

DÉPRESSION

Enfin un traitement contre les atteintes cognitives

La dépression s'accompagne parfois de troubles cognitifs, qui ne peuvent pas être traités par les antidépresseurs classiques. Mais la vortioxétine, un nouveau médicament bientôt en vente en France, offre un nouvel espoir aux malades, grâce à ses propriétés pro-cognitives.

Mémoire épisodique

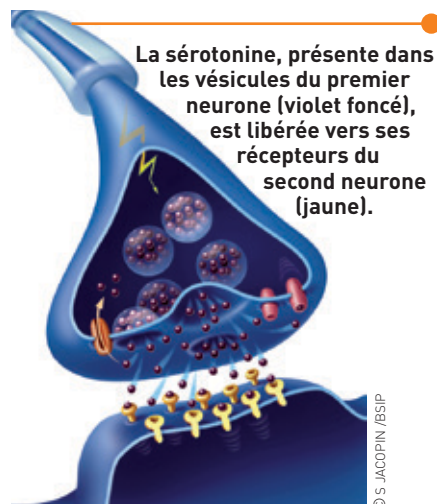
Partie de la mémoire composée des événements vécus par l'individu ainsi que leur contexte.

Espace (ou fente) intersynaptique

Zone qui sépare les extrémités de deux neurones qui se joignent en synapse.

■ Nasser Haddjeri : unité 846 Inserm/Inrab - Université Claude-Bernard-Lyon 1

■ C. Bétray et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2015 : 58 : 38-46



La dépression, qui touche environ une personne sur cinq au cours de sa vie, est une maladie qui peut s'accompagner d'atteintes cognitives, et notamment d'une défaillance de la mémoire épisodique [9]. « Nous avons besoin de trouver des molécules qui contrecarrent cette altération mnésique », souligne Nasser Haddjeri (☛), chercheur à l'Institut cellule souche et cerveau, à Lyon. En effet, la plupart des antidépresseurs sur le marché, et notamment la fluoxétine (Prozac®, Sarafem®...), ne traitent pas ces aspects mnésiques, mais uniquement la dépression *per se*. Ce n'est en revanche pas le cas de la vortioxétine, dont les propriétés pro-cognitives viennent d'être mises en évidence par les chercheurs lyonnais.

Une action multiple

Ce médicament, qui a déjà reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe, devrait prochainement être en vente en France. Son action est multimodale. D'abord, et à l'instar des antidépresseurs « classiques », il bloque le transporteur de la sérotonine, qui joue un rôle clé dans la dépression. En effet, un message nerveux passe d'un neurone à un autre grâce à ce neurotransmetteur : celui-ci est libéré par le premier neurone et active les récepteurs d'un second. Puis il est recapté par les transporteurs membranaires du premier neurone où il redevient utilisable pour le prochain signal. Chez les sujets souffrant de dépression, les quantités de sérotonine disponible pour la transmission du message sont anormalement faibles. Pour pallier cela, l'objectif thérapeutique consiste à bloquer, dans le premier neurone, le transporteur qui capte la sérotonine, qui reste alors dans la fente intersynaptique [9]. Ainsi, on augmente



© MARK CLARKE/SHUTTERSTOCK

la quantité de sérotonine dans cet espace, susceptible d'activer les récepteurs du second neurone, pour rétablir la transmission normale des signaux. Ensuite, en plus de jouer ce rôle d'inhibiteur du transporteur, la vortioxétine a la capacité d'activer certains récepteurs de la sérotonine et de bloquer d'autres. Une caractéristique qui entraîne des améliorations cognitives, notamment de la mémoire épisodique, comme le suggèrent les résultats des expériences de l'équipe de Nasser Haddjeri réalisées sur 41 rats. Les chercheurs ont présenté aux rongeurs deux objets différents : l'un complètement inconnu et l'autre qui leur avait été montré 24 heures auparavant, un délai normalement suffisant pour oublier l'objet et qu'il soit à nouveau inédit aux yeux des rats. Mais les rongeurs traités à la vortioxétine passaient moins de temps à explorer l'objet présenté 24 heures auparavant (environ 3-4 secondes de moins), indiquant qu'ils l'avaient bien reconnu. Leur mémoire était donc bien améliorée.

Plus qu'un anti-dépresseur

Ces résultats montrant un effet pro-cognitif ont été corroborés par deux autres analyses. « D'une part, nous avons noté une augmentation de la prolifération cellulaire – la neurogenèse – dans l'hippocampe chez les rats traités préalablement à la vortioxétine, décrit Nasser Haddjeri. D'autre part, chez ces derniers, le stress n'avait plus d'effet délétère sur la potentialisation à long terme », un mécanisme d'apprentissage au niveau neuronal qui se traduit par un renforcement des connexions entre les neurones. La vortioxétine a reçu son AMM pour son action en tant qu'antidépresseur. Toutefois, en ce qui concerne ses effets pro-cognitifs attestés par des études cliniques récentes, il faudra encore approfondir les recherches afin de confirmer les mécanismes d'action mis en évidence par l'équipe Inserm de Lyon. ■ Bruno Scala