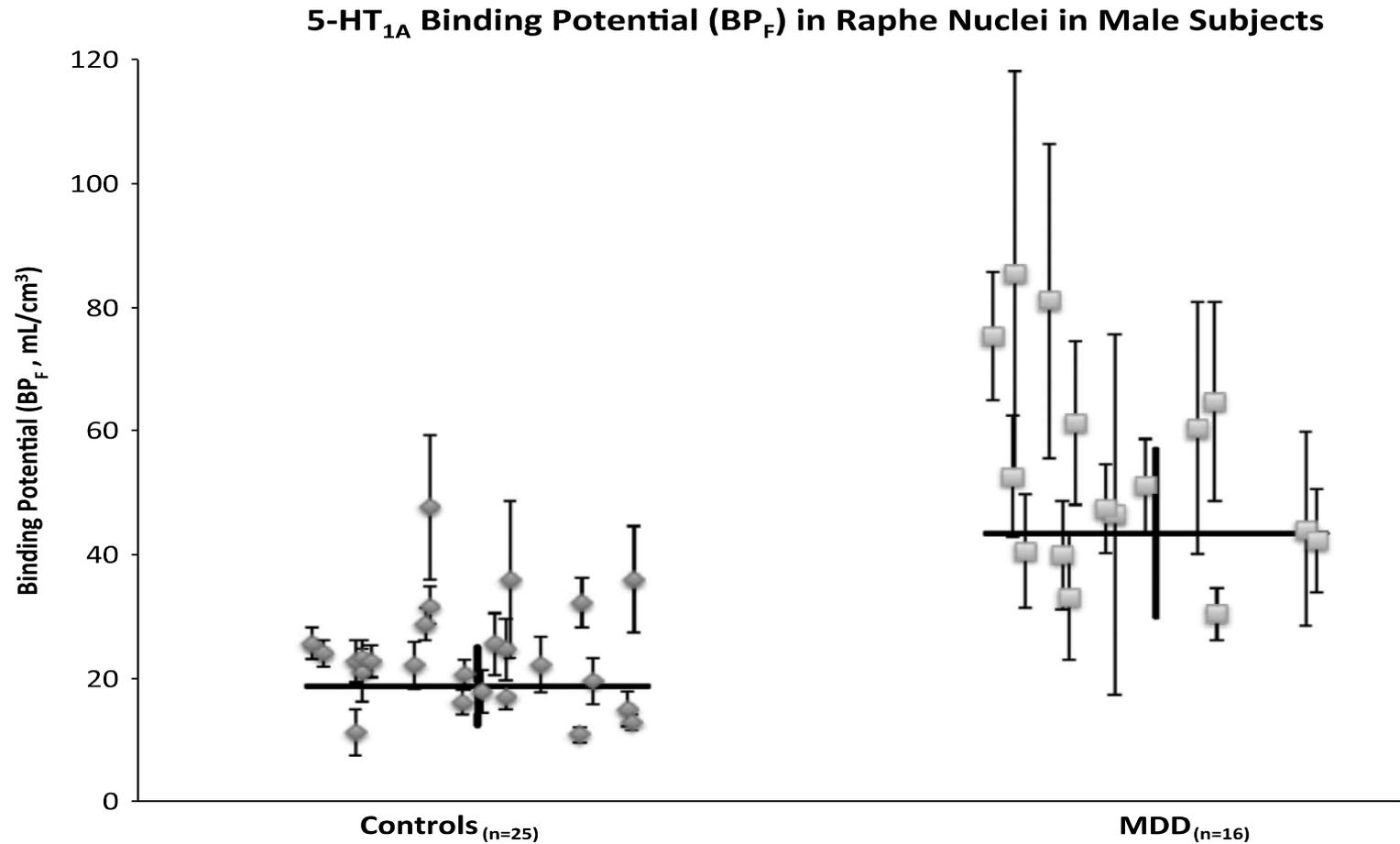
Depressed
Suicide



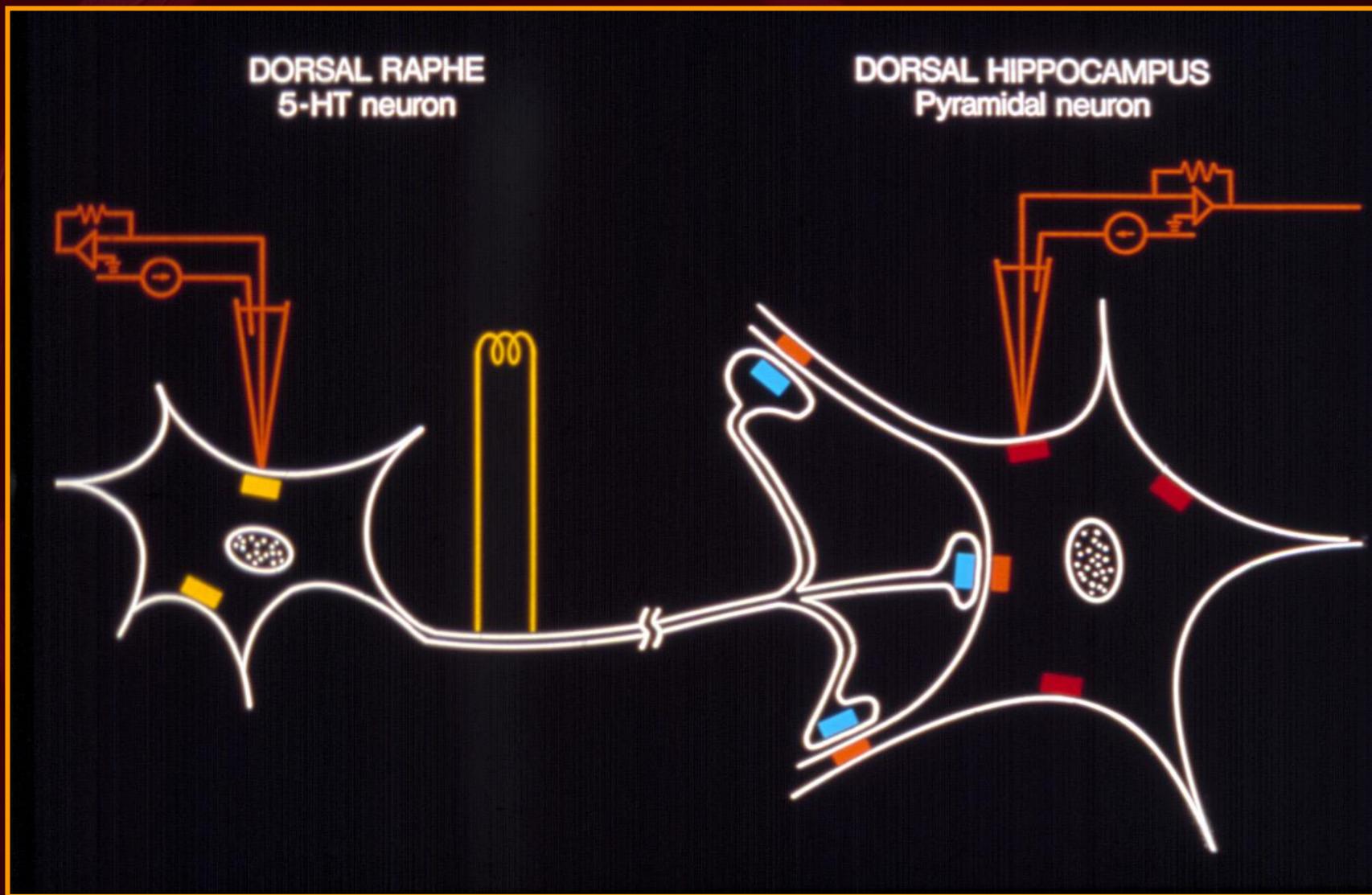
Stockmeier et al, J Neurosci 18: 7394, 1998

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

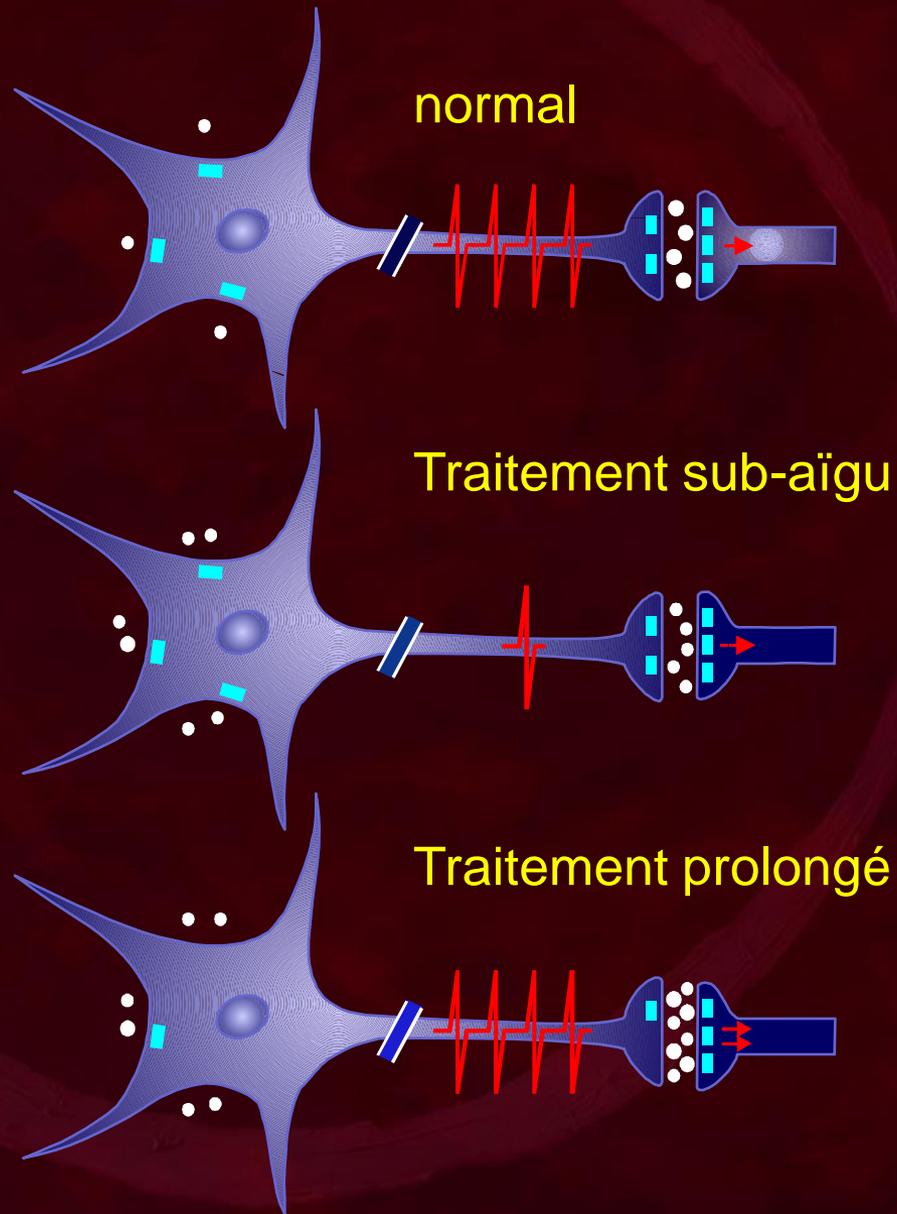
Densité des autorécepteurs 5-HT_{1A} in vivo



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



Transmission 5-HT et inhibition de la recapture/ MAO ou agonisme 5-HT_{1A}



Effets des traitements antidépresseurs: sérotonine

	Fonction des autorécepteurs 5-HT _{1A} (soma)	Fonction des autorécepteurs terminaux 5-HT _{1B}	Fonction des récepteurs α_2 terminaux	Réponse des récepteurs postsynaptiques 5-HT _{1A}	Effet net sur la transmission 5-HT
ISRS/vortioxetin	↓	↓	○	○	↑
IRSN	↓	○	↓	○	↑
IMAO	↓	○	↓	○ or ↓	↑
Agonistes 5-HT _{1A}	↓	○	n.d	○	↑
Tricycliques	○	○	↓	↑	↑
Sismothérapie	○	○	○	↑	↑
Mirtazapine *	↓	○	↓	○	↑
Bupropion *	↓	○	↓	○	↑
St Nerf Vague *	○	n.d	n.d	n.d	↑
Lamotrigine	n.d.	↓	n.d	○	↑

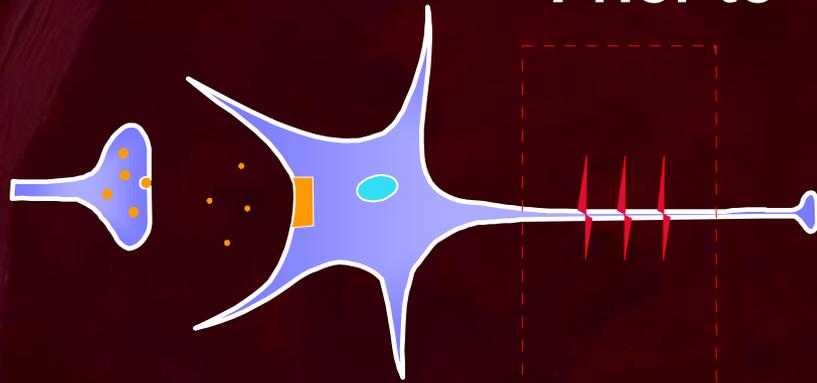
* These treatments increase the firing rate of 5-HT neurons

Blier et al, 1980-2013

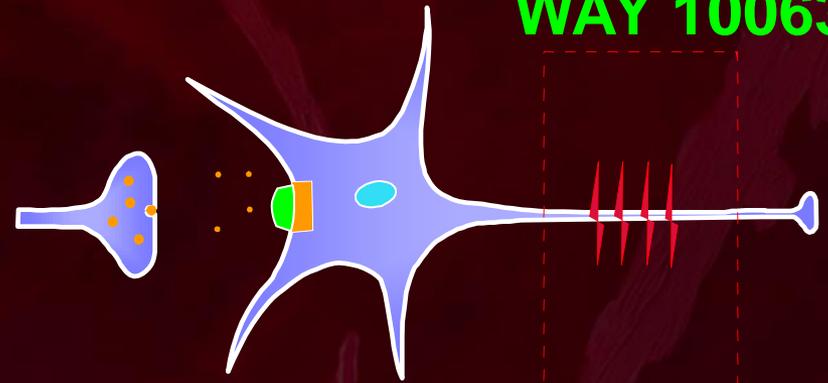
Electrophysiological model to assess the tonic activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors

A. Control

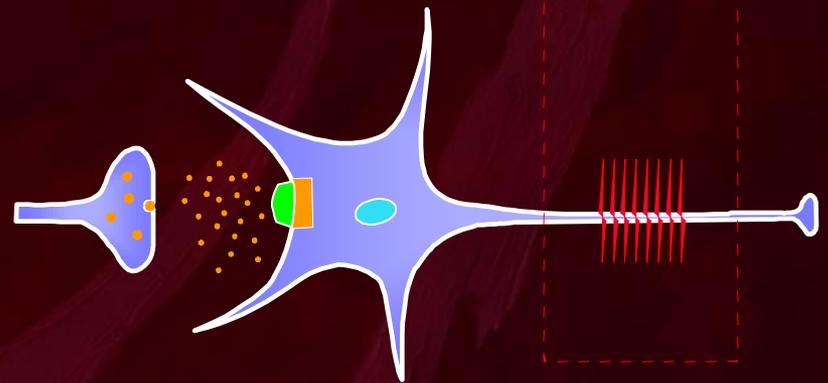
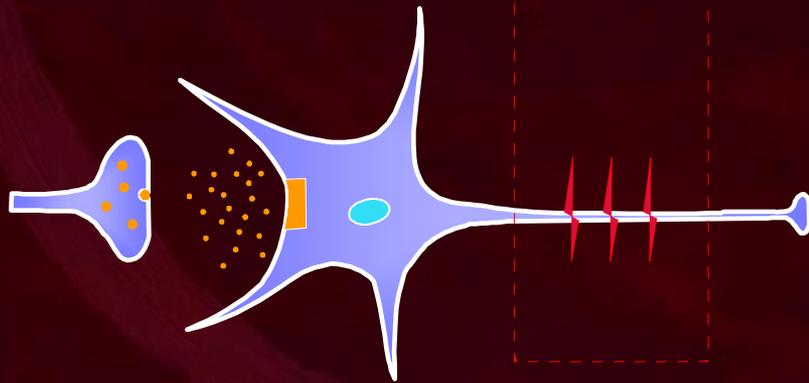
Prior to



