

Journée Roland-Saucier 2002

*Quand les émotions  
s'emmêlent...*

Sensibilisation aux traitements  
pharmacologiques des troubles de l'humeur:  
antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur et  
neuroleptiques

*Dr Hacène Raffa, psychiatre*

# Prévalence à vie du suicide<sup>1</sup>

- ▶ 0.5% en l'absence maladie affective
- ▶ 2.2% chez personnes avec dépression
- ▶ 8.6% chez personnes avec dépression hospitalisées pour suicidabilité

52 % aux prises avec 7 à 9  
symptômes de dépression  
majeure ont de grandes  
difficultés à vaquer à leurs  
occupations courantes.<sup>2</sup>

2- Davidson JR, Meltzer-Brody SE. J clin psychiatry 1999; 60 (suppl 7); 4-9

Le risque de mortalité au cours de la première année suivant un diagnostic d'angine instable passe du simple au triple en présence de dépression.

Le risque de mortalité dans les 3 mois suivant un infarctus du myocarde est multiplié par 4 lorsque la dépression se surajoute. <sup>3,4</sup>

3- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. JAMA 1993; 270: 1819-25

4- Lesperance F, Frasure-Smith N. J. Psychosom Res 2000;48: 379-91

# Coûts de la dépression

- ▶ Dépression majeure unipolaire est la 4e source d 'invalidité (étude de 107 maladies par OMS) et sera la 2e d 'ici 2020.
- ▶ Coût annuel des troubles affectifs (en 1990 aux USA) 44\$ milliards (Aucun frais assumé par famille, Lab.)
- ▶ Coût annuel des troubles dépressifs en Ontario en 1990: 475.7\$ millions
- ▶ « De tous les diagnostics de santé comportementale, les troubles dépressifs ... imposent les coûts les plus élevés aux régimes d 'assurance-maladie »
- ▶ La dépression occasionne plus d 'absentéisme que les affections physiques chroniques (maladies cœur, diabète, lombalgie, etc.)<sup>5,6</sup>

5- Murray CJ, Lopez AD. Lancet 1997;349:1436-42

6- Murray CJ, Lopez AD. Lancet 1997;349:1498-1504

- Un traitement efficace conduit à l'amélioration de l'état fonctionnel du malade et à la diminution des coûts d'invalidité <sup>10-11</sup>

-La pharmacothérapie d'entretien est rentable grâce à son effet de réduction des coûts médicaux directs et d'amélioration de l'espérance de vie en bonne santé <sup>12</sup>

-Le traitement dispensé par une équipe spécialisée en santé mentale → économie (m= 877US\$) par rapport au traitement dispensés par des généralistes <sup>13</sup>

10 : Couleman JL et al., Arch Intern Med, 1997;157:1113

11 : Simon GE et al. Gen Hosp Psychiatry 2000;22:153

12 : Jonsson B. et al. Br J Psychiatry 1994; 164:665-73

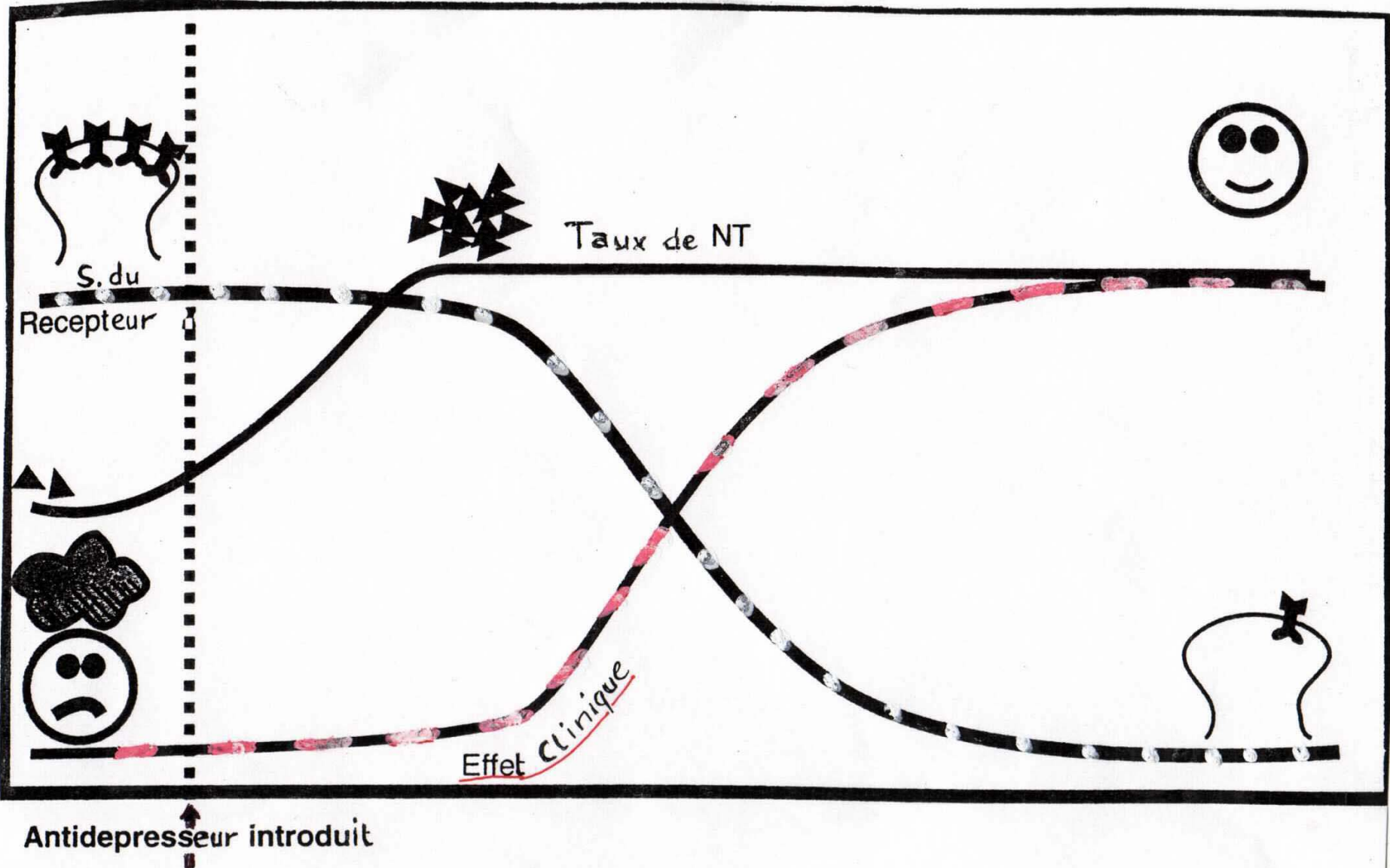
13 : Zhang M et al., Am J psychiatry 1999; 156:108-14

