

Le système à sérotonine et la réponse antidépressive

Pierre Blier
Claude de Montigny

Les divers traitements antidépresseurs facilitent tous la neurotransmission sérotoninergique (5-HT), mais par des mécanismes différents. Les antidépresseurs tricycliques et le traitement par électrochocs augmentent la sensibilité de neurones postsynaptiques à la sérotonine. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les bloqueurs de la recapture de la sérotonine diminuent initialement la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques ; puis, ce paramètre qui contrôle en grande partie la libération de sérotonine dans les régions postsynaptiques se normalise avec la prolongation du traitement, grâce à la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A}. Cette désensibilisation couplée à un maintien du blocage de la recapture aboutit ainsi à une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique. Afin d'obtenir le même résultat plus rapidement, on peut combiner le blocage des autorécepteurs 5-HT_{1A} à celui de la recapture de la sérotonine. L'effet antidépresseur est alors obtenu en moins d'une semaine. Des progrès thérapeutiques majeurs peuvent donc résulter d'une meilleure compréhension du mode d'action des antidépresseurs.

ADRESSE

P. Blier : *professeur agrégé*. C. de Montigny : *professeur titulaire*. Unité de neurobiologie psychiatrique, département de psychiatrie, faculté de médecine, Université McGill, 1033, avenue des Pins-Ouest, Montréal, H3A 1A1 Canada.

TIRÉS À PART

P. Blier.

Durant les années 1950, l'effet thérapeutique de certains médicaments dans la dépression majeure fut découvert de manière entièrement fortuite. Une réponse antidépressive fut observée chez des patients tuberculeux sous iproniazide ainsi que chez des patients recevant du G 22355 (plus tard nommé imipramine) [1, 2]. Le monde médical disposait dès lors de traitements permettant de traiter efficacement la dépression majeure chez des patients non hospitalisés. En effet, jusqu'à ce jour, le seul instrument efficace pour traiter la dépression était représenté

par les électrochocs qui n'étaient administrés qu'en milieu hospitalier. La découverte de tels médicaments antidépresseurs représentait donc une percée thérapeutique majeure. Cependant, cette nouvelle approche thérapeutique souffrait et souffre toujours d'un handicap majeur par rapport au traitement d'autres maladies, telles que les infections bactériennes : l'effet thérapeutique des antidépresseurs n'apparaît généralement qu'après deux à trois semaines de traitement alors que dans la plupart des maladies non psychiatriques une amélioration clinique est obtenue aujourd'hui en l'espace de

RÉFÉRENCES

1. Selikoff I, Robityck EH, Ornstein GG. Toxicity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in chemotherapy of human tuberculosis. *Quart Bull Seaview Hosp* 1952; 13: 17-26.
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatr* 1958; 115: 459-64.
3. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness? In: Montgomery S, Rouillon F, eds. *Perspectives in psychiatry*. Chichester: Wiley, 1992: 1-13.
4. Montgomery SA. Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, 1995: 1043-51.
5. Hyttel J. Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatr* 1982; 6: 277-95.
6. De Montigny C, Aghajanian GK. Tricyclic antidepressants: long term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* 1978; 202: 1301-6.
7. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 220-6.
8. de Montigny C. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228: 230-4.
9. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. Effects of amitriptyline and desipramine. *Arch Gen Psychiatr* 1984; 41: 359-65.
10. de Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschesne JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-6.
11. de Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 31-5.
12. Aghajanian GK, Graham AW, Sheard MH. Serotonin-containing neurons in brain: depression of firing by monoamine oxidase inhibitors. *Science* 1972; 169: 1100-2.

quelques jours. Dans le cas de la dépression majeure, ce délai considérable représente un danger important étant donné le risque suicidaire élevé chez les patients déprimés (15 %) [3]. En outre, un patient déprimé sur trois ne répond pas à un premier type de traitement antidépresseur. Un raccourcissement du délai d'action et une diminution de la fréquence des résistances ne pouvaient être obtenus que grâce à une compréhension des mécanismes d'action des médicaments antidépresseurs.

Quelques années après la découverte de l'effet antidépresseur de l'iproniazide et de l'imipramine, on réalisa que ces médicaments agissent par des mécanismes tout à fait différents. Le premier inhibe l'enzyme monoamine oxydase (MAO) alors que le second bloque la recapture des monoamines (figure 1). Plus spécifiquement, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) empêchent la dégradation oxydative de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT), de la noradrénaline (NA) et de la dopamine, alors que l'imipramine et les autres dérivés tricycliques préviennent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses responsables de leur libération. Dans les années ultérieures, de multiples analogues furent développés possédant l'une et/ou l'autre de ces propriétés. Ni le délai d'action, ni l'efficacité du traitement ne purent cependant être améliorés. En revanche, avec le raffinement de la spécificité des composés synthétisés, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine furent développés. Ces molécules se sont avérées aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques mais produisent beaucoup moins d'effets secondaires du fait de leur absence d'affinité pour plusieurs types de récepteurs centraux et périphériques. En outre, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne sont pas toxiques, ce qui leur confère un avantage marqué par rapport aux tricycliques en cas de tentative suicidaire par surdosage [4].

