Dopamine et dépression non psychotique

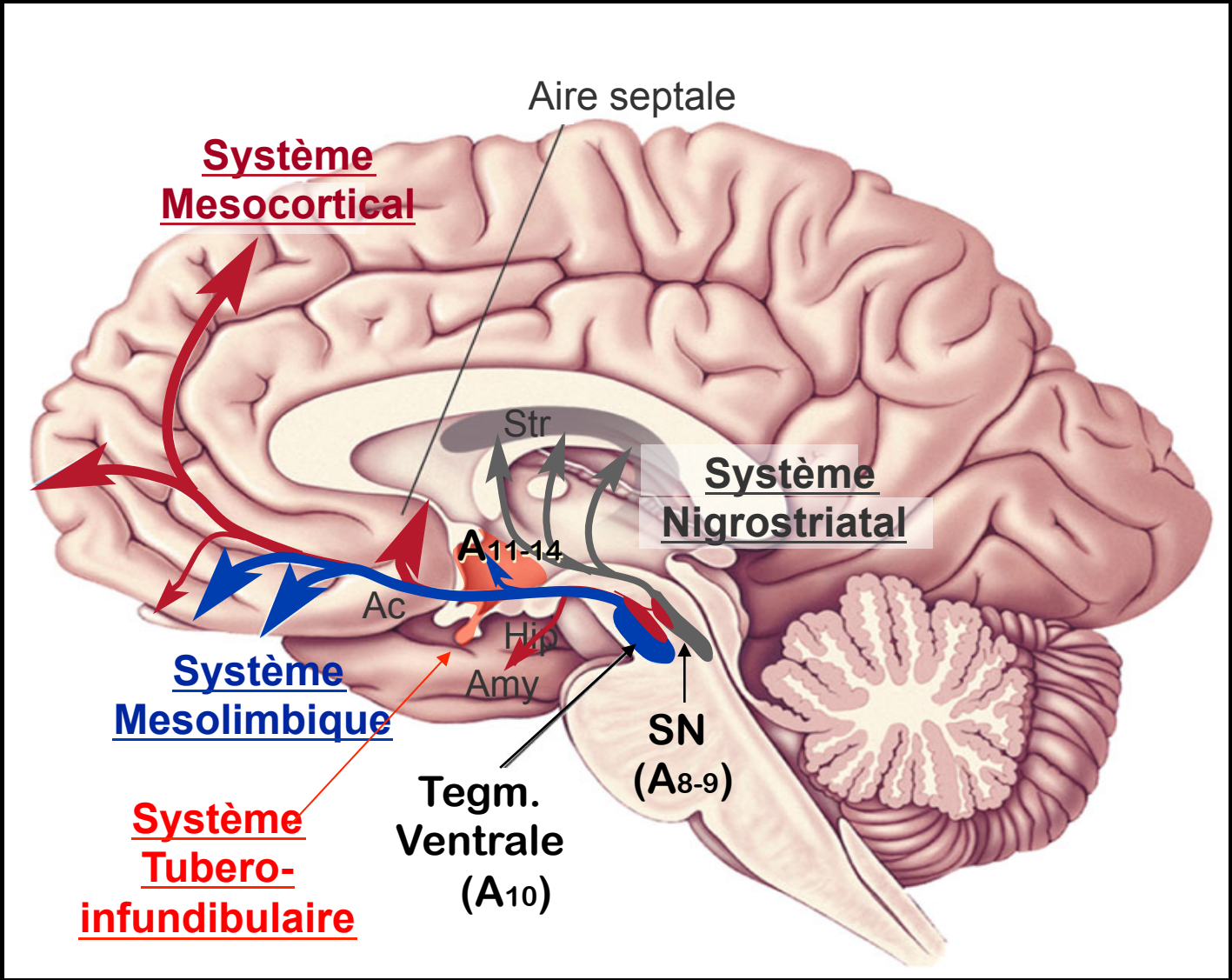
- Corrélation chez les déprimés entre l'acide homovanilique du liquide céphalorachidien (HVA) et l'activité motrice : des telles anomalies reflèteraient plus l'activité du système nigrostrié, associée à l'activité motrice, que celle du système mésocorticolimbique *(Willner P 1995).*

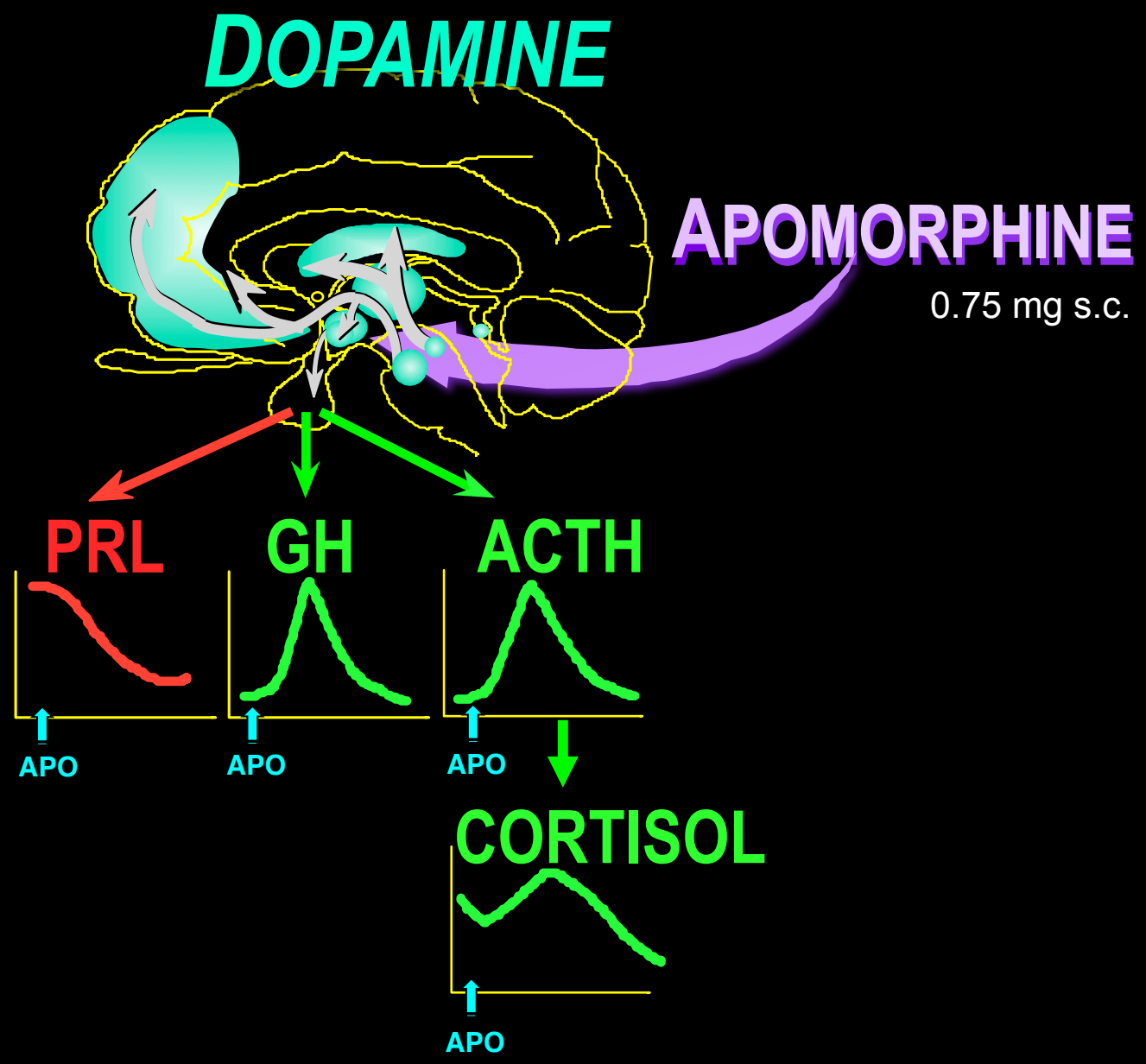
- Des études pharmacologiques ont montré une amélioration des symptômes dépressifs chez des patients bipolaires par des agonistes dopaminergiques :
  - Bromocriptine *(Silverstone et al. 1984)*
  - Pramipexole *(Goldberg et al. 2004)*

- Réponses au test de l'apomorphine chez les patients bipolaires :

  Réponse de prolactine (PRL) : normale *(Jimerson DC et al. 1984, McPherson H et al. 2003)* ou diminuée *(Mokrani et al. 1995, Duval et al. 2000, Monreal et al. 2005)* (normales chez unipolaires, sauf avec caractéristiques psychotiques [*Duval et al. 2006*])

Système dopaminergique

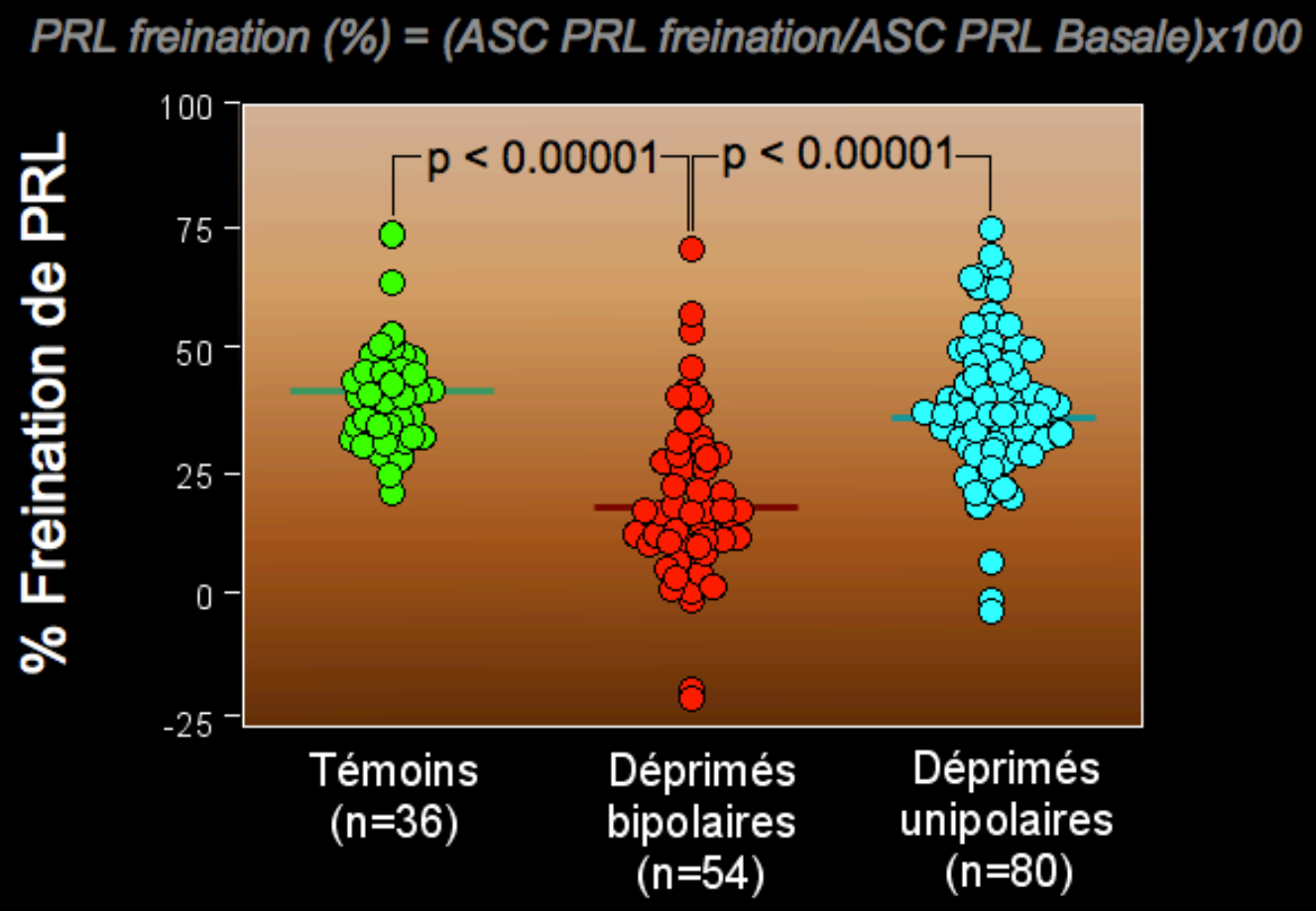




PRL: prolactin; *GH*: Growth hormone; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

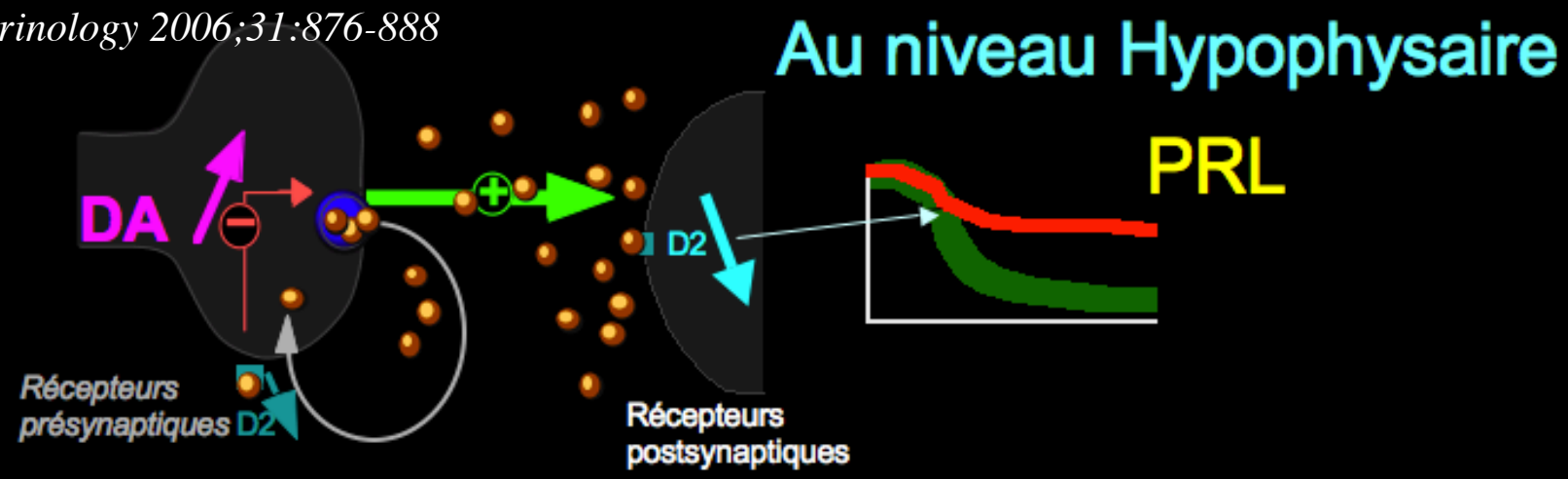
Réponse de Prolactine à l'apomorphine

Monreal, Duval, Mokrani et al (APA-New Research 2006)



Interprétation physiopathologique

Duval et al, Psychoneuroendocrinology 2006;31:876-888



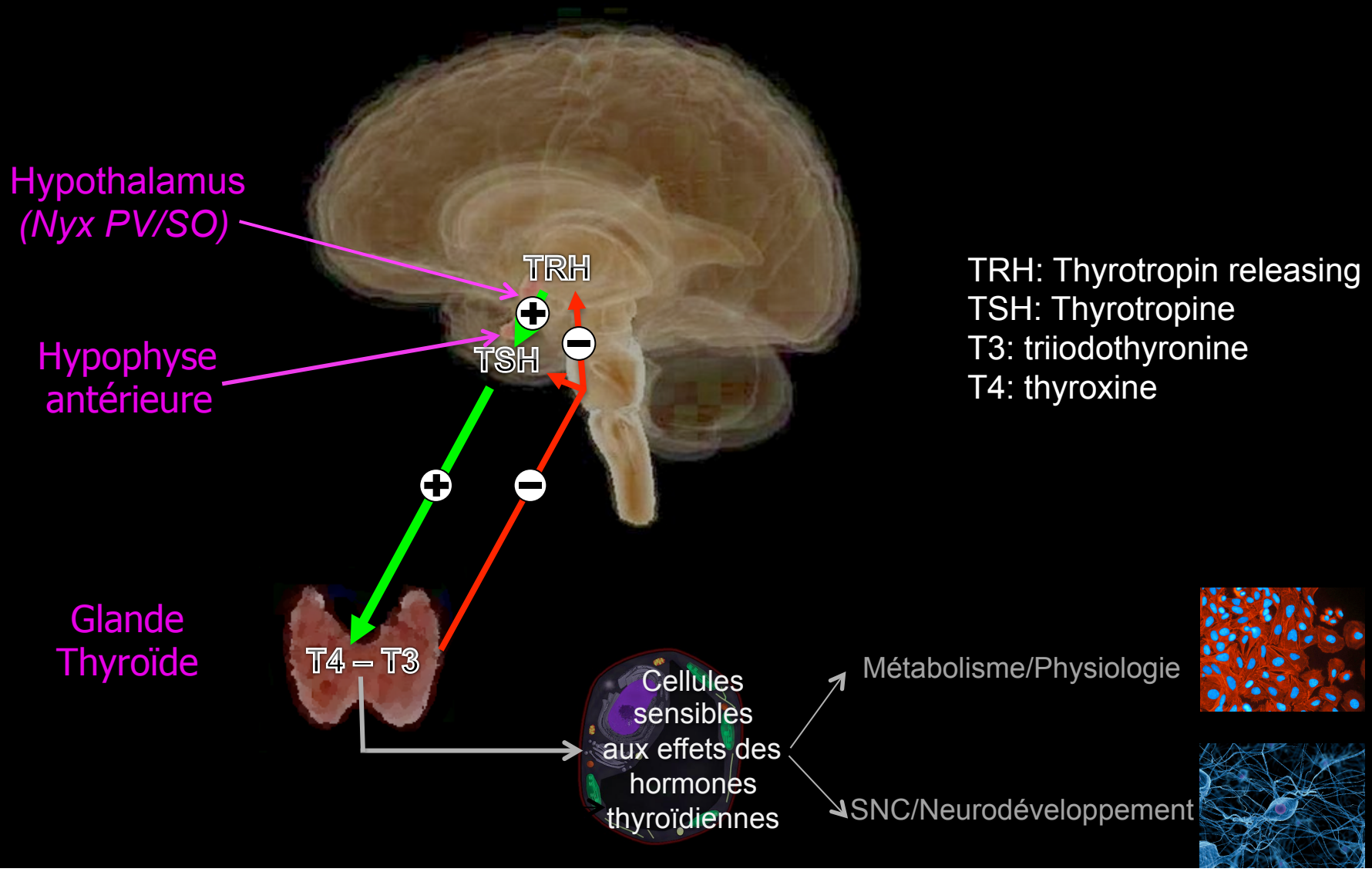
- **augmentation du turnover DA présynaptique**
  - Primaire (1)
  - Secondaire à baisse d'activité des R-D2 (2)
- **baisse d'activité des récepteurs D2 post-synaptiques (2)**
  - Primaire (3)
  - Secondaire à augmentation du turnover de DA

(1) accroissement d'activité de l'une ouplusieurs des étapes de la synthèse et de la libération de DA présynaptique

(2) par down-regulation (diminution du nombre) de r

(3) prédisposition génétique?

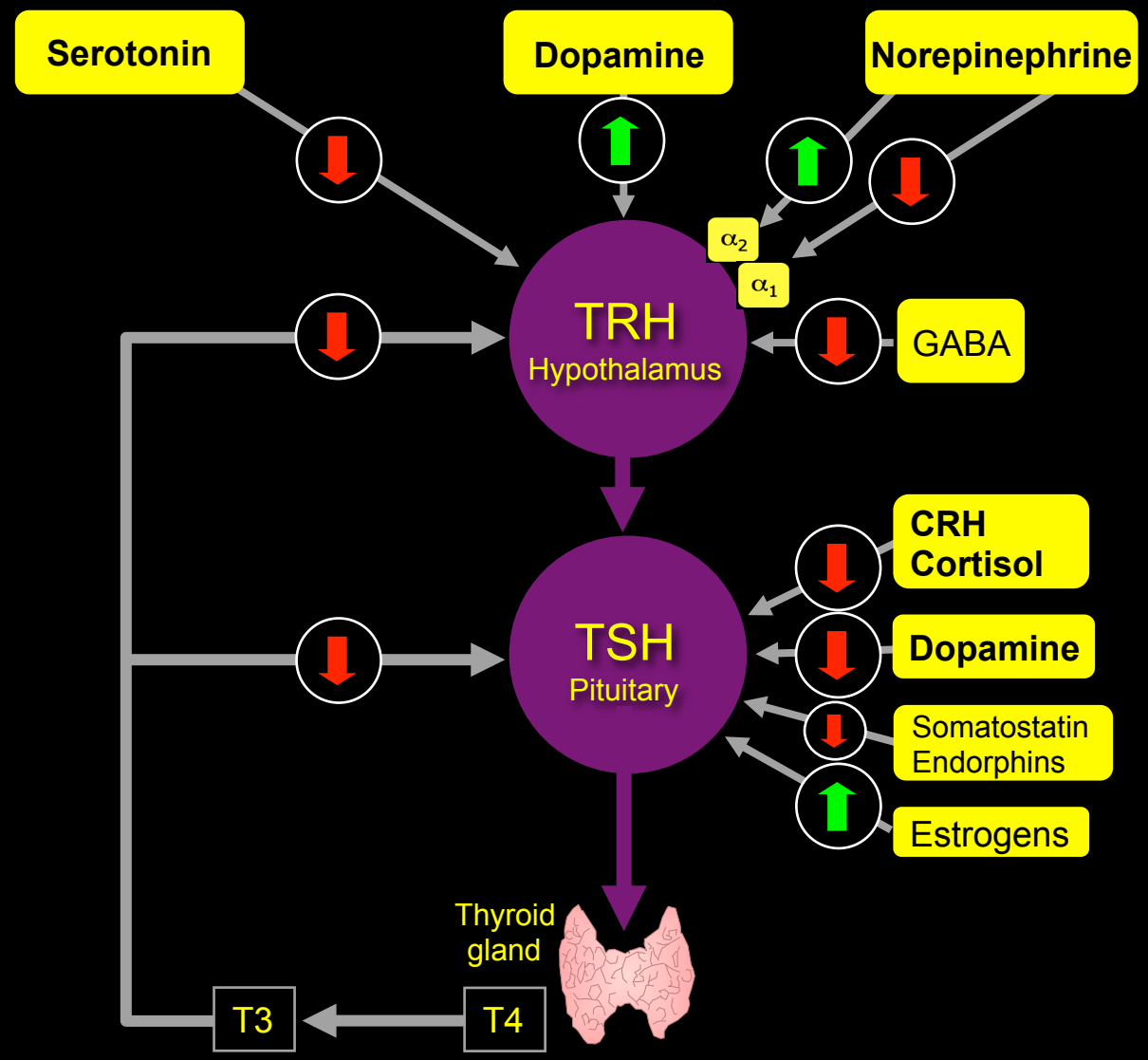
L'axe hypothalamo-hypophyso thyroïdien (HPT)



TRH: Thyrotropin releasing hormone
TSH: Thyrotropine
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine

Axe hypothalamo-hypophyso thyroïdien (HPT)

Duval F., *Encycl Med Chir.* 17-640-A10, 2003, 28p.