Following
WAY 100635

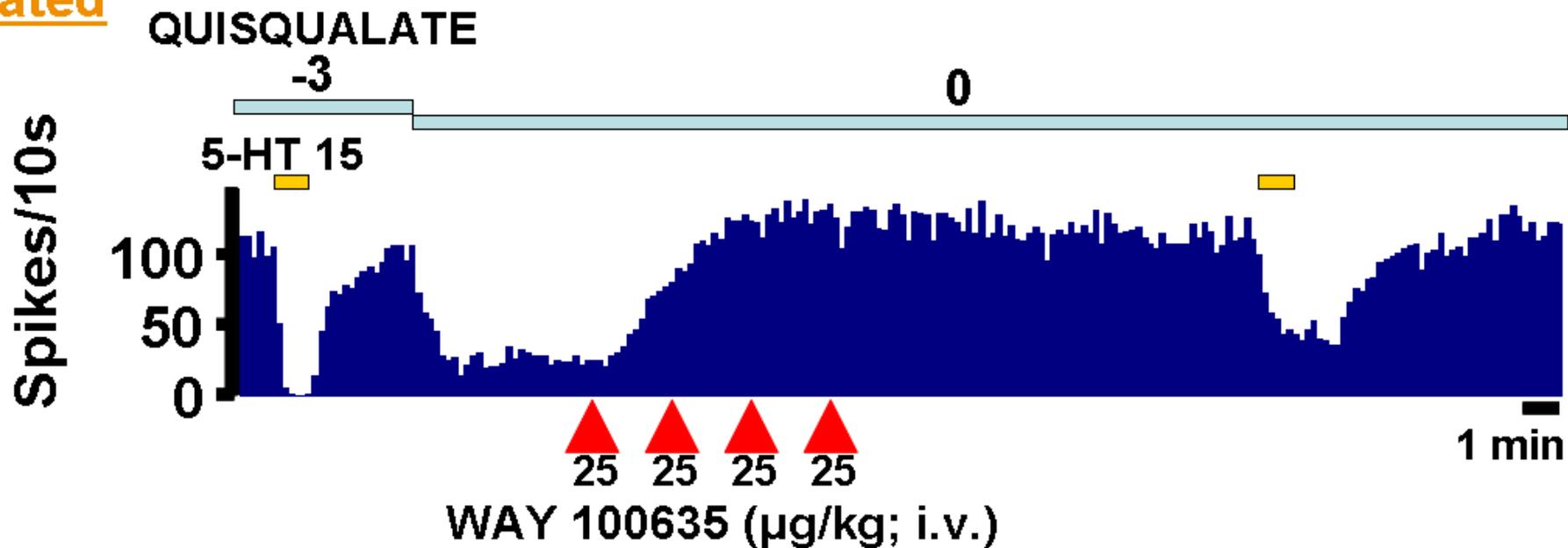


B. Treated



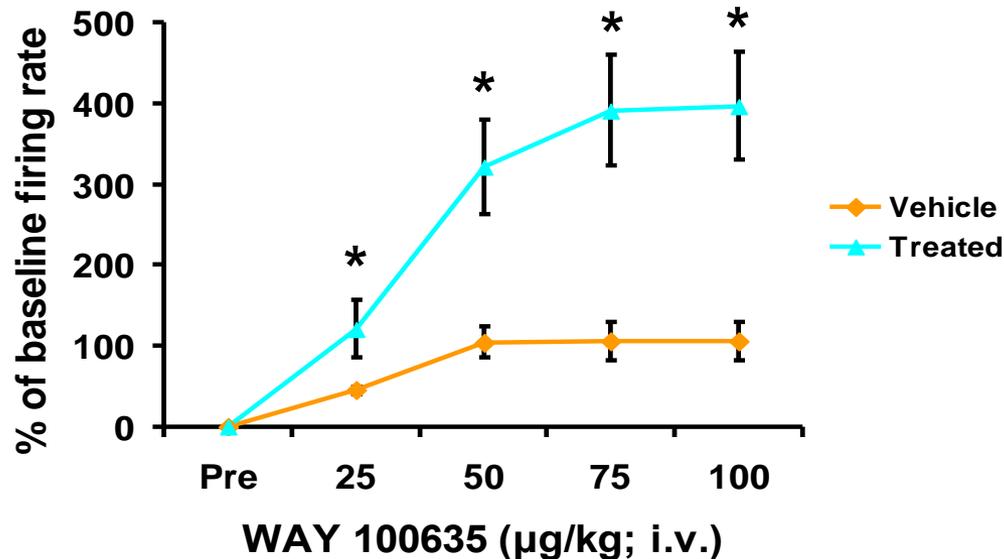
Augmentation de l'activation tonique des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques suite à la lamotrigine à long-terme

Treated

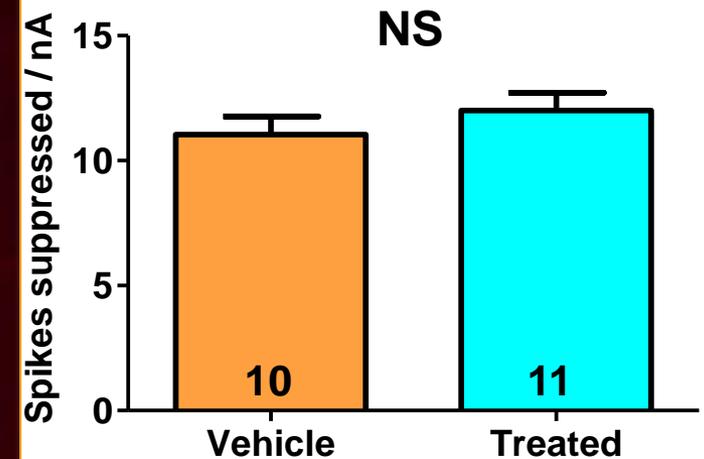


Activation tonique des récepteurs 5-HT_{1A} suite à la Lamotrigine (X 14 jours)

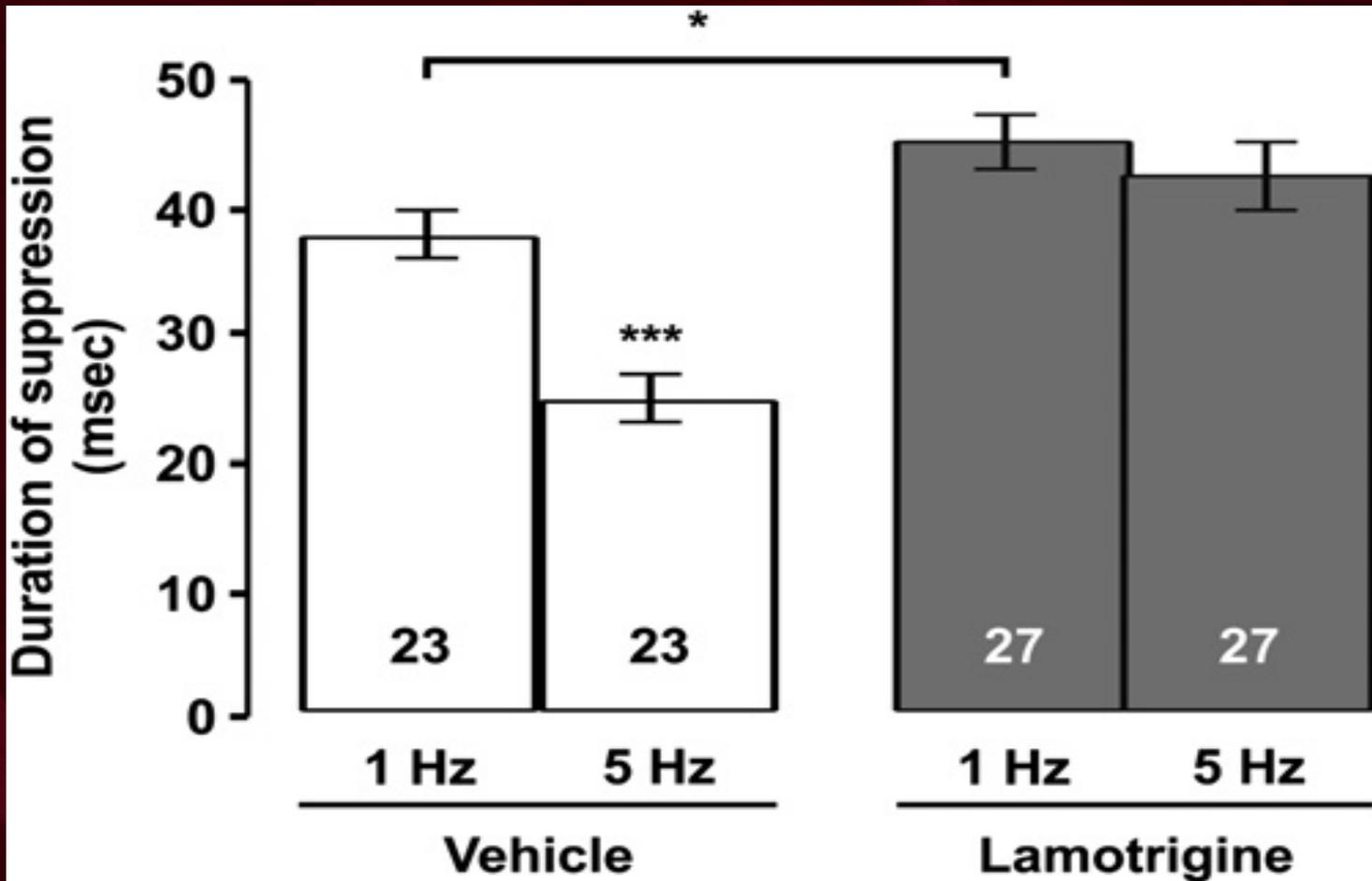
A. Activation des récepteurs 5-HT_{1A}



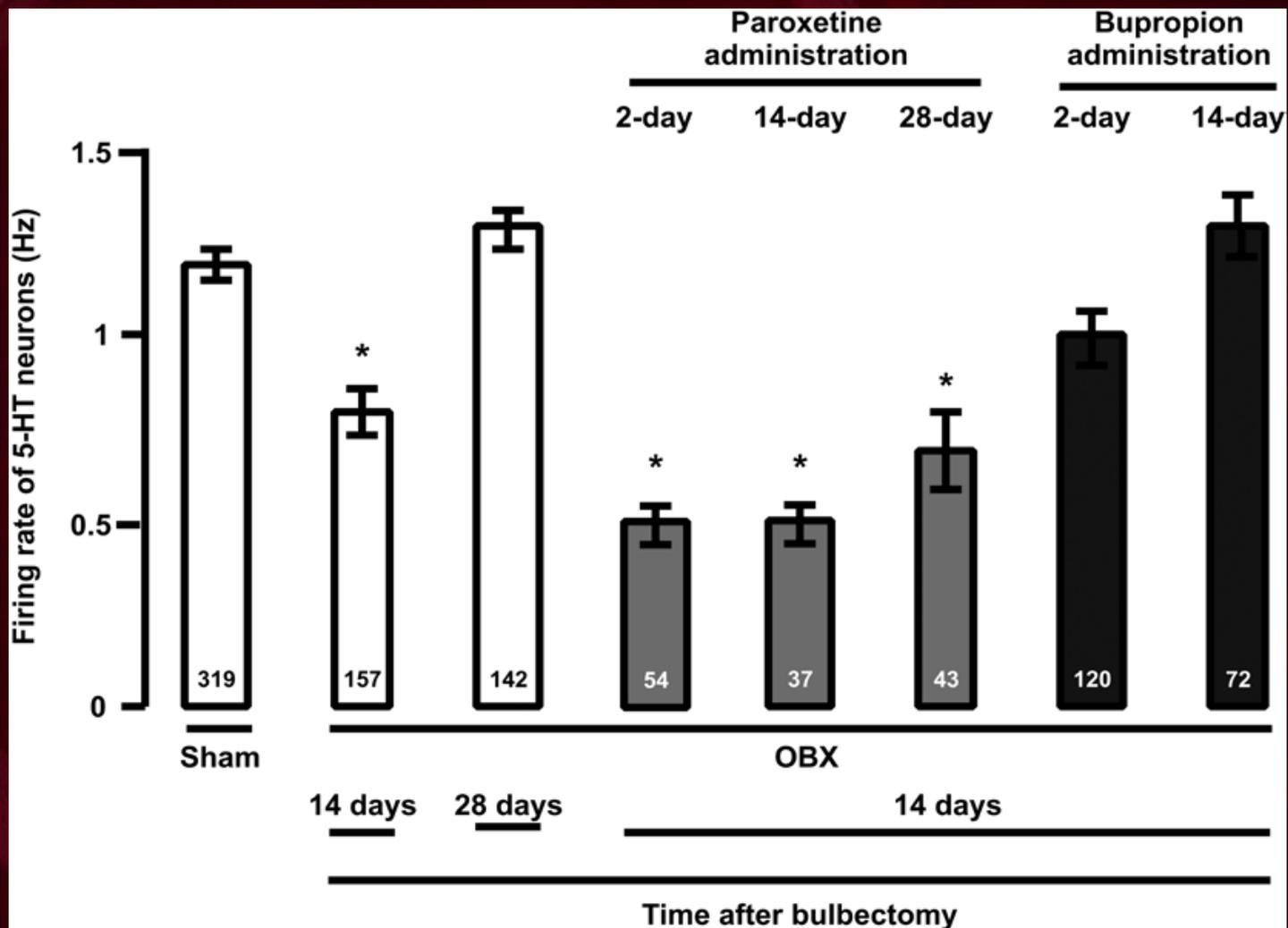
B. Sensibilité 5-HT



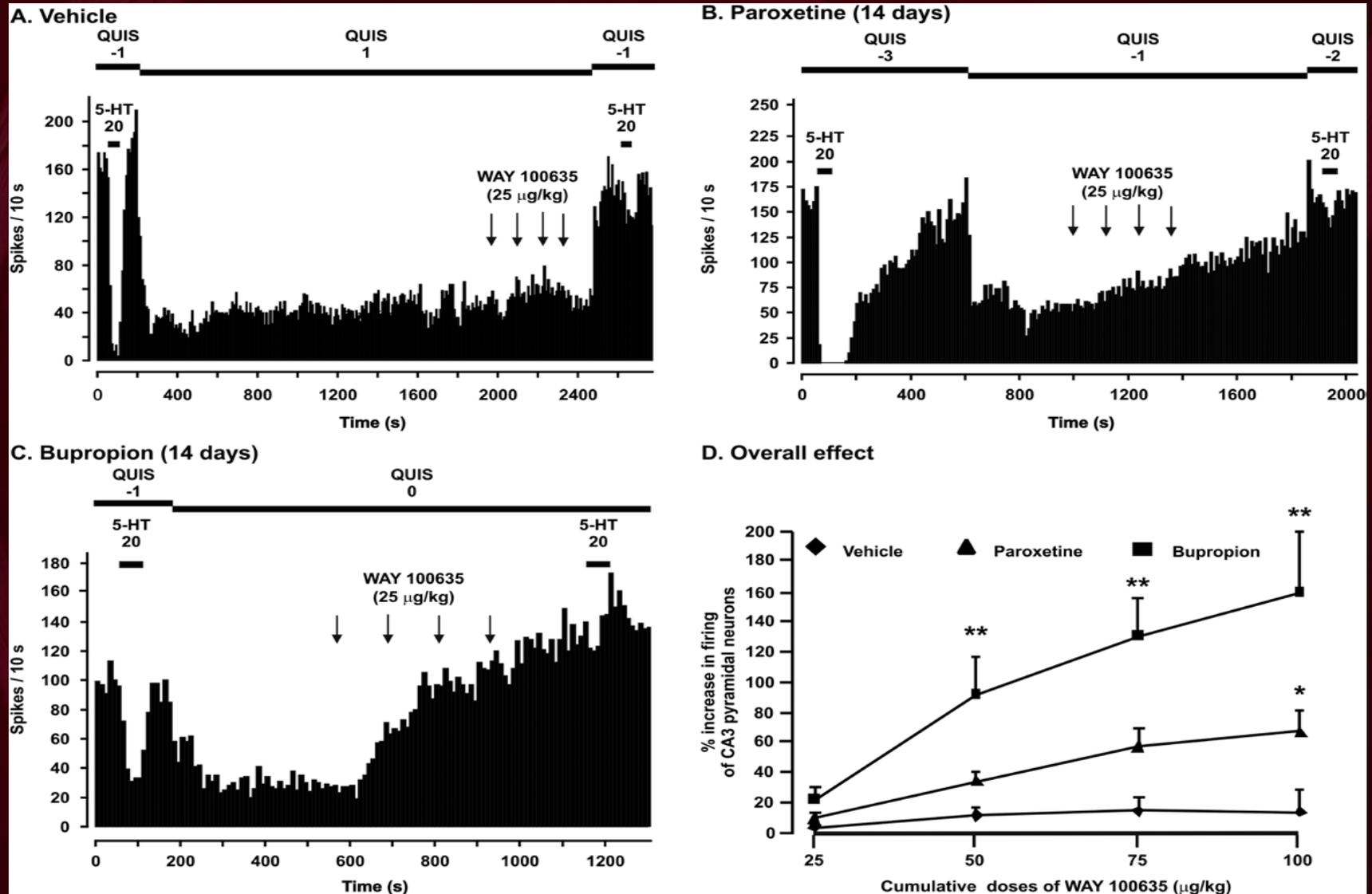
Libération accrue de 5-HT et désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1B} terminaux par la lamotrigine (X 14 jours)