Les effets biochimiques immédiats des différentes classes d'antidépresseurs sont obtenus quelques heures après leur administration. Ils ne

concordent absolument pas avec leur délai d'action thérapeutique qui est d'environ deux à trois semaines. Il fallait donc réconcilier ces deux séries de données discordantes. Par ailleurs, certains antidépresseurs tricycliques, tels la trimipramine, ne bloquent ni la recapture de la sérotonine ni celle de la noradrénaline, tout en laissant intacte l'activité de la monoamine oxydase [5].

Sensibilisation des neurones postsynaptiques à la sérotonine

Nous avons entrepris d'étudier la sensibilité des neurones du système nerveux central du rat durant l'administration à long terme de différents types d'agents tricycliques [6]. L'administration ponctuelle d'antidépresseurs tricycliques ne modifie pas la réponse des neurones de l'hippocampe à la sérotonine. Cependant, un traitement prolongé sur une période d'environ deux semaines augmente progressivement la réponse de ces neurones à la sérotonine, que les agents tricycliques administrés interfèrent ou non avec la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline. De plus, cette sensibilisation progressive à la sérotonine ne se manifestait pas lors de l'administration répétée d'autres psychotropes dépourvus d'action antidépressive, ce qui ajoutait encore plus de pertinence clinique à ces observations. Par la suite, il fut établi que dans d'autres régions du cerveau (l'amygdale, l'hypothalamus, le noyau moteur du nerf facial, et le cortex somatosensoriel), la sensibilité à la sérotonine des neurones recevant une innervation sérotoninergique à partir du raphé était aussi accrue [7]. Cette augmentation de la réponse de neurones postsynaptiques à la sérotonine induit globalement une augmentation nette de la neurotransmission sérotoninergique puisque les antidépresseurs tricycliques ne modifient pas le fonctionnement des neurones sérotoninergiques. Dans certaines de ces régions, une sensibilisation à la noradrénaline peut aussi se manifester ce qui suggère que ce système neuronal pourrait aussi jouer un rôle dans la réponse antidépressive. Il est important de souligner ici que l'administra-

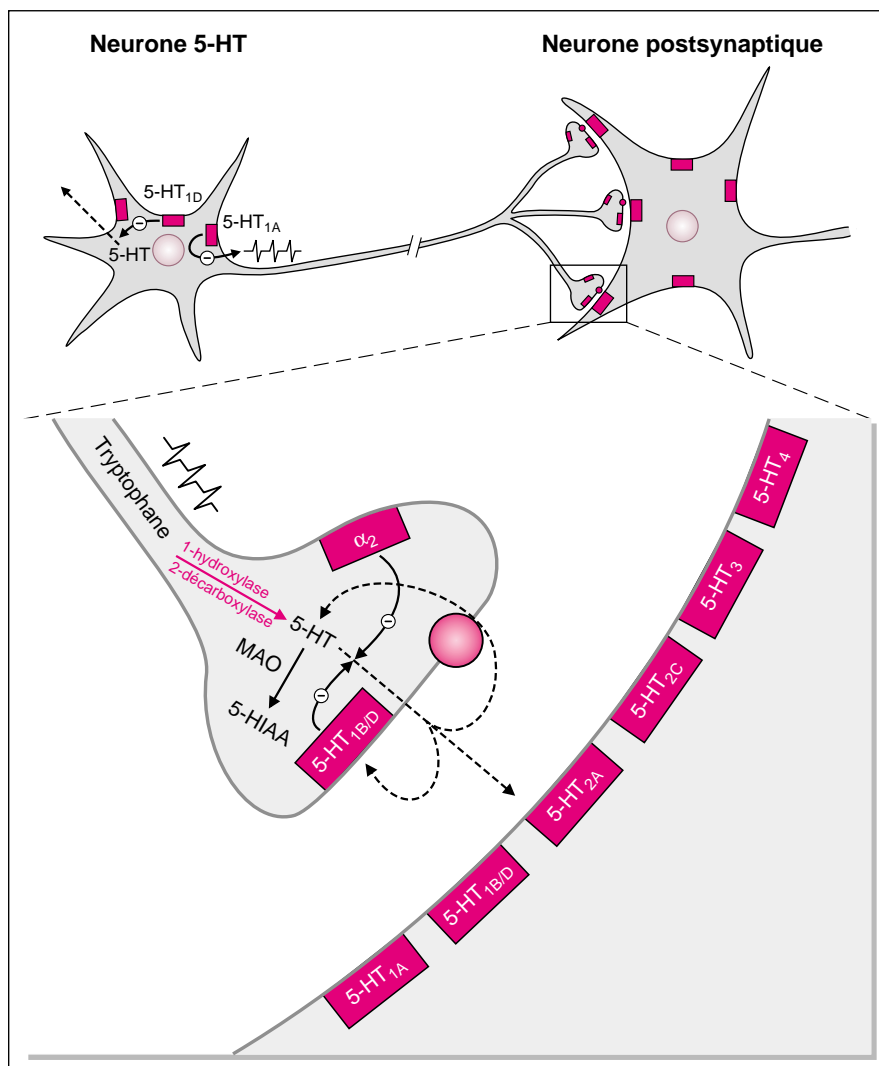


Figure 1. **Éléments pré- et postsynaptiques qui contrôlent la neurotransmission par la sérotonine (5-HT).** Seuls les sous-types de récepteurs sérotoninergiques pour lesquels une réponse électrophysiologique a été identifiée sont représentés. Les autorécepteurs 5-HT_{1A} sur le corps cellulaire du neurone sérotoninergique exercent un effet inhibiteur sur la fréquence de décharge. La libération de sérotonine dans les régions postsynaptiques est inhibée par l'activation des récepteurs α₂-adrénergiques et celle des autorécepteurs 5-HT_{1B} chez le rat et la souris ou leurs équivalents 5-HT_{1D} chez l'homme. La sérotonine est métabolisée en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) sous l'action de la monoamine oxydase (MAO). Le cercle sur la terminaison représente les pompes de capture de la sérotonine.