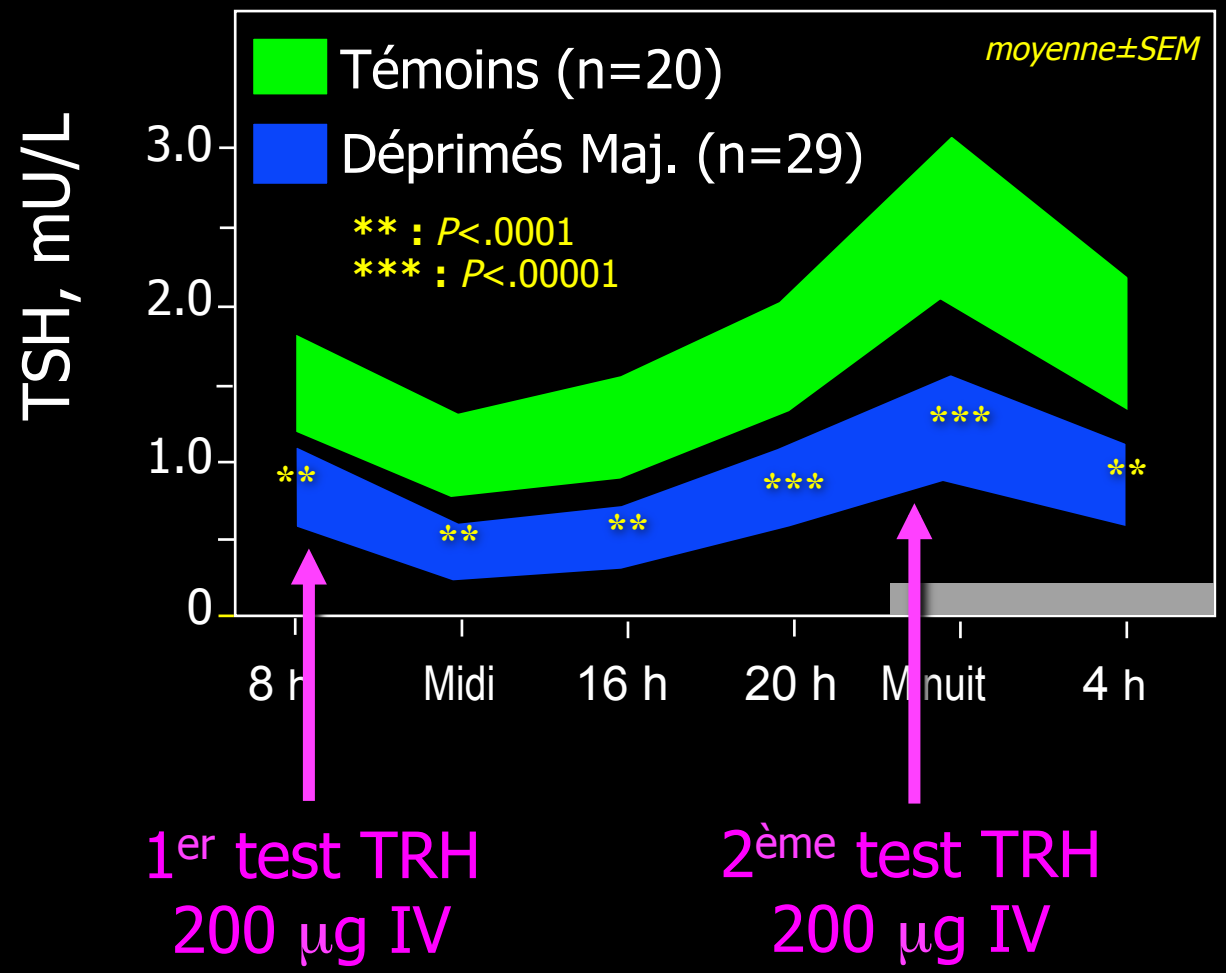
Inhibition

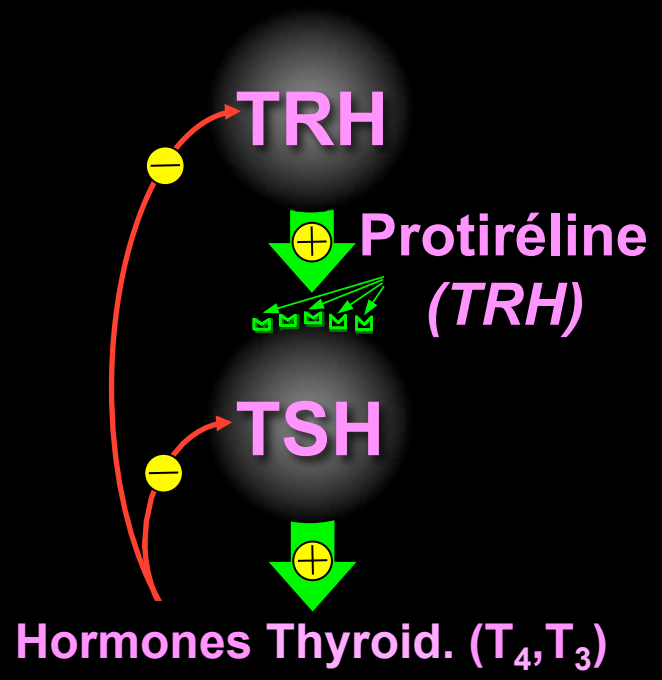
Stimulation

TRH: Thyrotropin releasing hormone
TSH: Thyrotropin
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine

Sécrétion circadienne de TSH

Duval et al. Arch Gen Psychiatry. 1990;40:443-448

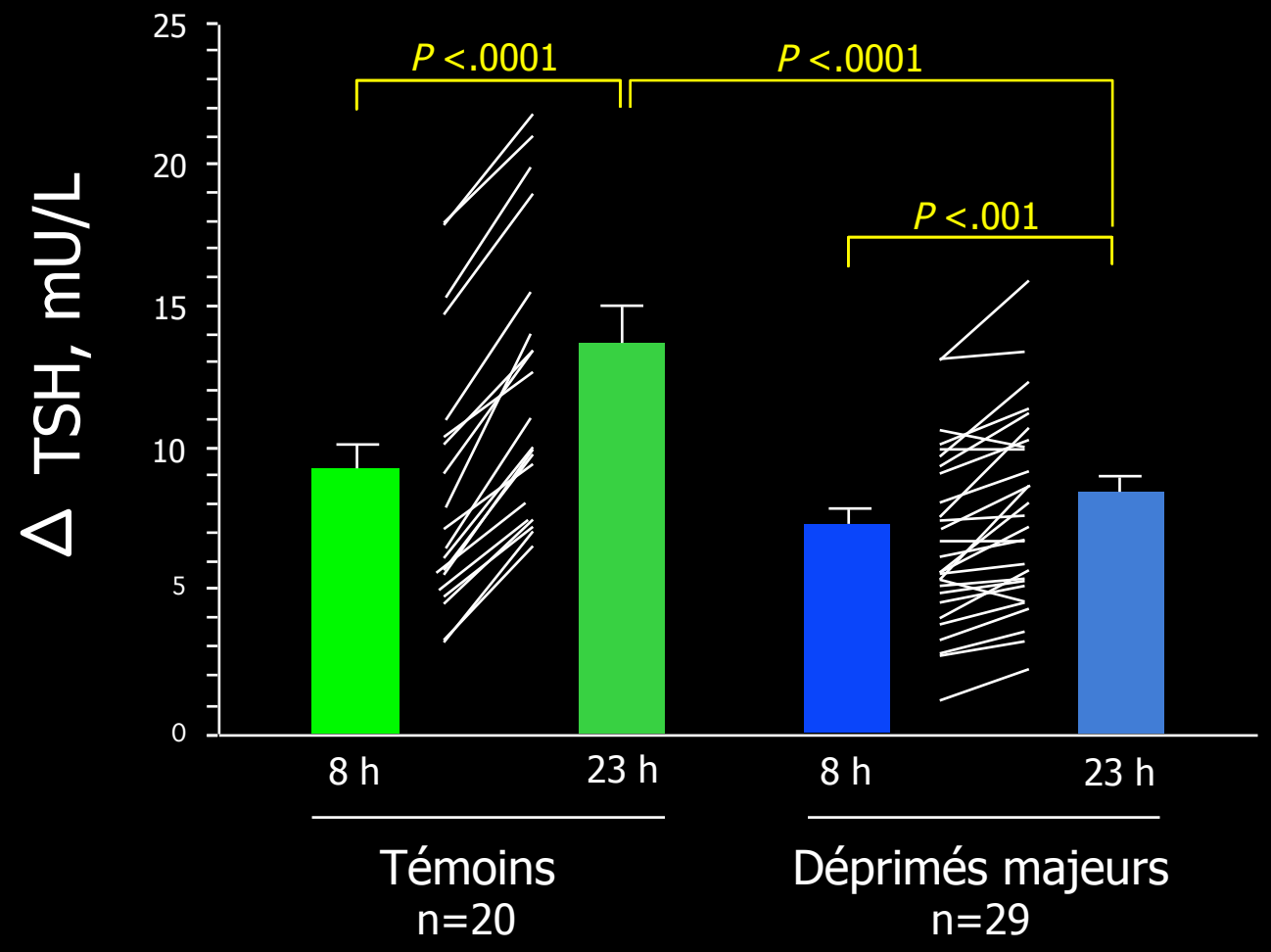




TRH, thyrotropin-releasing hormone
TSH, thyrotropine
T_4: Thyroxine, T_3: Triiodothyronine

Responses de TSH aux tests à la TRH pratiqués en situation chronobiologique

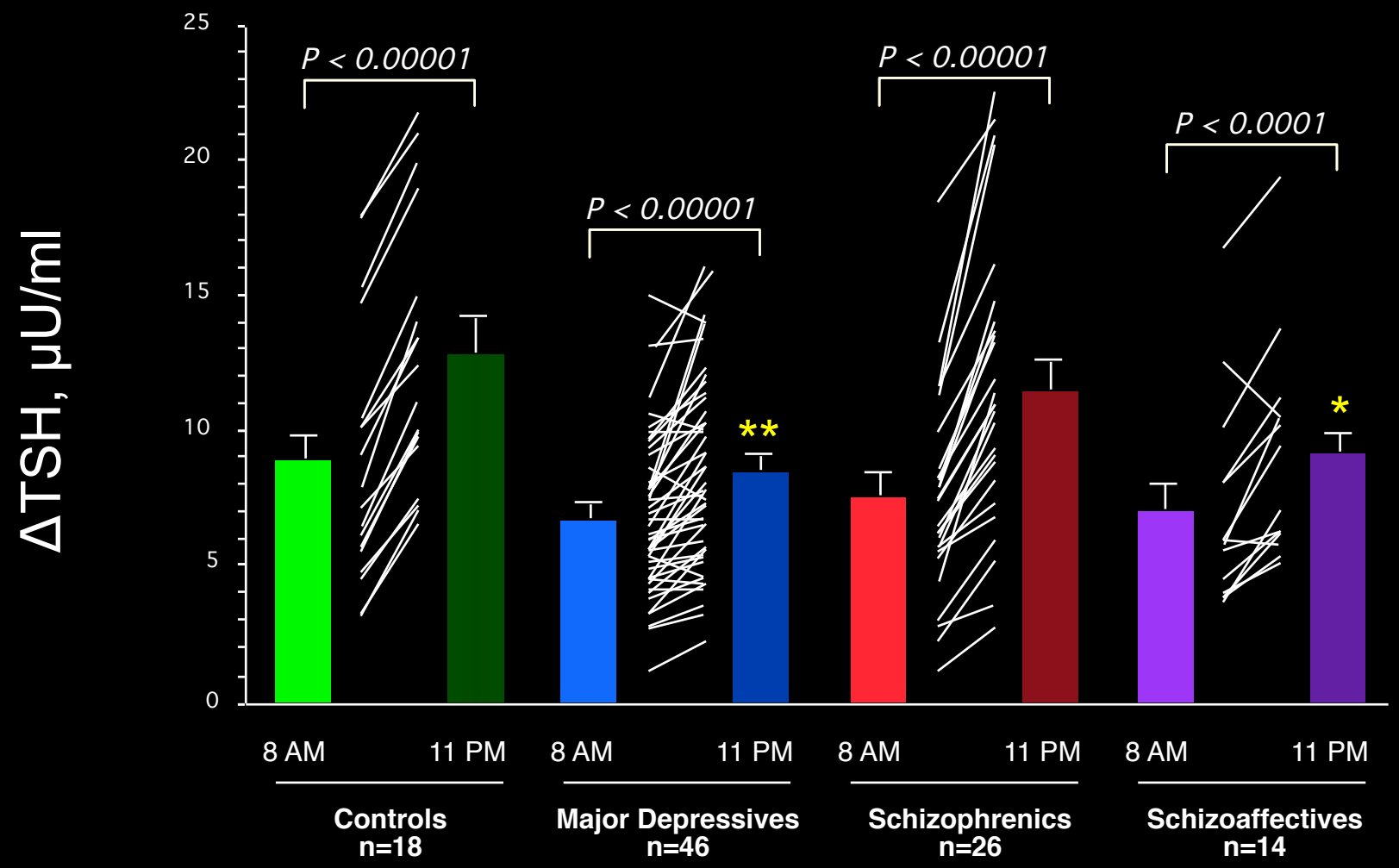
Duval et al. Arch Gen Psychiatry. 1990;40:443-448



- les valeurs du ΔTSH sont plus hautes à 23 h qu'à 8 h,

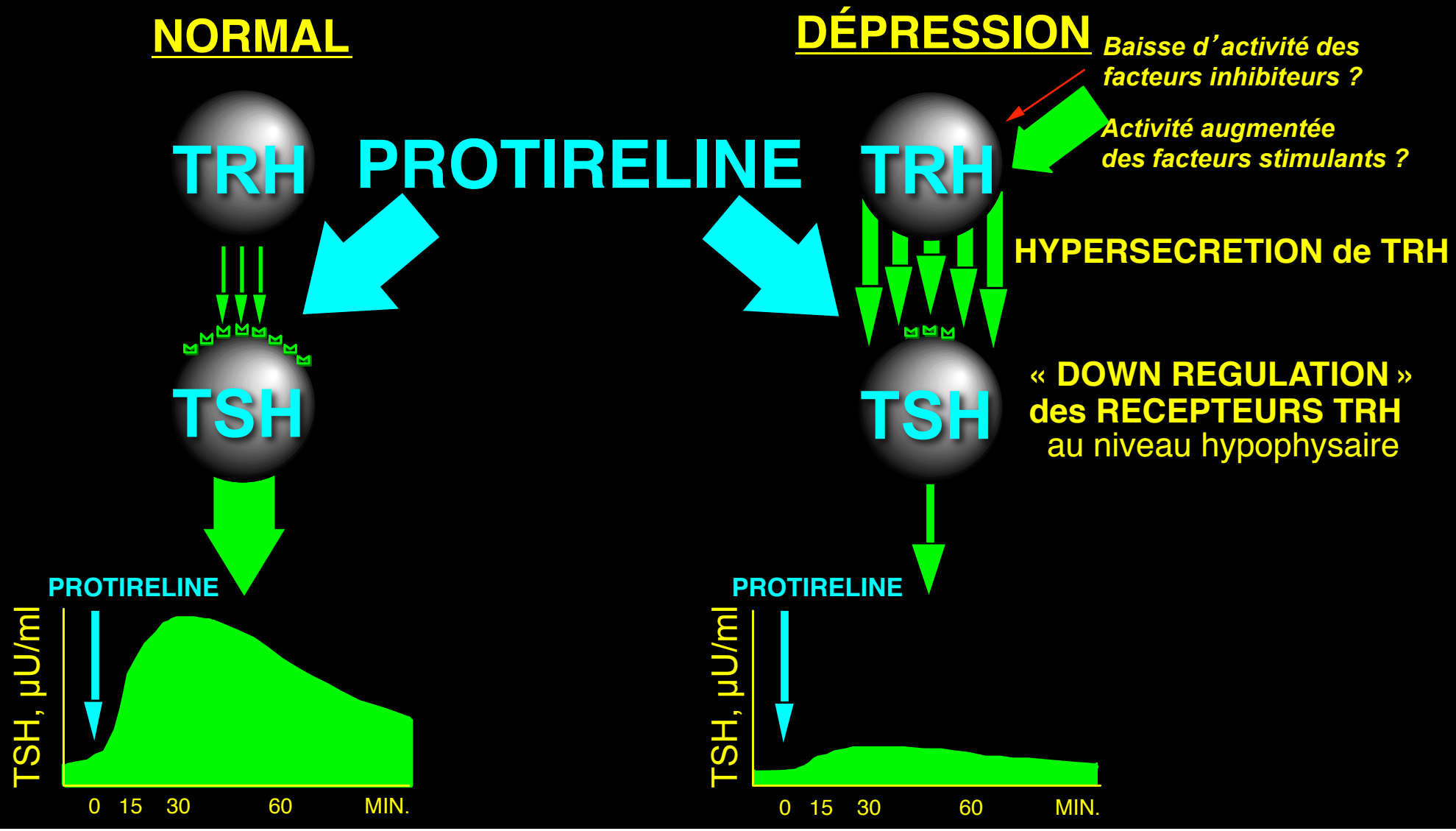
- à 23 heures, les valeurs du ΔTSH sont plus basses chez les déprimés majeurs que chez les témoins.

Réponses aux tests à la TRH à 8h et 23h



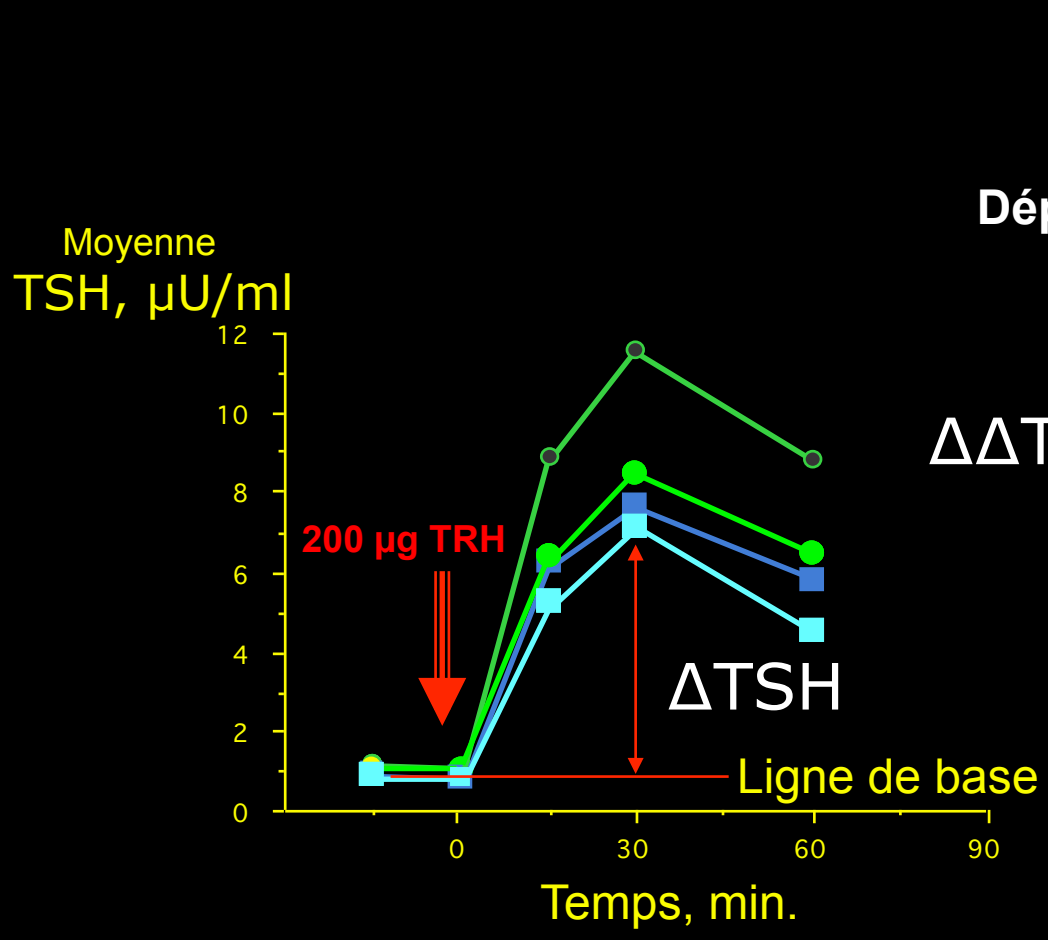
* p<0.05; ** p<0.01

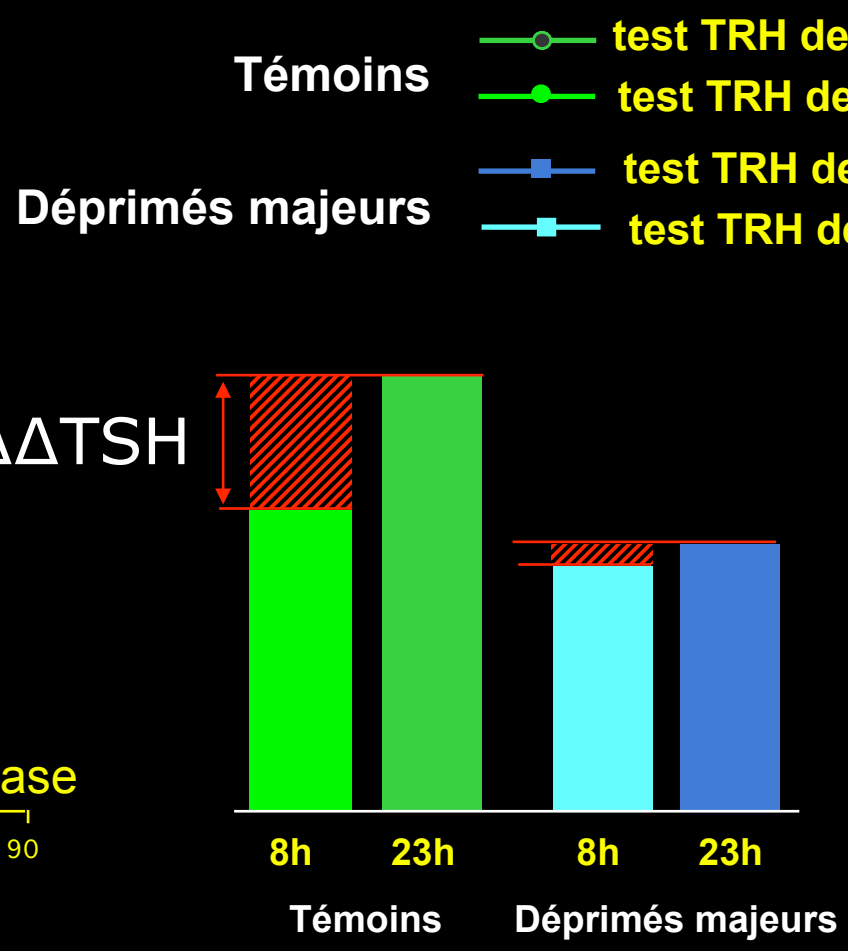
Hypothèse


NORMAL
DÉPRESSION
Baisse d'activité des facteurs inhibiteurs ?
Activité augmentée des facteurs stimulants ?
TRH
PROTIRELINE
TRH
HYPERSECRETION de TRH
TSH
TSH
« DOWN REGULATION » des RECEPTEURS TRH au niveau hypophysaire
PROTIRELINE
TSH, µU/ml
0 15 30 60 MIN.
PROTIRELINE
TSH, µU/ml
0 15 30 60 MIN.