L 'action immédiate de tous  
les antidépresseurs est  
l 'augmentation des taux de  
monoamines: NE, 5HT, DA

Le taux de 5-HIAA (5-hydroxy  
indole acetic acide)

METABOLITE DE LA  
SÉROTONINE , dans le LCR  
des personnes souffrant DE  
DÉPRESSION avec idéation  
suicidaire EST BAS

Le taux de MHPG (3 methoxy-4-hydroxy phenyl glycol),  
METABOLITE DE LA  
NOREPINEPHRINE, dans l'urine  
des personnes souffrant de  
DÉPRESSION (en particulier celles  
qui attendent à leur vie) est BAS



**TAUX DE NT  
BAS**

**TAUX DE NT  
ADEQUAT**

NT = Neurotransmetteur

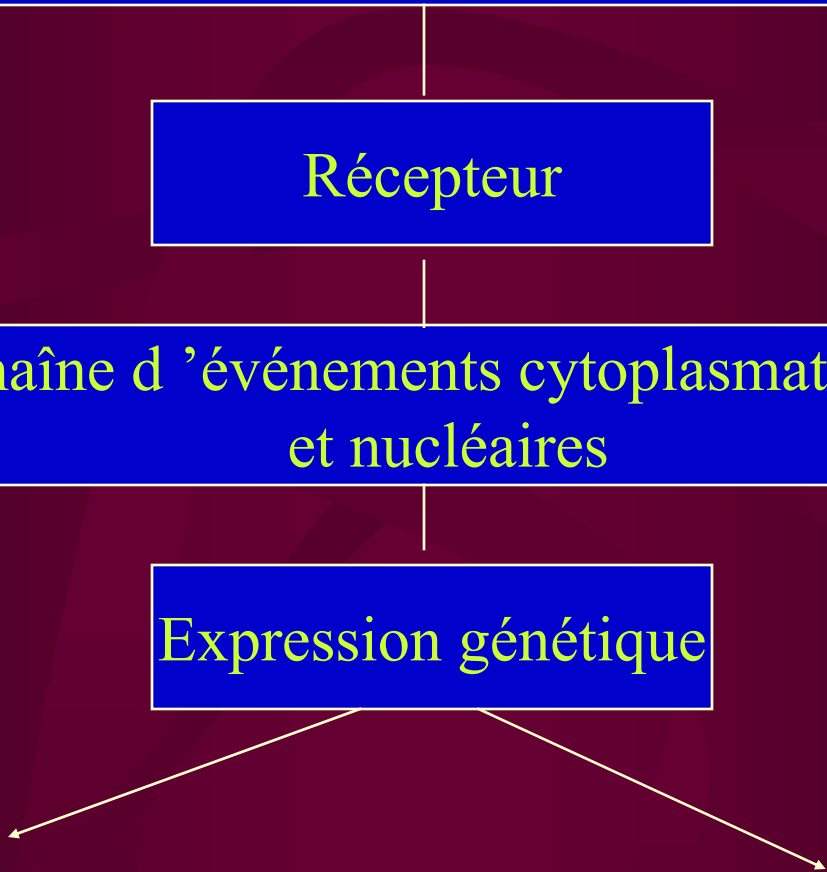
Récepteur

Chaîne d'événements cytoplasmiques  
et nucléaires

Expression génétique

↓ CREB  
Atrophie hippocampe  
dépression

Protéine de  
transcription  
(↑CREB)



- Taux de CREB bas chez individus décédés par suicide
- Le traitement AD ↑CREB, ↑ taux de mRNA chez individus souffrant de dépression <sup>2,3</sup>