tion répétée d'électrochocs produit, tout comme les antidépresseurs tricycliques, une sensibilisation des neurones postsynaptiques à la sérotonine [8]. Il est donc tout à fait remarquable que deux types de traitements antidépresseurs, l'un pharmacologique et l'autre électrique, aboutissent à un même effet neurobiologique (figure 2). Le même effet se retrouve probablement chez l'homme, puisque

la sécrétion de prolactine, induite par l'administration d'un précurseur de la sérotonine et relayée par des récepteurs 5-HT_{1A}, est augmentée à la suite d'un traitement par des antidépresseurs tricycliques [9]. Ces deux dernières séries de données suggèrent donc que le système sérotoninergique constituerait la pierre angulaire de la réponse antidépressive.

Afin de confirmer que cette sensibilisation à la sérotonine se produit effectivement chez l'homme et qu'elle sous-tend la réponse antidépressive, nous avons tenté de la mettre en évidence chez des patients déprimés recevant des agents tricycliques mais ne répondant pas à leur traitement. En effet, si la sensibilisation à la sérotonine s'était tout de même développée chez ces patients malgré l'absence d'une réponse thérapeutique favorable, une augmentation de la libération de sérotonine sur des neurones postsynaptiques préalablement sensibilisés devrait produire une amélioration clinique rapide en raison d'une potentialisation de la neurotransmission sérotoninergique. Les premiers résultats positifs avec cette approche furent obtenus dans une étude pilote publiée en 1981 [10]. En quelques jours, après ajout de lithium, un médicament qui augmente la libération de sérotonine, une amélioration clinique marquée fut obtenue chez les patients n'ayant pas répondu antérieurement à un antidépresseur tricyclique. L'efficacité de cette stratégie fut par la suite confirmée par plusieurs groupes de chercheurs et on estime maintenant qu'environ 50 % des patients résistants à un premier type de traitement antidépresseur répondront favorablement à l'ajout de lithium [11]. Cet effet potentialisateur du lithium, montré à partir de données expérimentales obtenues chez l'animal, représentait une percée thérapeutique permettant de traiter des patients résistants plus rapidement que par un changement de classe de médicaments antidépresseurs et aussi efficacement, et plus simplement, que par l'administration d'électrochocs.

Augmentation de l'efficacité des neurones sérotoninergiques

Nous avons par la suite poursuivi nos recherches sur le mécanisme d'action des autres classes de médicaments antidépresseurs. Dans un premier temps, nous avons étudié les effets de l'administration répétée d'IMAO sur la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique chez le rat. Le groupe de George Aghajanian

RÉFÉRENCES

13. Blier P, de Montigny C. Serotonergic but not noradrenergic neurons in rat CNS adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors. *Neuroscience* 1985; 16: 949-55.
14. Blier P, de Montigny C. Electrophysiological studies on the effect of repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci* 1983; 3: 1270-8.
15. Chaput Y, de Montigny C, Blier P. Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: Electrophysiological studies in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1986; 333: 342-8.
16. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 47: 411-8.
17. Leyton M, Young SN, Blier P, Ellenbogen M, Palmour RM, Ghadirian M, Benkelfat C. The effect of tryptophan-depletion on mood in fully remitted, medication-free major affective disorder patients. *Am Coll Neuropsychopharmacol* 1995; 34: 245.
18. de Montigny C, Chaput Y, Blier P. Classical and novel targets for antidepressant drugs. *Int Acad Biomed Drug Res* 1993; 5: 8-17.
19. Blier P, Lista A, de Montigny C. Differential properties of pre- and postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors in the dorsal raphe and hippocampus: I. Effect of spiperone. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 7-15.
20. Romero L, Bel N, Artigas F, de Montigny C, Blier P. Effect of pindolol at pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors: *in vivo* microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1997; 15: 349-60.
21. Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatr* 1994; 51: 248-51.
22. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 217-22.

