



**HAL**  
open science

# Exploration du concept pharmacologique de sélectivité fonctionnelle par l'imagerie : applications translationnelles aux récepteurs 5-HT1A

Sarah Chaïb

► **To cite this version:**

Sarah Chaïb. Exploration du concept pharmacologique de sélectivité fonctionnelle par l'imagerie : applications translationnelles aux récepteurs 5-HT1A. Santé. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10252 . tel-04795743

**HAL Id: tel-04795743**

**<https://theses.hal.science/tel-04795743v1>**

Submitted on 21 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

École Doctorale N° 205  
Interdisciplinaire Sciences-Santé

**Discipline** : Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutenue publiquement le 06/12/2023, par :

**Sarah CHAÏB**

---

## Exploration du concept pharmacologique de sélectivité fonctionnelle par l'imagerie : applications translationnelles aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>

---

Devant le jury composé de :

Pr Stéphane THOBOIS <i>Professeur des universités-praticien hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1</i>	Président
Pr Alain GARDIER <i>Professeur des universités, Université Paris-Saclay</i>	Rapporteur
Dr Nicolas TOURNIER <i>Directeur de recherche, CEA, Orsay</i>	Rapporteur
Dr Sylvie CHALON <i>Directrice de recherche, INSERM, Université de Tours</i>	Examinatrice
Dr Julie DEGUIL <i>Maître de conférences, Université de Lille</i>	Examinatrice
Dr Anne-Sophie SALABERT <i>Maître de conférences-praticien hospitalier, Université de Toulouse</i>	Examinatrice
Pr Luc ZIMMER <i>Professeur des universités-praticien hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1</i>	Directeur de thèse
Dr Elise LEVIGOUREUX-GERVAIS <i>Maître de conférences-praticien hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1</i>	Co-directrice de thèse
Dr Adrian NEWMAN-TANCREDI <i>Chercheur, Neurolix, Castres</i>	Invité



# Remerciements

---

## **Au Professeur Luc Zimmer**

Je vous remercie d'avoir rendu possible mes projets de recherche. Merci infiniment de m'avoir accueillie au sein de votre équipe BIORAN et de me permettre d'être épanouie dans mon parcours professionnel. Merci pour votre disponibilité et votre confiance. Je vous suis très reconnaissante. J'espère pouvoir collaborer encore longtemps avec vous.

## **Au Docteur Elise Levigoureux-Gervais**

Je te remercie à nouveau sincèrement pour le soutien que tu m'as apporté depuis mon arrivée à Lyon et de ton accompagnement durant toutes ces années. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité et tes encouragements. Je suis très heureuse de partager maintenant ton bureau et j'espère que nous pourrons mener à bien de nombreux projets. Je te souhaite également plein de bonheur avec le deuxième petit bout qui arrive (ps : je ne ferai pas de troisième thèse).

## **Aux membres du jury**

Au professeur Alain Gardier et au docteur Nicolas Tournier pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de mon travail de thèse. Ce fut un réel plaisir d'avoir pu échanger avec vous et j'espère que cela pourra aboutir à des collaborations futures. Au docteur Sylvie Chalon pour avoir suivi mon travail durant ces années de thèse et pour les conseils précieux que vous m'avez apportés. Au docteur Julie Deguil et docteur Anne-Sophie Salabert de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner mon travail. Au professeur Stéphane Thobois de me faire l'honneur de présider mon Jury.

## **Au docteur Adrian Newman-Tancredi**

Je te remercie sincèrement pour toute ton aide et tes conseils durant ces années. Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet passionnant et sur ces nouvelles molécules. J'espère vivement qu'elles apporteront bientôt un bénéfice aux patients.

## **Aux personnes qui ont participé à ce travail et à l'équipe de recherche BIORAN**

Un grand merci à toute l'équipe du CERMEP et à l'équipe BIORAN. Merci de m'avoir accueillie. Travailler avec vous a toujours été un plaisir ! Caro, je renouvelle mes remerciements pour tous tes conseils et ton investissement. Merci de m'avoir supportée durant ces longues périodes de manips ! Merci infiniment Sandrine pour toute ton aide et ton investissement. Merci de t'être « mouillée » pour moi ! Jérôme, merci pour tes conseils de statisticien aguerri. Benjamin, merci pour toute ton aide et tes conseils durant ces années. Merci d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes nombreuses questions, je te suis très reconnaissante. Merci à Marco de s'être si bien occupé des animaux, toujours en musique. Merci à Christian d'avoir sauvé mes manips plus d'une fois. Merci à Anthony, Flora et Mathieu pour votre collaboration dans ce projet. Merci à Fabien, Sophie, Thierry, Wael, Jean, Isabelle, Oriane, Guillaume, Inès, Nicolas, Fatima, Léa, Joshua, Louise, Margaux, Aurélie Bruno, Véro, Ludo, Véronique Berthier... Et enfin merci aux fameux « collègues », Pierre, Matthieu, Louis, Violette, Mickaël. Une page se tourne mais je n'oublierai jamais ces bons moments passés ensemble et le temps passé à refaire le monde. Je remercie Ronan Depoortère pour son expertise dans le comportement animal et Wanda Grabon pour toute l'aide apportée lors des manips de 0-maze. Je remercie également Laurence pour sa sympathie et son accompagnement lors des séances de TPs.

### **À mes collègues de travail**

Je remercie très chaleureusement toute l'équipe de la pharmacie du GHE pour m'avoir soutenue et accompagnée durant toutes ces années. C'est un plaisir de travailler à vos côtés chaque jour. Je remercie tout particulièrement Claire pour sa bienveillance, sa disponibilité et son soutien. Je suis heureuse de partager mon quotidien avec toi que ce soit dans le travail ou lors de nos discussions de midi. Je te suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que tu m'apprends et pour ton partage d'expériences. Merci à Valentine Bréant de me permettre de faire partie de cette belle équipe. Je vous estime beaucoup. Je remercie toute l'équipe de la radiopharmacie du GHE (Hélène, Stéphanie, Naomie, Lydie, Aurélie, Anita et Elisabeth) de m'avoir soutenue, surtout dans la dernière ligne droite, mais aussi l'équipe de Lyon Sud (Anthony, Marie, Pablo, Sylvie...) avec qui c'est un grand plaisir de travailler. Merci également à toute la grande équipe de la médecine nucléaire avec qui c'est un plaisir de collaborer chaque jour.

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail et plus largement à mon parcours professionnel.

## **À ma famille**

Je renouvelle encore une fois mes remerciements. Vous avez été un soutien sans faille durant toutes ces longues années d'études. J'arrive enfin au bout ! Jean-Marc, merci pour ton écoute, toujours bienveillante, depuis mes années collège. Mouné, Maman, merci d'avoir toujours été là pour moi. Lisa, je suis si fière de toi. Je vous aime.

## **À mes amis**

C'est un plaisir de vous retrouver encore une fois pour définitivement clôturer ce long parcours ! Je vous suis vraiment reconnaissante pour tout votre soutien à la fois dans ma vie personnelle et professionnelle.

À Sébastien, merci d'avoir toujours été là depuis ce premier jour d'internat. À Mathilde, merci pour ta bonne humeur et ton soutien. À Claire, 20 ans plus tard, rien n'a changé (ou presque). À Régis, Huong, Duy et la petite Camille, pour tous les moments passés ensemble. À Marine et Ludo, je vous souhaite plein de bonheur à venir ! À Marleine, pour nos rendez-vous du jeudi midi, je te souhaite le meilleur. À Théo, Doriane, Maxime, Léa, la vie est pleine de surprises et vous rencontrer en est la preuve. À Caro et Flo, même si on n'était pas là pour être amies, c'était sans compter sur mon entêtement. Merci d'avoir participé à mon épanouissement d'abord professionnel et maintenant d'être toujours là pour moi. À toutes les filles rencontrées par un heureux hasard à Clermont, Manon, Maryline, Perrine, Marlène, Elsa, merci pour toutes les aventures passées et à venir. Je vous souhaite beaucoup de bonheur. À Marie et Franck, je vous souhaite de très belles choses à venir. Aux chtimis rencontrés récemment, merci pour votre accueil (ce n'est pas une légende). Anthony et Hind, merci pour cette belle amitié scellée dans un Van de quelques mètres carrés. Hugo, Marion, Fofu, Isabelle, Christophe et toute ma belle-famille, merci de m'avoir si vite intégrée, c'est un vrai plaisir de partager des moments à vos côtés.

## **À Maxime**

Même si ce travail a parfois été difficile, je recommencerais mille fois cette thèse car elle m'a permis de te rencontrer. Merci pour ton amour, ta patience et tes encouragements. J'ai hâte de partager l'avenir à tes côtés.

Je dédie ce travail à Marc Fraysse et Didier Lebars.

# Résumé

---

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1A</sub>R) constituent une cible thérapeutique intéressante du fait de leur implication dans divers troubles neurodégénératifs ou psychiatriques. Compte tenu de leur diversité fonctionnelle et de leur vaste distribution, le développement d'« agonistes biaisés » rendrait possible le ciblage précis de certaines régions cérébrales ainsi que des sous-populations préférentielles de 5-HT<sub>1A</sub>R pré- ou postsynaptiques. En effet, le concept pharmacologique récent de "sélectivité fonctionnelle" suggère que des agonistes hautement spécifiques pourraient diriger préférentiellement la signalisation des récepteurs vers des réponses intracellulaires souhaitées en ciblant les voies de signalisation associées aux effets thérapeutiques tout en évitant les effets secondaires. Le développement de ces molécules en thérapeutique offrirait donc d'importants bénéfices aux patients atteints de troubles neuropsychiatriques impliquant le système sérotoninergique.

L'objectif de ce travail était d'explorer le concept pharmacologique d'agonisme biaisé par des approches translationnelles en imagerie *in vivo*, en étudiant plus spécifiquement l'implication des 5-HT<sub>1A</sub>R en neuro- et psychopharmacologie à travers deux exemples : les dyskinésies induites par L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson ainsi que la dépression résistante aux traitements (DRT).

Dans un premier temps, la physiopathologie des DIL a été étudiée chez un modèle de rat hémiparkinsonien avec deux techniques d'imagerie fonctionnelle : la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [<sup>18</sup>F]FDG d'une part et l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) d'autre part. Un hypermétabolisme glucidique au niveau du cervelet, du tronc cérébral, du raphé et de la région mésencéphalique locomotrice a été révélé alors qu'une diminution de captation de [<sup>18</sup>F]FDG a été observée au niveau cortical et striatal. Les effets thérapeutiques du NLX-112 (agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>) ont été décrits de la même façon et le mécanisme d'action de cette molécule semblait être médié par une activation préférentielle des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du raphé.

Dans un second temps ont été observés les effets centraux immédiats et retardés de la kétamine, antidépresseur d'action rapide (RAAD) chez le rat sain, montrant que la molécule avait une action sur le métabolisme glucidique cérébral sur le long terme. L'effet de la kétamine a ensuite été comparé à celui du NLX-101 (autre agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>, candidat médicament de type RAAD) chez un modèle de rat anxio-dépressif CORT, toujours au moyen de l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. Le profil métabolique des rats CORT a montré

un métabolisme glucidique diminué, en particulier au niveau du noyau caudé, du cortex cingulaire et du septum latéral. Par ailleurs, les deux RAADs semblaient avoir des voies de signalisation communes au niveau cortical et du septum latéral. Ainsi, la molécule NLX-101 agirait préférentiellement sur les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

Ces résultats très encourageants ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces deux troubles présentant des enjeux de santé publique majeurs. Ils fournissent des arguments supplémentaires à la mise en place de futures études cliniques. De plus, ils apportent des informations sur un mécanisme d'action pharmacologique innovant qui permettrait d'améliorer le bénéfice aux patients tout en limitant la survenue d'effets indésirables.

# Abstract

---

The serotonergic receptors 5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1AR</sub>) represent an intriguing therapeutic target due to their involvement in various psychiatric and neurodegenerative disorders. Given their functional diversity and wide distribution, the development of "biased agonists" would enable the specific targeting of particular brain regions and preferential subpopulations of pre- or postsynaptic 5-HT<sub>1AR</sub>. Indeed, the recent pharmacological concept of 'functional selectivity' suggests that highly specific agonists could preferentially guide receptor signaling primarily towards intended intracellular responses by focusing on signaling pathways linked to therapeutic outcomes, all while mitigating side effects. The advancement of these compounds in therapeutic applications would, therefore, present substantial advantages for patients dealing with neuro-psychiatric disorders associated with serotonergic mechanisms.

The aim of this study was to explore the pharmacological concept of "biased agonism" through translational approaches in *in vivo* imaging, focusing on the involvement of 5-HT<sub>1AR</sub> in psycho- and neuropharmacology through two examples: L-DOPA-induced dyskinesias (LIDs) in Parkinson's disease and treatment-resistant depression (TRD).

First, the pathophysiology of LIDs was investigated in a hemiparkinsonian rat model using two functional imaging techniques: Positron Emission Tomography (PET) with [<sup>18</sup>F]FDG on one hand, and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) on the other hand. An increase in glucose metabolism was observed in the cerebellum, brainstem, raphe, and locomotor mesencephalic region, while decreased glucose uptake was noted in the cortical and striatal regions. The therapeutic effects of NLX-112 (a biased agonist of 5-HT<sub>1AR</sub>) were described in a similar manner, with the mechanism of action of this molecule appearing to involve preferential activation of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the raphe.

Second, the immediate and delayed central effects of ketamine, a rapid-acting antidepressant (RAAD), were observed in healthy animals, demonstrating that the molecule had a long-term impact on cerebral glucose metabolism. Finally, ketamine was compared to NLX-101 (another biased agonist of 5-HT<sub>1AR</sub>, a candidate RAAD) in a corticosterone-induced rat model of anxiety and depression, using PET imaging with [<sup>18</sup>F]FDG. The metabolic profile of CORT rats showed decreased glucose metabolism, particularly in the caudate nucleus, cingulate cortex, and lateral septum. Furthermore, both RAADs appeared

to share common signaling pathways in the cortical and lateral septal regions. Thus, NLX-101 would act preferentially on 5-HT<sub>1A</sub> heteroreceptors.

These highly promising findings contribute to a better understanding of the pathophysiology of these two diseases, which present significant public health challenges. They offer additional support for the implementation of future clinical studies and provide insights into an innovative pharmacological mechanism of action that could enhance therapeutic benefits while limiting the occurrence of adverse effects.

Ce travail a donné lieu aux publications suivantes :

### Publications dans des journaux scientifiques internationaux à comité de lecture

Vidal B, Levigoureux E, **Chaib S**, Bouillot C, Billard T, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Different Alterations of Agonist and Antagonist Binding to 5-HT<sub>1A</sub> Receptor in a Rat Model of Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesia: A MicroPET Study. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(3):1257-1269. doi: 10.3233/JPD-212580. PMID: 33998548.

**Chaib S**, Vidal B, Bouillot C, Depoortere R, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. Multimodal imaging study of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, NLX-112, in a model of L-DOPA-induced dyskinesia. *NeuroImage: Clinical*, 2023, 103497, ISSN 2213-1582, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103497>. (**article 1**)

**Chaib S**, Bouillot C, Bouvard S, Vidal B, Zimmer L, Levigoureux E. Single subanesthetic dose of ketamine produces delayed impact on brain [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging and metabolic connectivity in rats.

*Front Neurosci.* 2023 Jul 13;17:1213941. doi:10.3389/fnins.2023.1213941. PMID: 37521685; PMCID: PMC10372660. (**article 2**)

**Chaib S**, Bouvard S, Bouillot C, Fourier A, Vidal B, Depoortere R, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. Exploration of the Rapid-Acting Antidepressants effects of ketamine and NLX-101, a biased agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors using [<sup>18</sup>F]FDG-PET in a rat model of depression. *En cours de rédaction*

### Communications dans des congrès internationaux

#### **Orales :**

**Chaib S**, Bouillot C, Vidal B, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. Preclinical PET/fMRI imaging of a biased agonist of serotonin receptors in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia. MMIN Congress, the 18<sup>th</sup> International Conference, Lyon, July 2022

**Chaib S**, Bouillot C, Vidal B, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. Exploration of the antidyskinetic effects of NLX-112, a biased agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors, using [<sup>18</sup>F] FDG-PET in awake hemiparkinsonian rats. EMIM Congress, Greece, August 2020

## Communications dans des congrès nationaux

### **Orales :**

**Chaib S**, Vidal B, Newman-Tancredi A, Levigoureux E, Zimmer L. Etude IRMf d'un agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le traitement des dyskinésies induites par L-DOPA chez le rat hémiparkinsonien. Congrès de la Société Française de Pharmacologie Thérapeutique (SFPT), Lille, juin 2022

**Chaib S**, Bouillot C, Vidal B, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. Exploration of the antidyskinetic effects of NLX-112, a biased agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors, using [<sup>18</sup>F]FDG-PET in awake hemiparkinsonian rats. 28<sup>ème</sup> Journée Scientifique de l'EDISS, novembre 2021

### **Affichée :**

**Chaib S**, Bouillot C, Vidal B, Newman-Tancredi A, Zimmer L, Levigoureux E. A novel biased agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors to treat levodopa-induced dyskinesia ? Exploration of antidyskinetic effects of NLX-112, using [<sup>18</sup>F]FDG-PET in hemiparkinsonian rats. SFPT, Webinaire Lille, 2021

## Financements

Appel à projet, fondation Neurodis 2022 : financement participatif de 1540 €. « Améliorer les traitements de la dépression par l'imagerie ».

# Table des matières

<b>Remerciements.....</b>	<b>3</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>14</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>17</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>22</b>
<b>Étude bibliographique .....</b>	<b>24</b>
<b>I. Sélectivité fonctionnelle et récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.....</b>	<b>24</b>
<b>1. La sérotonine.....</b>	<b>24</b>
<b>2. Les récepteurs sérotoninergiques .....</b>	<b>27</b>
2.1. Les RCPG .....	28
2.2 Le récepteur 5-HT <sub>1A</sub> .....	28
<b>3. Concept de sélectivité fonctionnelle et notion d'agonisme biaisé.....</b>	<b>30</b>
<b>II. Les modèles animaux pour explorer le concept de sélectivité fonctionnelle.....</b>	<b>34</b>
<b>III. L'imagerie comme outil d'exploration pharmacologique .....</b>	<b>35</b>
<b>1. La Tomographie par Émission de Positons (TEP) .....</b>	<b>35</b>
1.1 L'imagerie par Tomographie par Émission de Positons : .....	35
1.2 TEP et métabolisme neuronal.....	36
<b>2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) .....</b>	<b>37</b>
<b>IV. Étude de deux pathologies pour explorer le concept de sélectivité fonctionnelle appliquée aux 5-HT<sub>1AR</sub>.....</b>	<b>40</b>
<b>Partie 1 : Les dyskinésies induites par la L-DOPA dans la maladie de Parkinson .....</b>	<b>40</b>
<b>1. La maladie de Parkinson (MP).....</b>	<b>40</b>
1.1 Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson .....	40
1.2 Présentation clinique et diagnostic.....	47
1.3 Prise en charge.....	48
1.4 Évolution .....	52
<b>2. Dyskinésies induites par la L-DOPA.....</b>	<b>54</b>
2.1 Classification et aspect clinique des DIL.....	54
2.2 Prévalence et facteurs de risque des DIL .....	56
2.3 Physiopathologie des DIL .....	57
2.4 Prise en charge des DIL .....	62
<b>3 : Modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson et des dyskinésies induites par L-DOPA .....</b>	<b>68</b>
3.1 Les modèles <i>in vitro</i> .....	68
3.2 Les modèles <i>in vivo</i> .....	68
<b>4 : L'imagerie des dyskinésies induites par L-DOPA.....</b>	<b>73</b>
4.1 L'imagerie TEP dans la maladie de Parkinson et les DIL .....	73

4.2 L'imagerie fonctionnelle par Résonance magnétique : la connectivité fonctionnelle dans la MP et les DIL.....	77
<b>II. Le trouble dépressif majeur.....</b>	<b>78</b>
<b>1. Le trouble dépressif majeur .....</b>	<b>78</b>
1.1 Généralités .....	78
1.2 Physiopathologie, hypothèses mécanistiques .....	82
1.3 Altérations neuro-anatomiques .....	91
1.4 Traitements et prise en charge .....	98
<b>2. Le trouble dépressif majeur .....</b>	<b>102</b>
2.1 Notions de résistance et de non-réponse : problématique des antidépresseurs .....	102
2.2 Prise en charge de la DRT : .....	109
<b>3. Modélisation de la dépression chez l'animal.....</b>	<b>125</b>
3.1 Principaux modèles animaux de dépression .....	125
3.2 Le modèle d'exposition chronique à la corticostérone (CORT) .....	126
3.3 Évaluation des modèles animaux de dépression .....	128
<b>4. L'imagerie fonctionnelle du TDM et de la DRT .....</b>	<b>130</b>
4.1 Apport de la TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG dans l'exploration de la physiopathologie du TDM.....	130
4.2 Apports de la TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG dans l'évaluation de la réponse au traitement antidépresseur et compréhension du mécanisme d'action des agents pharmacologiques.....	132
4.3 TEP avec divers radiotraceurs .....	133
<b>ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>135</b>
<b>Partie 1 : Étudier et comprendre l'implication des récepteurs fonctionnels 5-HT<sub>1A</sub> en neurologie à travers les dyskinésies induites par la L-DOPA dans la maladie de Parkinson .....</b>	<b>135</b>
<b>1) Article 1 : Étude du NLX-112, agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, chez un modèle de rat de dyskinésies induites par la L-DOPA grâce à l'imagerie .....</b>	<b>135</b>
<b>Partie 2 : Étudier et comprendre l'implication des récepteurs fonctionnels 5-HT<sub>1A</sub> en psychiatrie à travers la dépression résistante aux traitements (DRT) .....</b>	<b>152</b>
<b>2) Article 2 : Étude du profil métabolique de la kétamine à dose subanesthésique chez le rat sain en imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG .....</b>	<b>152</b>
<b>3) Résultats expérimentaux : comparaison des profils métaboliques du candidat RAAD, NLX-101, un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> avec la kétamine, sur un modèle de rat dépressif cortico-induit en TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. ....</b>	<b>164</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>205</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>208</b>

## Liste des abréviations

<b>[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT :</b>	(±)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétralin
<b>[<sup>11</sup>C]DASB :</b>	3-amino-4-(2[ <sup>11</sup> C]methylaminométhylphénylsulfanyl)benzotrile
<b>[<sup>11</sup>C]WAY-100635 :</b>	N-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-N-(2-pyridinyl)cyclohexanecarboxamid
<b>[<sup>18</sup>F]FDG :</b>	2-désoxy-2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-D-glucose
<b>[<sup>18</sup>F]FDOPA :</b>	6-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-DOPA
<b>[<sup>18</sup>F]FP-CIT :</b>	[ <sup>18</sup> F]-N-(3-fluoropropyl)-2β-carboxyméthoxy-3β-(4-iodophényl) nortropane
<b>[<sup>18</sup>F]MPPF :</b>	4-[ <sup>18</sup> F]fluoro-N-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-N-(2-pyridyl)benzamide
<b>5-HT :</b>	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
<b>5-HT<sub>1A</sub>R :</b>	Récepteur(s) à la sérotonine de type 1A
<b>5-HTTLPR :</b>	Région promotrice liée au transporteur à la sérotonine
<b>6-OHDA :</b>	6-hydroxydopamine
<b>AADC :</b>	Aromatic L-amino acid decarboxylase ou décarboxylase des acides aminés aromatiques
<b>ACh :</b>	Acétylcholine
<b>AIM :</b>	Mouvement Volontaire Anormal
<b>Akt :</b>	Protéine kinase B
<b>AMPc :</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>BHE :</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>BDNF :</b>	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
<b>BOLD :</b>	Blood oxygen level dependent
<b>CB<sub>1</sub> :</b>	Récepteur cannabinoïde 1
<b>CCA :</b>	Cortex cingulaire antérieur
<b>CF :</b>	Connectivité fonctionnelle
<b>CMRglu/O<sub>2</sub> :</b>	Cerebral glucose/Oxygène metabolic rate
<b>CMS :</b>	Chronic mild stress
<b>CORT :</b>	Corticostérone
<b>CREB :</b>	C-AMP Response Element-binding protein ou protéine se fixant au CRE
<b>CT-scan :</b>	Computerized Tomography
<b>D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> :</b>	Récepteur dopaminergique de type 1, 2
<b>DA :</b>	Dopamine
<b>DAT :</b>	Transporteur de dopamine

<b>DDC :</b>	Dopa-decarboxylase
<b>dHb :</b>	Désoxy-hémoglobine
<b>DIL :</b>	Dyskinésie induite par la L-DOPA
<b>DRN :</b>	Raphé dorsal
<b>DRT :</b>	Dépression résistante aux traitements
<b>DSC :</b>	Débit sanguin cérébral
<b>Eef2 :</b>	Facteur d'élongation eucaryote 2
<b>EPM :</b>	Elevated Plus Maze
<b>ERK :</b>	Extracellular signal-regulated kinases
<b>FST :</b>	Forced swim test ou test de la nage forcée
<b>fUS :</b>	Imagerie Ultrasonore fonctionnelle
<b>GABA :</b>	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>GDNF :</b>	Facteur Neurotrophe Dérivé de la Glie
<b>GDP/GTP :</b>	Guanosine Diphosphate/Guanosine Triphosphate
<b>GIRK :</b>	G-protein activated Inwardly Rectifying K <sup>+</sup> current
<b>GLUT :</b>	Transporteur du Glucose
<b>Gpe/Gpi :</b>	Globus Pallidus externe/interne
<b>GR :</b>	Récepteurs des glucocorticoïdes
<b>GTP :</b>	Guanosine Triphosphate
<b>HbO2 :</b>	Oxyhémoglobine
<b>HHS :</b>	Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
<b>(2R,6R)-HNK :</b>	Hydroxynorkétamine
<b>HPK :</b>	Hémiparkinsonien
<b>ICOMT :</b>	Inhibiteur de la Catechol-O-methyltransferase
<b>IMAO :</b>	Inhibiteur de la monoamine oxydase
<b>Ips :</b>	Cellules souches pluripotentes induites
<b>IRMf :</b>	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
<b>ISRS :</b>	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
<b>IRSNa :</b>	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
<b>L-DOPA :</b>	3,4-dihydroxyphénylalanine
<b>LRRK-2 :</b>	Leucine-rich repeat kinase 2
<b>LS :</b>	Septum latéral
<b>MA :</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>MAP :</b>	Mitogen-activated protein kinases
<b>MDMA :</b>	3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

<b>MDS :</b>	Movement Disorder Society
<b>MEK :</b>	Mitogen-activated protein kinase kinase
<b>MFB :</b>	Medial forebrain bundle
<b>mGLU-5 :</b>	Récepteur métabotrope au glutamate 5
<b>MP :</b>	Maladie de Parkinson
<b>MPTP :</b>	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
<b>MR :</b>	Raphé médian
<b>MRP :</b>	Médicament radiopharmaceutique
<b>MTHFR :</b>	5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase
<b>mTOR :</b>	mammalian target of rapamycin ou kinase cible de la rapamycine
<b>NA :</b>	Noradrénaline
<b>NMDA :</b>	Acide N-méthyl-D-aspartique
<b>NMSS :</b>	Non-Motor Symptom Scale
<b>NST :</b>	Noyau sub-thalamique (=Sth)
<b>OEF :</b>	Fraction d'extraction d'oxygène
<b>PD-RP :</b>	Parkinson's disease-related metabolic pattern
<b>PFC :</b>	Cortex préfrontal (DLPFC = cortex préfrontal dorsolatéral, VmPFC = cortex préfrontal ventromédian et mPFC = cortex préfrontal médian)
<b>PNH :</b>	Primate non-humain
<b>RAAD :</b>	Antidépresseur d'action rapide
<b>RCPG :</b>	Récepteur couplé aux protéines G
<b>SCP :</b>	Stimulation cérébrale profonde
<b>SERT :</b>	Transporteur de la sérotonine
<b>SNC :</b>	Système nerveux central
<b>SNpc/SNr :</b>	Substance noire <i>pars compacta / reticulata</i>
<b>SPT :</b>	Sucrose preference test ou test de préférence au sucre/saccharose
<b>TDM :</b>	Trouble dépressif majeur
<b>TEP :</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>TH :</b>	Tyrosine hydroxylase
<b>TPH :</b>	Tryptophane hydroxylase
<b>TRkB :</b>	Tropomyosin receptor kinase B
<b>UdysRS :</b>	Unified Dyskinesia Rating Scale
<b>UPDRS :</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>VMAT :</b>	Vesicular monoamine transporter
<b>VSC :</b>	Volume sanguin cérébral

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé .	25
Figure 2 : Représentation de la distribution des corps cellulaires et des principales projections sérotoninergiques chez le rat .	26
Figure 3 : L'activation du récepteur 5-HT <sub>1A</sub> déclenche une série de réponses cellulaires complexes .	30
Figure 4 : Concept d'agonisme biaisé (aussi nommé "sélectivité fonctionnelle") .	31
Figure 5 : Concept d'agonisme biaisé illustré par une molécule ayant une action préférentielle sur les récepteurs 5-HT <sub>1A</sub> postsynaptiques corticaux .	33
Figure 6 : Équation de désintégration de type $\beta^+$ .	35
Figure 7 : Représentation schématique de l'acquisition d'images chez l'animal en micro-TEP (de la production du radiopharmaceutique à l'image) .	36
Figure 8 : Principe de l'imagerie métabolique TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG .	37
Figure 9: Bases physiologiques du signal BOLD .	38
Figure 10: Schéma illustrant le couplage neurovasculaire sur lequel repose le principe de l'IRMf-BOLD .	39
Figure 11 : Epidémiologie de la maladie de Parkinson en France et dans le monde .	41
Figure 12 : Vue microscopique d'un neurone contenant un corps de Lewy au niveau de la substance noire, chez un patient parkinsonien .	42
Figure 13 : Coupe transversale de mésencéphale montrant la perte de pigmentation de la substance noire chez un patient atteint de maladie de Parkinson (en bas) par rapport à un patient sain (en haut) .	43
Figure 14 : Schéma des ganglions de la base et des structures associées .	44
Figure 15 : Schématisation du circuit moteur des ganglions de la base en conditions physiologiques (A) et dans la maladie de Parkinson (B) .	45
Figure 16 : Synthèse de la dopamine .	46
Figure 17 : Triade des symptômes moteurs parkinsoniens .	47
Figure 18 : Cibles des médicaments dans la maladie de Parkinson .	49
Figure 19 : Complications motrices de la maladie de Parkinson .	55
Figure 20 : Schématisation du circuit moteur des ganglions de la base dans les dyskinésies induites par L-DOPA .	58
Figure 21 : Hypothèse de l'induction de DIL par la libération dérégulée de dopamine (DA) par les neurones sérotoninergiques .	61

Figure 22 : Hypothèse des mécanismes d'action des agonistes 5-HT <sub>1A</sub> dans la maladie de Parkinson .....	65
Figure 23 : Représentation de la structure chimique de la molécule NLX-112. ....	66
Figure 24 : Hypothèse du mécanisme d'action résumé du NLX-112 .....	67
Figure 25 : Schéma de l'injection stéréotaxique de la toxine 6-OHDA dans le cadre de la réalisation d'un modèle de rat hémiparkinsonien au niveau du faisceau médian du télencéphale .....	70
Figure 26 : Scintigraphie cérébrale au [ <sup>123</sup> I]Ioflupane .....	73
Figure 27 : Profils métaboliques (PD-related pattern et PD Tremor-related pattern) obtenus en imagerie TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG chez des patients atteints de la maladie de Parkinson .....	74
Figure 28 : Hypo-intensité au niveau gauche des ganglions de la base (côté ipsilatéral à la lésion) chez un modèle de rat hémiparkinsonien en imagerie TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG .....	75
Figure 29 : Rôle des voies de signalisation intracellulaire dans le développement des comportements dépressifs .....	84
Figure 30 : Neurones pyramidaux de rats au niveau du PFC visualisés en microscopie électronique à balayage .....	85
Figure 31 : Monoamines et traduction clinique.....	86
Figure 32 : Implication des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub> dans la dépression .....	89
Figure 33 : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) chez l'humain et le rongeur. ....	90
Figure 34 : Complexité de la physiopathologie de la dépression .....	91
Figure 35 : Altérations des principales structures cérébrales fonctionnelles et anatomiques liées au TDM .....	95
Figure 36 : Cibles pharmacologiques des principales classes d'antidépresseurs .....	100
Figure 37 : Réponse, rémission, rechute et récurrence pendant les phases de traitement antidépresseur .....	102
Figure 38 : Comment relier des modifications immédiates de concentration en neurotransmetteurs à des changements cliniques bien plus tardifs ? Hypothèse du récepteur monoaminergique de la dépression. ....	106
Figure 39 : Représentation schématique du mécanisme d'action des ISRS.....	108
Figure 40 : Structures chimiques de la phencyclidine (PCP), de la kétamine et de ses énantiomères ainsi que de la principale voie métabolique .....	111
Figure 41 : Théorie simplifiée du mécanisme d'action de la kétamine .....	114
Figure 42 : Kétamine et système sérotoninergique .....	119

Figure 43 : Mécanismes potentiels sous-tendants les effets antidépresseurs soutenus de la kétamine .....	119
Figure 44 : Divers agonistes biaisés 5-HT <sub>1A</sub> .....	121
Figure 45 : « empreintes de signalisation » de différents composés agissant sur la transmission sérotoninergique .....	122
Figure 46 : Hypothèse du mécanisme d'action résumé du NLX-101 .....	124
Figure 47 : Modifications des structures impliquées dans la dépression chez les modèles animaux de stress chronique, notamment CORT .....	128
Figure 48 : Profil métabolique de patients atteints de dépression .....	131
Figure 49 : Chronologie de la mise en place du modèle animal CORT par administration per os. ....	166
Figure 50 : Chronologie de la mise en place du modèle animal CORT par injections sous-cutanées et réalisation des acquisitions TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG. ....	167
Figure 51 : Test de la nage forcée (FST). ....	168
Figure 52 : Plateforme de l'Elevated Zero-Maze .....	169
Figure 53 : Test de préférence au saccharose (SPT) .....	170
Figure 54 : Protocole d'acquisition microTEP au [ <sup>18</sup> F]FDG chez le rat. ....	176
Figure 55 : Exemple du calcul statistique effectué pour différencier la connectivité du groupe CORT vs le groupe Témoin .....	179
Figure 56 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT per os) sur le poids corporel des rats. ....	180
Figure 57 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées quotidiennes (CORT) sur le poids corporel des rats. ....	181
Figure 58 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT per os) sur le comportement anxio-dépressif avec un test de nage forcée (FST). ....	182
Figure 59 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec un test de nage forcée (FST). ....	183
Figure 60 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT per os) sur le comportement anxio-dépressif avec le test du 0-maze. ....	184
Figure 61 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec le test du 0-maze. ....	185
Figure 62 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT per os) sur le comportement anxio-dépressif avec le test de préférence au saccharose (SPT). ....	186
Figure 63 : Effet de la corticostérone administrée en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec le test de préférence au saccharose (SPT). ....	187

Figure 64 : Dosages plasmatiques de corticostérone en pg/mL par méthode LC-MSMS après administration chronique de corticostérone dans de l'eau de boisson (CORT per os) comparés au groupe témoin. ....	187
Figure 65 : Dosages plasmatiques de corticostérone en pg/mL par méthode ELISA après administration de corticostérone chronique en injections quotidiennes sous-cutanées (CORT s.c.) comparés au groupe témoin. ....	188
Figure 66 : Masse des glandes surrénales rapportée au poids total de l'animal en pourcentage après administration de corticostérone chronique dans de l'eau de boisson (CORT per os) comparée au groupe témoin.....	189
Figure 67 : Masse des glandes surrénales rapportée au poids total de l'animal en pourcentage après administration quotidienne de corticostérone chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) comparée au groupe témoin. ....	190
Figure 68 : Comparaison du métabolisme cérébral basal glucidique chez les rats CORT vs rats témoins (n = 8 par groupe). ....	191
Figure 69 : Effet du traitement chronique par corticostérone sur le métabolisme glucidique dans le cerveau entier.....	192
Figure 70 : Comparaison du métabolisme cérébral basal glucidique chez les rats CORT vs rats témoins (n = 8 par groupe) injectés avec du NaCl dans différentes régions cérébrales. ....	193
Figure 71 : Effets de l'administration chronique de corticostérone (CORT) sur la connectivité métabolique évaluée par la TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG (n = 8 dans chaque groupe). ....	194
Figure 72 : Effets de la kétamine en comparaison avec le candidat RAAD, NLX-101, sur le métabolisme cérébral glucidique chez un modèle de rats CORT (n = 8 dans chaque groupe)	195
Figure 73 : Comparaison du métabolisme cérébral glucidique chez les rats CORT après injection aiguë en i.p. de Kétamine, NLX-101 ou NaCl (n = 8 par groupe) dans différentes régions cérébrales.....	196
Figure 74 : Effets de la kétamine en comparaison avec le candidat RAAD, NLX-101, chez le rat CORT sur la connectivité métabolique évaluée par la TEP au [ <sup>18</sup> F]FDG (n = 8 dans chaque groupe).....	198

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents récepteurs sérotoninergiques : voies de transduction, localisation et exemples d'implications .....	27
Tableau 2 : Liste des médicaments couramment utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. ....	50
Tableau 3 : Exemples de molécules agissant sur les récepteurs sérotoninergiques à l'étude dans les dyskinésies induites par L-DOPA.....	64
Tableau 4 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé.....	81
Tableau 5 : Résumé de la prise en charge de la dépression selon l'avancé dans la pathologie .....	109
Tableau 6 : Tests comportementaux couramment utilisés dans le cadre de l'évaluation des modèles animaux de dépression. ....	129
Tableau 7 : Score attribué à chaque animal par test comportemental .....	174

# Introduction

---

Le système sérotoninergique est largement associé au développement de nombreuses pathologies neuropsychiatriques. Ainsi, le ciblage des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> se révèle être une piste thérapeutique prometteuse. Compte tenu de leur diversité fonctionnelle et de leur large distribution, le développement de molécules « agonistes biaisés » offrirait la possibilité de diriger préférentiellement une région cérébrale ou une signalisation intracellulaire spécifique. En effet, ce concept innovant de sélectivité fonctionnelle permettrait d'améliorer les bénéfices thérapeutiques souhaités tout en limitant les effets indésirables. Dans cette optique, plusieurs agonistes biaisés des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont actuellement en développement comme les molécules NLX-112 (alias F13640, befiradol) et NLX-101 (alias F15599). Des données précliniques et cliniques très encourageantes ont, par exemple, montré que le NLX-112 présentait un effet bénéfique sur la réduction des dyskinésies induites par la L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson alors que le NLX-101 améliorait les symptômes de la dépression pharmaco-résistante. Néanmoins, le mode d'action original de ces deux molécules reste encore à élucider.

Conjointement, la neuroimagerie pré-clinique *in vivo* est devenue incontournable pour appréhender les mécanismes physiopathologiques des pathologies neuropsychiatriques mais aussi pour développer de nouveaux médicaments. Ainsi, l'utilisation appropriée de la neuroimagerie par Tomographie par Émission de Positons (TEP), méthode non invasive, sensible et très spécifique, couplée à l'emploi de modèles animaux représentatifs et prédictifs de la pathologie humaine, a révolutionné la recherche en permettant d'obtenir des données en temps réel sur l'efficacité, la biodistribution, la cinétique, la toxicité et le mécanisme d'action des nouvelles molécules.

L'objectif de ce travail a donc été, par une approche translationnelle, d'explorer le concept pharmacologique d'agonisme biaisé ainsi que l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie de deux pathologies ayant un impact en santé publique majeur : les DIL et la dépression, à l'aide de deux modèles animaux.

Une revue de la littérature démontrant l'implication du système sérotoninergique et des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie des DIL et de la dépression sera tout d'abord réalisée. Seront ensuite présentés les modèles animaux associés et l'apport de l'imagerie dans la compréhension de ces troubles.

Puis, dans une première partie expérimentale, les effets centraux de la molécule NLX-112 à dose thérapeutique chez un modèle de rat hémiparkinsonien en présence ou non de L-DOPA seront étudiés et cartographiés grâce à la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG (Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose) et à la connectivité fonctionnelle par IRMf.

Dans une deuxième partie, les effets aigus et retardés de la kétamine, seul antidépresseur d'action rapide (RAAD) référencé actuellement sur le marché, seront étudiés. Les expériences seront menées chez l'animal sain toujours au moyen de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG, selon un design longitudinal original.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'étude de l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la pathologie dépressive et à l'identification des régions et circuits neuronaux impliqués dans le mécanisme d'action d'un autre agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>, candidat RAAD, le NLX-101, à dose thérapeutique, encore à travers l'utilisation de l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. Un modèle de rat anxio-dépressif par administration chronique de corticostérone sera employé et le candidat RAAD NLX-101 sera comparé à la kétamine.

À travers ces travaux, notre objectif est de démontrer le rôle des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> fonctionnels en neuro- et psycho-pharmacologie. Cette compréhension des circuits neuronaux impliqués dans les DIL et dans la dépression, aura un impact significatif sur le développement de nouvelles thérapies et fournira une base solide pour la mise en place d'études futures chez l'Homme. De plus, ces travaux permettront également de démontrer l'intérêt de développer des molécules au mécanisme d'action innovant : les agonistes biaisés des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Bien qu'ayant un mode d'action semblable, ces molécules ont une diversité d'applications considérable. En effet, la modification minimale de structure chimique permet le ciblage de certaines régions spécifiques modulant ainsi des voies de signalisation différentes.

# Étude bibliographique

---

## I. Sélectivité fonctionnelle et récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>

### 1. La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est, comme la dopamine (DA), une amine biogène jouant un rôle prépondérant de neuromédiateur au niveau central. À l'origine, la 5-HT, appelée alors « entéramine », a pourtant été identifiée au niveau du tube digestif dans les cellules entérochromaffines par un pharmacologue italien, Vittorio Espamer, en 1937 (1). Peu après, une équipe de chercheurs américains identifiait une substance vasoactive dans le sérum qu'elle nomma « sérotonine ». En réalité, il s'agissait de la même molécule qui fut retrouvée au niveau du SNC par la suite.

Comme le suggère la découverte de la molécule, la 5-HT est principalement retrouvée en périphérie, en particulier au niveau gastro-intestinal (lieu principal de synthèse) et plaquettaire en moindre quantité (lieu de stockage uniquement). La 5-HT intervient, de ce fait, dans de multiples fonctions physiologiques (contractilité cardiaque, tonus vasculaire, hémostasie, contraction des muscles lisses, péristaltisme intestinal...) (2).