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



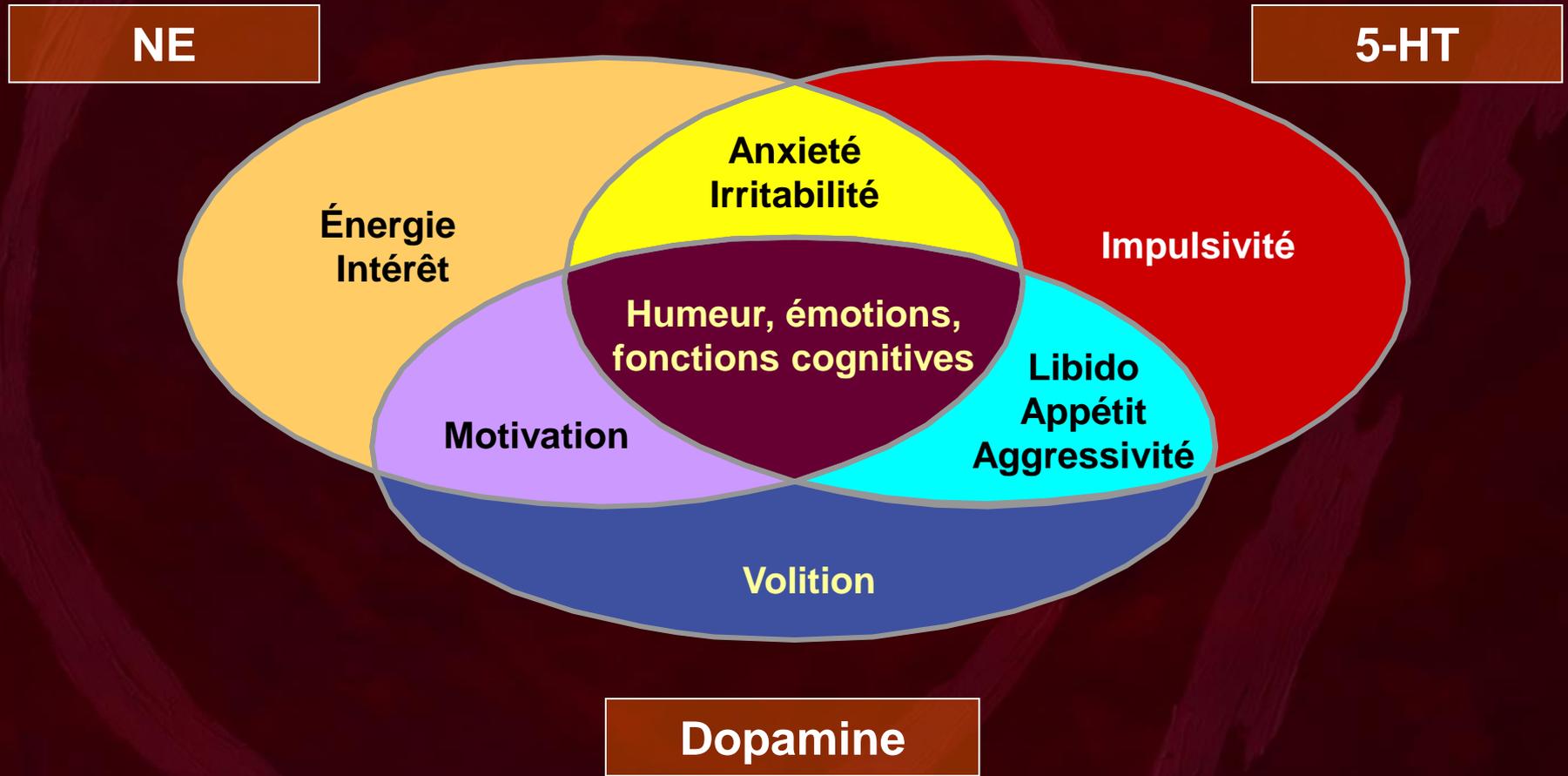
Augmentation de la transmission 5-HT supérieure avec le bupropion vs ISRS en présence d'une anomalie 5-HT



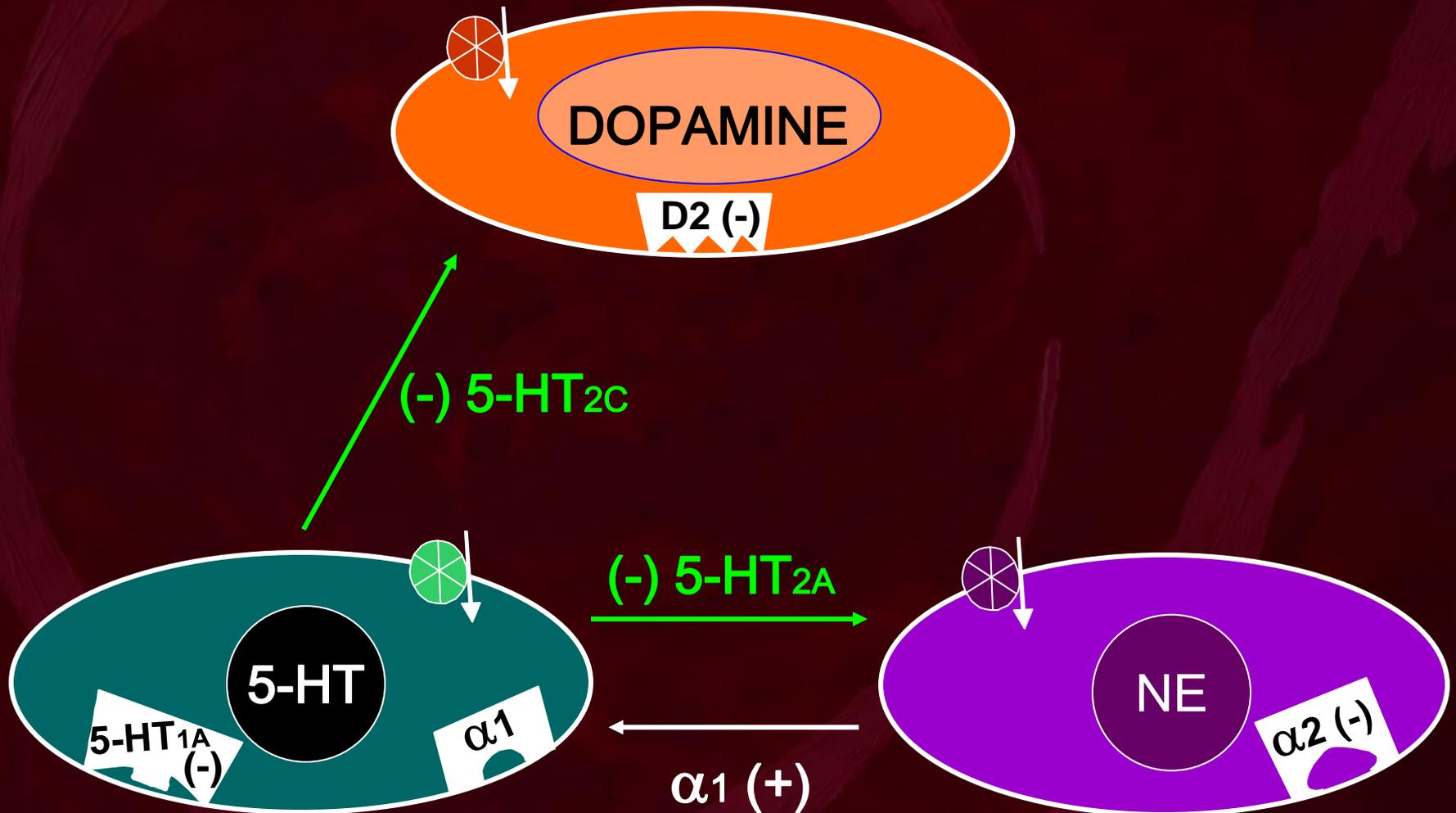
Essais placebo-controlés sur l'ajout des 'antipsychotiques atypiques' dans la dépression résistante

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

Chevauchement fonctionnel des systèmes monoaminergiques en clinique



Interactions réciproques entre les neurones monoaminergiques



Pharmacologie Réceptorielle Des Antipsychotiques

Affinité K_i [nM]

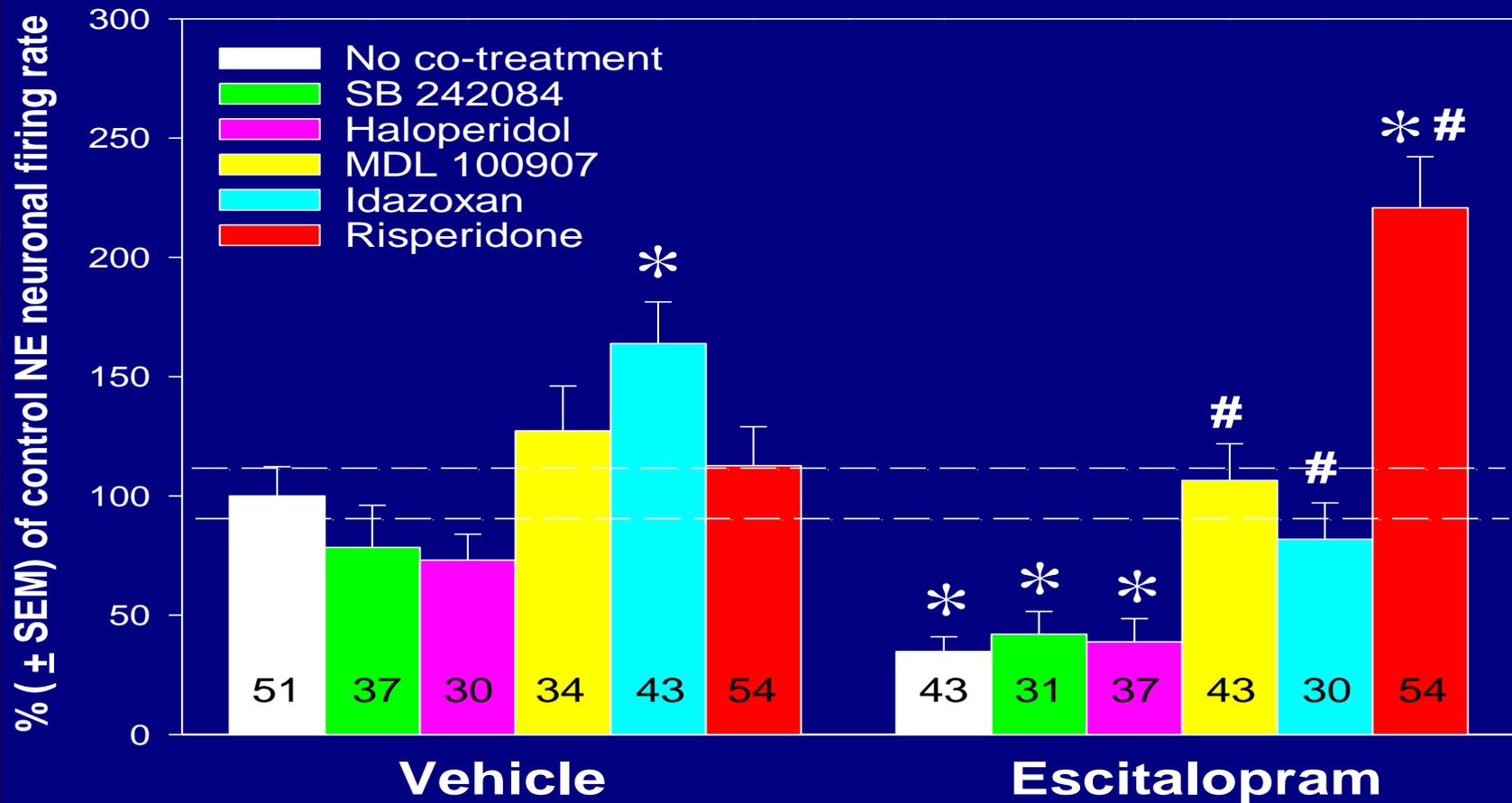
	D2	2A	2C	1A
Halopéridol	1	45	NS	NS
Clozapine	160	16	10	200
Olanzapine	44	5	11	NS
Quétiapine	580	300	NS	720
Rispéridone	2	0.5	25	210
Palipéridone	2	1	23	240
Ziprasidone	4	0.4	1	3
Aripiprazole	0.34	3.4	15	2

Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

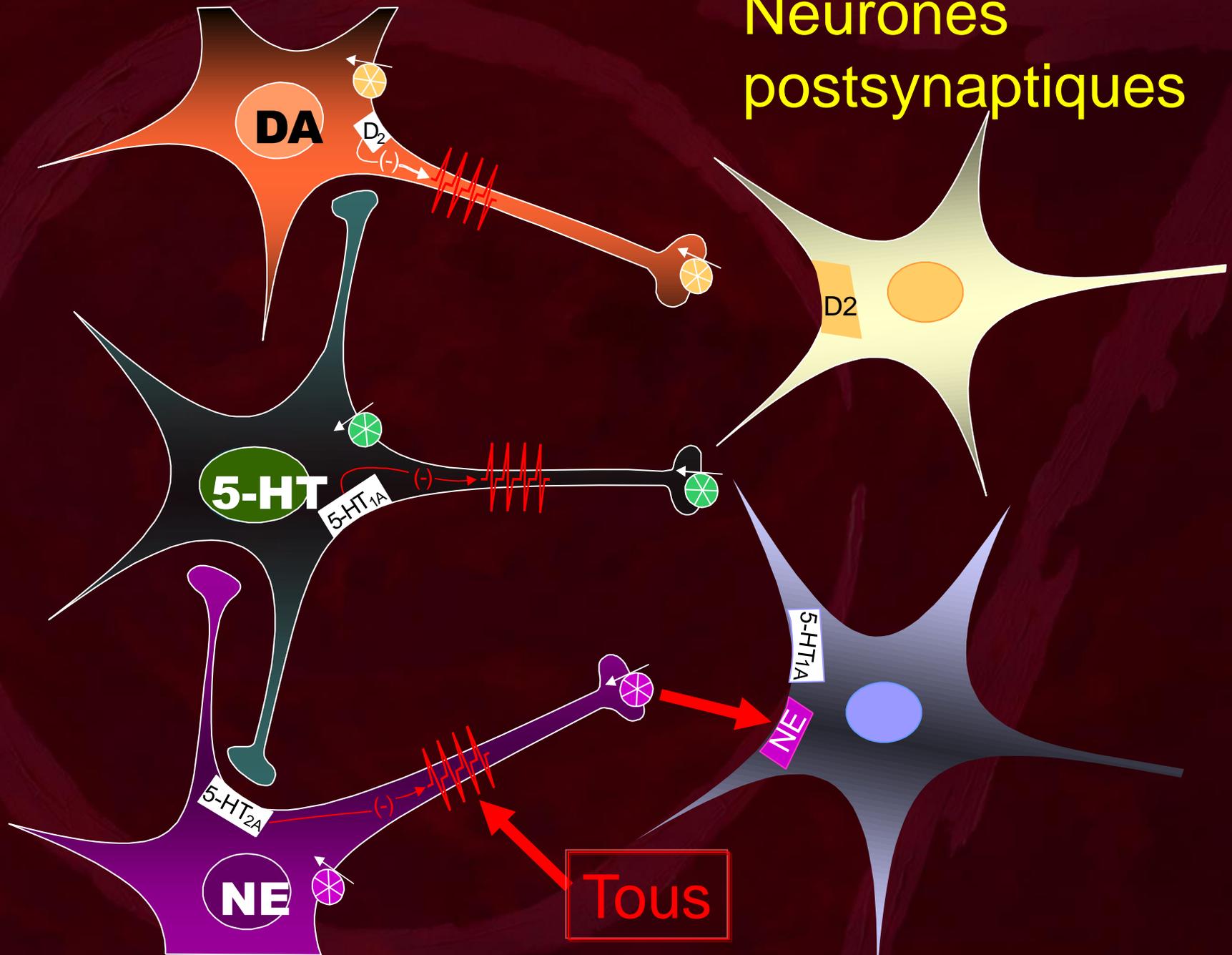
Atypiques	Antagoniste 5-HT _{2A/C}	Antagoniste α_2	Agoniste 5-HT _{1A}	Agoniste D2	Inhibition recepture NE
Aripiprazole	+	O	+	+	O
Asénapine	+	+	+	O	O
Lurasidone	+/O	+	+	O	O
Olanzapine	+	O	O	O	O
Palipéridone	+	+	O	O	O
Quétiapine	+	+	+	O	+
Rispéridone	+	+	O	O	O
Ziprasidone	+	O	+	O	O