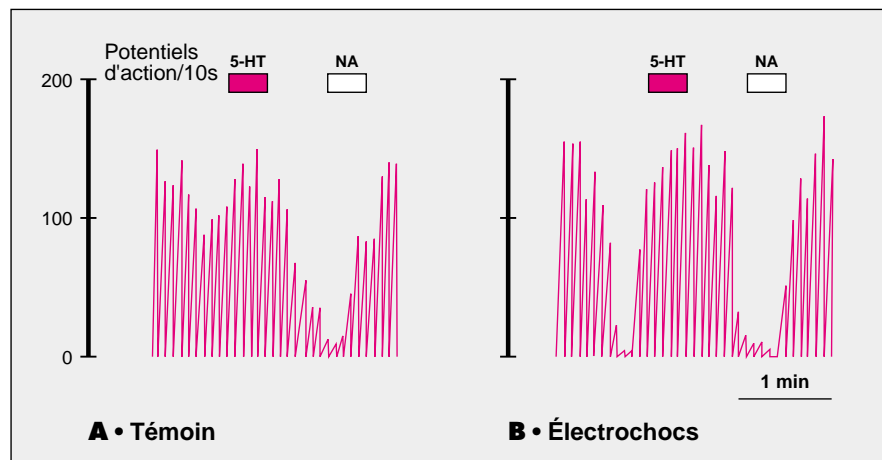


Figure 2. Comparaison de la réponse de neurones pyramidaux de l'hippocampe à l'application micro-iontophorétique de sérotonine (5-HT) et de noradrénaline (NA) chez un rat témoin (A) et un rat ayant subi six électrochocs sur une période de deux semaines (B). La réponse à la sérotonine est fortement augmentée par suite de la sismothérapie. La réponse à la noradrénaline est inchangée.

(Yale, CT, USA) avait déjà montré que ces médicaments diminuaient, en l'espace de quelques minutes, la fréquence des potentiels d'action des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal du fait d'une augmentation de la concentration de sérotonine au niveau de leur corps cellulaire [12]. Les neurones sérotoninergiques sont dotés, sur leur soma, de récepteurs sensibles à la sérotonine, et appelés autorécepteurs somatodendritiques du type 5-HT_{1A}. Lorsqu'ils sont activés par une concentration élevée de sérotonine, ces autorécepteurs diminuent la fréquence de décharge. Il est donc difficile d'imaginer que la neurotransmission sérotoninergique soit activée de façon marquée après administration ponctuelle d'un IMAO puisque, du fait d'une quantité accrue de sérotonine dans la région des corps cellulaires, les neurones sérotoninergiques sont à toute fin pratique silencieux. En effet, la fréquence de décharge est en grande partie responsable de la quantité de sérotonine libérée dans les structures proencéphaliques. En revanche, nous avons montré que lors de la troisième semaine du traitement par les IMAO, les neurones sérotoninergiques récupèrent leur fréquence de décharge normale, même en présence d'une concentration de sérotonine élevée. Cette récu-

pération est attribuée à une désensibilisation des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} [13]. Le délai observé pour un retour à la normale du taux de décharge des neurones sérotoninergiques concorde avec le début de l'effet thérapeutique des IMAO dans la dépression majeure. Par ailleurs, le taux de décharge des neurones noradrénergiques du locus coeruleus, un noyau localisé dans le tronc cérébral à l'origine d'environ 90 % de l'innervation noradrénergique du cerveau, est rapidement abaissé en début de traitement par les IMAO et le demeure tout au long d'un traitement de trois semaines. Comme dans le cas des antidépresseurs tricycliques, on ne peut cependant exclure un rôle important du système noradrénergique dans la médiation de la réponse antidépressive produite par les IMAO. Nous avons effectivement observé que les IMAO diminuent la sensibilité des hétérorécepteurs noradrénergiques localisés sur les terminaisons sérotoninergiques dans différentes régions de projection. Ces récepteurs présynaptiques exercent normalement un rôle de frein sur la libération de sérotonine. Il est donc, encore une fois difficile de concevoir que la transmission sérotoninergique soit augmentée en présence d'une quantité accrue de noradrénaline, résultant

d'un traitement ponctuel par un IMAO, activant les hétérorécepteurs noradrénergiques. Cependant, ces derniers étant désensibilisés après trois semaines de traitement, leur rôle de frein sur la libération de sérotonine est donc levé, et une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique devient alors possible [7]. Comme nous l'avons mentionné auparavant, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont des antidépresseurs efficaces, non-toxiques, et présentent un profil d'effets secondaires bénins. Puisque toutes les molécules de cette famille testées dans la dépression se sont avérées efficaces et que la seule propriété qu'ils ont en commun est de bloquer la recapture de la séro-

nine, le système sérotoninergique est donc de toute évidence impliqué dans leur effet thérapeutique. Ces médicaments pénètrent rapidement dans le cerveau et inhibent les transporteurs de la sérotonine, responsables de la recapture de la sérotonine présente dans le milieu extracellulaire. Cette inhibition augmente la concentration ambiante en sérotonine au pourtour des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques et, le taux de décharge de ces neurones chute donc très rapidement, comme dans le cas des IMAO (figure 3). Dans ce cas aussi, une récupération du taux de décharge des neurones sérotoninergiques est obtenue lors de la prolongation du traitement sur une période d'environ deux semaines en raison d'une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} [14]. A nouveau, le décours temporel de cette récupération est compatible avec l'apparition des effets bénéfiques de ces médicaments dans la dépression.

Il existerait cependant au moins une autre modification neurobiologique qui contribuerait à l'effet antidépresseur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. En effet, ces agents n'augmentent pas la concentration cérébrale de sérotonine comme le font les IMAO. Or, nous avons observé que la stimulation électrique des faisceaux sérotoninergiques, qui mime les potentiels d'action endogènes, produit un effet accru sur les neurones postsynaptiques après deux à trois semaines de traitement par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, indiquant l'existence d'une plus grande libération de sérotonine pour chaque influx nerveux atteignant les terminaisons sérotoninergiques. Ce phénomène s'expliquerait par une désensibilisation des autorécepteurs sérotoninergiques, localisés sur les terminaisons sérotoninergiques [15]. Tout comme les hétérorécepteurs noradrénergiques aussi présents sur les terminaisons sérotoninergiques, ces autorécepteurs terminaux exercent normalement un rôle de frein sur la libération de sérotonine. En conséquence, lors d'un traitement prolongé par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le taux de décharge des neurones sérotoninergiques s'est normalisé, la

recapture de la sérotonine est toujours bloquée, et le rétrocontrôle négatif normalement exercé par les autorécepteurs sérotoninergiques terminaux est presque inexistant dans des conditions physiologiques. Ces trois phénomènes convergent donc pour entraîner une augmentation nette de la transmission par la sérotonine.