Retrouvée dans une moindre mesure au niveau central, la 5-HT régule aussi d'autres fonctions majeures comme le sommeil, l'humeur, le comportement ou la thermorégulation. Ainsi, le système sérotoninergique est impliqué dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques comme la dépression, la migraine et la schizophrénie (3,4). Or, la 5-HT ne franchit pas la BHE. Aussi la 5-HT, retrouvée comme neurotransmetteur au niveau du SNC, est synthétisée par les noyaux du raphé à partir d'un acide aminé essentiel, le L-tryptophane, par l'intermédiaire de différentes enzymes comme la tryptophane hydroxylase (TPH) ou la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC). La 5-HT est alors stockée dans des vésicules synaptiques grâce au transporteur vésiculaire VMAT (Vesicular Monoamine Transporter) avant d'être relarguée par exocytose dans la fente synaptique. Par un phénomène de recapture, le transporteur membranaire de la sérotonine SERT est capable de contrôler la concentration de 5-HT extra-cellulaire disponible. Après une cascade enzymatique, impliquant notamment la MAO-A (Monoamine oxydase A), la 5-HT est catabolisée en métabolites inactifs (**figure 1**) (5).

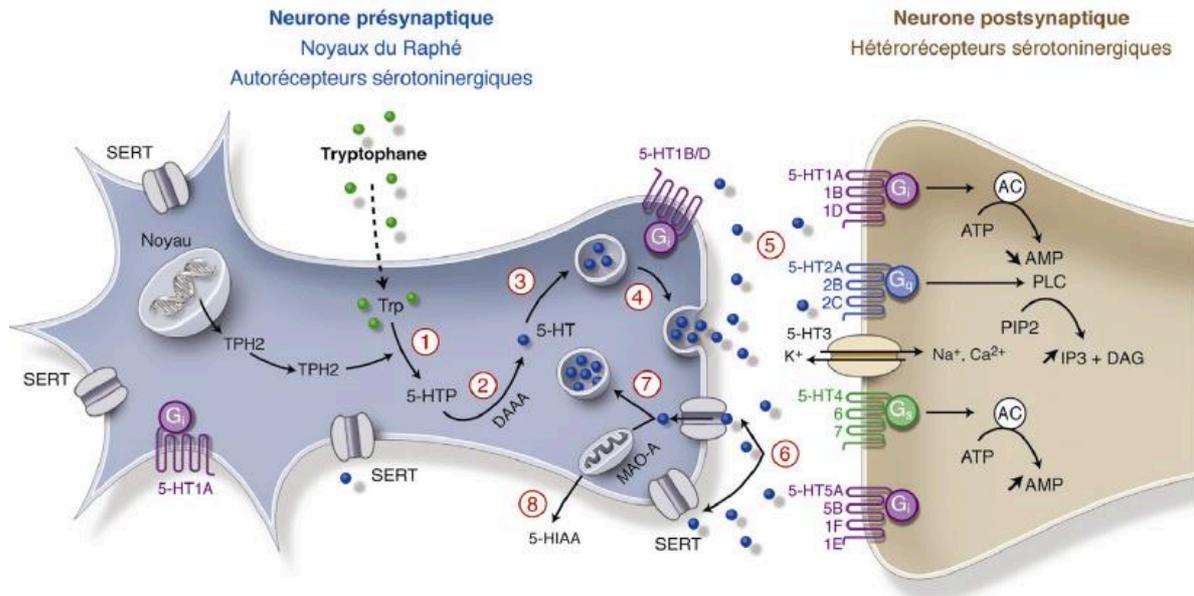


Figure 1 : Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé (5).

Le tryptophane (*Trp*), précurseur de la synthèse de sérotonine (5-HT) apporté par l'alimentation, est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) à partir de la tryptophane hydroxylase (TPH2 = expression cérébrale) (étape 1). La décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA) transforme quant à elle le 5-HTP en 5-HT (étape 2). La 5-HT est ensuite stockée dans des vésicules à l'aide d'un transporteur vésiculaire, le vesicular monoamine transporter de type 2 (VMAT) (étape 3). La libération de 5-HT dépend de l'entrée de calcium (étape 4). La 5-HT agit ensuite sur l'un des différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques (étape 5). La majorité de la 5-HT libérée est ensuite recaptée grâce au transporteur sérotoninergique (SERT) (étape 6). La sérotonine recaptée réintègre des vésicules (étape 7) ou, par le biais de la monoamine-oxydase de type A (MAO-A), est dégradée en acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA, métabolite urinaire) (étape 8).

Les neurones sérotoninergiques sont présents au niveau des noyaux du raphé, ensemble de structures du tronc cérébral (bulbe rachidien, pont et mésencéphale). Les noyaux sont distingués anatomiquement en 9 groupes de corps cellulaires allant de B1 à B9 dans un sens caudo-rostral (6). À noter que d'autres dénominations, plus fonctionnelles, sont actuellement employées.

Au niveau rostral, sont principalement retrouvés le raphé médian (MR) et le raphé dorsal (DRN). C'est ce dernier qui comporte le nombre le plus important de neurones sérotoninergiques (environ 15 000 chez le rat et 165 000 chez l'Homme (7)), bien que le nombre total de ces neurones au niveau cérébral soit très faible par rapport aux neurones exprimant d'autres neurotransmetteurs (environ 1 sur un million chez l'Homme) (8). Le système rostral projette de manière ascendante vers les structures cérébrales supérieures en innervant principalement le cortex, le système limbique, les ganglions de la base ou encore

l'hypothalamus (9). Les noyaux situés dans la région caudale (raphé obscurus, raphé magnus, raphé pallidus) assurent les projections descendantes vers le tronc cérébral et la moelle épinière (**figure 2**).

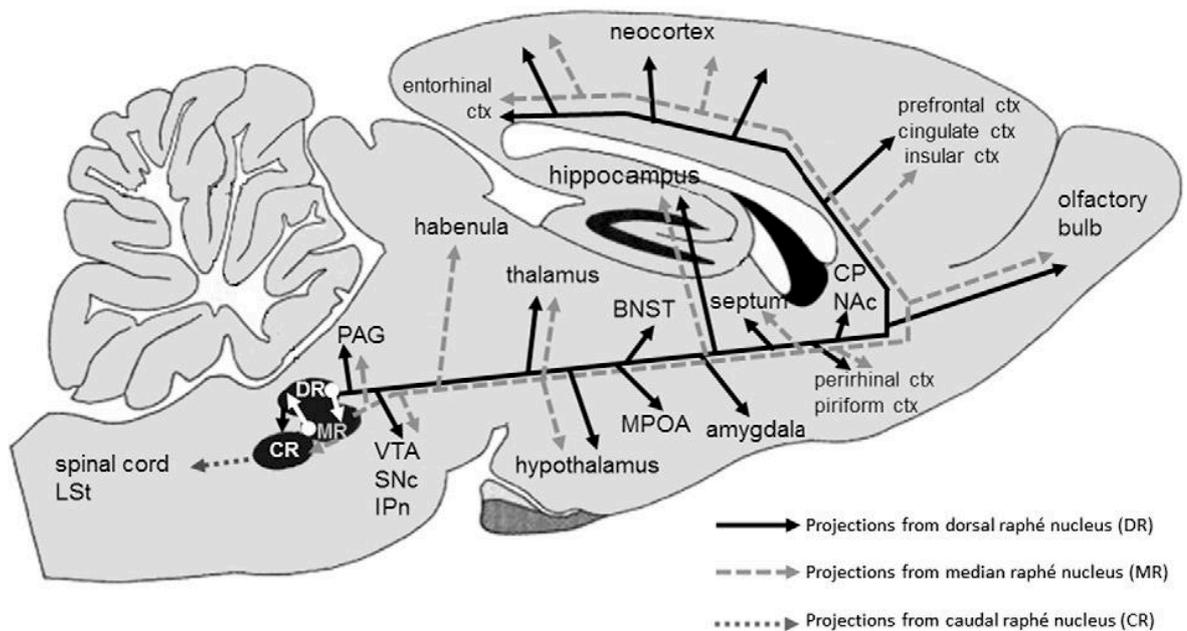


Figure 2 : Représentation de la distribution des corps cellulaires et des principales projections sérotoninergiques chez le rat (10).

Le cortex préfrontal, le septum, le striatum, l'hippocampe ventral, l'amygdale et le thalamus sont principalement ciblés par les projections provenant du raphé dorsal (DR), tandis que le raphé médian (MR) prédomine dans l'innervation de l'hippocampe dorsal et de l'hypothalamus.

(BNST = noyau du lit de la stria terminalis, CP = putamen caudé, SNc = substance noire pars compacta, ctx = cortex, IPn = noyau interpédonculaire, LSt = voie spinothalamique de la stria terminalis, MPOA = zone préoptique médiane, NAc = noyaux accumbens, VTA = aire tegmentale ventrale)

De manière très simplifiée, les différentes projections du système sérotoninergique interviennent dans la régulation de différentes fonctions physiologiques en fonction de leur localisation comme l'humeur (cortex cérébral), la motricité, les obsessions, les compulsions (ganglions de la base), l'anxiété, les troubles paniques (système limbique), l'appétit et le comportement alimentaire (hypothalamus) et l'état de veille/sommeil (hypothalamus/tronc cérébral).

Indépendamment des projections efférentes, l'activité globale du système sérotoninergique est régulée par l'innervation des corps cellulaires via des afférences de diverses populations neuronales pouvant être dopaminergiques, noradrénergiques, cholinergiques ou GABAergiques (11). Ces projections peuvent provenir de structures cérébrales variées comme le cortex, l'hypothalamus ou encore le système limbique.

## 2. Les récepteurs sérotoninergiques

Pour exercer son action au niveau central, la 5-HT se lie à des récepteurs sérotoninergiques spécifiques regroupés en 7 classes (5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>). Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G (RCPG) sauf un, le récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui est un canal ionique. La classification actuelle permet le regroupement des récepteurs selon des critères pharmacologiques, structuraux et transductionnels (**tableau 1**).

*Tableau 1 : Les différents récepteurs sérotoninergiques : voies de transduction, localisation et exemples d'implications (12).*

Famille	Sous-type	Principale voie de signalisation	Distribution cérébrale	Rôles physiopathologiques chez l'humain
<b>5-HT<sub>1</sub></b>	5-HT <sub>1A</sub>	G <sub>i/o</sub>	Répandu - surtout hippocampe, cortex, noyaux du raphé	Emotions, comportement, cognition, douleur
	5-HT <sub>1B</sub>	G <sub>i/o</sub>	Répandu - surtout ganglions de la base, cortex	Comportement, addiction
	5-HT <sub>1D</sub>	G <sub>i/o</sub>	Ganglions de la base, hippocampe, cortex	Douleur
	5-HT <sub>1E</sub>	G <sub>i/o</sub>	Cortex, hippocampe, caudé putamen, claustrum	?
	5-HT <sub>1F</sub>	G <sub>i/o</sub>	Noyau du raphé dorsal, hippocampe, cortex, noyaux caudés, tronc cérébral	Migraine (?)
<b>5-HT<sub>2</sub></b>	5-HT <sub>2A</sub>	G <sub>q/11</sub>	Cortex, hippocampe, hypothalamus, ganglions de la base	Comportement, addiction, sommeil
	5-HT <sub>2B</sub>	G <sub>q/11</sub>	Cervelet, septum, hypothalamus, amygdale	Emotions, appétit, douleur
	5-HT <sub>2C</sub>	G <sub>q/11</sub>	Plexus choroïdes, cortex, hippocampe, amygdale, striatum, substance noire	Appétit, cognition
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	5-HT <sub>3</sub>	Canal ionique	Répandu - surtout area postrema, noyau du tractus solitaire, complexe vagal dorsal, structures limbiques	Douleur, cognition
<b>5-HT<sub>4</sub></b>	5-HT <sub>4</sub>	G <sub>s</sub>	Ganglions de la base, cortex, septum, hippocampe	Mémoire, émotions
<b>5-HT<sub>5</sub></b>	5-HT <sub>5a</sub>	G <sub>i/o</sub>	Hippocampe, hypothalamus, bulbe olfactif, cortex, thalamus, striatum, pont	?
	5-HT <sub>5b</sub>	?	Habenula, noyaux du raphé, hippocampe (rongeur)	Absent chez l'humain
<b>5-HT<sub>6</sub></b>	5-HT <sub>6</sub>	G <sub>s</sub>	Répandu (surtout striatum, amygdale, hippocampe, cortex)	Mémoire, appétit
<b>5-HT<sub>7</sub></b>	5-HT <sub>7</sub>	G <sub>s</sub>	Thalamus, hippocampe, cortex, amygdale, noyau suprachiasmatique	Emotions, rythmes circadiens, thermorégulation

## 2.1. Les RCPG

La famille des RCPG représente la plus grande famille de récepteurs membranaires. Ces récepteurs sont retrouvés dans tout l'organisme et sont stimulés par une variété importante de ligands (hormones, photons...). Ils sont donc une cible thérapeutique de choix (environ 30% des médicaments sur le marché) (13). Les RCPG sont des protéines à 7 hélices transmembranaires avec notamment une extrémité N-terminale extra-cellulaire, une extrémité C-terminale intra-cellulaire et un domaine de liaison du ligand spécifique. La fixation du ligand ou d'un agent pharmacologique induit un changement conformationnel du récepteur qui lui permet de transmettre un signal par l'intermédiaire d'une protéine G régulatrice qui va, à son tour, moduler l'activité d'un effecteur (enzyme, canal ionique...) contrôlant la concentration d'un second messager. Les protéines G sont composées de 3 sous-unités :  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ . Au repos, la sous-unité  $\alpha$  inactive est liée au GDP. Elle est alors couplée aux sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ . Lorsque le récepteur change de conformation, il s'ensuit une liaison d'un GTP, à la place du GDP, et une dissociation de la sous-unité  $\alpha$  de l'ensemble  $\beta\gamma$ . La sous-unité  $\alpha$ -GTP active peut alors interagir avec l'effecteur. À la fin de la transduction du signal, la sous-unité  $\alpha$  hydrolyse le GTP en GDP et retrouve son état initial.

Il existe diverses classes de sous-unités  $\alpha$  selon leur interaction avec les effecteurs. Par exemple, la famille des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>5</sub> est couplée à une protéine Gi (inhibant l'adénylate cyclase) ; les sous-types de récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont couplés à une protéine Gs (stimulant l'adénylate cyclase) tandis que les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont couplés à Gq/11 (stimulant la phospholipase C ou PLC) (12,14).

De par leur implication dans ce travail, seuls les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> seront développés dans la suite de cette thèse.

## 2.2 Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> est un des récepteurs sérotoninergiques les plus abondants au niveau cérébral et le plus largement étudié et caractérisé. En effet, son gène, situé sur le chromosome 5 chez l'Homme, fut le premier de la famille des récepteurs sérotoninergiques à être cloné et séquencé. Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> humain présente 89% d'homologie avec celui du rat (15). Sa distribution, majoritaire au niveau du SNC, a pu d'abord être étudiée par l'utilisation d'un ligand radioactif, le [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT, qui est un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> marqué au tritium. Ainsi, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont fortement exprimés dans les

aires corticales, l'hippocampe, le septum, l'amygdale et les noyaux du raphé tandis que leur densité est faible voire nulle dans les ganglions de la base et le cervelet (16,17). Il est intéressant de constater, qu'en plus d'être présents sur les neurones postsynaptiques comme tous les récepteurs sérotoninergiques (qualifiés d'hétérorécepteurs car localisés sur des neurones qui ne produisent pas la 5-HT), les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont aussi localisés sur la membrane des neurones sérotoninergiques présynaptiques (comme les sous-types 5-HT<sub>1B/D</sub>). Ces autorécepteurs, localisés au niveau somato-dendritique ou terminal et surtout retrouvés au niveau des noyaux du raphé, régulent le taux de 5-HT dans la fente synaptique en exerçant une boucle rétrocontrôle qui a pour conséquence d'inhiber l'activité électrique neuronale pour diminuer la synthèse et la libération de 5-HT. Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques présentent des caractéristiques de réponses fonctionnelles différentes de celles des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques (18). Comme vu précédemment, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont couplés aux protéines Gi/o, ce qui leur confère un caractère inhibiteur (19). Mais il semble que seuls les récepteurs postsynaptiques, via la mobilisation de ces mêmes protéines, induisent une inhibition de l'adénylate cyclase, principal effecteur associé à ces récepteurs, et donc une diminution de la synthèse d'AMPc (20). Ces variations peuvent s'expliquer par un couplage à différentes isoformes de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G selon les régions cérébrales, activant plus ou moins certaines cascades moléculaires. Par exemple, l'activation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du raphé peut déclencher des voies de signalisations préférentielles (ex : Gi3) par leur couplage à des protéines G différentes aux hétérorécepteurs (ex : Gai2 ou Gao). Une inhibition ou, à l'inverse, une activation de la voie ERK1/2 peuvent ainsi être retrouvées (21).

La stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> est, en effet, responsable de l'activation complexe de multiples cascades moléculaires, qui incluent notamment la régulation de la PLC et des voies PI3K-Akt et MAPK/ERK, ainsi que l'activation des canaux potassiques GIRK, provoquant une hyperpolarisation du potentiel de repos et une inhibition neuronale (**figure 3**) (22).

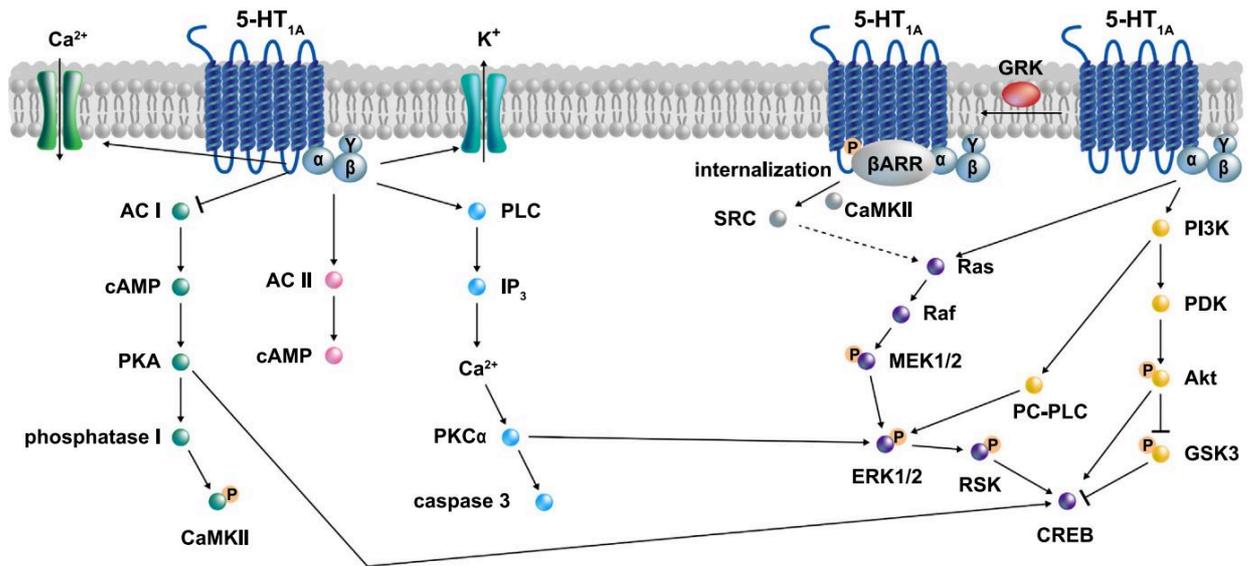


Figure 3 : L'activation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> déclenche une série de réponses cellulaires complexes. (22)

Lors de la liaison de la 5-HT, le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> déclenche la transduction de la protéine G, principalement via les protéines Gi. La sous-unité G<sub>ai</sub> se couple à une inhibition de l'adénylyl cyclase I (AC I) pour réduire l'activité de l'AMPc et de la protéine kinase A (PKA).

Elle engendre aussi la libération des sous-unités βγ et élève les taux d'AMPc par l'intermédiaire de l'AC II. Ce processus active aussi l'inositol phosphatidyl-3 kinase (PI3K) menant à la phosphorylation d'Akt. Cette cascade finit par induire la phosphorylation de CREB, un facteur de transcription essentiel à la prolifération cellulaire. Les protéines G jouent également un rôle dans l'activation des canaux ioniques potassiques GIRK et l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendant. La stimulation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> accroît le niveau de Ca<sup>2+</sup> et de la protéine kinase C (PKC), menant à la phosphorylation de ERK1/2. Cette phosphorylation peut aussi découler de la voie de la Phosphatidylcholine-specific phospholipase C (PC-PLC) ou de la voie des MAP kinases, Ras/Raf/MEK. Le 5-HT<sub>1A</sub>R phosphorylé par la GRK (kinase des RCPGs) a un couplage accru pour la β-arrestine, provoquant une internalisation et un processus de désensibilisation des récepteurs de manière rapide (quelques minutes). Le récepteur internalisé peut interagir et initier d'autres voies comme Ras/ERK1/2. La protéine ERK1/2 phosphorylée active in fine le facteur de transcription CREB. En somme, l'activation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> déclenche diverses voies de signalisation qui régulent des processus cellulaires essentiels.

### 3. Concept de sélectivité fonctionnelle et notion d'agonisme biaisé

Habituellement, en pharmacologie des RCPG, la notion d'agonisme est définie comme l'aptitude d'un ligand à activer simultanément l'ensemble des voies de signalisation spécifiques de son récepteur (23). La capacité de ce ligand à interagir avec ce récepteur est liée à son affinité et à son efficacité intrinsèque (qui détermine le caractère entier ou partiel d'un agoniste). Par conséquent, la nature des effets est la même car il s'agit du même récepteur ; ce sont la puissance et l'efficacité qui diffèrent selon le ligand. Cette théorie repose essentiellement sur le fait que le récepteur existe seulement sous deux états

conformationnels : « actif » et « inactif ». Ainsi, lors de la fixation d'un agoniste sur son récepteur, il existe un déplacement de l'équilibre vers la forme active de ce même récepteur. Cependant, ce modèle est remis en cause par un nouveau concept de sélectivité fonctionnelle, découvert il y a quelques années (24,25). Les RCPG n'existeraient pas sous deux états mais sous une multitude d'états conformationnels. Ainsi, certains ligands, aussi appelés « agonistes biaisés », seraient alors capables de stabiliser une conformation spécifique du récepteur qui n'activerait que certaines voies de signalisation associées à ce même récepteur (26,27).

L'efficacité d'un ligand ne dépendrait plus d'un couple ligand-récepteur mais de l'association de trois entités : ligand-récepteur-effecteur (**figure 4**).

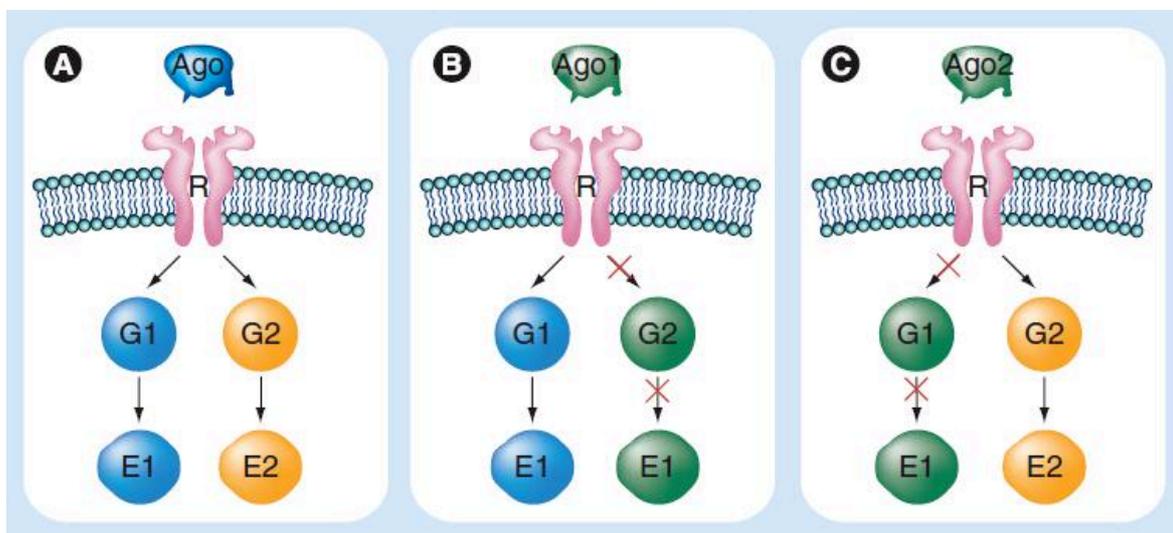


Figure 4 : Concept d'agonisme biaisé (aussi nommé "sélectivité fonctionnelle") (27)

Le concept d'agonisme biaisé repose sur le postulat que deux agonistes (Ago1 ou Ago2) peuvent agir sur le même récepteur mais sont capables d'activer préférentiellement, en stabilisant une conformation spécifique du récepteur, une voie de transduction du signal caractérisée par un sous-type particulier de protéine G et un effecteur associé (G1/E1 ou G2/E2). Cette théorie contredit le concept d'«activité intrinsèque» qui mentionne que les agonistes activent simultanément toutes les voies de signalisation associées aux récepteurs qu'ils occupent.

Cette découverte ouvre un champ de recherches considérable en offrant la possibilité d'affiner les effets des médicaments ciblant les RCPG en créant des molécules spécifiques d'une voie de signalisation. Il serait donc envisageable d'améliorer l'efficacité des médicaments tout en limitant les effets indésirables (27–30). De plus, l'utilisation des agonistes biaisés en imagerie permet d'explorer uniquement les récepteurs fonctionnels

associés à une voie de signalisation (31). Cette approche représente un outil supplémentaire à l'étude de la physiopathologie des maladies.

Par ailleurs, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont des cibles thérapeutiques intéressantes du fait de leur implication dans diverses fonctions et pathologies neuropsychiatriques (22,32) comme l'anxiété (33), la dépression (9), la douleur (34), la schizophrénie ou encore la maladie de Parkinson (MP) (35). De plus, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont exprimés dans de nombreuses régions cérébrales où ils peuvent assurer des fonctions variables, voire opposées. En effet, il a été démontré que les cascades de signalisation associées aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pouvaient diverger selon leur localisation cérébrale et leur caractère pré- ou postsynaptique. Par exemple, une étude menée par Mannoury *et al.* (36), a montré que les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> situés au niveau du raphé étaient couplés préférentiellement avec le sous-type de protéine G, G $\alpha$ i3, alors que dans l'hippocampe, il s'agissait plutôt du sous-type G $\alpha$ o. Un même récepteur peut donc être couplé à des sous-familles de protéines G différentes ou libérer divers seconds messagers, notamment en fonction de sa localisation tissulaire (37).

Compte tenu de la diversité fonctionnelle et de la vaste distribution des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, le développement d'agonistes biaisés des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> permettrait de cibler spécifiquement certaines régions cérébrales ainsi que les sous-populations de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré- ou postsynaptiques (27). Diriger de cette façon, la signalisation vers une réponse souhaitée de la protéine G ou du second messager permettrait de ne pas affecter ou même bloquer une autre réponse. Le potentiel thérapeutique des agonistes biaisés est schématisé dans la figure ci-dessous (**figure 5**).

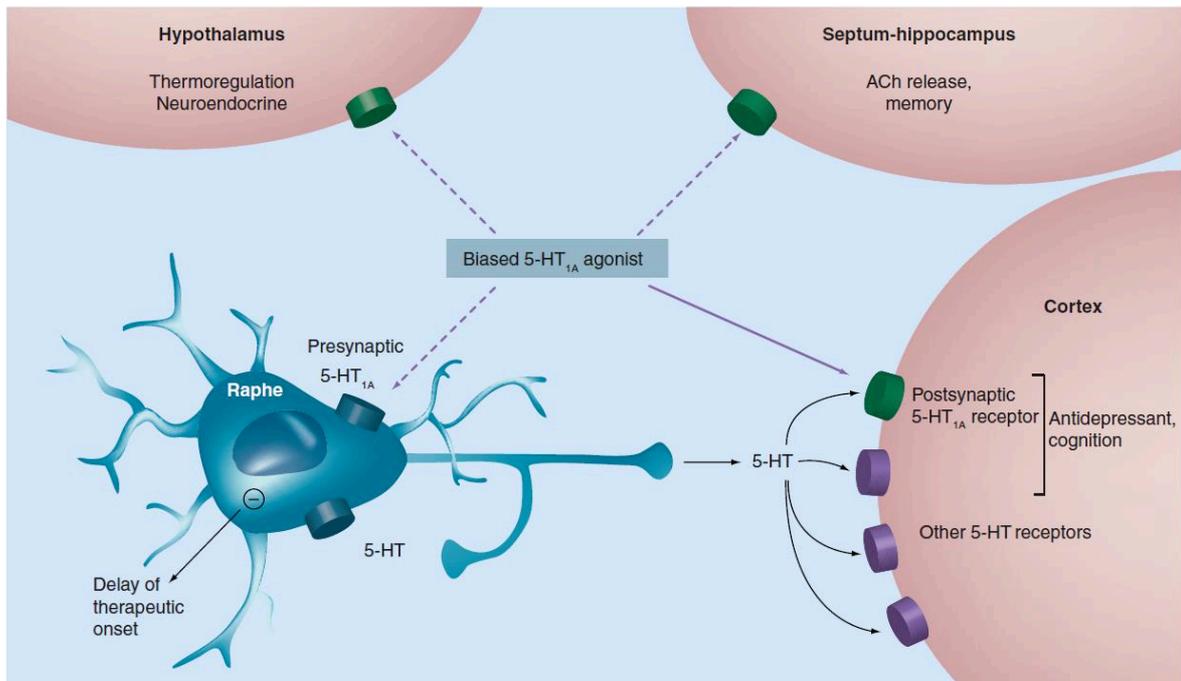


Figure 5 : Concept d'agonisme biaisé illustré par une molécule ayant une action préférentielle sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques corticaux (27).

Lors de ce travail, l'exploration de ce concept pharmacologique innovant d'agonisme biaisé a été réalisée en étudiant plus spécifiquement l'implication des 5-HT<sub>1A</sub>R en psychopharmacologie à travers deux exemples : les dyskinésies induites par L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson ainsi que la dépression résistante aux traitements (DRT). Ainsi, une approche translationnelle a été adoptée par le recours à des techniques d'imagerie *in vivo* et des modèles animaux.

## II. Les modèles animaux pour explorer le concept de sélectivité fonctionnelle

La compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques requièrent des modèles expérimentaux. Ainsi, de nombreux modèles animaux, notamment de rongeurs, sont décrits dans la littérature. Historiquement, 3 critères sont utilisés afin d'évaluer la validité d'un modèle (38,39) :

**La validité prédictive (predictive validity) :** ce critère fait référence à la réponse au traitement et donc à la capacité du modèle à cribler les molécules ayant un potentiel intérêt thérapeutique. Ainsi, si la population clinique répond de manière efficace à un traitement, le modèle devra réagir de la même façon et différencier les effets aigus ou chroniques et inversement pour l'inefficacité d'une molécule.

**La validité apparente (face validity) :** elle correspond aux similitudes symptomatologiques, morphologiques ou phénoménologiques. Il s'agit de la capacité à reproduire les comportements et symptômes de la maladie.

**La validité étiologique (construct validity) :** cette validité repose sur le fait que l'apparition de la pathologie chez le modèle soit induite par les mêmes facteurs et déclenchements que chez les patients (environnementaux, génétiques...). C'est donc la capacité à reproduire la physiopathologie et les mécanismes dysfonctionnels de la pathologie liée à son étiologie.

Cette approche a conduit à d'importantes avancées dans la compréhension de diverses pathologies, notamment dans le domaine des affections dégénératives (31,40,41). Les modèles animaux peuvent présenter une grande diversité, allant de modèles dits "toxiques" impliquant l'administration de molécules pharmacologiques, aux modèles génétiquement modifiés. Le choix du modèle doit ainsi se porter sur le plus adapté aux recherches effectuées en tenant compte des avantages et des limitations propres à chacun.

### III. L'imagerie comme outil d'exploration pharmacologique

#### 1. La Tomographie par Émission de Positons (TEP)

##### 1.1 L'imagerie par Tomographie par Émission de Positons :

La TEP (ou Tomographie par Émission de Positons) est une technique d'imagerie non invasive, très sensible, spécifique et hautement résolutive, qui permet d'obtenir l'image fonctionnelle d'un processus physiologique, pathologique ou encore de l'effet d'un traitement. La TEP repose sur la visualisation de la distribution *in vivo* d'un radiotracer. Celui-ci est composé d'une molécule vectrice qui témoigne d'un processus biologique (métabolisme, densité de récepteurs, ...) et d'un isotope radioactif (radionucléide) émetteur de positons ( $\beta^+$ ) détectable. Le radionucléide, instable, possède un excès de protons. En se désintégrant, il va ainsi émettre un positon (et un neutrino) qui va s'annihiler avec un électron du milieu (**figure 6**).

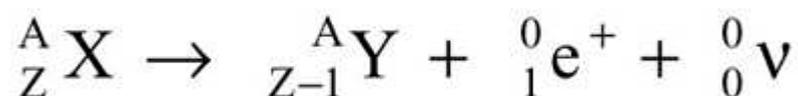


Figure 6 : Équation de désintégration de type  $\beta^+$

L'annihilation du positon conduit à la production de 2 photons gamma de 511 keV émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre. Les images sont obtenues à l'aide de détecteurs (anneau de cristaux scintillateurs) disposés en couronne qui décèlent les photons arrivant en coïncidence. Les coïncidences sont alors converties en images tomographiques par des techniques de reconstruction. Ainsi, la quantité de rayonnements émis est proportionnellement corrélée aux différentes concentrations du radiotracer dans l'organisme et reflète la présence de la fonction ciblée et son amplitude (mesure semi-quantitative et dynamique). Les principaux radioisotopes utilisés en imagerie TEP sont le  $^{11}\text{C}$ , le  $^{18}\text{F}$  et le  $^{68}\text{Ga}$ . Leur période radioactive (ou demi-vie), qui représente le temps au bout duquel la moitié des noyaux du radionucléide se seront désintégrés, est souvent courte (de l'ordre de quelques secondes à quelques heures). Leur emploi peut donc nécessiter une production sur le lieu d'utilisation à l'aide d'un accélérateur de particules (cyclotron) ou sur

un site à distance, si la demi-vie le permet. Le  $^{68}\text{Ga}$  est quant à lui obtenu à partir d'un générateur de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

La TEP peut être couplée à une technique d'imagerie anatomique comme le scanner (tomodensitomètre à rayons X ou CT pour Computed Tomography) pour une meilleure précision des localisations. L'imagerie moléculaire TEP peut tout aussi bien être utilisée en routine clinique chez l'Homme qu'en recherche préclinique (**figure 7**). Par conséquent, elle est devenue un outil incontournable en recherche translationnelle (42), en particulier dans le développement de nouvelles thérapies et la compréhension de leurs mécanismes d'action.

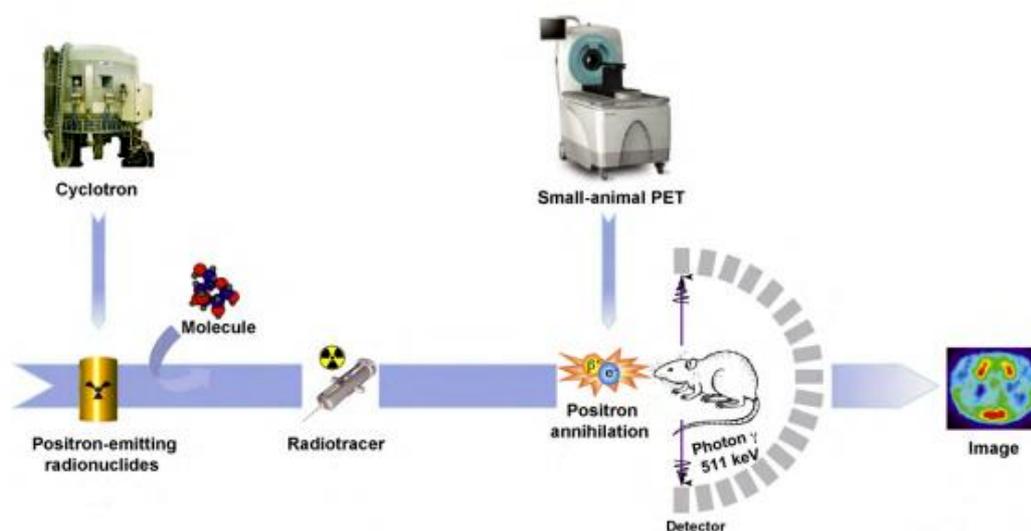


Figure 7 : Représentation schématique de l'acquisition d'images chez l'animal en micro-TEP (de la production du radiopharmaceutique à l'image) (42)

## 1.2 TEP et métabolisme neuronal

Le radiotraceur TEP le plus utilisé en médecine nucléaire est le [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-2-D-glucose ou [ $^{18}\text{F}$ ]FDG. Ce produit apporte des informations fonctionnelles qualitatives et quantitatives de l'activité métabolique glucidique.

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est synthétisé en substituant le groupement hydroxyl ( $-\text{OH}$ ) du carbone 2 d'une molécule de glucose par un  $^{18}\text{F}$ . Par son analogie avec le glucose, ce médicament radiopharmaceutique (MRP) pénètre dans les cellules via les transporteurs du glucose, GLUTs. Il est alors phosphorylé par l'hexokinase en [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodésoxyglucose-6-phosphate ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG-6P), forme sous laquelle il ne peut plus subir les autres étapes de la glycolyse et quitter la cellule. Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-6P, qui se retrouve piégé, s'accumule prioritairement dans les cellules présentant une activité glycolytique élevée (**figure 8**). Du fait de leur

consommation glucidique anormalement élevée, les cellules tumorales sont facilement repérables par cette technique qui est donc largement pratiquée en routine clinique oncologique. Mais d'autres cellules ont recours au glucose de façon importante. En effet, en situation physiologique, le glucose est la seule source d'énergie des neurones. En l'absence de réserve en glycogène, la consommation de glucose peut donc être considérée comme le témoin de l'activité métabolique neuronale et reflète l'activité synaptique, celle-ci pouvant être modifiée par la présence d'une pathologie, l'administration d'un traitement, l'activité cognitive ou physique. Les changements du métabolisme glucidique peuvent être ainsi corrélés avec les modifications fonctionnelles des neurotransmetteurs (42,43).

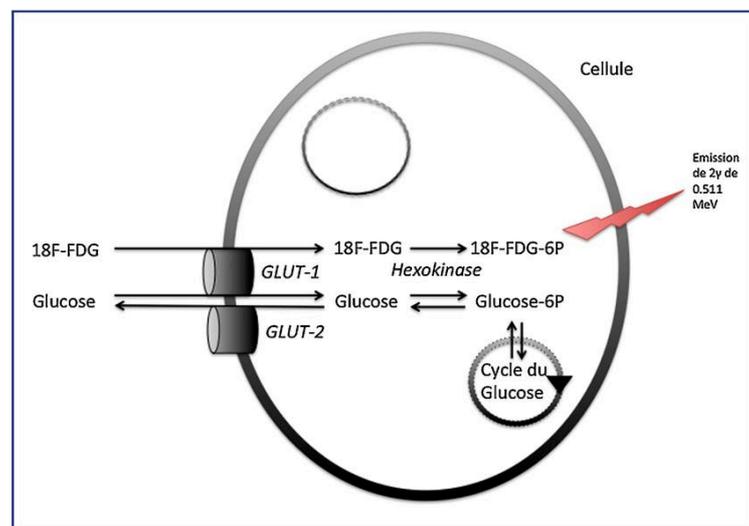


Figure 8 : Principe de l'imagerie métabolique TEP au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (44).

## 2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie non invasive, non irradiante, de haute résolution spatiale et temporelle qui est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire. Les données obtenues peuvent reposer sur la morphologie (IRM anatomique), la mesure du débit sanguin cérébral (IRM de perfusion) ou encore l'estimation de l'activité cérébrale (IRM fonctionnelle).

Cette dernière approche, apparue récemment, est complémentaire à la TEP : ces deux techniques permettent d'évaluer l'activité cérébrale, l'une par un phénomène hémodynamique, l'autre par l'étude du métabolisme.

En effet, lors de l'activation neuronale, se produit une première réponse métabolique qui augmente localement la consommation en glucose ( $\text{CMRglu} = \text{cerebral glucose}$

metabolic rate) et en oxygène (CMRO2 = cerebral oxygen metabolic rate). Dans un second temps, il existe une réponse hémodynamique (nommée couplage neurovasculaire) se traduisant par une vasodilatation locale des différents vaisseaux sanguins (45). Différents paramètres sont alors impactés et mesurables comme le débit sanguin cérébral (DSC), le volume sanguin cérébral (VSC) ou encore « l'effet BOLD » (pour « blood oxygen level dependent ») qui est le signal étudié en IRMf. Celui-ci est basé sur la variation du rapport entre la concentration locale en désoxy-hémoglobine (dHb), qui agit comme agent de contraste endogène, et la concentration en oxyhémoglobine (HbO2) au niveau sanguin. En effet, la dHb, par ses propriétés paramagnétiques, modifie le champ magnétique exercée par l'appareil, contrairement à la HbO2 qui est diamagnétique (**figures 9 et 10**) (46,47).

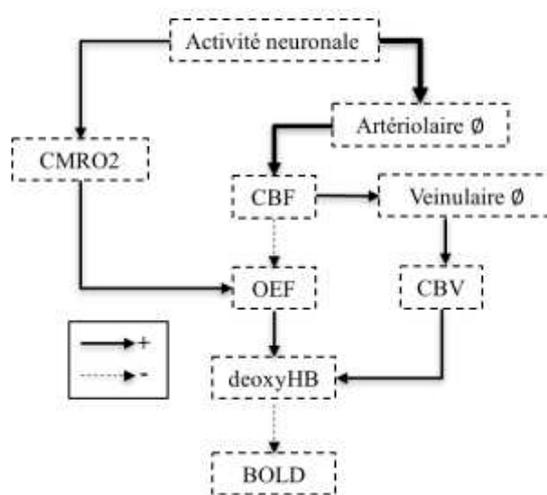


Figure 9 : Bases physiologiques du signal BOLD (48)

*L'augmentation du débit sanguin cérébral est plus importante que les besoins cellulaires, ce qui majore donc le volume sanguin cérébral. La fraction d'extraction d'oxygène est par contre réduite (balance entre la consommation et les besoins en oxygène). Tout cela aboutit à une diminution de la teneur en déoxyhémoglobine (deoxyHb).*

*CMRO2 = consommation cérébrale en oxygène, CBF = débit sanguin cérébral, OEF = fraction d'extraction d'oxygène, CBV = volume sanguin cérébral*

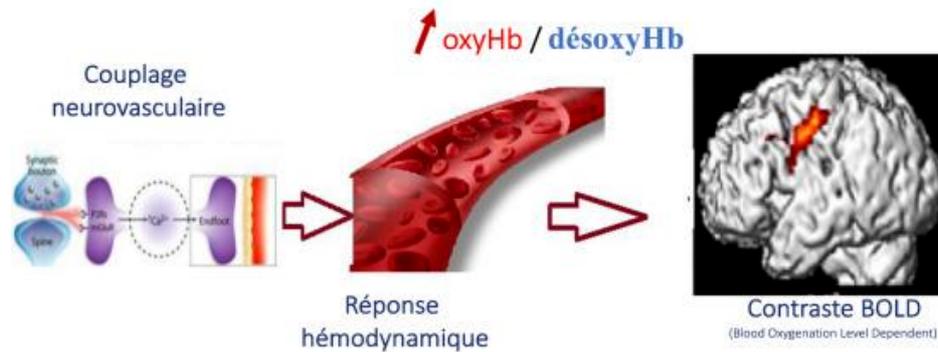


Figure 10 : Schéma illustrant le couplage neurovasculaire sur lequel repose le principe de l'IRMf-BOLD (47).