O: indicates no activity and (+) significant activity

Effets d'antagonistes sur le escitalopram dans le locus coeruleus



Neurones postsynaptiques

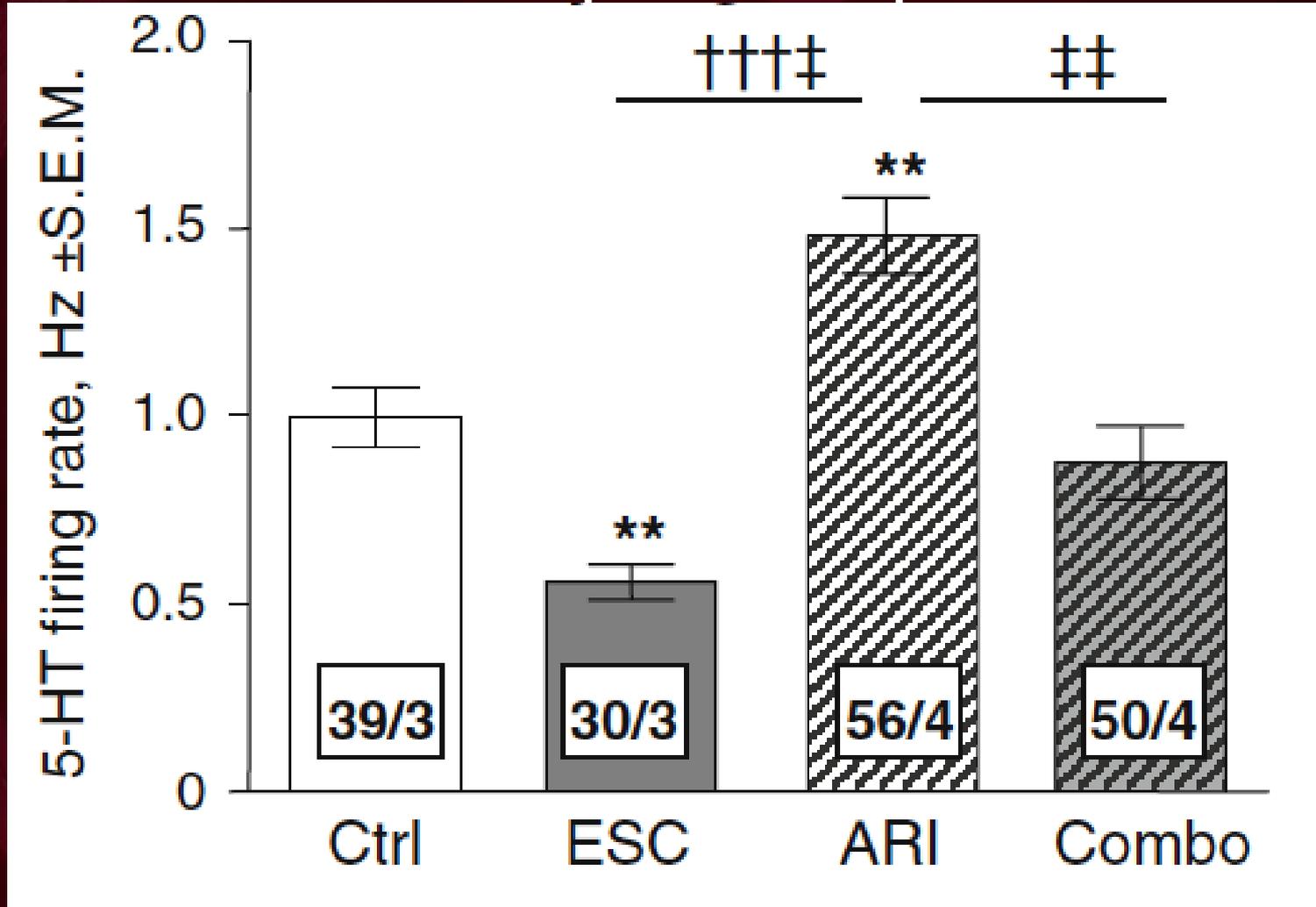


Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

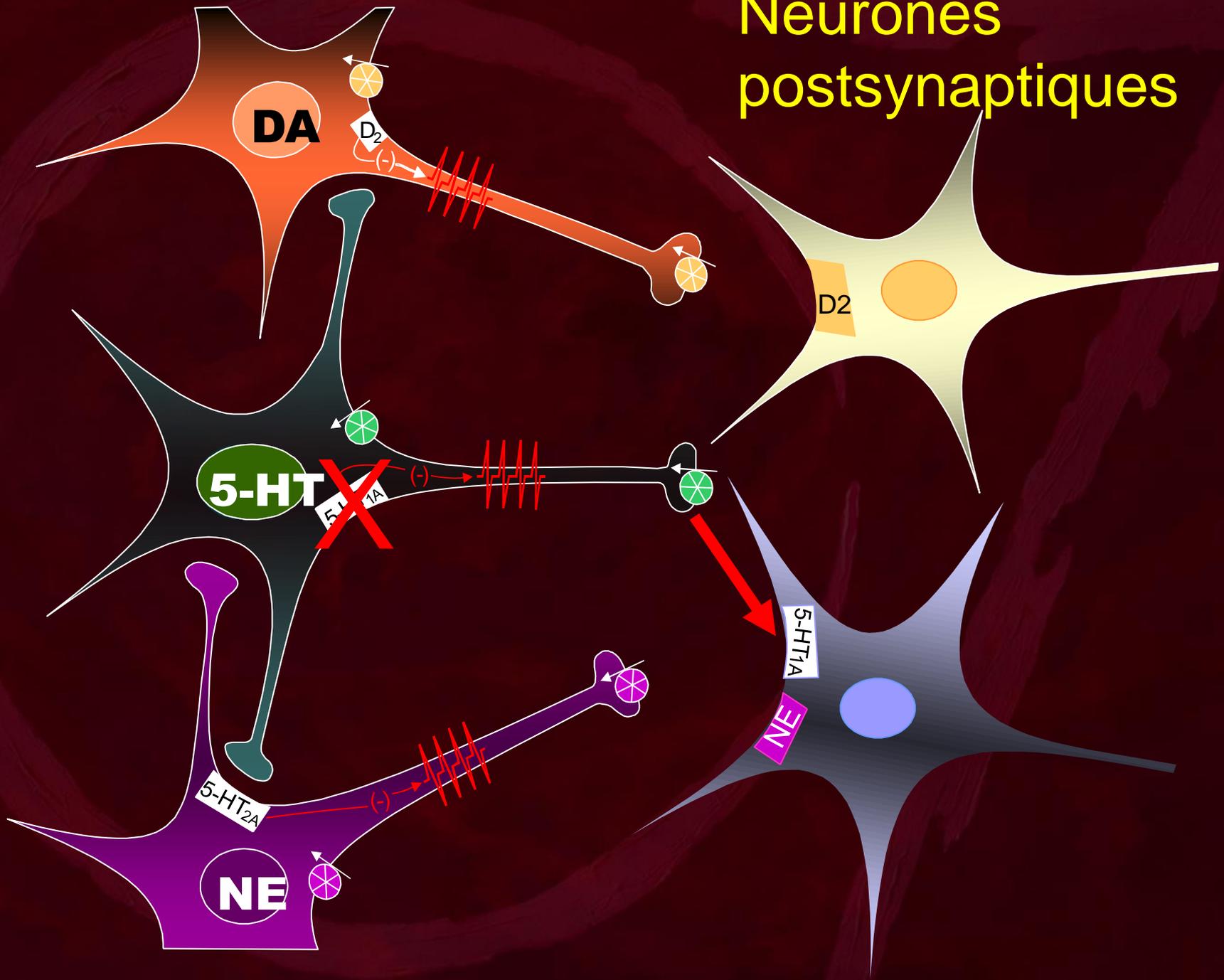
Atypiques	Antagoniste 5-HT _{2A/C}	Antagoniste α_2	Agoniste 5-HT _{1A}	Agoniste D2	Inhibition recapture NE
Aripiprazole	+	O	+	+	O
Asénapine	+	+	+	O	O
Lurasidone	+/O	+	+	O	O
Olanzapine	+	O	O	O	O
Palipéridone	+	+	O	O	O
Quétiapine	+	+	+	O	+
Rispéridone	+	+	O	O	O
Ziprasidone	+	O	+	O	O

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_{1A}

- Trois études à double-insu démontrant l'efficacité du gépirone à longue action dans la dépression¹⁻³
- Le bupropion et le buspirone ont bien fonctionné dans l'étude STAR*D (ajout au citalopram)²

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

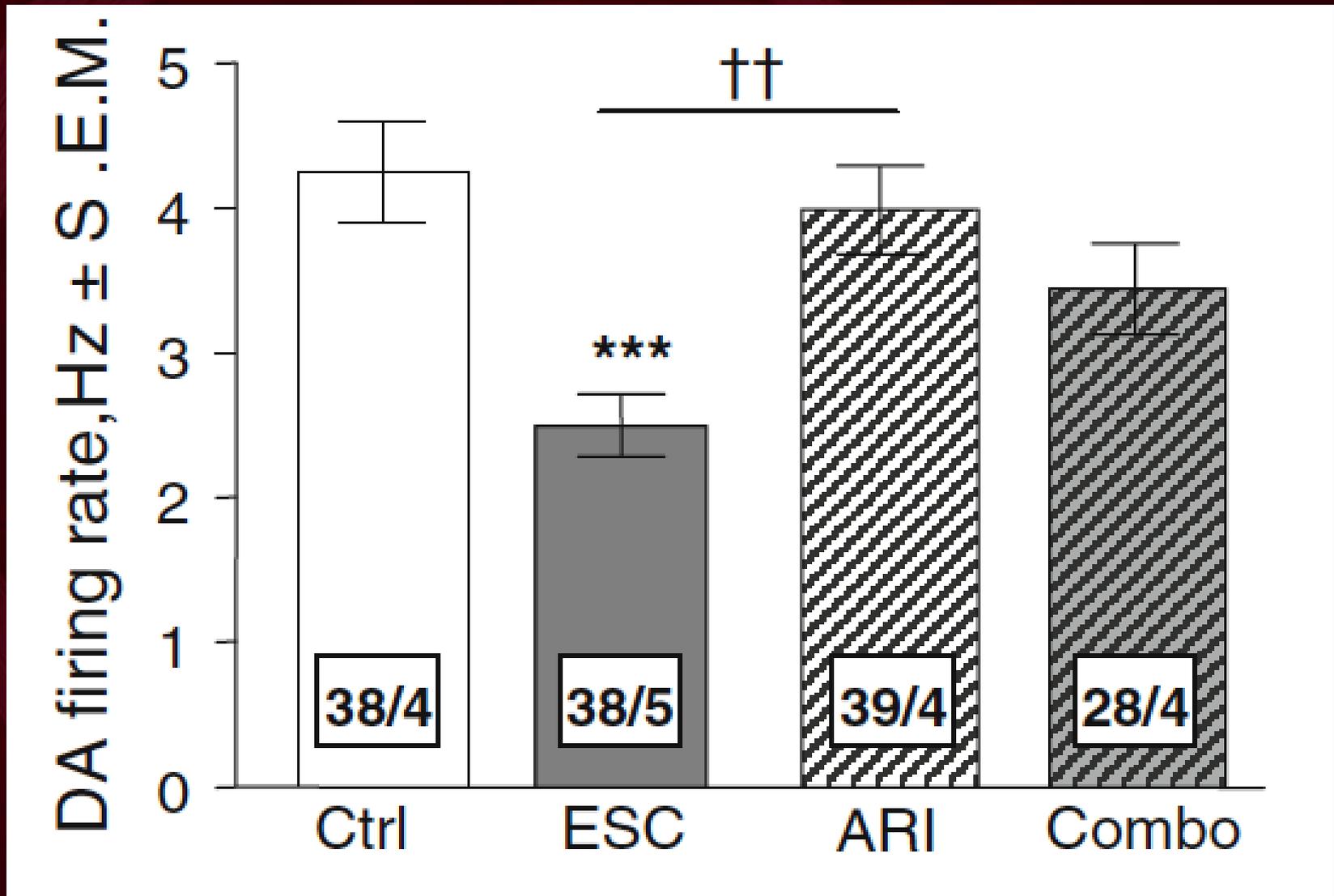
4. Trivedi et al, NEJM 2007

Atypiques et affinités réceptorielles pertinentes au syndrome dépressif

Atypiques	Antagoniste 5-HT _{2A/C}	Antagoniste α_2	Agoniste 5-HT _{1A}	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

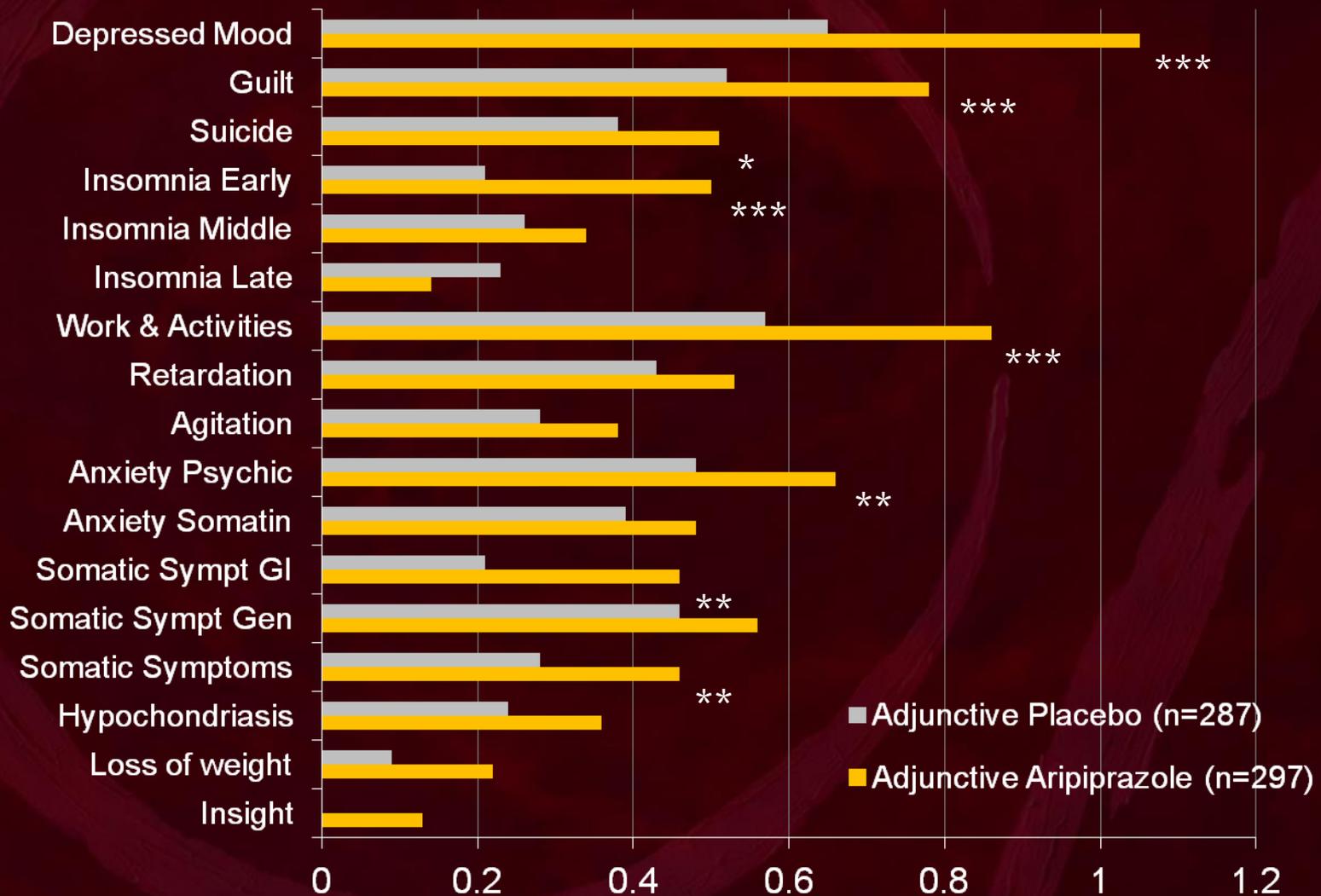
- Une étude à double-insu, placebo- et fluoxétine-contrôlée, a démontré l'efficacité du pramipexole dans la dépression¹
- Une étude à double-insu, placebo-contrôlée, a démontré l'efficacité de l'addition du pramipexole dans la dépression résistante aux ISRS²