ΔΔTSH = ΔTSH23h - ΔTSH8h

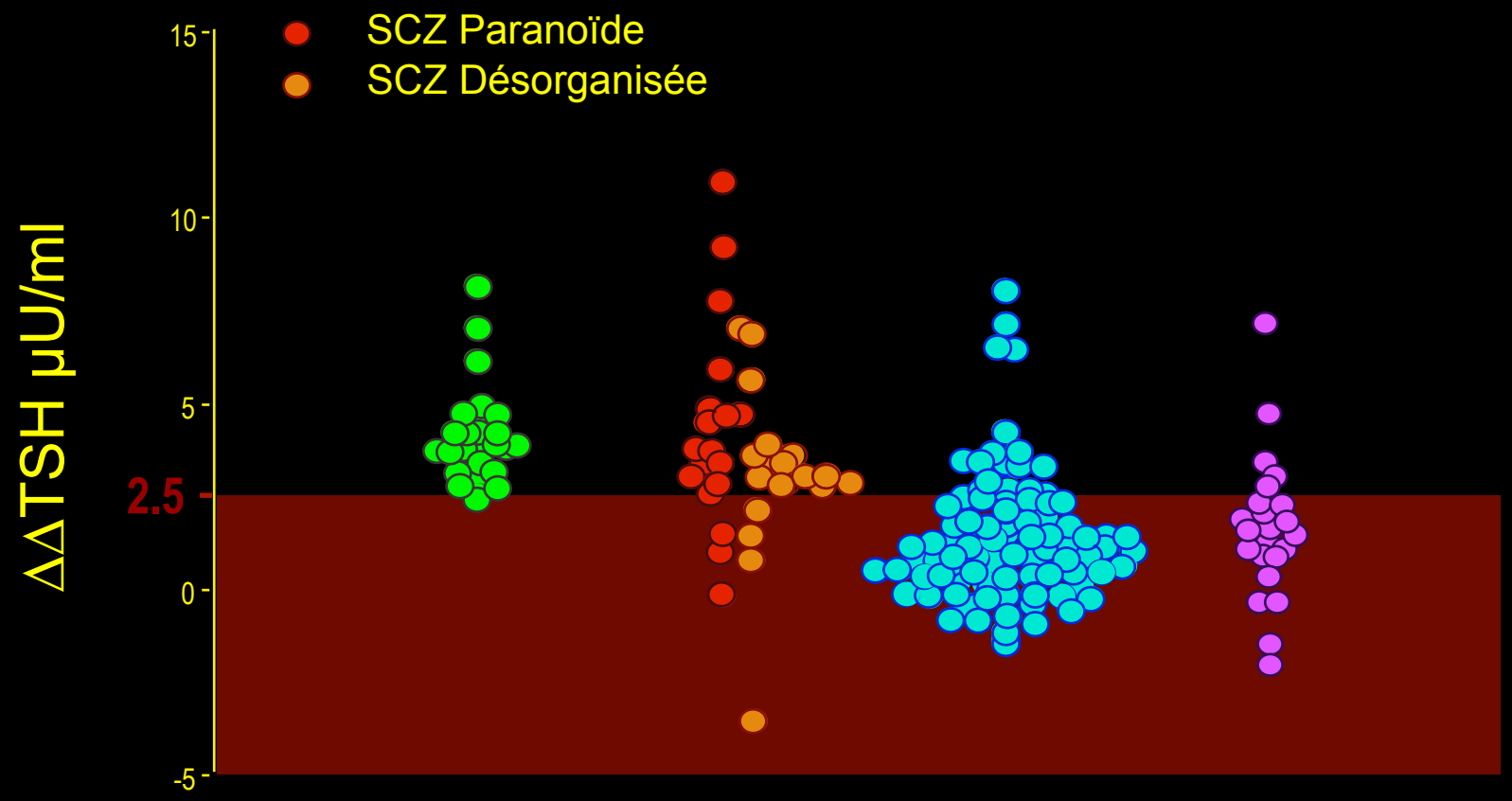
Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1990; 47:443-448.





Résultats du test TRH-ΔΔTSH

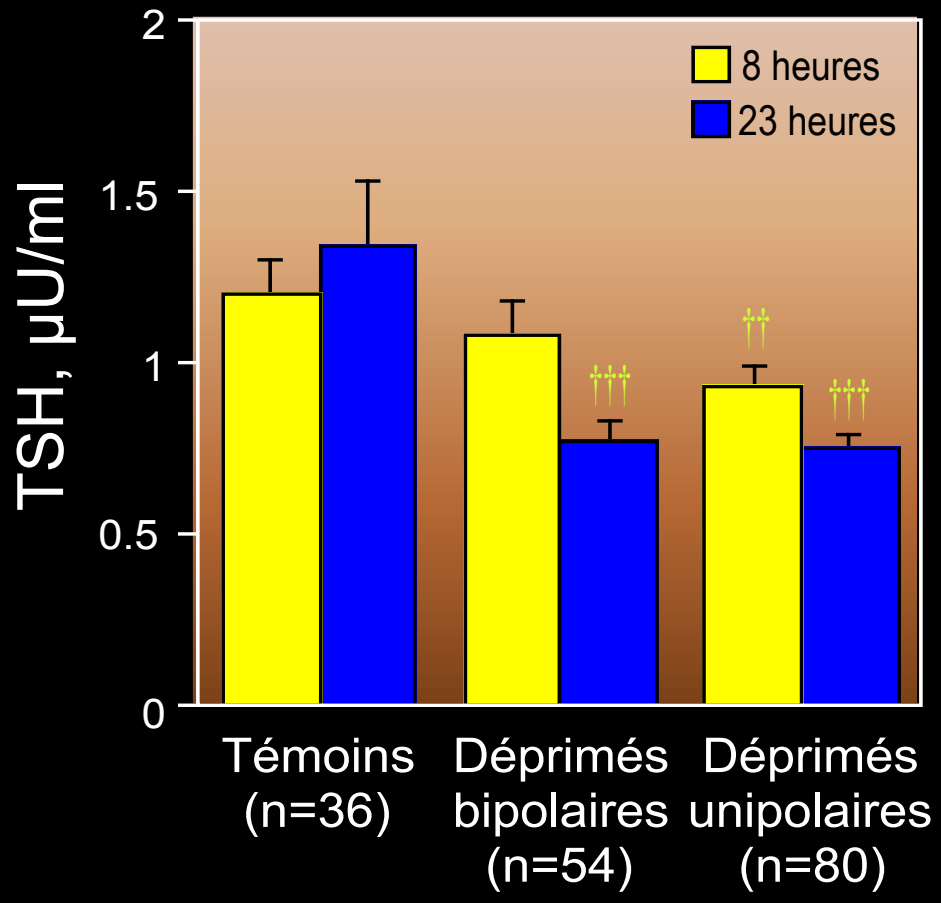
Duval et al., *New Prospects in Psychiatry* 1992, pp 192-205



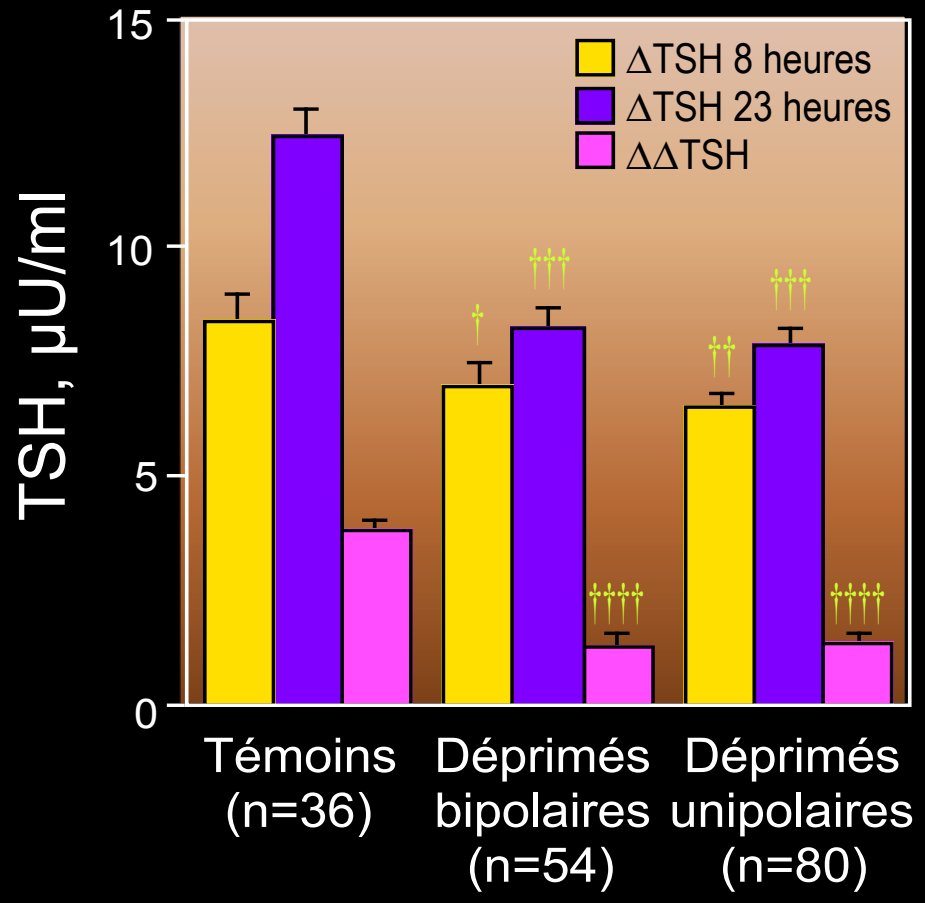
	CONTROLS	SCZs	MDEs	SADs
Tests bloqués (%)	1/27 (4%)	7/36 (19%)	73/93 (78%)	18/23 (78%)

Tests à la TRH-TSH (8 heures-23 heures)

VALEURS BASALES



TESTS À LA TRH

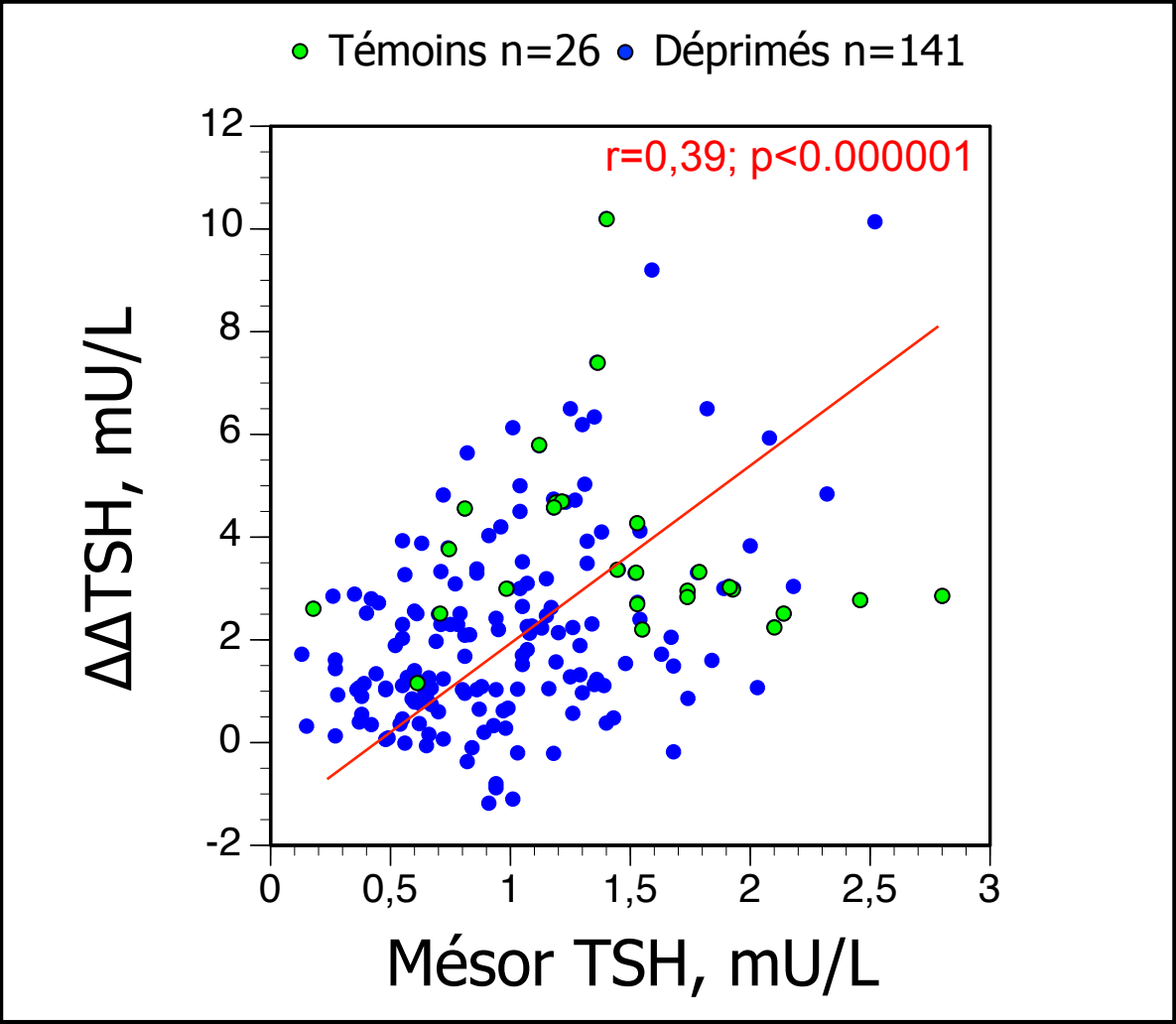


† $p < 0.05$; †† $p < 0.005$; ††† $p < 0.0005$; †††† $p < 0.00005$

Duval et al. (Unpublished)

ΔΔTSH et sécrétion circadienne de TSH

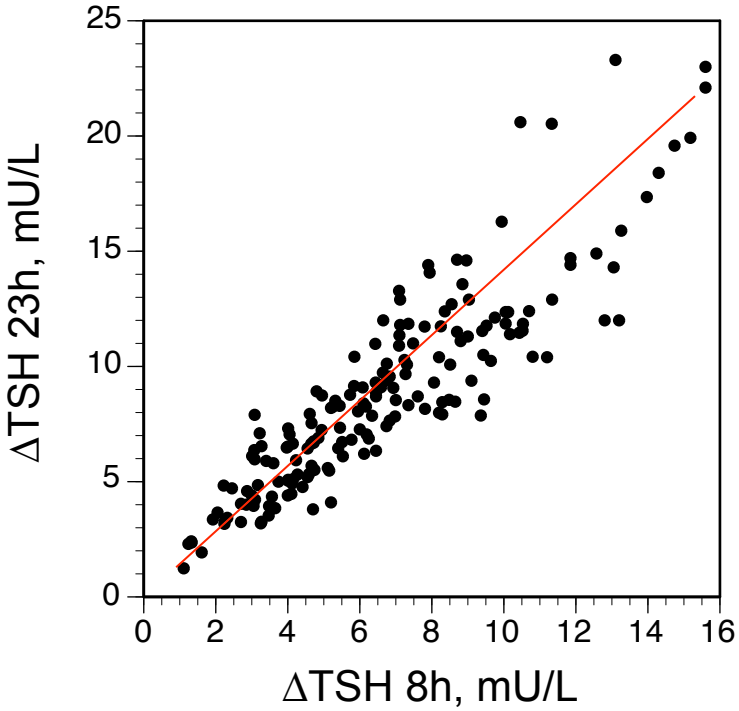
Mokrani, Duval et al., *APA New Research* 2006



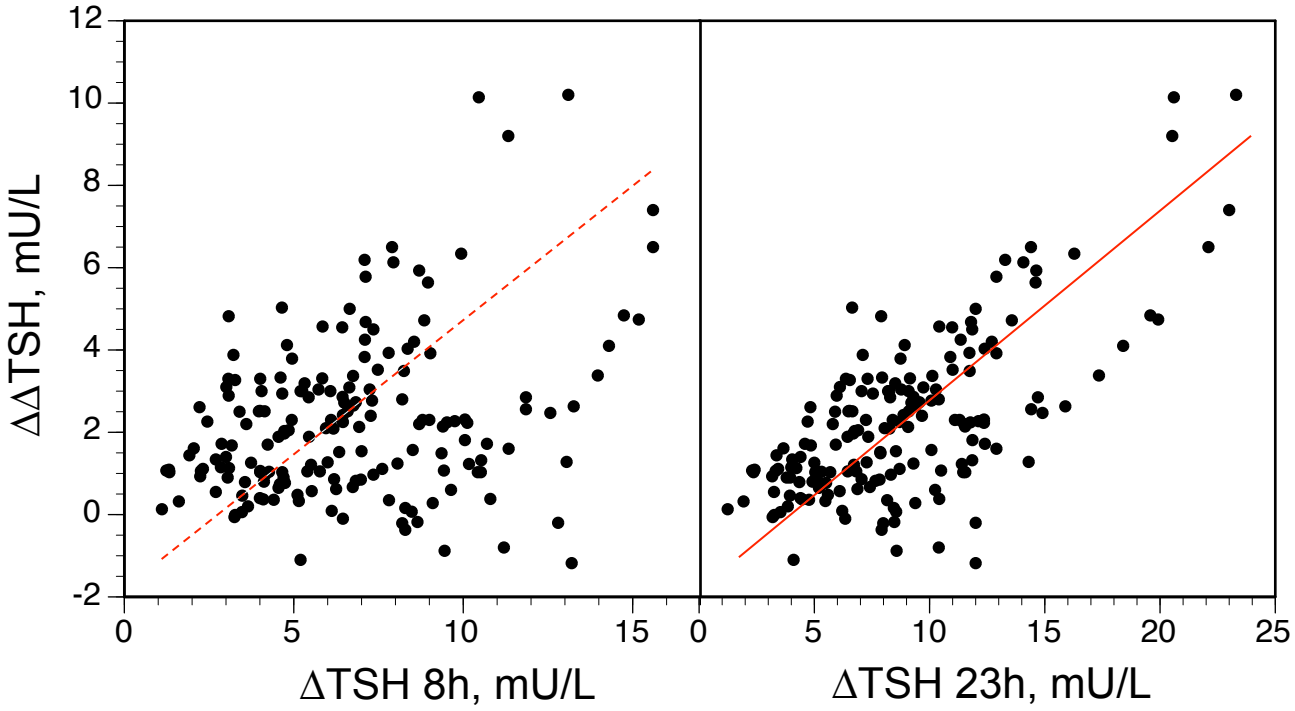
Tests TRH et chronesthésie des récepteurs

Mokrani, Duval et al., *APA New Research* 2006

⇒ Changement rythmique de la sensibilité des récepteurs à la TRH dans le nycthémère