Nous pourrions citer plusieurs éléments cliniques à l'appui de l'hypothèse selon laquelle une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique est en grande partie responsable de l'effet antidépresseur des IMAO et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. La plus convaincante est sûrement la réapparition rapide des symptômes dépressifs lors d'une déplétion en tryptophane chez des patients déprimés améliorés par un traitement par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un IMAO [16]. Le tryptophane est l'acide aminé précurseur de la sérotonine. Lorsque les sujets sont astreints à un régime pauvre en tryptophane pendant 24 heures et ingèrent par la suite un mélange d'acides aminés dépourvu de tryptophane, le tryptophane plasmatique chute d'environ 90 %. De plus, nous avons récemment montré, à l'aide d'une caméra captant l'émission de positons émanant d'un traceur sérotoninergique, que la synthèse cérébrale de sérotonine chute aussi d'environ 90 % chez des sujets soumis à cette déplétion diététique de tryptophane [17].

Stratégies pharmacologiques pour potentialiser la réponse antidépressive

Grâce à une meilleure compréhension du mécanisme d'action des différents antidépresseurs, nous étions donc en mesure de postuler que certaines stratégies pharmacologiques pourraient produire un effet antidépresseur chez une plus grande proportion de patients, et cela peut-être plus rapidement [18]. Une première stratégie consiste à prévenir la diminution du taux de décharge des neurones sérotoninergiques présente lors des premiers jours de l'administration d'un IMAO ou d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Par ce moyen, on doit pouvoir

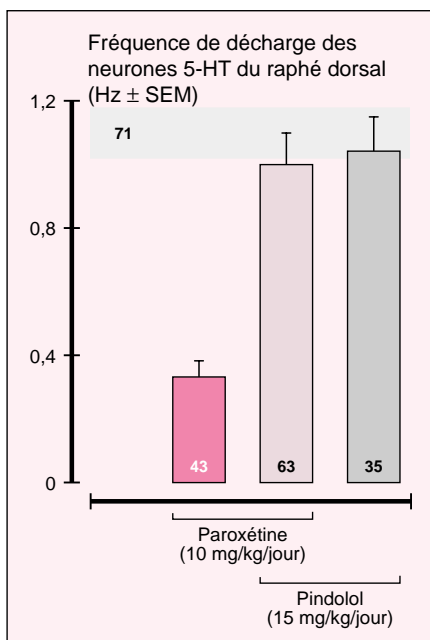


Figure 3. **Diminution de la fréquence de décharge de neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal, sous l'action de la paroxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la prévention de cet effet par le pindolol.** La réponse des témoins est représentée par la zone grise horizontale. Le pindolol, un antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A}, ne modifie pas en soi le taux de décharge des neurones sérotoninergiques. Les valeurs sont exprimées sous forme de moyennes ± écarts types (SEM). Les chiffres au bas des histogrammes, ainsi que dans la zone témoin, représentent le nombre de neurones enregistrés.

RÉFÉRENCES

23. Isaac MT, Tome MB, Harte R. Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: a controlled trial. *Am Psych Ass Abstr* 1996; 149: 54.
24. Artigas F, de Montigny C, Blier P. Accelerated effect of selected antidepressant drugs in major depression by with 5-HT_{1A} antagonists. *Trends Neurosci* 1996; 19: 378-83.
25. Robinson DS, Rickels K, Feighner J. Clinical effects of the 5-HT_{1A} partial agonists in depression: a composite analysis of buspirone in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 67S-76S.
26. Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors produces a rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 1997 (sous presse).
27. Galzin AM, Langer SZ. Modulation of 5-HT release by presynaptic inhibitory and facilitatory 5-HT receptors in brain slices. *Adv Biosci* 1991; 59-62.
28. El Mansari M, Blier P. Functional characterization of 5-HT_{1B} autoreceptors on the modulation of 5-HT release in guinea-pig mesencephalic raphe, hippocampus and frontal cortex. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 681-9.
29. Fineberg NA, Bullock T, Montgomery DB, Montgomery SA. Serotonin reuptake inhibitors are the treatment of choice in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 43-7.
30. Blier P, Bouchard C. Modulation of serotonin release in the guinea pig brain following long-term administration of antidepressant drugs. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 485-95.
31. El Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbitofrontal cortex: relevance to the treatment of obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 117-27.