À la suite d'un stimulus se produit une augmentation de l'activité neuronale. Celle-ci est liée à une réponse hémodynamique qui se traduit par une augmentation relative en oxyhémoglobine par rapport à la désoxyhémoglobine.

L'IRMf est une technique de choix pour appréhender le fonctionnement cérébral en conditions physiologiques et pathologiques (49,50). De plus, son utilisation peut s'étendre à l'étude de l'effet de différents traitements pharmacologiques. Cependant, les résultats obtenus sont parfois difficilement interprétables. En effet, la mesure de l'activité synaptique par le signal BOLD reste très indirecte. De plus, il est possible de citer d'autres limites comme l'existence d'un délai entre l'activation neuronale et les changements hémodynamiques (51), ou encore la sensibilité des variations mesurées aux facteurs extérieurs (anesthésie, stress, mouvements...).

### Connectivité fonctionnelle cérébrale :

Il est possible d'étudier les interactions fonctionnelles entre des aires cérébrales éloignées par la connectivité fonctionnelle (CF). Cette méthode consiste à analyser statistiquement la synchronisation (corrélation temporelle) des variations du signal BOLD dans des régions cérébrales distantes (47).

## IV. Étude de deux pathologies pour explorer le concept de sélectivité fonctionnelle appliquée aux 5-HT<sub>1A</sub>R

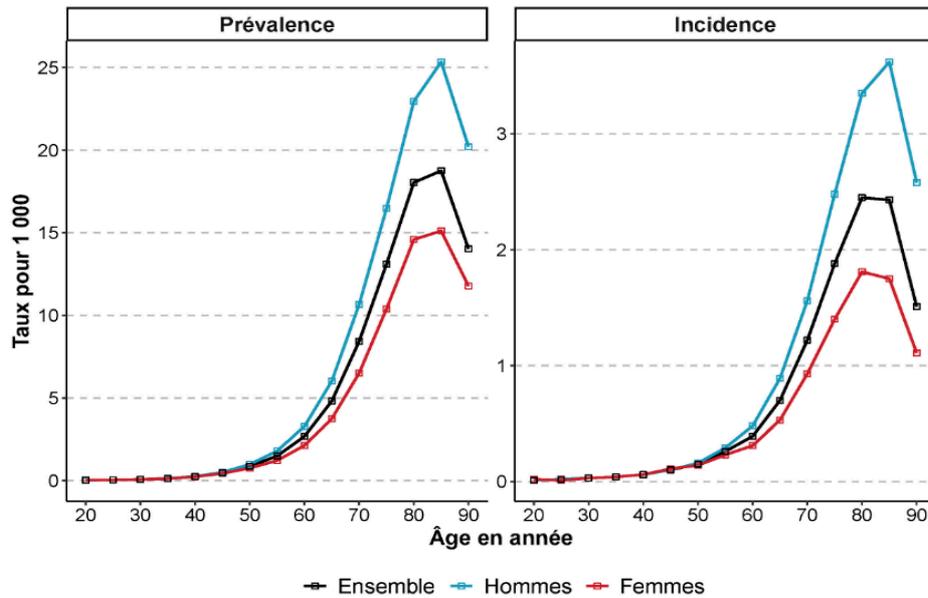
### *Partie 1 : Les dyskinésies induites par la L-DOPA dans la maladie de Parkinson*

#### 1. La maladie de Parkinson (MP)

##### 1.1 Epidémiologie, étiologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson

La MP est la seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA) (52). Rare avant 50 ans, sa fréquence augmente ensuite avec l'avancée en âge qui est son principal facteur de risque. Elle affecte environ 1% des personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde (52) et concerne environ 175 000 sujets en France (données 2020 (53)). Cela correspond à une prévalence de 2,63 patients pour 1000 personnes (**figure 11**).

**A**



**B**

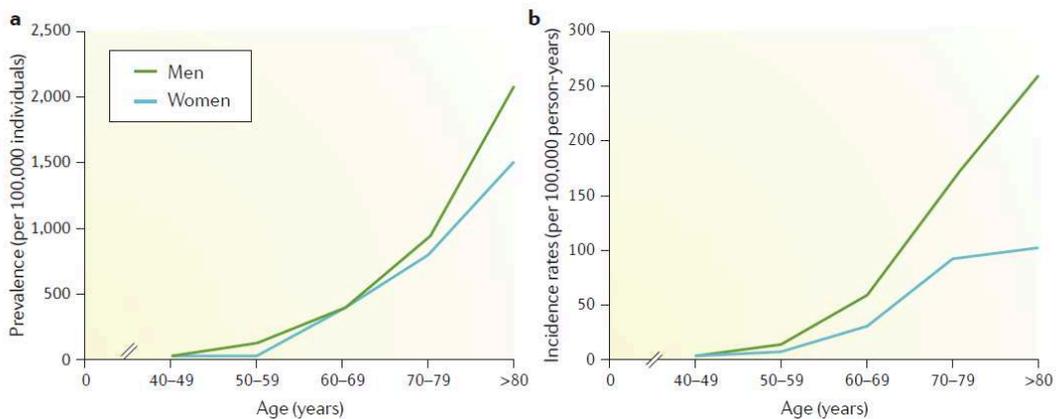


Figure 11 : Epidémiologie de la maladie de Parkinson en France et dans le monde

**A** - Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2020, par âge et par sexe (53).  
**B** - Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson dans le monde, par âge et par sexe (données issues de différentes méta-analyses) (54).

À noter qu'il existe une prédominance masculine dans la prévalence et dans l'incidence de la MP (la maladie est 1,5 fois plus fréquente chez l'homme). Ces chiffres sont en constante augmentation notamment avec le vieillissement de la population et l'accroissement de l'espérance de vie. Selon les estimations, le nombre de patients parkinsoniens devrait doubler entre 2005 et 2030 (55). Une personne de plus de 45 ans sur 120 serait alors atteinte de la maladie. Cette pathologie est donc un problème majeur de santé publique, d'autant plus que la MP représente un facteur de risque de dépendance (seconde cause de handicap moteur neurologique chez le sujet âgé) avec un impact socio-économique

majeur (coût estimé entre 5000 et 10 000 euros par patient et par an) (56). En l'état actuel des connaissances, cette pathologie est encore incurable et aucun traitement ne permet de la prévenir.

La MP est caractérisée par l'agrégation d'une protéine appelée  $\alpha$ -synucléine, au niveau du système nerveux central (SNC). Cette protéine s'accumule sous une conformation aberrante insoluble au niveau cytoplasmique des neurones et représente le composant principal des corps de Lewy (**figure 12**), caractéristiques de la MP. Toutefois, la présence d'agrégats d' $\alpha$ -synucléine est non pathognomonique car ils sont retrouvés dans d'autres pathologies neurodégénératives (comme la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multisystématisée) regroupées sous le nom de synucléinopathies (57).

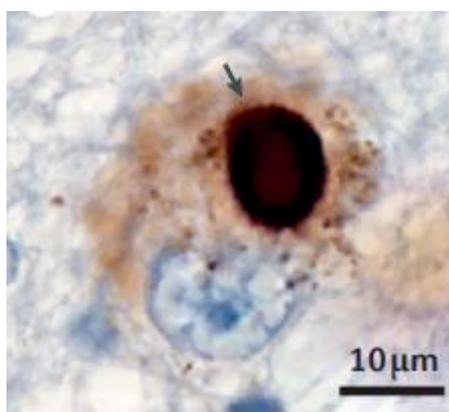


Figure 12 : Vue microscopique d'un neurone contenant un corps de Lewy au niveau de la substance noire, chez un patient parkinsonien (54).

*L'illustration montre la présence d'un corps de Lewy représenté par une inclusion intracytoplasmique sphérique (flèche)*

L'étiologie de la MP reste encore inconnue. Pour autant, une hypothèse multifactorielle, combinant facteurs génétiques (en particulier chez le sujet jeune) et environnementaux, est privilégiée. En effet, la MP ne semble pas être une maladie héréditaire. Seules 10 % des formes sont génétiques et concernent la mutation de certains gènes spécifiques comme LRRK-2 (Leucin-rich repeat kinase 2) ou encore le gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine (58). Par ailleurs, certains variants génétiques ont été identifiés comme facteurs de risque de la pathologie sans pour autant avoir un effet suffisamment prédictif pour être la seule cause de développement de la MP. Concernant les facteurs environnementaux, il est établi que l'exposition à certains composés toxiques, comme l'usage de produits phytosanitaires organochlorés, augmente le risque de développer une MP (59). Ainsi, la maladie de Parkinson provoquée par les pesticides est reconnue depuis 2012

comme maladie professionnelle en France. Bien que la MP soit idiopathique dans la grande majorité des cas, différentes pistes, qui comptent également les hypothèses inflammatoire, métabolique ou auto-immune, sont à l'étude aujourd'hui et l'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques représente un large champ d'investigation.

Ainsi, ces interférences conduisent, par exemple, à des phénomènes de stress oxydatif, de dysfonctionnements de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore de neuro-inflammation menant à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques d'une partie du tronc cérébral appelée substance noire ou *locus niger pars compacta* (SNpc) (60) (**figure 13**). La substance noire appartient à un ensemble de structures nerveuses sous-corticales interconnectées appelées « ganglions de la base » ou parfois encore nommées « noyaux gris centraux », qui forment des réseaux impliqués dans la motricité, en particulier les mouvements volontaires automatisés.

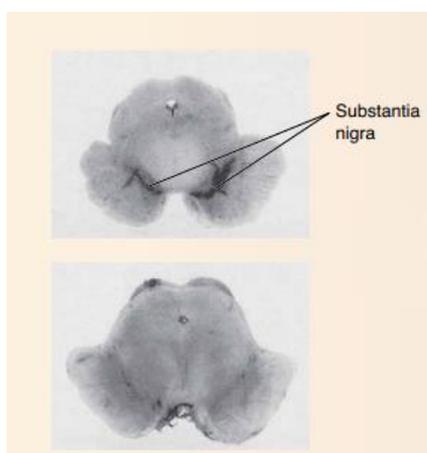


Figure 13 : Coupe transversale de mésencéphale montrant la perte de pigmentation de la substance noire chez un patient atteint de maladie de Parkinson (en bas) par rapport à un patient sain (en haut) (61).

### Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont constitués du striatum (putamen et noyau caudé), du pallidum (divisé en globus pallidus interne, GPi, et externe, GPe), du noyau sous-thalamique (NST) et enfin du *locus niger* (**figure 14**). Ce dernier comprend deux régions : la *pars reticulata* (SNr), essentiellement composée de neurones GABAergiques et la *pars compacta* (SNpc), riche en neurones dopaminergiques qui affèrent au niveau du striatum et forment la voie nigro-striée, touchée dans la MP.

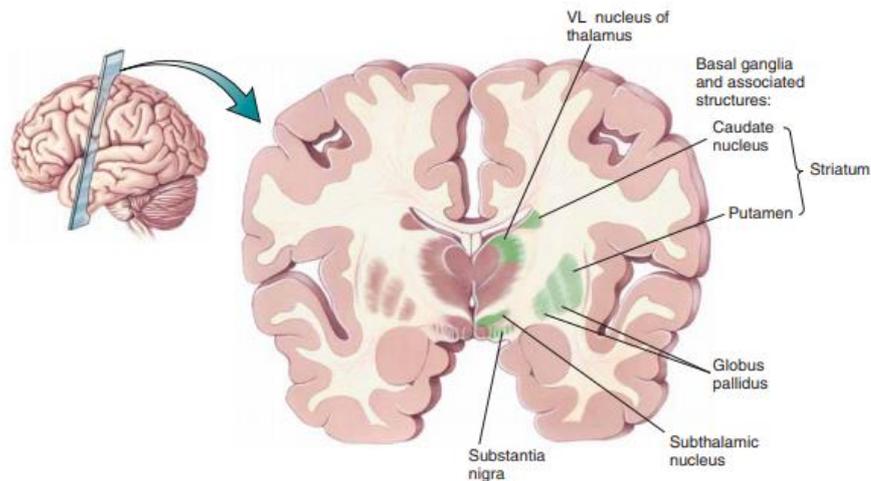


Figure 14 : Schéma des ganglions de la base et des structures associées (61)

Ainsi, les troubles moteurs de la MP, en particulier le syndrome akinéto-rigide, sont expliqués par la destruction préférentielle des neurones dopaminergiques de la SNpc aboutissant à un défaut de libération de dopamine (DA) au niveau du striatum mis en jeu dans le contrôle de la motricité (54).

L'activité motrice, sous contrôle des ganglions de la base, peut être schématisée par 2 circuits : la **voie dite « directe »** et la **voie dite « indirecte »** (62). Ces voies sont intégrées au sein d'une boucle cortico-striato-thalamo-corticale : le cortex, comportant les aires motrices, interagit avec les ganglions de la base par des neurones excitateurs glutamatergiques qui eux-mêmes envoient de nouveau des informations au niveau cortical par l'intermédiaire du thalamus. Les voies « directe » et « indirecte » prennent naissance dans le striatum composé en grande majorité de neurones dits « épineux » : inhibiteurs GABAergiques qui projettent vers les autres structures. En quantité bien moindre, le striatum possède des interneurons cholinergiques.

En conditions physiologiques (**figure 15A**), les neurones du striatum libèrent de l'acétylcholine (ACh), provoquant une contraction musculaire et activant les récepteurs GABA qui inhibent les neurones dopaminergiques de la substance noire. Les neurones dopaminergiques fournissent une rétroaction négative en libérant de la dopamine (DA) pour moduler les niveaux d'ACh.

L'équilibre de ces deux voies est médié par la DA et donc par le *locus niger*. Les récepteurs D<sub>1</sub> activent la voie directe (*via G<sub>αs</sub> ou G<sub>αolf</sub>*), tandis que les récepteurs D<sub>2</sub> inhibent la voie indirecte (*G<sub>i</sub>*).

Il existe également une voie excitatrice dite « **hyperdirecte** » qui relie le cortex au NST et qui aboutit à une stimulation de la SNr.

Au cours de la MP, la lésion du *locus niger* mène à une perturbation générale du fonctionnement des ganglions de la base aboutissant à une suractivation du GPi, une forte inhibition du cortex moteur, et une rareté des mouvements (**figure 15B**) (63).

De plus, la diminution de la DA dans le striatum entraîne une surstimulation des muscles en raison de l'excès d'ACh, aggravant les symptômes moteurs. (64).

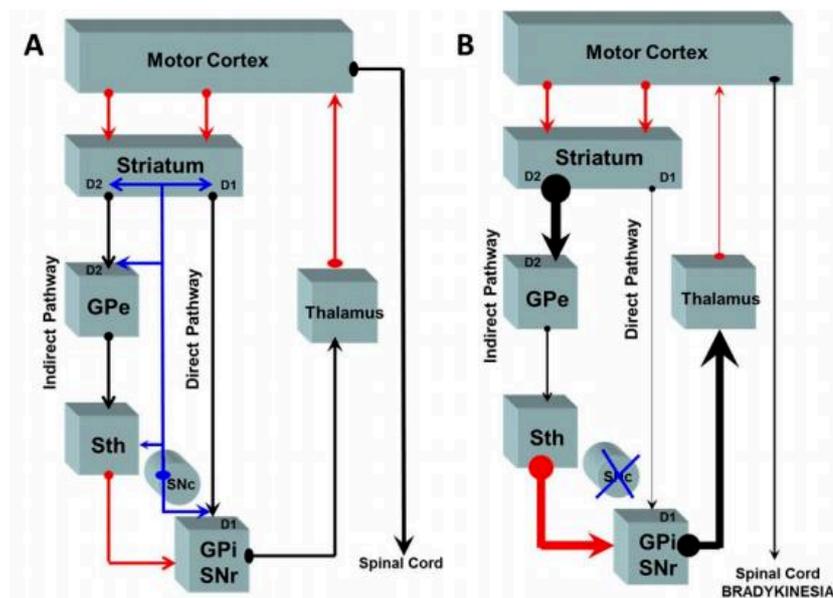


Figure 15 : Schématisation du circuit moteur des ganglions de la base en conditions physiologiques (A) et dans la maladie de Parkinson (B) (63)

GPe = Globus Pallidus externe, GPi = Globus Pallidus interne, Sth = Noyau sous-thalamique, SNr = substance noire réticulée, SNc = substance noire compacta, D1/D2 = récepteurs dopaminérgique D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

**Flèches rouges** = voies glutamatérgiques (stimulation), **Flèches noires** = voies GABAérgiques (inhibition), **Flèches bleues** = voies dopaminérgiques

Figure 15A : conditions physiologiques :

**La voie directe (striato-nigrale) :** L'activation corticale stimule les neurones GABAérgiques du striatum, qui inhibent le GPi et la SNr. Cela favorise l'activité motrice via l'absence d'inhibition du thalamus.

**La voie indirecte (striato-pallidale) :** Le cortex stimule également les neurones GABAérgiques du striatum, mais cette fois-ci ils inhibent le GPe, ce qui désinhibe le noyau sous-thalamique (NST = Sth). Le NST stimule le GPi, renforçant ainsi l'inhibition du thalamus et réduisant le tonus thalamo-cortical (voie inhibitrice).

Figure 15B : maladie de Parkinson :

Dans la MP, la perte de neurones dopaminérgiques de la voie nigro-striée entraîne un dysfonctionnement des voies directe et indirecte. Cela se traduit par une diminution de l'excitation de la voie directe, une augmentation de l'excitation de la voie indirecte et un déséquilibre global des voies, contribuant ainsi aux symptômes moteurs caractéristiques de la pathologie, telle que la bradykinésie.

Il est à remarquer que des structures externes aux ganglions de la base sont également impliquées dans le contrôle de la motricité et potentiellement dans la MP. Le cervelet est, par exemple, interconnecté avec les ganglions de la base via le thalamus et le noyau pédunculopontin (65).

### La dopamine

Malgré la perte neuronale massive, les patients ne sont diagnostiqués que tardivement, tant les systèmes de compensation mis en place par le cerveau sont importants. Il est considéré que les premiers symptômes moteurs apparaissent lorsque la perte neuronale au niveau de la SNpc atteint 50% et que le taux de DA au sein du striatum dorsal est réduit de 75% (66). La DA est un neurotransmetteur qui fait partie de la famille des amines biogènes comprenant également la noradrénaline (NA) et la 5-HT. La synthèse de DA est issue de la transformation de l'acide aminé, L-tyrosine, en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase (TH). La L-DOPA subit ensuite une décarboxylation par la L-DOPA décarboxylase ou décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) pour former la DA (**figure 16**).

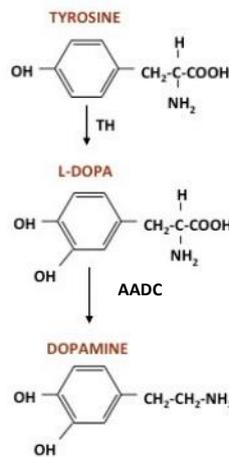


Figure 16 : Synthèse de la dopamine (63).

L'action de la L-DOPA passe donc par sa métabolisation en DA au niveau des terminaisons axonales dopaminergiques. Il est à préciser que le processus neurodégénératif dépasse la voie nigro-striée, expliquant ainsi la survenue d'autres signes moteurs (les signes axiaux, par exemple) et non moteurs (les troubles cognitifs, par exemple), résistants au traitement dopaminergique (67).

## 1.2 Présentation clinique et diagnostic

### 1.2.1 Symptômes

En pratique, le diagnostic de la MP repose principalement sur des critères cliniques à la suite d'un examen neurologique approfondi (68). La MP est la principale cause de syndrome parkinsonien, qui se caractérise par trois signes essentiels, communément appelés la « triade parkinsonienne » (**figure 17**) (69) :

#### **L'akinésie/bradykinésie/hypokinésie :**

L'akinésie est caractérisée par une difficulté à l'initiation des mouvements qui se font plus rares. Elle peut s'accompagner d'une bradykinésie (lenteur dans l'exécution des mouvements) et d'une hypokinésie (diminution de l'amplitude des mouvements).

#### **Le tremblement de repos :**

Le tremblement de repos disparaît lors du mouvement volontaire ou pendant le sommeil. Il est souvent le symptôme inaugural de la MP. Bien qu'absent chez près d'un tiers des patients, il est quasiment pathognomonique du syndrome parkinsonien.

#### **La rigidité musculaire :**

La rigidité musculaire ou hypertonie extra-pyramidale (de type plastique, rigide) est caractérisée par une raideur et une résistance involontaire des muscles.

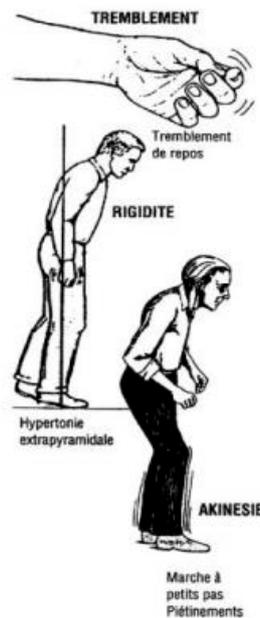


Figure 17 : Triade des symptômes moteurs parkinsoniens (70)

À cette triade typique s'ajoute une manifestation tardive de la maladie qui est l'instabilité posturale, ainsi que des manifestations « non-motrices » comme l'anxiété, la dépression ou encore l'apathie (67,71). Des troubles du sommeil, des dysfonctionnements autonomes (troubles digestifs, à titre de constipation et troubles urinaires, hypotension orthostatique...) ou encore olfactifs (hyposmie) peuvent également être présents même lors des stades précoces de la maladie. Lorsqu'ils sont la manifestation initiale de la pathologie, ces signes sont alors qualifiés de « pré-moteurs ».

### 1.2.2 Diagnostic

À l'heure actuelle, le gold-standard du diagnostic de la MP repose sur un examen anatomo-pathologique *post-mortem* mettant en évidence les lésions du *locus niger* ainsi que la présence de corps de Lewy (72,73). En effet, aucun marqueur biologique permettant de poser un diagnostic de certitude de la MP n'existe du vivant du patient (74). Comme expliqué, le diagnostic de la MP idiopathique repose donc sur un examen clinique. Il reste tout de même difficile à poser, en particulier dans la phase précoce de la maladie, du fait de son évolution lente et progressive, de l'intermittence des signes cliniques, de leur intensité variable ainsi que de leur apparition insidieuse. Il doit être reconsidéré à tout moment et doit également se baser sur d'autres critères comme l'asymétrie des symptômes, l'absence de signes atypiques, l'absence d'autres étiologies (élimination des diagnostics différentiels : causes de syndromes parkinsoniens secondaires, autres causes de syndromes parkinsoniens dégénératifs rares comme l'atrophie multisystématisée ou la démence à corps de Lewy) et la réponse au traitement par L-DOPA. Ainsi, des critères de diagnostic cliniques de la Société des troubles du mouvement (Movement Disorder Society, MDS) ont été créés pour uniformiser le diagnostic de MP (75).

### 1.3 Prise en charge

Le principe de la prise en charge de la MP repose sur la restauration de la transmission dopaminergique à travers diverses voies pharmacologiques (**figure 18**) (54). Il n'existe actuellement pas de traitement curatif.

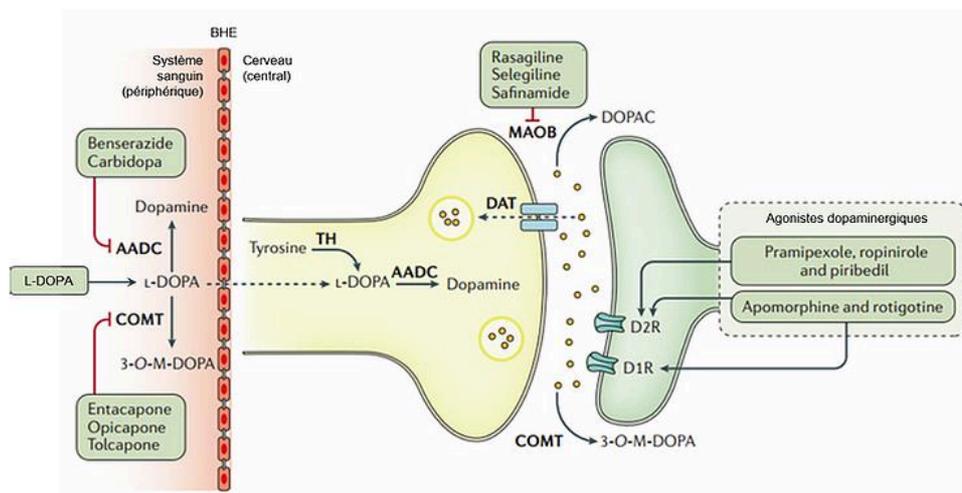


Figure 18 : Cibles des médicaments dans la maladie de Parkinson (54).

Les cibles présynaptiques sont représentées par la substitution par la L-DOPA combinée avec des inhibiteurs périphériques de la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) ou de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) améliorent la disponibilité synaptique de la dopamine alors que les agonistes dopaminergiques agissent de manière post-synaptique.

BHE : barrière hémato-encéphalique, DAT : transporteur de la dopamine, 3-O-M-DOPA : 3-O-méthyl-DOPA; D1R : récepteur de dopamine D<sub>1</sub>, DOPAC : acide 3,4-dioxy-phénylacétique, TH : tyrosine hydroxylase.

La première stratégie, recommandée comme traitement initial chez le sujet dit « âgé », réside en l'apport d'un précurseur exogène de la dopamine, la L-DOPA, qui a l'avantage de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) (76–79). Cette prodrogue sera captée et métabolisée par l'AADC au niveau des neurones dopaminergiques cérébraux. Néanmoins, l'AADC est également présente en périphérie. C'est pourquoi, il est adjoint à la L-DOPA un inhibiteur de l'AADC qui ne franchit pas la BHE (bensérazide ou carbidopa), afin que la L-DOPA soit transformée en DA uniquement dans le système nerveux central (SNC) et non en périphérie. L'administration *per os* de ce traitement a été révolutionnaire en terme de prise en charge des patients en 1967, 6 ans après la découverte de son action antiparkinsonienne (80).

Une deuxième alternative est de mimer l'action de la DA en administrant des agonistes dopaminergiques. Enfin, la dernière option consiste à limiter la dégradation de la DA en inhibant les enzymes impliquées dans son catabolisme.

Avec l'avancée de la maladie, les effets de la dopathérapie s'estompent et des effets indésirables, en particulier moteurs, peuvent apparaître (*cf* partie 1.2). Diverses stratégies thérapeutiques (bithérapie, apomorphine, stimulation cérébrale profonde...) peuvent alors être envisagées (77,78). Ainsi, l'ensemble des traitements médicamenteux couramment

utilisées dans la MP (89), agissant principalement sur les symptômes moteurs, ont été répertoriées dans un tableau synthétique (**tableau 2**). À noter que le traitement peut aussi consister à modérer les conséquences du déficit dopaminergique comme l'hyperactivité cholinergique ou glutamatergique.

*Tableau 2 : Liste des médicaments couramment utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (2016) (78,81).*

Classe pharmacothérapeutique	Molécules (Dénomination Commune internationale)	Mécanisme d'action	Principaux effets indésirables	Commentaires
<b>Antiparkinsoniens de référence</b>				
<b>Précurseur dopaminergique et Inhibiteurs de décarboxylase</b>	Lévodopa	Précurseur direct de la dopamine.	Nausées/vomissements, hypotension, délires, somnolence, troubles du comportement. Complications motrices et fluctuation d'efficacité	Diversité de formes galéniques pour un traitement optimal : libération immédiate, libération prolongée, pompe intra-jéjunale
	Carbidopa Bensérazide	Inhibition de la dégradation périphérique de la L-Dopa		
<b>Agonistes dopaminergiques directs</b>	Dérivés ergotés : Bromocriptine	Stimulation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (notamment D <sub>2</sub> )	Nausées /vomissements, dépendance pathologique, troubles du sommeil et de la vigilance. Liés à l'affinité pour les autres récepteurs des monoamines cérébrales (5-HT, α1/α2) : hypotension orthostatique, phénomènes de Raynaud, fibrose et valvulopathie	Lisuride, pergolide et cabergoline ne sont plus indiqués ou retirés du marché (risque de fibroses/valvulopathies)
	Dérivés non ergotés : Piribédil Pramipexole Ropinirole Rotigotine Apomorphine		Nausées /vomissements, dépendance pathologique, troubles du sommeil et de la vigilance	Rotigotine : voie transdermique, apomorphine : voie sous-cutanée
<b>Inhibiteurs de la COMT (ICOMT)</b>	Entacapone Tolcapone	Inhibition sélective et réversible de la COMT périphérique (enzyme du métabolisme de la dopamine)	Syndrome diarrhéique, toxicité musculaire, majoration des dyskinésies Tolcapone : risque d'insuffisance hépatique aigue	Les ICOMT n'ont pas d'effet symptomatique en monothérapie, ils prolongent la durée d'action de la L-Dopa. La Tolcapone est soumise à utilisation restreinte du fait de sa toxicité hépatique et musculaire
<b>Inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B)</b>	Rasagiline Sélégiline Safinamide	Inhibition sélective et irréversible de la MAO-B : diminution de la dégradation centrale et périphérique de la L-Dopa	Nausées, céphalées, confusion (effets indésirables des agonistes dopaminergiques), toxicité cardiovasculaire (angor, troubles du rythme). Risque de syndrome sérotoninergique (action sur MAO-A à forte dose)	Utilisable en monothérapie (sauf Safinamide)
<b>Autres médicaments antiparkinsoniens</b>				
<b>Anticholinergiques</b>	Bipéridène Trihexyphénidyle Tropatépine	Antagoniste des récepteurs muscariniques	Effets atropiniques : rétention urinaire, glaucome, syndrome confusionnel	Faible balance bénéfique/risque. Utilisés comme correcteurs du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques
<b>Autres dopaminergiques</b>	Amantadine	Mal connu. Antagoniste faible des récepteurs NMDA	Vertiges, insomnies, nervosité, anxiété, troubles de la vision	AMM dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Faible niveau de preuve. Utilisé aussi comme antidyskinétique
COMT = cathécol-O-méthyl-transférase, MAO-B = mono-oxydase-B, D = récepteur dopaminergique, 5-HT = récepteur sérotoninergique (5-hydroxytryptamine), α1/α2 = récepteurs α-adrénergiques 1 et 2, NMDA = récepteur au glutamate (acide N-méthyl-D-aspartique)				

## Stratégies innovantes et autres traitements

Comme évoqué, la stratégie thérapeutique actuelle de la MP repose sur un traitement exclusivement symptomatique. Cependant, de nouvelles pistes thérapeutiques très intéressantes axées sur la neuro-protection, qui vise à ralentir la progression de la maladie, ainsi que sur la neuro-restauration, qui permet de remplacer ou réparer les neurones altérés, sont en cours de développement.

Parmi elles, il est possible de citer la thérapie cellulaire qui consiste à transplanter des cellules souches fœtales dans le striatum afin de restaurer le réseau de neurones dopaminergiques (82). Cependant des problématiques majeures limitent son développement en termes d'efficacité à long terme, d'innocuité et de développement/persistance des effets secondaires moteurs de la L-DOPA comme les dyskinésies (83). Une autre approche intéressante est la thérapie génique qui a pour objectif d'intégrer des gènes impliqués dans une pathologie par l'intermédiaire d'un vecteur, habituellement viral. Il est alors possible de modifier, remplacer ou faire taire un gène muté (84). Dans la MP, il est, par exemple, possible de faire s'exprimer des gènes codants pour des enzymes permettant la synthèse de dopamine comme l'AADC, le ProSavin étant l'un des candidats les plus aboutis (85), ou encore de permettre l'expression de facteurs neurotrophiques comme le GDNF (Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor) afin de préserver les neurones dopaminergiques et en favoriser la croissance (86).

Enfin, d'autres pistes sont encore à l'étude comme les chélateurs de fer pour contrer l'accumulation de fer dans la SN (87) ou encore l'immunothérapie ciblant l' $\alpha$ -synucléine (88) (89)...

En parallèle de toutes ces avancées, il est à mentionner que la prise en charge de la MP est pluridisciplinaire. L'activité physique, les mesures hygiéno-diététiques, la kinésithérapie, l'orthophonie ou encore l'ergothérapie font partie intégrante de la thérapie (78).

## 1.4 Évolution

La MP étant une maladie lente et évolutive, il est courant de distinguer 4 phases (71,90) :

### La phase précoce

Le diagnostic est généralement établi durant cette phase, lorsque les premiers symptômes, principalement moteurs, se manifestent. La perte neuronale dopaminergique est quant à elle déjà très avancée. Une phase prodromique, caractérisée par la présence de symptômes non-moteurs (dépression, troubles du sommeil, constipation...) peut précéder cette période (71,91).

### La « lune de miel »

Durant cette période, appelée également phase d'équilibre thérapeutique, le traitement dopaminergique suffit à compenser la transmission dopaminergique déficiente et permet un contrôle satisfaisant de la symptomatologie.

### Le stade avancé ou la phase d'échappement thérapeutique

Quelques années après le début du traitement dopaminergique (pour 50 à 60 % des patients à 5 ans) (92,93) vient la phase d'échappement thérapeutique. En effet, l'utilisation à long terme de la L-DOPA, traitement socle de la MP par sa balance bénéfice/risque extrêmement favorable (54), conduit à d'importants effets secondaires à type de complications motrices, totalement distinctes des symptômes parkinsoniens (94,95). C'est ainsi que son introduction dans la stratégie thérapeutique est souvent retardée.

Deux grands types d'effets indésirables moteurs de la L-DOPA sont à distinguer bien qu'ils coexistent après quelques années d'évolution de la maladie : les **fluctuations motrices** ou fluctuation d'efficacité et les **dyskinésies induites par la L-DOPA (DIL)**. Ces complications motrices seront détaillées en **partie 2**.

Ainsi, durant cette phase, l'aggravation de la pathologie se fait ressentir tant au niveau moteur qu'au niveau cognitif, végétatif et psychologique.

### La phase tardive ou le déclin moteur et cognitif

La dernière période correspond à la phase terminale de la maladie. Le déclin est à la fois moteur, avec l'apparition de troubles axiaux comme les troubles de la marche (sensation de pieds collés au sol ou « freezing », festination ou emballement de la marche), les troubles de la posture avec instabilité, les troubles de la parole ou dysarthrie hypokinétique et les

troubles de la déglutition avec hypersialorrhée. Environ 15 à 20 % des patients développent une démence après 5 ans de progression de la maladie et ce chiffre augmente à plus de 46 % après 10 ans (96). D'autres symptômes tels que des hallucinations, une dépression, des troubles dysautonomiques (troubles vésico-sphinctériens, hypotension orthostatique, constipation...), des problèmes de sommeil et des douleurs sont également fréquents. Par ailleurs, il est à préciser que les signes non moteurs sont présents à chaque stade de la MP, bien qu'ils se majorent avec son évolution (71). La caractéristique de ces manifestations tardives est qu'elles sont en général peu ou pas sensibles à la dopathérapie (97).

C'est ainsi que le handicap et la perte majeure d'autonomie deviennent difficiles à gérer pour le patient et ses proches. Une prise en charge pluridisciplinaire est alors essentielle. Les patients décèdent le plus souvent des conséquences liées à la maladie comme les chutes ou les pneumonies d'inhalation (98). Ainsi, la mortalité chez les patients parkinsoniens est entre 1,5 et 2 fois plus élevée que dans la population générale (99).

Ces 4 phases peuvent être corrélées à l'évolution naturelle de la maladie (sans traitement), stadifiée par Hoehn et Yahr (100) en 1967.

## 2. Dyskinésies induites par la L-DOPA

### 2.1 Classification et aspect clinique des DIL

Comme précédemment, les complications motrices liées à la dopathérapie peuvent être divisées en 2 catégories :

#### **Les fluctuations motrices**

En premier lieu, il existe une réapparition intermittente de symptômes moteurs ou fluctuations motrices (101,102). Elles sont caractérisées par des périodes de "ON" (déblocage) et de "OFF" (blocage) qui correspondent à des variations transitoires de l'effet du traitement dopaminergique, avec retour des symptômes parkinsoniens. Ces fluctuations peuvent également se manifester sous forme de phénomènes "ON/OFF" imprévisibles ou de blocages "résistants au traitement" à heures fixes.

Ces fluctuations d'efficacité incluent également une diminution de la durée d'action de la L-DOPA, ce qui conduit à une akinésie en fin de dose. Cet épuisement de fin de dose ou «wearing-OFF» est suivi d'un effet "ON retardé" après la prise du traitement par voie orale. Ces phénomènes sont confondus avec les taux plasmatiques et striataux de dopamine (103).

En effet, ces fluctuations motrices peuvent être expliquées par une diminution des capacités de stockage et de libération de la DA liées à la perte progressive des neurones de la voie nigro-striée. Ainsi, cette baisse d'aptitude à stocker et à délivrer la DA ne permettrait plus de compenser les variations des concentrations plasmatiques de L-DOPA. Les récepteurs postsynaptiques intracérébraux seraient ainsi exposés directement à des variations intracérébrales parallèles à celles des concentrations plasmatiques. La réponse clinique serait alors dépendante de la pharmacocinétique de la L-DOPA expliquant la survenue des akinésies de fin de dose chaque fois que les taux cérébraux de L-DOPA passent en dessous d'un « seuil de déblocage ». À un stade encore plus évolué, des modifications pharmacodynamiques, comme la baisse de sensibilité des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, aggraverait le phénomène provoquant alors les effets "ON/OFF" (104).

La stratégie thérapeutique est alors simple : il s'agit de réduire au maximum les périodes de « OFF » malgré le rétrécissement de la fenêtre thérapeutique au cours des années (la période d'efficacité de la prise médicamenteuse peut se raccourcir de plus de 4 heures grâce au stockage cellulaire à seulement 60 à 90 minutes qui correspond à la  $\frac{1}{2}$  vie de la molécule). La gestion de ces fluctuations motrices peut donc impliquer des ajustements de la dose de L-DOPA, l'utilisation de formules galéniques appropriées, la fragmentation des doses,

l'utilisation d'autres traitements tels que les ICOMT et les IMAO-B, ou l'augmentation de la posologie des agonistes dopaminergiques (105). Dans les cas graves, des alternatives thérapeutiques telles que la stimulation cérébrale profonde (SCP) ou l'administration continue d'apomorphine ou de L-DOPA par pompe peuvent être envisagées (106,107).

### Les dyskinésies induites par L-DOPA

Parallèlement, le traitement chronique par L-DOPA est responsable de complications motrices très handicapantes appelées dyskinésies induites par la L-DOPA (DIL) (94,108,109). Il s'agit de mouvements involontaires qu'il est possible de distinguer en 3 grands types, en fonction de leur chronologie par rapport à la prise de L-DOPA (**figure 19**) :

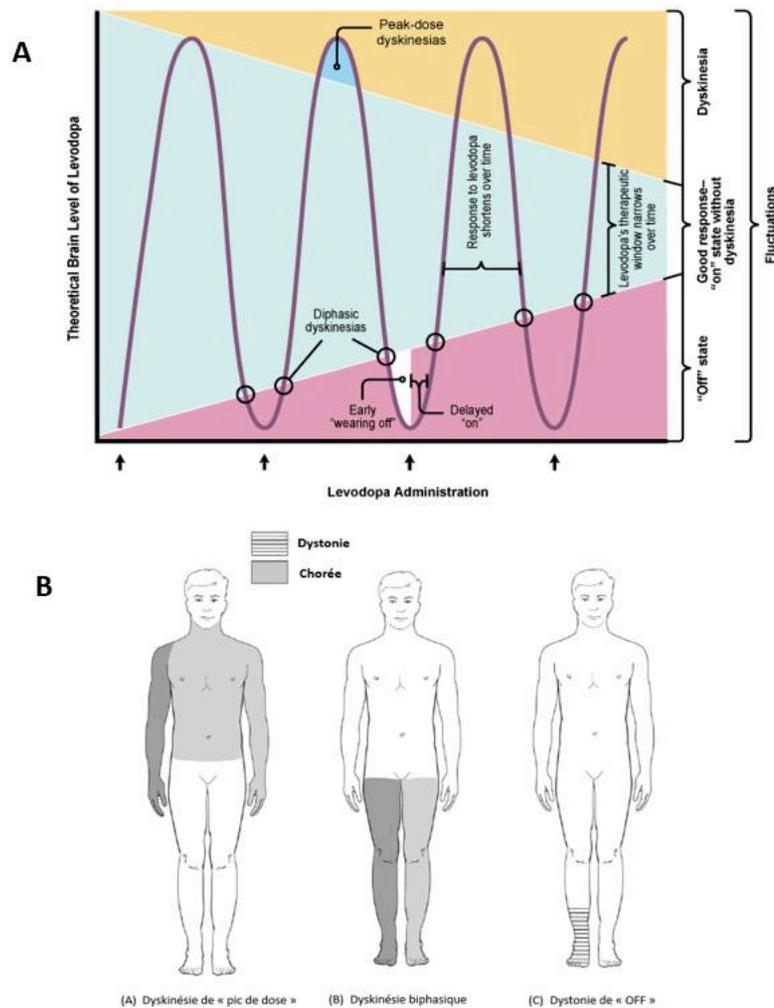


Figure 19 : Complications motrices de la maladie de Parkinson

**A** - Diminution de la fenêtre thérapeutique de L-DOPA au cours du temps (une même dose, qui soulageait le patient dans les premières années de sa MP, devient responsable de dyskinésies) et relation entre les taux de L-DOPA et l'apparition des différents types de complications motrices (110,111).