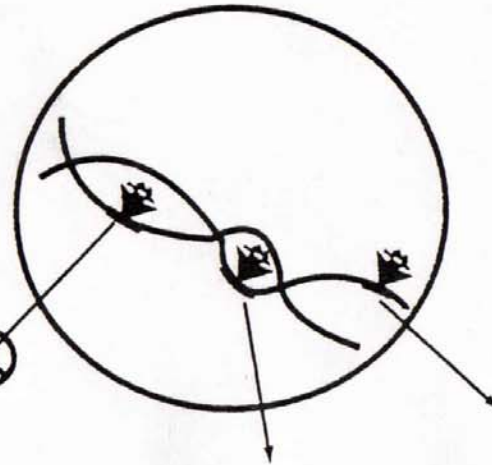
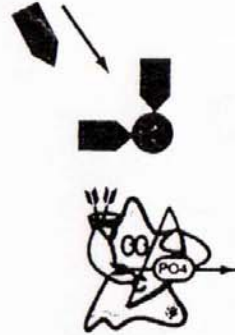
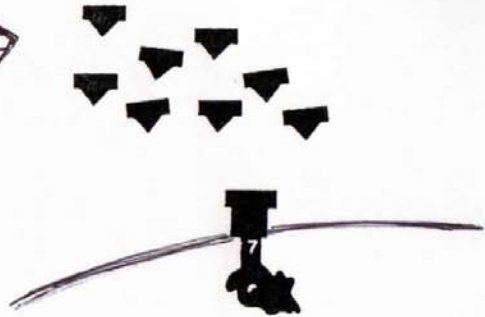
1- Dowlatshahi D. et al, G Protein-Camp. J neurochem 1999;73:1121-6

2- Nibuya M. et al, Chronic Ad Administration increases the expression of Creb. J. Neurosci 1996; 16:2365-72

3- Dowlatshahi D. et al, ↑ temporal cortex (CREB) and ad treat in major depression. Lancet 1998; 352:1754-5