r=0,90; n=175; p<0.000001

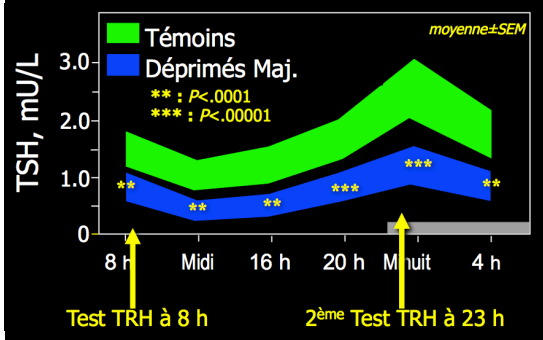


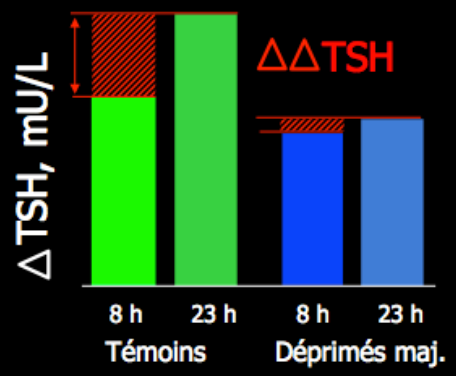
r=0,31; n=175; p<0.00003

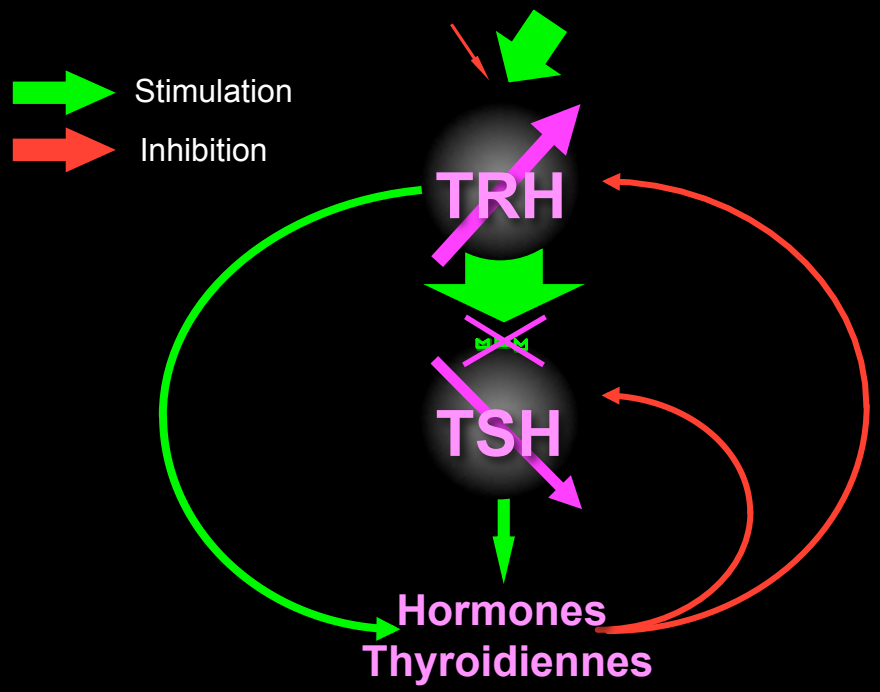
r=0,70; n=175; p<0.000001

Activité de l'axe thyroïdien chez des déprimés

Duval et al. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80





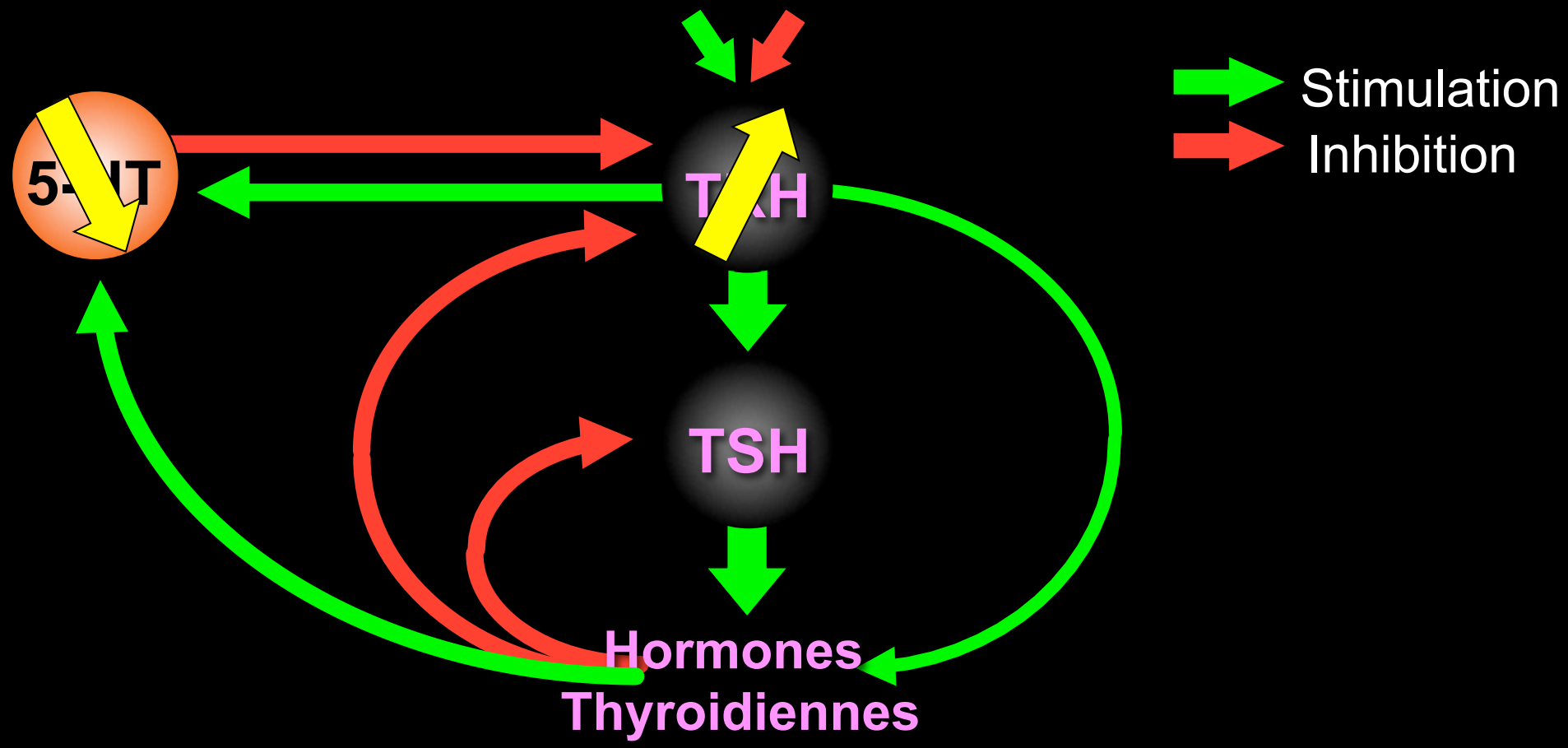


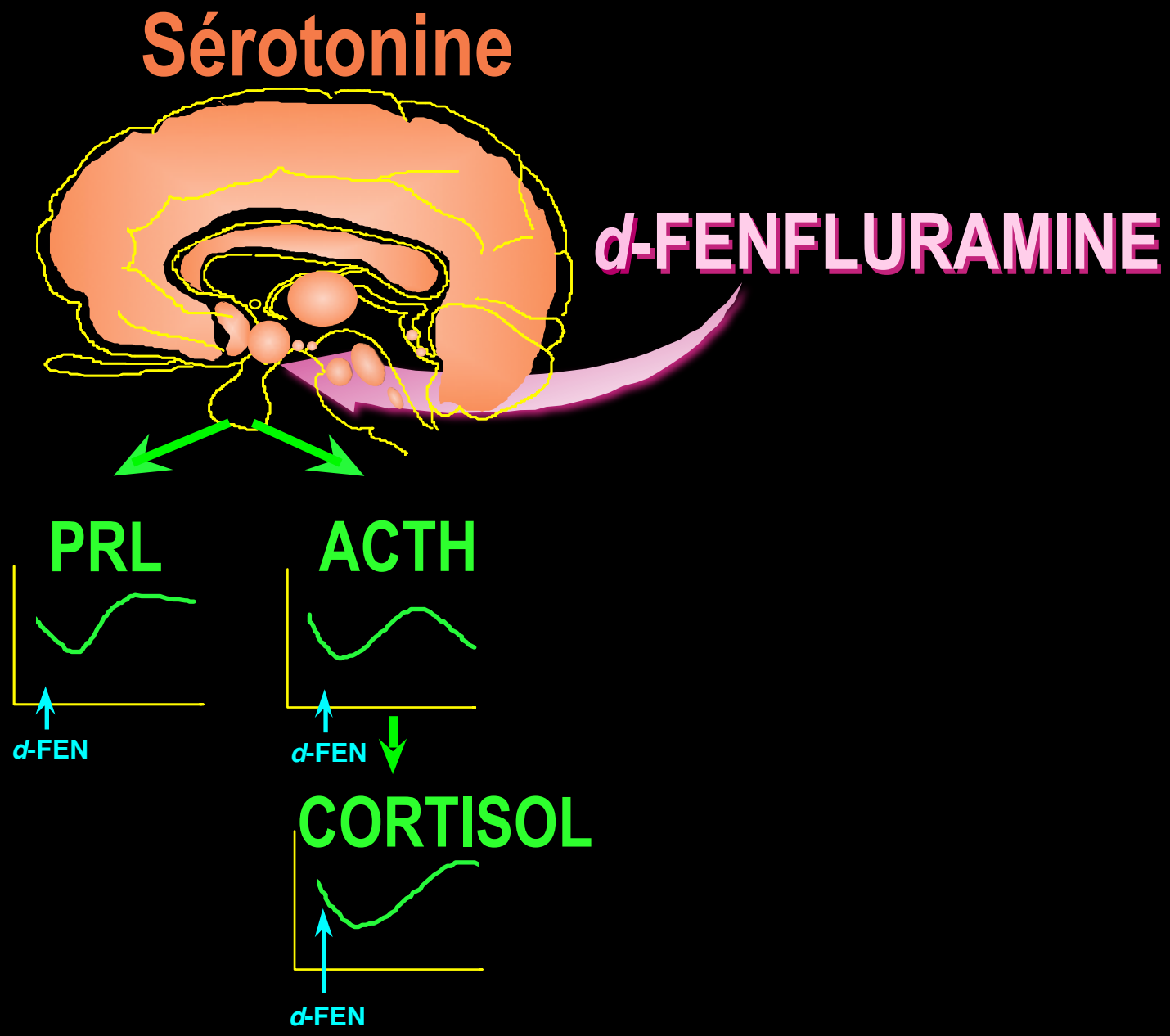
Le ΔΔ TSH prend en compte :

1. Une composante chronobiologique ⇔ déterminants de la sécrétion circadienne de TSH (corrélation positive avec mésor/amplitude)
2. Une composante chronesthésique ⇔ hyposensibilité des récepteurs TRH, plus nette le le soir (ΔΔTSH corrélé au ΔTSH_{23h})
   secondaire à accroissement de sécrétion de TRH
3. Une composante dynamique ⇔
   Capacités de resynthèse de TSH dans la journée (suivant la 1ère stimulation par la TRH à 8h)
4. Une composante « autorégulatrice » ⇔
   Feedback négatif des hormones thyroïdiennes

Interactions entre axe thyroïdien & sérotonine

TRH, thyrotropin-releasing hormone; *TSH*, thyrotropine; *5-HT,* Sérotonine

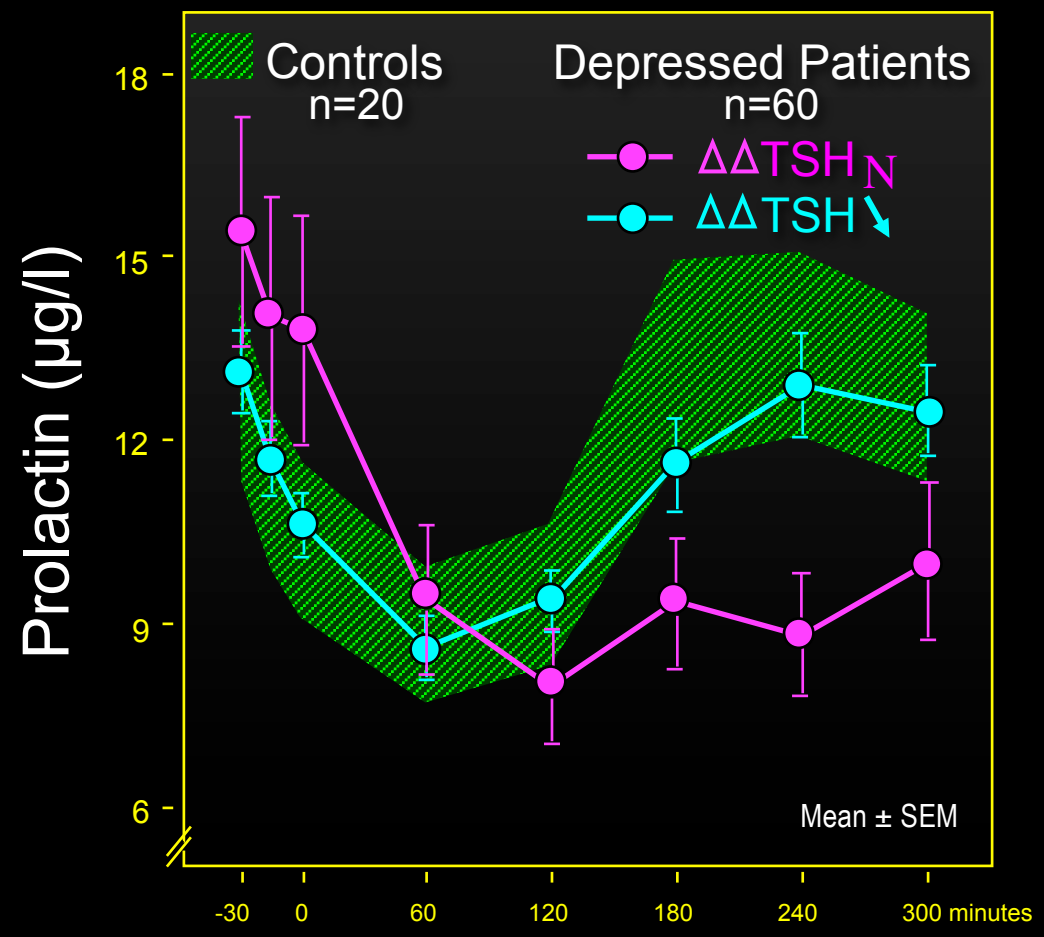


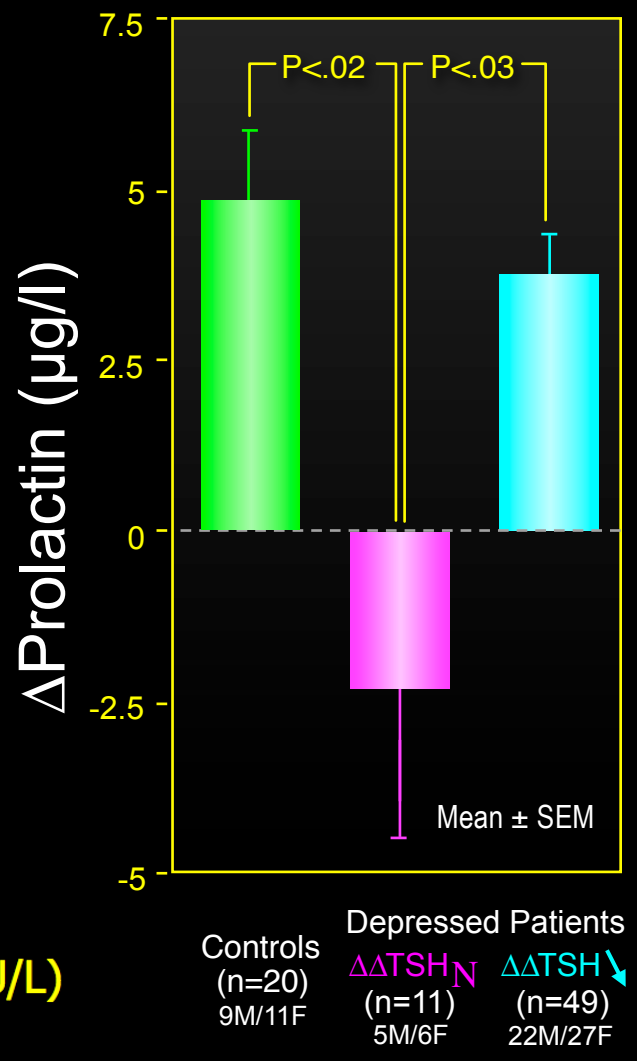


PRL: prolactin; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

Réponse de Prolactine à la d-fenfluramine en fonction de l'activité de l'axe thyroïdien

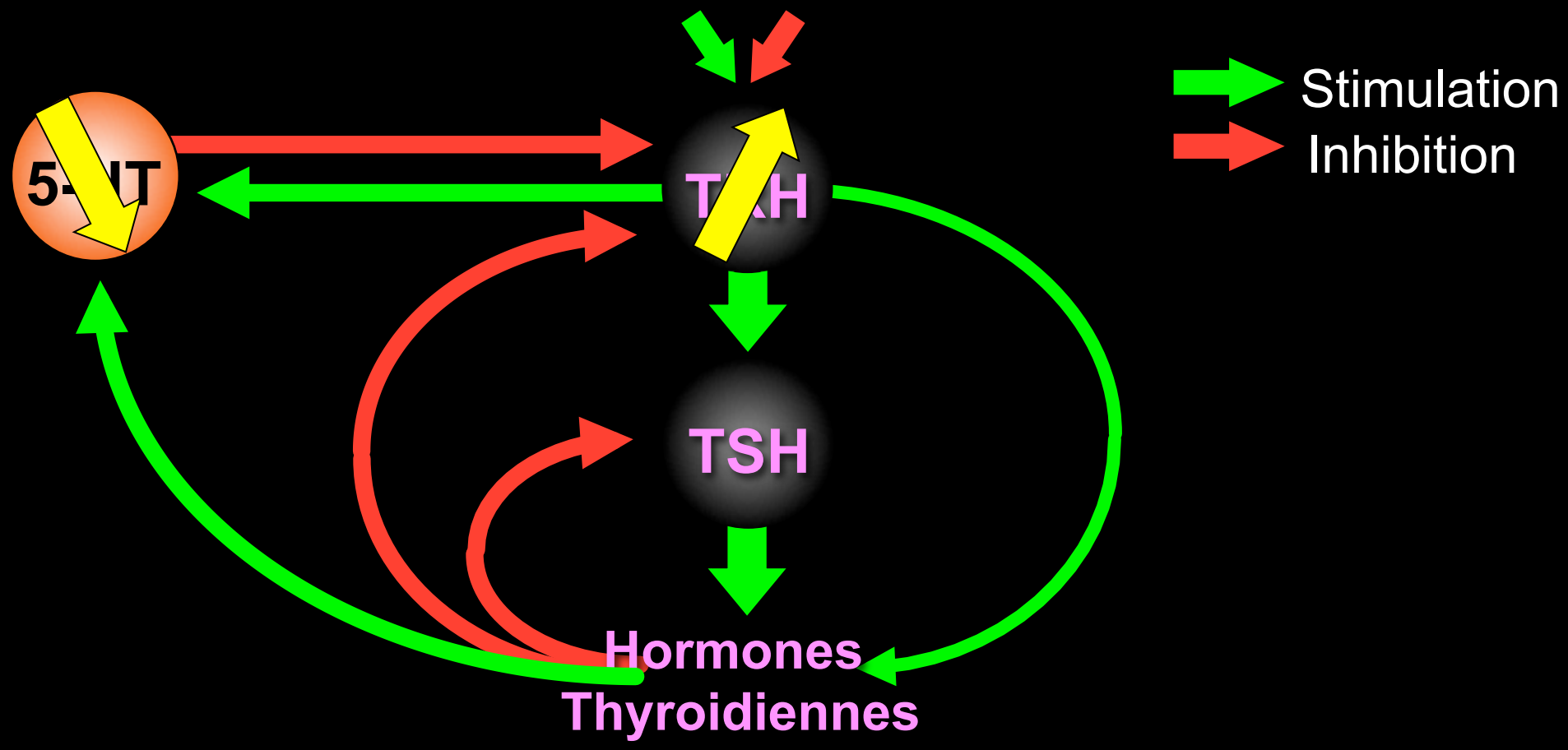
Duval et al. *Psychoneuroendocrinology.* 1999;24:695-712





ΔΔTSH N indicates NORMAL ΔΔTSH values (i.e. > 2.5 mU/L)
(i.e. normal Hypothalamic Pituitary Thyroid axis activity)

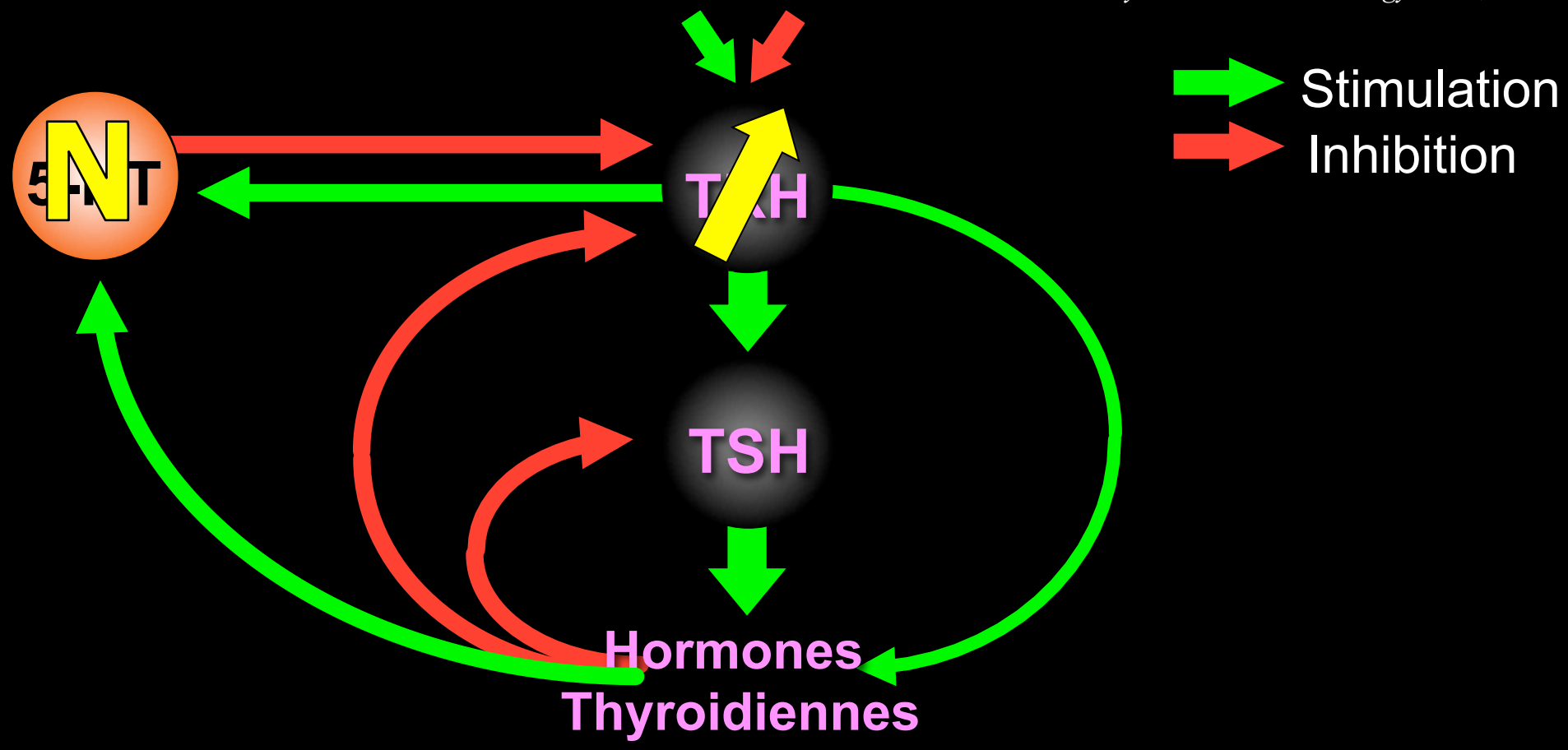
Interactions entre 5-HT & axe thyroïdien