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



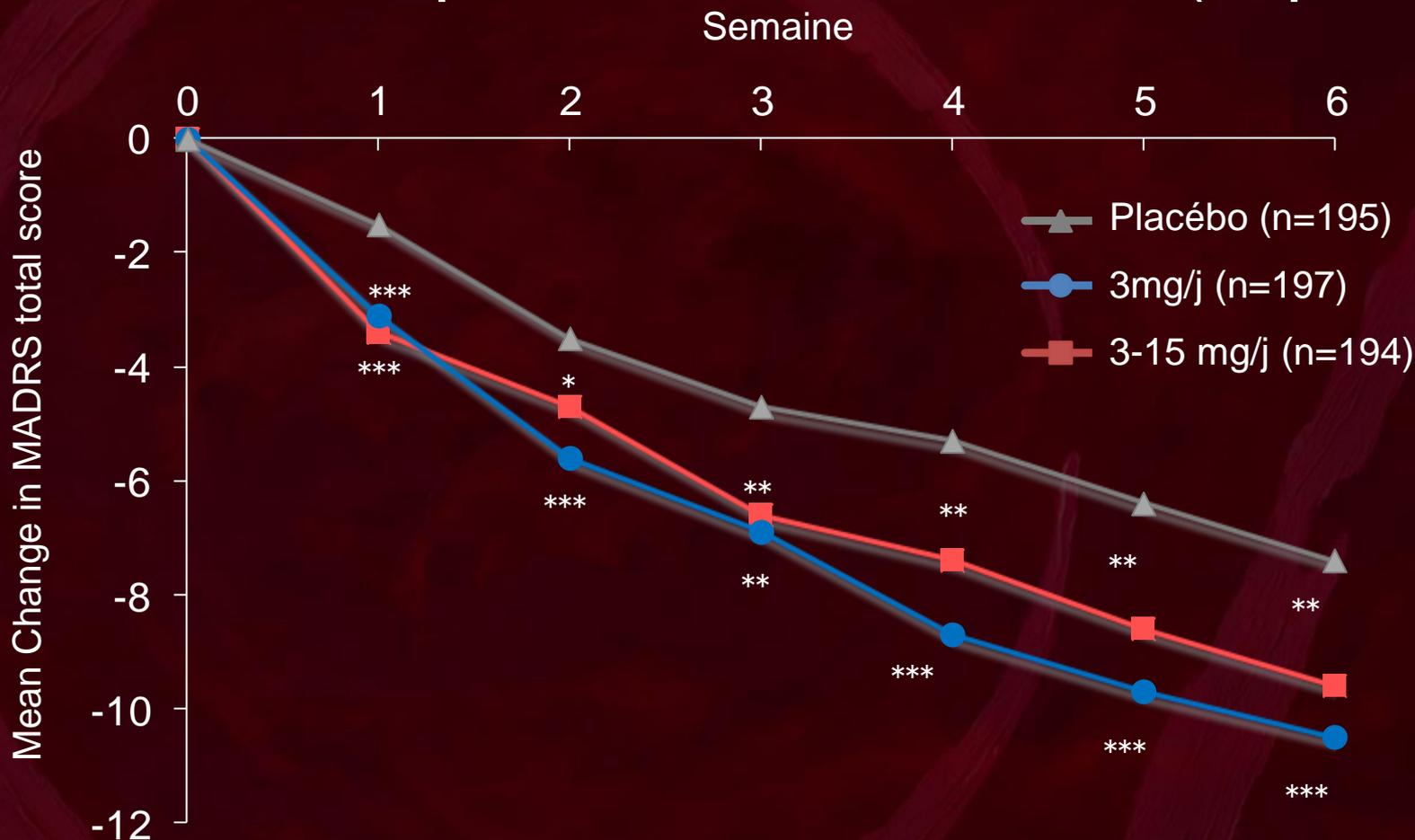
*** $P < 0.001$

** $P \leq 0.01$

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

Nelson et al, 2010

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

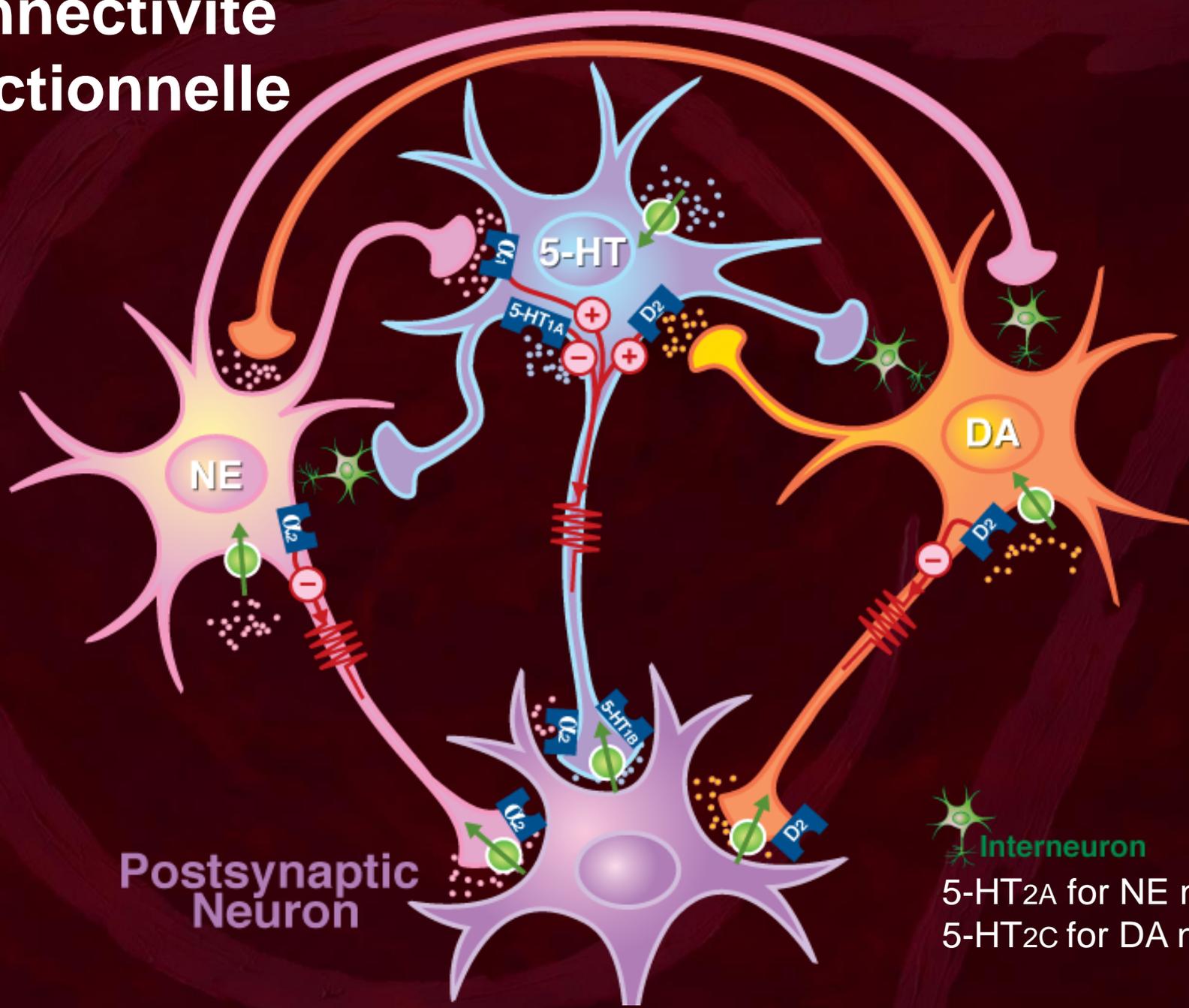


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. placebo (ANCOVA)

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

3 mg/jour 25.2; placebo 25.5.

Connectivité fonctionnelle

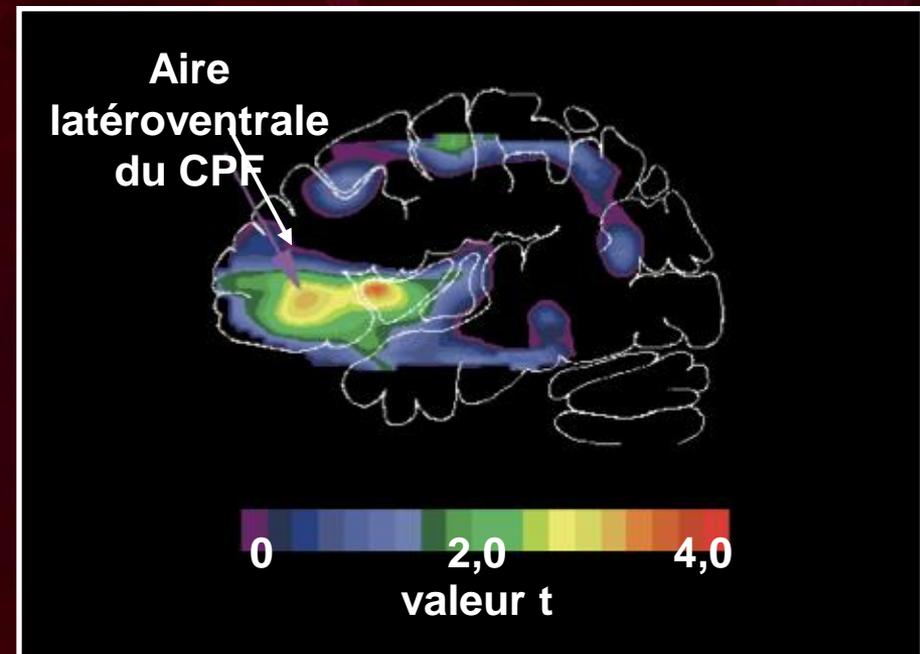
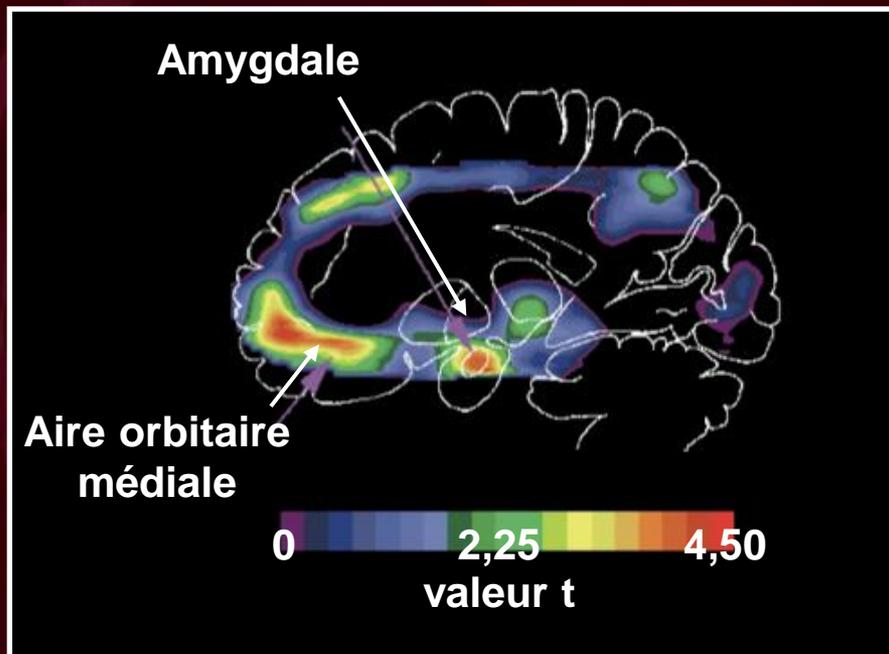


Postsynaptic Neuron

Interneuron
5-HT_{2A} for NE neurons
5-HT_{2C} 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^{1,2}

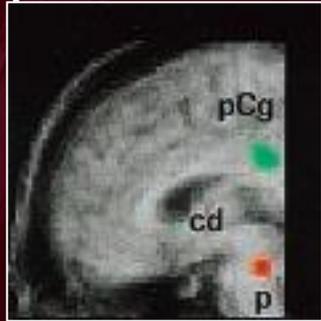


Les patients dépressifs (n = 13) présentaient un débit sanguin accru dans l'amygdale et dans les aires corticales médiale gauche et orbitaire latérale, jusque dans l'aire latéroventrale du CPF, comparativement aux sujets témoins en santé (n = 33)¹

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

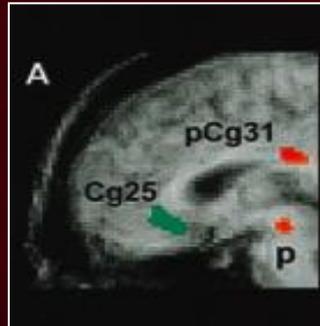
Tous les patients après 1 semaine



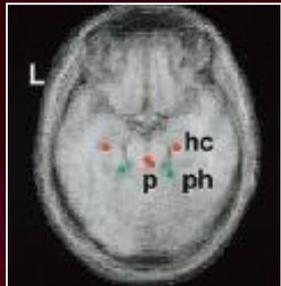
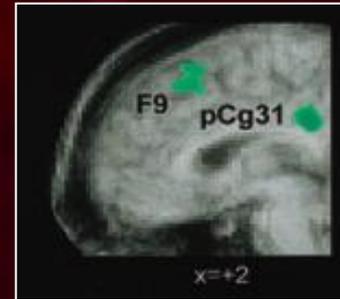
6 semaines



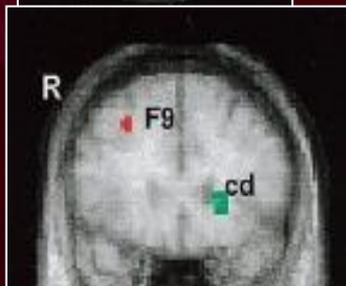
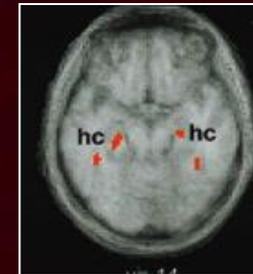
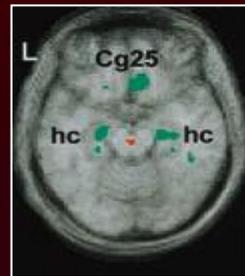
Répondeurs



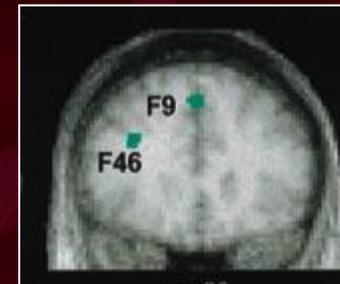
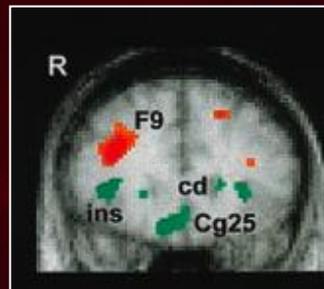
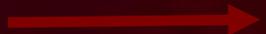
Non-répondeurs



6 semaines



6 semaine



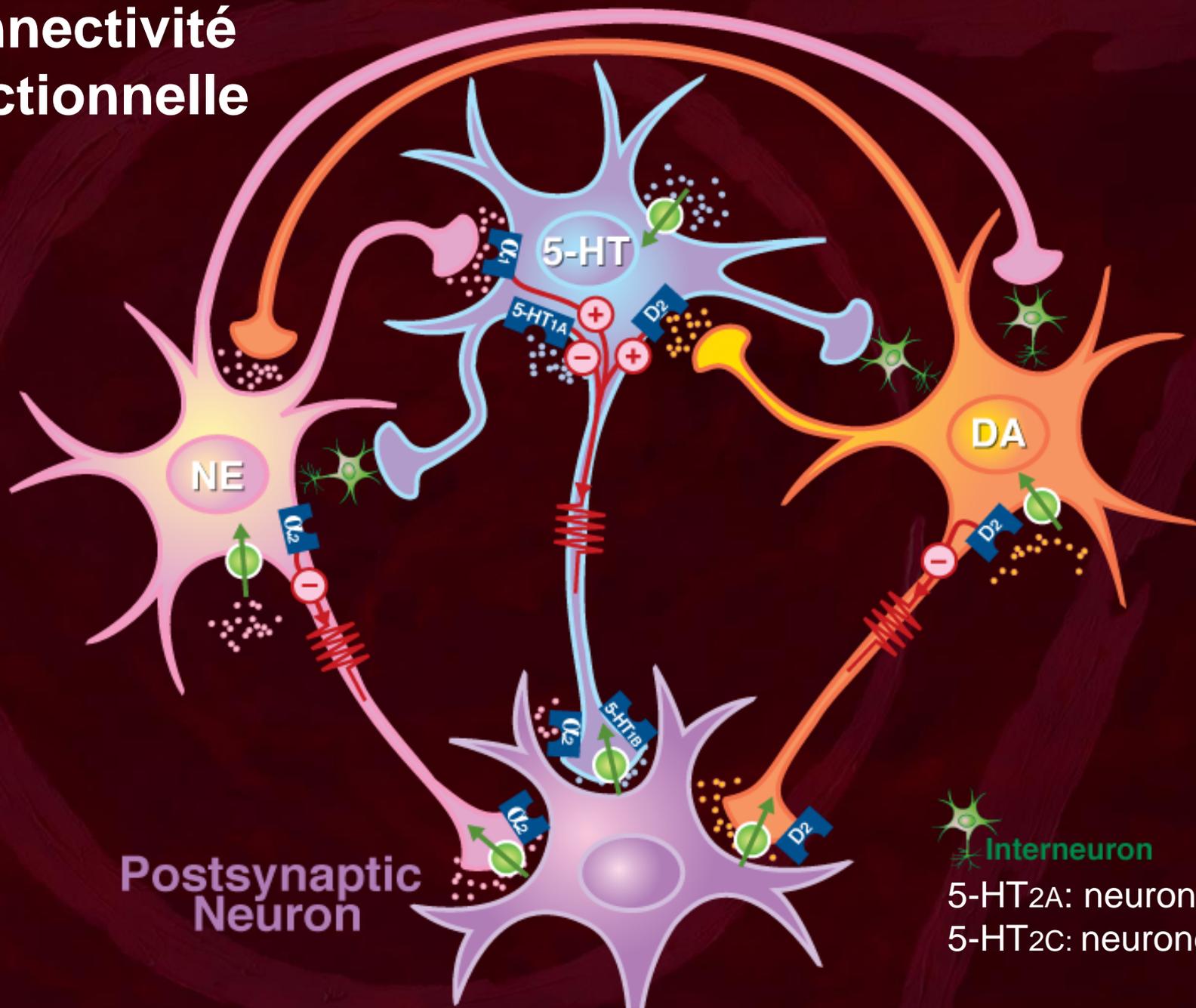
- Cg-circonvolution cingulaire
- Cg25-circonvolution sous le genou du corps calleux
- pCg-circonvolution cingulaire postérieure
- pCg31-circonvolution cingulaire postérieure
- Cd-noyau caudé
- p-pont de Varole
- hc-hippocampe
- ph-parahippocampe
- F9-cortex préfrontal
- F46-cortex préfrontal
- Ins-cortex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