raccourcir le délai d'action de ces médicaments approximativement du temps nécessaire pour les neurones sérotoninergiques de récupérer leur taux de décharge normal. Pour arriver à cette fin, nous devons disposer d'un antagoniste sélectif des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques qui contrôlent le taux de décharge des neurones sérotoninergiques. Cependant, les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques du système limbique ne doivent pas être bloqués par cet antagoniste. En effet, les sites postsynaptiques de type 5-HT_{1A} sont prépondérants dans certaines structures limbiques et leur blocage annulerait l'effet positif du blocage des autorécepteurs. Cette action sélective repose sur l'hypothèse d'une hétérogénéité des récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques. Or, nous avons apporté plusieurs séries de résultats indiquant clairement que ces populations de récepteurs sont pharmacologiquement différentes, en dépit du fait qu'un seul type de récepteur 5-HT_{1A} ait, à ce jour, été identifié sur le génome [19]. Entre autres, le pindolol (Visken®) est un antagoniste efficace des autorécepteurs 5-HT_{1A} dans le raphé dorsal du rat (figure 3), alors qu'il ne bloque pas les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques qui modulent l'hyperpolarisation des neurones pyramidaux de l'hippocampe [20]. Bien que nous ayons su depuis plusieurs années que le pindolol bloquait les autorécepteurs 5-HT_{1A} chez

le rat (figure 4), nous ne pensions pas qu'une dose suffisante pourrait être administrée chez l'homme pour produire cet effet, car le pindolol est aussi un antagoniste/agoniste partiel β-adrénérique, et peut, de ce fait, produire bradycardie et hypotension. Cependant, l'équipe de Francesc Artigas (Barcelone, Espagne), adjoignant une faible dose de pindolol à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, a observé une accélération de la réponse antidépressive de l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ainsi qu'une amélioration clinique rapide chez des patients résistants [21]. L'efficacité du pindolol, à petites doses, pour potentialiser l'effet antidépresseur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine s'expliquerait par une plus grande sensibilité aux dérivés du pindolol des récepteurs 5-HT_{1A} humains comparée à celle du rat. Appliquant cette même stratégie, nous avons depuis obtenu des résultats tout à fait semblables (figures 5 et 6), chez un plus grand nombre de patients [22]. A ce jour, deux études contrôlées, en double aveugle, ont montré une accélération de la réponse antidépressive des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine par l'administration conjointe de pindolol [23, 24]. A titre d'exemple, une diminution de 50 % de l'intensité du syndrome dépressif obtenue par la fluoxétine (Prozac®) et un placebo s'est manifestée dix jours plus tôt

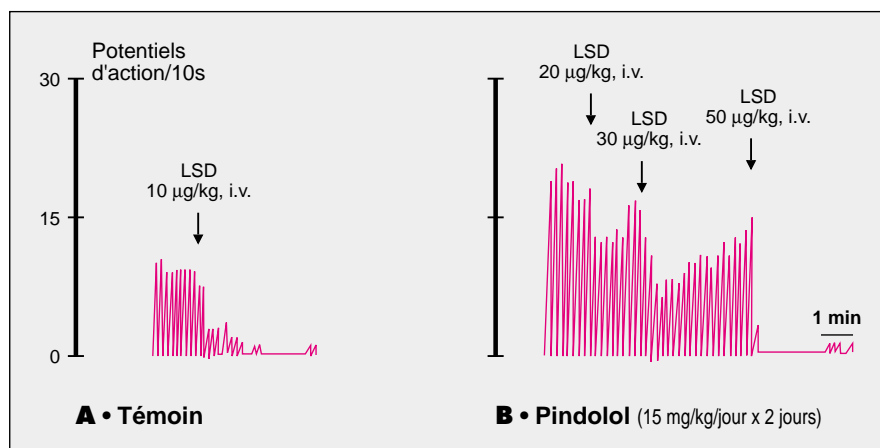


Figure 4. **Comparaison des fréquences de décharge de deux neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal en réponse au LSD, un agoniste des autorécepteurs sérotoninergiques, chez un rat témoin (A) et un rat ayant reçu le pindolol, un antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A} (B).**