TRH, thyrotropin-releasing hormone; *TSH*, thyrotropine; *5-HT,* Sérotonine

TRH ⇔ Mécanisme compensatoire

Duval et al. Psychoneuroendocrinology. 1999;24:695-712



TRH, thyrotropin-releasing hormone; *TSH*, thyrotropine; *5-HT,* Sérotonine

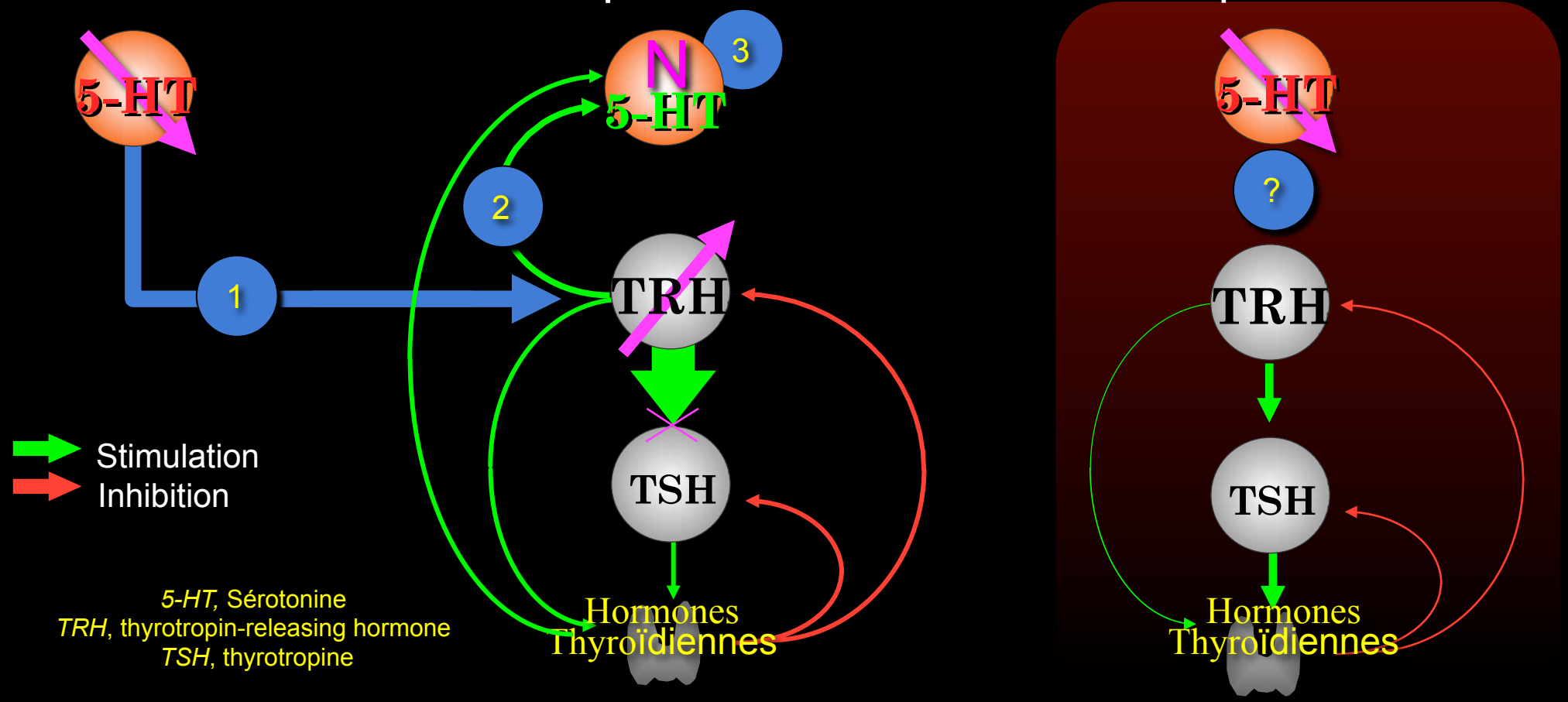
TRH et Homéostasie

"Mécanisme compensatoire" ➡ Normalisation de 5-HT

Duval et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:417-425

1. Mécanisme compensatoire opérant

2. Echec du mécanisme compensatoire



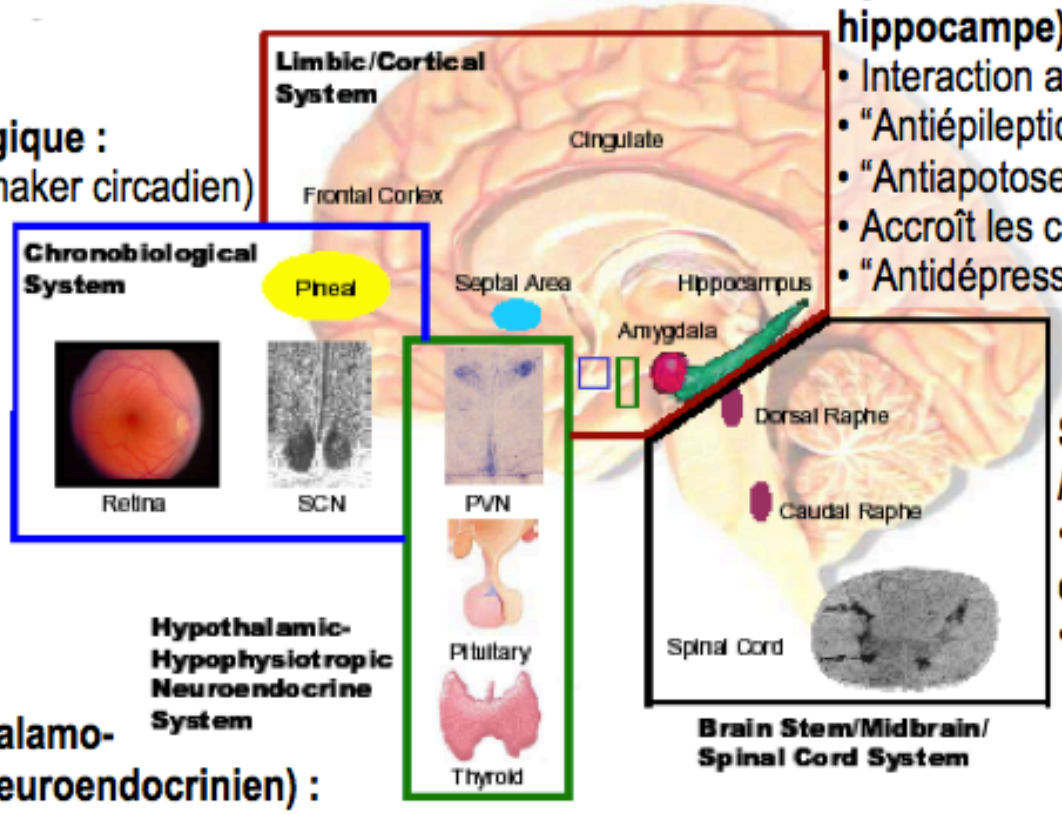
5-HT, Sérotonine
TRH, thyrotropin-releasing hormone
TSH, thyrotropine

TRH et homéostasie

Système chronobiologique :
- R_{TRH} sur NSC (pacemaker circadien)

=>Avance de phase

Système limbique (amygdale-hippocampe)/cortical :
- Interaction avec NT (NA, 5-HT, DA, Ach...)
- "Antiépileptique" (TRH stimulé par kindling/crise)
- "Antiapotose" (protection contre atrophie neuronale)
- Accroît les capacités mnésiques et d'apprentissage
- "Antidépresseur" (TRH exogène)



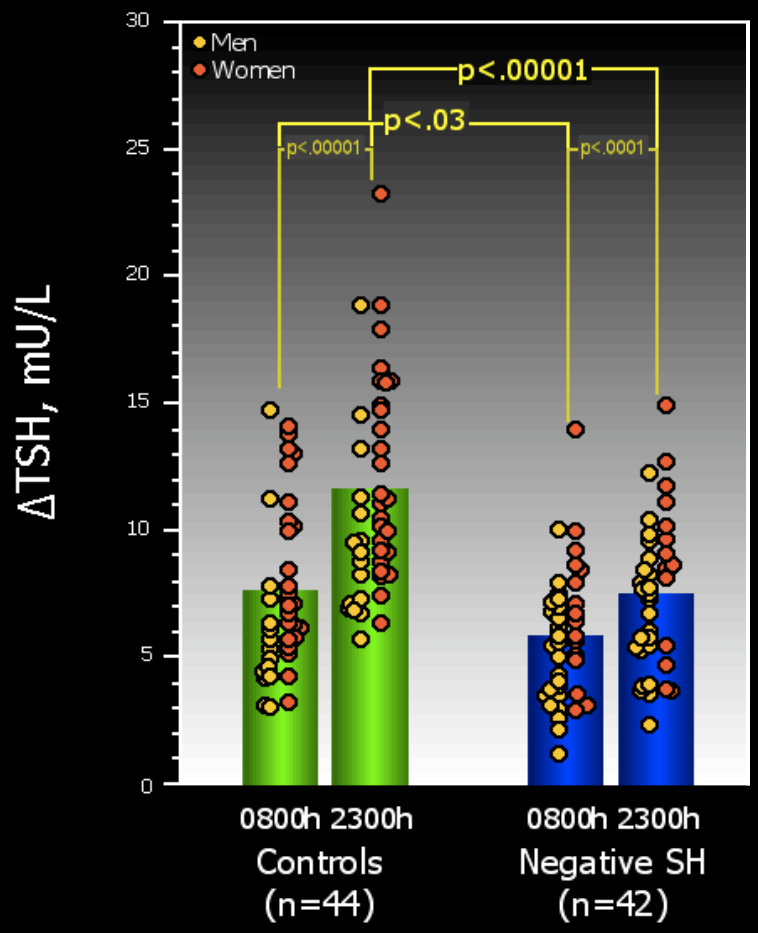
Système tronc cérébral /mésencéphale/moelle épinière :
- Implication dans la motricité et dans le contrôle de la douleur
- Régulation de fonctions végétatives

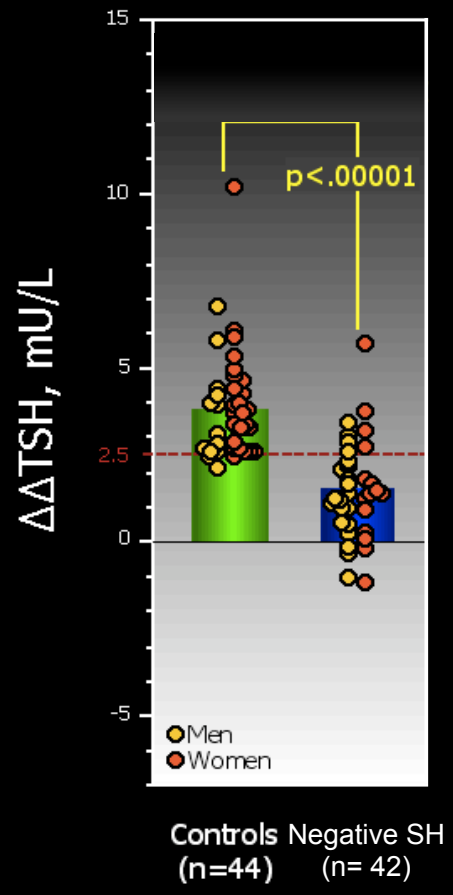
Système hypothalamo-hypophysaire (neuroendocrinien) :
- Régulation du métabolisme
- Régulation de l'axe thyroïdien *(Test TRH, ΔΔTSH)* et lactotrope

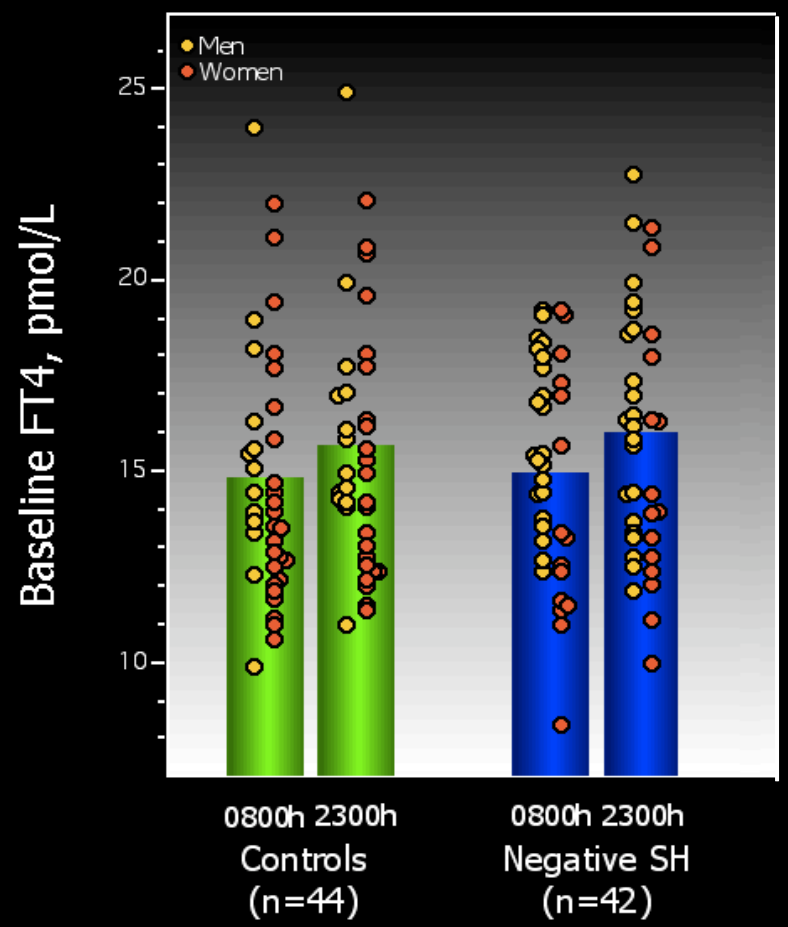
Gary et al J Pharmacol Exp Ther 2003; 305:410-416

Activité de l'axe thyroïdien (HPT) chez des déprimés sans comportement suicidaire

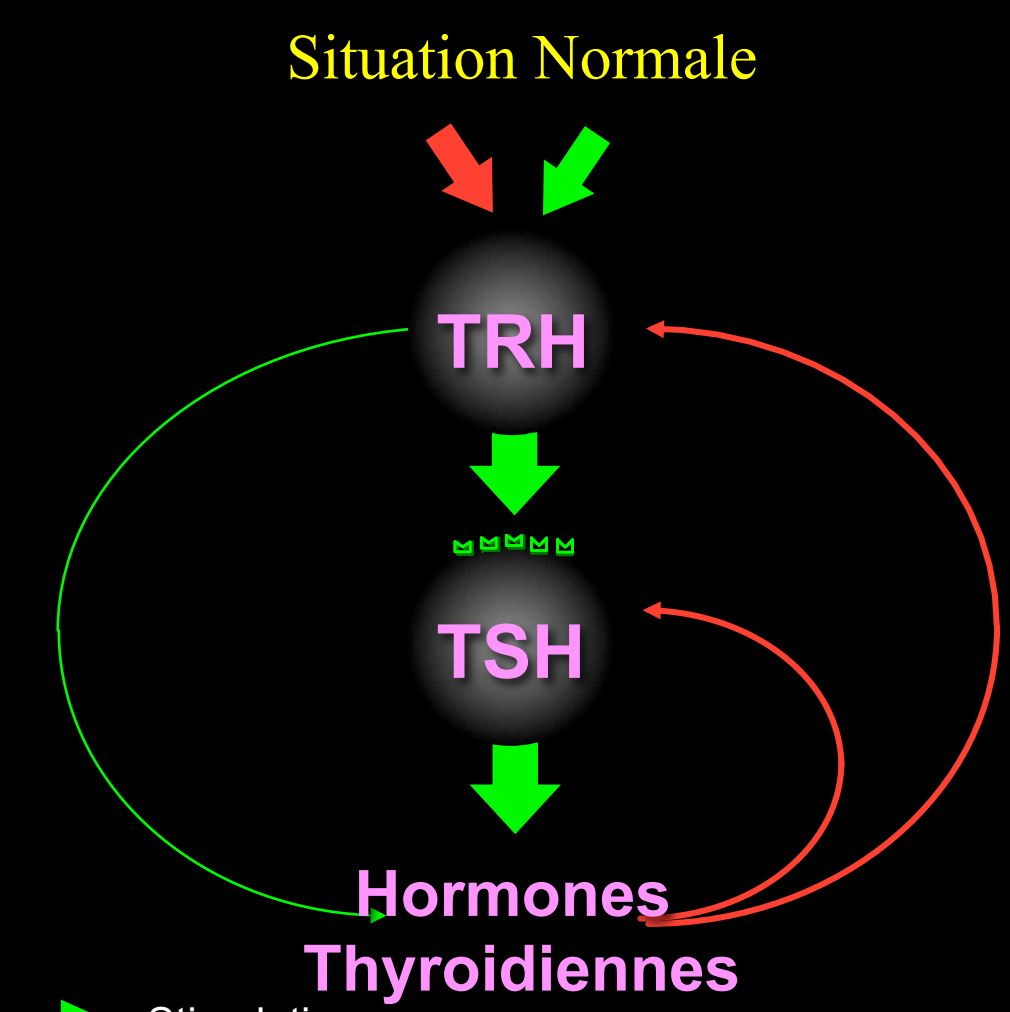
Duval et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35:1045-1054

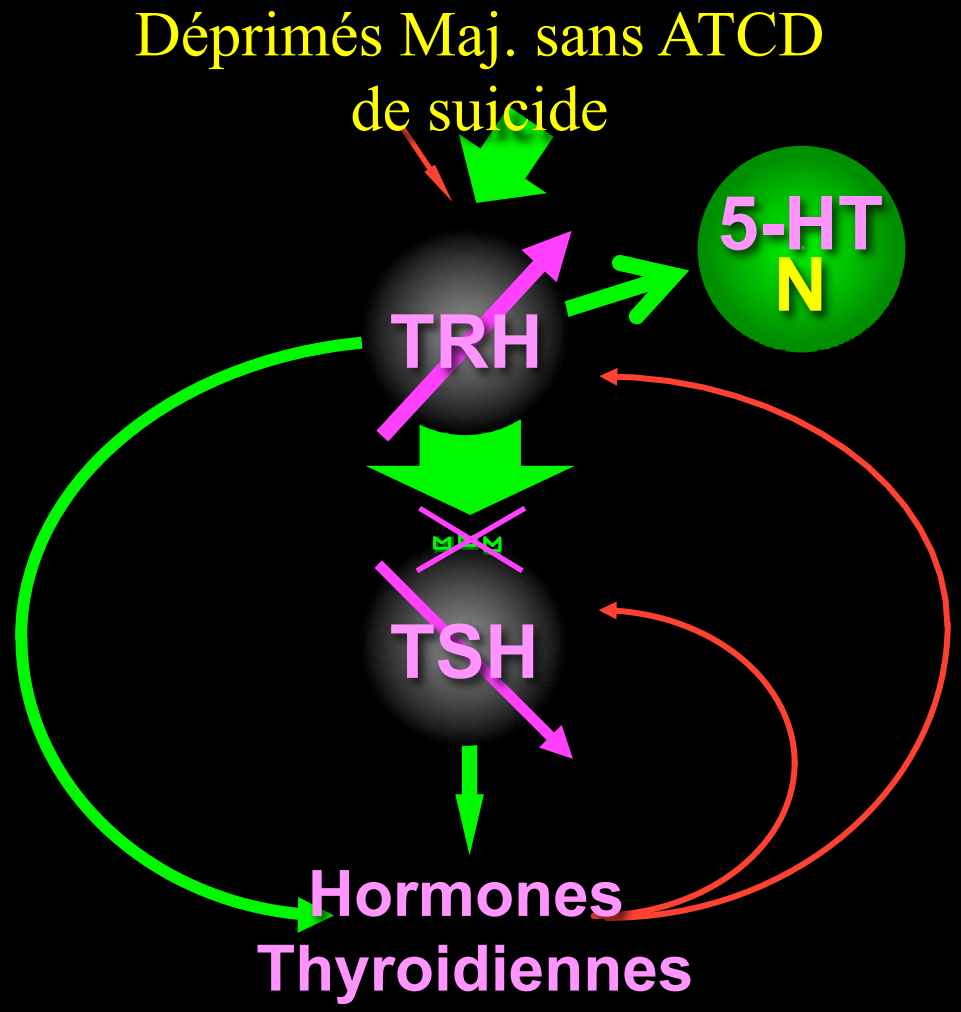






Activité de l'axe thyroïdien chez des déprimés sans histoire de comportement suicidaire





Stimulation

Inhibition

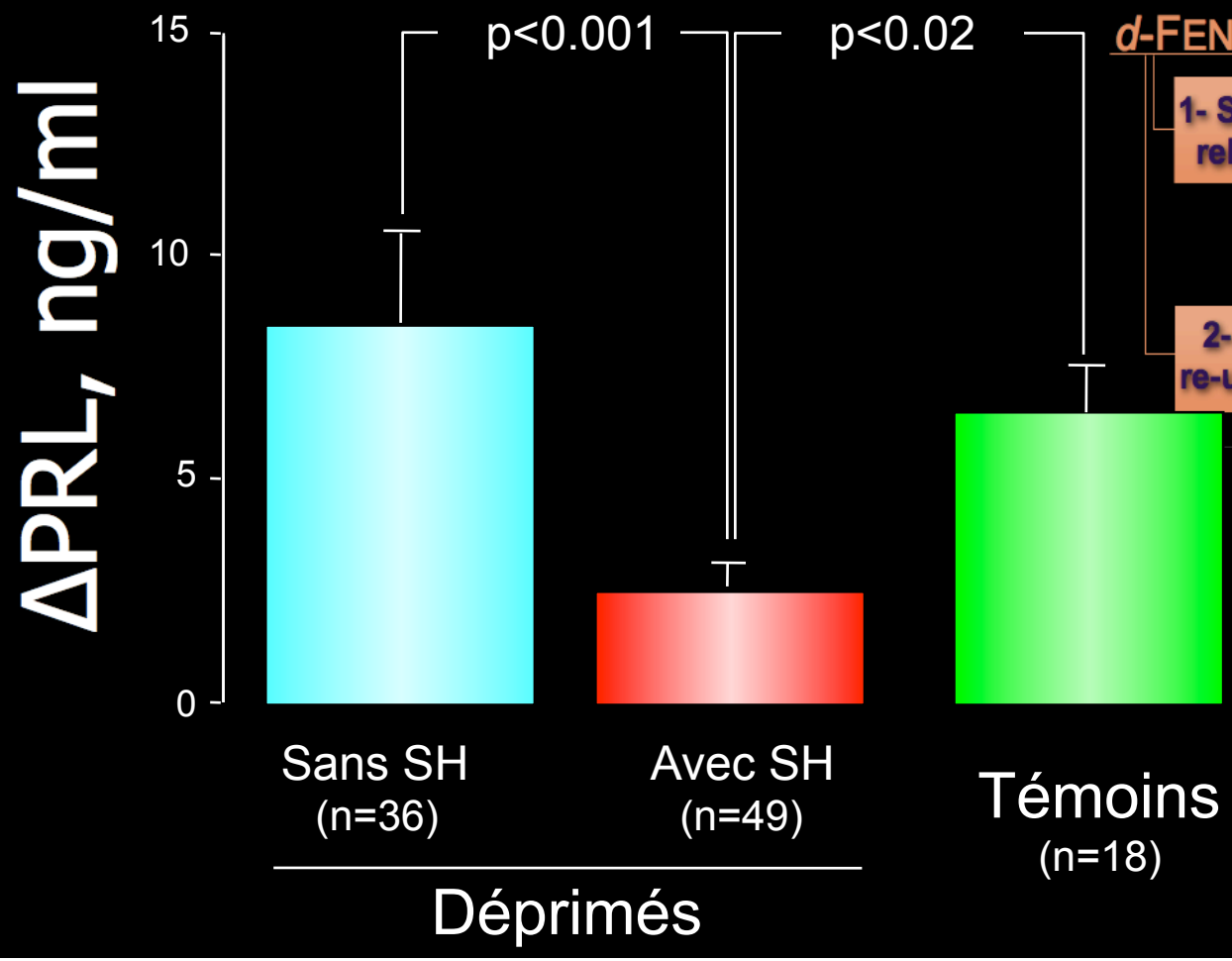
Down regulation/hyposensibilité des récepteurs TRH, secondaire à une hypersécrétion de TRH.