# Monoamine Hypothesis of Antidepressant Action on Gene Expression

AD



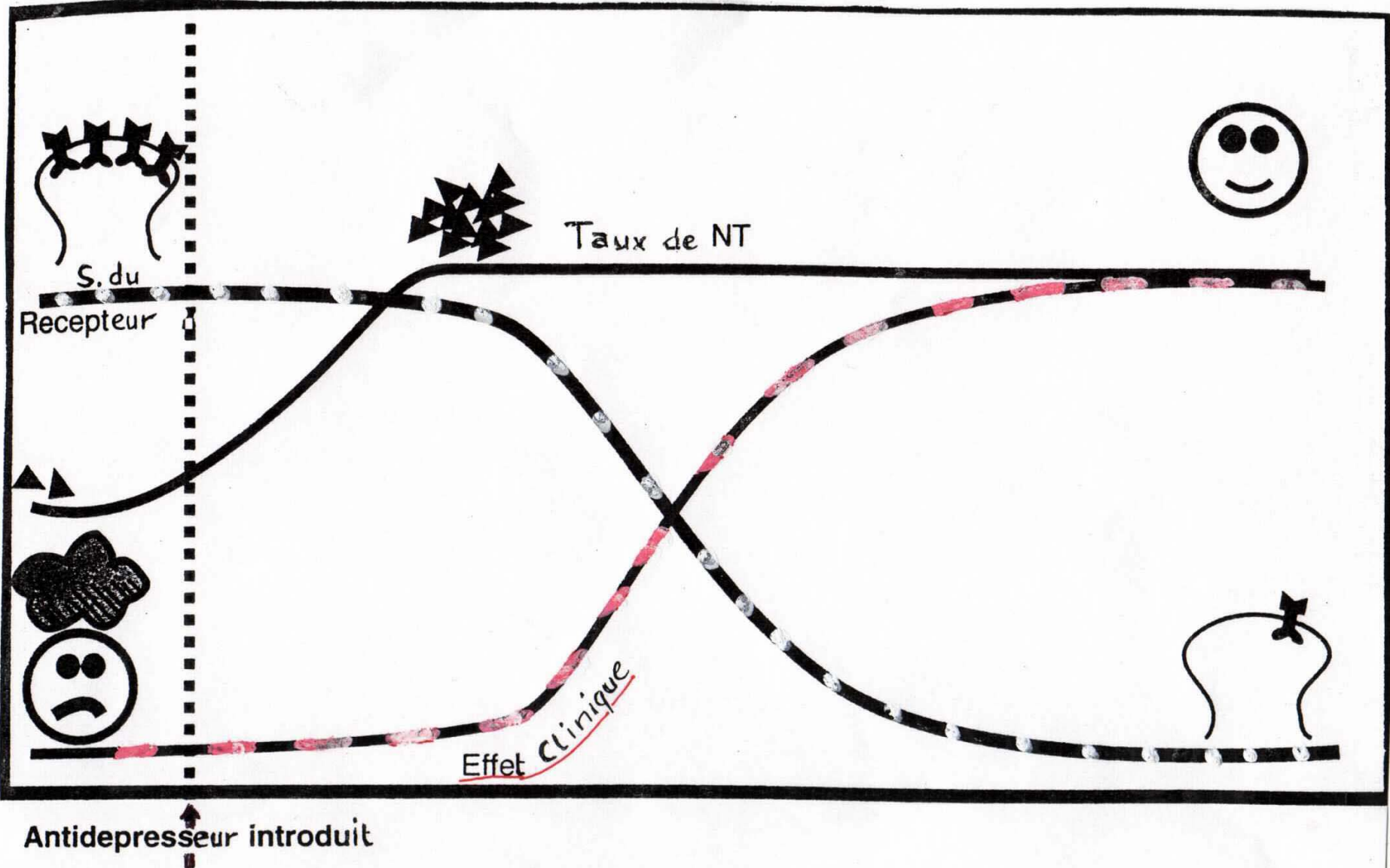
decreased synthesis of receptors



increased synthesis of BDNF



increased synthesis of various proteins