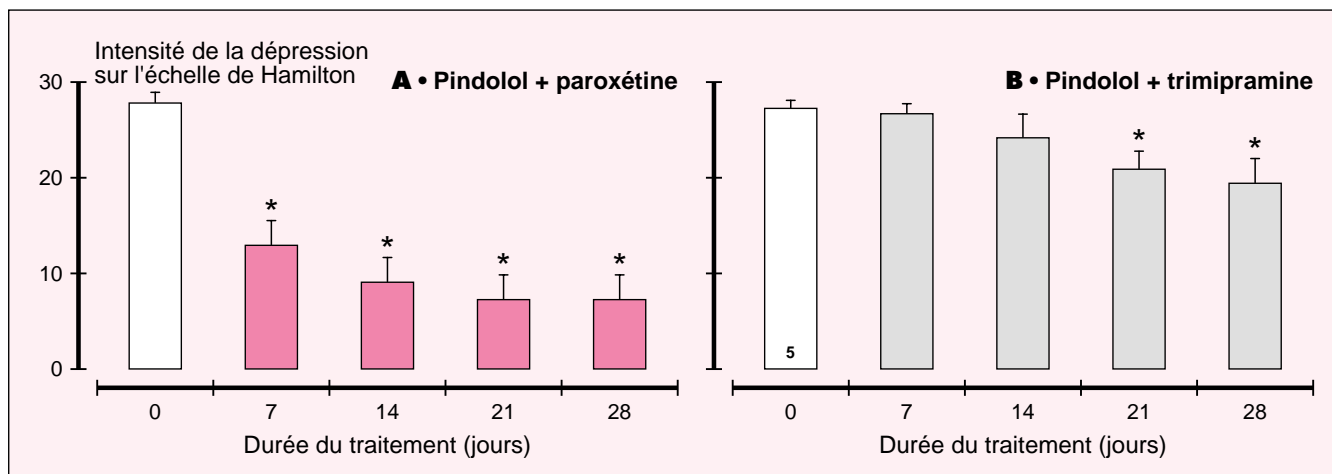


Figure 5. **Intensité du syndrome dépressif selon l'échelle de Hamilton chez des patients non traités (jour 0) et durant un traitement conjoint par l'un ou l'autre de deux antidépresseurs efficaces, la paroxétine (20 mg/jour) et la trimipramine (75 mg/jour pendant une semaine et 150 mg/jour par la suite), et le pindolol (2,5 mg trois fois par jour).** La différence d'efficacité au début des deux traitements reposerait sur le fait que la paroxétine, bien qu'elle inhibe la recapture de la 5-HT dans le cerveau entier, ne peut entraîner une diminution du taux de décharge des neurones 5-HT en raison du blocage des autorécepteurs 5-HT_{1A} par le pindolol. La trimipramine, par ailleurs, ne peut potentialiser la neurotransmission à sérotonine en début de traitement car elle ne bloque pas la recapture de la sérotonine. *p < 0,05 par comparaison aux valeurs des jours 0, tel que déterminé par analyse de variance.

chez les patients recevant conjointement de la fluoxétine et du pindolol. Le développement d'antagonistes plus sélectifs pour l'autorécepteur 5-HT_{1A} devrait pouvoir améliorer encore plus les résultats bénéfiques obtenus avec cette stratégie.

Une autre stratégie potentiellement dotée d'un effet antidépresseur rapide consiste à activer sélectivement les récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. En effet, ces récepteurs jouent un rôle important dans la réponse thérapeutique des antidépresseurs et des électrochocs dans la mesure où ces traitements augmentent leur sensibilité. De plus, les agonistes sélectifs 5-HT_{1A}, tel le buspirone, exercent un effet antidépresseur [25]. Nous avons montré que l'administration à long terme d'agonistes 5-HT_{1A} produit une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} sans modifier la sensibilité des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques dans l'hippocampe. L'effet net d'un tel traitement est donc de produire une augmentation de l'activation tonique des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques résultant de la combinaison de la normalisation de la libération de la sérotonine endogène et de l'effet propre de l'agoniste 5-HT_{1A} exogène [7]. Afin de vérifier qu'une telle combinaison peut effectivement accélérer le processus thérapeutique chez l'homme,

nous avons donné à des patients déprimés du buspirone, un agoniste 5-HT_{1A} agissant aussi bien sur les récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques que postsynaptiques, et du pindolol pour bloquer sélectivement les récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques. Cette stratégie, a produit dans une première étude pilote un effet antidépresseur rapide [26]. Le développement d'agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques, et plus puissants que le buspirone, pourrait constituer une

nouvelle famille d'antidépresseurs d'action plus rapide et d'efficacité plus grande.

Une troisième stratégie consiste à utiliser un antagoniste sélectif des autorécepteurs sérotoninergiques sur les terminaisons sérotoninergiques pour favoriser une augmentation rapide de la libération de sérotonine et ainsi un effet antidépresseur rapide. Il est effectivement bien connu que cet autorécepteur sérotoninergique terminal, qui est du type 1D chez

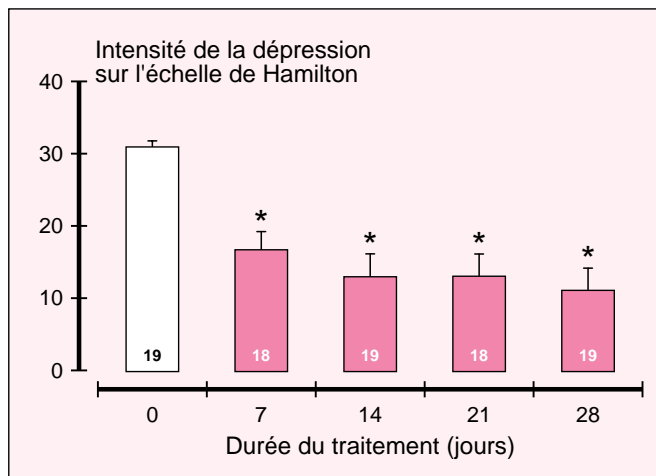


Figure 6. **Intensité du syndrome dépressif selon l'échelle de Hamilton chez des patients n'ayant pas répondu à la paroxétine (n = 8), la fluoxétine (n = 3), la sertraline (n = 5) ou le moclobémide (n = 2), avant (jour 0) et durant l'ajout de pindolol.** Il est important de souligner qu'aucun des cinq patients traités avec la

sertraline n'a répondu à l'ajout de pindolol. Cependant, trois d'entre eux ont été rapidement améliorés après substitution de paroxétine à la sertraline. *p < 0,01 par comparaison à la valeur du jour 0 tel que (déterminé par analyse de variance).