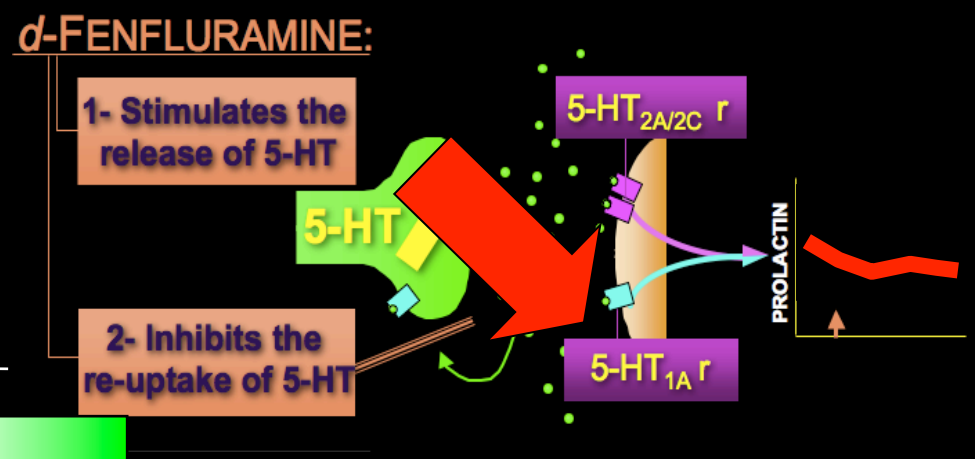
Sérotonine et comportement suicidaire

Test *d*-Fenfluramine

Corrêa, Duval, Mokrani et al. *Psychiatry Res 2000;93:189-199*

Comparaison entre témoins et patients déprimés avec/sans histoire de suicide (SH)





- "Marqueur de trait" de vulnérabilité suicidaire

Réponses de PRL comparables entre patients ayant fait une tentative de suicide récente vs. passée

Psychoneuroendocrinology (2010) 35, 1045–1054

available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen

Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients

Fabrice Duval*, Marie-Claude Mokrani, Felix Gonzalez Lopera, Thanh Son Diep, Hassen Rabia, Saïd Fattah

Centre Hospitalier, Rouffach, France

Received 9 November 2009; received in revised form 12 January 2010; accepted 12 January 2010

KEYWORDS
Depression;
Suicide;
Thyrotropin-releasing hormone (TRH) test;
Thyrotropin (TSH);
Thyroid hormones

Summary The aim of this study was to investigate the relationship between suicidal behavior and hypothalamic–pituitary thyroid (HPT) axis activity in depressed patients. The serum levels of thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4), and free triiodothyronine (FT3) were evaluated before and after 0800 and 2300 h thyrotropin-releasing hormone (TRH) challenges, on the same day, in 95 medication-free DSM-IV euthyroid major depressed inpatients and 44 healthy hospitalized controls. Compared to controls: (1) patients with a positive suicide history (PSH; $n = 53$) showed lower basal FT4 (at 0800 h: $p < 0.005$; at 2300 h: $p < 0.03$), but normal FT3 levels, while patients with a negative suicide history (NSH; $n = 42$) showed normal FT4 and FT3 levels; (2) TSH responses to TRH (ΔTSH) were blunted in NSHs (at 0800 h: $p < 0.03$; at 2300 h: $p < 0.00001$), but not in PSHs; (3) both NSHs and PSHs showed lower ΔΔTSH values (differences between 2300 h-ΔTSH and 0800 h-ΔTSH) ($p < 0.000001$ and $p < 0.003$, respectively). Compared to NSHs, basal FT4 levels were reduced in PSHs (at 0800 h: $p < 0.002$; at 2300 h: $p < 0.006$). HPT parameters were not significantly different between recent suicide attempters ($n = 32$) and past suicide attempters ($n = 21$). However, compared to controls, recent suicide attempters showed lower 2300 h-ΔTSH ($p < 0.04$) and ΔΔTSH ($p < 0.002$) values, and lower basal FT4 values (at 0800 h: $p < 0.006$; at 2300 h: $p < 0.02$). Our results, obtained in a large sample of depressed inpatients, indicate that various degrees of HPT axis dysregulation are associated with the history of suicide.
© 2010 Published by Elsevier Ltd.

Axe thyroïdien et comportement suicidaire

Duval et al., *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

Témoins sains
(n=50)

- 19H/31F
- Age: 40 ±8 ans
- Hospitalisés/synchro

Deprimés Maj.
avec ATCD suicid.
(n=122)

- 40H/83F
- Age: 39 ±15 ans
- HDRS: 27±2
- Hospitalisés/synchro
- Sevrés ≥ 1 semaine

Le suicide a été défini comme une intention consciente — bien qu'ambivalente — de mettre fin à sa vie par des moyens que le patient pensait capables de conduire à la mort (Asberg et al., 1976)

DSM-5 “Conditions for further studies”

« Affections proposées pour des études supplémentaires »

Trouble Conduite Suicidaire (TCS)

SBD : Suicidal Behavior Disorder

A. Le sujet a fait une tentative de suicide (TS) au cours de ces derniers 24 mois

(…) Différent : d’automutilation; d’idées de suicide sans passage à l’acte
Ne survenant pas pendant une phase confusionnelle,
Sans objectif religieux ou politique.

Spécificateurs :

- Actuel : la dernière TS est < 1 an
- En rémission précoce : 1 an < dernière TS < 2 ans

Axe thyroïdien et conduite suicidaire (TCS)

Duval et al., *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

Témoins sains (n=50)

- 19H/31F
- Age: 40 ±8 ans
- Hospitalisés/synchro

Deprimés Maj. avec ATCD suicid. (n=122)

- 40H/82F
- Age: 39 ±15 ans
- HDRS: 27±2
- Hospitalisés/synchro

TCS-Actuel *(SBDs-CUR)* (n=71)

- 25H/46F
- Age: 38±11 ans
- HDRS: 28±4
- Letalité RS: 3.0±1.2

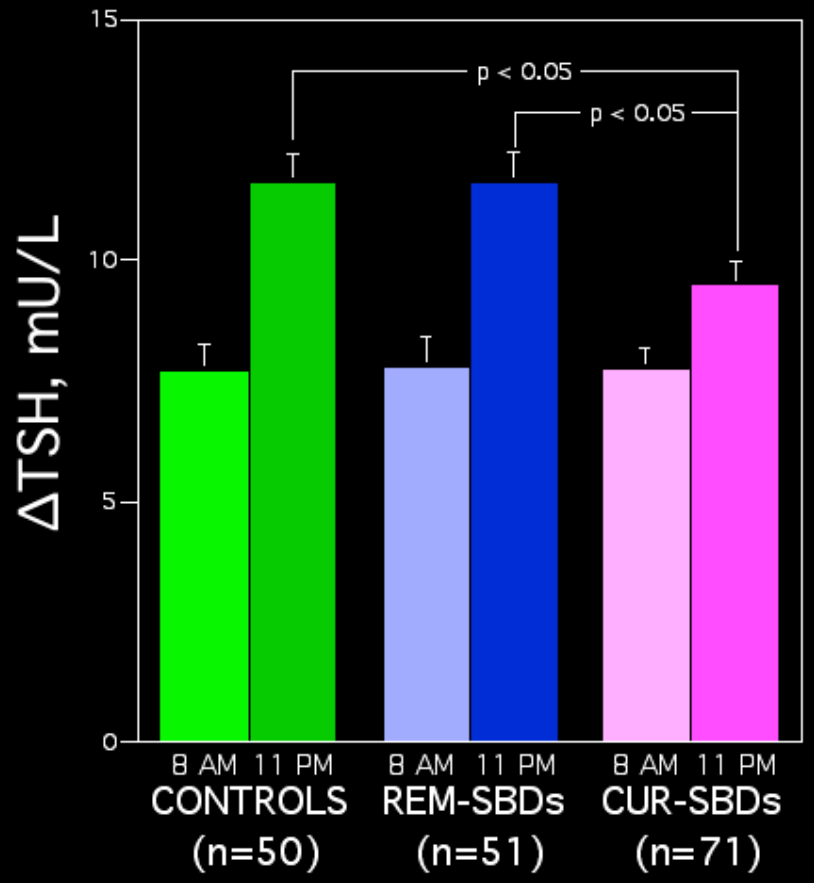
TCS-En Rémission *(SBDs-REM)* (n=51)

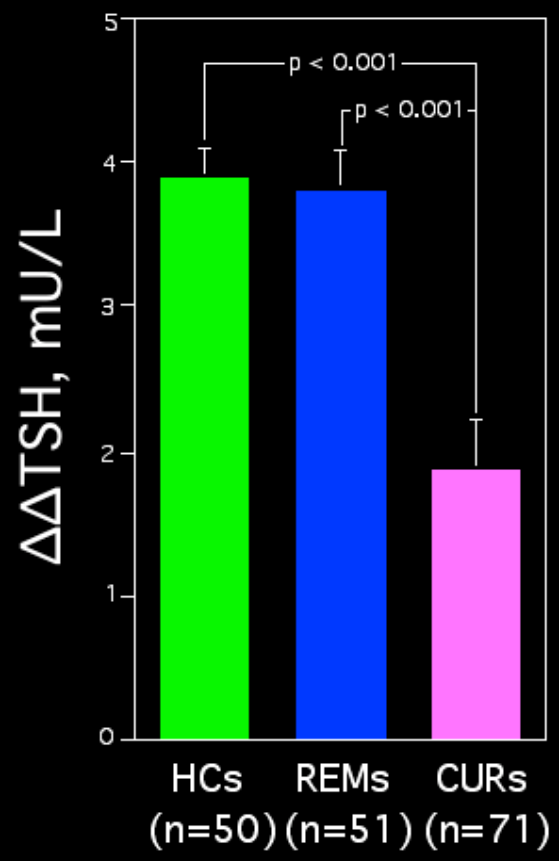
- 15H/36F
- Age: 41±12 ans
- HDRS: 27±3
- Létalité RS: 3.1±1.4

Réponses de TSH à la TRH dans le TCS

TCS: Trouble conduite suicidaire { REM: en rémission / CUR: actuel

SBD : Suicidal Behavior Disorder





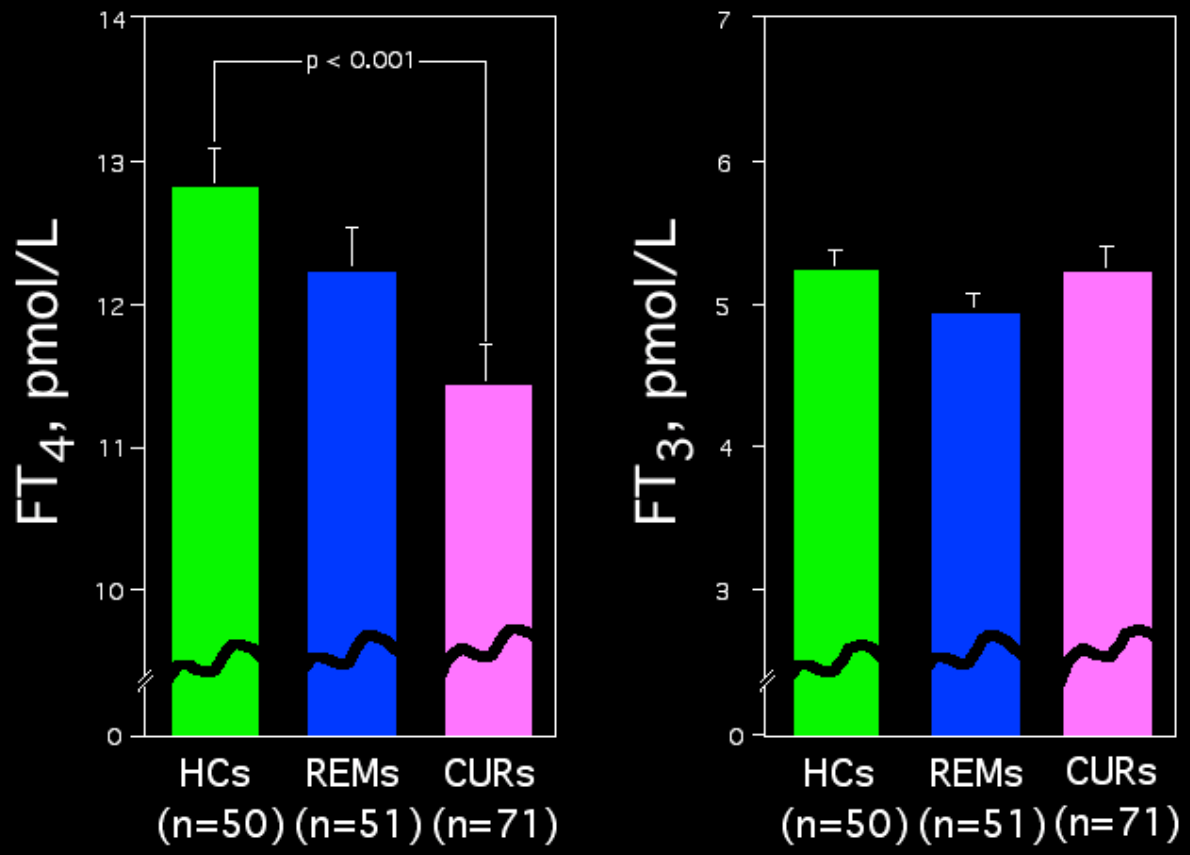
Values are mean±SEM.
Comparisons by *U*-test
with Bonferroni's adjustment
for 3 pairwise comparisons

Duval et al. *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

Hormones thyroïdiennes dans le TCS

TCS: Trouble conduite suicidaire { REM: en rémission / CUR: actuel

SBD : Suicidal Behavior Disorder



FT4: Free thyroxine
FT3: Free triiodothyronine

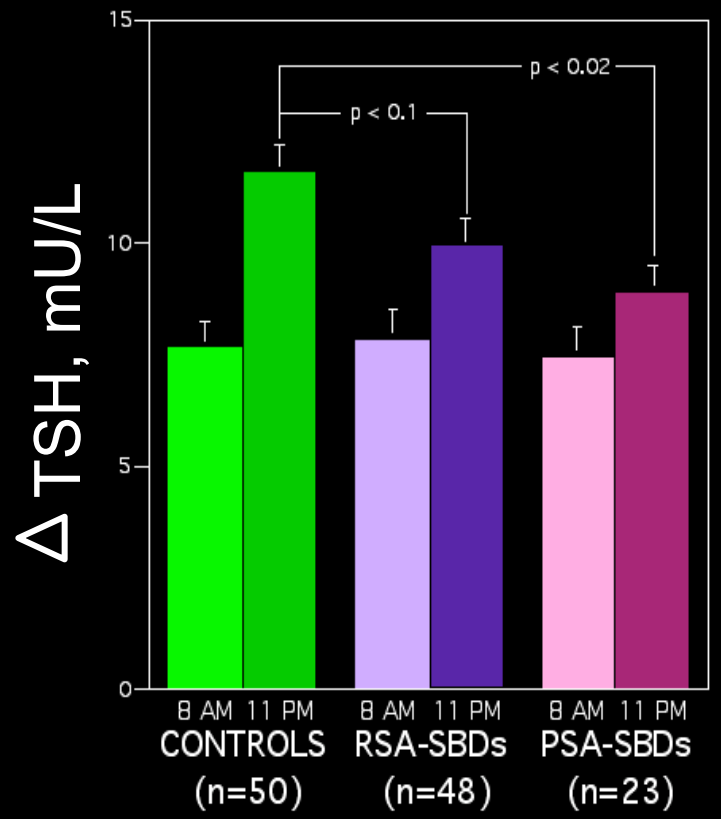
Values are mean±SEM.
Comparisons by *U*-test
with Bonferroni's adjustment
for 3 pairwise comparisons

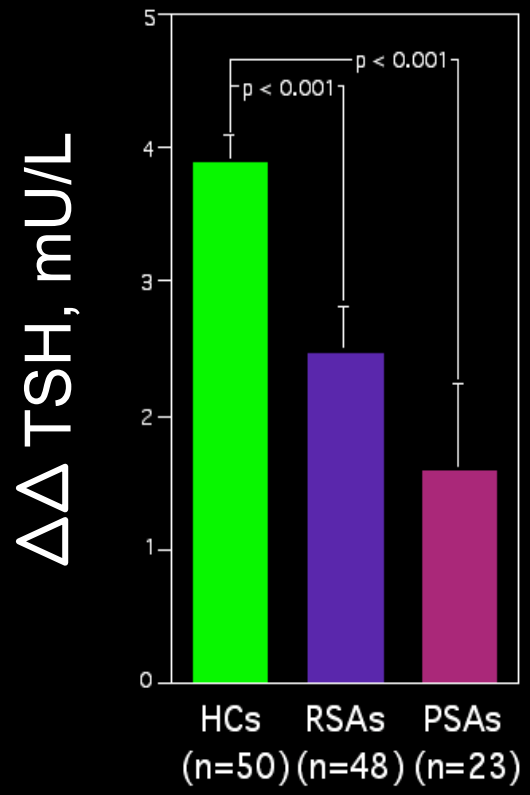
Duval et al. *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

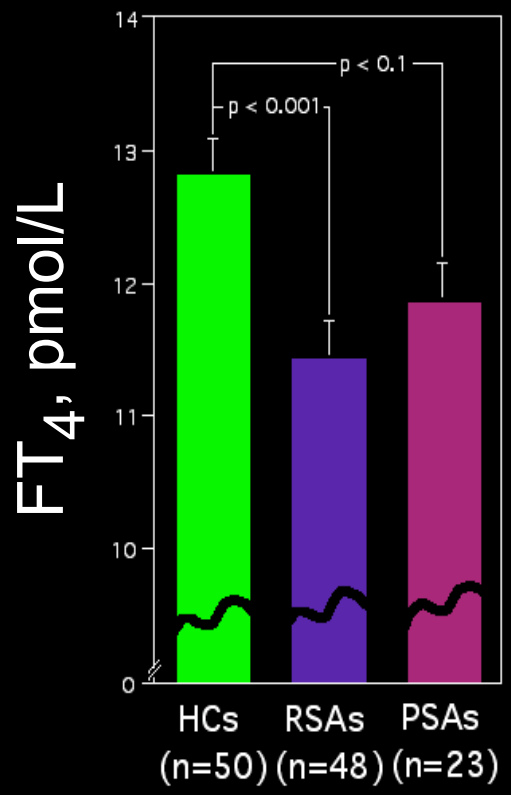
Activité HPT chez les patients TCS-*Actuel* en fonction de l'ancienneté de la TS

SBD-CUR:
Suicidal Behavior Disorder-Current

{ RSAs: Recent Suicid. At. (<1 month)
PSAs: Past Suicid. At. (1m< SA<1yr)





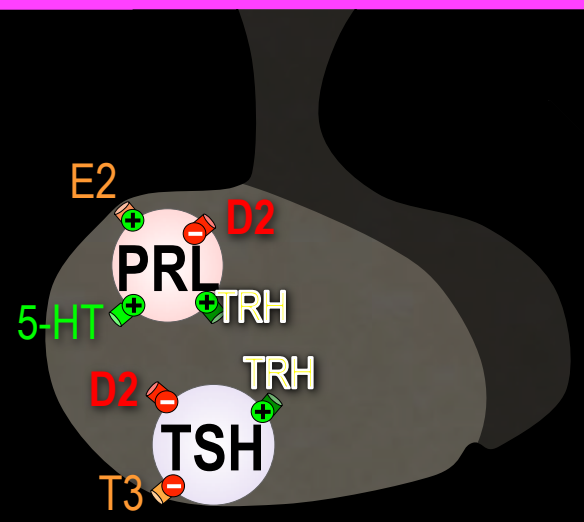


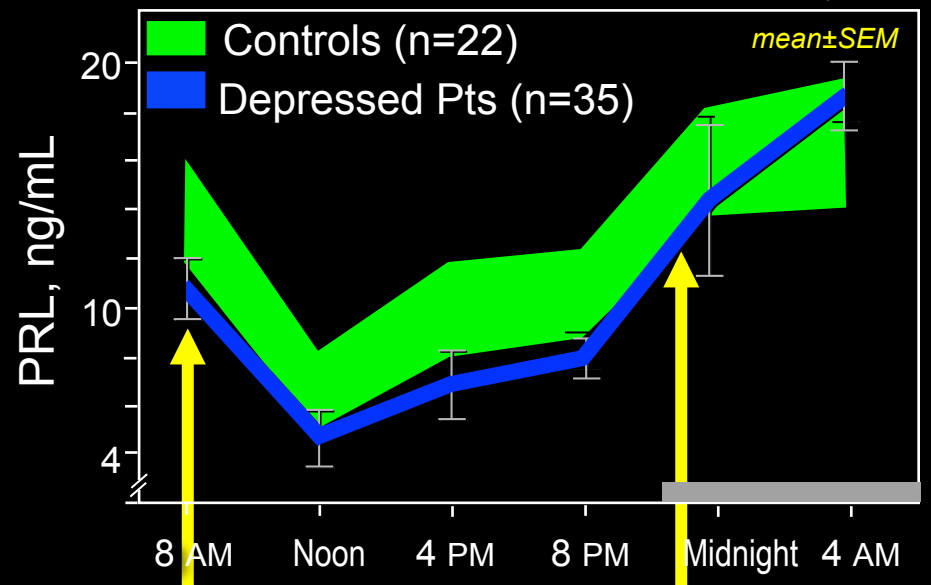
Values are mean±SEM. Comparisons by *U*-test with Bonferroni's adjustment for 3 pairwise comparisons

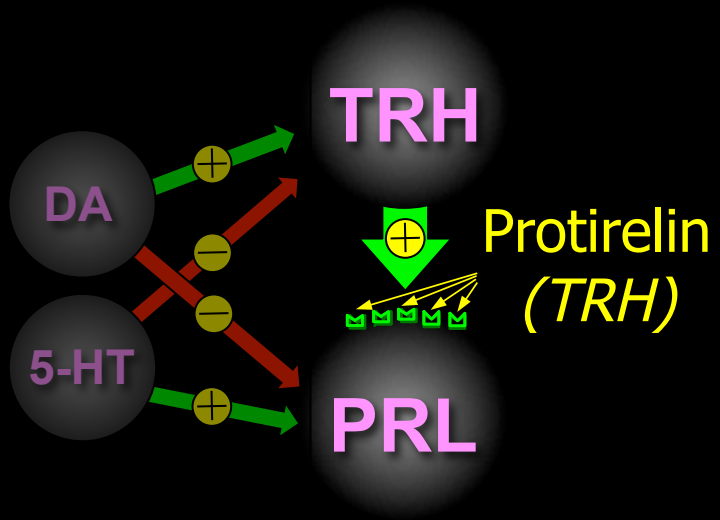
Duval et al. *WPA* 2014

Réponses de Prolactine à la TRH

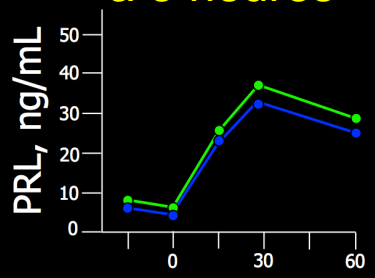
Duval et al. *Eur Psychiatry* 1991;6:79-88