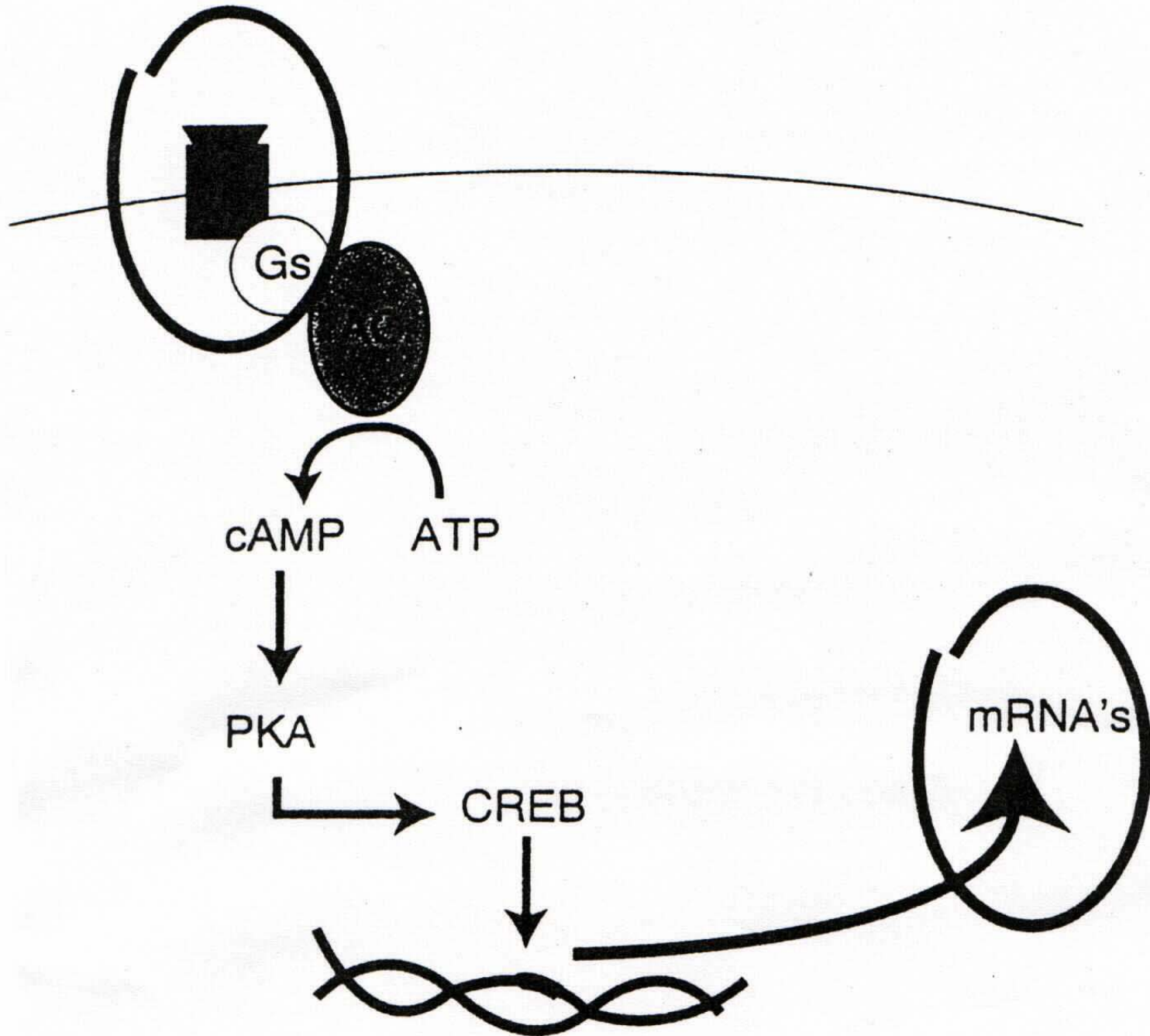


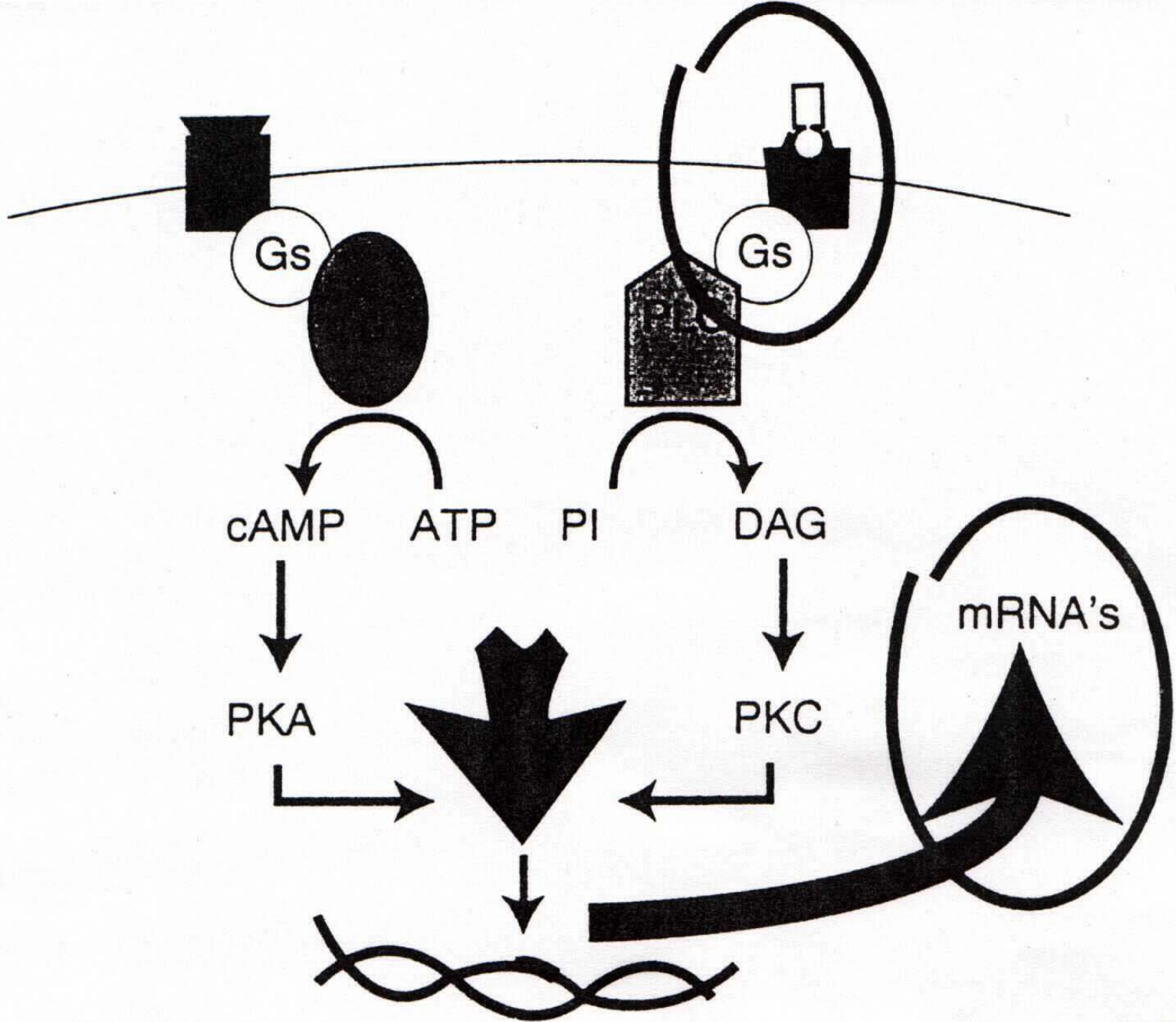
S. du  
Recepteur

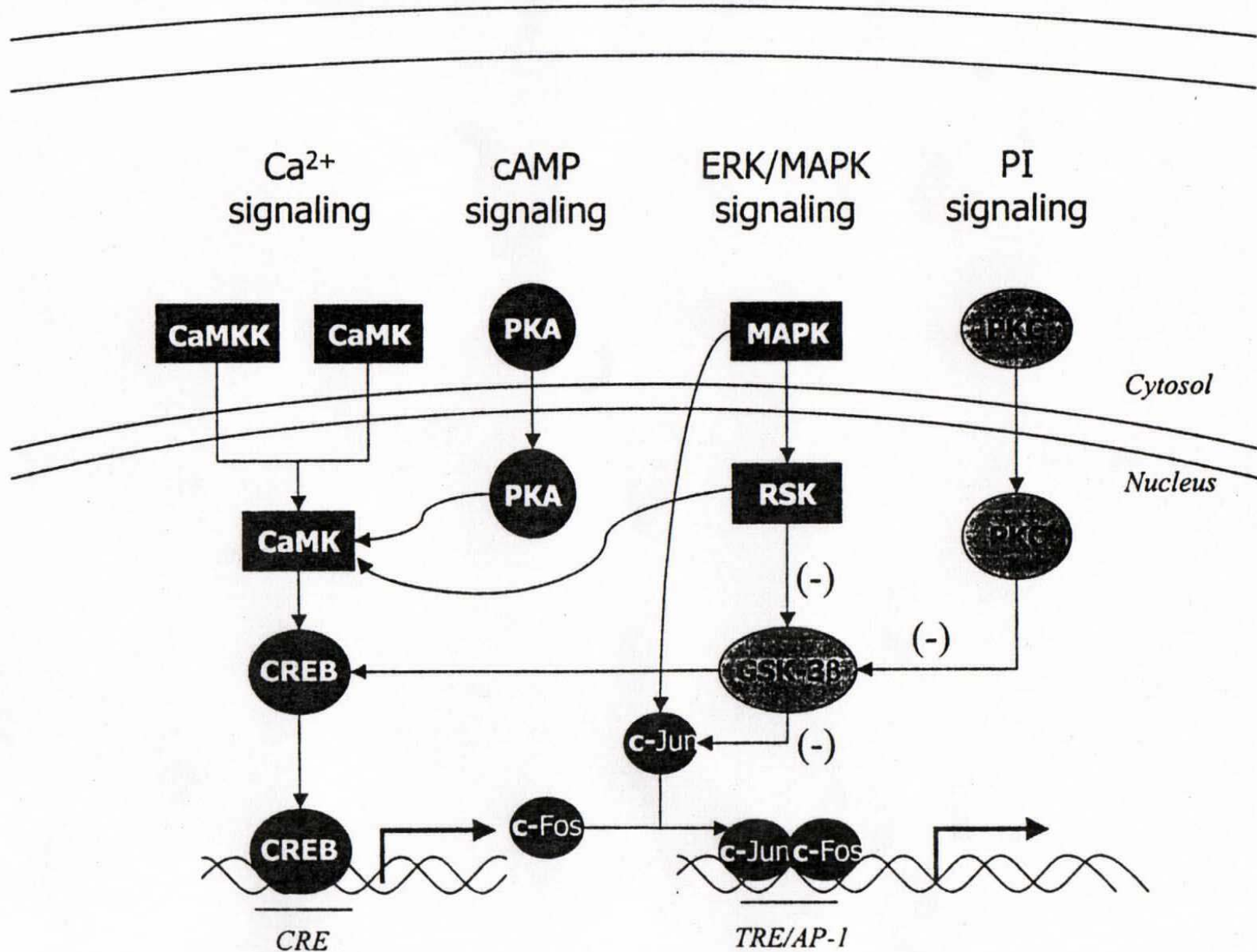
Taux de NT

Effet Clinique

Antidépresseur introduit