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

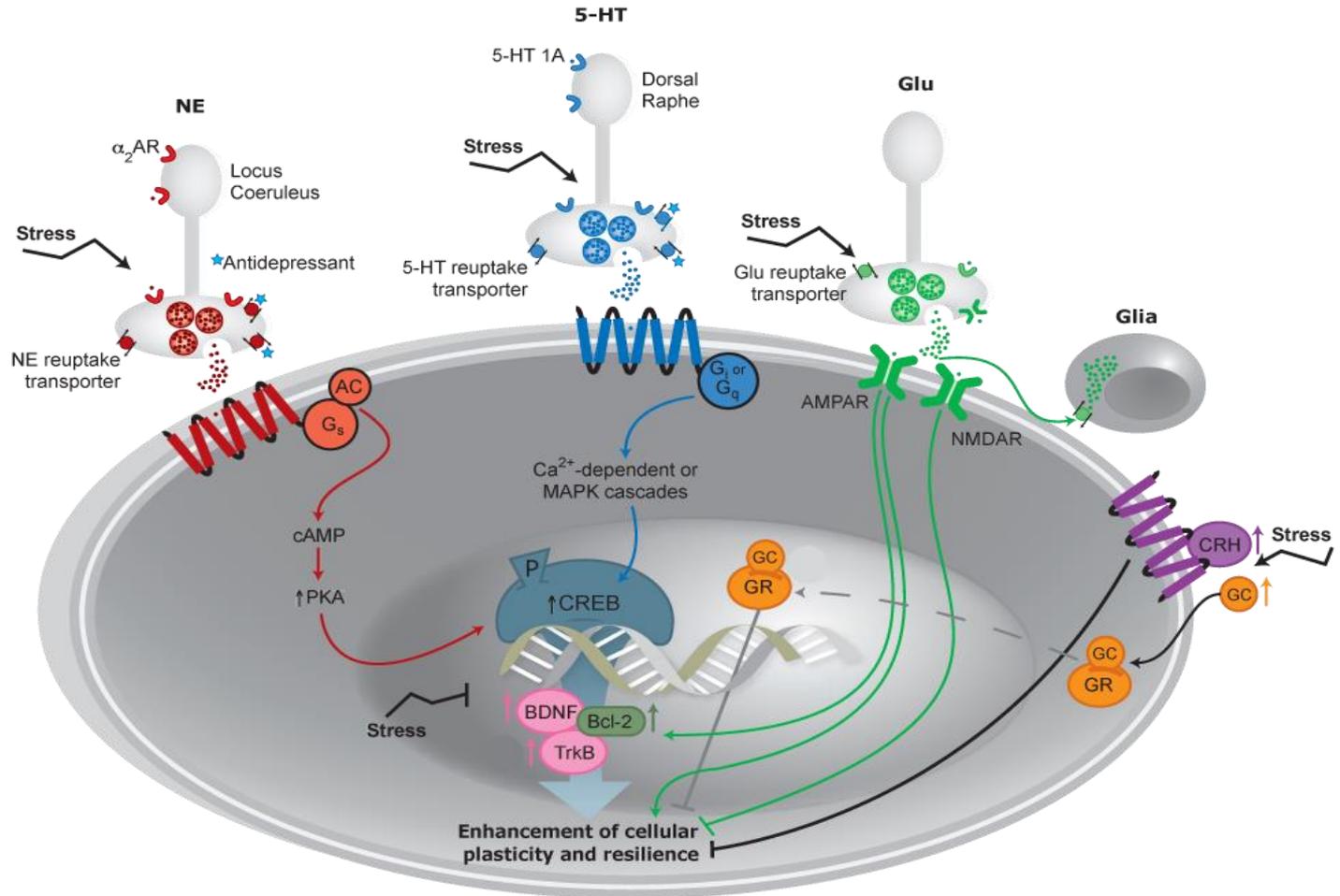
vert = diminution du métabolisme du glucose dans le système limbique et paralimbique

rouge = augmentation du métabolisme du glucose dans le cortex

Connectivité fonctionnelle

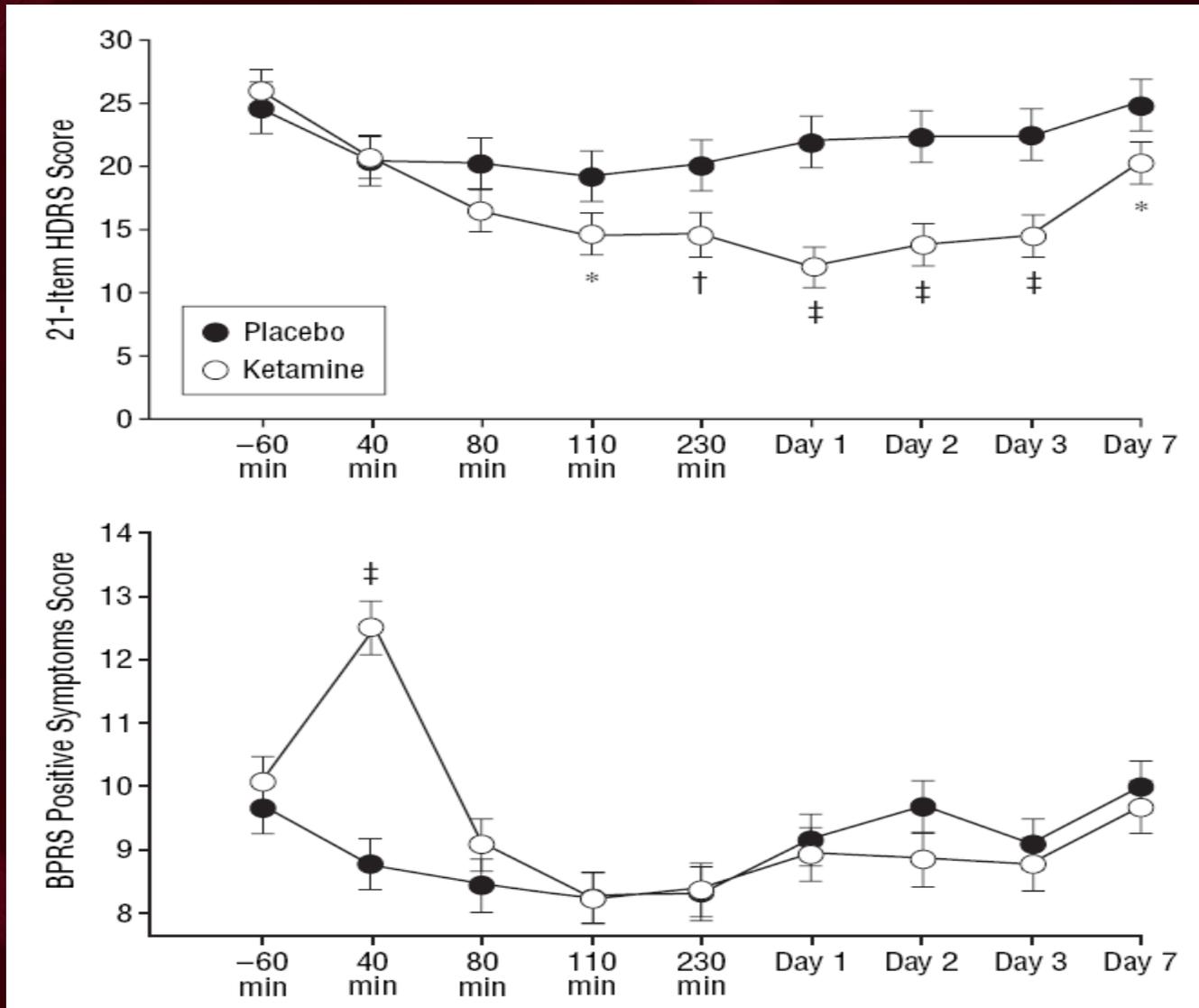


Les antidépresseurs modulent des cascades de signaux intégrés et complexes



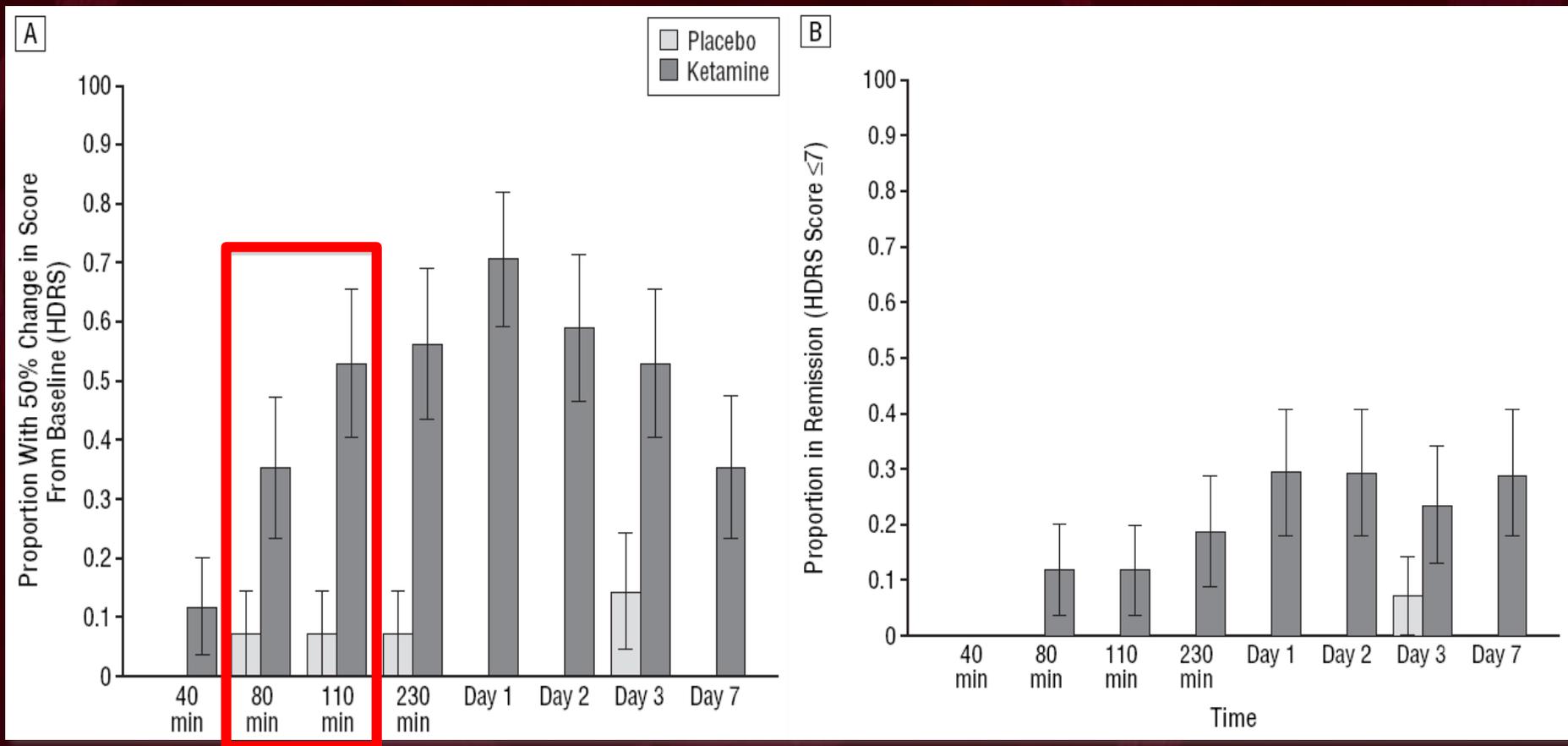
Effet antidépresseur rapide de la kétamine (iv)

Patients unipolaires résistants



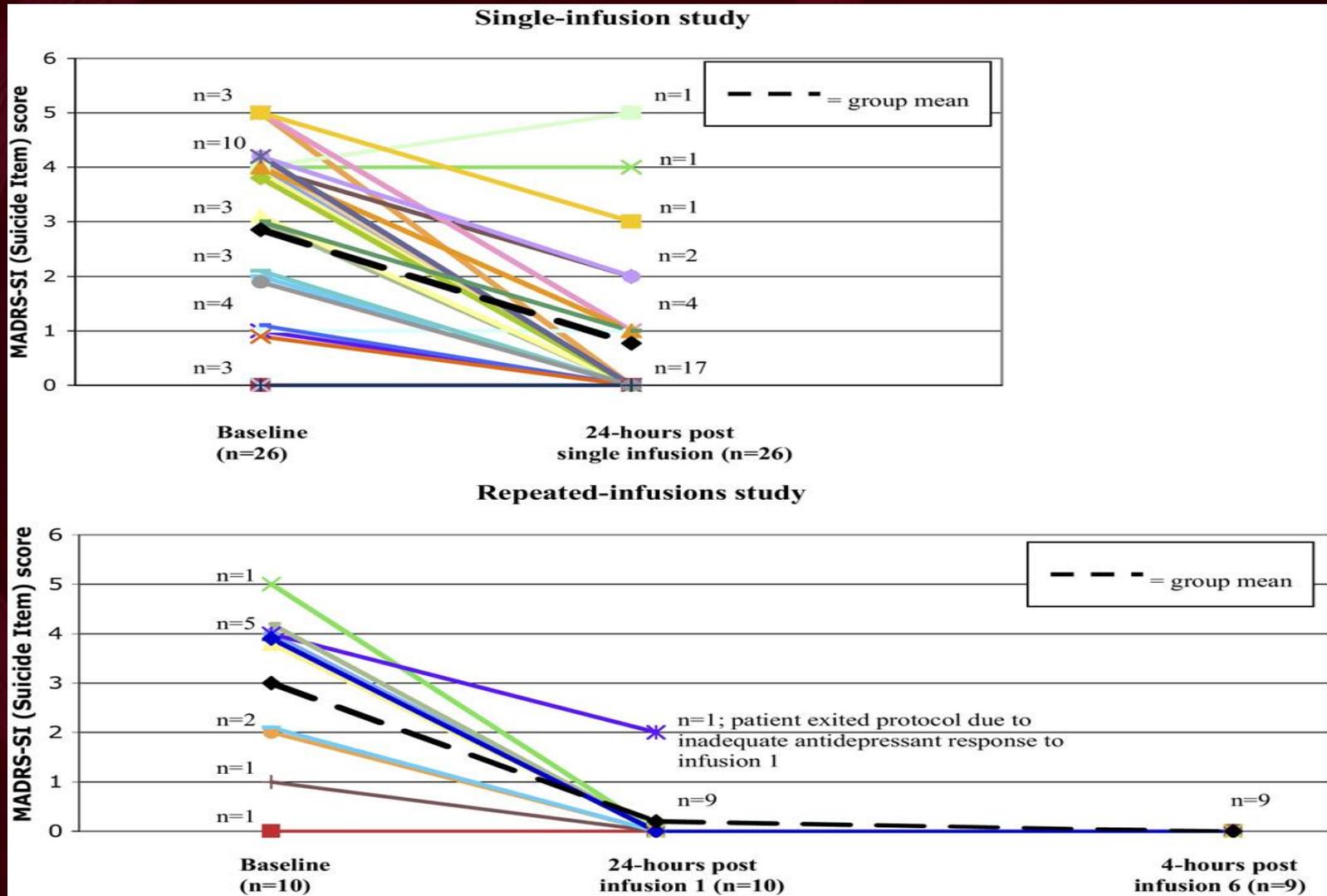
Action antidépressive rapide de la kétamine (i.v.)