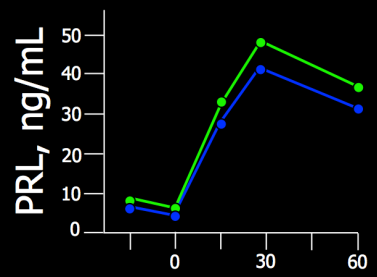




1er test TRH
200 µg IV
à 8 heures



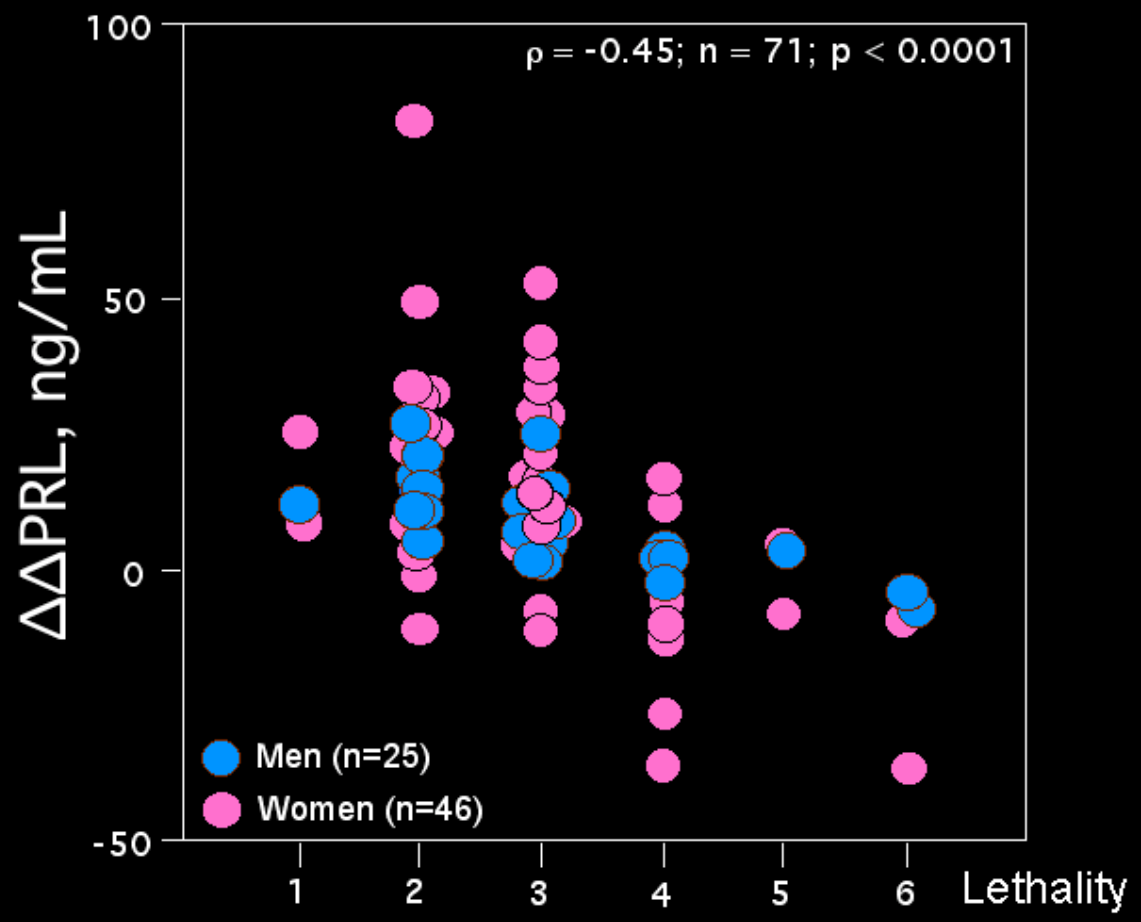
2ème test TRH
200 µg IV
à 23 heures



ΔΔ Prolactine chez les patients TCS-*Actuel*

ΔΔPRL = 11PM-ΔPRL – 8 AM-ΔPRL

TCS : Trouble comportement suicidaire
Actuel : dernière TS < 1 an

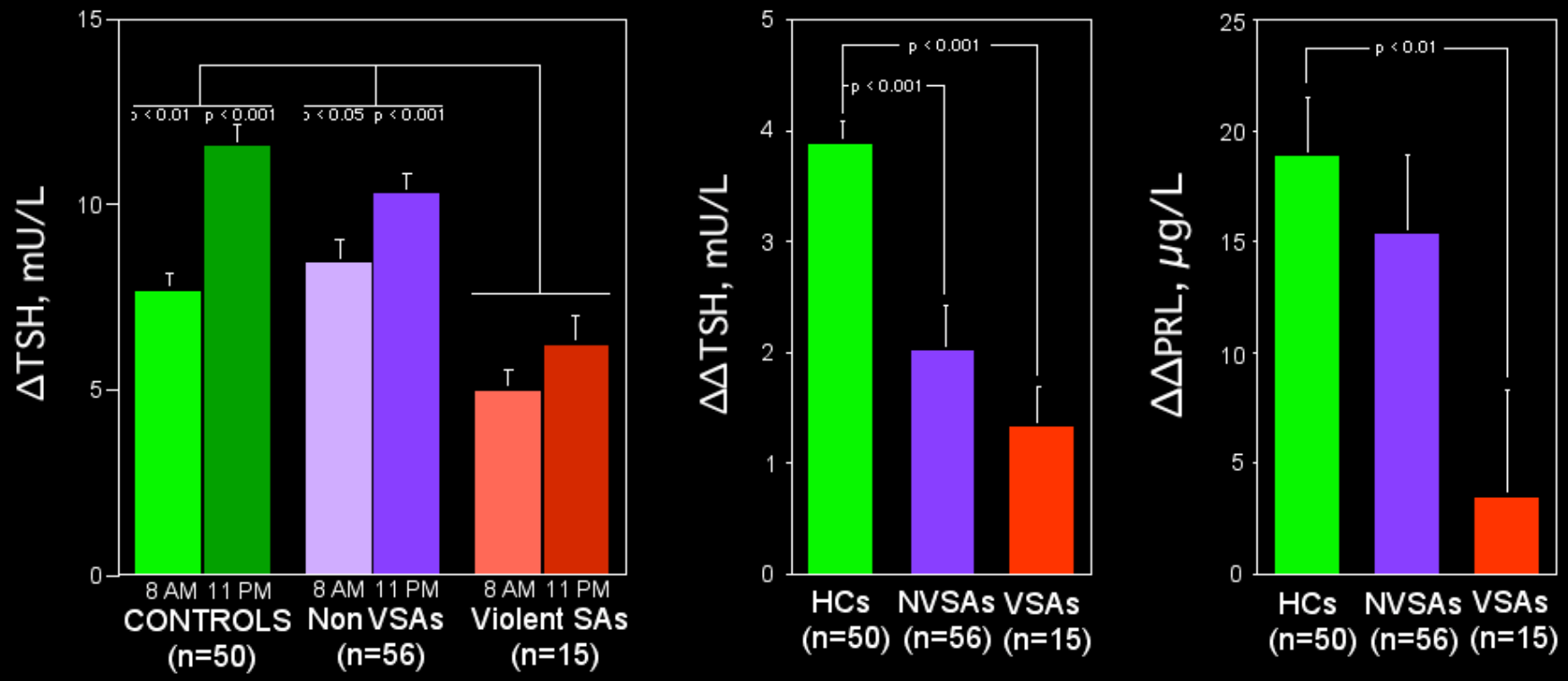


Duval et al. *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

Réponses à la TRH chez chez les patients TCS-*Actuel* en fonction du type de TS

SBD-CUR:
Suicidal Behavior Disorder-Current

{ VSAs: Violent Suicidal Attempters
NVSAs: Non-violent Suicidal A.

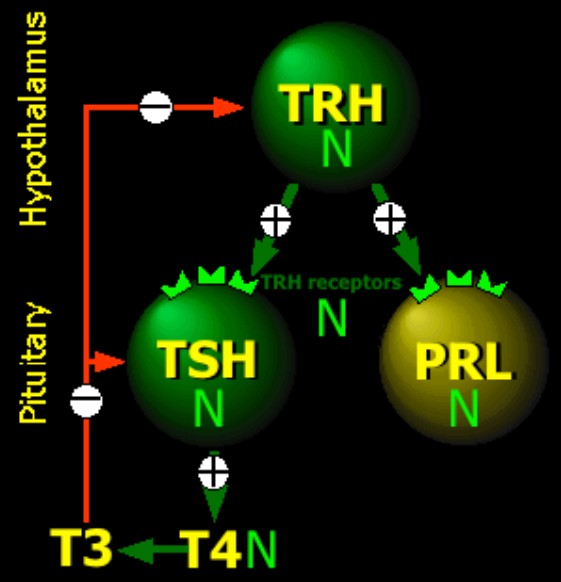


Values are mean±SEM. Comparisons by *U*-test with Bonferroni's adjustment for 3 pairwise comparisons

Duval et al. *APA New Research* 2014; *WPA* 2014

Hypothèse

TCS en rémission



Une activité TRH normale pourrait prévenir un nouveau passage à l'acte suicidaire malgré l'altération de 5-HT.

Synthèse

Duval et al., *WPA* 2014; *ISPNE* 2014

			TRH	TSH	FT_4	D-I	PRL	5 HT
Déprimés Majeurs	Sans ATCD de suicide		↗	↘	N	N	↘	N
	Avec ATCD Suicide (TCS)	TCS en rémission	N	N	N	N	N	↘
		TCS-actuel	↘	↘	↘	↗	N	↘
		Violent	↘	↘	↘	↗	↘	↘

TRH = un « antisuicide » potentiel ?

TRH par voie orale ou IV = intérêt thérapeutique limité :

- Mauvaise stabilité métabolique => durée d'action courte (3 minutes)
- Faible biodisponibilité (mauvaise absorption digestive; passe mal la barrière hématoencéphalique)
- Nécessité d'utiliser de fortes doses => effets secondaires endocriniens

Par voie orale ou IV

- Analogues TRH *(taltirelin)*
- Précurseurs (« prodrug »)

↗⇒ Durée d'action
↘par dégradation

Essais chez l'animal en cours
(Prokai-Tatrai et al., *Pharmaceutics* 2013;5,318-328)

Par voie nasale (spray)

- Nanoparticules à TRH

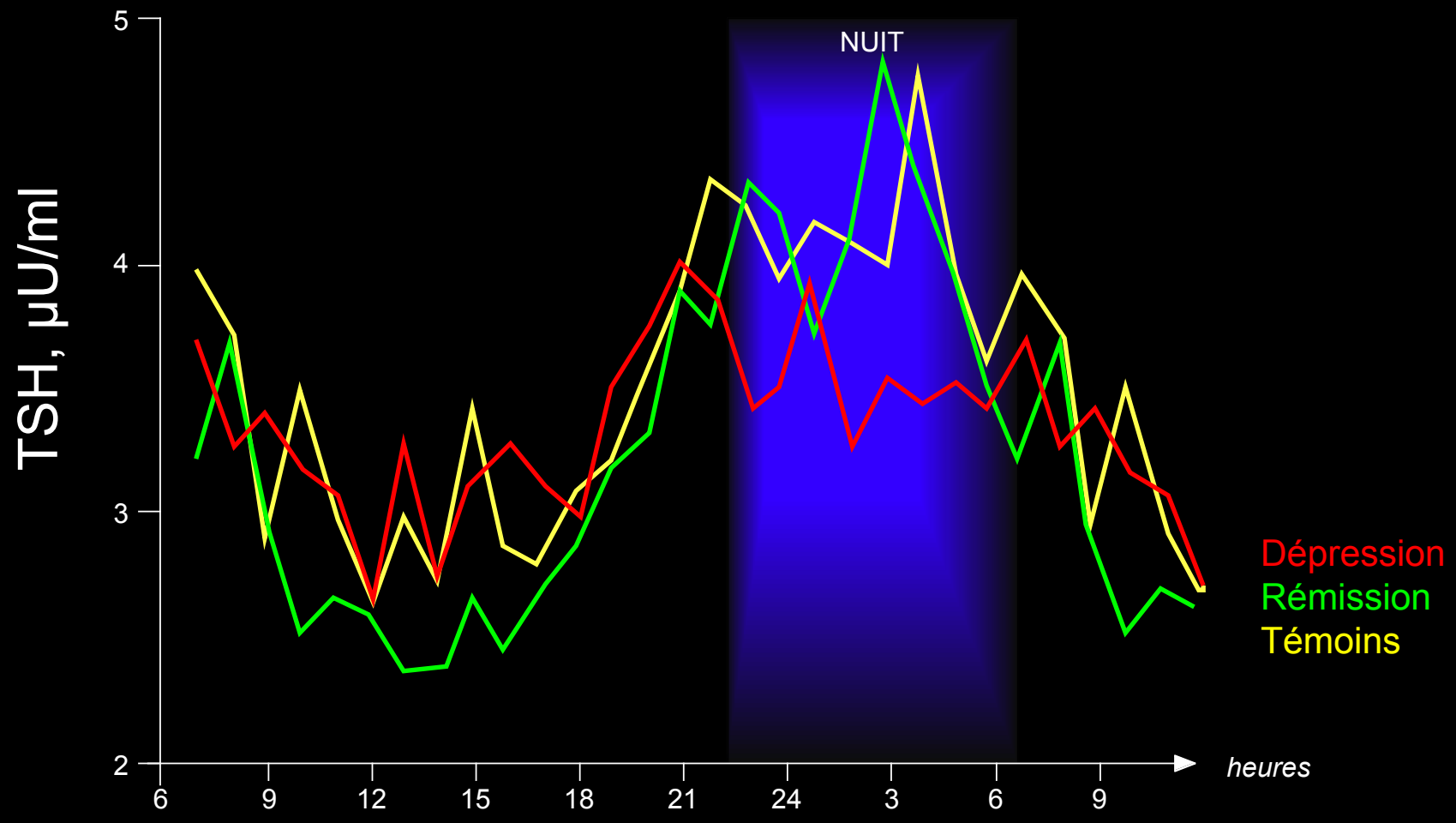
(passage de BHE via le système olfactif)

⇒ Rapidité d'action
⇒ Libération prolongée

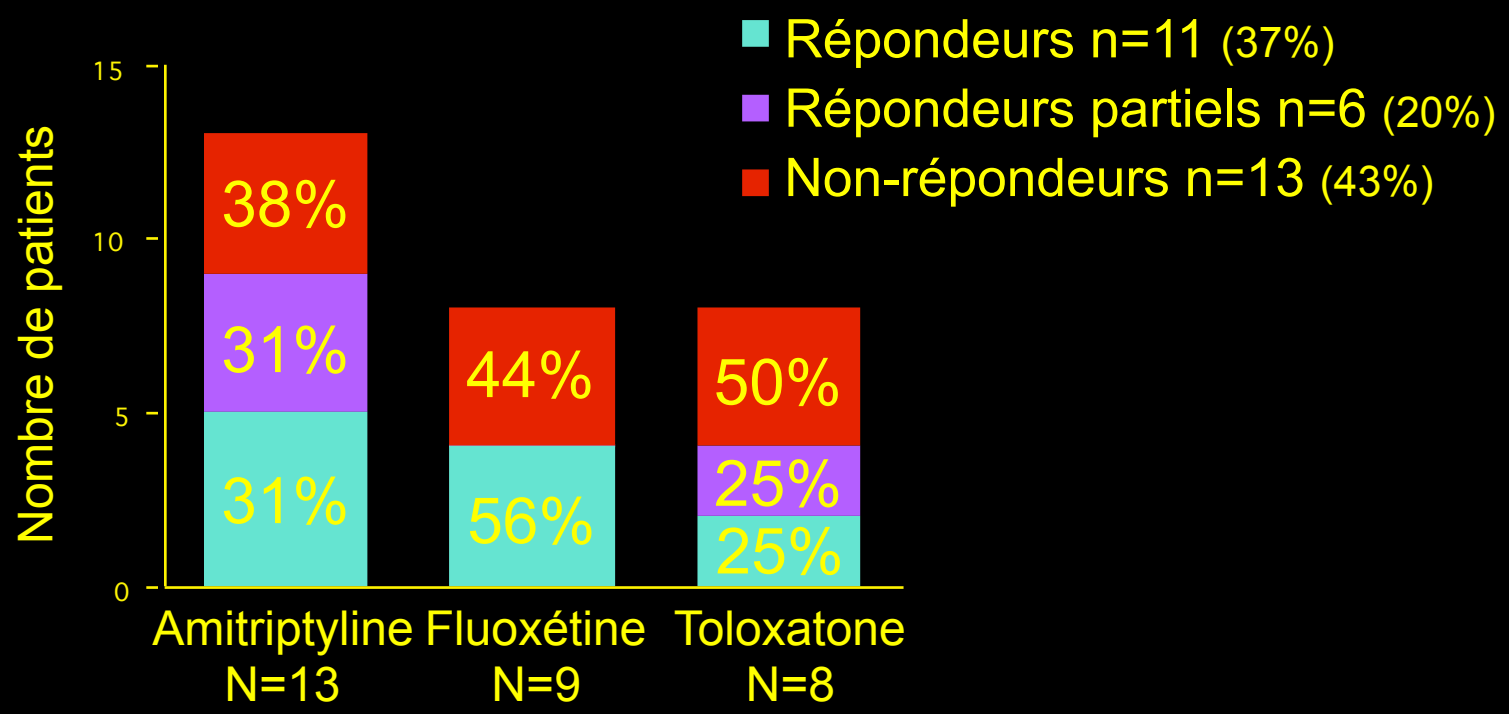
Projet en cours de l'armée américaine
(Kubek et al., 2012)

Altération du rythme de TSH : « marqueur d'état »

Souêtre et al., Psychiatry Res, 1989;28:263-278



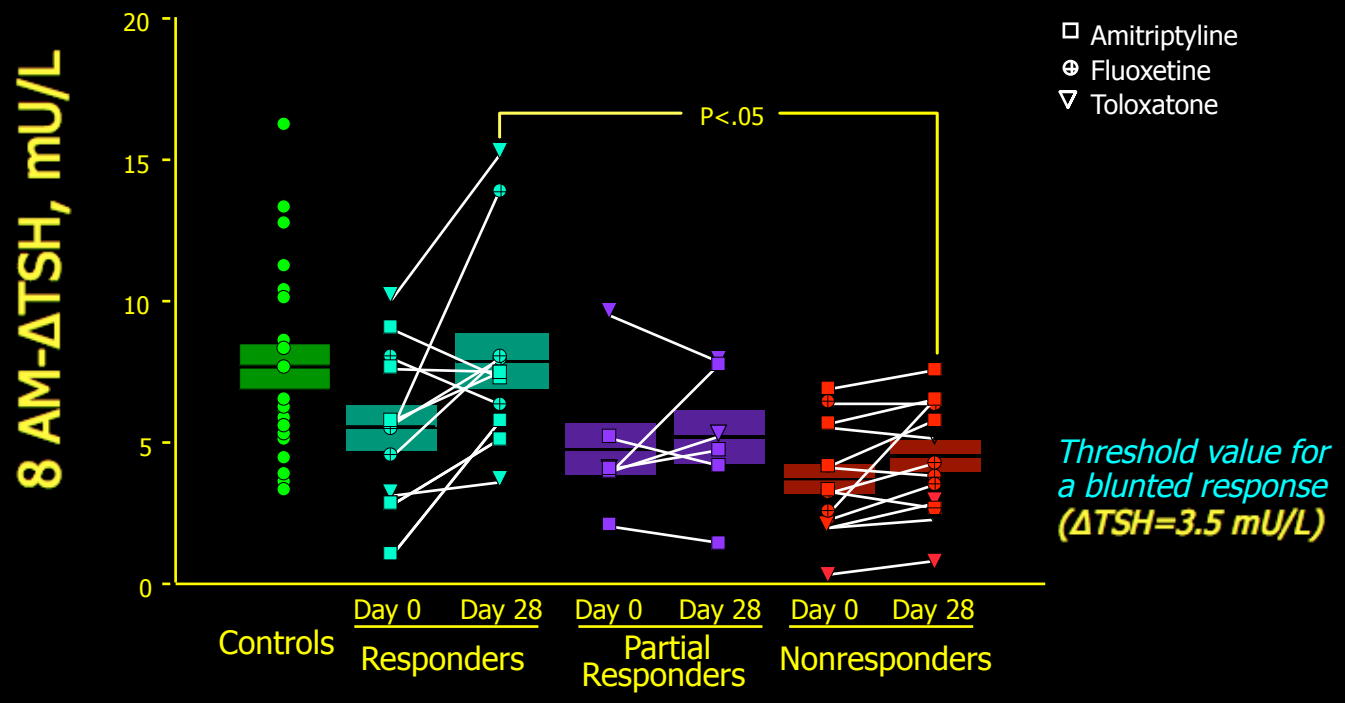
Réponses à 1 mois de traitement AD



	Amitriptyline N=13	Fluoxétine N=9	Toloxatone N=8
Dose /j (mg)±SD	204±32	44±9	1200
Range (mg)	150-300	20-60	1200

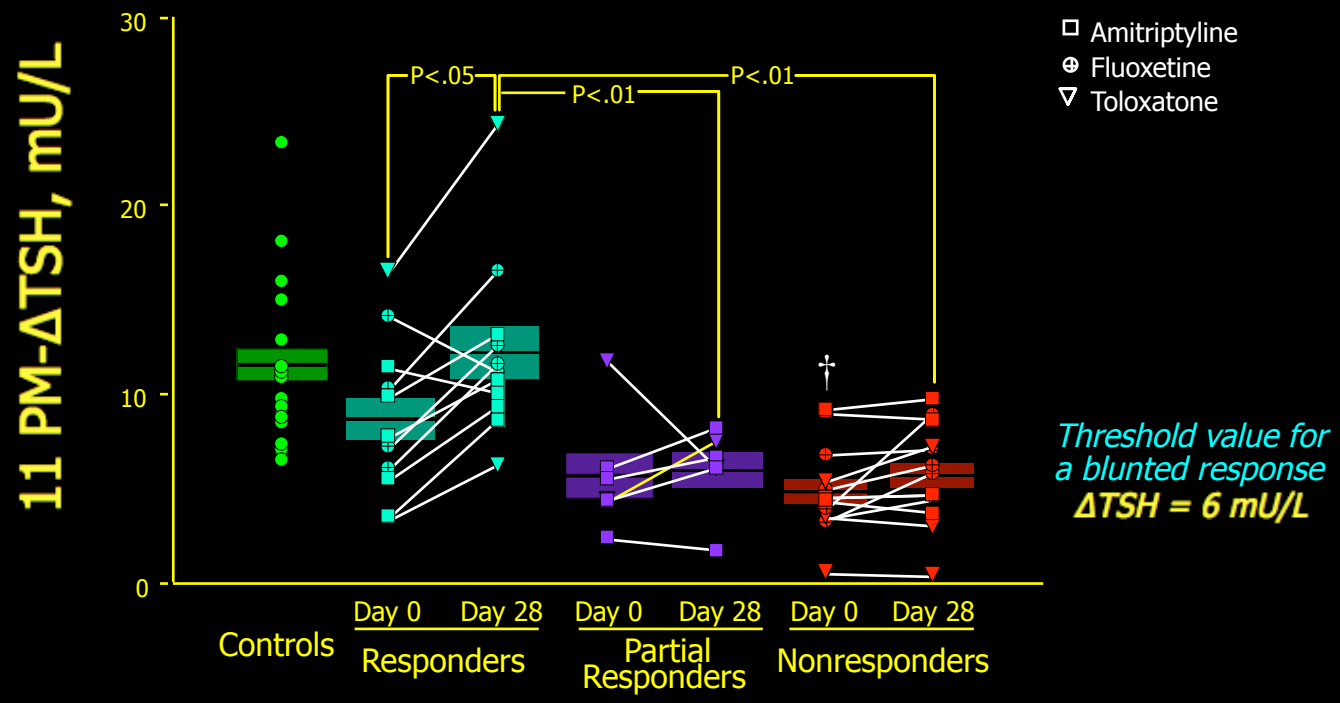
8 AM-ΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840



