



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive

Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity

L. Tritschler^a, R. Gaillard^{b,c,d}, A.M. Gardier^a, D.J. David^{a,*}, J.-P. Guilloux^{a,*},¹

^a CESP, Inserm UMRS1178, faculté de pharmacie, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 92296 Chatenay-Malabry, France

^b Inserm UMR 894, centre de psychiatrie & neurosciences, CNRS GDR 3557, institut de psychiatrie, 75015 Paris, France

^c Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France

^d Service hospitalo-universitaire, centre hospitalier Sainte-Anne, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 mars 2018

Accepté le 30 avril 2018

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Antidépresseur

Inhibiteur sélectif de la recapture de

sérotonine

Sérotonine

Noradrénaline

Dopamine

Neurotransmission

monoaminergiqueurotransmission

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le traitement de première intention du trouble dépressif majeur, malgré leur efficacité retardée. Si l'action pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a pour cible principale le système sérotoninergique, ce dernier est connecté anatomiquement à deux autres systèmes monoaminergiques : noradrénergique et dopaminergique. Ceux-ci projettent également dans les structures limbiques et participent à la modulation de l'humeur. Sans être exhaustive, cette revue présente les conséquences d'une administration unique ou chronique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission monoaminergique en s'attachant à présenter les régulations entre le système sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Si les conséquences d'une administration unique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission sérotoninergique sont modérées suite à l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, il en est de même pour les neurotransmissions noradrénergique et dopaminergique. La neurotransmission noradrénergique n'est pas affectée alors que la neurotransmission dopaminergique est diminuée suite à l'activation des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₃. L'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique après traitement chronique par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine est possible grâce à la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}. Cette augmentation est associée à une diminution de la transmission noradrénergique via l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}. Au niveau dopaminergique, la libération de dopamine ne subit pas de variation importante, notamment due à la désensibilisation de récepteurs 5-HT_{2A} de l'aire tegmentale ventrale. Toutefois, la transmission dopaminergique est tout de même augmentée suite à la sensibilisation des récepteurs dopaminergiques D₂ post-synaptiques. Malgré l'efficacité avérée des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, seuls 30 % des patients seront en rémission à 3 mois, et un pourcentage significatif d'entre eux sera résistant au traitement et/ou développe des formes récurrentes. Des données issues de l'essai clinique STAR*D ont démontré une augmentation du nombre de répondeurs dès lors qu'une composante monoaminergique complémentaire a été mobilisée. Cette mobilisation complémentaire doit toutefois être envisagée avec précaution au regard des effets secondaires mais aussi des symptômes et historique cliniques propres à chaque patient. L'antidépresseur de demain aura donc pour objectif de mobiliser ces composantes, sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Cet antidépresseur, outre sa capacité à augmenter la transmission sérotoninergique, devrait présenter des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ et agoniste du récepteur 5-HT_{1A} post-synaptique. De telles caractéristiques pharmacologiques lui confèreraient un potentiel effet antidépresseur mais limiteraient aussi ses effets indésirables.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

* Auteur correspondant. CESP, faculté de pharmacie, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 5, rue J.-B.-Clément, Tour D1, 2^e étage, 92296 Chatenay-Malabry cedex, France.

Adresses e-mail : denis.david@u-psud.fr (D.J. David), jean-philippe.guilloux@u-psud.fr (J.-P. Guilloux).

¹ <http://www.neuropharmacologie.u-psud.fr/>.

A B S T R A C T

Keywords:

Antidépresseur
Sélectif serotonin réuptake inhibitor
Sérotinine
Noradrénaline
Dopamine
Monoaminergique neurotransmission