**B** - Traduction clinique des trois grands types de dyskinésies (94). Les nuances de gris représentent la sévérité.

Tout d'abord, on retrouve les **dyskinésies de "pic de dose"**, qui surviennent pendant la période "ON" lorsque la concentration sanguine de L-DOPA est à son maximum. Elles se caractérisent par des mouvements brusques de type choréique, involontaires et incontrôlables, principalement dans les membres supérieurs. Ce sont ces dyskinésies les plus fréquentes, 75-80% des patients (112,113), dites « classiques », qui seront abordées dans la description de l'aspect physiopathologique ainsi que lors du travail expérimental.

En parallèle, il existe les **dyskinésies biphasiques** ou de « début et fin de dose ». Elles apparaissent lorsque la L-DOPA commence à devenir efficace ou, au contraire, lorsque son effet commence à se dissiper. Elles se caractérisent par des mouvements involontaires affectant plutôt les membres inférieurs de manière douloureuse et invalidante.

Enfin, il existe les **dystonies de période « OFF »**, appelées aussi dystonies du petit matin, apparaissant lorsque les niveaux en DA sont faibles. Elles se traduisent par des contractions musculaires douloureuses, involontaires et soutenues, affectant préférentiellement les membres inférieurs sous la forme d'une atteinte souvent unilatérale des orteils ou du pied.

Dans les stades très avancés de la MP, le patient oscille donc, sans période d'accalmie, entre des états parkinsoniens sévères comprenant les tremblements et le « freezing » et des phases parkinsoniennes corrigées par le traitement mais comprenant des complications telles que les DIL.

Pour évaluer la sévérité des dyskinésies, une échelle d'évaluation globale et harmonisée, appelée UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) a été développée par des experts (114).

## 2.2 Prévalence et facteurs de risque des DIL

Selon les études, la prévalence des DIL est hétérogène mais la fréquence de ces complications augmente avec l'avancée du traitement et de la pathologie. Ainsi, il est estimé que ce phénomène touche 40% des patients après 4 ans de traitement par L-DOPA (109) et 80 à 90% après 10 ans (92,108).

Les DIL sont associées à la pulsatilité anormale de la stimulation dopaminergique induite par la L-DOPA et à sa fluctuation plasmatique (115). En effet, un relargage élevé de DA dans le putamen chez les patients atteints de MP, dû à des compensations par les systèmes non-dopaminergiques (sérotoninergique, noradrénergique, opioïde...), augmente la probabilité de développer des DIL (116). De façon attendue, les principaux facteurs de risque (117–119) retrouvés dans l'apparition des DIL sont la sévérité/le stade avancé dans la MP, un âge précoce au début de la maladie (120,121), une dénervation dopaminergique

importante, une longue durée de traitement et une dose cumulée de L-DOPA importante. Mais d'autres éléments contribueraient à l'apparition des DIL comme le faible poids corporel ou le sexe féminin qui sont à mettre en corrélation avec la dose de L-DOPA (ratio dose/poids souvent plus élevé) (122,123), la forme clinique initiale (akinéto-rigide vs tremblements majoritaires) (124) ou encore la présence de polymorphismes génétiques comme le variant Val158Met de la COMT (125).

S'agissant de l'intensité des DIL, elle paraît dépendante au taux de déplétion en DA et de la dose de L-DOPA.

### 2.3 Physiopathologie des DIL

Actuellement, la physiopathologie des complications motrices liées à la dopathérapie n'est pas entièrement connue mais des avancées importantes ont été réalisées concernant la compréhension des mécanismes impliqués dans les DIL (*i.e.* « pic de dose »).

Les hypothèses relatives à leur apparition sont principalement associées à (126):

- une stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques
- une variation de la concentration de DA dans la fente synaptique qui augmente l'occupation des récepteurs
- une dissociation entre le faible taux intrastriatal de DA et le taux élevé plasmatique et extra-cellulaire
- des modifications post-synaptiques
- des changements au niveau des neurotransmetteurs non dopaminergiques.

En effet, la dénervation dopaminergique est une condition nécessaire mais non suffisante à l'émergence des dyskinésies (127,128). Un ensemble varié et complexe d'anomalies moléculaires et fonctionnelles sous-tend donc l'apparition des DIL.

### Implication des ganglions de la base dans les DIL

Une altération des ganglions de la base avec un déséquilibre entre les voies « directe » et « indirecte » est constatée comme au début de la MP. En revanche, le déséquilibre dans les DIL est, cette fois, en faveur d'une augmentation du tonus thalamo-cortical aboutissant à une activité motrice excessive et donc aux dyskinésies (**figure 20**).

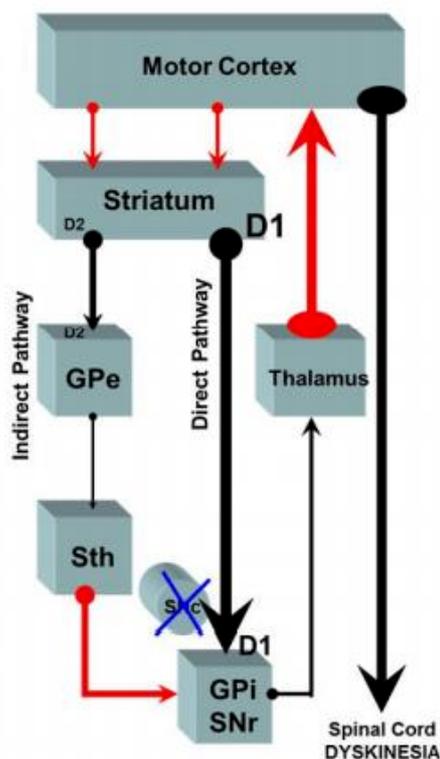


Figure 20 : Schématisation du circuit moteur des ganglions de la base dans les dyskinésies induites par L-DOPA (63).

GPe = Globus Pallidus externe, GPi = Globus Pallidus interne, Sth = Noyau sous-thalamique, SNr = substance noire reticulata, SNc = substance noire compacta, D1/D2 = récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

**Flèches rouges** = voies glutamatergiques (stimulation), **Flèches noires** = voies GABAergiques (inhibition), **Flèches bleues** = voies dopaminergiques

L'administration de L-DOPA, normalise l'activité du Gpi et provoque une hyperactivité de la voie « directe » via les récepteurs D<sub>1</sub>. Cela se traduit par une augmentation de l'inhibition GABAergique sur le GPi et la SNr, qui ont normalement un effet inhibiteur sur le thalamus. Cela stimule le cortex grâce à ses projections glutamatergiques excitatrices, provoquant ainsi une activité motrice intense.

La dénervation striatale diminue la stimulation des récepteurs D<sub>2</sub> entraînant une levée d'inhibition du GPe. Cette dernière contribue également à l'apparition de mouvements anormaux car elle conduit à une diminution d'activité du NST et in fine à une diminution de l'activité du GPi, ce qui mène à une levée d'inhibition thalamique et donc à une activation du cortex moteur (111,129).

### Altérations post-synaptiques du striatum

Les anomalies fonctionnelles des circuits des ganglions de la base impliqueraient des dysfonctionnements des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques striataux (129). Il existerait une modification des neurones épineux exprimant les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> en raison de l'administration répétée et chronique de L-DOPA associée à la lésion striatale progressive. La dopamine est, en effet, impliquée dans la neuroplasticité des neurones épineux. Il a été démontré une hypersensibilisation de ces récepteurs D<sub>1</sub> couplés positivement à l'adénylate cyclase (notamment Gas/Gaolf) (130). Cette hypersensibilisation peut être expliquée par plusieurs phénomènes, comme une augmentation du nombre de

récepteurs à la membrane avec une altération dans l'internalisation ou, par exemple, une augmentation de couplage à G $\alpha$ olf. Elle est associée à des modifications d'expression génique (comme FosB) ou encore à des variations dans certaines voies de signalisation intracellulaire (129,131). Tous ces changements post-synaptiques, impliquant majoritairement le récepteur D<sub>1</sub>, participent notamment aux dyskinésies en stimulant la voie « directe » et donc le tonus thalamo-cortical. Cependant, des altérations des récepteurs D<sub>2</sub> ou glutamatergiques (NMDA, AMPA, mGluR5...) sont également impliquées dans les DIL (108,132,133).

### **Modifications pré-synaptiques du striatum**

La dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux a aussi des conséquences au niveau présynaptique (126). Ce terme présynaptique fait référence aux mécanismes responsables de la fluctuation de L-DOPA et de dopamine dans le cerveau qui comprennent les facteurs intervenant dans la conversion L-DOPA en DA ou encore dans la régulation de la libération en DA.

En effet, des mécanismes compensatoires se mettent en place assez rapidement après le début de la MP retardant ainsi l'apparition des symptômes moteurs (134,135). Parmi eux, il est possible de citer l'augmentation du turn-over de DA, le développement de terminaisons dopaminergiques à partir des terminaux DA restants, la down-régulation du transporteur à la dopamine, DAT, diminuant ainsi sa recapture (136)...

La seule implication du système dopaminergique ne suffit pas à expliquer la physiopathologie de la MP et l'apparition des dyskinésies liées à la dopathérapie. Des études récentes démontrent que d'autres processus seraient impliqués dans la survenue de ces effets indésirables. En effet, il a été constaté que les neurotransmissions des systèmes opioïdes, cholinergiques, glutamatergiques et en particulier sérotoninergiques, seraient modifiées et joueraient un rôle essentiel (137). Il est, par exemple, retrouvé une hyperactivité des voies glutamatergiques (133). Il est incontournable de citer l'une des théories les plus décrites actuellement, qui est le relais des neurones sérotoninergiques à la conversion de la L-DOPA en DA grâce à leur machinerie enzymatique (138).

Dans la MP, la capacité des neurones à utiliser correctement la L-DOPA s'amointrit progressivement avec la dégénérescence neuronale et la déplétion dopaminergique car de moins en moins de fibres dopaminergiques sont capables de transformer la L-DOPA en DA et d'assurer le rétrocontrôle de sa libération. Les fibres dopaminergiques peuvent, en effet, réguler la libération et la recapture de la DA en exprimant notamment l'auto-récepteur D<sub>2</sub> et

le transporteur spécifique de la dopamine DAT. Des travaux ont permis de mettre en évidence qu'un des mécanismes compensatoires de la perte neuronale dopaminergique était la capacité des neurones sérotoninergiques à prendre le relais dans la transformation de la L-DOPA en DA car ils présentent la même machinerie enzymatique que dans les neurones dopaminergiques. La DA, issue de la transformation de la L-DOPA par les neurones sérotoninergiques, jouerait ainsi le rôle de « faux neurotransmetteur » (138,139). Conjointement, une hyper-innervation sérotoninergique est aussi constatée (140).

Avec l'évolution de la MP, les neurones sérotoninergiques prendraient de plus en plus part à la libération de la DA et deviendraient le site principal de synthèse de ce neurotransmetteur. En parallèle, les fibres dopaminergiques, présentes en trop faible quantité, ne pourraient plus, contrairement au début de la MP, éviter la surstimulation des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques en tamponnant la DA libérée par les neurones sérotoninergiques au moyen des phénomènes de régulation vus précédemment.

L'absence de rétrocontrôle sur la libération de DA par les neurones sérotoninergiques rendrait la libération de DA incontrôlée et favoriserait la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques (138,141,142). Ce phénomène, s'apparentant à la théorie présynaptique (126,129,143), participerait, dès lors, à l'apparition des DIL (**figure 21**).

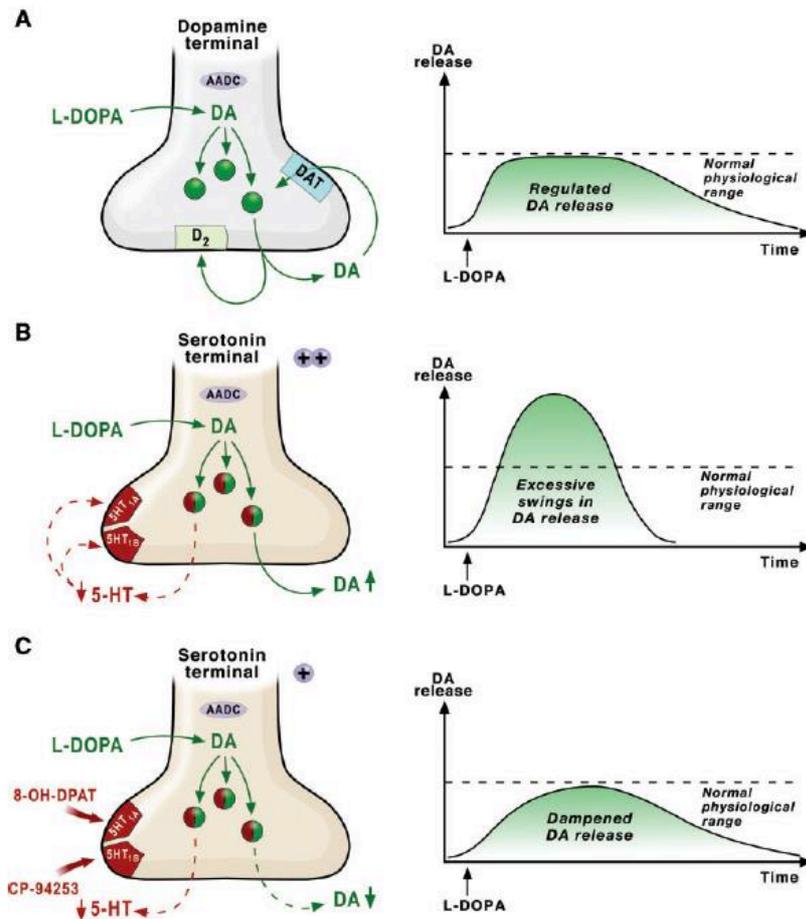


Figure 21 : Hypothèse de l'induction de DIL par la libération dérégulée de dopamine (DA) par les neurones sérotoninergiques (138).

Aux premiers stades de la MP (A), il reste assez d'innervation dopaminergique striatale pour assurer l'effet thérapeutique anti-parkinsonien de la L-DOPA. À ce stade de la maladie, la DA exogène dérivée de L-DOPA est absorbée, stockée et libérée par les neurones dopaminergiques. Les variations extrêmes de concentrations en DA dans le milieu extracellulaire sont limitées par le rétrocontrôle médié par le transporteur DAT et les auto-récepteurs D<sub>2</sub> présents sur les extrémités des neurones dopaminergiques. Avec la progression la MP, il reste de moins en moins de neurones dopaminergiques pour assurer l'efficacité de la L-DOPA. Ainsi, à ce stade plus avancé, représenté en B, les neurones sérotoninergiques apparaissent comme le site privilégié de stockage et de libération de la DA dérivée de L-DOPA. En raison du manque de rétrocontrôle et de l'accumulation de DA, les vésicules de stockage, la DA libérée par les neurones sérotoninergiques est anarchique et excessive. La diminution progressive de libération régulée de DA par les neurones dopaminergiques restants et l'émergence progressive puis prédominante de la libération de DA anarchique par les neurones sérotoninergiques seraient donc responsables des DIL. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub> (8-OH-DPAT et CP-94253), tels que représentés en C, agirait en atténuant les oscillations anarchiques de DA issue de la L-DOPA provoquées par les neurones sérotoninergiques striataux. À noter que, pour des raisons de simplicité, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont positionnés au niveau terminal, mais sont en fait situés au niveau des corps cellulaires et des dendrites des neurones sérotoninergiques.

Une étude a, par exemple, démontré l'implication des fibres sérotoninergiques dans les dyskinésies en induisant une lésion de ces fibres par l'administration de MDMA. La molécule abolit à la fois les complications motrices et les complications non motrices qui sont induites par une lévodopothérapie dans le modèle de la MP chez le singe macaque (144).

L'implication du système sérotoninergique a également été illustrée par la disparition des DIL chez le rat hémiparkinsonien après ablation de l'innervation des neurones sérotoninergiques (138,145). Au contraire, la transplantation de neurones sérotoninergiques exacerbe les DIL chez le rat hémiparkinsonien (146).

### **Altérations des autres structures anatomiques**

D'autres structures semblent intervenir dans l'apparition et l'entretien des DIL comme le cervelet *via* une altération de sa plasticité neuronale (147,148). Il pourrait même représenter une piste thérapeutique en modulant son hyperactivité compensatoire (149,150).

### **2.4 Prise en charge des DIL**

Le seul moyen de diminuer efficacement les DIL reste de diminuer la dose de L-DOPA mais cela implique la réapparition des symptômes parkinsoniens très invalidants. Ainsi, les solutions thérapeutiques concernant les dyskinésies sont très limitées et il n'existe actuellement aucun traitement de référence (151). La prise en charge des DIL repose ainsi sur deux stratégies. La première est d'agir de façon préventive en retardant le plus possible l'introduction de L-DOPA par l'utilisation d'alternatives thérapeutiques comme les agonistes dopaminergiques, les IMAOs ou les ICOMTs, en particulier chez le sujet jeune (54). Mais cette méthode a tendance à être remise en question car, comme démontré ci-dessus, l'apparition des DIL n'est pas uniquement liée à la dose cumulée de L-DOPA (152,153), mais plus à la progression naturelle de la pathologie (154). De plus, la qualité de vie apparaît moins bonne sous agonistes dopaminergiques qu'avec la L-DOPA malgré la présence de DIL (155). La seconde stratégie repose sur une action symptomatique, lorsque les dyskinésies sont déjà présentes. Le seul traitement anti-dyskinétique disponible sur le marché est l'amantadine, un antagoniste des récepteurs au glutamate de type NMDA. Cependant, l'efficacité de cet antiviral a été remise en cause à plusieurs reprises (156,157) : ses effets indésirables neuropsychiques sont non négligeables et sa place dans l'arsenal thérapeutique est restreinte. En outre, le mécanisme d'action de ce médicament reste encore mal connu et il est probablement multiple : augmentation de la synthèse et de la libération de DA, blocage de la recapture présynaptique de la DA... À noter que les traitements de seconde ligne de la MP ont aussi leur place dans la prise en charge comme la SCP ou l'administration continue d'apomorphine ou de L-DOPA (107).

Le défi thérapeutique actuel est donc de trouver un traitement efficace permettant de lutter contre les complications motrices, en particulier les dyskinésies induites par la dopathérapie, sans altérer l'effet antiparkinsonien. L'apparition des DIL étant multifactorielle, il existe, ces dernières années, un engouement particulier au ciblage des récepteurs non-dopaminergiques qui serait un moyen de traiter les DIL en évitant les effets indésirables de la substitution dopaminergique. C'est ainsi que de nombreuses molécules n'agissant pas sur la transmission dopaminergique sont à l'étude contre les DIL (154,158), mais celles-ci ne font encore l'objet que d'essais précliniques et cliniques. En effet, l'avancée des recherches sur les DIL a révélé que leur mécanisme d'apparition était complexe et qu'il impliquait divers neurotransmetteurs. Ces derniers représentent ainsi des cibles pharmacologiques potentielles à l'étude dans les DIL dont il est possible d'expliquer le rationnel scientifique (159,160) :

- Le glutamate :

Il s'agit d'un neurotransmetteur clé dans les dyskinésies. Il est largement démontré qu'il existe une hyperactivité de la voie glutamatergique *via* les afférences corticales provenant des neurones pyramidaux (133). Un des objectifs est de moduler la neurotransmission glutamatergique, qui stimule la voie directe et favorise la plasticité aberrante du striatum, par des antagonistes des divers récepteurs au glutamate (154,161) : AMPA (Talampanel, mGluR5 (Mavoglurant, Dipraglurant), NMDA (Amantadine, AV-101)...

- L'acétylcholine :

Un déséquilibre de la balance DA/Ach est constaté dans la MP et les DIL. La raréfaction de dopamine provoque un excédent relatif en glutamate et en acétylcholine, par perte du rétrocontrôle négatif, à l'origine du tremblement et de la rigidité musculaire. Des modulateurs de la voie cholinergique sont à l'étude comme des antagonistes muscariniques (trihexyphenidyl) ou des agonistes nicotiques (ex : AQW051) (162,163).

- L'adénosine :

Les récepteurs A<sub>2a</sub> sont principalement localisés sur les neurones GABAergiques de la voie indirecte : les stimuler permet de libérer du GABA dans le GPe et a donc un effet exciteur sur les neurones striato-pallidaux. Les antagoniser permet donc de limiter les DIL et notamment les périodes de « OFF » (ex : Tozadenant, Preladenant, Istradefylline...) (164).

- L’histamine :

Les récepteurs H<sub>2</sub> modulent la transmission cholinergique et leur stimulation active la voie directe (ex : Famotidine) (165).

- Les endocannabinoïdes :

Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont exprimés dans les ganglions de la base et influencent l’activité motrice en relation avec les autres neurotransmetteurs (ex : Cannabidiol) (166).

- La sérotonine :

Le système sérotoninergique, largement impliqué dans les DIL semble, par conséquent, être une piste thérapeutique prometteuse. Il a été démontré que l’inhibition des neurones sérotoninergiques par l’utilisation d’agonistes des autorécepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> (8-OH-DPAT) et 5-HT<sub>1B</sub> (CP-94253), permet de réduire les DIL chez le rat (167–169). De même, plusieurs médicaments agissant sur la transmission sérotoninergique semblent diminuer les DIL et font l’objet d’essais cliniques comme la buspirone (agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et des récepteurs α<sub>1</sub> adrénergiques) seule, ou en association (JM-010), ou l’eltoprazine (agoniste mixte des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>) (89,137,142,170) (**Tableau 3**).

*Tableau 3 : Exemples de molécules agissant sur les récepteurs sérotoninergiques à l’étude dans les dyskinésies induites par L-DOPA (112,158,159,171–173).*

Molécules	Mécanisme d’action
<b>Récepteurs à la Sérotonine</b>	
Buspirone, Sarizotan	Agonistes des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub>
Eltoprazine	Agonistes des récepteurs 5-HT <sub>1A/1B</sub>
Clozapine	Propriétés antagonistes 5-HT <sub>2A/2C</sub>
Béfiradol (NLX-112)	Agoniste biaisé des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub>

Le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>1A</sub> qui était jusqu’alors caractérisé pour avoir une implication dans des pathologies telles que la dépression ou l’anxiété, a démontré son rôle dans la MP (174). Les mécanismes d’action potentiels des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ont, de ce fait, pu être détaillés par Ohno *et al.* (**figure 22**).

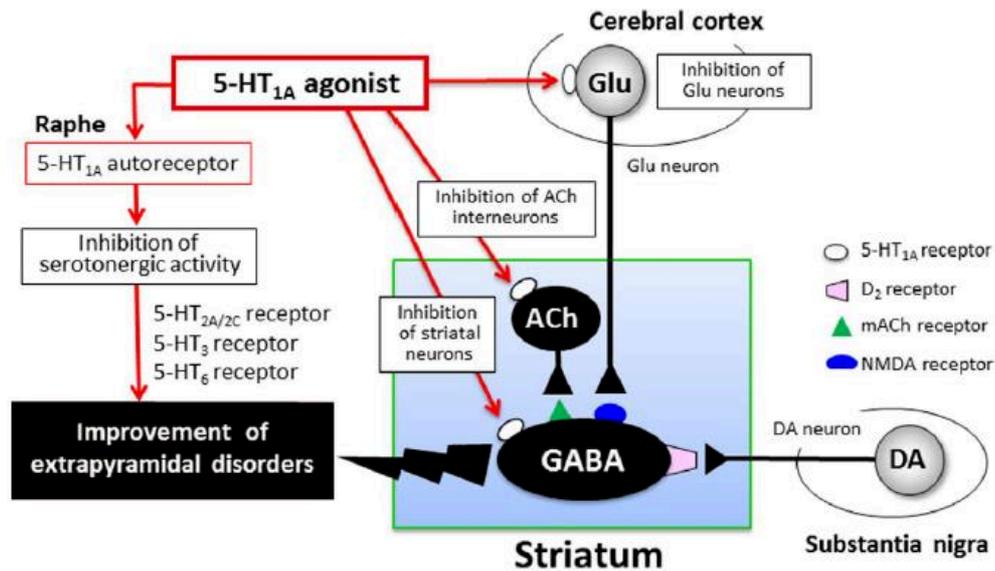


Figure 22 : Hypothèse des mécanismes d'action des agonistes 5-HT<sub>1A</sub> dans la maladie de Parkinson (175).

Les agonistes 5-HT<sub>1A</sub> peuvent améliorer les troubles moteurs extrapyramidaux en stimulant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques et pré-synaptiques. D'une part, la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques réduit l'activité des neurones striataux directement en hyperpolarisant les neurones épineux médians GABAergiques ou indirectement en inhibant les interneurons acétylcholinergiques dans le striatum. D'autre part, la microinjection d'agoniste de 5-HT<sub>1A</sub> dans le cortex cérébral réduit également l'activité des neurones striataux en inhibant les neurones glutamatergiques cortico-striataux. Enfin, la stimulation des autorécepteurs présynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> inhibe l'activité des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé et atténue ainsi les fonctions des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>6</sub>, ce qui conduit à une amélioration des troubles moteurs extrapyramidaux.

DA: dopamine, Glu: glutamate, ACh: acétylcholine, mACh: acétylcholine muscarinique.

En effet, les agonistes 5-HT<sub>1A</sub> peuvent améliorer les DIL en stimulant les autorécepteurs présynaptiques, en particulier au niveau du raphé (176), qui inhibent l'activité des neurones sérotoninergiques. Mais, il est à noter que la modulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques au niveau striatal aurait également un effet anti-dyskinétique (176,177). De plus, en agissant sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques, les agonistes peuvent également améliorer les troubles moteurs extrapyramidaux.

Il est également à souligner que le rôle du système sérotoninergique dans les troubles moteurs ne se limite pas aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> mais implique également d'autres récepteurs comme 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>6</sub> (175).

Le concept de sélectivité fonctionnelle appliqué aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, impliqués dans les DIL, est donc apparu comme un axe de recherche très intéressant. Ainsi, la découverte d'un agoniste biaisé ciblant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> suscite un vif intérêt. Dans ce

contexte, ces travaux vont se focaliser sur une molécule : le NLX-112 (également appelé F13640 ou encore Befiradol) (**figure 23**).

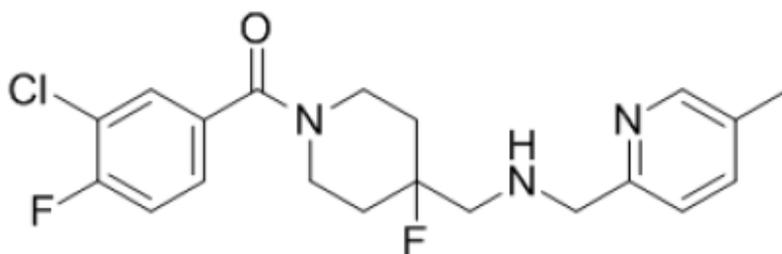


Figure 23 : Représentation de la structure chimique de la molécule NLX-112.

Cette molécule est un agoniste biaisé de haute efficacité, affinité et sélectivité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (178), développée à l'origine comme analgésique novateur par les laboratoires Pierre Fabre au début des années 2000. Avant d'être en développement clinique comme traitement des douleurs neuropathiques chez le diabétique (phase II d'essai clinique), ce composé avait démontré son efficacité chez le rat. La particularité de cet antidouleur était son absence de phénomènes de tolérance en administration chronique (178). En septembre 2013, NLX-112 a été concédé sous licence à Neurolix<sup>®</sup>. Cette société américaine développe actuellement ce composé non pas dans son indication d'origine, mais dans la maladie de Parkinson comme potentiel traitement pour réduire les DIL (179). Cette molécule semble très prometteuse. Des études précliniques récentes ont montré une amélioration des symptômes moteurs extrapyramidaux et une activité anti-dyskinétique importante sur un modèle de rat hémiparkinsonien (179,180) ainsi que de primates (181,182). L'effet antidyskinétique a été confirmé en traitement chronique de 14 jours sans apparition de phénomènes de tolérance. L'absence de potentiel abusif a été confirmé par Depoortere, *et al* (183). Non seulement le NLX-112 semble avoir une action sur les DIL mais il n'interagit pas avec L-DOPA de par ses propriétés d'agoniste biaisé (184). Un essai clinique de phase IIa (NCT05148884) est en train d'évaluer la sécurité et la tolérance en termes d'effets indésirables (critères de jugements principaux) ainsi que l'efficacité de NLX-112 chez 24 patients atteints de DIL (critère secondaire basé sur l'échelle UDysRS). Les résultats préliminaires semblent très encourageants et pourraient mener à une phase IIb (185).

Ses effets pourraient notamment être expliqués par l'activation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> des noyaux du raphé en évitant la libération anarchique de DA dans le striatum par les neurones sérotoninergiques (179,186). Par ailleurs, grâce à la stimulation des récepteurs

postsynaptiques des neurones du cortex frontal, NLX-112 présente des propriétés antidépressive et anxiolytique qui peuvent s'avérer avantageuses dans le traitement des symptômes non moteurs chez les patients atteints de MP (186). Cependant, le mécanisme d'action du NLX-112 reste encore mal connu (**figure 24**).

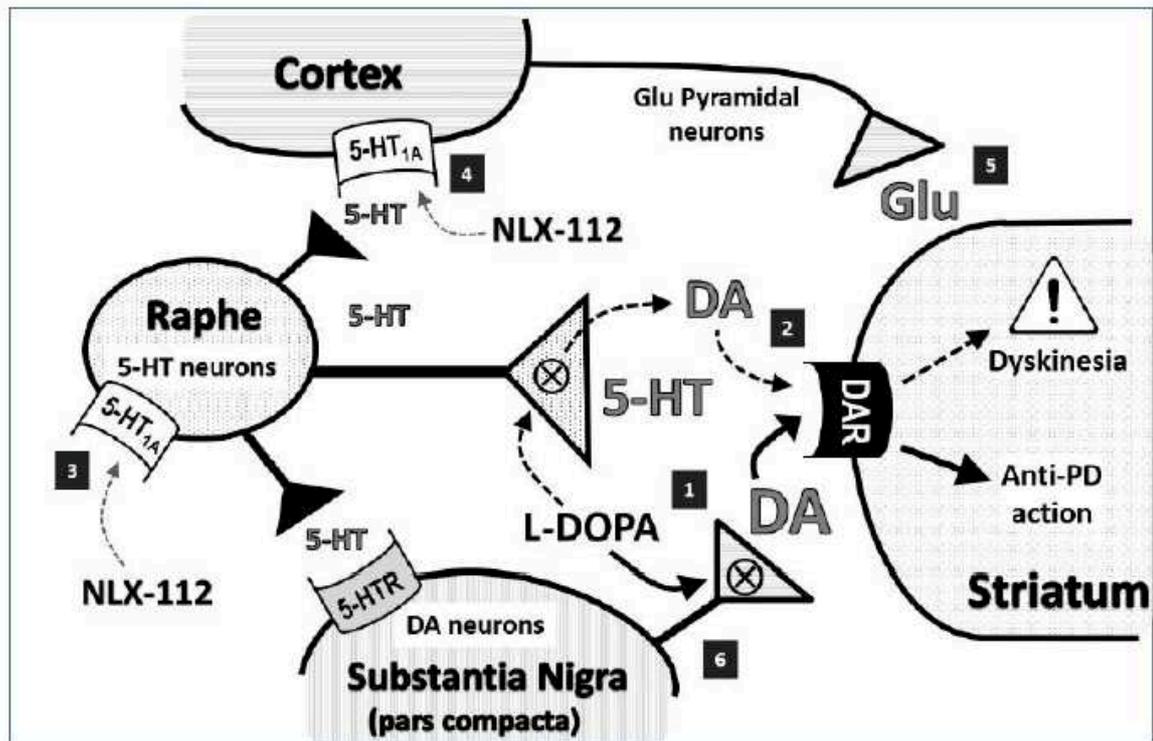


Figure 24 : Hypothèse du mécanisme d'action résumé du NLX-112 (186).

**1)** La L-DOPA est absorbée et convertie en dopamine (DA) par les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée exerçant alors une action anti-parkinsonienne via l'activation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (DAR). **2)** Au fur et à mesure de l'avancée de la MP, la L-DOPA peut également être utilisée et convertie en DA par les neurones sérotoninergiques (5-HT). Mais cette DA, libérée de manière anarchique, est dépourvue de mécanismes de régulation appropriés et agit comme un « faux neurotransmetteur » à l'origine des DIL. **3)** NLX-112 active les autorécepteurs somatodendritiques du raphé, provoquant une inhibition des neurones sérotoninergiques et induisant une diminution de la libération de sérotonine et un blocage de la libération anarchique de DA après conversion de la L-DOPA. **4)** NLX-112 active également les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> corticaux. L'activation de ces récepteurs est associée à des effets antidépresseurs, anxiolytiques et pro-cognitifs. **5)** L'inhibition de libération de glutamate (Glu) par les neurones pyramidaux du cortex est également susceptible de réduire les dyskésies, bien que non détectée dans l'étude. **6)** NLX-112 stimule les rotations ipsilatérales chez les rats hémiparkinsoniens, probablement en augmentant la libération de DA par les neurones nigrostriés dans le striatum non lésé.

## 3 : Modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson et des dyskinésies induites par L-DOPA

Plusieurs approches sont envisageables afin d'étudier la physiopathologie de la MP et les mécanismes impliqués dans le développement des DIL. De plus, l'utilisation de ces modèles peut permettre d'appréhender les mécanismes d'action des thérapies développées pour traiter les DIL. La première approche consiste à analyser des échantillons de cerveaux de patients en *post-mortem*. La seconde repose sur la mise en place de modèles expérimentaux visant à reproduire les différents aspects lésionnels, biochimiques et moléculaires de la pathologie humaine. Divers modèles expérimentaux sont ainsi utilisés dans la MP tant *in vitro* qu'*in vivo* (187,188).

### 3.1 Les modèles *in vitro*

Tout d'abord, le développement de modèles *in vitro* est intéressant car il permet, en général, une facilité dans la mise en œuvre, un meilleur contrôle des paramètres environnants ainsi qu'un criblage rapide. Il est possible de citer, dans le cadre de la MP, le modèle *in vitro* de cultures de neurones dopaminergiques +/- co-cultivées avec des cellules micro-gliales d'embryons de rongeurs, le modèle *in vitro* de lignée dopaminergique humaine et enfin le modèle de cellules iPS humaines (Cellules souches pluripotentes induites) (189).

Cependant, ces modèles s'avèrent relativement réducteurs. Ainsi, il existe de nombreux modèles *in vivo* chez des animaux qui permettent d'étudier les différents aspects de la MP (190) ou encore des DIL (189,191–193) qui sont plus facilement transposables à l'Homme.

### 3.2 Les modèles *in vivo*

Les modèles développés chez l'animal, principalement chez la souris, le rat et le primate non-humain (PNH), sont largement décrits dans la littérature. Cependant, aucun modèle animal actuel n'est capable de développer naturellement une MP selon les mêmes mécanismes que dans la pathologie humaine, c'est-à-dire reproduisant une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques et présentant spontanément des agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Toutefois, il est possible de considérer comme modèle de DIL, un animal ayant une dénervation dopaminergique suffisante d'une part, et capable de développer des mouvements anormaux par un traitement chronique par L-DOPA d'autre part (192).

## Dégénérescence des neurones dopaminergiques par l'utilisation de neurotoxines

Divers agents neurotoxiques sont capables d'induire une lésion massive de la voie nigro-striée de manière rapide, avec pour conséquence un développement de symptômes moteurs chez les animaux, même si ceux-ci ne sont pas comparables aux symptômes cardinaux des patients atteints de MP. Parmi les molécules employées, il est possible de citer certains pesticides comme le Paraquat ou la roténone mais les toxines utilisées en pratique courante restent la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), utilisée chez le rongeur, ou le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), plutôt employé chez le primate. Ces modèles de MP *in vivo* sont largement décrits depuis de longues années et permettent, en particulier, l'évaluation pré-clinique des thérapies antiparkinsoniennes ainsi que l'élaboration de nouvelles stratégies neuroprotectrices. Ils demeurent donc un outil précieux en recherche malgré des divergences notables avec la pathologie humaine comme l'absence de formation de corps de Lewy ou encore le non-respect de la cinétique d'apparition de la MP qui se fait de manière progressive (190).

### Modèle de lésion à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA)

Le modèle retenu dans ce travail est un modèle bien caractérisé et étudié depuis les années 60. Il s'agit du rat hémiparkinsonien (HPK), obtenu après injection intracérébrale unilatérale de 6-OHDA. Le modèle peut être également réalisé chez d'autres espèces animales ; il a l'avantage d'être le modèle de MP le plus répandu par sa relative facilité de mise en œuvre et présente des résultats très reproductibles.

La 6-OHDA est une neurotoxine qui possède une structure analogue à celle de la DA, ce qui lui confère une forte affinité pour les transporteurs de catécholamines, dont le DAT (Dopamine Transporter). Elle est injectée de manière stéréotaxique directement par voie intracérébrale car cette molécule hydrophile ne franchit pas la BHE (**figure 25**).

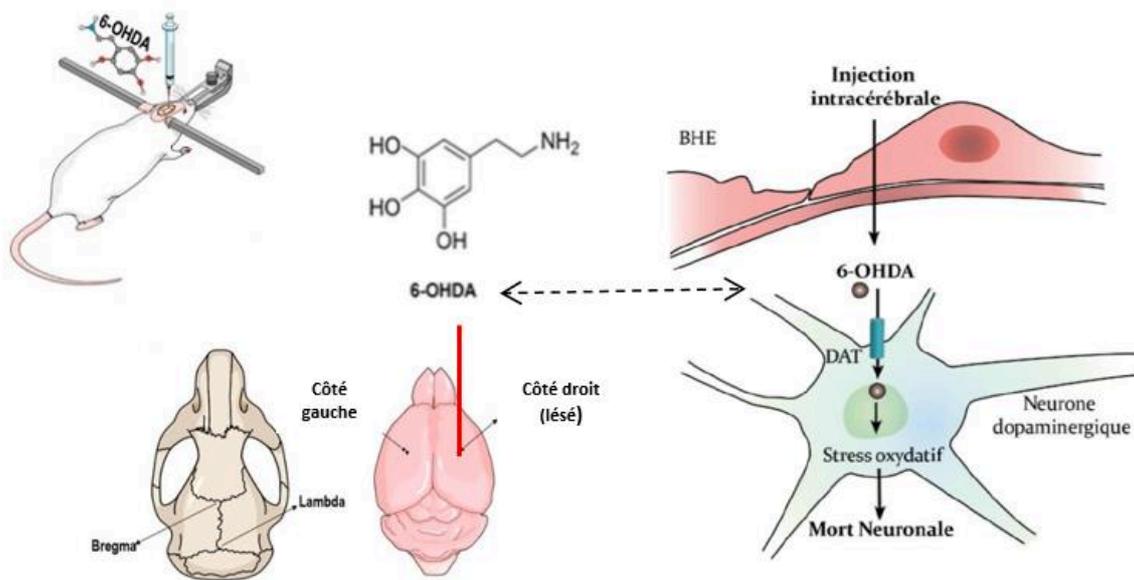


Figure 25 : Schéma de l'injection stéréotaxique de la toxine 6-OHDA dans le cadre de la réalisation d'un modèle de rat hémiparkinsonien au niveau du faisceau médian du télencéphale (188).

La 6-OHDA s'accumule dans le cytosol et favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène par auto-oxydation.

L'injection peut se réaliser classiquement dans la SNpc, au niveau du striatum ou, comme effectué dans ce travail, au niveau du faisceau médian du télencéphale (MFB). L'administration dans le MFB mime une lésion sévère s'apparentant aux stades sévères de la MP humaine (192), contrairement à l'injection intrastriale qui peut rappeler des stades moins avancés par une perte moins importante des neurones dopaminergiques (environ 60%) (190). L'accumulation de 6-OHDA dans les neurones dopaminergiques aboutit d'une part, à la formation de radicaux libres et, d'autre part, à des modifications mitochondriales comme l'inhibition du complexe I (194). Ces dommages cellulaires induisent une mort cellulaire par apoptose conduisant à une dégénération massive et rapide des neurones dopaminergiques. Il est à noter que, bien que la 6-OHDA soit un composé exogène, des travaux ont démontré la production endogène de ce composé, renforçant l'importance des mécanismes biochimiques et moléculaires impliqués dans la pathogénèse de la MP (195). L'administration de la 6-OHDA se fait, le plus souvent, dans un seul des deux hémisphères cérébraux. L'injection unilatérale est, en effet, préférée car les animaux supportent mieux la lésion (196), ce qui représente un taux de succès de la lésion estimé à 50% au minimum (197). De plus, la production de déficiences motrices unilatérales permet d'évaluer et de quantifier facilement

la lésion du système dopaminergique par un test de rotation après administration d'agonistes dopaminergiques et apparentés (apomorphine, amphétamine...). Ce test a la particularité d'être corrélé au taux de dénervation et d'être très spécifique, en permettant de sélectionner les rats qui présentent un déficit quasiment total en DA au niveau striatal avec une lésion des neurones dopaminergiques supérieure à 90% (197). En plus des mouvements rotationnels typiques induits par des agents pharmacologiques, les animaux peuvent présenter des comportements moteurs, tels que l'akinésie ou la bradykinésie, pouvant être estimés par différents tests comportementaux (rotarod test, open-field test ...). La lésion unilatérale des neurones dopaminergiques est alors obtenue en quelques jours (198).

### **Application du modèle 6-OHDA aux DIL :**

La robustesse du modèle de lésion par la 6-OHDA a permis de développer un modèle de dyskinésie induite par L-DOPA (DIL) (193). Ce modèle, instauré par Carta *et al.* (138), a la caractéristique d'être « simple » à mettre en place et représente un bon reflet de l'évolution de la MP humaine sous dopathérapie. En effet, il présente les mêmes caractéristiques que les « dyskinésies de pic de dose » chez l'Homme car il suit la pharmacocinétique de la L-DOPA. Ainsi, les mouvements anormaux sont associés avec les pics de libération striatale de DA peu après l'administration de L-DOPA (126). De plus, ce modèle a l'avantage de répondre aux traitements antidyskinétiques (170,186,192) et la sévérité des mouvements anormaux est corrélée avec la dose de L-DOPA (augmentation au fil des injections) (192). Il est à préciser que seuls les rats avec une lésion significative développent des DIL (127,199). Ainsi, environ 80% des rongeurs traités par L-DOPA, présentant une lésion dopaminergique supérieure à 90%, sont atteints de dyskinésies (200).