11 PM-ΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

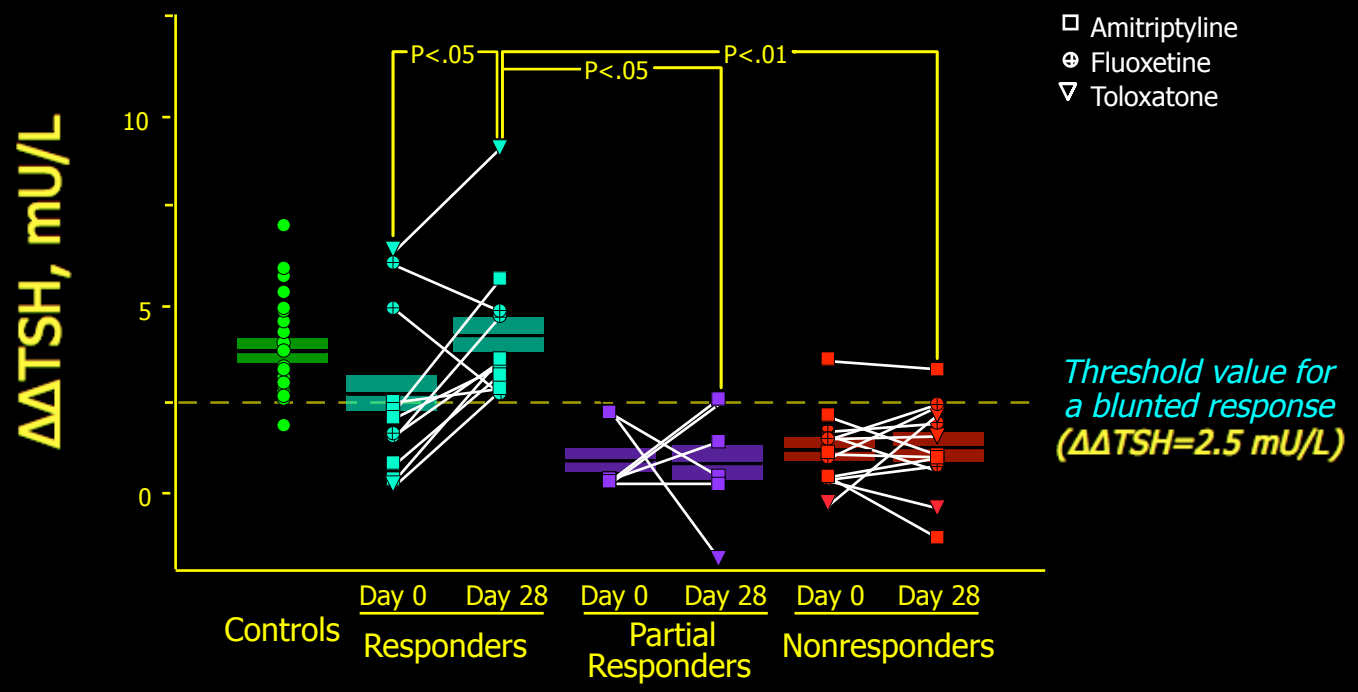
Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840



† P<.05 by Mann-Whitney two-tailed test adjusted with Bonferroni's method for multiple comparisons, for the difference between non-responders and responders

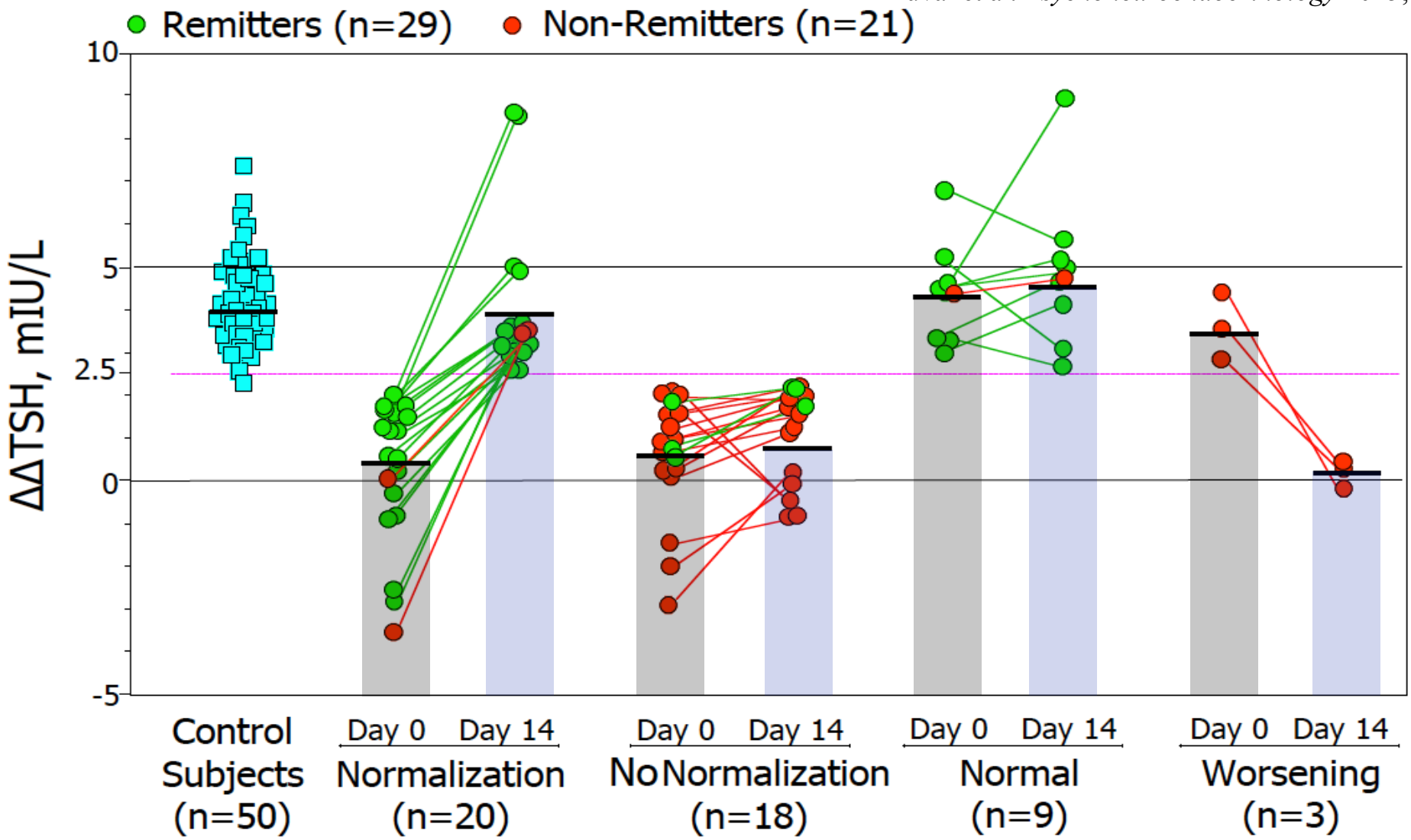
ΔΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840

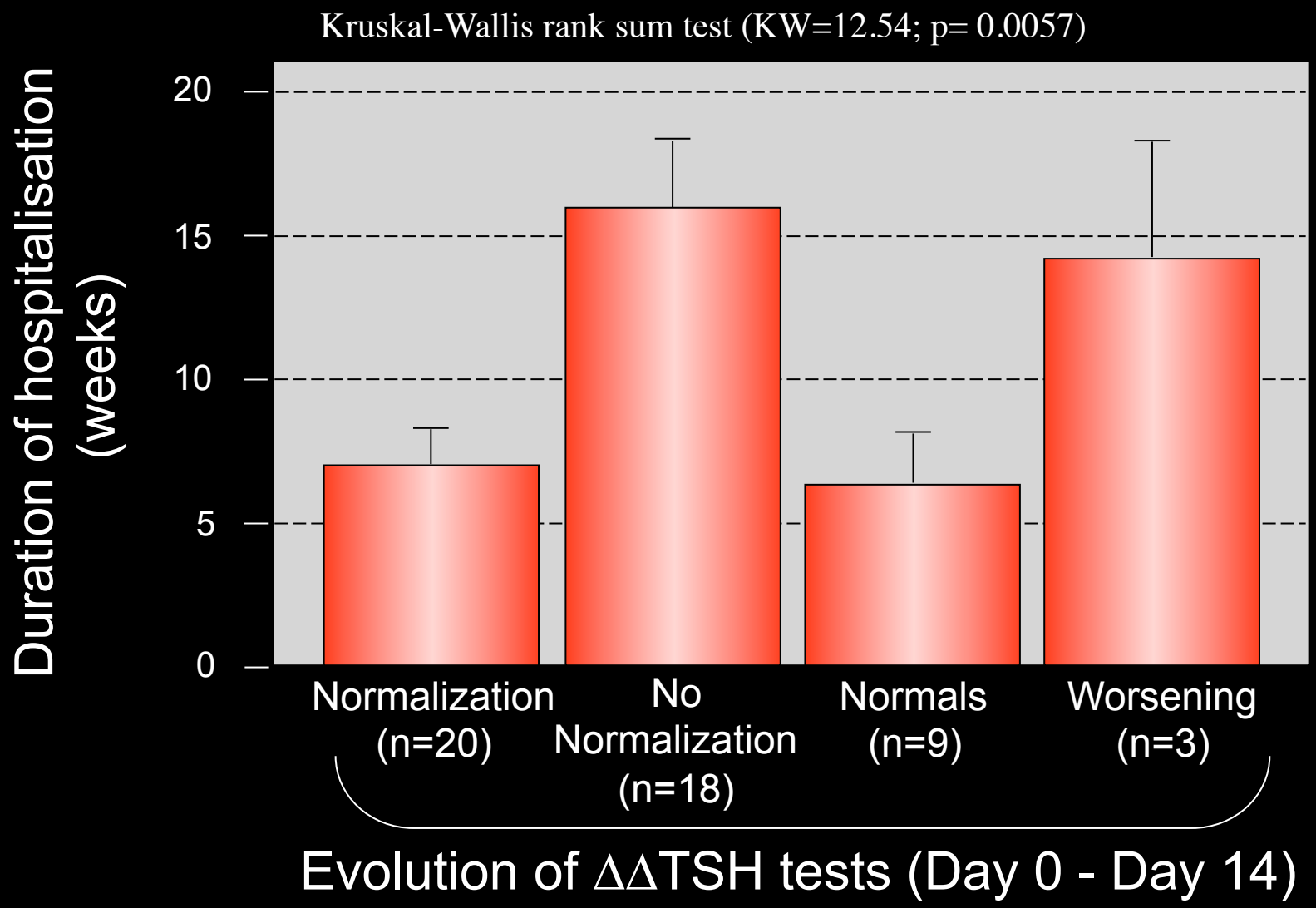


Evolution before and after 2 weeks of ADT of the ΔΔTSH test and clinical remission

Duval et al. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80

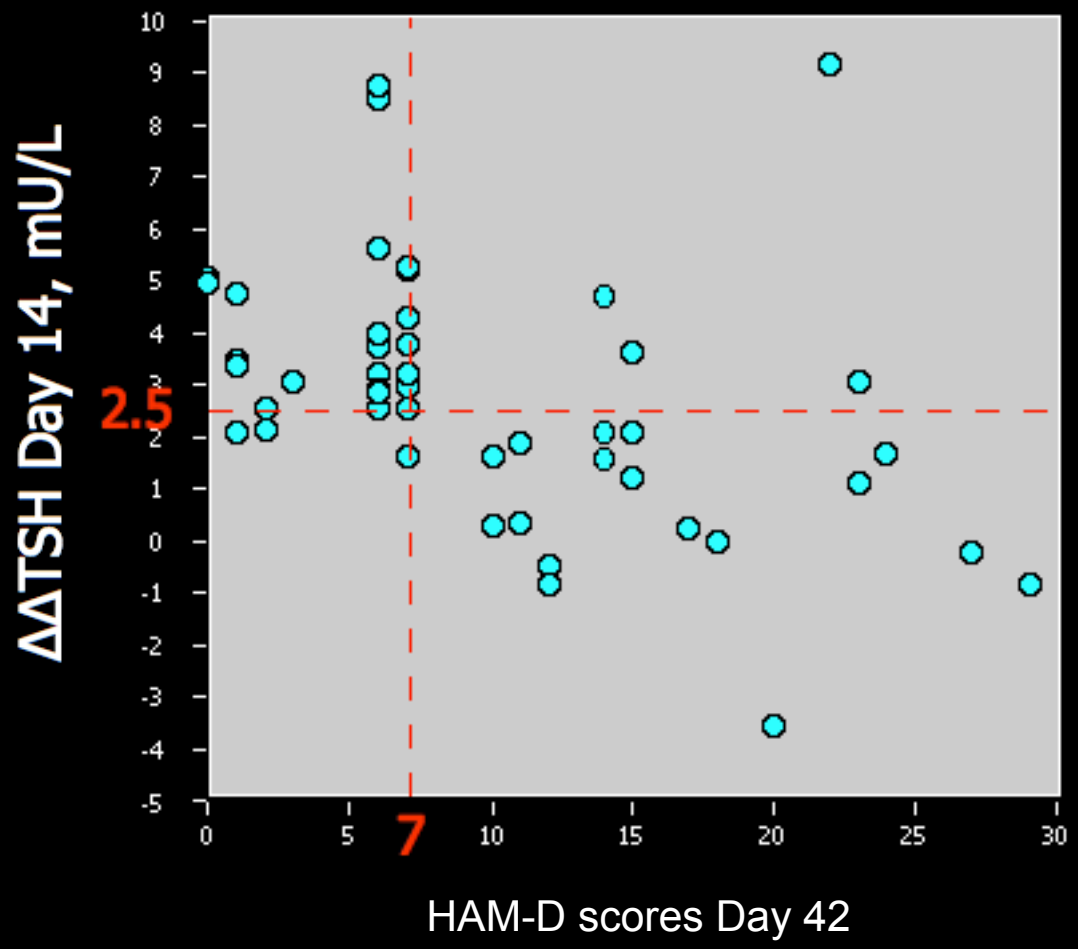


Mean duration of hospitalisation (weeks)



$\Delta\Delta TSH_{Day\ 14}$ and HAM-D $scores_{Day\ 42}$

r_s = -0.55; n=50; p<0.00001



Remission⊕
HAM-D score ≤ 7

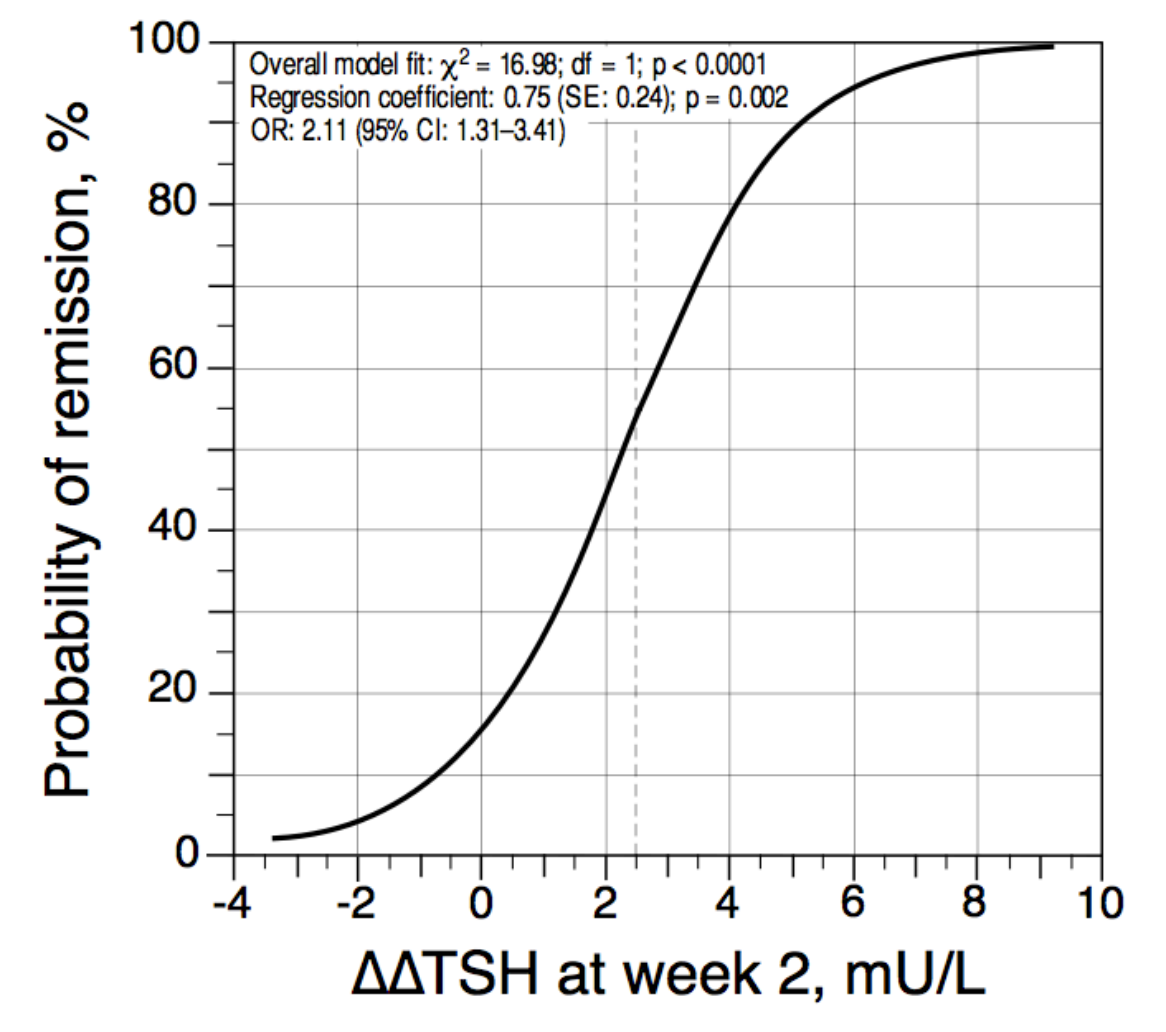
ΔΔTSH Day 14	R⊕	R⊖
N	26	4
↘	3	17

p < 0.000001

(Fisher Exact Test)

ΔΔTSH après 2 semaines de traitement AD et prédictivité de rémission

Duval et al. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80



Intérêts du test à la TRH

1- Clinique
- Marqueur d ’état (ΔTSH de 23h et ΔΔTSH)
- Marqueur de trait ? (ΔTSH de 8h)

2- Physiopathologique : hyperlibération de TRH endogène
=> downregulation des récepteurs TRH hypophysaires
Processus étiopathogénique/Mécanisme compensatoire
- La non mise en œuvre du mécanisme compensatoire

<=> Marqueur de vulnérabilté suicidaire

3- Thérapeutique
- Valeur prédictive du ΔΔTSH après 2 semaines de TAD

Conclusions : Interêts de l'approche neuroendocrinienne dans la dépression

Axes/tests	Clinique			Thérapeutique	
	Séverité	Bipolarité	Suicide	Prédictivité	Monitoring
HPA	+	-/+	?	+	+
HPT	-	-	+	+	+
NA	±	-	-	+	-
5-HT	-	-	+	±	-
DA	+	+	?	?	?

⇒ Interêt d'une approche multivariée (batterie de tests/investigations)

Conclusions biologico-cliniques

- Dans les dépressions caractérisées/sévères,

  il existe des anomalies biologiques:

- atrophie des structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur (hippocampe/amygdale /CPF)
- hypercortisolémie chronique
- des dysrégulations noradrénergique/sérotoninergique
- anomalies chronobiologiques (p.ex. de l'axe thyréotrope).

- Nécessité de traiter précocement et de façon adaptée de tels états dépressifs afin de prévenir les anomalies fonctionnelles et morphologiques (source de chronicité et de résistance au traitement).

Les antidépresseurs de demain

1- Plus efficaces, plus rapides, plus maniables
moins d'effets secondaires (<=> but)

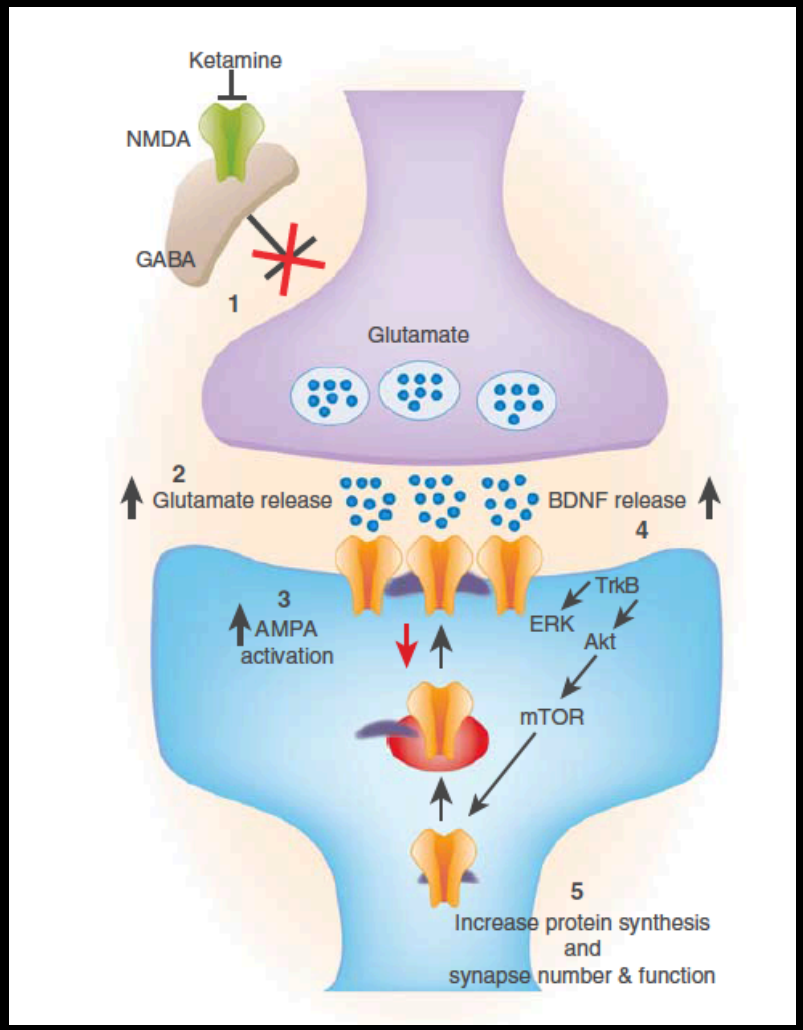
2- Leur développement dépend d'une meilleure connaissance :
- des mécanismes physiopathologiques
(les causes => maladie des récepteurs?)
- des mécanismes compensatoires
(mécanismes de réparation => à renforcer)
- de l'organisation de ces mécanismes dans le temps
(la biologie se modifie avec l'évolution de la maladie)

3- le traitement d'une dépression est long
a fortiori s'il s'agit d'une dépression récidivante
=> intérêt du traitement préventif

4- Privilégier les co-thérapies:
- pharmacologique ("béquille biologique"):
=> traitement d'état et/ou de vulnérabilité
- psychothérapies
=> renforcement des mécanismes de défense psychiques

La piste du glutamate (GLU) : antagonisme des récepteurs NMDA

Sanacora et Schatzberg. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:259-267



Kétamine (anesthésique) : anti-NMDA

Effet AD rapide (1 IV) et durable (plusieurs jours)

- La diminution de l'activité des R-NMDA : effet commun aux AD?
- Les molécules anti-NMDA sont des AD potentiels

Mécanisme plus complexe
⇔ Action anti-NMDA
⇒ blocage du GABA (qui inhibe le GLU)
⇒ augmentation de l'activité GLUTAMATE via les R-AMPA
⇒ augmentation de l'activité du BDNF
⇒ stimulation de la synthèse protéique et de l'activité synaptique
⇒ Effet antidépresseur

⇒ Molécules en développement (mais pb efficacité, effets 2aires, addiction via mécanisme opioïde μ) : rapastinel, NRX-1074, CERC-301, AV-101

⇒ Phase II : Eskétamine (Janssen) anti-NMDA et IRDA, non-opioïde
Indication : dépression résistante, en spray nasal, uniquement en hôpital