

# LES ANTIDÉPRESSEURS DU FUTUR : rôle du système glutamatergique

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3)

**RÉSUMÉ :** Malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Dans la perspective d'une prise en charge plus optimale de la dépression, la recherche s'attèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépressive. Dans ce contexte, le système glutamatergique joue un rôle dans la pathophysiologie de la dépression. Des agents modulant l'activité glutamatergique pourraient agir comme antidépresseur.  
**MOTS-CLÉS :** *Dépression majeure - Antidépresseur - Rémission - Système glutamatergique - NMDA*

## ANDIDEPRESSANTS OF THE FUTURE : ROLE OF GLUTAMATERGIC SYSTEM

**SUMMARY :** Despite the availability of several antidepressants, the treatment of major depression is far from being satisfactory. With conventional antidepressants, more than 30 to 45 % of the patient will not respond or present only partial remission. In the prospect of a better treatment of depression, research tends to develop original molecules, more effective, with a faster onset of action and a better tolerability. The new targets of antidepressive pharmacotherapy are beyond the membrane receptor. The future in the treatment of depression requires a better understanding of cellular and molecular mechanisms involved in the pathophysiology of depression and biochemical mechanisms explaining the antidepressive effect. In this context, the glutamatergic system plays a role in the pathophysiology of depression. Agents modulating glutamatergic activity could act as antidepressants.

**KEYWORDS :** *Major depression - Antidepressant - Remission - Glutamatergic system - NMDA*

## INTRODUCTION

Les médicaments antidépresseurs constituent toujours la base principale du traitement de la dépression majeure d'intensité modérée à sévère (1). Depuis l'introduction de l'imipramine en 1957, de nombreux progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles molécules généralement mieux tolérées et moins toxiques que les anciennes. Pourtant, malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. Les antidépresseurs de nouvelle génération n'ont jamais fait preuve d'une efficacité supérieure aux tricycliques ou aux inhibiteurs de la monoamine oxydase. Le délai de l'action antidépressive reste trop important, et les effets secondaires sont toujours très significatifs.

Ce constat pourrait s'expliquer par la persistance pendant plus de 40 ans de l'hypothèse monoaminergique pour comprendre le mécanisme d'action des antidépresseurs. En effet, la plupart des produits cliniquement actifs ont en

général tendance à augmenter la disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline, et dans une moindre mesure en dopamine. Pendant de nombreuses années, ce modèle a également servi de base quasi unique pour la mise au point de nouvelles médications antidépressives. Aujourd'hui, la recherche s'attèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépressive.

Plusieurs cibles thérapeutiques se situent au niveau du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) dont l'hyperactivité est classiquement associée au développement de la dépression chez les sujets vulnérables (2). Des agents pharmacologiques agissant sur les récepteurs aux neurokinines, sur les mécanismes neurotrophiques ou sur différents systèmes peptidergiques sont également potentiellement d'application dans le traitement de la dépression. Malheureusement, les pistes pharmacologiques suivies jusqu'à présent se sont révélées assez décevantes. Plusieurs essais

(1) Professeur, Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Liège, Université de Liège.

cliniques ont dû être arrêtés prématurément, soit pour inefficacité, soit pour intolérance majeure. Le système glutamatergique qui joue un rôle dans la pathophysiologie des troubles de l'humeur pourrait être une piste particulièrement prometteuse, notamment pour les cas de dépression résistante aux traitements classiques.

## SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE

Dans le cerveau humain, les neurones glutamatergiques se projettent à l'intérieur du cortex, ainsi que de la région corticale vers les structures sous-corticales comme le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la substance noire (3). Le système glutamatergique joue un rôle au niveau de différentes tâches cognitives, et dans l'induction de la plasticité neuronale. L'hippocampe, structure cérébrale importante dans la dépression, est riche en neurones glutamatergiques. Durant les périodes de stimulations répétées, comme dans l'apprentissage, le glutamate s'accumule dans les synapses de l'hippocampe et se lie aux récepteurs correspondants. L'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) entraîne une mobilisation de calcium. Celui-ci entre dans les neurones via des canaux voltage-dépendants, ou est libéré depuis le milieu intracellulaire. Le calcium active des changements à long terme dans l'excitabilité synaptique qui constituent probablement la base des processus mnésiques. Mais, en cas de stress sévère, d'hypoglycémie ou d'hypoxie, on observe un excès de glutamate dans la fente synaptique qui, à concentration suffisante, devient une excitotoxine. Un excès de calcium cytoplasmique est mobilisé, entraînant une suractivité des enzymes calcium-dépendantes. Ce schéma entraîne alors une dégradation du cytosquelette, des malformations protéiques et une libération de radicaux libres, pouvant entraîner la mort cellulaire (apoptose). Les antagonistes des récepteurs NMDA atténuent l'atrophie des cellules pyramidales CA3 de l'hippocampe, suggérant également que l'atrophie survient, du moins en partie, suite à une transmission majorée du glutamate.