Une échelle d'évaluation des DIL a été mise en place par l'équipe suédoise de A. Cenci (200). Il s'agit de noter la présence de mouvements anormaux involontaires (AIMs) selon une grille allant de 0 (absence de dyskinésie) à 4 (dyskinésie continue non suppressible par la présence d'un stimulus externe). Les AIMs sont divisés en 3 sous-types : les dyskinésies axiales (mouvements de torsion du tronc supérieur du côté controlatéral à la lésion), orofaciales (mouvements masticatoires) et les dyskinésies des membres (mouvements saccadés du membre antérieur ou petits mouvements circulaires de la patte antérieure vers et depuis le museau). Ces mouvements anormaux sont associés aux mouvements rotationnels du côté controlatéral à la lésion (mouvements locomoteurs) et sont facilement différenciables des mouvements naturels de l'animal. Les dyskinésies apparaissent une dizaine de minutes après l'injection de L-DOPA pour disparaître quelques

heures après. Les mouvements anormaux sont de plus en plus intenses avec le nombre d'administrations de L-DOPA.

De manière intéressante, les dyskinésies axiales, orofaciales et des membres ne sont pas induites de manière significative avec les autres traitements antiparkinsoniens comme les agonistes dopaminergiques D<sub>2</sub>. Ces mouvements semblent donc être des complications motrices du traitement par L-DOPA contrairement aux mouvements rotationnels locomoteurs qui apparaissent dans tous les cas (201). Par ailleurs, il est possible de prédire si la molécule antidyskinétique interfère avec l'activité antiparkinsonienne de la L-DOPA par des tests comportementaux spécifiques comme le Rotarod test (192). Les principales limites de ce modèle de rat DIL sont l'apparition très rapide des dyskinésies (seulement quelques injections de L-DOPA suffisent) et le mouvement rotationnel controlatéral commun aux rats HPK et DIL.

#### Modèles génétiques et autres modèles animaux

Il existe d'autres modèles animaux, notamment des modèles murins, obtenus par méthodes de modifications génétiques. Ainsi, il est possible de citer les modèles de souris knock-out (KO) pour les gènes *parkin* et *pink 1*, un modèle de souris surexprimant la mutation LRRK2 par utilisation de vecteurs viraux, ou encore des modèles liés à une surexpression d' $\alpha$ -synucléine (202). Concernant les DIL, le seul modèle génétique décrit, permettant d'induire des dyskinésies, est l'injection de virus recombinant d' $\alpha$ -synucléine chez la souris transgénique Aphakia (203).

## 4 : L'imagerie des dyskinésies induites par L-DOPA

En pratique courante, les techniques d'imagerie sont majoritairement utilisées pour réaliser des diagnostics différentiels de la MP. Ainsi, certains radiopharmaceutiques permettent de confirmer l'existence d'une dégénérescence du système dopaminergique, comme le [ $^{123}\text{I}$ ]Ioflupane qui étudie la recapture présynaptique de la dopamine par les transporteurs DAT ou encore la [ $^{18}\text{F}$ ]F-DOPA qui évalue la synthèse de DA par l'activité présynaptique de l'AADC (**figure 26**).

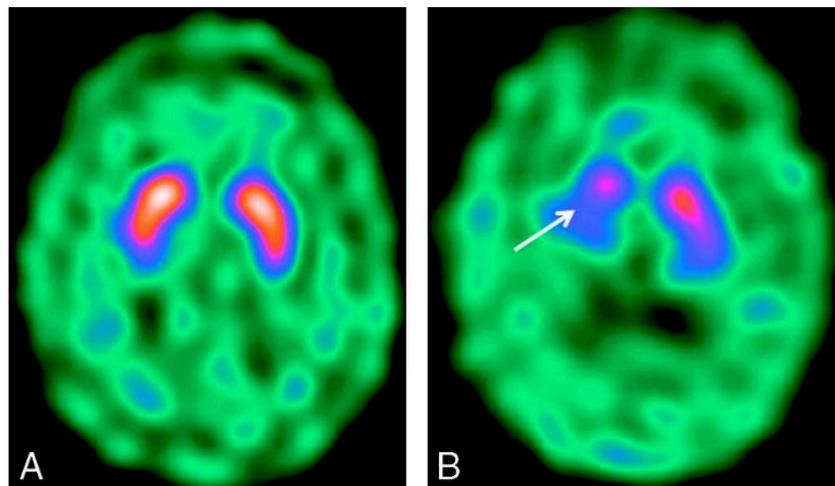


Figure 26 : Scintigraphie cérébrale au [ $^{123}\text{I}$ ]Ioflupane (76).

- A. Fixation dopaminergique nigro-striatale normale dans le syndrome parkinsonien lié aux antipsychotiques (de même que dans le tremblement essentiel).
- B. Dénervation dopaminergique nigro-striatale avec hypofixation bilatérale prédominant à droite (flèche) du [ $^{123}\text{I}$ ]Ioflupane dans la maladie de Parkinson.

### 4.1 L'imagerie TEP dans la maladie de Parkinson et les DIL

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG peut être utilisé, dans certains cas, pour différencier la MP des autres syndromes parkinsoniens. Les techniques d'imagerie conventionnelles comme l'IRM à 1.5T ne sont pas contributives car sans particularités. Seul l'IRM T2\* peut permettre de révéler certaines anomalies évocatrices (204,205).

En revanche, en recherche clinique, l'imagerie moléculaire TEP s'est largement déployée afin de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la MP et notamment des DIL. L'imagerie des systèmes impliqués dans les DIL (glutamatergique, opioïde, adénosinergique...) autres que le système dopaminergique, se développe avec l'apparition de nouveaux radiotraceurs et s'avère très informative (206).

#### 4.1.1 Imagerie métabolique de la MP au [<sup>18</sup>F]FDG

L'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG est une méthode de choix pour l'étude des mécanismes moléculaires. En effet, il s'agit d'une méthode non invasive, facilement interprétable, sensible et très spécifique. De plus, comme démontré précédemment, cette technique présente l'avantage d'être une technique translationnelle, transposable de l'animal à l'Homme. Des études longitudinales sont également envisageables (42).

Ainsi, en clinique, un pattern spécifique est bien caractérisé chez les patients parkinsoniens à l'état de repos (PD-RP ou PD-Related metabolic covariance Pattern) (207). Il se traduit par un hypométabolisme au niveau du cortex visuel, du cortex pré-frontal ou encore du cortex prémoteur latéral tandis qu'une hypercaptation glucidique semble s'observer dans le thalamus, le pont, le pallidum, le putamen et le cortex moteur primaire (207,208). Par ailleurs, le tremblement parkinsonien semble avoir son propre pattern (Tremor-Related Pattern) : augmentation de l'activité métabolique dans le cervelet, le pont, le cortex moteur primaire, le noyau caudé et le putamen (209,210). En revanche, aucun pattern spécifique des patients atteints de DIL n'est actuellement caractérisé (**figure 27**). L'approche par l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG est intéressante car la sévérité de la pathologie est corrélée avec le profil métabolique du patient qui se modifie avec l'évolution de la MP (211) : l'activité neuronale augmente dans le GPi, le noyau subthalamique et le cortex moteur alors que le métabolisme diminue dans le cortex préfrontal et les régions pariétales (210,211).

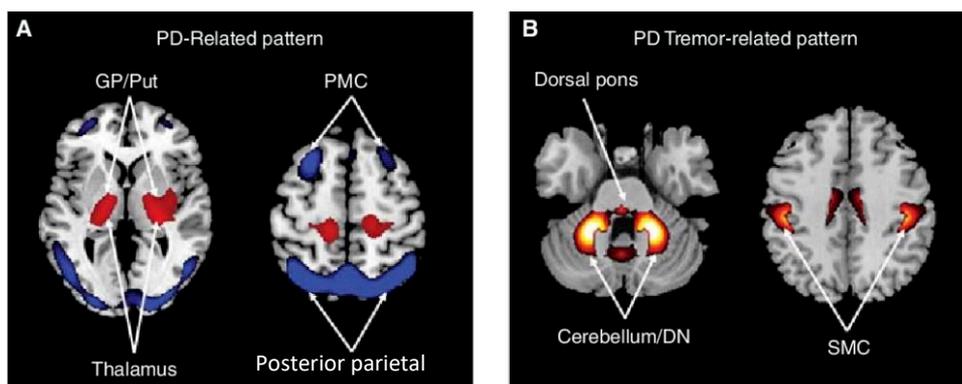


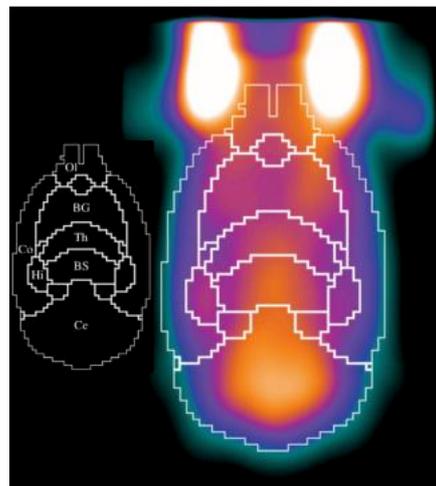
Figure 27 : Profils métaboliques (PD-related pattern et PD Tremor-related pattern) obtenus en imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (212)

(A) Le profil PD-RP est caractérisé par un hypermétabolisme dans le thalamus, le globus pallidus (GP), le pont et le cortex moteur primaire, associé à des réductions métaboliques dans les zones prémotrices latérales (PMC) et pariétales postérieures.

(B) Le profil métabolique lié aux tremblements de la MP (PD-TP) est caractérisé par des augmentations de l'activité métabolique du cortex sensorimoteur (SMC), du cervelet, du pont et du putamen.

Les augmentations métaboliques relatives sont affichées en rouge ; les diminutions métaboliques sont affichées en bleu.

Concernant l'imagerie pré-clinique, les études TEP au [<sup>18</sup>F]FDG chez le rat hémiparkinsonien restent rares et les résultats sont inconstants. Toutefois, il apparaît que les profils métaboliques sont différents selon le côté de la lésion (**figure 28**). Ainsi, un hypométabolisme du côté lésé est retrouvé au niveau du cortex moteur, de la substance noire et du noyau pedoculopontin alors qu'un hypermétabolisme est plutôt observé au niveau du caudé/putamen, du côté controlatéral (213). De plus, même si les données obtenues sont hétérogènes, des altérations métaboliques au niveau des ganglions de la base sont toujours identifiées (214,215) : ces observations évoquent la pathologie humaine, ce qui confirme l'aspect translationnel de la méthode ainsi que du modèle (215). En revanche, d'après nos connaissances actuelles, le modèle de rat DIL n'a jamais été caractérisé en imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG.



*Figure 28 : Hypo-intensité au niveau gauche des ganglions de la base (côté ipsilatéral à la lésion) chez un modèle de rat hémiparkinsonien en imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG (214).*

La TEP au [<sup>18</sup>F]FDG peut également représenter une technique de choix pour évaluer le mode d'action de nouvelles thérapeutiques. Ainsi, après administration de NLX-112 chez le rat sain, une augmentation de captation est observée au niveau du cortex pariétal ou de l'hypothalamus alors qu'une diminution est présente dans le striatum et le cortex piriforme (216).

#### 4.1.2 Imagerie du système sérotoninergique

De façon intéressante, les patients souffrants de dyskinésies conservent des terminaux sérotoninergiques, notamment au niveau du putamen (142,206) et du globus pallidus (217), contrairement aux patients avec une MP stable. En effet, avec l'avancée de la MP, l'innervation dopaminergique diminue tandis que le système sérotoninergique s'intensifie et prend le relais (218). Il existe une corrélation entre l'augmentation des

terminaux sérotoninergiques dans le GP, l'augmentation de DA au niveau des neurones GABAergiques striato-pallidaux à l'échelle pré-synaptique, et la sévérité des DIL (219). En imagerie, cela se traduit en particulier par une augmentation du ratio SERT / DAT (transporteurs visualisés par les radiotraceurs [<sup>11</sup>C]DASB et [<sup>18</sup>F]FP-CIT respectivement) (220). On note également qu'au fur et à mesure de l'avancée de la pathologie, la recapture de [<sup>18</sup>F]F-DOPA diminue avec la perte de la capacité des neurones à stocker la DA (221).

De manière très intéressante, l'administration d'agonistes 5-HT<sub>1A</sub>, comme la buspirone, diminue le relargage de DA dans la fente synaptique striatale et atténue les DIL. On retrouve alors un rétablissement des taux de fixation du [<sup>11</sup>C]raclopride au niveau striatal (142).

Des études d'imagerie TEP se développent spécifiquement dans l'étude des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la MP et les DIL (219). En effet, il est possible d'étudier l'implication de ces récepteurs via l'utilisation de radiotraceurs antagonistes comme le [<sup>18</sup>F]MPPF (222) ou le [<sup>11</sup>C]-WAY-100635 (223). Mais les études restent peu nombreuses avec des résultats qui peuvent diverger. Une des explications est l'utilisation de radiotraceurs antagonistes qui ciblent l'ensemble des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sans tenir compte de leur état fonctionnel. Une des pistes envisagées est donc le recours à un traceur des récepteurs fonctionnels 5-HT<sub>1A</sub> comme le [<sup>18</sup>F]F13640, premier radiotraceur développé chez l'Homme à partir d'un agoniste biaisé (31,224). L'étude de Vidal, *et al.* (225), a ainsi démontré une modification de l'état de couplage des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> entre les rats dyskinétiques et les rats hémiparkinsoniens. Une diminution de captation du [<sup>18</sup>F]MPPF est retrouvée dans le raphé, le tronc cérébral et le cortex des rats présentant des DIL alors qu'une augmentation de captation de [<sup>18</sup>F]F13640 est observée dans les régions corticales ainsi qu'une diminution de captation au niveau thalamique de ce même traceur.

### **Imagerie des autres systèmes :**

L'apport de l'imagerie moléculaire est très utile à la compréhension de la physiopathologie des DIL. Elle permet notamment d'intégrer une approche multi-systémique en étudiant les systèmes dopaminergique, cholinergique, glutamatergique ([<sup>11</sup>C]CNS51519) (226), adénoenergique ([<sup>11</sup>C]SCH442,416) (227), opioïde ([<sup>11</sup>C]diprenorphine) (228), endocannabinoïde [<sup>18</sup>F]MK-9470 (229), etc...

#### 4.2 L'imagerie fonctionnelle par Résonance magnétique : la connectivité fonctionnelle dans la MP et les DIL

Il existe peu d'études concernant l'étude de la CF chez les modèles animaux de MP lésés par la 6-OHDA et encore moins chez ceux présentant des DIL. Cependant, une augmentation de la CF au niveau des ganglions de la base (cortex moteur, globus pallidus et striatum) est observée chez des rats hémiparkinsoniens dans l'étude de Perlberg *et al* (230).

La littérature est légèrement plus riche chez l'Homme. En effet, il est constaté une connectivité fonctionnelle aberrante chez les patients atteints de MP et de DIL en rapport avec les altérations des circuits des ganglions de la base. Il est retrouvé une augmentation de la CF entre le cervelet et les autres structures impliquées dans le mouvement (thalamus, putamen, globus pallidus, tronc cérébral) (231,232).

Si l'on s'intéresse plus précisément aux DIL, il est notamment observé une diminution de la CF entre le cortex frontal et le cortex moteur alors qu'une augmentation de la CF avec le putamen est présente (233). De plus, des altérations du cortex préfrontal semblent par ailleurs corrélées aux mouvements involontaires (65,234,235).

Concernant l'évaluation des molécules, le candidat médicament NLX-112 s'avère avoir un profil spécifique chez le rat en IRMf. Après administration à dose thérapeutique, NLX-112 semble avoir une action au niveau du raphé ainsi qu'au niveau du thalamus et du cortex sensori-moteur (50,236).

## Partie 2 : Le trouble dépressif majeur

### 1. Le trouble dépressif majeur

#### 1.1 Généralités

##### 1.1.1 Epidémiologie

La dépression, également nommée « trouble dépressif majeur » (TDM) est le trouble mental le plus fréquent dans le monde avec les troubles anxieux. Elle est caractérisée principalement par des baisses d'humeur ou une perte durable de la capacité à éprouver du plaisir ou de l'intérêt. D'autres fonctions sont également altérées, des troubles du sommeil ou de l'appétit ainsi que des troubles cognitifs sont aussi associés (9).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime entre 280 et 350 millions le nombre de personnes atteintes à travers le monde (237,238), ce qui représente près de 5 à 6% de la population adulte mondiale (239), et en passe de devenir la première cause d'incapacité dans le monde d'ici 2030 (240). Ainsi, une personne sur 5 sera touchée au cours de sa vie avec un nombre de cas incidents qui ne cesse d'augmenter (50% au cours des 30 dernières années) (241). Le Baromètre Santé 2021 estime, par exemple, que 12,5% de la population française âgée de 18 à 85 ans aurait déclaré avoir vécu un épisode dépressif au cours des 12 derniers mois. Cela représente une augmentation considérable sur la période de 2017 à 2021 (+ 3.5 points) (242).

De manière intéressante, il apparaît que le TDM touche équitablement les pays plus ou moins développés et toutes les générations, bien que l'âge médian d'apparition soit 25 ans (243). En revanche, cette pathologie touche plus fréquemment les femmes que les hommes avec un sex-ratio évalué à 2:1, lié à des facteurs cliniques, psycho-environnementaux, hormonaux et génétiques (244), la grossesse et la ménopause pouvant notamment jouer un rôle (245).

La dépression est une maladie très handicapante associée à des déficiences à la fois professionnelles, sociales et physiques (246). Elle diminue, en particulier, l'espérance de vie des personnes atteintes, qui sont, notamment, plus sujettes au risque suicidaire. En effet, les troubles dépressifs seraient retrouvés dans plus de la moitié des cas de décès par suicide (247) et environ 3,4% des individus souffrants de TDM seraient morts par suicide (248). Cette affection, dont l'impact sur la qualité de vie est considérable, représente également un coût sociétal élevé. Aux Etats-Unis, les coûts engendrés dépasseraient 325 milliards de dollars par an (249). En France, les troubles mentaux représenteraient le premier poste de

dépenses du régime général de l'assurance maladie par pathologie avant les cancers et maladies cardio-vasculaires, soit 19,3 milliards d'euros avec un coût économique et social des troubles psychiques évalué à 109 milliards d'euros par an (250).

Les coûts médicaux des patients atteints de TDM seraient ainsi multipliés par 6 par rapport aux personnes non atteintes (251).

Cette charge sanitaire, économique et sociale, induite par les troubles mentaux au sens large, a contribué à inscrire la santé mentale au premier rang des priorités de santé publique, jusqu'alors négligée et stigmatisée.

### 1.1.2 Etiologie

La dépression serait liée à un nombre important de facteurs : biologiques, environnementaux, sociaux, psychologiques... En effet, bien que l'étiopathogénèse ne soit pas clairement établie et que des hypothèses diverses coexistent, la théorie d'une origine multifactorielle semble actuellement la plus vraisemblable.

Parmi eux, ont été identifiés :

#### **Des facteurs sociaux et environnementaux :**

La dépression est largement associée à l'environnement social et environnemental qui peuvent représenter des sources de stress. Ainsi, il est possible de différencier : les événements aigus négatifs de la vie (perte d'un proche, séparation...) : ils peuvent représenter le déclenchement de la dépression mais inversement sont plus nettement retrouvés chez les personnes souffrant de TDM (252), et le stress chronique qui représente l'exposition durable et à long terme de situations stressantes comme la position socio-économique, la situation familiale, l'environnement (exposition aux incivilités, délinquance, logement...) (253). Plus récemment, la pandémie mondiale à la Covid-19 a été un exemple criant de facteur de stress et de développement de la dépression. Une augmentation de 27,6% des cas de TDM au niveau mondial a été recensée (254).

L'exposition à des événements ou des conditions stressantes de manière précoce (tels que les maltraitances physique ou psychologique durant l'enfance), influe également dans le développement du TDM.

Il existe, de plus, un lien complexe et bidirectionnel entre la consommation voire l'addiction à certains toxiques (alcool, drogues) ou médicaments qui peuvent être une cause ou une conséquence du TDM (255,256). La sédentarité, l'alimentation sont autant d'autres facteurs de risques associés à la dépression (257).

## Des facteurs génétiques

La composante génétique a été reconnue comme majeure dans la survenue et l'évolution de cette pathologie. L'étude de Sullivan *et al*, (258) a ainsi trouvé un odds ratio de 2,84 pour l'augmentation du risque de développer un TDM avec des parents au 1<sup>er</sup> degré atteints et une héritabilité estimée à 37%. La prévalence étant plus élevée chez les femmes que chez les hommes, des facteurs génétiques liés au sexe ont également été identifiés (259).

De nombreuses études ont été menées pour tenter d'identifier des gènes de susceptibilité au développement de TDM (260) comme le gène codant pour l'apolipoprotéine E ou encore celui codant pour la méthylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) mais il est encore difficile de confirmer ces associations. Des études sur le polymorphisme de la région 5-HTTLPR du gène SLC6A4 codant pour le transporteur de la sérotonine, Val66Met dans le gène BDNF ou encore le polymorphisme du gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes GR ont été réalisées et des associations ont été retrouvées (261).

Des études précliniques et cliniques ont aussi établi un lien entre traumatisme de la petite enfance et le développement de dépression à l'âge adulte *via* des modifications de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien et en particulier un hypofonctionnement des récepteurs aux glucocorticoïdes. L'exposition à l'adversité dans l'enfance entraînerait une méthylation de l'ADN des sites clés du gène du récepteur GR et réduirait son expression (262).

Le développement de nouvelles techniques comme les études d'association pangénomiques (GWAS), ont également tenté de déterminer des variations génétiques liées à la dépression. De nombreux *loci* ont été identifiés comme étant impliqués dans le développement du TDM (263,264) confirmant l'aspect héréditaire et polygénique de la dépression. Mais le manque de recul, de reproductibilité et la non-significativité des études d'associations et méta-analyses sont un frein à l'utilité clinique de cette approche (260,265). Cette variabilité des résultats a donné lieu, en plus des investigations génomiques, à des analyses approfondies sur les facteurs épigénétiques.

Ainsi, les facteurs environnementaux pouvant jouer un rôle dans la modification de la neurobiologie cérébrale, la théorie interaction gène-environnement GxE a fait son apparition (266). Le polymorphisme du gène codant pour le transporteur à la sérotonine 5-HTT (SERT) aurait, par exemple, une influence sur la réponse et l'adaptation des individus aux situations de vie stressantes et donc au développement d'un TDM, bien que d'autres

études ne retrouvent pas cette corrélation (267,268). En effet, Caspi *et al.* (266) ont montré que selon l'allèle de 5-HTTLPR, les individus présentaient un risque plus ou moins élevé de dépression mais uniquement s'ils avaient des antécédents d'évènements stressants ou de maltraitance dans l'enfance.

### 1.1.3 Diagnostic

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé (équivalent au terme « majeur ») repose sur la clinique. Les critères utilisés sont retrouvés dans la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> version (CIM-10), publiée par l'OMS, qui est celle de référence, et le Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales, 5<sup>ème</sup> version (DSM-V), réalisé par l'association américaine de psychiatrie.

Les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé regroupent plusieurs aspects : émotionnels, neurovégétatifs et cognitifs (**tableau 4**). Ils doivent :

- être présents durant une période minimum de **2 semaines**, et chacun d'entre eux à un degré de sévérité certain, presque tous les jours ;
- avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) ;
- induire une détresse significative.

Tableau 4 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé (269).

Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé	
<p><b>Au moins 2 symptômes principaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ humeur dépressive ;</li> <li>■ perte d'intérêt, abattement ;</li> <li>■ perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.</li> </ul>	<p><b>Au moins 2 des autres symptômes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ concentration et attention réduite ;</li> <li>■ diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ;</li> <li>■ sentiment de culpabilité et d'inutilité ;</li> <li>■ perspectives négatives et pessimistes pour le futur ;</li> <li>■ idées et comportement suicidaires ;</li> <li>■ troubles du sommeil ;</li> <li>■ perte d'appétit.</li> </ul>

L'examen clinique doit recueillir le maximum d'informations à la fois par le patient (comme l'existence de troubles somatiques, de troubles psychiatriques...), mais aussi par une évaluation familiale. De nombreux outils sont à disposition des praticiens pour aider au diagnostic et évaluer la sévérité (à ne pas confondre avec la gravité), comme l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS), l'échelle de Montgomery et Asberg (MASDRS) ou le PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) ainsi que le risque suicidaire. Bien que l'HDRS soit la référence, ces multiples échelles d'hétéro ou d'auto-évaluation laissent place à une hétérogénéité dans l'évaluation des médicaments dans les essais cliniques.

Des examens complémentaires peuvent également être utiles comme la biologie ou l'imagerie afin d'exclure un diagnostic différentiel (autres troubles psychiatriques, maladies neurodégénératives, maladies somatiques...) ou pour affiner le diagnostic, notamment en identifiant la présence de comorbidités associées, souvent de nature psychiatrique, comme l'anxiété retrouvée chez deux tiers des individus (239,270). Des troubles cardio-vasculaires, des pathologies neurologiques ou encore des maladies d'origine hormonale, comme les troubles de la thyroïde ou la maladie de Cushing sont aussi retrouvés (271,272).

En pratique, le TDM peut présenter différents sous-types (mélancolique, atypique...), et le choix du traitement dépendra de nombreux facteurs, tels que la présentation clinique, la gravité, la récurrence, les circonstances d'apparition, et d'autres considérations spécifiques à chaque patient.

## 1.2 Physiopathologie, hypothèses mécanistiques

### 1.2.1 Neuroplasticité

Une hypothèse récente suggère que l'altération de la neuroplasticité joue un rôle important dans le développement et la persistance des symptômes de la dépression. Cette altération peut résulter de divers facteurs, tels que le stress, l'inflammation ou l'effet des traitements antidépresseurs. Elle pourrait être considérée comme une perturbation des mécanismes de transduction avec des altérations dans certaines parties du cerveau, notamment l'hippocampe, ce qui pourrait conduire à la considérer comme une forme de "pathologie neurodégénérative". Des protéines, telles que le facteur neurotrophique BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), jouent un rôle clé dans la régulation de la neurogénèse et de la plasticité synaptique, et leur diminution est associée à la dépression. Une approche pharmacologique vise à restaurer la synthèse de BDNF pour favoriser le remodelage cérébral (273,274).

Dans les conditions physiologiques, le BDNF se lie au récepteur TRKB (Tropomyosin Related Kinase) à la surface des neurones déclenchant une cascade de signalisation intracellulaire, activant plusieurs voies responsables de la survie, la maturation, la croissance et la plasticité neuronale. Parmi elles, la voie de la superfamille des MAP kinases (Mitogen-Activated Protein Kinase), en particulier ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase), régule la transcription de gènes en phosphorylant des facteurs de transcription, tandis que MEK est l'enzyme responsable de la phosphorylation et de l'activation d'ERK. Des changements adaptatifs durables dans la phosphorylation,

l'expression et la fonction de ERK se produisent, en particulier, dans le cortex préfrontal (PFC) et l'hippocampe au cours du développement de la dépression (275). La voie PI3 kinase (PI3K)-akt (protéine kinase B) joue aussi un rôle crucial dans la neuroplasticité et la neurogénèse. Ces voies convergent vers la stimulation et la synthèse de la protéine mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale et du PFC (276) qui représente une plaque tournante de la pathologie dépressive.

Ces facteurs, tels que ERK, BDNF, CREB et mTOR, sont liés les uns aux autres et jouent un rôle dans la plasticité neuronale et la physiopathologie de la dépression ainsi que dans l'action des traitements existants. Par conséquent, ces voies de signalisation pourraient être des cibles potentielles pour le développement de nouvelles thérapies antidépressives (**Figure 29**).

Il est à préciser que ces voies de signalisation sont communes après activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> (22).

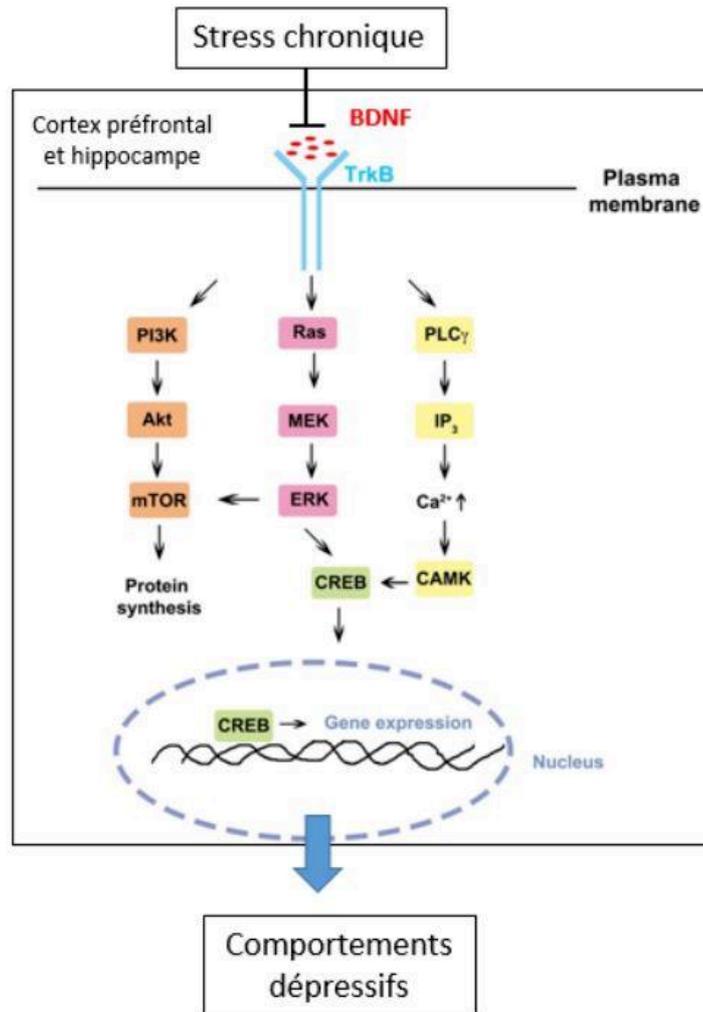


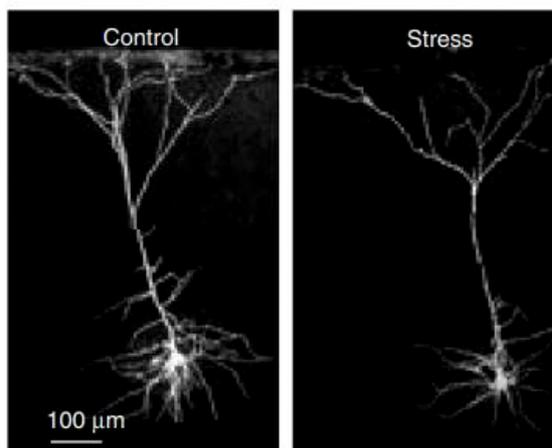
Figure 29 : Rôle des voies de signalisation intracellulaire dans le développement des comportements dépressifs. D'après Wang (277) et Wang (275)

Les facteurs de stress chronique qui provoquent un comportement de type dépression induisent une réduction de l'expression du BDNF dans les régions cérébrales impliquées dans la pathogénèse de la dépression, notamment le cortex préfrontal et l'hippocampe. Cela conduit à une régulation négative de la voie ERK en aval de TrkB, un récepteur avec lequel le BDNF interagit. La voie ERK régulée à la baisse entraîne une moindre quantité d'ERK active transloquée du cytoplasme vers le noyau, conduisant à une hypoactivation des facteurs de transcription tels que CREB. Une activité CREB réduite provoque des changements adaptatifs durables dans l'expression d'un ensemble discret de gènes associés à la dépression et contribue de manière transcriptionnelle à un comportement durable de type dépression.

Par ailleurs, la protéine mTOR joue sur la neuroplasticité par son influence sur la synthèse protéique comme BDNF.

Ainsi, des travaux ont mis en évidence une diminution de l'activation des voies mTOR et BDNF, associée à une diminution de la synaptogénèse et des protéines impliquées dans la neuroplasticité, dans des situations de stress chronique et ce, dans des régions cérébrales majeures de la pathologie comme l'hippocampe ou le PFC (278). Une diminution de l'expression de mTOR au niveau du PFC chez des patients dépressifs en *post-mortem* (279) a été retrouvée, tandis qu'une augmentation des protéines inhibitrices de mTOR a été

observée (280). Des études précliniques ont également montré une réduction de la densité synaptique et une perte cellulaire dans des modèles animaux de dépression et de stress (279,281) (**Figure 30**). Une déplétion des épines dendritiques au niveau des neurones pyramidaux corticaux du PFC chez des animaux exposés à des stress répétés a aussi été observée (282).



*Figure 30 : Neurones pyramidaux de rats au niveau du PFC visualisés en microscopie électronique à balayage (279)*

*Les images montrent que le stress induit une réduction dans le nombre et la longueur des dendrites apicales.*

### 1.2.2 Implication du système sérotoninergique

Le système sérotoninergique joue un rôle clé dans la genèse et l'évolution de la dépression par son implication dans la régulation de l'humeur, du stress et dans la réponse au traitement. En effet, de nombreuses études mettent en évidence un lien étroit entre le stress, le système sérotoninergique et l'apparition de phénotypes dépressifs.

### **Théorie monoaminergique**

Dans les années 60, l'hypothèse que le déficit en catécholamines comme la noradrénaline (283) (NA) et/ou surtout en tryptamines, comme la sérotonine (284), soit à l'origine de la dépression, fait son émergence. Cette première théorie, regroupée sous le nom de « **théorie monoaminergique** », est sous-tendue par de nombreux travaux qui suggèrent une corrélation entre les monoamines et les troubles de l'humeur ainsi qu'une relation entre la réserpine (antihypertenseur entraînant une déplétion périphérique des stocks de catécholamines) et la dépression (271). Mais cette première approche, qui permet d'aborder de manière simplifiée le mécanisme d'action des antidépresseurs, ne peut expliquer à elle

seule la physiopathologie de la dépression (286). Le schéma ci-après résume les implications des principales monoamines dans les processus symptomatiques retrouvés dans la dépression (**figure 31**) :

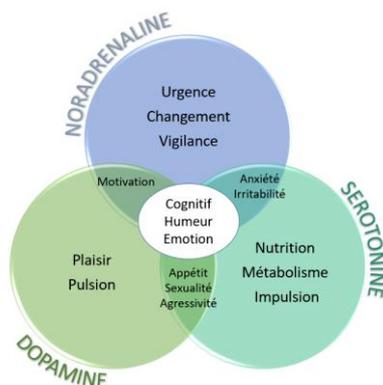


Figure 31 : Monoamines et traduction clinique, d'après Constant (287)

### **Théorie basée sur les récepteurs**

Une deuxième hypothèse est basée sur l'altération et le fonctionnement anormal des récepteurs à la 5-HT (et à la NA). En effet, il a été suggéré que la dépression résultait en partie d'une augmentation pathologique (« up-regulation ») de l'activité de certains récepteurs monoaminergiques (ex : 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>) mais aussi que l'augmentation de leur activité diminuerait en retour la fonctionnalité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Cette perturbation des récepteurs serait elle-même due à la déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques. À l'inverse, d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> seraient « down-régulés » dans des situations de stress (288).

### **Autres anomalies du système sérotoninergique et implication des 5-HT<sub>1A</sub>R**

D'autres anomalies ont été constatées chez les patients atteints de TDM. Parmi elles, il est possible de citer des marqueurs indirects de l'activité sérotoninergique comme l'épuisement des réserves en tryptophane ou la diminution en 5-HIAA, métabolite de la 5-HT (9). De plus, des dysfonctionnements de la tryptophane hydroxylase (TPH) (289) ou encore une déficience dans le transport cérébral du 5-HTP (290,291), précurseur immédiat de la 5-HT, ont été retrouvés parallèlement à une réduction des neurones 5-HT et de leurs projections (292).

Les récepteurs sérotoninergiques, et tout particulièrement les récepteurs **5-HT<sub>1A</sub>**, jouent également un rôle essentiel dans le développement du TDM et sa prise en charge (22,288). En effet, le stress atténue considérablement la neurotransmission 5-HT et la

sensibilité des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (293). De plus, chez des animaux KO du 5-HT<sub>1A</sub>R ou après inactivation du gène 5-HT<sub>1A</sub>, l'apparition d'un phénotype anxio-dépressif est constatée (293–295). Ainsi, chez les souris 5-HT<sub>1A</sub><sup>-/-</sup>, l'administration d'un inhibiteur sélectif de la sérotonine (ISRS) augmente immédiatement la libération de 5-HT de manière plus prononcée que chez les animaux sauvages (296). *A contrario*, les ISRS semblent inactifs chez les souris KO, suggérant que leur présence est essentielle aux effets antidépresseurs (297).

À l'échelle humaine, le polymorphisme rs6295 du promoteur du gène 5-HT<sub>1A</sub> (C(-1019)G) est associé à une diminution de réponse au traitement et à une susceptibilité accrue à la dépression. En effet, les individus possédant l'allèle G ont une surexpression des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et donc une diminution de la libération de 5-HT (298,299).

Les expériences d'autoradiographie ont, quant à elles, retrouvé des niveaux supérieurs de 5-HT<sub>1A</sub>R chez des souris présentant un phénotype dépressif au niveau de diverses régions cérébrales comme le PFC, l'hippocampe ou le raphé. Cette élévation est reversée par l'administration d'un ISRS (300). En 2010, l'équipe de Richardson-Jones (301) a également montré un lien entre une expression élevée des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et l'apparition de comportements anxio-dépressifs chez la souris ou encore une résistance aux ISRS.

Cependant, les études *post-mortem* sur des cerveaux humains ont montré des résultats divergents. Certaines démontrent une diminution de la densité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans l'hippocampe mais pas dans le cortex (302) tandis que d'autres ont trouvé des altérations au niveau cortical (303). Une augmentation de la liaison aux 5-HT<sub>1A</sub>R dans le PFC ou dans le raphé a également été constatée (9,304) alors qu'une diminution de liaison sur le SERT était retrouvée. En effet, des altérations de l'inhibition par les autorécepteurs du raphé sont également observées, cela conduisant à une diminution de la neurotransmission 5-HT dans la dépression (305). Ces variations de résultats peuvent s'expliquer par l'existence de facteurs confusionnels tels que la prise de médicaments, les comorbidités ou encore le sexe (9). Le type de récepteurs (auto- ou hétéro-) et la zone cérébrale étudiés jouent aussi un rôle. Les résultats d'autoradiographie sont à mettre en corrélation avec les études d'imagerie chez l'Homme.

En plus d'être largement impliqués dans la réponse au traitement, les 5-HT<sub>1A</sub>R jouent également un rôle dans les phénomènes de neuroplasticité (306) en faisant intervenir des protéines clés de la régulation cellulaire (différentiation, survie, croissance...) comme les MAPK, CREB ou mTOR (22). Par exemple, l'administration de BDNF à des cultures

cellulaires provoque la croissance des neurones sérotoninergiques et les longueurs des dendrites et inversement la 5-HT augmente l'ARNm du BDNF dans des cultures neuronales de raphé (307). En outre, plusieurs études démontrent une amélioration de la plasticité neuronale à la suite d'un traitement par antidépresseur (308,309), notamment par l'accroissement du BDNF *via* TrkB et l'activation des voies mTOR et CREB.

Le rôle des 5-HT<sub>1A</sub>R dans le comportement lié à la dépression et à la réponse au traitement a aussi été démontré à travers la régulation des canaux GIRK (310).

En résumé, le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> joue un rôle crucial dans la régulation de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé via les autorécepteurs présynaptiques ainsi que dans la médiation de nombreuses actions post-synaptiques dans diverses régions du cerveau impliquées dans le TDM (limbiques, corticales, hypothalamiques...). Des niveaux élevés d'autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ou une réduction du nombre de neurones sérotoninergiques, en partie régulée par ces autorécepteurs, ont tendance à diminuer la neurotransmission de la 5-HT. Parallèlement, une activité réduite des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques est impliquée dans la régulation à long terme de l'expression génique et de la neurogénèse contribuant ainsi à la mise en place de phénotypes anxio-dépressifs (293,311) (**figure 32**).

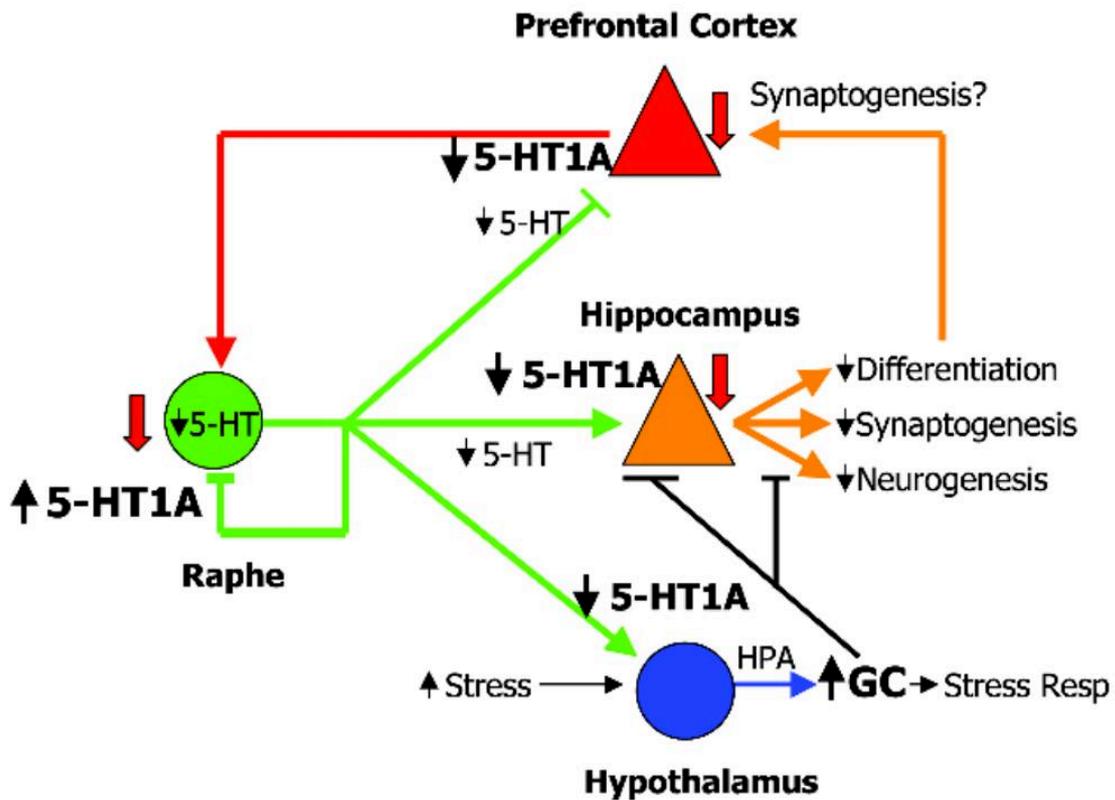


Figure 32 : Implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la dépression. Issue de Albert et Lemonde (293)

Les neurones 5-HT du raphé projettent pour stimuler (via les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>) et inhiber (via les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>) l'activité neuronale corticale, ainsi que pour stimuler l'activité hippocampique et hypothalamique via les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques. Les projections du cortex vers le raphé (glutamatergiques excitatrices) et de l'hippocampe vers le cortex sont également représentées. Les modèles animaux associés à la dépression, au suicide, ou à des comportements semblables à l'anxiété, présentent un nombre de récepteurs et des niveaux de glucocorticoïdes (GC) altérés. Des anomalies de la neuroplasticité (diminution de la synaptogénèse ou neurogénèse) sont aussi constatés. Ces phénomènes semblent réversibles après thérapie antidépressive. Une surexpression des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du raphé associée à une modification de l'inhibition par ces mêmes autorécepteurs semblent être responsables de la diminution de la neurotransmission sérotoninergique. Des altérations des hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau de zones cérébrales impliquées dans la dépression comme le PFC, l'hippocampe, ou l'hypothalamus seraient également présentes. Cette diminution en 5-HT<sub>1A</sub>R pouvant être liée à une régulation à la baisse en réponse à la faible disponibilité de sérotonine.