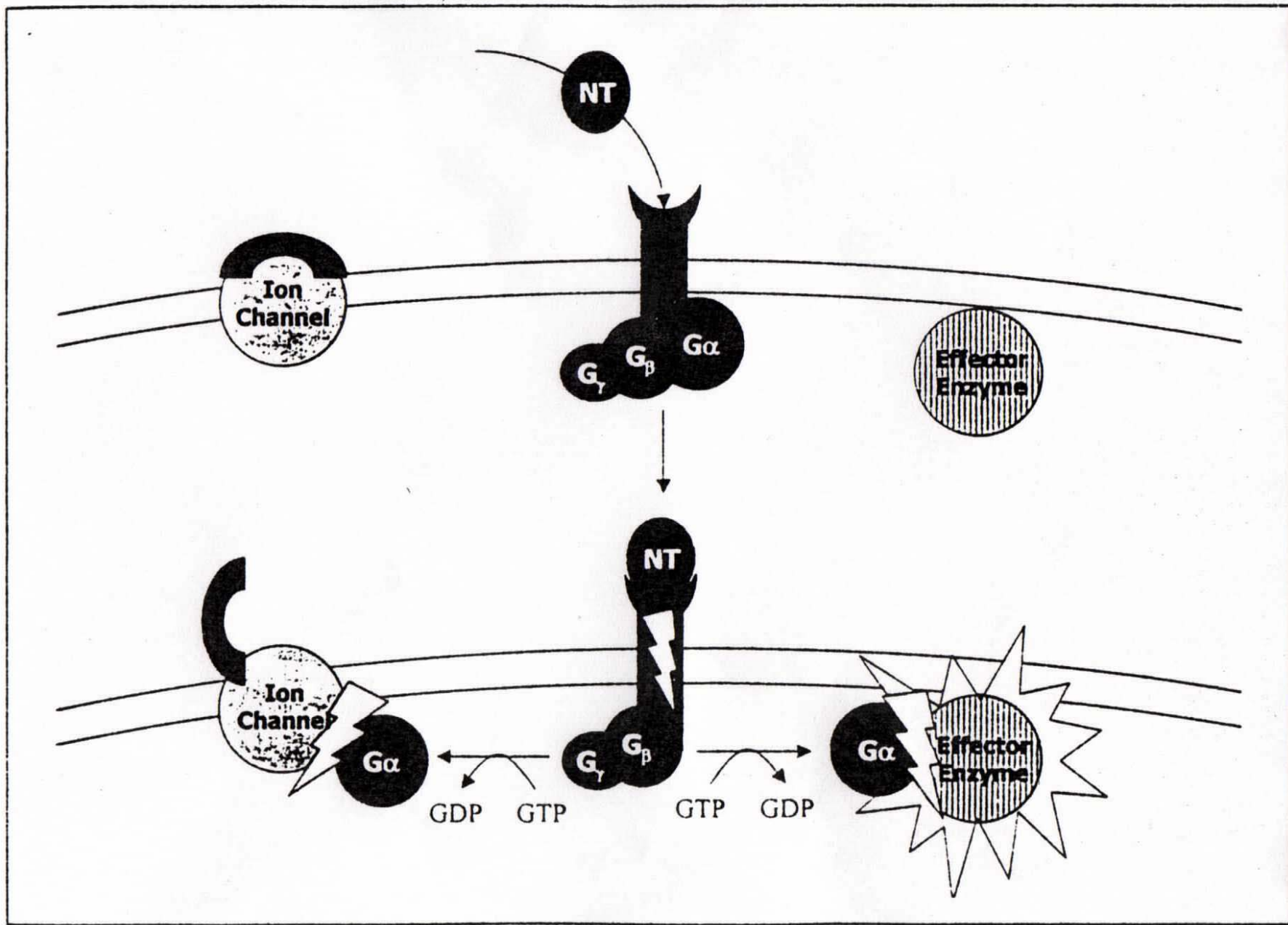




- ↑ des protéines G et ↑ de leur fonction dans le cortex frontal ... d 'individus souffrant de T.A.B.<sup>1</sup>
- Lithium atténue taux<sup>1</sup> et fonction<sup>2</sup> des protéines G.