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur important et réparti de manière ubiquitaire dans le système nerveux central (4). Il agit en se fixant sur 2 types de récepteurs localisés sur la plupart des neurones du cerveau. Certains de ces récepteurs se retrouvent aussi au niveau des cellules gliales. Il existe 2 types principaux de récepteurs au glutamate : les récepteurs ionotropiques (iGlu) qui exercent leur effet en modulant l'activité de canaux ioniques, conduisant à une neurotransmission synaptique rapide, et

les récepteurs métabotropiques (mGlu) qui sont couplés aux protéines G et qui jouent un rôle de modulation au niveau du système nerveux central.

Les récepteurs iGlu (N-méthyl-D-aspartate [NMDA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate [AMPA], kainate [KA]) ne sont pas considérés comme des cibles idéales, leur activation entraînant des effets toxiques et une mort cellulaire, alors que leur inhibition peut être responsable d'effets secondaires importants comme de l'ataxie, des troubles de la mémoire et de l'apprentissage, des hallucinations et une dépendance.

Les récepteurs mGlu pourraient être des cibles thérapeutiques intéressantes (3, 4). Actuellement, huit sous-unités de récepteurs mGlu ont été clonées et classées en 3 familles principales. Les récepteurs du premier groupe (mGlu1 et mGlu5) sont couplés à la phospholipase C, ceux du deuxième (mGlu2 et mGlu3) et du troisième groupe (mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8) sont liés négativement avec l'activité adénylate cyclase. Les récepteurs mGlu7 semblent être les plus importants dans la régulation de la neurotransmission glutamatergique. Ces récepteurs sont également impliqués dans la régulation de la libération de sérotonine.

## ANOMALIES GLUTAMATERGIQUES DANS LA DÉPRESSION

A l'origine, la relation entre système glutamatergique et dépression a été suggérée par l'observation d'une élévation de l'humeur sous l'effet d'agents anti-infectieux comme la D-cyclosérine et l'amantadine, substances douées de propriétés antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques de glutamate chez les patients souffrant de dépression majeure comparés aux contrôles (5). Une étude a également montré une élévation des taux plaquettaires de glutamate. Un accroissement des concentrations de glutamate a été observé au niveau du cerveau et du liquide céphalo-rachidien de sujets déprimés (6). Les études menées sur des souris transgéniques avec une expression diminuée des récepteurs Glu1 confirment ces données (7).

Les études postmortem ont montré une perturbation des taux de glutamate dans différentes régions cérébrales de sujets souffrant d'un trouble de l'humeur (4). Les études de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire réalisées chez les patients dépressifs ont mis en évidence une augmentation des concentrations de gluta-

mate au niveau du cortex occipital et une diminution dans le cortex cingulaire antérieur. En fait, les études d'imagerie ont rapporté à la fois des augmentations et des diminutions des taux de glutamate dans différentes régions du cerveau des sujets souffrant de dépression (8, 9). Au niveau du locus coeruleus, une augmentation de 61% d'une sous-unité des récepteurs NMDA a été observée chez les patients avec un diagnostic de dépression majeure (10).

L'action antidépressive des agents potentialisant les récepteurs AMPA soutient également l'hypothèse glutamatergique des troubles de l'humeur. En outre, l'activité antidépressive de ces potentialisateurs pourrait être associée à une amélioration des fonctions cognitives (11). D'un autre côté, les antagonistes des récepteurs NMDA induisent un effet antidépresseur avec un délai d'action particulièrement court. En fait, les récepteurs NMDA pourraient être une voie finale commune à tous les antidépresseurs. On a également montré que l'effet antidépresseur rapide des antagonistes des récepteurs NMDA serait en relation avec une augmentation de l'activité des récepteurs AMPA du glutamate (12). Une activation de ces récepteurs augmente d'ailleurs l'expression du BDNF et stimule la neurogenèse hippocampique.

#### AGENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE

Dans les études précliniques, une action antidépressive a été démontrée pour des antagonistes des récepteurs mGlu5 (MPEP, MTEP), pour des antagonistes du groupe II (MGS0039, LY341495) et pour des ligands des récepteurs appartenant au troisième groupe (3). Des études cliniques ont également mis en évidence l'intérêt d'agents modulateurs du système glutamatergique.

Le riluzole est un modulateur glutamatergique indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (4). Il agit en inhibant la libération de glutamate et en augmentant sa recapture, tout en protégeant les cellules gliales contre son action toxique. Le riluzole a des propriétés neuroprotectrices. Son activité antidépressive a été évaluée dans des études ouvertes principalement dans la dépression résistante. Dans une première étude, la totalité des 19 patients déprimés majeurs résistants au traitement ayant terminé l'étude était significativement amélioré après 6 semaines (13). Dans une autre, le riluzole fut administré en association avec un antidépresseur chez des patients souffrant de dépression majeure. Un effet antidépresseur significatif fut observé déjà

après une semaine. Le riluzole a également été testé avec succès dans la dépression bipolaire en association avec le lithium (14).