### 1.2.3 Hypothèses neuroendocriniennes

D'autres hypothèses neuroendocriniennes sont aussi avancées. L'expérience clinique et les recherches précliniques ont notamment identifié trois grands axes hormonaux impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur et plus particulièrement de la dépression (312) : l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ainsi que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS ou HPA en anglais). Ce dernier régule le stress et la réponse au stress. Il est composé de trois principales

glandes endocrines : l'hypothalamus qui sécrète la Corticotrophin-releasing hormone (CRH), l'hypophyse qui produit l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et enfin les glandes surrénales qui synthétisent notamment les glucocorticoïdes, dont le cortisol, selon un cycle nycthémeral. Un rétrocontrôle négatif est à l'origine de la régulation du taux plasmatique de cortisol qui peut s'avérer néfaste à dose élevée (**figure 33**).

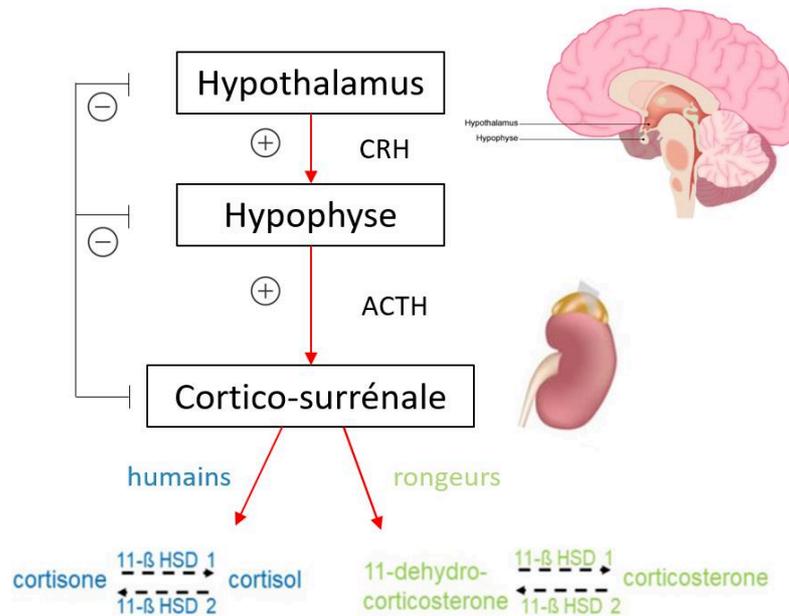


Figure 33 : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) chez l'humain et le rongeur. D'après Maheu (313) et Wepler (314).

La sécrétion de CRH par l'hypothalamus stimule la production d'ACTH par l'hypophyse. La corticosurrénale détecte les concentrations sanguines d'ACTH et, en réponse à cette activation de l'hypophyse, sécrète du cortisol. Un rétrocontrôle négatif est exercé, notamment à l'aide de deux structures cérébrales : le cortex préfrontal (récepteurs glucocorticoïdes de type II) et l'hippocampe (récepteurs glucocorticoïdes de type I et II). Ainsi, un message inhibiteur associé au cortisol circulant est adressé à l'hypothalamus et à l'hypophyse. Par ces boucles de rétrocontrôle négatif, l'organisme peut réduire, et ramener à une valeur basale les concentrations sanguines de cortisol après, par exemple, un événement traumatisant. Chez l'Homme, la cortisone est convertie en cortisol par la 11-β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-1 (11β-HSD1), et inversement par la 11β-HSD2. Chez les rongeurs, la 11-déhydrocorticostérone est convertie en corticostérone, et inversement.

L'axe HHS fait l'objet de nombreux travaux, tant dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression dans laquelle il est observé une dérégulation de l'axe associée à une augmentation de la cortisolémie et également du cortisol salivaire (315) que dans le développement d'approches thérapeutiques (316,317). Des modifications de volume des surrénales ou de l'hypophyse, décrites dans la littérature chez des sujets atteints de TDM corroborent l'implication de l'axe HHS (318,319). Mais bien qu'une altération de ce dernier soit retrouvée chez les patients dépressifs et associée à des mauvaises réponses cliniques et un taux élevé de rechutes, le fonctionnement demeure complexe. En effet, les traitements modulant cette cible, comme les antagonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes, telle que

la mifepristone, ou les antagonistes des récepteurs à la CRH, les CRFR1 ne sont actuellement pas concluants (312,320). De manière intéressante, il est à noter que l'inversion de l'altération du rétrocontrôle négatif est étroitement liée à la réussite du traitement antidépresseur (321). Par ailleurs, une relation étroite et réciproque entre l'axe HHS et le système sérotoninergique existe dans le TDM (322).

#### 1.2.4 Autres

Enfin, d'autres hypothèses très intéressantes sont également à l'étude comme l'implication de l'inflammation dans la dépression. Plusieurs études démontrent, par exemple, des relations entre les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (ex : interleukine-6, TNF- $\alpha$ ...) ou encore la suractivation de cellules immunitaires et les troubles dépressifs (273,323). En relation avec le système immunitaire, il apparaît que le microbiote intestinal jouerait aussi un rôle dans la pathologie (324) (**figure 34**).

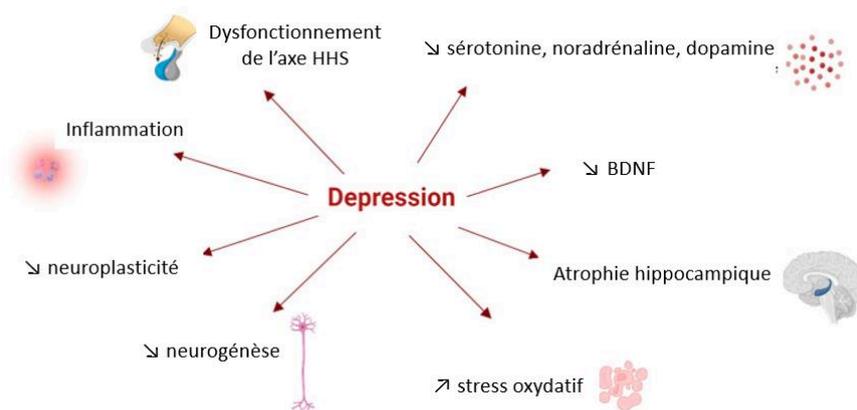


Figure 34 : Complexité de la physiopathologie de la dépression (292)

### 1.3 Altérations neuro-anatomiques

De nombreux travaux ont pu mettre en évidence des altérations anatomo-fonctionnelles chez les patients atteints de TDM, tant à l'échelle microscopique que macroscopique (325). En effet, les connaissances actuelles sont basées sur les résultats de diverses méthodes comme l'imagerie anatomique (IRM), l'imagerie fonctionnelle (TEP) et l'histopathologie. Ainsi, le premier modèle de la physiopathologie humaine qui a été décrit, se résumait en une atteinte de structures interconnectées formant le circuit **limbico-cortico-striato-pallido-thalamique** (326). Aujourd'hui, cette approche a été simplifiée en un modèle **fronto-limbique**, bien que d'autres régions comme le cortex pariétal seraient

impliquées (327). Dans cette partie, nous aborderons donc les structures majeures intervenant dans le système de la régulation de l'humeur et des émotions, circuit clé du développement de la maladie dépressive (**figure 35**). Ces régions apparaissent cruciales dans les processus de plasticité synaptique et neurogénèse, la mémoire ou encore la réponse et la résistance aux médicaments antidépresseurs (328).

Nous présenterons cet exposé en trois parties : le système cortical, le système limbique et les autres régions impliquées.

### 1.3.1 Le système cortical

#### **Cortex préfrontal**

Plus précisément, la région qui a été définie comme impliquée dans la physiopathologie du TDM est le cortex pré-frontal (abrégié en PFC). Il s'agit de la zone antérieure du cortex cérébral et particulièrement de la zone située à l'avant des régions motrices et prémotrices. De manière anatomique, il est possible de différencier plusieurs régions distinctes au PFC : le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), le cortex ventrolatéral (vmPFC), et le cortex préfrontal médian (mPFC) qui peut être divisé en cortex orbitofrontal (OFC) et cortex cingulaire antérieur (CCA) (329). Ces régions sont étroitement liées et associées aux mêmes processus clés comme la régulation émotionnelle, le comportement social, la prise de décision, l'évaluation de récompenses ou encore la régulation de l'attention. Des variabilités de classification existent selon les avancées scientifiques, les chercheurs et l'espèce étudiée. Pour simplifier, et par souci de compréhension, ces zones ont été **regroupées, dans cet exposé, sous le terme de PFC** qui joue un rôle central dans la régulation des émotions, la conscience de soi, la prise de décision sociale et d'autres fonctions cognitives. Le CCA sera traité à part. Ainsi, des dysfonctionnements du PFC ont été associés à divers troubles mentaux, notamment la dépression.

Tout d'abord, de manière anatomique, plusieurs méta-analyses ont montré que les individus atteints de TDM présentaient des PFC volumétriquement réduits (330) avec notamment une réduction de la substance blanche (331). Cela est associé à une hypoactivité de cette structure (332) et expliquerait l'incapacité des patients dépressifs à prendre des décisions et à « positiver ».

Par ailleurs, au niveau histologique, le réseau neuronal du PFC se compose principalement de neurones pyramidaux glutamatergiques excitateurs (~ 80 à 90 % de la population totale) et d'interneurones GABAergiques inhibiteurs (~ 10 à 20 %) (333). Ce réseau est connecté à de nombreuses structures, notamment du système limbique (amygdale,

thalamus, hippocampe) mais aussi le DRN. Dans la dépression, ce réseau est altéré à tout point de vue : diminution du nombre de neurones et de l'activité neuronale, déséquilibre de la balance « excitation/inhibition » (E/I), connectivité (333). En effet, la diminution de volume est liée à la perte de cellules gliales et à l'atrophie neuronale (334).

### **Cortex cingulaire antérieur**

Le cortex cingulaire est divisé en deux parties : le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex cingulaire postérieur. Le CCA est une région cérébrale qui est souvent étudiée en relation avec le cortex préfrontal en raison de ses interactions fonctionnelles étroites. Selon les définitions, il peut même faire partie intégrante du cortex préfrontal. Il est souvent défini comme une structure à la jonction entre le cortex préfrontal et le système limbique, réalisant le transfert des informations du système limbique vers les structures cognitives supérieures. Tout comme le PFC, le CCA est impliqué dans certains processus cognitifs et dans la régulation des comportements émotionnels. Cette structure apparaît comme modifiée dans le TDM tant dans son activité métabolique (335) qu'anatomique, avec une réduction de la matière grise (336,337). Une hyperconnectivité fonctionnelle entre le CCA et le PFC semble être associée à la dépression (338). En parallèle, les traitements médicamenteux diminuent cette connectivité. Les récepteurs NMDA de cette région jouent un rôle essentiel dans la neuroplasticité à long terme (339).

#### 1.3.2 Le système limbique

Le système limbique est un ensemble de structures corticales (insula, gyrus cingulaire...) et sous-corticales impliquées dans la mémoire et l'apprentissage, les émotions et le comportement. Selon les classifications, la composition du système limbique peut varier. Dans un souci de simplification, nous aborderons : l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, les noyaux caudés, l'hypothalamus et le septum latéral. Il est à noter que les symptômes de la dépression semblent principalement dus à l'altération de l'amygdale ou de l'hippocampe, qui sont les deux structures limbiques les plus étudiées et décrites.

### **L'amygdale**

L'amygdale est une petite structure en forme d'amande située dans la région du lobe temporal. Son rôle central est de traiter les émotions, en particulier celles liées à la peur et à l'anxiété. Elle permet de reconnaître, d'évaluer et d'attribuer des significations émotionnelles aux stimuli sensoriels, ce qui est essentiel pour réagir rapidement et de manière appropriée

à des situations potentiellement menaçantes ou à des stimuli perçus comme dangereux. De plus, l'amygdale est impliquée dans l'apprentissage et la mémorisation, notamment dans l'association entre les stimuli et les expériences émotionnelles. Elle communique avec le PFC et le CCA afin de réguler et moduler les réponses émotionnelles et comportementales. L'amygdale serait hyperactive chez les sujets atteints de TDM (340). Cette région serait ainsi active lors de stimuli négatifs en association avec une altération de la connectivité entre l'amygdale et les structures corticales (CCA et PFC) (328,341).

Concernant les modifications de volume, les études apparaissent controversées (325). Une augmentation a parfois été décrite (342) tandis qu'une absence de variation ou une diminution est observée dans d'autres travaux (343). Cette structure est difficile à mesurer et est très sensible à la présence ou non de traitement associé (343,344).

### L'hippocampe

L'hippocampe est une structure cérébrale située dans la région médiane des lobes temporaux, constituée de couches ayant chacune son propre circuit. Il possède diverses fonctions mais il s'agit surtout d'une région essentielle à l'apprentissage et à la mémoire mais également au traitement des réponses émotionnelles (345).

L'hippocampe est une région très étudiée dans le TDM. Il est systématiquement associé à une réduction volumétrique. Cependant, plusieurs méta-analyses ont mis en évidence que la diminution du volume de l'hippocampe était plus particulièrement observée chez les patients souffrant de dépression de longue date (346,347). De plus, des études longitudinales ont révélé que les réductions de volume de l'hippocampe deviennent plus prononcées en cas de persistance des symptômes dépressifs (330). Par ailleurs, d'autres études ont également montré que ces changements structurels pourraient refléter une vulnérabilité préexistante au TDM, notamment chez les individus présentant certains profils génétiques ou ayant des antécédents de stress précoce (348). Il est à mentionner que l'altération de la connectivité entre l'hippocampe et le PFC serait impliquée dans la dépression (349).

Ces modifications macroscopiques sont également visibles à l'échelle cellulaire comme une altération de la neurogénèse. La réduction des taux de BDNF faciliterait, par exemple, les dommages neuronaux dans l'hippocampe (350).

Enfin, il existe des preuves que le stress *via* l'axe HHS peut entraîner des taux élevés de glucocorticoïdes chez les patients atteints de TDM et peut agir sur les nombreux

récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe (351). La dérégulation de l'axe HHS est ainsi associée à des anomalies structurelles dans l'hippocampe et le PFC (317,330,352).

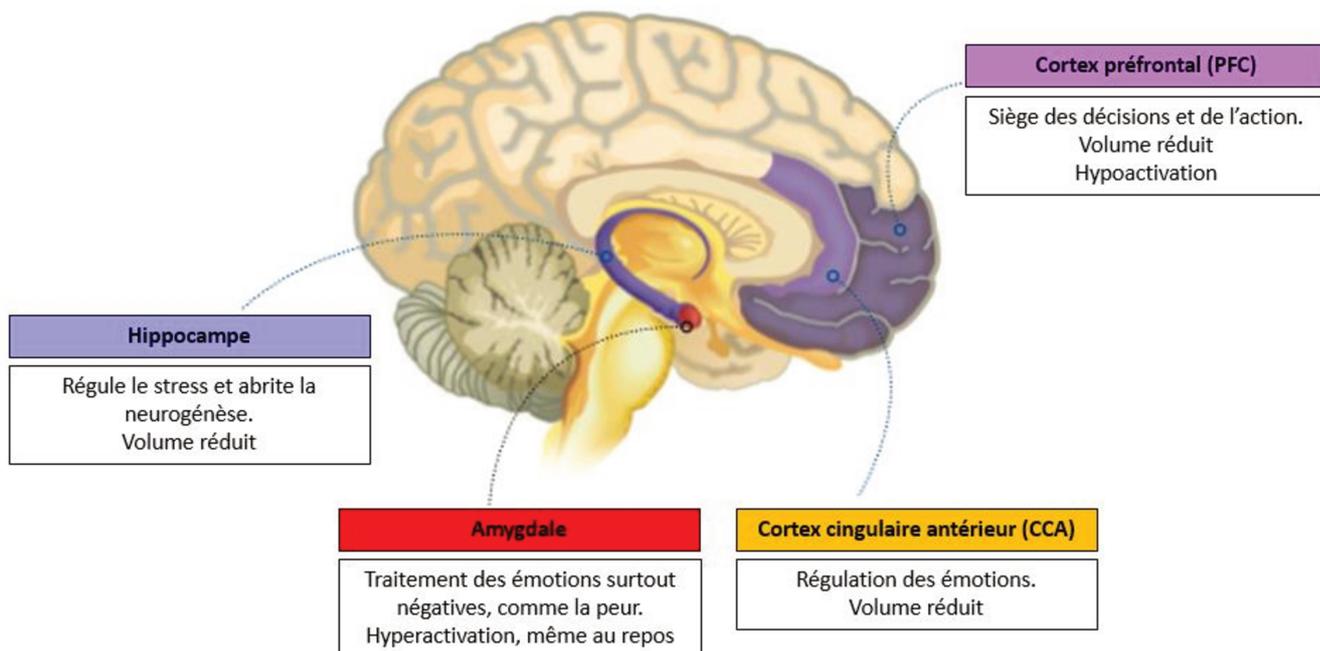


Figure 35 : Altérations des principales structures cérébrales fonctionnelles et anatomiques liées au TDM (297,325)

Les recherches utilisant l'imagerie cérébrale sur des patients souffrant de TDM présentent des preuves convaincantes et cohérentes d'une réduction constante du volume de certaines régions cérébrales corticales et limbiques, telles que le PFC et l'hippocampe. Ces régions jouent un rôle crucial dans la régulation des émotions, de l'humeur et de la cognition. Ces découvertes suggèrent que l'atrophie neuronale est liée à la durée de la maladie ainsi qu'à la période de début du traitement (353).

### Le thalamus

Cette structure régule la conscience, le sommeil et la vigilance et est également liée au traitement des émotions et de la douleur. En effet, la quasi-totalité des informations envoyées au cortex passe par le thalamus (structure de relais). À noter qu'il joue aussi un rôle essentiel dans la coordination motrice, comme relaté dans la partie sur les DIL dans la MP. Des variations volumétriques ont également été associées à cette zone cérébrale (354). Du point de vue fonctionnel, une tendance à l'hyperactivité liée à une activation des neurones glutamatergiques a été retrouvée dans la dépression (355–357) associée à une augmentation du nombre de neurones (358). D'après Zhang *et al*, l'hyperconnectivité observée au niveau thalamique serait responsable d'une surcharge d'informations sensorielles négatives et à un manque de régulation émotionnelle, ce qui suggérerait que le thalamus serait une plaque tournante dans le TDM (359).

## **Le striatum**

Comme décrit précédemment, le striatum est une structure complexe constituée des noyaux caudés et du putamen qui composent les ganglions de la base et jouent un rôle dans la coordination et l'exécution des mouvements. Cependant, il comprend également le striatum ventral (noyau accumbens), associé au système de récompense et de motivation. Ces régions sont étroitement liées à la régulation et au traitement des émotions.

Dans la dépression, il peut y exister des altérations dans la manière dont le striatum réagit aux récompenses et aux stimuli positifs, ce qui pourrait contribuer aux symptômes de perte d'intérêt et de plaisir observés chez les personnes déprimées (360). Il semble, en effet, que le TDM se caractérise par une intégration altérée du système de récompense et une réponse réduite du striatum. Hamilton *et al* ont émis l'hypothèse que cette activation réduite du striatum dans le TDM est due à une diminution de la stimulation tonique des synapses dopaminergiques striatales (361). Des réductions volumétriques ont aussi été observées (347).

## **L'hypothalamus**

L'hypothalamus est impliqué dans de nombreuses fonctions comme la régulation de la température corporelle, de l'appétit ou de la réponse au stress. En effet, il permet la liaison entre le système nerveux autonome et le système endocrinien par le biais de l'hypophyse. Il a un rôle clé dans la régulation de l'axe HHS. Bien que des anomalies fonctionnelles de l'axe HHS aient été retrouvées, les anomalies anatomiques sont moins évidentes (362).

## **Le septum latéral**

La région septale, constituée des noyaux septaux du septum latéral (SL) et du septum médial, est située dans la partie inférieure de la face médiale du lobe frontal. Il s'agit d'une aire voisine au septum pellucidum (fine paroi située entre les ventricules latéraux). Les noyaux septaux reçoivent des connexions de différentes structures du système limbique : hippocampe, amygdale, hypothalamus, gyrus cingulaire, thalamus... (363). Cette zone cérébrale, particulièrement le SL, est essentielle à la régulation émotionnelle, la motivation et le comportement social (364).

En effet, l'un des premiers rôles attribués au septum est sa participation au circuit de récompense. Les recherches ont montré que la stimulation électrique du SL peut être extrêmement gratifiante pour les animaux, les incitant à s'auto-stimuler de manière

compulsive (365). Par ailleurs, la lésion du septum chez l'animal provoque une « rage septale » avec des réponses exagérées liées à la peur ou au comportement agressif inapproprié (366). Ainsi, ces dysfonctionnements ont été liés à un éventail de troubles psychiatriques comme la dépression (367).

Il est intéressant de souligner que le SL a une influence sur l'axe HHS. L'activation de ce dernier est ainsi provoquée par la lésion du SL. Cela suggère que le SL pourrait exercer ses rôles anxiolytique et antidépresseur par le biais d'une inhibition tonique de l'axe HHS, expliquée par la présence d'une majorité de neurones GABAergiques. Singewald *et al*, ont suggéré que cette inhibition était médiée par les 5-HT<sub>1A</sub>R qui sont fortement exprimés dans le LS (17,368). Ils ont également montré que l'injection d'un agoniste sélectif des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> dans le LS supprimait les augmentations induites par le stress des niveaux de corticostérone, marqueur de l'activation de l'axe HHS (368).

Anatomiquement, le LS reçoit une entrée sérotoninergique des noyaux du DRN. Ces résultats peuvent expliquer pourquoi les patients souffrant d'anxiété et de dépression qui ont une activité sérotoninergique réduite (369), ont un axe HHS dysfonctionnel (370,371). Par ailleurs, il apparaît que la phosphorylation de ERK soit réduite dans le SL d'un modèle de rat dépressif indiquant que l'inhibition de ERK dans cette structure soit également impliquée dans le développement de la dépression et serait une cible pour de futurs médicaments antidépresseurs (275). De plus, les récepteurs à l'adénosine A2A présents dans le SL peuvent également représenter une piste thérapeutique (372).

### 1.3.3 Autres structures altérées

D'autres structures s'avèrent être impliquées et altérées dans la physiopathologie dépressive comme, par exemple, le cervelet qui pourrait jouer un rôle dans des fonctions cognitives et émotionnelles comme la dépression (373), notamment par l'abondance d'entrées sérotoninergiques et noradrénergiques qu'il reçoit. Bien que les études soient discordantes, une tendance à la réduction de matière grise dans cette structure a plutôt été observée (374) ; cette atrophie serait même corrélée à la sévérité du TDM (375). Microscopiquement, une diminution du nombre de cellules gliales a été retrouvée (373). Le cervelet peut également influencer la réponse au stress en interagissant avec l'axe HHS.

### 1.3.4 L'imagerie des structures comme biomarqueur du TDM ?

Un nombre important de travaux portent à présent sur les relations entre l'imagerie anatomique et/ou fonctionnelle et le TDM. Ainsi, l'imagerie apparaît être un excellent

biomarqueur dans le TDM (328,376,377). Par exemple, les diminutions de volume de l'hippocampe et du PFC pourraient indiquer spécifiquement une disposition à présenter des rechutes (330), une durée prolongée de la maladie dépressive et une absence de rémission ou une résistance au traitement (378). Ainsi, les modifications volumétriques de l'hippocampe et du PFC pourrait représenter un marqueur précoce (379) de la dépression et sont corrélées avec la sévérité de la dépression (380). En outre, il a été constaté que le volume des structures clés du TDM pouvait être modifié avec le traitement antidépresseur, cela représentant alors un indicateur de la réponse au traitement. Par exemple, le volume de matière grise dans le gyrus frontal moyen gauche diminue chez les patients dépressifs non traités et augmente après un traitement médicamenteux (381). De plus, une augmentation du volume de matière grise dans l'hippocampe a été révélée chez les patients atteints de TDM après traitement suggérant que l'augmentation du volume de l'hippocampe était associée à une amélioration clinique (382,383). La connectivité entre les structures peut également varier avant (384) et après une thérapie antidépressive (385).

Les différents types de traitement (médicaments, psychothérapies, thérapies de stimulation) peuvent avoir des effets différents sur les anomalies régionales. Il est possible d'imaginer d'adapter le choix de la thérapie en fonction des altérations cérébrales préexistantes (243,386).

## 1.4 Traitements et prise en charge

### 1.4.1 Prise en charge du TDM

L'objectif premier du traitement de l'épisode dépressif est la rémission complète et durable des symptômes dépressifs (243).

Pour résumer, la prise en charge comprend soit un traitement psychologique (thérapie cognitivo-comportementale), soit un traitement pharmacologique ou l'association des deux, en fonction de l'intensité de l'épisode. L'utilisation d'un médicament antidépresseur est impérative en cas d'épisode sévère. Fondé sur la théorie monoaminergique de la dépression, environ 90% des antidépresseurs agissent en augmentant le taux de 5-HT dans la fente synaptique (387). Il peut s'agir d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (**ISRS**) ou de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (**IRSNA**) (388–392), ou éventuellement de la miansérine ou de la mirtazapine. L'utilisation des antidépresseurs imipraminiques, antagonistes  $\alpha_2$  et de l'agomélatine est possible mais seulement en 2<sup>ème</sup> intention.

À noter que la durée minimale recommandée de traitement antidépresseur est de 6 mois une fois la rémission clinique obtenue (393). L'évaluation de l'efficacité doit s'effectuer 4 à 8 semaines après introduction du fait du délai d'action de ces molécules.

Par ailleurs, la prévention de la pathologie dépressive et de ses rechutes n'est pas à négliger. De nombreuses méthodes ont prouvé leur efficacité, tant à l'échelle individuelle que collective, comme l'éducation, la psychothérapie, la pharmacologie, le mode de vie et la nutrition (394).

#### 1.4.2 Classification des médicaments antidépresseurs

Dans les années 50 a lieu la première révolution pharmacologique en psychologie et en psychiatrie grâce à la découverte, par sérendipité, de l'iproniazide (Marsilid), un inhibiteur de la Monoamine oxydase (IMAO) de structure hydrazidique qui apparaît posséder, en plus de son pouvoir antiinfectieux, une activité sur l'humeur des patients qui « dansaient dans les couloirs » (395). En parallèle, Roland Kuhn, participe à l'expansion avec l'imipramine (Tofranil), chef de file des antidépresseurs tricycliques (ATC) (396). La mise sur le marché des IMAO et des ATC sera à l'origine de la théorie monoaminergique dans la dépression (397). Vingt ans plus tard, une deuxième révolution s'engage avec l'apparition des premiers ISRS, comme la fluoxétine, qui présentent un meilleur profil d'efficacité, de tolérance et de sécurité (398). Il existe diverses classifications, regroupant les molécules selon leur forme chimique ATC N06 « psychoanaleptiques ».

Ainsi, il est possible de distinguer différentes familles d'antidépresseurs, également appelés thymoanaleptiques (399) ; leur mécanisme d'action est résumé dans la **figure 36** ci-après :

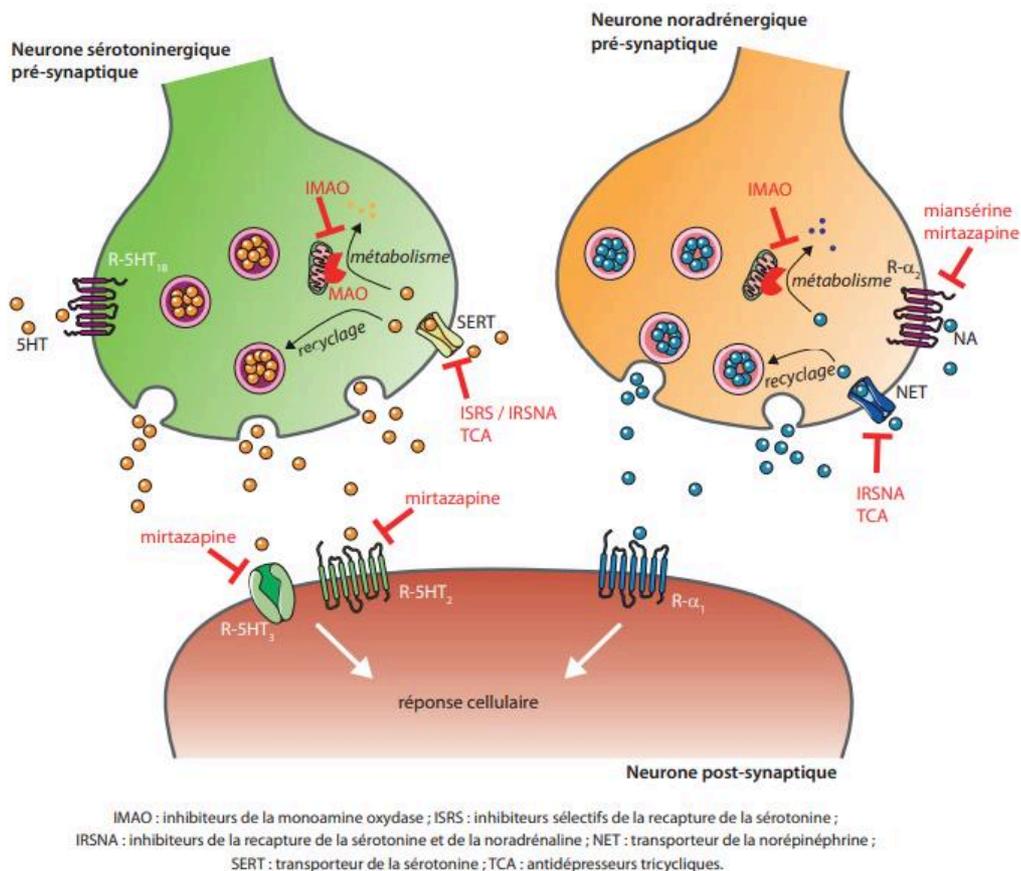


Figure 36 : Cibles pharmacologiques des principales classes d'antidépresseurs (399)

**Les TCA (Antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine ou antidépresseurs imipraminiques)** : Leur dénomination fait appel à leur structure chimique, un noyau iminodibenzyl comportant 3 cycles, avec une chaîne latérale variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire. Les TCA agissent en inhibant, plus ou moins sélectivement, les transporteurs de la recapture présynaptique de la noradrénaline (NET) et/ou de la sérotonine (SERT). Cependant, ils agissent également sur d'autres neurotransmissions (ex : cholinergique, histaminique, adrénérique  $\alpha$ ...), à l'origine d'effets recherchés (antagonistes  $\alpha_2$  comme la mirtazapine) ou au contraire d'effets indésirables (sédation, effets atropiniques...).

**Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** bloquent les enzymes responsables de la dégradation des bioamines cérébrales (MAO = monoamine oxydase, isoforme A ou B). Du fait de leurs effets secondaires et de leurs interactions, ils ne sont que très peu utilisés.

**Les ISRS** inhibent la recapture de la sérotonine suite à l'inhibition sélective et spécifique du transporteur SERT, de haute affinité (400). La 5-HT libérée par le raphé agit sur les structures limbiques telles que l'hippocampe et le cortex, produisant des effets antidépresseurs. Au niveau central et périphérique, la 5-HT peut aussi entraîner des effets secondaires tels que des nausées, une perte de libido ou de la somnolence (398).

**Les IRSNA (ou IRSN)**, peuvent quant à eux inhiber sélectivement les transporteurs SERT et NET. Ces molécules sont bien tolérées et leurs effets secondaires presque négligeables.

Il existe **d'autres antidépresseurs** n'entrant pas dans les classes ci-dessus. Les thymorégulateurs (sels de lithium, lamotrigine...), surtout utilisés dans le cadre de la dépression résistante, l'agomélatine, dérivé de la mélatonine, le bupropion ou encore, le millepertuis, phyto-médicament bien toléré mais présentant de nombreuses interactions médicamenteuses.

### 1.4.3 Pronostic

L'évolution de la dépression est imprévisible, notamment en matière de durée, de rechutes ou de nombres d'épisodes. Qui plus est, cette pathologie est associée à un risque suicidaire important, expliquant en partie l'espérance de vie raccourcie des patients atteints de TDM.

En l'absence de traitement, peu de patients se rétablissent de manière spontanée de manière précoce (environ 20%) (401,402). De plus, le terme de guérison est difficile à employer car ce trouble est souvent récurrent et se présente sous forme épisodique (243). Une fois traités, la majeure partie des patients sont en rémission après un an. Toutefois, il est à préciser que l'OMS estime à 75% le nombre de personnes non traitées dans les pays en voie de développement (403), et la prise en charge efficace des troubles mentaux est entravée par divers défis tels que l'insuffisance de ressources, le manque d'investissements dans les soins de santé mentale, l'insuffisance de professionnels formés et la persistance de la stigmatisation sociale liée à ces troubles.

## 2. Le trouble dépressif majeur

### 2.1 Notions de résistance et de non-réponse : problématique des antidépresseurs

Malgré les progrès majeurs réalisés, les traitements antidépresseurs actuels présentent des inconvénients importants tels que des problèmes de tolérance et d'efficacité insuffisante qui ont suscité des déconvenues et des remises en question quant à leur utilisation.

#### 2.1.1 Définitions

Les définitions sont issues des recommandations françaises (393) et de l'American College of Neuropsychopharmacology (404,405) et résumées dans la **figure 37** :

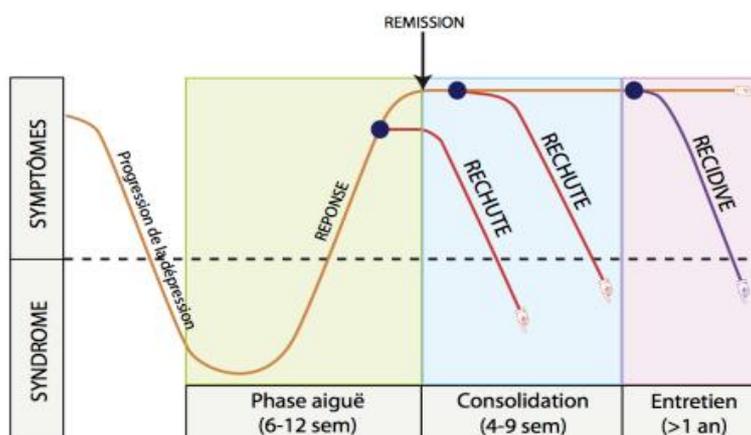


Figure 37 : Réponse, rémission, rechute et récurrence pendant les phases de traitement antidépresseur (406).

La réponse au traitement s'observe pendant la phase aiguë. Les rechutes peuvent survenir avant (phase aiguë) ou après la rémission (consolidation). La récurrence se manifeste pendant la phase d'entretien.

La **réponse** au traitement est définie comme « la réduction des symptômes dépressifs à un degré cliniquement significatif dans les suites de l'initiation du traitement. Les patients « répondeurs » sont ceux dont le score à l'échelle HRSD ou MADRS a diminué d'au moins 50 % après 6 à 8 semaines de traitement. » (407).

La **rémission complète** est définie par « l'absence durable (plus de 2 semaines) de symptômes ou la présence de quelques symptômes minimes avec un score à la HRSD  $\leq 7$  ou à la MADRS  $\leq 10$  ». La **rémission partielle** quant à elle est définie par « la présence de 2 à 4 des symptômes définis dans les critères diagnostics de l'épisode dépressif caractérisé, elle est définie par un score à la HRSD-17 entre 8 et 14 ». En terme d'efficacité, la rémission n'est obtenue que dans 20 à 40 % des cas après un premier traitement antidépresseur (404,408). En général, environ un tiers des patients déprimés connaissent une rémission complète, un tiers une amélioration partielle, et un tiers ne répondent pas au traitement (409). De plus, l'efficacité des antidépresseurs est seulement légèrement supérieure à celle d'un placebo, avec seulement 15% des patients obtenant un bénéfice significatif du traitement au-delà de l'effet placebo (410) mais augmente avec la sévérité et la durée des symptômes. Les résultats des études cliniques sont influencés par le design de l'étude (411,412).

La **rechute** et la **réurgence** se réfèrent au retour des symptômes. La rechute a lieu après que la rémission soit attribuée et avant la guérison de l'épisode. Les taux de rechute varient ainsi entre 20 % et 85 % dans les 6 mois suivant la rémission clinique apparente (413). La réurgence survient une fois la guérison attribuée. 50 à 80 % des patients connaissent au moins deux épisodes avec une gravité et une fréquence croissante (414). Le taux de récurrence est estimé jusqu'à 70 à 80 % des cas à 5 ans (415).

### Notion de résistance :

La résistance au traitement dans la dépression est un corollaire aux progrès pharmacologiques et thérapeutiques. Celle-ci est ainsi mentionnée pour la première fois lors du congrès international de psychiatrie de Bâle en 1973 (416). Pichot puis Angst s'accordèrent pour en donner une définition globale, comme étant «l'ensemble des dépressions dont l'évolution spontanée n'est pas influencée par les mesures thérapeutiques». Trop générale pour être admise, cette définition précède les nombreuses autres définitions données depuis.

L'étude STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) a révélé que seulement 50 % des patients répondaient après le premier traitement et que près de 30% des patients souffrant de dépression n'obtenaient pas de rémission après 4 lignes de traitements antidépresseurs consécutifs (404,414,417). Cependant, le nombre de patients atteints de dépression résistante au traitement (DRT) varie selon les études, allant de 6,6 % à 44 % (418).

Malgré des divergences, la définition la plus largement acceptée est que la DRT se caractérise par une réponse inadéquate ou une persistance des symptômes, après **deux essais** successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, à dose et durée adéquates en monothérapie, tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée) (413,419,420). De plus, il n'est pas possible de parler de résistance au traitement antidépresseur chez un patient sans avoir essayé un imipraminique ou la venlafaxine, sous réserve des contre-indications (409). La coexistence de définitions multiples peut poser entre autres des problèmes méthodologiques dans les essais cliniques et les travaux de recherche (413,421).

Avant d'affirmer l'existence d'une DRT, le clinicien doit donc prendre en considération plusieurs aspects non spécifiés dans les critères de DRT (422) : s'assurer de l'absence de diagnostic différentiel, du respect de la posologie optimale, de la durée suffisante de traitement et de la vérification de l'observance (20 à 50% des patients) (423). Le praticien doit également prendre en compte les variables psychosociales (éducation, emploi...) et l'adhésion psychologique du patient.

Par ailleurs, il est généralement admis que l'évolution spontanée et l'effet placebo non-spécifique expliquent plus de 50% des changements au cours du traitement (418).

Bien qu'un nombre important de patients souffrent de DRT, les études ont montré que près de 93% des patients s'amélioreraient dans les 10 ans (424). Toutefois, ces personnes présentent un taux de mortalité significativement plus élevé (425).

### 2.1.2 Biomarqueurs de réponse au traitement

Du fait des taux de rechutes importants, du manque d'efficacité des thérapeutiques actuelles et des problèmes d'observance des patients, il semble essentiel d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement afin de rassembler les patients en groupes homogènes et tendre à une médecine personnalisée de précision. Cette recherche de biomarqueurs aiderait donc aussi à la découverte de nouvelles cibles et donc de nouvelles molécules. Cela rejoint les grands principes du projet Research domain criteria (RDoC), lancé en 2009, qui revoit la classification des maladies neuropsychiatriques en prenant en compte des approches multidimensionnelles (neurobiologie, biomarqueurs imagerie...), qui s'oppose au DSM utilisant une classification uniquement basée sur la clinique (426).

Parmi les biomarqueurs analysés, ceux du sang périphérique semblent être les plus accessibles (417) avec le développement des nouvelles technologies basées sur l'approche – omics (427). En outre, le polymorphisme génétique est largement étudié à travers les cytochromes (428–431), les cytokines pro-inflammatoires (432,433) ou les voies génétiques associées à la neuroplasticité (434). Cependant, l'association de ces technologies avec la clinique et les techniques d'imagerie anatomique et fonctionnelle semble être très intéressante (328,376–378,435,436). À noter qu'une insuffisance de transmission entre l'hippocampe et le PFC est envisagée comme responsable des problématiques de résistance au traitement (413,437).

Par ailleurs, le dosage plasmatique des antidépresseurs reste envisageable (438).

### 2.1.3 Problématiques liées aux antidépresseurs actuels

En complément du nombre significatif de patients résistants aux antidépresseurs ciblant les neurotransmetteurs monoaminergiques (374), d'autres problématiques sont à soulever quant à leur utilisation :

### **Effets indésirables**

Comme évoqué, les antidépresseurs actuels ne sont pas exempts d'effets secondaires et sont donc contre-indiqués dans certaines situations. Intrinsèquement à leur mécanisme d'action touchant des cibles moléculaires diverses (récepteurs cholinergiques M<sub>1</sub>, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> ou encore récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques), les ATC et les IMAOs sont les antidépresseurs qui présentent le plus d'effets indésirables (398). Bien que l'apparition des ISRS et des IRSNA ait considérablement diminué les effets secondaires et donc augmenté le profil de sécurité et de tolérance des antidépresseurs, ils n'en sont tout de même pas dénués (439,440). Cette problématique, loin d'être anecdotique, a pour conséquence une moindre observance des patients (20 à 40% des patients avant 6 mois et supérieure à 50% après 6 mois de traitement (392,441). Certains médicaments ont, en outre, fait l'objet de retrait du marché comme l'amoxapine (442) qui présentait des toxicités cardiovasculaires, ou l'indalpine, provoquant des agranulocytoses ou la minaprine, responsable de toxicités neurologiques (443).