Patients présentant une dépression unipolaire réfractaire

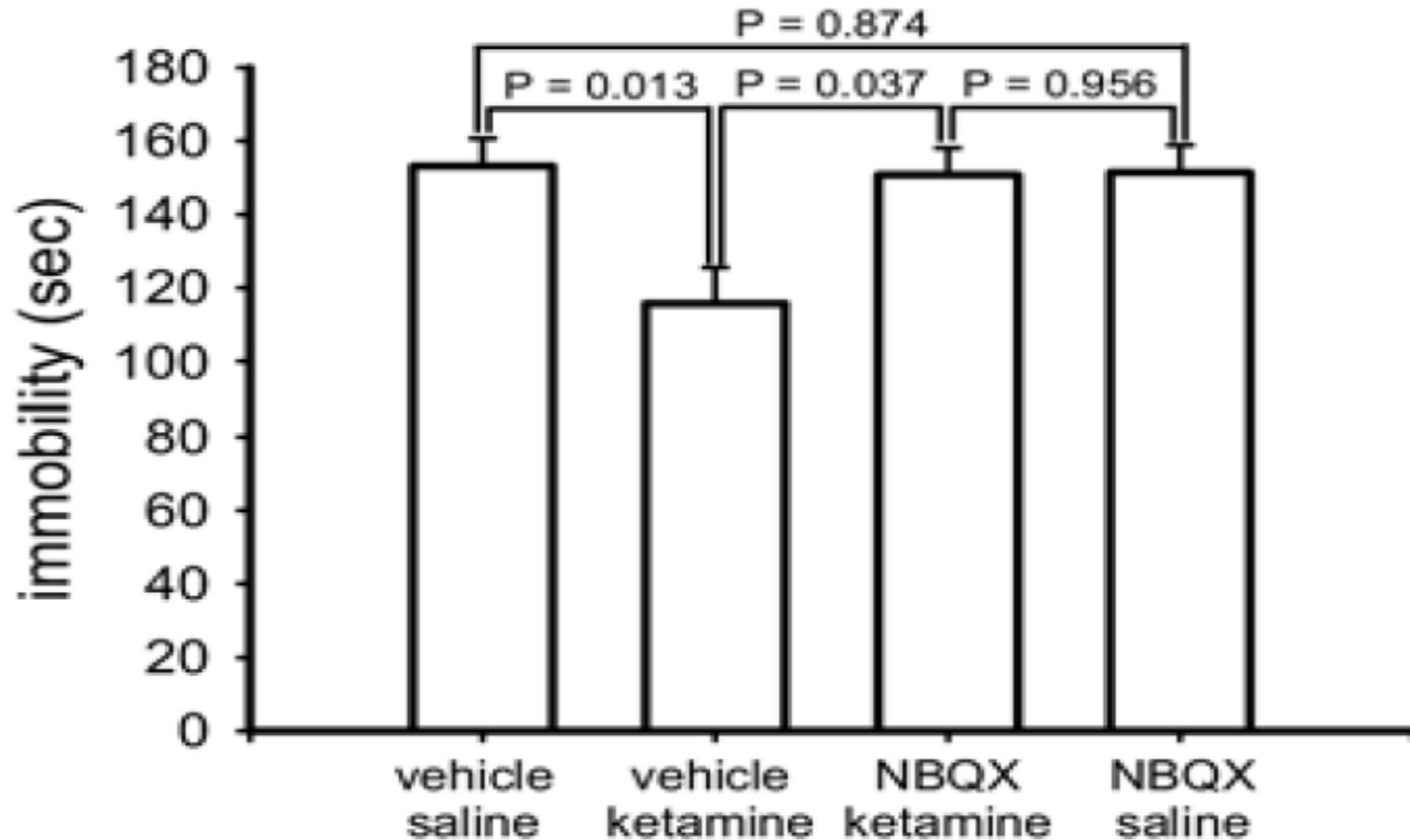


Atténuation de l'idéation suicidaire par la kétamine

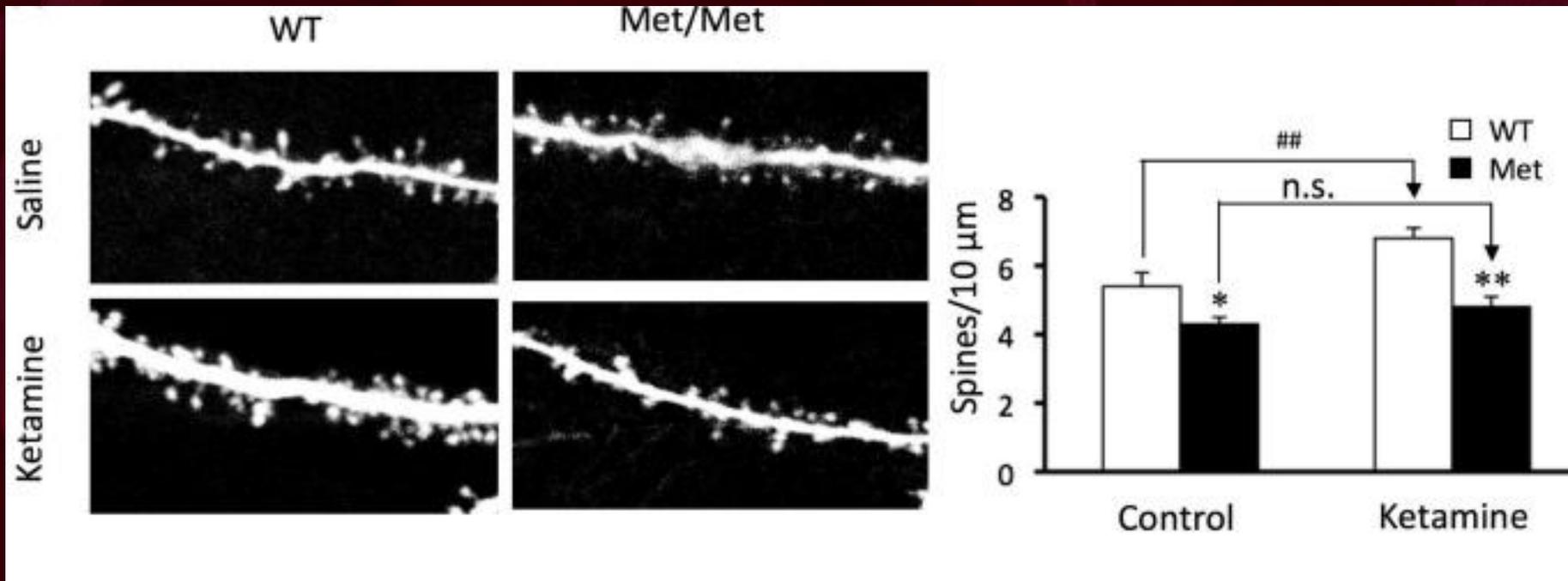
Patients unipolaires résistants



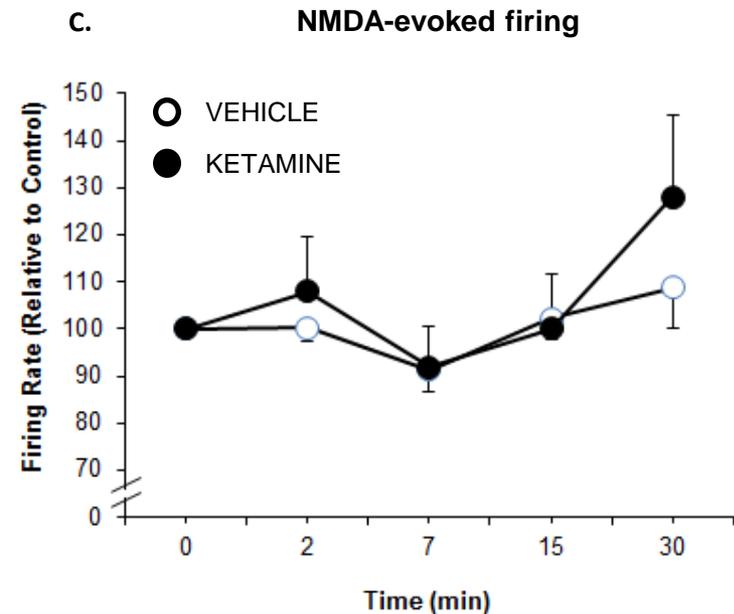
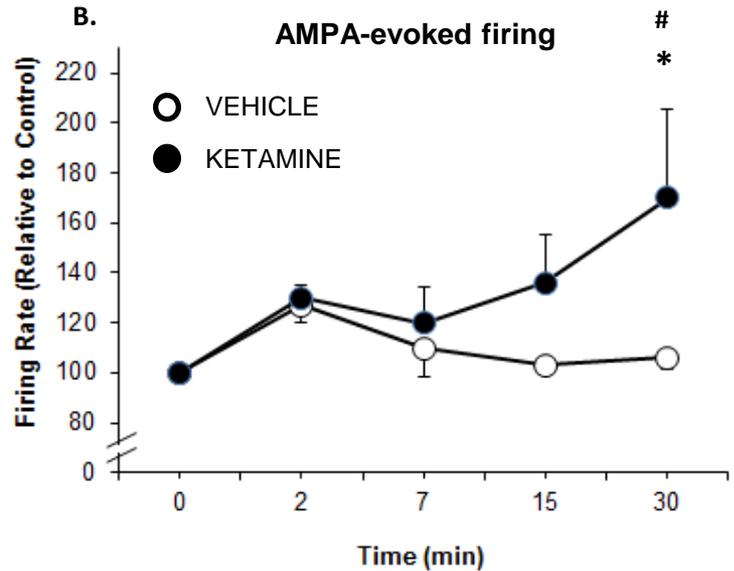
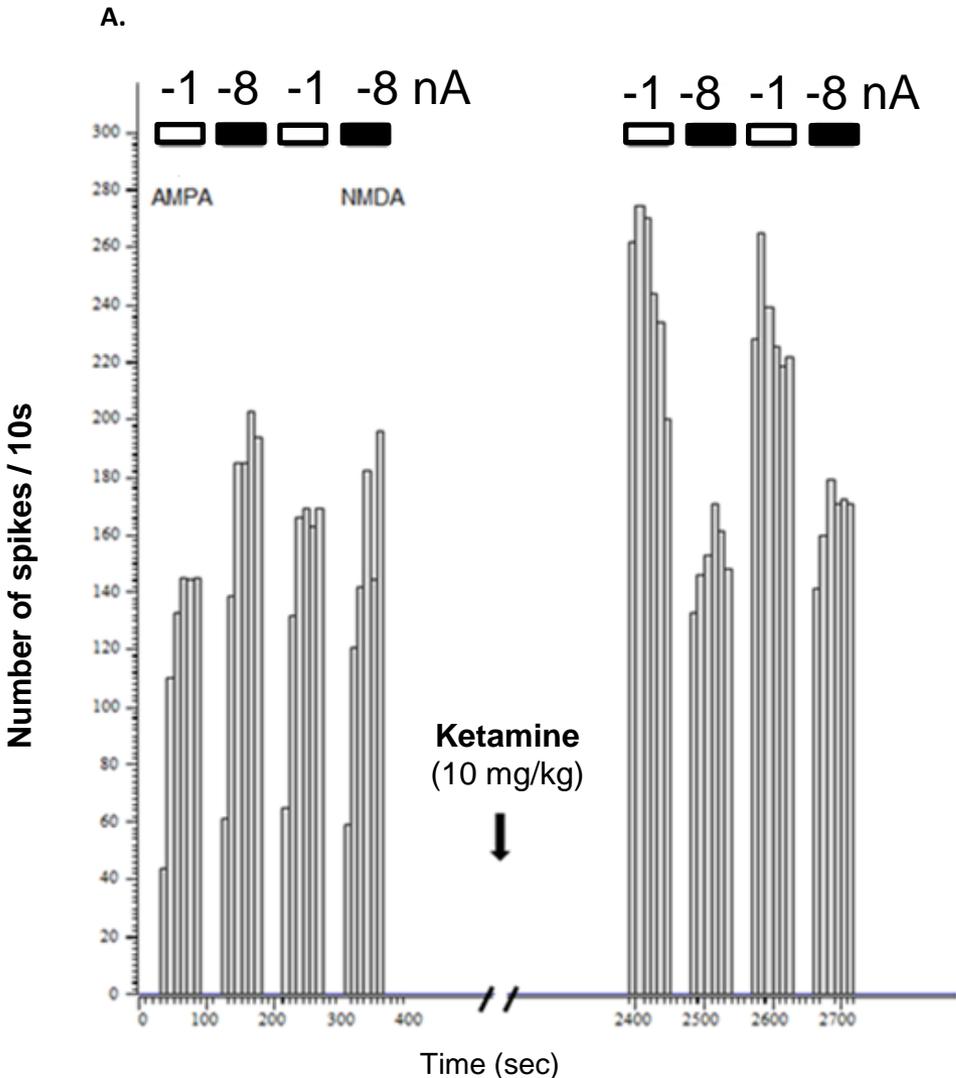
Blocage de l'effet "antidépresseur" de la kétamine par un antagoniste AMPA



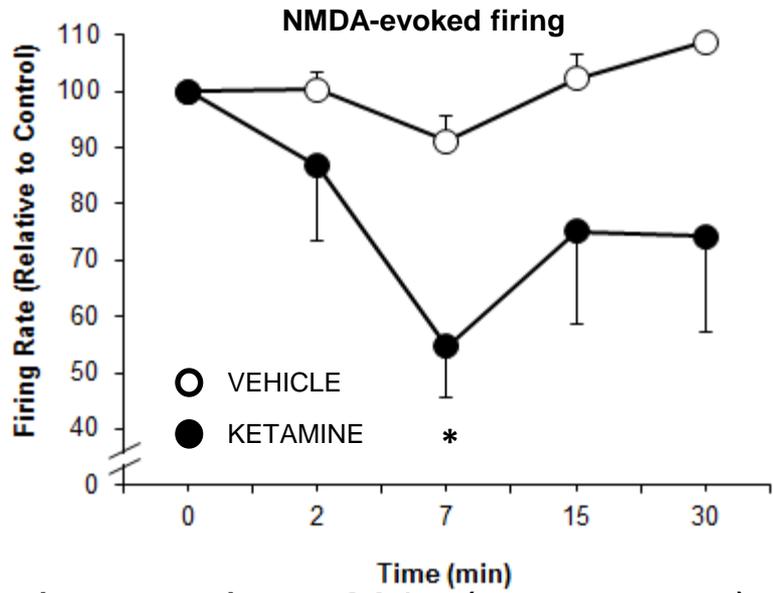
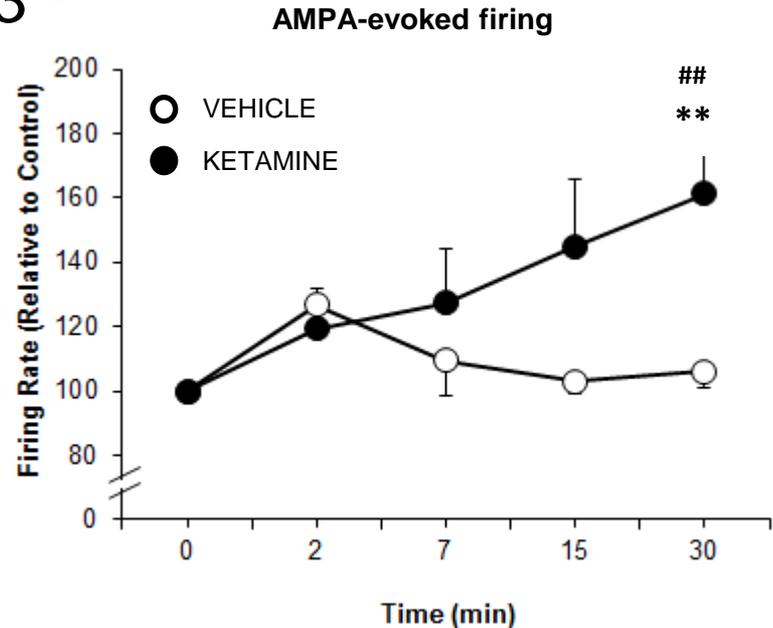
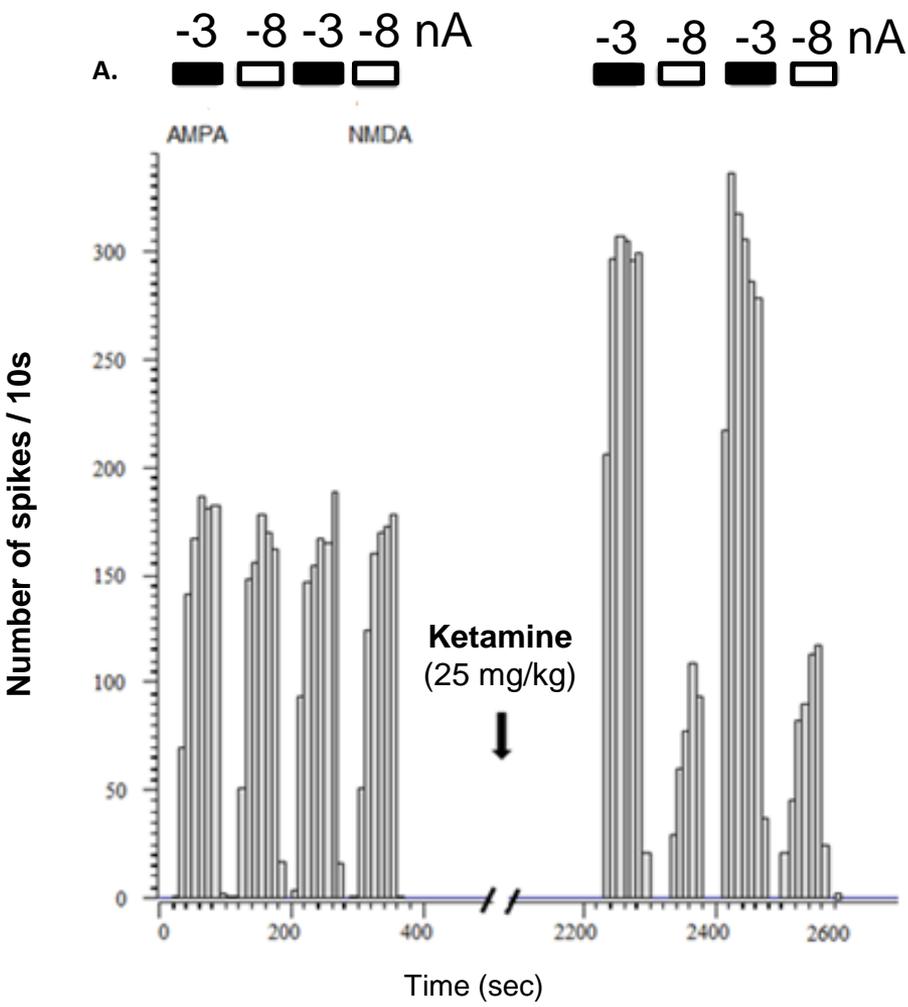
Synaptogénèse (24 h) dans le cortex frontal du rat suite à la kétamine et implication du BDNF