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. Les études animales ont montré que la kétamine avait un effet antidépresseur et anxiolytique. Chez l'homme, dans une première étude réalisée chez 7 patients déprimés résistants, la kétamine a induit une amélioration significative après 72 heures (15). Une étude réalisée en double-aveugle *vs* placebo, chez des déprimés résistants, a permis de mettre en évidence un effet antidépresseur rapide (dans les 2 heures) et relativement stable (une à deux semaines) après une injection unique de kétamine (0,5 mg/Kg en IV en 40 min) (16). Dans cette étude, le taux de réponse après 24h était de 70%. Ces résultats ont été confirmés dans un essai incluant 26 patients déprimés résistants au traitement. Les antécédents familiaux de dépendance à l'alcool étaient prédicteurs d'une réponse rapide à la kétamine (17). Une autre étude plus récente portant sur des déprimés unipolaires a montré la capacité de la kétamine à réduire l'idéation suicidaire dans les 40 minutes suivant l'injection (18). La kétamine s'est également révélée efficace dans le traitement de la dépression bipolaire résistante au traitement (19). Cependant, la durée moyenne de l'effet antidépresseur était assez courte (3 jours). Actuellement, aucune stratégie thérapeutique ne s'est révélée efficace pour maintenir l'effet antidépresseur rapide obtenu avec l'injection de kétamine. Dans ces études, la kétamine est bien tolérée en dehors de symptômes dissociatifs.

#### CONCLUSION

Aujourd'hui, dans le traitement de la dépression, nous disposons d'un arsenal étendu comprenant des antidépresseurs agissant sur les systèmes monoaminergiques et des stratégies thérapeutiques visant à augmenter l'efficacité de ces médicaments antidépresseurs. Pourtant, comme cliniciens, nous sommes loin d'être satisfaits par les traitements existants. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Au cours des prochaines années, de nouveaux produits antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent des molécules existantes devraient être commercialisés. Dans ce contexte, des produits modulant le système glutamatergique sont sans doute les plus prometteurs. Cependant, sur base des données pré-cliniques et cliniques, il est trop tôt pour dire si ces molécules influenceront significati-

vement la prise en charge de la dépression dans la pratique clinique. Les molécules qui auront fait preuve d'une plus grande efficacité par comparaison avec les antidépresseurs actuellement disponibles ne seront pas forcément d'une utilisation aisée. Leur profil d'effets secondaires, leur prix et surtout les conditions de remboursement risquent d'en limiter l'utilisation aux cas les plus sévères ou les plus résistants. Avec un budget de soins de santé de plus en plus difficile à gérer, l'accueil que les autorités publiques réserveront à ces progrès de la science risque d'être injustement glacial.

## BIBLIOGRAPHIE

- Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E, Anseau M.— Duérir la dépression : une question d'objectif et de détermination. *Rev Méd Liège*, 2010, **65**, 370-380.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB.— Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, 2009, **13**, 291-302.
- Hashimoto K.— The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, sous presse.
- Zarate C, Machado-Vieira R, Henter I, et al.— Glutamatergic modulators : The future of treating mood disorders? *Harv Review Psychiatry*, 2010, **18**, 293-303.
- Kugaya A, Sanacora G.— Beyond monoamines : Glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectrum*, 2005, **10**, 808-819.
- Hashimoto K, Sawa A, Iyo M.— Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2007, **62**, 1310-1316.
- Chourbaji S, Vogt MA, Fumagalli F, et al.— AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. *FASEB J*, 2008, **22**, 3129-3134.
- Hasler G, van der Veen JW, Tuminis T, et al.— Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, **64**, 193-200.
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al.— Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, **61**, 705-713.
- Karolewicz B, Stockmeier CA, Ordway G.— Elevated levels of the NR2C subunit of the NMDA receptor in the locus coeruleus in depression. *Neuropsychopharmacol*, 2005, **30**, 1557-1567.
- Lynch G.— AMPA receptor modulators as cognitive enhancers. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, **4**, 4-11.
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, et al.— Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry*, 2008, **63**, 349-352.
- Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, et al.— An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 171-174.
- Zarate CA, Quiroz J, Singh JB, et al.— An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium in the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 2005, **57**, 430-432.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al.— Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, **47**, 351-354.
- Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al.— A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 856-864.
- Phelps LE, Brutsche N, Moral JR, et al.— Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**, 181-184.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche N, et al.— Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, **71**, 1605-1611.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche N, et al.— A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, **67**, 793-802.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : wpitchot@chu.ulg.ac.be