### **Surconsommation des antidépresseurs et remise en question de la prescription**

Avec l'incidence croissante des maladies liées à la santé mentale et l'arrivée des antidépresseurs de deuxième génération, sont apparues des inquiétudes du fait de la surprescription d'antidépresseurs, en particulier pour des pathologies moins sévères ou lorsque d'autres options thérapeutiques à l'efficacité comparable et sans effets secondaires pouvaient être envisagées (392,444).

D'après la base de données de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), la consommation d'antidépresseurs a augmenté depuis 2015 (445,446). En France, elle est passée d'environ 5,1 de doses quotidiennes pour 100 habitants en 2015 à 5,5 en 2020. Cependant, elle ne fait plus partie des pays où les antidépresseurs sont les plus consommés.

### **Dépendance et sevrage**

Bien que remis en question, certains types d'antidépresseurs pourraient entraîner une dépendance physique et des symptômes de sevrage, même avec des ISRS (447,448). L'amineptine a, par exemple, été retirée du marché du fait de sa pharmacodépendance et un syndrome a d'ailleurs été décrit dans le DSM-V et nommé « syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs », qui apparaîtrait chez des patients en sevrage des

antidépresseurs. Les mécanismes impliqués restent encore méconnus, mais les symptômes décrits sont handicapants (confusion, vertiges, hallucinations...) (449).

### Délai de réponse thérapeutique / mécanisme d'action des ISRS :

Les antidépresseurs agissant sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, comme les ISRS, produisent des effets thérapeutiques significatifs au bout de plusieurs semaines alors que l'augmentation des concentrations en monoamines est très rapide (278).

La première explication repose sur l'**hypothèse du récepteur monoaminergique de la dépression**. Selon cette théorie, la dépression serait causée par une augmentation (*up-regulation*) des récepteurs monoaminergiques. Les antidépresseurs seraient donc efficaces en provoquant une diminution adaptative (*down-regulation*) avec une désensibilisation de ces mêmes récepteurs. En effet, les modifications immédiates de la concentration en neurotransmetteurs induiraient des processus plus tardifs qui seraient expliqués par des modifications de l'expression génique ou des phénomènes de neuroplasticité, comme la synthèse de BDNF, ceci contribuant finalement à l'apparition des effets thérapeutiques clinique recherchés (**figure 38**) :

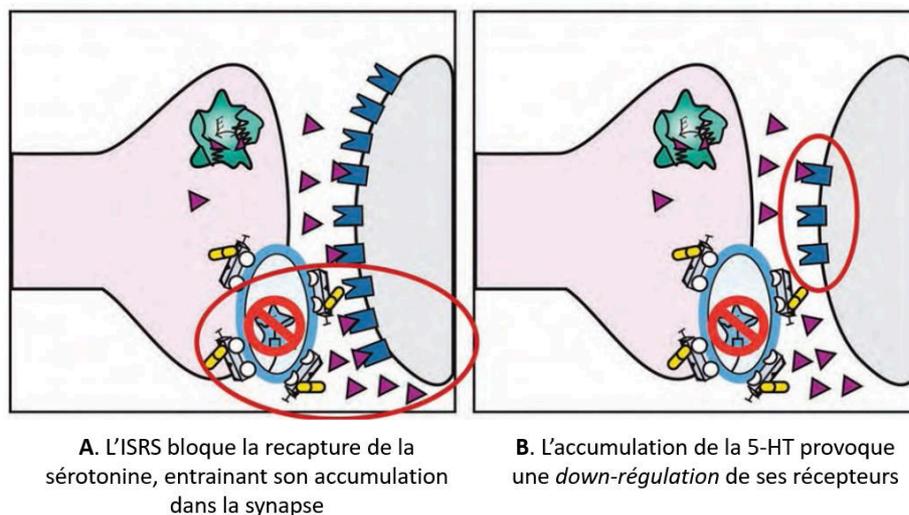


Figure 38 : Comment relier des modifications immédiates de concentration en neurotransmetteurs à des changements cliniques bien plus tardifs ? Hypothèse du récepteur monoaminergique de la dépression. D'après Stahl et al. (450)

**(A)** Lorsqu'un antidépresseur, de type ISRS bloque une pompe à recapture de la monoamine comme SERT, un nombre accru de neurotransmetteurs s'accumule dans la synapse.

**(B)** Cette augmentation de neurotransmetteurs entraîne une baisse de sensibilité (*down-regulation*) de leurs récepteurs en post-synaptique. Les changements cliniques se produisent plus tard car la *down-regulation* des récepteurs est un processus qui prend du temps. Cette adaptation des récepteurs est parallèle à l'apparition retardée des effets bénéfiques des antidépresseurs dans le traitement de la dépression et au développement d'une tolérance aux effets secondaires (liés aux effets synaptiques immédiats).

En complément de la première théorie, une hypothèse de **désensibilisation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>** a également été décrite par Blier et de Montigny (451).

En effet, les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritiques présynaptiques ont été identifiés comme étant impliqués dans le retard de l'effet thérapeutique des antidépresseurs (452). De manière contre-intuitive, en début de traitement, l'administration d'ISRS entraîne une augmentation de la 5-HT principalement dans l'aire somatodendritique activant ainsi les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du raphé et provoquant une diminution de la libération de 5-HT par rétroaction négative (293,453). Après deux à trois semaines d'administration de l'antidépresseur, ces autorécepteurs sont désensibilisés et internalisés, menant à une réduction de leur densité et donc à une libération recherchée de sérotonine qui produit des effets anxiolytiques et antidépresseurs *via* les hétérorécepteurs (293). Cela démontre une différence fonctionnelle des autorécepteurs qui se désensibilisent contrairement aux hétérorécepteurs post-synaptiques. Cette désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> apparaît nécessaire à l'efficacité clinique du traitement antidépresseur chronique bien que leur absence totale puisse avoir des effets néfastes (454). À noter que la désensibilisation s'inverse dans les deux semaines suivant l'arrêt des antidépresseurs, ce qui augmente le risque de récurrence des épisodes de dépression majeure (455).

Le temps de renouvellement des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> *in vivo* a été estimé à 2 à 3 jours après l'arrêt de sa transcription (456). Par conséquent, les mécanismes de désensibilisation semblent être trop rapides pour expliquer les changements adaptatifs du nombre d'autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> qui se produisent généralement sur une période de plusieurs semaines, comme observé après un traitement antidépresseur. Des changements dans l'expression des gènes et la mise en jeu de cascades moléculaires sont donc évoqués (**figure 39**).

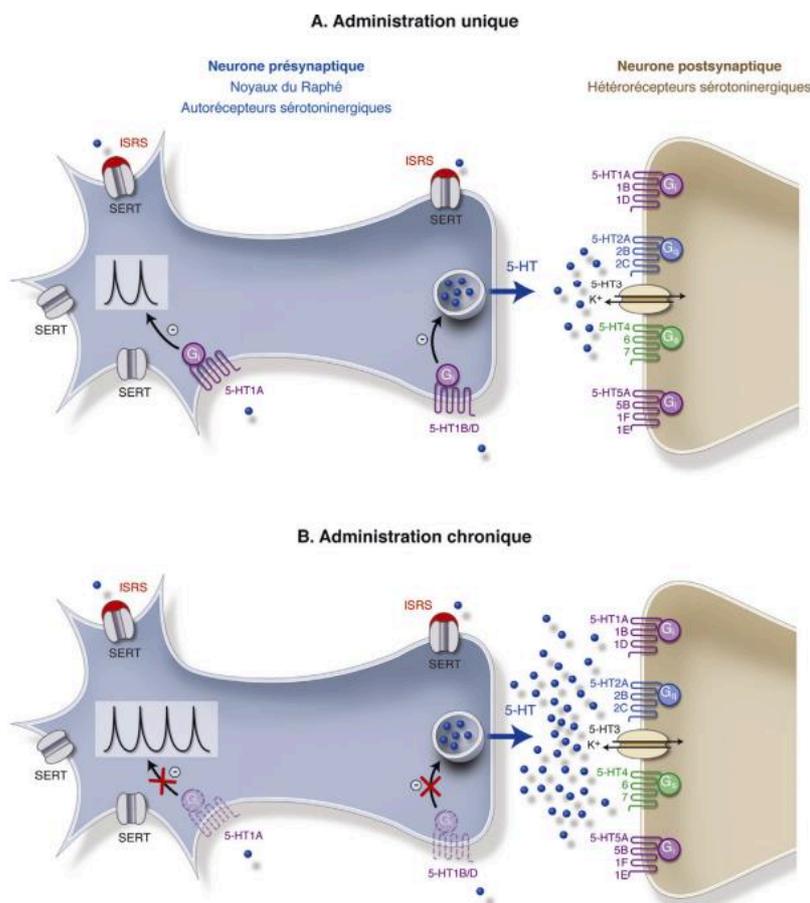


Figure 39 : Représentation schématique du mécanisme d'action des ISRS (5)

Tout d'abord, il y a blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine par l'inhibition de SERT. Par conséquent, la concentration de 5-HT dans l'espace présynaptique (aire somatodendritique) augmente (au niveau du raphé).

**A) En aigu (administration unique)** : l'excès de 5-HT active les autorécepteurs présynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> (inhibiteurs de l'activité neuronale), ce qui conduit à une diminution de libération de sérotonine. Les ISRS, dans un premier temps, réduisent l'activité sérotoninergique neuronale : l'effet est contre-thérapeutique.

**B) En administration chronique** (au moins quatorze jours) : les taux extracellulaires élevés de sérotonine sont maintenus et de ce fait il y a une désensibilisation fonctionnelle des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> déterminant une désinhibition de l'activité neuronale et une réduction de l'inhibition de la libération de sérotonine. Il en résulte une vague de libération de 5-HT au niveau des terminaisons axonales, avec une activation des récepteurs 5-HT, dont les 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques: l'administration chronique d'un ISRS augmente finalement la libération neuronale de sérotonine (effet thérapeutique atteint).

### L'hypothèse monoaminergique remise en question

Des travaux relativement récents ont démontré que d'autres systèmes de neurotransmission étaient impliqués dans la dépression, tels que la transmission cholinergique, GABA-ergique ou glutamatergique (457–459). La dépression est une pathologie complexe et multifactorielle qui va au-delà de la déficience en monoamine, comme la 5-HT, ce qui remet en question l'hypothèse monoaminergique. Un des exemples

est que la déplétion expérimentale des monoamines peut réduire l'humeur des patients déprimés non traités, tandis qu'elle ne modifie pas l'humeur des sujets sains (460).

Par ailleurs, certains traitements qui n'affectent pas la sérotonine de manière significative, comme le bupropion (461) ou la reboxétine (462), ont démontré une efficacité comparable aux ISRS.

Mais bien que réductrice, cette hypothèse demeure être à la base de nombreux travaux scientifiques, et reste acceptée et largement relayée, notamment par les industries pharmaceutiques, du fait de son message simple à comprendre (463).

## 2.2 Prise en charge de la DRT :

Après optimisation du traitement initial, les stratégies actuelles pour la prise en charge de la DRT reposent essentiellement sur la potentialisation de l'effet antidépresseur par l'utilisation de molécules existantes repositionnées (364). Plusieurs classes de médicaments peuvent être citées : le lithium (thymorégulateur), les anticonvulsivants comme la lamotrigine, les dérivés de l'acide valproïque, ou encore la carbamazépine, les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (quétiapine, l'aripiprazole ou le brepiprazole), les hormones thyroïdiennes... (246,414,464–466).

Ces médicaments, qui pour la plupart ne sont pas dénués d'effets indésirables, n'ont pas encore fait leur preuve dans le traitement de la DRT et font encore l'objet de recherches approfondies. De manière négligeable, des techniques de neurostimulation sont aussi indiquées dans la DRT (436). Les stratégies thérapeutiques sont synthétisées dans le **Tableau 5**.

*Tableau 5 : Résumé de la prise en charge de la dépression selon l'avancé dans la pathologie.*

Palier	Traitement
I	Monothérapie antidépressive
II	Stratégies d'association (ex : autre antidépresseur, lithium, antipsychotiques atypiques)
III	Stratégies d'appoint, notamment avec ECT ou kétamine
IV	Traitements expérimentaux, essais cliniques...

### 2.2.1 La kétamine : chef de file des RAADs

Une avancée majeure a vu le jour ces dernières années avec la découverte de l'action antidépressive de la kétamine, chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseurs. La kétamine (2-(2-chlorophényl)-(1-méthylamino)-cyclohexanone) est un dérivé arylcyclohexylamine. Cette molécule a été synthétisée dans les années 60 comme alternative à la phencyclidine (PCP), puis approuvée comme agent anesthésique dans les années 70.

Ces dernières années, des travaux révolutionnaires ont engendré un changement de paradigme dans la prise en charge de la dépression (467). Les équipes de Berman en 2000 (468), puis de Zarate en 2006 (469), ont démontré qu'une faible dose de kétamine sous forme racémique (0,5 mg/kg administré par voie intra-veineuse pendant 40 minutes) était capable d'exercer une action antidépressive rapide (dans les 72 heures après injection, voire dès 2 heures après administration selon des données récentes) et persistante (au-delà de sa demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures) chez des patients atteints de DRT (470,471). Les effets ont subsisté une semaine après administration chez 35% des patients et jusqu'à 28 jours après chez une minorité d'entre eux (469). Les études estiment que 50 à 75% des patients avec une DRT ont présenté une réponse favorable dès la première dose (472,473), et que les taux de réponse et de rémission pouvaient même être plus élevés après administration de doses répétées, bien que le rythme des administrations soit patient-dépendant (474,475). Enfin, la kétamine démontre une réduction significative de tous les symptômes de dépression, y compris les idées suicidaires (476,477). Des questions demeurent quant au sujet de la prescription optimale de kétamine parentérale. Par ailleurs, la kétamine à dose subanesthésique possède également un effet anti-hyperalgique qui rend son utilisation multiple, comme dans l'antalgie des douleurs post-opératoires, la prise en charge des douleurs aux urgences ou les douleurs neuropathiques chroniques rebelles (456). Cette molécule diffère des autres agents anesthésiques par son anesthésie dite dissociative qui se caractérise par une analgésie puissante avec perte de conscience, tandis que les réflexes musculaires sont conservés, expliquée par une réduction de l'activité thalamo-corticale et une augmentation de l'activité du système limbique. Ainsi, des doses plus faibles que 0,5 mg/kg permettant d'éviter cet effet dissociatif ont été étudiées mais sans grand succès (478). Au sujet de sa pharmacocinétique, la kétamine possède une distribution rapide dans les tissus vascularisés avec un large volume de distribution du fait de son caractère lipophile. Son excrétion rapide est essentiellement urinaire sous forme de métabolites (moins de 4% sous forme inchangée (479), le plus souvent inactifs, bien que le (2R, 6R)-hydroxynorkétamine

(HNK) semble avoir des propriétés antidépressives intrinsèques avec un meilleur profil de sécurité (480,481). Cette métabolisation importante, qui s'effectue au niveau hépatique par les cytochromes P450, en particulier CYP3A4 et CYP2A6, est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. En plus de son administration IV, la kétamine peut être administrée par différentes voies (intramusculaire, nasale, rectale, orale...), qui ont chacune leurs propriétés pharmacocinétiques propres ainsi que leurs propres posologies.

Concernant ses caractéristiques pharmacodynamiques, la kétamine agit comme antagoniste non compétitif du récepteur canal N-méthyl-D-aspartate (R-NMDA) glutamatergique (L-glutamate). Par la présence d'un carbone asymétrique, cette molécule est un mélange racémique. Elle possède donc deux énantiomères : une forme S-kétamine ou eskétamine et une forme R(-) ou arkétamine, avec des propriétés différentes (482). En effet, l'eskétamine est un anesthésique deux fois plus puissant que le racémique et a une affinité quatre fois plus importante que la R-kétamine au R-NMDA (483). Les données PK-PD de la kétamine sont résumées dans la **figure 40**.

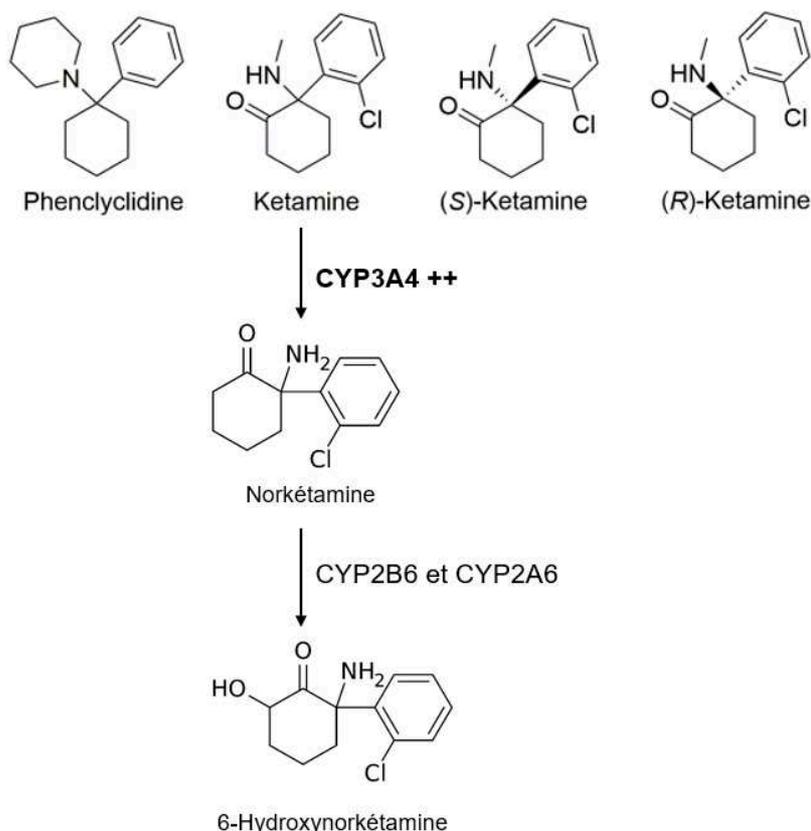


Figure 40 : Structures chimiques de la phencyclidine (PCP), de la kétamine et de ses énantiomères ainsi que de la principale voie métabolique

En présence des isoformes du cytochrome P450, la kétamine est N-déméthylée pour générer la norkétamine correspondante, puis hydroxylée en hydroxynorkétamine (HNK).

Ainsi, la découverte des effets antidépresseurs rapides et durables de la kétamine ont mené à la commercialisation d'une forme nasale d'eskétamine en 2019 (Spravato) (484), d'abord par la FDA puis par l'EMA avec l'obtention de l'AMM européenne en fin d'année (485).

Grâce à ses caractéristiques uniques, la kétamine est donc le premier antidépresseur à action rapide (Rapid-Acting AntiDepressant, RAAD en anglais) développé dans le monde. Deux indications sont actuellement retenues : le traitement de la DRT en association avec un ISRS ou IRSNa et le traitement aigu de l'épisode dépressif caractérisé en situation d'urgence (486).

Bien que seule l'eskétamine ait l'AMM comme antidépresseur, du fait de sa clairance élevée et de son potentiel meilleur index thérapeutique, on ignore encore si son action antidépressive est supérieure, inférieure ou égale à l'arkétamine. Certaines études ont montré que la R-kétamine présentait un plus grand effet antidépresseur et de manière plus durable (487).

Le frein majeur à une utilisation plus massive et plus avancée dans les lignes de traitement reste le profil de sécurité de la kétamine. En effet, de nombreux effets indésirables, intrinsèques à son mécanisme d'action, ont été décrits, nécessitant une surveillance hospitalière après administration (477). Parmi eux, il est possible de citer des troubles cardiovasculaires (effets sympathomimétiques et augmentation des catécholamines circulantes se traduisant par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque), des troubles du système respiratoire, des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et surtout des troubles psychiatriques comme des hallucinations, confusion mentale, désorientation temporo-spatiale...

Ses effets psychodysléptiques sont parfois recherchés par certains utilisateurs. Du fait de l'augmentation de l'usage de kétamine à des fins récréatives et du nombre de cas d'abus, cette substance a été inscrite sur la liste des stupéfiants depuis le 24 avril 2017 (488). De par l'utilisation complexe de la kétamine, expliquée par ses nombreux effets secondaires, son profil de tolérance à long terme méconnu et son potentiel usage abusif, il semble essentiel de développer de nouveaux médicaments de type RAAD afin de traiter les patients dépressifs en impasse thérapeutique et limiter le risque suicidaire. Pour cela, il apparaît crucial de mieux comprendre son mécanisme d'action qui reste encore partiellement élucidé.

## Hypothèses de mécanisme d'action de la kétamine

Le mécanisme d'action de la kétamine est principalement dû à sa propriété d'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA au niveau cérébral (489).

À l'état basal physiologique, le glutamate, neurotransmetteur excitateur, est stocké au niveau des neurones pré-synaptiques et agit au niveau post-synaptique sur plusieurs types de récepteurs glutamatergiques ionotropes comme les AMPA-R ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate) perméables aux cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). Une fois activés, ces derniers provoquent une dépolarisation membranaire significative et rapide permettant l'activation des NMDA-R par l'expulsion du magnésium. Ainsi, l'action conjointe du glutamate et de son co-agoniste, la glycine, provoque une entrée calcique majeure qui enclenche les cascades intracellulaires et contribue à la plasticité synaptique et à l'apprentissage. Pour maintenir l'homéostasie de la transmission glutamatergique, l'activation des NMDA-R situés sur les interneurons GABAergiques inhibe les neurones cibles qui diminuent alors la libération de glutamate qui a un potentiel neurotoxique.

C'est **la désinhibition des interneurons GABAergiques**, principalement au niveau cortical, qui sous-tend l'hypothèse principale avancée par Maeng et Zarate (490), du mécanisme d'action de la kétamine comme antidépresseur. La **figure 41** ci-après résume le mécanisme d'action supposé de la kétamine :

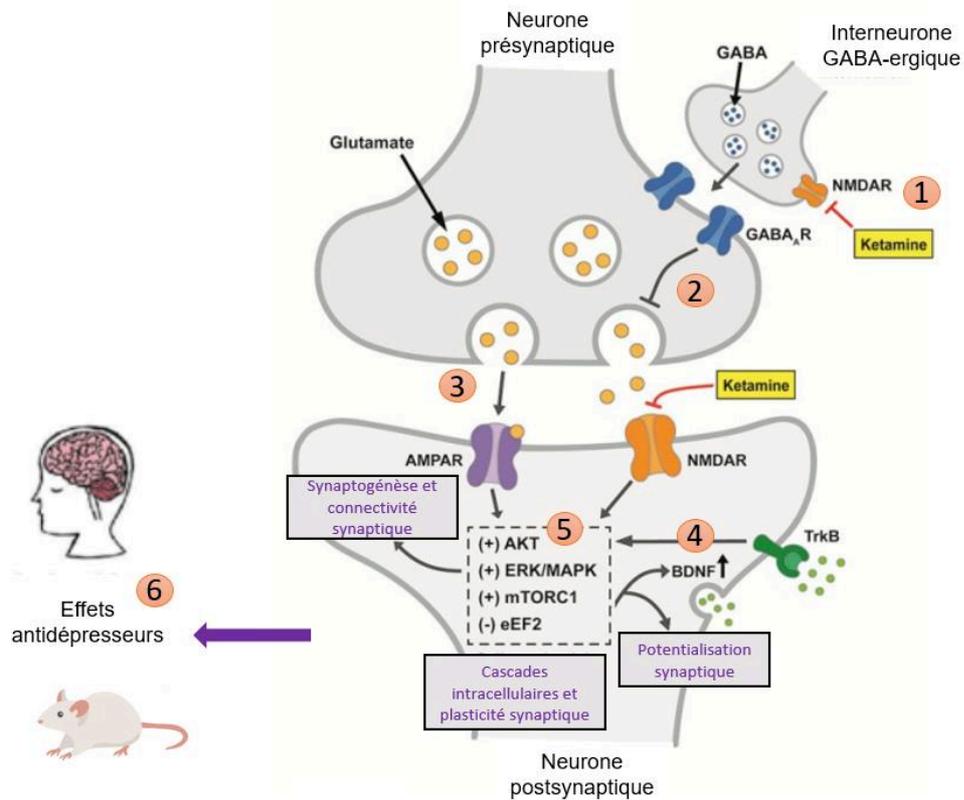


Figure 41 : Théorie simplifiée du mécanisme d'action de la kétamine (adapté de Das (491))

**1)** À faible dose, la kétamine se lie et inhibe préférentiellement des récepteurs NMDA-R sur les interneurons GABA-ergiques via le site allostérique phéncyclidine (PCP). **2)** Il en résulte une excitabilité réduite de ces interneurons inhibiteurs provoquant la désinhibition des neurones glutamatergiques et une libération augmentée de glutamate par dépolarisation accrue du neurone présynaptique, notamment au niveau cortical. **3)** Le glutamate libéré se lie préférentiellement aux AMPA-R postsynaptiques qui activent le  $\text{Na}^+$  et le  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule (473). La kétamine favorise ainsi le déplacement du gradient glutamatergique au profit des récepteurs AMPA dans le PFC (413,473). L'afflux de calcium et la dépolarisation activent alors les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC). **4)** La forte concentration intracellulaire locale de  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche la libération vésiculaire de BDNF dans l'espace synaptique qui se lie et active son récepteur de surface, le récepteur TrkB. **5)** Cela active 2 grandes cascades de signalisation impliquant MEK/ERK et PI3K/Akt, qui convergent vers la voie mTOR, régulateur clé de la synthèse des protéines et de la plasticité synaptique. Ces événements conduisent à la traduction des protéines synaptiques impliquées dans la neurogénèse et la neuroplasticité comme le BDNF (492). En parallèle, il existe une seconde hypothèse d'inhibition directe qui co-existe certainement avec la première (493,494). Celle-ci stipule que le blocage des NMDA-R par la kétamine désactiverait la protéine eEF2K (kinase du facteur d'élongation eucaryote 2), en entraînant de ce fait la déphosphorylation de eEF2 et donc la reprise de la synthèse protéique comme le BDNF.

**6)** Ces processus activent la synthèse protéique locale et conduisent à une synaptogenèse massive et à la formation d'épines dendritiques. On pense que cette série d'événements rétablit une connectivité normale entre les régions cérébrales clés telles que le cortex pré-frontal et les structures limbiques comme l'hippocampe et l'amygdale et est responsable des effets antidépresseurs puissants et durables de la kétamine.

La kétamine peut également activer la cascade de plasticité cellulaire en inhibant des NMDAR non localisés sur les interneurons GABA.

AKT, protein kinase B; AMPAR,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; eEF2, eukaryotic elongation factor 2; ERK/MAPK, extracellular signal-regulated kinase/mitogenactivated kinase; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; mTORC1, mechanistic target of rapamycin complex 1; NMDAR, Nmethyl-D-aspartate receptor; TrkB, tropomyosin receptor kinase B.

Ces phénomènes de changement dans les cascades intracellulaires, comme le recrutement de la voie mTOR, l'induction d'une synthèse protéique et d'une synaptogénèse accrues ainsi qu'une régulation des AMPA-R à la hausse (augmentation de la transcription des gènes codant AMPA) (495) seraient donc à l'origine de l'efficacité puissante et durable de la kétamine contre la DRT, contrairement à certains antagonistes NMDA, comme la mémantine ou aux ISRS, qui ne présentent pas d'augmentation de la voie mTOR.

En effet, plusieurs travaux viennent corroborer cette hypothèse qui est à présent largement répandue. Par exemple, l'inhibition de la phosphorylation de ERK annule les effets antidépresseurs de la kétamine (496). Les travaux de Li *et al*, (282) ont, quant à eux, montré que l'administration de rapamycine, inhibiteur de mTOR, bloquait également les voies de signalisation induites par la kétamine et ses effets. Pour finir, les souris BDNF KO présentent un phénotype d'animaux dépressifs et ne sont pas sensibles aux propriétés antidépressives de la kétamine (497) tandis que les taux de ARNm de BDNF sont diminués dans le sang et le cerveau des patients atteints de TDM (498).

Par ailleurs, il a été rapporté que la sous-unité NR2B avait une action prépondérante dans les propriétés antidépressives de la kétamine (499) et notamment dans l'activation de la voie mTOR (500). Les récepteurs NMDA sont effectivement des complexes tétramériques, composés de deux sous-unité NR1 et deux sous-unités NR2 (NR2A, NR2B, NR2C ou NR2D). C'est ainsi que des antagonistes sélectifs du sous-type NR2B sont actuellement développés comme Ro25-681, qui imite les effets moléculaires et comportementaux de la kétamine (501).

Toutefois, ces hypothèses demeurent réductrices car l'action antidépressive de la kétamine ne dépendrait pas uniquement des NMDA-R. Pour exemple, le principal métabolite de la kétamine (80%), le (2R,6R-)HNK, qui possède une très faible affinité pour les NMDA-R (489), conserve des propriétés antidépressives alors qu'elle est inactive comme anesthésique et ne présente pas d'effets dissociatifs ou psychostimulants. Cette molécule actuellement à l'essai (502) produirait, tout comme son parent, une diminution de la phosphorylation de eEF2, une augmentation de BDNF, et potentiellement de mTOR (503) et son action serait médiée particulièrement par les AMPA-R, bien que les récepteurs nicotiques aient été aussi évoqués (504). Pour preuve du rôle essentiel des récepteurs AMPA, l'administration d'un antagoniste AMPA-R, comme le NBQX (2,3-dioxo-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline), abolit les propriétés antidépressives de la kétamine. Ces

découvertes soutiennent l'hypothèse que le mécanisme d'action de la kétamine est complexe et multifactoriel.

De nombreux travaux ont ainsi montré l'activité de la kétamine sur diverses cibles moléculaires comme les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub>, HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>, les récepteurs opioïdes, les récepteurs cholinergiques muscariniques (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> et M<sub>3</sub>) et nicotiques, de même que certains canaux sodiques et calciques (489). Ces diverses cibles sont à la fois responsables des effets bénéfiques mais également secondaires (NMDA-R : hallucinations, perceptions altérées, récepteurs opioïdes : sédation et sensations de dissociation, 5-HT-R : nausées, vomissements et troubles de l'humeur, récepteurs cholinergiques : confusion, troubles cognitifs, récepteurs adrénergiques : augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque). La kétamine possède aussi d'autres propriétés comme une activité immunomodulatrice en interagissant avec le recrutement des cellules inflammatoires, la production de cytokines ou la régulation des médiateurs inflammatoires (505).

### 2.2.2 Autres RAADs en cours de développement

L'étude du mécanisme d'action de la kétamine a permis l'émergence d'autres thérapeutiques de type RAAD, plus ou moins avancées dans leur stade de développement (414,506–509). L'objectif est actuellement de synthétiser des molécules possédant des propriétés antidépressives puissantes (*i.e.* agissant sur la DRT et les idées suicidaires), rapides et durables, tout en évitant les effets secondaires et le potentiel addictogène. Ces nouveaux antidépresseurs à action rapide non monoaminergiques semblent avoir un impact sur les processus cognitifs, la plasticité et connectivité cérébrale voire l'épigénétique, entraînant des effets à court et à long terme qui modifient profondément l'évolution de la maladie (413).

Ainsi, il est possible de donner quelques exemples en classant les stratégies par cibles moléculaires (510) :

Par analogie au mécanisme d'action de la kétamine, des antagonistes non sélectifs des NMDAR (amantadine, mémantine), ciblant des sous-unités des NMDAR (lanicémine (511) MK-0657 (512) traxoprodil, CERC-301, Ro25-6581) ou des agonistes partiels comme le rapastinel, sont à l'étude (513,514). Des molécules avec un effet potentialisateur des AMPAR (LY392098 (515) ou ORG 26576 (516)) ou des modulateurs des récepteurs métabotropiques mGLU sont également à l'essai (MPEP (517), acamprosate (518), LY379268 et MGS0039 (519)).

De plus, des molécules agissant sur d'autres systèmes de neurotransmission comme la signalisation GABAergique et les récepteurs opioïdes (520–522), cholinergiques (523,524), dopaminergiques (525–527) ou encore impliquant des voies de signalisation cellulaire, comme des antagonistes des récepteurs à l'IL-6 (tocilizumab...) ou certains anti-inflammatoires (etanercept, infliximab...) (528) sont actuellement développées ou repositionnées dans le traitement de la DRT. Par ailleurs, il est possible d'imaginer le développement de médicaments augmentant les niveaux de BDNF, améliorant la signalisation du récepteur TrkB ou favorisant l'activation de mTORC (279,413,477).

Par la large implication du système sérotoninergique, de nombreuses molécules ciblant divers récepteurs 5-HT sont en cours de développement. Il est possible de citer la psilocybine (529), agoniste mixte des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, la nefazodone, ou l'hyipidone hydrochloride (YL-0919) (530).

### 2.2.3 Molécules ciblant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> comme nouveaux RAADs

Au-delà du ciblage du système sérotoninergique, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ont particulièrement fait l'objet de recherches intensives afin de traiter les patients atteints de TDM et notamment de DRT.

Ainsi, deux stratégies ont été étudiées. La première était **d'augmenter la désensibilisation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques** qui serait une manière de potentialiser les traitements antidépresseurs (531). Il a été proposé que les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (en particulier présynaptiques) pourraient accélérer, et peut-être augmenter, les effets cliniques des antidépresseurs classiques en empêchant la rétroaction négative, cela en permettant une augmentation plus rapide de la 5-HT synaptique. Le pindolol, antagoniste des 5-HT<sub>1A</sub>R (mais aussi β-bloquant) a, de ce fait, été testé comme antidépresseur en association avec des ISRS avec des résultats mitigés (532,533). Il s'avère, en effet, que l'activation des 5-HT<sub>1A</sub>R post-synaptiques au niveau du cerveau antérieur est essentielle à l'activité antidépressive (534), et de multiples études sur les antidépresseurs classiques (ISRS, tricycliques) ou plus atypiques (lithium, ECT...) ont démontré une augmentation de la signalisation des 5-HT<sub>1A</sub>R post-synaptiques par des phénomènes directs ou indirects (294).

La seconde stratégie a donc été d'évaluer l'administration de molécules agissant **directement sur les 5-HT<sub>1A</sub>R** et il s'est avéré qu'elles pouvaient avoir des priorités antidépressives. Par exemple, l'administration d'un agoniste 5-HT<sub>1A</sub>, le 8-OH-DPAT, dans le septum latéral (368) se révèle efficace chez l'animal par un mécanisme impliquant

l'inhibition de l'axe HHS. Par ailleurs, le flesinoxan, un autre agoniste 5-HT<sub>1A</sub> semble avoir des effets antidépresseurs intéressants, en particulier dans la DRT (535,536) ou encore la buspirone, antagoniste partiel de ces mêmes récepteurs (537). Cette hypothèse a été confirmée par une action antidépressive menée en diminuant spécifiquement l'expression des récepteurs présynaptiques du raphé sans toucher les hétérorécepteurs, notamment corticaux, en utilisant des siRNA (295). Plus particulièrement, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques au niveau du PFC semble être une piste prometteuse pour la recherche de nouveaux traitements antidépresseurs et de nouveaux RAADs (533).

### **Kétamine et récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>**

Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques corticaux seraient particulièrement impliqués dans le mécanisme d'action ainsi que dans l'effet rémanent de la kétamine (538,539). L'équipe de Lópes-Gil a montré que la kétamine administrée en intra-cortical avait un effet similaire à la kétamine systémique (538). De plus, la kétamine semble augmenter la 5-HT de manière rapide dans le PFC mais pas dans le DRN. Elle n'agirait véritablement pas par une modification de la fonctionnalité des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. L'hypothèse soutenue est que la kétamine, en provoquant un efflux de glutamate *via* les NMDAR des interneurons GABAergiques, induirait une stimulation des projections sérotoninergiques du préfrontal vers le DRN. Les neurones du raphé ainsi activés induiraient une libération de 5-HT au niveau du préfrontal à l'origine des effets antidépresseurs. De même, une libération de noradrénaline serait aussi provoquée *via* les projections du *locus coeruleus*. Bien que les neurotransmissions glutamatergique et noradrénergique aient un rôle dans l'activité de la kétamine, c'est bien la sérotonine qui soutiendrait l'activité antidépressive prolongée de cette molécule. Ceci a été confirmé par d'autres expériences : la kétamine serait incapable d'agir chez l'animal dépleté en 5-HT par inhibition de la TH (540) et les effets antidépresseurs de la molécule apparaissent atténués par le blocage des 5-HT<sub>1A</sub>R avec du WAY100635 (541) (**figure 42**).

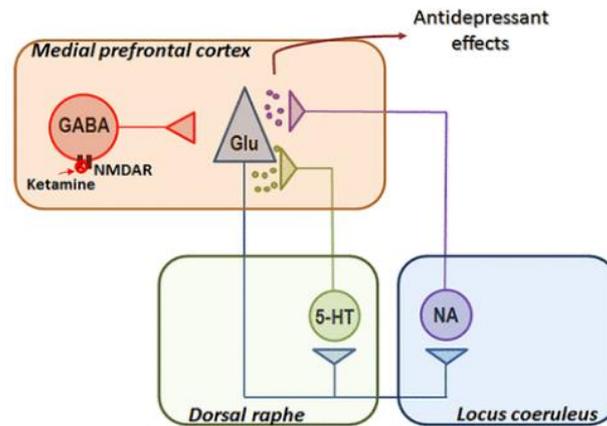


Figure 42 : Kétamine et système sérotoninergique (538)

La kétamine produirait des effets antidépresseurs en stimulant la libération de glutamate par l'intermédiaire de récepteurs NMDA des neurones inhibiteurs GABAergiques, ce qui activerait ensuite les neurones du raphé et déclencherait une libération accrue de sérotonine dans le cortex préfrontal. Parallèlement, il y aurait une libération de noradrénaline grâce aux projections provenant du locus coeruleus.

Les travaux de Fukumoto *et al* (539) vont encore plus loin, en démontrant que la kétamine, en stimulant indirectement les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques intracorticaux, activerait la cascade de signalisation Pi3k/akt/mTOR impliquée dans la plasticité synaptique (282) et induirait *in fine* des effets antidépresseurs soutenus (**figure 43**).

L'action des agonistes 5-HT<sub>1A</sub> passerait de la même façon par l'activation des récepteurs postsynaptiques corticaux et le déclenchement de la voie mTOR (539).

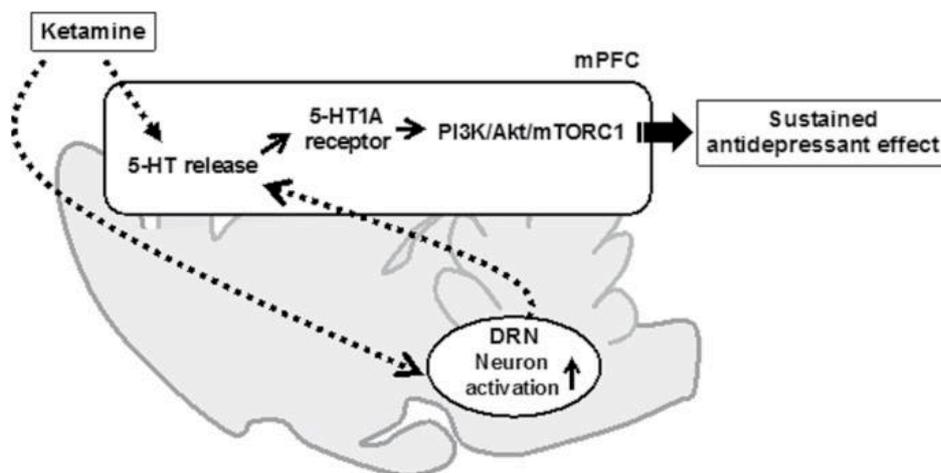


Figure 43 : Mécanismes potentiels sous-tendant les effets antidépresseurs soutenus de la kétamine (539).

Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du PFC joueraient, en outre, un rôle crucial dans la physiopathologie de la DRT et sous-tendraient l'action des RAADs (539).

### 2.2.3 Sélectivité fonctionnelle : des agonistes biaisés 5-HT<sub>1A</sub> pour traiter la DRT

À travers cet exposé, nous avons pu constater que l'arsenal thérapeutique destiné aux patients souffrants de DRT apparaissait limité et que le seul RAAD commercialisé actuellement présentait des effets secondaires importants, des risques d'abus et d'interactions médicamenteuses (469,477,542). Il semble donc crucial de développer de nouveaux médicaments de type RAAD. De plus, nous avons constaté l'implication évidente des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la régulation de l'humeur mais aussi dans l'activité thérapeutique des molécules antidépressives, allant des ISRS aux nouveaux RAADs, comme la kétamine. Divers ligands des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ont ainsi été commercialisés en tant qu'anxiolytiques, comme la buspirone, ou encore en tant qu'antidépresseur, comme la vortioxétine ou la vilazodone (543). Ces molécules agissent de façon non sélective, en stimulant indifféremment les récepteurs pré et post-synaptiques. L'agoniste 8-OH-DPAT, quant à lui, ne représente qu'un outil de recherche et possède une mauvaise biodisponibilité (544).

Des agonistes biaisés 5-HT<sub>1A</sub> pourraient donc représenter une alternative intéressante aux antidépresseurs « classiques » en activant une voie de transduction spécifique dans des zones cérébrales distinctes (27,36) et en permettant une réduction des effets secondaires, un effet antidépresseur rapide ou encore une meilleure efficacité (22,27,28,510). Ainsi, l'utilisation d'agonistes sérotoninergiques ciblant spécifiquement les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques corticaux constitueraient une piste thérapeutique prometteuse (29,539).

Actuellement, les agonistes biaisés étudiés comme molécules antidépressives potentielles (545,546) sont le NLX-101 (F15599), le F13714 et le NLX-204 (547–550) (**figure 44**). Tout comme NLX-112, ces composés sont développés par la société Neurolix.

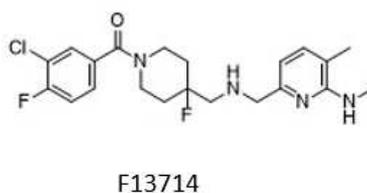
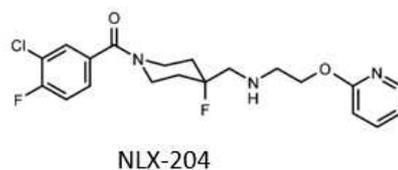
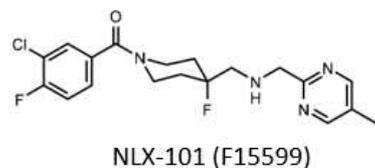


Figure 44 : Divers agonistes biaisés 5-HT<sub>1A</sub>

La molécule NLX-101, faisant l'objet des expérimentations menées dans ce travail, sera particulièrement détaillée. Ce composé a une structure chimique similaire aux autres ligands agonistes biaisés 5-HT<sub>1A</sub>. Cette structure leur confère une haute sélectivité et une haute affinité (pK<sub>i</sub> de NLX-101 = 8,66 ± 0,07) aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (178,545,551). Néanmoins, des modifications structurelles minimales peuvent avoir un impact important sur leur activité et donc avoir des potentiels différents en thérapeutique. L'étude de structure-activité de Sniecikowska *et al* (29) résume bien ce constat. Ainsi, NLX-101 active préférentiellement les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques, contrairement à NLX-112 ou F13714 qui agissent sur les autorécepteurs du raphé (22). D'un point de vue cellulaire, NLX-101 agit principalement sur la phosphorylation de ERK 1/2 par rapport aux voies de signalisation suivantes : inhibition de l'adénylate cyclase (AMPc), recrutement des β-arrestines (internalisation), ou mobilisation calcique (Ca<sup>2+</sup>) (**figure 45**).