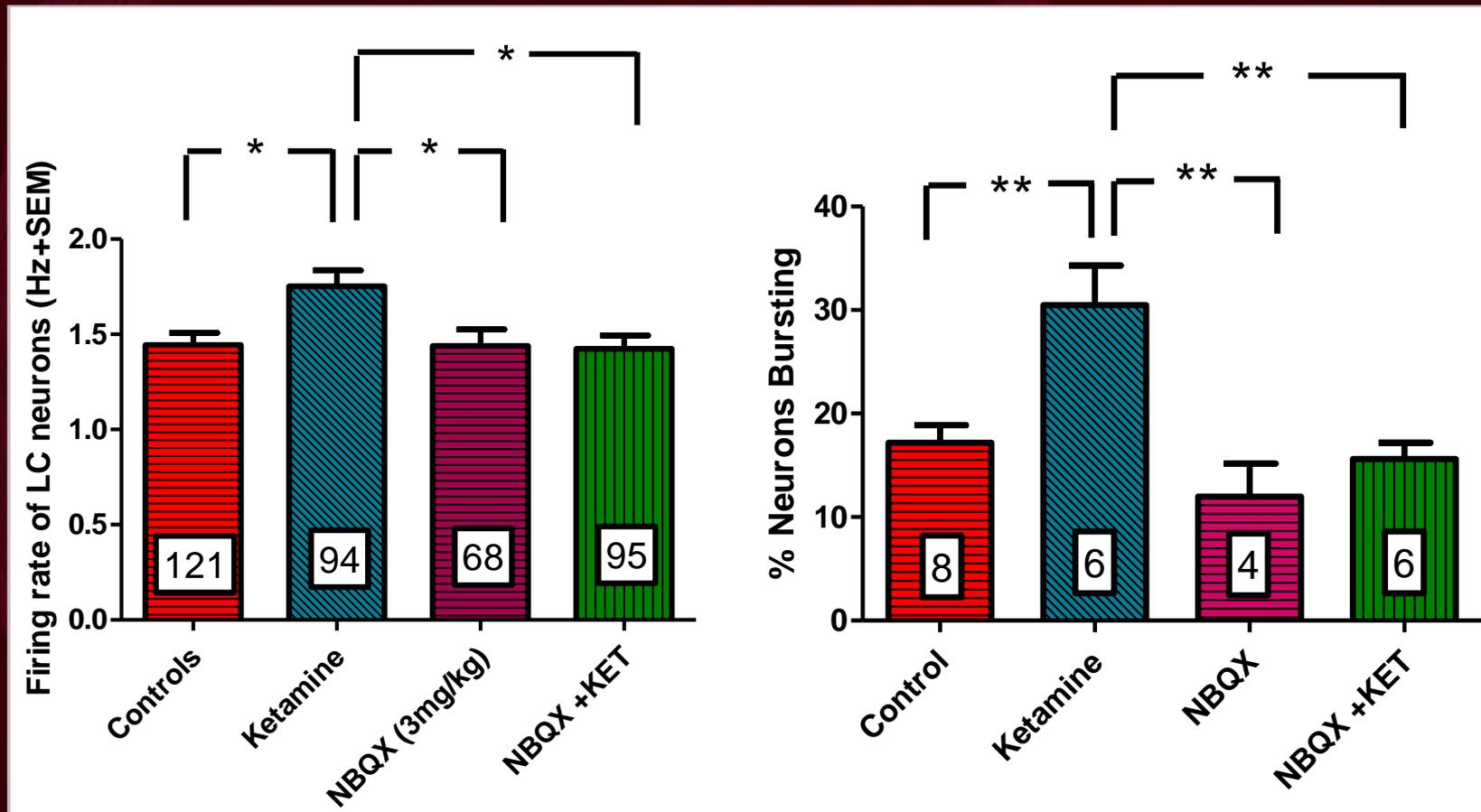
Hippocampus: neurone pyramidal CA3



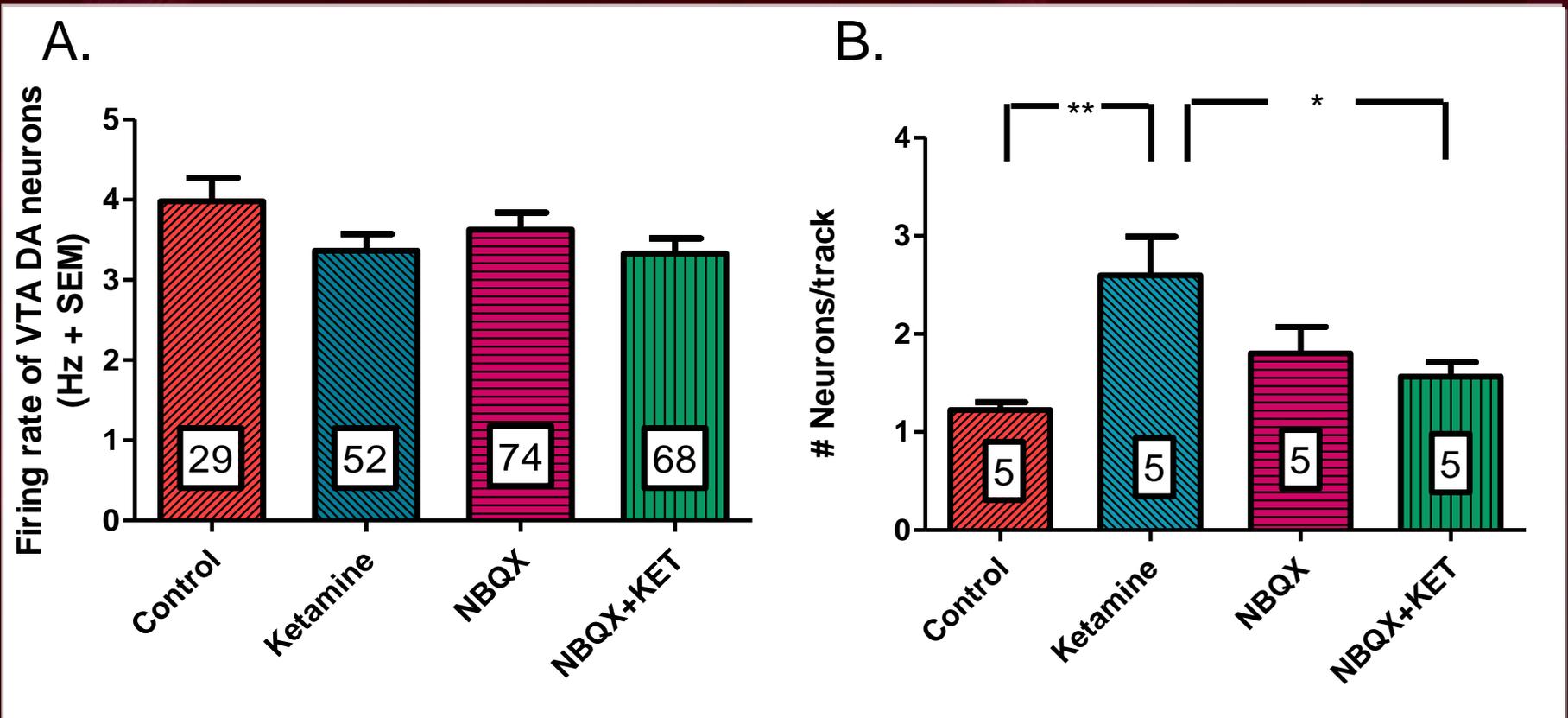
Hippocampus: neurone pyramidal CA3 ^{B.}



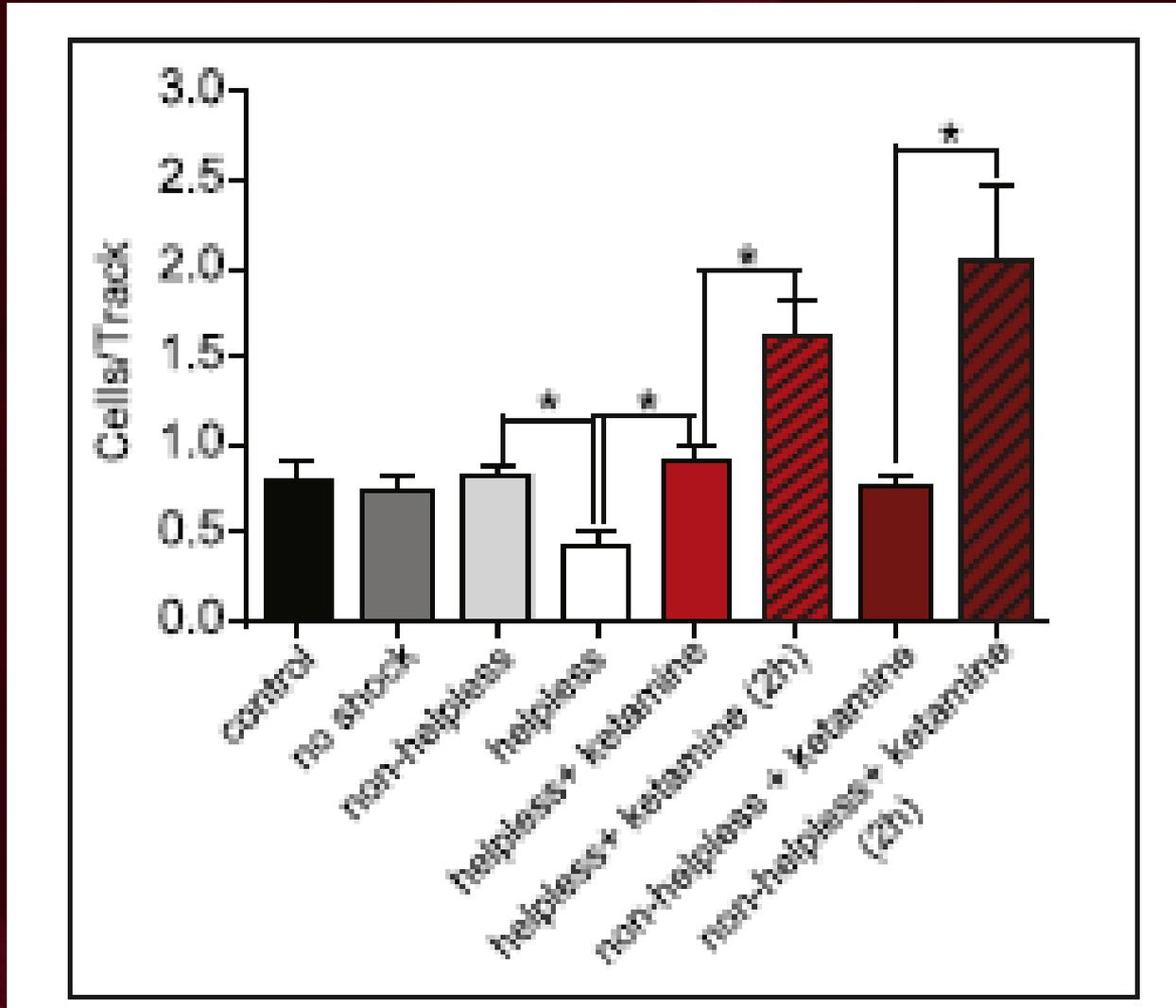
Effets de l'administration aïgue de kétamine sur les neurones noradrénergiques



Effets de l'administration aigüe de kétamine sur les neurones dopaminergiques



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



Notre expérience avec la kétamine

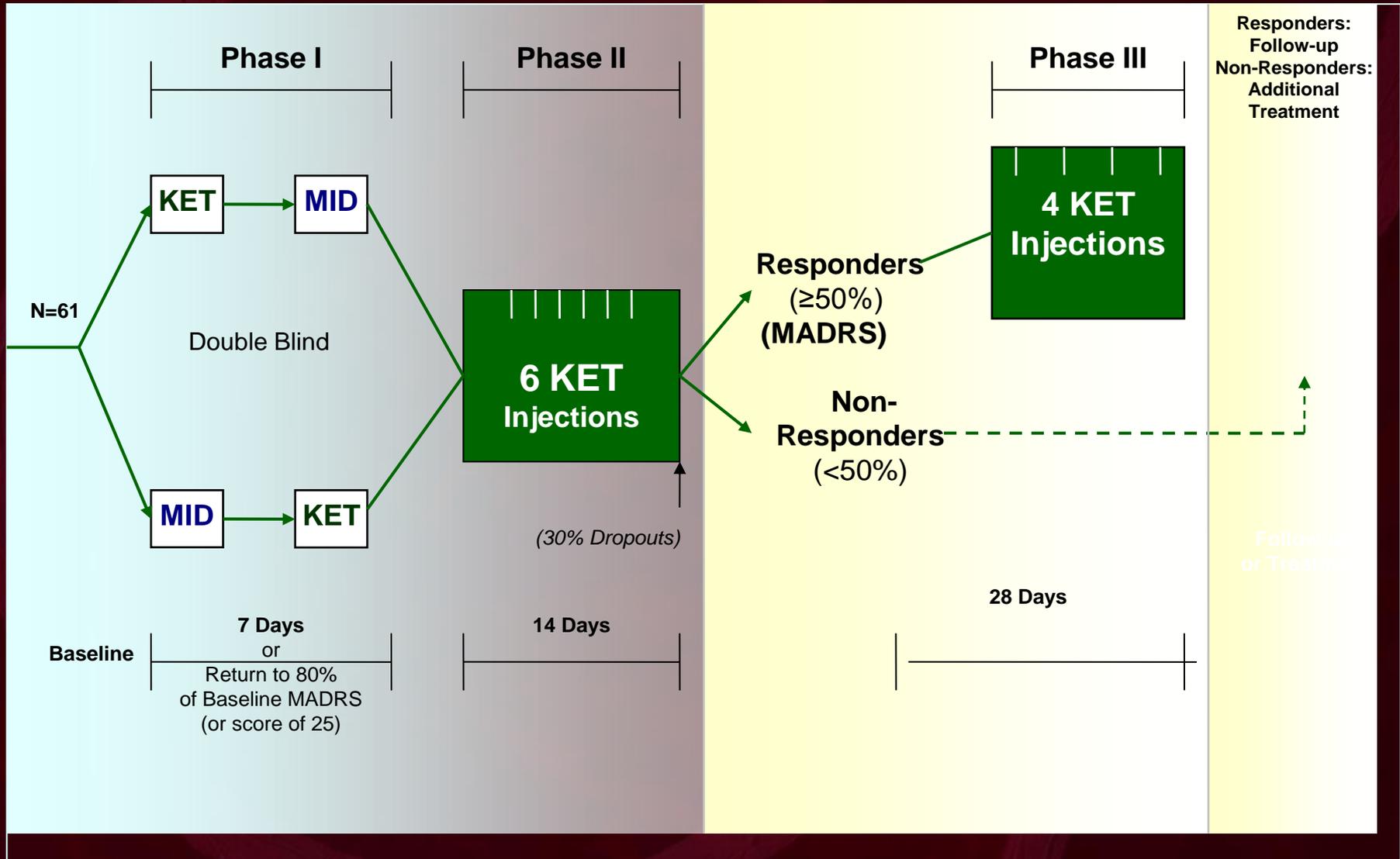
- Monitoring de l'ECG, tension artérielle et saturation en O₂*
- Pas de sédatifs, incluant les opiacés et les benzodiazépines, et autres médicaments GABAergiques
- ~300 infusions chez environ 30 patients tous sous antidépresseurs
- Environ 1/3 non-répondeurs, 1/3 réponse partielle, 1/3 rémission

* 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