l'homme, exerce un rôle majeur dans le contrôle de la libération de sérotonine. Salomon Langer (Synthelabo Recherche, France) avait avancé cette hypothèse thérapeutique après avoir constaté l'augmentation marquée de sérotonine produite par le blocage de cet autorécepteur [27]. La probabilité qu'une telle stratégie soit efficace est d'autant plus grande maintenant que l'on sait que l'effet antidépresseur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine repose en partie sur leur capacité de désensibiliser cet autorécepteur. Il est toutefois important de souligner que les récepteurs 5-HT_{1D} se retrouvent aussi sur les neurones postsynaptiques ainsi que sur le corps cellulaire des neurones sérotoninergiques (figure 1). On sait déjà que ces trois populations de récepteurs 5-HT_{1D} ont des propriétés pharmacologiques distinctes et que leur activation peut parfois produire des effets diamétralement opposés sur la neurotransmission sérotoninergique [28]. Si toutefois un antagoniste 5-HT_{1D} sélectif des autorécepteurs terminaux ne pouvait être développé, un agoniste 5-HT_{1D} pourrait s'avérer tout aussi utile cliniquement. En effet, il pourrait théoriquement à long terme désensibiliser les récepteurs présynaptiques du fait de leur activation soutenue et induire, finalement, une augmentation de la libération de sérotonine, tout en induisant dans les premiers jours, une activation des récepteurs 5-HT_{1D} postsynaptiques.

Mécanisme d'action des antidépresseurs efficaces dans le trouble obsessionnel-compulsif

L'observation de la désensibilisation des autorécepteurs sérotoninergiques terminaux par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a conduit à étudier le mécanisme d'action de ces médicaments dans le trouble obsessionnel compulsif. En effet, parmi les différents types d'antidépresseurs, seuls les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine se sont avérés efficaces dans cette affection. Cependant, l'apparition de l'effet anti-obsessionnel des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine requiert un traitement plus prolongé que

celui de la dépression, et souvent aussi des doses plus élevées [29]. Nous avons donc étudié les effets des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sur la fonction de l'autorécepteur sérotoninergique terminal dans différentes régions du cerveau spécifiquement impliquées dans la dépression ou dans le trouble obsessionnel compulsif. Après trois semaines de traitement, l'autorécepteur sérotoninergique terminal chez le cobaye est désensibilisé dans l'hypothalamus et l'hippocampe, deux structures impliquées dans la dépression, mais son état demeure inchangé dans le cortex orbitofrontal, une structure jouant un rôle primordial dans le trouble obsessionnel compulsif [30, 31]. Ce n'est qu'après huit semaines de traitement que l'autorécepteur terminal est désensibilisé dans le cortex orbitofrontal. De plus, cette désensibilisation ne survient pas pour une faible dose d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le blocage de la recapture de la sérotonine étant moins important [30]. Ces résultats suggèrent que les conditions nécessaires pour obtenir une désensibilisation de l'autorécepteur sérotoninergique terminal dans le cortex orbitofrontal du cobaye seraient similaires à celles requises chez l'homme pour obtenir un effet anti-obsessionnel.

Étant donné le mécanisme d'action possible des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le trouble obsessionnel compulsif, il est probable qu'un antagoniste de l'autorécepteur sérotoninergique terminal serait efficace et rapide aussi bien pour traiter la dépression que le trouble obsessionnel compulsif.

En conclusion, une meilleure compréhension des mécanismes d'action des traitements antidépresseurs a permis de développer des traitements plus efficaces et plus rapides. Nous sommes aussi maintenant en mesure de formuler des hypothèses qui permettront d'améliorer encore le traitement de désordres psychiatriques tels que la dépression majeure et le trouble obsessionnel compulsif qui affligent respectivement 4 % et 2 % de la population. Cependant, malgré ces progrès considérables dans les approches thérapeutiques, nous ne sommes toujours pas en mesure de prédire pour chaque individu quelle

approche particulière pourra induire la réponse la plus favorable. D'autre part, un défi encore plus grand que d'identifier des facteurs prédictifs de réponse, consiste à mettre à jour les perturbations neurobiologiques responsables de la dépression majeure ou du trouble obsessionnel compulsif ■

Summary

Involvement of the serotonin system in the antidepressant response

The therapeutic effectiveness of antidepressant drugs in major depression was discovered by pure serendipity. It took over 20 years before the neurobiological modifications that could mediate the antidepressive response were put into evidence. Indeed, whereas the immediate biochemical effects of these drugs had been well documented, their antidepressant effect generally does not become apparent before two to three weeks of treatment. The different classes of antidepressant treatments all enhance serotonin (5-HT) neurotransmission, *albeit via* different mechanisms. Tricyclic antidepressant drugs and electroconvulsive shock treatment increase the responsiveness of postsynaptic neurons to 5-HT. Monoamine oxidase inhibitors and selective 5-HT reuptake blockers inhibit the firing activity of 5-HT neurons at the beginning of the treatment. However, this parameter, which exerts a major influence on the release of 5-HT in postsynaptic regions, gradually returns to normal with treatment prolongation. This is due to a desensitization of the 5-HT_{1A} autoreceptors. Antagonizing this autoreceptor with pindolol, in order to obtain the same physiological effect as for its desensitization, together with a 5-HT reuptake blocker produces a marked antidepressant effect within a week. This major therapeutic breakthrough resulted from the elucidation of the mechanism of action of antidepressant treatments in experimental studies in laboratory animals.