1- Friedman E. et al Receptor-mediated activation of G Proteins is increased in postmortem brains of bipolar aff. disord. subjects. J. Neurochem 1996,67:1145-52

2 - Mork, A et al. Effects of lithium on 2nd messenger syst. Pharmacol Toxicol 1992;71 Suppl 1:4-17



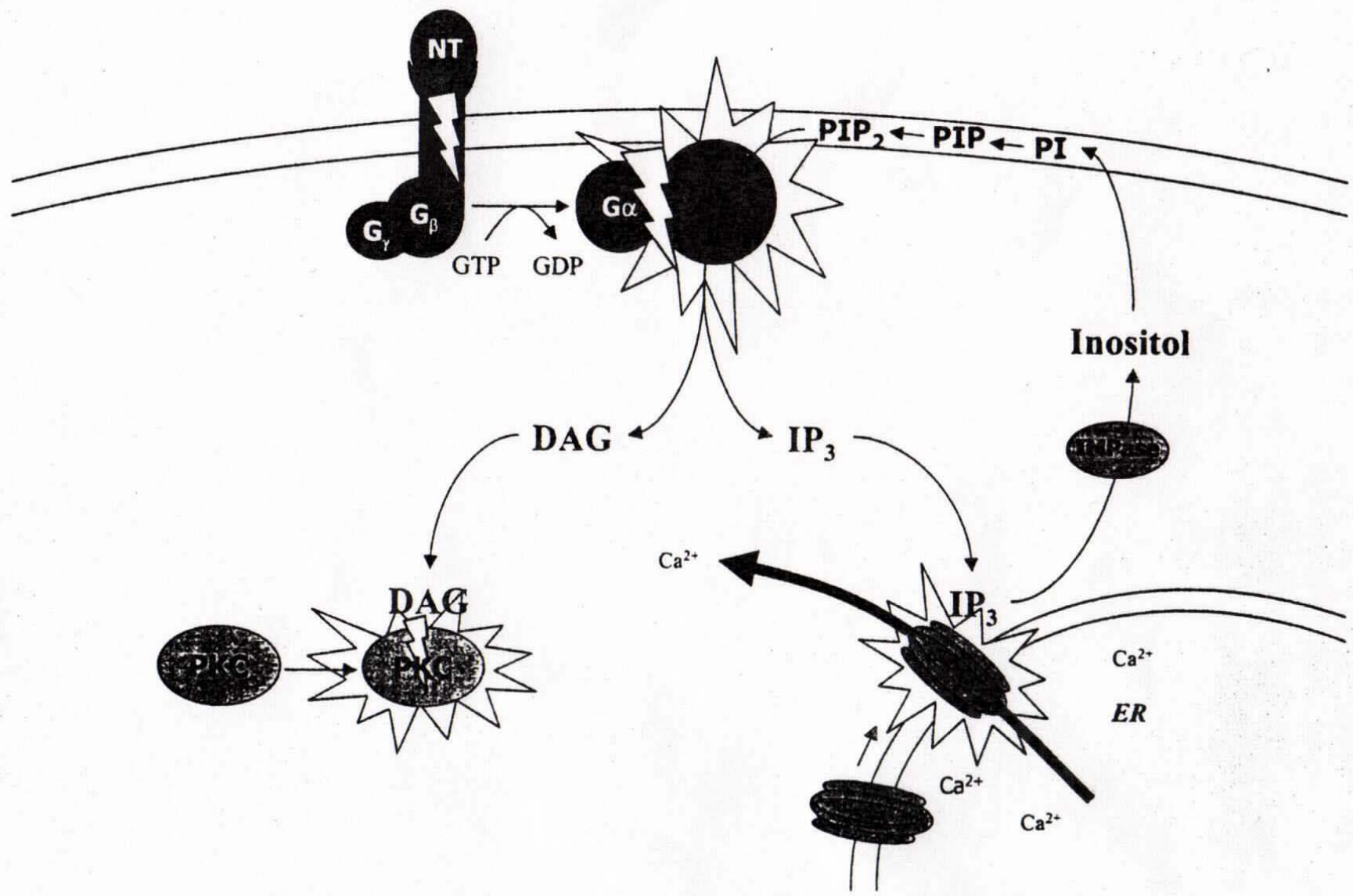
# Voie (cascade) PI (phospho inositide)

- Lithium régularise l'Impase (Inositol monophosphatase) <sup>1</sup>
- L'acide valproïque (et autres A.C.) inhibe la phosphokinase C (PKC) <sup>1,2</sup>
- Activité de la PKC ↑ chez les bipolaires mais ↓ par lithium <sup>2</sup>
- Tamoxifen (anti estrogen), PKC-inhibiteur, a des propriétés antimaniaques <sup>3</sup>