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most prescribed antidepressant treatment for treat major depressive disorders. Despite their effectiveness, only 30% of SSRI-treated patients reach remission of depressive symptoms. SSRIs by inhibiting the serotonin transporter present some limits with residual symptoms. Increasing not only serotonin but also norepinephrine and dopamine levels in limbic areas seems to improve remission. Anatomical relationships across serotonergic, dopaminergic and noradrenergic systems suggest tight reciprocal regulations among them. This review attempts to present, from acute to chronic administration the consequences of SSRI administration on monoaminergic neurotransmission. The serotonin neurons located in the raphe nucleus (RN) are connected to the locus coeruleus (locus coeruleus), the key structure of norepinephrine synthesis, through GABAergic-inhibiting interneurons. Activation of the 5-HT_{2A} receptors expressed on GABAergic interneurons following SERT-inhibition induces an increase in serotonin leading to inhibitory effect on NE release. Similarly, the serotonin neurons exert negative regulation on dopaminergic neurons from the ventral tegmental area (VTA) through a GABAergic interneuron. These interneurons express the 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors inducing an inhibitory effect of 5-HT on DA release. Positive reciprocal connections are also observed through direct projections from the locus coeruleus to the RN and from the VTA to the RN through α_1 and D₂ receptors respectively, both stimulating the serotonergic activity. Acute SSRI treatment induces only a slight increase in 5-HT levels in limbic areas due to the activation of presynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors counteracting the effects of the transporter blockade. No change in NE levels and a small decrease in the dopaminergic neurotransmission is also observed. These weak changes in monoamine in the limbic areas after acute SSRI treatment seems to be one of key point involved in the onset of action. Following desensitization of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors, chronic SSRI treatment induces a large increase in the 5-HT neurotransmission. Changes in 5-HT levels at the limbic areas results in a decrease in NE transmission and an increase in DA transmission through an increase in the post-synaptic D₂ receptors sensitivity and not from a change in DA levels, which is mainly due to a desensitization of the 5-HT_{2A} receptor. The observed decrease of NE neurotransmission could explain some limits of the SSRI therapy and the interest to activate NE system for producing more robust effects. On the other hand, the D₂ sensitization, especially in the nucleus accumbens, stimulates the motivation behavior as well as remission of anhedonia considering the major role of DA release in this structure. Finally, we need to take into account the key role of each monoaminergic neurotransmission to reach remission. Targeting only one system will limit the therapeutic effectiveness. Clinical evidences, including the STAR*D studies, confirmed this by an increase of the remission rate following the mobilization of several monoaminergic transmissions. However, these combinations cannot constitute first line of treatment considering the observed increase of side effects. Such an approach should be adapted to each patient in regard to its particular symptoms as well as clinical history. The next generation of antidepressant therapy will need to take into consideration the interconnections and the interrelation between the monoaminergic systems.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

1. Introduction

Le trouble dépressif majeur est le trouble psychiatrique le plus fréquemment rencontré en France avec une prévalence d'environ 8 %. Les symptômes associés au trouble dépressif majeur seraient à la fois des conséquences de prédispositions génétiques [1] et de facteurs environnementaux [2] qui affecteraient des interactions de circuits neuronaux complexes tel que la boucle qui lie le cortex médian préfrontal au noyau du raphé [3]. Les thérapeutiques actuelles dans le traitement de la dépression mobilisent les systèmes monoaminergiques. Chaque neurotransmission monoaminergique participe seule ou en combinaison avec les autres, aux différents aspects du comportement émotionnel (Tableau 1). Ainsi, en fonction du tableau clinique du patient, le traitement antidépresseur prescrit aura pour cible les neurotransmissions associées aux symptômes décrits.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont la classe d'antidépresseurs la plus prescrite. Cette classe de molécules cible le transporteur de la sérotonine (SERT) dont ils bloquent le fonctionnement provoquant ainsi une augmentation de la transmission sérotoninergique. Ils sont définis comme sélectifs car, in vitro, leur affinité pour SERT est 10 à 3000 fois supérieure au transporteur de la noradrénaline [4]. Par ailleurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont également utilisés pour leur propriété anxiolytique et constituent ainsi une bonne alternative à l'utilisation des benzodiazépines [5].

Tableau 1

Implications des systèmes monoaminergiques dans les comportements émotionnels, associés avec les ressentis exprimés par les patients atteints de dépression caractérisée. Le choix thérapeutique du ou des systèmes de neurotransmission à mobiliser sera guidé par les symptômes, propres à chaque patient, évalué par le clinicien (adapté de [68,109–112]).

Symptômes	Monoamine associée		
	Sérotinine	Noradrénaline	Dopamine
Émotions	X	X	X
Fonctions cognitives	X	X	X
Humeur dépressive	X	X	X
Troubles du sommeil	X	X	X
Ralentissement psychomoteur	X	X	X
Impulsivité	X		
Culpabilité et sentiment d'inutilité	X		
Idées suicidaires	X		
Anxiété	X	X	
Énergie		X	
Intérêt		X	
Apathie		X	X
Dysfonction exécutive		X	X
Fatigue		X	X
Plaisir			X
Motivation			X
Sexualité	X		X
Appétit	X		X

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8814664>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8814664>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)