1- Moscovich DG et Al. Biol Psychiatry 1990; 27:552-5

2- Manji HK et Al. Biol Psychiatry 1999; 46:1328-51

3- Pandey GN et Al. Neurosci Leh 1997; 228:111-4

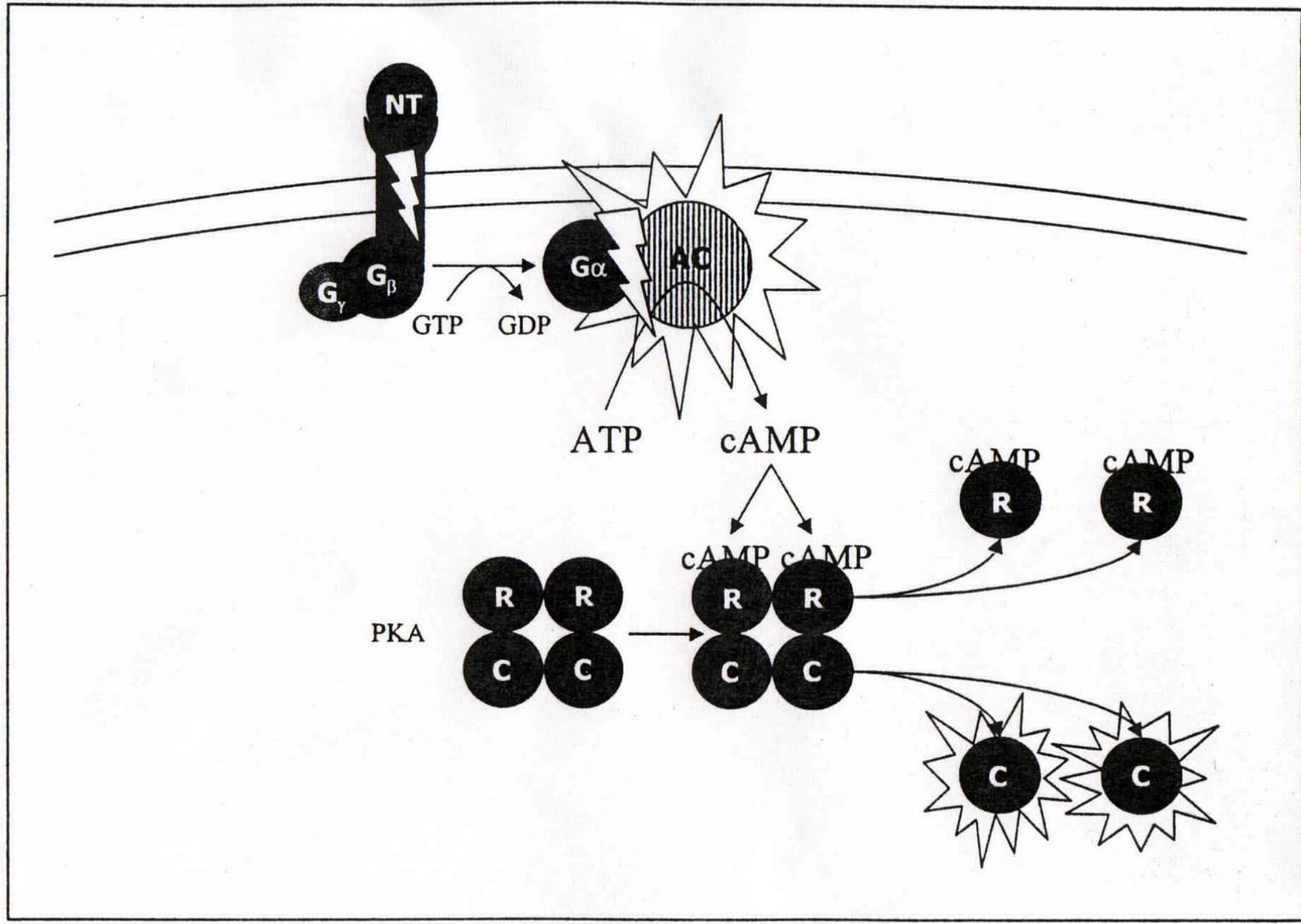


# Voie (cascade) calcique de transduction de signal

- Corrélation entre  $\uparrow$  de  $\text{Ca}^{++}$  sérique et le virage maniaque <sup>1</sup>
- Verapamil, bloqueur des canaux calciques,  $\downarrow$  flux de  $\text{Ca}^{++}$  dans les neurones: utilisé pour le Rx de la manie
- Activation des récepteurs 5 HT<sub>2A</sub> de la sérotonine provoque  $\uparrow$   $\text{Ca}^{++}$  chez les sujets déprimés <sup>2</sup>

1- Matthews RP et Al. Mol Cell Biol 1994;14:6107-16

2- Kusumi I et Al. Treatment response in depressed patients with enhanced  $\text{Ca}^{++}$  mobilisation stimulated by serotonin. Neuropsychopharma 2000;23:690-



# MILLIARDS DE NEURONES communiquant par messages chimiques

- Neurones à glutamate, NT universel d'excitation
- Neurones à GABA, NT universel d'inhibition
- Système 5HT = sérotonine
- Système NE
- Système DA
- ....

# 5 HT, NE, DA et applications cliniques

- Antidépresseurs Seroton. pour dépression avec anxiété
- Antidépresseurs Noradren. pour dépression avec syndrome déficitaire
- Potentialiser un agent par un médicament de mécanisme différent: 5 HT → NE → DA

# Inhibition des récepteurs Sérotonine 2A (5HT<sub>2A</sub>) et effet antidépresseur

**Les antipsychotiques atypiques  
bloquent les récepteurs 2A/2C et ont  
donc un effet antidépresseur,  
anxiolytique et un effet positif sur le  
sommeil**

Le BIOLOGIQUE a de multiples aspects qui sont interdépendants

Le BIOLOGIQUE ET  
L'ENVIRONNEMENT sont  
inextricablement liés

**Nos comportements, nos réactions à des événements se traduisent en signaux dans notre cerveau. Ces signaux interviennent dans des réseaux de neurones, les influencent, se combinent avec d'autres signaux et se traduisent par des réponses complexes, tous ces événements faisant intervenir des processus chimiques...**

**Regardez ce qui est en jeu quand un pianiste joue sur son clavier: la lecture de la partition, le jeu simultané des mains, les réflexes de l'apprentissage, l'émotion, le dosage de la force exercée sur les touches... même si cette idée nous est désagréable, ce sont bien des processus chimiques qui sont impliqués**

*Jacques Glowinski*