Par ailleurs, cette molécule agit particulièrement sur le sous-type G<sub>αi</sub> qui apparaît plus efficace que G<sub>αo</sub> (22,27).

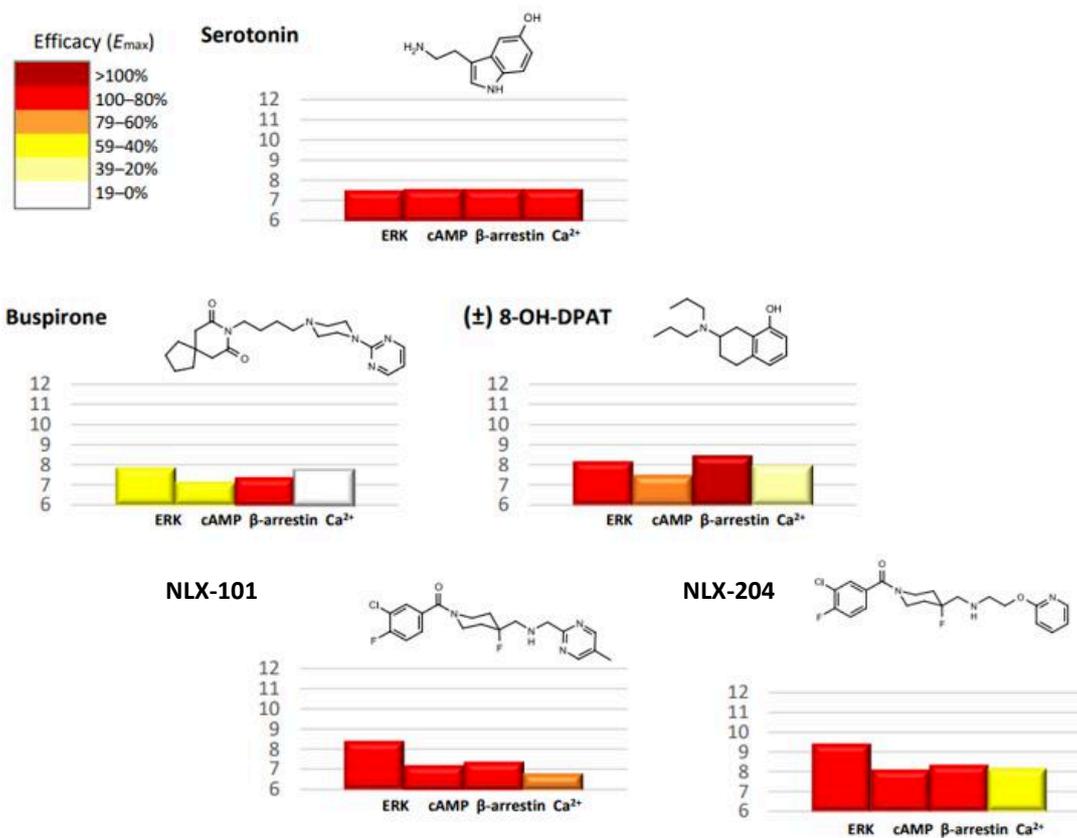


Figure 45 : « empreintes de signalisation » de différents composés agissant sur la transmission sérotoninergique (551).

(hauteur des barres = puissance normalisée du ligand en échelle logarithmique, couleur des barres = efficacité du ligand, en pourcentage de l' $E_{max}$ ).

Parallèlement à l'activation préférentielle de certaines voies de signalisation, la structure chimique de ces agonistes biaisés va déterminer leur action dans les différentes structures cérébrales et donc leurs effets pharmacologiques (29,551). Ainsi, NLX-101 joue notamment sur le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le septum, motivant son utilisation comme antidépresseur.

Les études d'imagerie corroborent ces éléments. En IRMf, la sélectivité régionale du NLX-101 au niveau cortical est retrouvée (552) et NLX-101 ne modifie pas de manière significative le flux sanguin dans les structures exprimant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques. Becker et *al.* (553) retrouve une activation principalement au niveau du cortex préfrontal, cingulaire et rétrospécial ainsi qu'au niveau du septum médian. Enfin, en TEP au [<sup>18</sup>F]FDG, NLX-101 stimule également le cortex préfrontal (216).

Par ailleurs, l'effet de stimulation de pERK1/2 est plutôt retrouvé *in vivo* au niveau du cortex frontal qui est inhibé par l'administration de WAY-100635 (554). NLX-101 active également les voies de signalisation pmTOR et pAkt avec une hausse de la protéine BDNF (555) surtout au niveau préfrontal mais aussi hippocampique (556). En effet, NLX-101 paraît avoir une activité prédominante post-synaptique au niveau des neurones pyramidaux du PFC (557–559) à dose antidépressive. À noter que des doses bien plus élevées seraient nécessaires à l'activation des autorécepteurs contrairement au NLX-112. L'équipe de Cabanu a ainsi démontré l'augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate et de dopamine au niveau du PFC mais pas de la noradrénaline ni de la sérotonine (555).

À l'échelle comportementale, NLX-101 a démontré des résultats précliniques très encourageants sur des animaux sains ainsi que des modèles animaux de dépression (547,548,550,555,560). L'effet antidépresseur obtenu s'est avéré très rapide dès les premières heures (547) voire quelques minutes (555). En revanche, l'effet soutenu n'a pas perdu lorsque la molécule n'était injectée qu'une fois (555) mais a perduré jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement quand il a été pris biquotidiennement pendant 2 semaines (547). L'équipe de Papp a également démontré une activité antidépressive chez un modèle de rat CMS avec une action durant près de 3 semaines après arrêt (550). Le développement de NLX-101 comme RAAD semble donc être très prometteur. Le mécanisme d'action du NLX-101, proposé par plusieurs équipes, possède ainsi des voies communes avec la kétamine, chef de file des RAADs (413,547). En effet, de la même façon que la kétamine, NLX-101 provoque une désinhibition indirecte des neurones pyramidaux glutamatergiques et donc une augmentation de la neurotransmission glutamatergique, ceci induisant des réponses communes comme l'activation des voies Akt/mTOR, ERK et une augmentation du BDNF. C'est la modulation de ces voies impliquées dans la plasticité neuronale qui serait à l'origine des effets durables du NLX-101, tout comme la kétamine (561). Cette augmentation de pERK par le NLX-101, tout comme la kétamine, comblerait le déficit présent chez les patients dépressifs (275,562). En revanche, la phosphorylation de ERK serait uniquement corticale avec NLX-101 alors qu'elle serait présente aussi au niveau hippocampique après administration de kétamine (413,545) (**figure 46**).

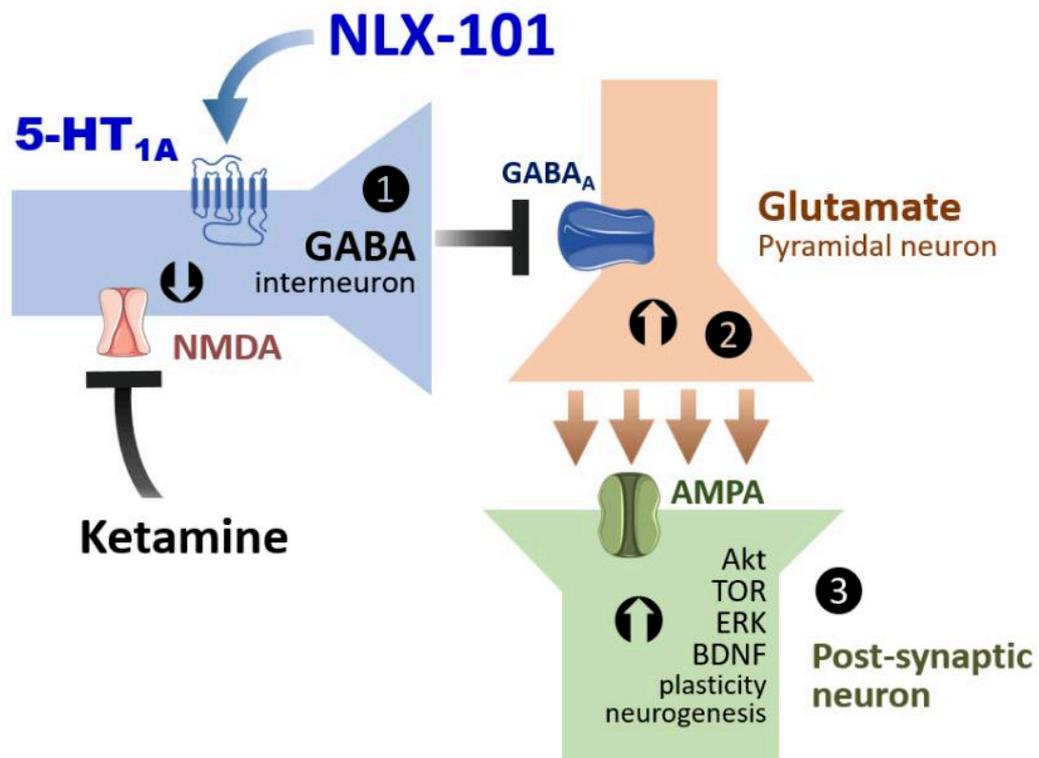


Figure 46 : Hypothèse du mécanisme d'action résumé du NLX-101 (413)

Cette figure représente les mécanismes de signalisation communs à deux RAADs, au niveau cortical (la kétamine et le candidat médicament NLX101, agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>)

Les effets RAAD analogues de la kétamine et du NLX-101 peuvent être médiés par la convergence de signalisation au niveau des interneurons GABAergiques corticaux (*en bleu*). **1)** L'antagonisme des récepteurs NMDA par la kétamine et l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> par le NLX-101 inhibent tous deux l'activité des interneurons GABA. **2)** La réduction de l'activité des récepteurs GABA-A, désinhibe les neurones pyramidaux glutamatergiques (*en orange*), augmentant ainsi la libération de glutamate dans le PFC. **3)** Le glutamate active les récepteurs AMPA post-synaptiques (*en vert*) provoquant l'expression de facteurs neurotrophiques, la plasticité neuronale et la neurogénèse qui interviennent dans l'activité antidépressive à long terme.

En plus de son activité antidépressive, de nombreuses études ont constaté que l'action de NLX-101 sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> corticaux post-synaptiques aurait une action pro-cognitive (413,550,563–565). Cela pourrait être utile dans des pathologies neurologiques ou neuropsychiatriques caractérisées par des déficits cognitifs, tout en sachant que les troubles dépressifs sont parfois associés à des troubles cognitifs.

De plus, en 2014, la commission européenne a accordé le statut de médicament orphelin au NLX-101 dans une maladie rare, le syndrome de Rett. Son action au niveau du tronc cérébral, sans inhiber la libération de sérotonine dans les aires de projections, fait de cette molécule un médicament prometteur pour l'amélioration de la fonction respiratoire et réduire les apnées (566).

### 3. Modélisation de la dépression chez l'animal

#### 3.1 Principaux modèles animaux de dépression

La compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la dépression requièrent des modèles expérimentaux. Ainsi, de nombreux modèles animaux, notamment de rongeurs (rat ou souris), sont décrits dans la littérature (567). Malgré cette diversité, il n'existe pas de modèle de référence et aucun modèle ne reproduit parfaitement la pathologie humaine.

La plupart de ces modèles animaux sont induits par des manipulations de l'environnement (stress physique ou psychosocial) afin de provoquer un phénotype anxio-dépressif semblable à une « dépression réactionnelle ». Ceci est basé sur la relation étroite entre l'apparition d'épisodes dépressifs et les épisodes stressants rencontrés au cours de la vie.

Il est possible de citer le modèle le plus largement décrit et utilisé, de stress chronique, **CMS** (« chronic mild stress ») qui consiste à soumettre l'animal à une variété de stress socio-environnementaux de façon imprévisible (variation de température ou de lumière, privation d'eau ou de nourriture, changements des individus dans les cages...) pendant plusieurs semaines (568). Ce modèle présente à la fois une bonne validité étiologique, ainsi qu'une bonne validité apparente par l'induction de changements comportementaux, biologiques et neurochimiques durables, ou encore prédictive par sa réponse aux différentes molécules antidépressives (567). En revanche, la difficulté de la procédure et l'influence importante de l'environnement sont un frein à sa mise en place. C'est pourquoi, la qualité de ce modèle dépend largement des opérateurs et de l'expérience des laboratoires (567,569). D'autres modèles peuvent également être cités comme le modèle de **défaite sociale** (confrontation physique entre deux mâles, intrus-résident, avec le « résident » représenté en général par un mâle dominant, agressif), les modèles de stress précoce avec la **privation maternelle**. Il existe également une série de modèles provoqués par des causes biologiques comme la **bulbectomie olfactive**, l'injection de **lipopolysaccharide** pro-inflammatoire, ou encore de multiples modèles, souvent murins, obtenus par modifications **génétiques** (mutation du système sérotoninergique, SERT KO (570), 5-HT<sub>1A</sub> KO (571), de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore de la transmission glutamatergiques (567,572,573).

Un autre modèle préclinique très intéressant est l'administration chronique de corticostérone (**CORT**). Basée sur le dérèglement de l'axe HHS, cette méthode

pharmacologique, robuste et reproductible, permet d'induire des comportements dépressifs chez l'animal (baisse de motivation, anhédonie...) en quelques semaines (574).

## 3.2 Le modèle d'exposition chronique à la corticostérone (CORT)

### 3.3.1 Validité du modèle

Le modèle de dépression induit par exposition chronique à la corticostérone (CORT) a été retenu dans ce travail.

En effet, il existe à présent un lien bien établi entre l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la dépression. Ceci a été largement décrit chez les patients humains (575,576). Par exemple, les patients dépressifs présentent, en règle générale, des taux plus élevés de cortisol (340) et une perturbation de la rythmicité du cortisol (577). L'hypercortisolémie peut également représenter un facteur de risque de TDM (340,578). De plus, une personne sur deux atteinte de syndrome de Cushing, lié à un excès chronique de glucocorticoïdes, présente un épisode dépressif majeur au cours de sa vie (579). Il s'est également avéré que certains antidépresseurs avaient un impact sur la sécrétion de cortisol, y compris les RAADs comme la kétamine (580,581).

Parallèlement, la dysrégulation de l'axe HHS a été associée à un remodelage cellulaire et à des changements anatomo-fonctionnels, ceci pouvant expliquer les modifications volumétriques de différentes structures cérébrales chez les patients atteints de TDM. L'hippocampe ou le cortex préfrontal inhibent l'axe HHS alors que l'amygdale le stimule (582). Des associations volumétriques ont ainsi été prouvées entre la cortisolémie et le volume de l'hippocampe chez les patients déprimés (583,584), ainsi que celui de l'amygdale (582).

Chez les modèles animaux anxio-dépressifs, des perturbations des taux plasmatiques de corticostérone sont souvent observées. En plus de représenter un biomarqueur intéressant (572,585), la corticostérone peut donc être utilisée comme outil pharmacologique à l'induction d'un phénotype anxio-dépressif (modèle CORT), en provoquant un stress chronique. L'administration chronique de corticostérone semble être en cohérence avec une bonne **validité étiologique** du modèle.

À noter que contrairement au modèle de dépression induit par des méthodes comportementales comme le CMS, le modèle CORT a l'avantage d'être très reproductible par administration d'une dose connue et répétée de corticostérone (574). En outre, il est moins soumis à la variabilité expérimentale car il est peu influencé par l'acclimatation ou la présence humaine et est facile à mettre en place. Diverses procédures sont détaillées dans la

littérature, lors desquelles la dose de corticostérone, la voie d'administration, l'espèce de rongeur ou encore la durée d'exposition peuvent varier (574). Ainsi, il est possible de citer des protocoles avec des voies d'administration différentes comme la voie orale dans de l'eau de boisson (585–587), l'administration par implantation de dispositifs transdermiques « pellet » (588) ou l'injection sous-cutanée quotidienne (589,590).

Ces différents modèles répondent aux critères de validité des modèles animaux énoncés précédemment. En effet, le modèle CORT, en plus d'avoir une étiologie commune avec l'apparition de la dépression par surstimulation de l'axe HHS, possède de nombreux symptômes qui peuvent s'apparenter à la pathologie humaine (**validité apparente**), tels que l'anhédonie ou l'anxiété. Ainsi, la dérégulation de l'axe HHS similaire à celle observée chez les patients atteints de TDM (587) induit des taux de cortisol sérique largement augmentés (591–593). Par ailleurs, la corticostérone induit des altérations moléculaires, structurelles et anatomiques semblables à la pathologie dépressive (594,595).

Ainsi, son exposition chronique semble interférer et déréguler le système sérotoninergique (596). L'étude de Karten, *et al.* montre une réponse atténuée à la sérotonine au niveau de l'hippocampe (597). De plus, il s'est avéré que les corticostéroïdes étaient capables de moduler la fonctionnalité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Au niveau post-synaptique, une diminution de l'affinité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau de l'hippocampe (598) ou du gyrus dente (599,600) a été constatée. Cependant, au niveau présynaptique, cette diminution d'affinité n'est pas forcément retrouvée (600,601) mais il existe plutôt une altération avec une diminution de réactivité des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du raphé *via* des modulations d'expression des canaux GIRK (602,603). L'équipe de Zahorodna a pu aussi démontrer que le traitement prolongé par corticostérone induisait des modifications au niveau du cortex cérébral faisant notamment intervenir les 5-HT<sub>1A</sub>R (604). Des modifications fonctionnelles au niveau d'autres récepteurs comme le récepteur GABA-A (605) ou encore au glutamate (606) ont été évoquées.

Par ailleurs, un remodelage cellulaire avec une atrophie dendritique (607) et neuronale (608) au niveau de l'hippocampe ou encore du PFC (609–611) a été observé. Par opposition, une hypertrophie de l'amygdale est plutôt retrouvée (609,612).

Finalement, des modifications au niveau de la signalisation cellulaire et de la neuroplasticité ont aussi été retrouvées comme des taux diminués de pERK1/2 (613), de BDNF et CREB (574) mais aussi des altérations des voies akt/mTOR en particulier dans le PFC (614) (**figure 47**).

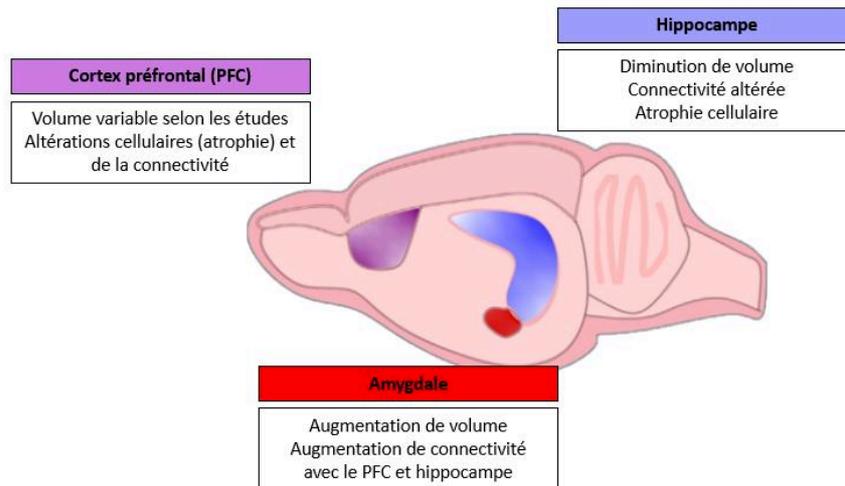


Figure 47 : Modifications des structures impliquées dans la dépression chez les modèles animaux de stress chronique, notamment CORT (325)

Enfin, et de manière intéressante, le modèle CORT possède donc une bonne **validité prédictive**. Les ISRS (587,615) tout comme les RAADs sont capables de réduire les altérations synaptiques ainsi que les effets anxio-dépressifs de la corticostérone sur les tests comportementaux (549,590,616).

### 3.3 Évaluation des modèles animaux de dépression

Afin d'évaluer la validité des modèles animaux, un ensemble de tests permet d'apprécier divers symptômes du TDM. Ces tests peuvent être également utilisés pour évaluer l'efficacité de molécules à visée antidépressive. Bien que l'évaluation préclinique d'un candidat médicament soit exigée par les autorités règlementaires, les modèles animaux à employer et les tests à mettre en œuvre ne sont pas standardisés. L'usage d'un ensemble complémentaire de tests est actuellement de rigueur. Le test de la nage forcée (forced swim test, FST) a, par exemple, fait l'objet de critiques, surtout en tant que modèle de dépression (617). Cependant, il reste un test valide dans l'évaluation des molécules antidépressives qui répond à tout type d'antidépresseurs (typiques ou atypiques comme la thérapie électroconvulsive) avec une corrélation entre la puissance du traitement et les performances des rongeurs dans ce test (574). En cela, il est encore largement utilisé et présente toujours un intérêt pour les instances (567,618).

Par la réalisation de différentes expérimentations et mesures, il est donc possible d'estimer l'anhédonie (perte de la capacité à ressentir le plaisir), l'anxiété, le retrait social, les modifications de poids... Néanmoins, certains symptômes observés chez l'Homme,

comme la dévalorisation ou les idées suicidaires, sont très difficiles, voire impossibles à étudier chez le rongeur. Ces critères comportementaux ne sont donc que partiels. Les tests détaillés ci-après ont été utilisés dans la partie expérimentale du travail et ne sont donc pas exhaustifs (**Tableau 6**).

*Tableau 6 : Tests comportementaux couramment utilisés dans le cadre de l'évaluation des modèles animaux de dépression.*

Symptôme/phénotype chez le rongeur	Outil d'évaluation	Description	Comportement associé au modèle anxio-dépressif	Références
<b>Anhédonie</b>	Test de préférence au saccharose (SPT) <i>Sucrose preference test</i>	Mesure de la préférence de l'animal à l'eau sucrée plutôt qu'à l'eau plate.	Préférence réduite pour l'eau sucrée	(619)
<b>Désespoir, résignation</b>	Test de la nage forcée (FST) <i>Forced swim test</i>	Evaluation du temps d'immobilisation de l'animal dans un récipient rempli d'eau durant 5 minutes.	Immobilisation plus rapide et durée d'immobilisation plus longue	(590,620,621)
<b>Anxiété, locomotion</b>	Test du 0-maze (Elevated zero maze) = variation de l'elevated plus maze (EPM)	Evaluation de la rapidité et du temps de résidence sur la plateforme constituée de deux bras fermés (protecteurs) et deux bras ouverts (stressants).	Temps passé à explorer les bras fermés plus long que les bras ouverts	(622,623)
<b>Gain ou perte de poids</b>	Pesée	Evaluation régulière du poids de l'animal	Souvent associé à une perte pondérale	(589,593)

Les tests comportementaux utilisés chez le modèle CORT démontrent une résignation et un comportement d'abandon augmenté. Ainsi, le temps de première immobilité et le temps d'immobilité global sont augmentés durant le FST (589,590). La présence d'une anhédonie a également été observée par diminution de l'appétence au saccharose (585) associée à une anxiété évaluée par une diminution de l'activité locomotrice (591). Des modifications pondérales sont aussi constatées (589,596).

## 4. L'imagerie fonctionnelle du TDM et de la DRT

Nous avons évoqué dans ce travail le fait que l'imagerie fonctionnelle pouvait représenter un biomarqueur intéressant dans le TDM et la DRT. Dans cette partie, il sera abordé plus spécifiquement la technique de TEP comme outil d'aide au diagnostic et à la compréhension de la physiopathologie, d'une part, et comme biomarqueur de la prédiction de la réponse au traitement et compréhension des mécanismes d'action, d'autre part.

### 4.1 Apport de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG dans l'exploration de la physiopathologie du TDM

#### Etudes cliniques

La revue de la littérature permet de distinguer un profil métabolique chez les patients atteints de TDM. Les études se rejoignent sur une diminution du métabolisme glucidique au niveau du cortex frontal et du CCA (315,357,624–626). Une baisse de la captation glucidique est également retrouvée au niveau du striatum, représenté par les noyaux caudés et le putamen (357,626–628). Une augmentation du métabolisme est en revanche plutôt retrouvée au niveau du thalamus (357,624,626). Des augmentations sont également observées dans l'hippocampe (626) ou le cervelet (357). Le métabolisme réduit dans les ganglions de la base et le système limbique pourrait être compensé par une augmentation du métabolisme dans le thalamus et le cervelet (628). Les résultats sont plus contradictoires au niveau de l'insula et la captation glucidique de l'amygdale est finalement peu étudiée contrairement à sa volumétrie, bien qu'une tendance à l'augmentation ait été retrouvée (629) (**figure 48**).

De manière intéressante, la caractérisation des patterns métaboliques a été étudiée en fonction de sévérité du TDM. Ainsi, une diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal était corrélée avec le score d'Hamilton (356). Dans les travaux de Huang *et al.*, le groupe de patients DRT présentait un niveau de cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  plus élevé et des valeurs de SUV diminuées dans le CCA et dans les noyaux caudés par rapport au groupe non-DRT (630). La TEP au [<sup>18</sup>F]FDG serait donc un outil intéressant pour caractériser la dépression et sa sévérité (631). En revanche, les études sont moins formelles quant à la corrélation entre le métabolisme cérébral et le nombre d'épisodes de TDM ou la durée (632).

L'analyse des profils métaboliques cérébraux peut également être utilisée chez les patients atteints de comorbidités comme le cancer ou l'infarctus du myocarde (633,634).

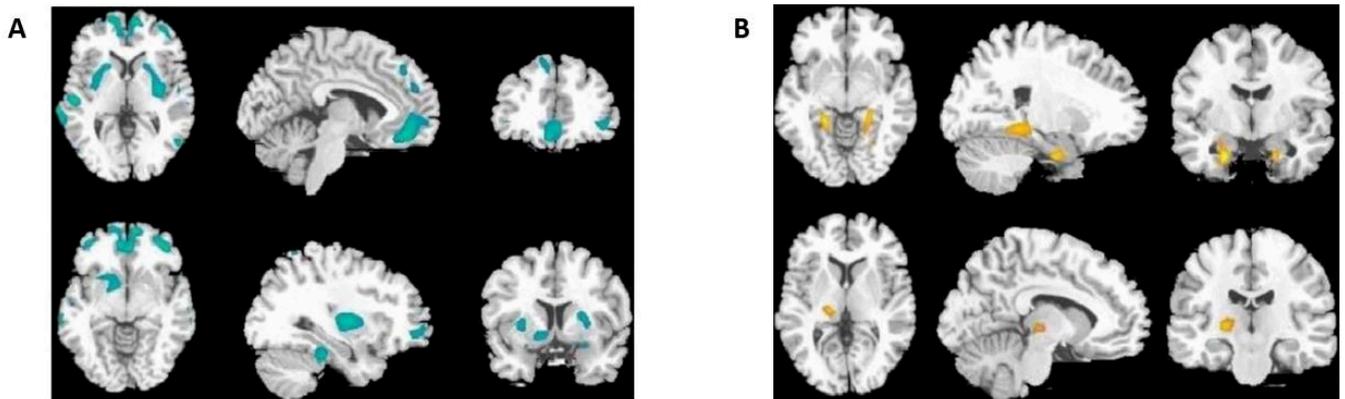


Figure 48 : Profil métabolique de patients atteints de dépression (626)

**A)** Diminution du métabolisme régional du glucose (zones en bleues) ou **B)** augmentation du métabolisme régional du glucose (zones en jaunes) de différentes régions cérébrales chez des patients atteints de TDM à travers différentes coupes obtenues à l'aide de l'imagerie par TEP/CT au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (correction au niveau du cluster,  $p < 0,05$ ). Images axiales, sagittales et coronales de gauche à droite. Les régions cérébrales comprennent en **A)**, le gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur bilatéral, le gyrus temporal supérieur et moyen bilatéral, le cortex cingulaire antérieur bilatéral, le putamen et le noyau caudé bilatéral, ainsi que le globus pallidus gauche. En **B)**, l'hippocampe bilatéral et le thalamus gauche.

### Etudes précliniques

Les études en TEP au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  sur des modèles animaux de dépression sont assez limitées.

L'équipe de Van Lacken a comparé, en utilisant cette technique d'imagerie, les modèle CORT et CMS (593). Ils ont pu observer que les profils métaboliques des deux modèles n'étaient pas parfaitement superposables. Ainsi, chez le modèle CORT, une réduction significative du métabolisme glucidique au niveau du cortex insulaire et du striatum a pu être mise en évidence. Une tendance à la diminution a également été visualisée dans le cortex préfrontal et le CCA, parallèlement à ce qui peut être observé chez l'Homme. Par ailleurs, une augmentation du métabolisme glucidique est retrouvée dans le cervelet et le mésencéphale. Chez le rat CMS, comme chez le rat CORT, une diminution dans le striatum et une augmentation dans le cervelet sont retrouvées. Les auteurs concluent donc que la validité apparente du modèle CORT apparaît supérieure au modèle CMS.

L'équipe de Wei a, quant à elle, étudié les patterns métaboliques d'un autre modèle animal de dépression chez le rat : le stress chronique par restriction (635). Elle a réussi à observer une réduction du métabolisme, à la fois dans l'ensemble du cerveau et également dans plusieurs zones du cerveau associées au TDM, telles que le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, le noyau caudé et l'hippocampe.

## 4.2 Apports de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG dans l'évaluation de la réponse au traitement antidépresseur et compréhension du mécanisme d'action des agents pharmacologiques

### Etudes cliniques

La TEP au [<sup>18</sup>F]FDG a été développée ces dernières années comme un outil dans la prédiction de la réponse au traitement et la compréhension du mécanisme d'action des nouvelles thérapies comme les RAADs.

L'équipe de Brody *et al.*, a été une des premières à utiliser cette méthode pour évaluer la réponse au traitement après l'administration d'un ISRS (636). Les auteurs ont ainsi pu constater que les variations du métabolisme, notamment dans les régions préfrontales, étaient corrélées avec le score d'Hamilton et donc à l'efficacité du traitement. Bien que pas toujours concluants (637), des résultats similaires ont été retrouvés par la suite : une diminution de métabolisme dans l'amygdale et une augmentation dans le CCA était le signe de la réussite du traitement (638). Wu *et al.* ont également utilisé la TEP dans la prédiction de la résistance au traitement avec des modifications observées notamment au niveau du raphé et du tronc cérébral (639).

Par ailleurs, de nombreux travaux ont étudié les effets de la kétamine à dose sub-anesthésique sur les profils métaboliques. Chez le volontaire sain, la S-kétamine a montré un hypermétabolisme dans le cortex frontal, le CCA, le cortex pariétal et le thalamus (640). Son énantiomère, la R-kétamine, n'a cependant pas montré les mêmes effets (tendance à la diminution dans la captation glucidique). Cela signifie qu'il est nécessaire d'être prudent avec l'interprétation des études et dans le mécanisme d'action de la kétamine. Il est à noter que la majorité des recherches sont réalisées avec le racémique.

D'autres travaux ont été effectués chez les patients atteints de DRT. Malgré des résultats divergents, une augmentation de captation glucidique est plutôt retrouvée dans les régions corticales (641–643) et une diminution au niveau de l'amygdale (643).

La TEP au [<sup>18</sup>F]FDG est également utilisée pour l'évaluation d'autres thérapeutiques novatrices comme la stimulation magnétique transcrânienne (644) ou encore la stimulation cérébrale profonde (645).

## Etudes précliniques

Des doses subanesthésiques de kétamine (10 mg/kg) ont en parallèle été évaluées chez l'animal. Tout comme chez l'Homme, les profils des énantiomères de la kétamine sont différents entre la S-kétamine (hypermétabolisme au niveau du PFC) et la R-kétamine (Hypométabolisme dans le thalamus) chez le rat sain (646). Concernant le racémique, l'équipe de Saur *et al.* ne retrouve pas de différence significative chez le rat sain (647), tout comme l'équipe de Baptista chez le rat CMS (648).

En revanche, Radford *et al.* identifient chez un modèle de peur conditionnée chez le rat, une augmentation du métabolisme dans l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus, tandis qu'une diminution est retrouvée dans le cervelet après injection de kétamine (649). Chez la souris CMS, un hypermétabolisme glucidique dans le préfrontal est aussi observé (650).

L'évaluation des patterns métaboliques chez l'animal a l'avantage d'être une méthode non-invasive d'exploration du mécanisme d'action et de la réponse à de nouvelles molécules de type RAADs (651). Chez la souris traitée de manière chronique à la corticostérone, le métabolisme glucidique était altéré dans le cortex préfrontal, le cortex temporal et l'hippocampe. La réversion de cette altération a été considérée par les chercheurs comme une preuve d'efficacité de la molécule testée (652).

Chez l'animal sain, le NLX-101, développé comme RAAD, a activé les colliculi et le cortex frontal, ce qui pourrait être lié à ses propriétés procognitives et antidépressives spécifiques (216), alors qu'une diminution de métabolisme glucidique est observée dans le DRN, montrant bien son activité préférentielle au niveau des hétérorécepteurs corticaux.

### 4.3 TEP avec divers radiotraceurs

L'imagerie moléculaire est un terrain très intéressant pour l'étude du TDM, notamment par son aspect translationnel et son approche non-invasive. La variété des radiotraceurs et des cibles existantes permet de balayer la physiopathologie et les traitements du TDM (653).

Ainsi, le système sérotoninergique a été largement étudié à travers les transporteurs SERT par l'utilisation du [<sup>11</sup>C]DASB (654,655). L'animal CORT semble présenter une densité diminuée de SERT (656).

De nombreuses études d'imagerie des 5-HT<sub>1A</sub>R à l'aide du [<sup>11</sup>C]WAY100635 ou du [<sup>18</sup>F]MPPF ont également été réalisées (628). Des résultats différents ont été retrouvés selon les études chez les patients déprimés, avec des modifications de liaison au niveau des régions

cortico-limbiques (653,657,658) ainsi qu'au niveau du raphé (659). Une augmentation de liaison est plutôt observée chez les patients au niveau du tronc cérébral (noyaux du raphé), suggérant une activation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> corrélée à une activité et une libération diminuée sérotoninergique et un développement de TDM (660,661). L'évaluation des thérapeutiques est cependant moins évidente (661,662).

Tout comme dans l'études des DIL, d'autres cibles avec des radiotraceurs différents ont pu être étudiés pour la compréhension de la physiopathologie du TDM et des mécanismes d'actions des thérapeutiques (658): transmission dopaminergique ([<sup>11</sup>C]Raclopride), muscariniques ([<sup>18</sup>F]FP-TZTP), GABAergique ([<sup>11</sup>C]Flumazenil), glutamatergique (663) ([<sup>11</sup>C]ABP688, [<sup>18</sup>F]FPEB). De plus, des recherches ont porté sur l'étude de la densité synaptique [<sup>11</sup>C]UCB-J (664,665) qui montre une augmentation de la densité après administration de kétamine ou de l'inflammation avec des ligands TSPO [<sup>11</sup>C]DPA-713 (666) ou [<sup>18</sup>F]FEPPA (667) qui reflètent une neuro-inflammation dans les régions cortico-limbiques.

# ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

---

## *Partie 1 : Étudier et comprendre l'implication des récepteurs fonctionnels 5-HT<sub>1A</sub> en neurologie à travers les dyskinésies induites par la L-DOPA dans la maladie de Parkinson*

- 1) **Article 1** : Étude du NLX-112, agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, chez un modèle de rat de dyskinésies induites par la L-DOPA grâce à l'imagerie

Titre de l'article : Multimodal imaging study of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, NLX-112, in a model of L-DOPA-induced dyskinesia.

**Sarah Chaïb**, Benjamin Vidal, Caroline Bouillot, Ronan Depoortere, Adrian Newman-Tancredi, Luc Zimmer, Elise Levigoureux

Publication dans NeuroImage : Clinical, août 2023, 39, 103497.

doi : 10.1016/j.nicl.2023.103497

### **Problématique :**

La molécule NLX-112 est actuellement à l'étude dans les dyskinésies induites par la L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson. Cependant, le mécanisme d'action de ce candidat médicament reste à élucider, dû notamment à son profil novateur d'agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. L'objectif de ce travail a donc été, par une approche translationnelle, d'explorer l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie des DIL et les circuits neuronaux associés à l'activité thérapeutique d'un agoniste biaisé sérotoninergique, le NLX-112. Pour ce faire, les effets centraux de la molécule NLX-112 à dose thérapeutique chez un modèle de rat hémiparkinsonien en présence ou non de L-DOPA ont été étudiés et cartographiés grâce à la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG et à la connectivité fonctionnelle par IRMf.

La finalité de ce projet était de contribuer à la preuve de concept d'une nouvelle thérapeutique adjuvante, ciblant spécifiquement certains récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, afin d'améliorer la qualité de vie des nombreux sujets parkinsoniens souffrant de dyskinésies pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement de référence.

## Résumé de l'étude :

**Introduction** : Le traitement de référence de la maladie de Parkinson est la L-DOPA mais son utilisation prolongée, peut conduire à l'apparition de dyskinésies (DIL). Les neurones sérotoninergiques sont impliqués dans l'étiologie des DIL et des études précliniques ont montré que le NLX-112, un agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, semblait présenter de puissants effets antidyskinétiques. Ici, nous avons étudié ses effets chez des rats hémiparkinsoniens (HPK) présentant une lésion nigrostriatale unilatérale par administration locale de 6-OHDA.

**Matériels et méthodes** : Nous avons comparé des rats HPK présentant des DIL (c'est-à-dire sensibilisés aux effets dyskinétiques de la L-DOPA de manière chronique) et sans DIL (HPK-non-DIL), en utilisant l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG et la connectivité fonctionnelle IRMf après administration systémique de NaCl, L-DOPA, NLX-112 ou L-DOPA + NLX-112.

**Résultats** : Chez les rats HPK non-DIL, l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG a montré que la L-DOPA entraînait un hypermétabolisme au niveau des zones cérébrales motrices (cervelet, tronc cérébral et région locomotrice mésencéphalique) alors qu'un hypométabolisme dans les régions corticales est retrouvé.

Les effets de la L-DOPA ont également été étudiés chez les rats HPK-DIL, avec l'émergence supplémentaire d'un hypermétabolisme dans les noyaux du raphé et un hypométabolisme au niveau de l'hippocampe et du striatum. Chez les rats HPK-LID, l'hypermétabolisme du raphé induit par la L-DOPA est atténué par le NLX-112 ainsi que l'hypométabolisme du cortex cingulaire. De plus, dans les expériences d'IRMf, le NLX-112 corrige partiellement le profil modifié de connectivité chez les rats HPK-DIL grâce à l'activité de la molécule dans les régions riches en récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

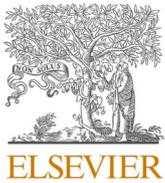
**Conclusion** : Cette étude de neuroimagerie révèle pour la première fois les patterns d'activation cérébrale des rats HPK-DIL. L'agoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, NLX-112, préviendrait l'apparition des DIL en entraînant une restauration partielle des profils métaboliques et de connectivité au niveau cérébral suite à une probable activation des autorécepteurs pré-synaptiques dans les noyaux du raphé.

De plus, le NLX-112 semble restaurer les déficits d'activation corticale induits par la L-DOPA, suggérant un bénéfice potentiel de cette molécule contre les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson.

### **Contribution personnelle :**

#### **Au cours de ce travail :**

- J'ai réalisé le modèle animal
- J'ai réalisé le suivi des animaux et les injections des différents traitements
- J'ai participé à l'acquisition des images en micro TEP/CT
- J'ai traité les images, analysé les résultats à l'aide des différents logiciels puis les ai interprétés
- J'ai rédigé l'article



# Multimodal imaging study of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, NLX-112, in a model of L-DOPA-induced dyskinesia

Sarah Chaib<sup>a,b</sup>, Benjamin Vidal<sup>a</sup>, Caroline Bouillot<sup>c</sup>, Ronan Depoortere<sup>d</sup>,  
Adrian Newman-Tancredi<sup>d</sup>, Luc Zimmer<sup>a,b,c,\*</sup>, Elise Levigoureux<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, INSERM, Lyon, France

<sup>b</sup> Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>c</sup> CERMEP-Imaging Platform, Bron, France

<sup>d</sup> Neurolixis, Castres, France

## ARTICLE INFO

### Keywords:

FDG  
fMRI  
Serotonin  
Levodopa-induced dyskinesia  
Biased agonist

## ABSTRACT

**Introduction:** The leading treatment for motor signs of Parkinson's disease is L-DOPA, but, upon extended use, it can lead to levodopa-induced dyskinesia (LID). Serotonergic neurons are involved in LID etiology and previous pre-clinical studies have shown that NLX-112, a 5-HT<sub>1A</sub> biased agonist, has robust antidyskinetic effects. Here, we investigated its effects in hemiparkinsonian (HPK) rats with a unilateral nigrostriatal 6-OHDA lesion.

**Methods:** We compared HPK rats with LID (i.e., sensitized to the dyskinetic effects of chronic L-DOPA) and without LID (HPK-non-LID), using [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging and fMRI functional connectivity following systemic treatment with saline, L-DOPA, NLX-112 or L-DOPA + NLX-112.

**Results:** In HPK-non-LID rats, [<sup>18</sup>F]FDG PET experiments showed that L-DOPA led to hypermetabolism in motor areas (cerebellum, brainstem, and mesencephalic locomotor region) and to hypometabolism in cortical regions. L-DOPA effects were also observed in HPK-LID rats, with the additional emergence of hypermetabolism in raphe nuclei and hypometabolism in hippocampus and striatum. NLX-112 attenuated L-DOPA-induced raphe hypermetabolism and cingulate cortex hypometabolism in HPK-LID rats. Moreover, in fMRI experiments NLX-112 partially corrected the altered neural circuit connectivity profile in HPK-LID rats, through activity in regions rich in 5-HT<sub>1A</sub> receptors.

**Conclusion:** This neuroimaging study sheds light for the first time on the brain activation patterns of HPK-LID rats. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112, prevents occurrence of LID, likely by activating pre-synaptic autoreceptors in the raphe nuclei, resulting in a partial restoration of brain metabolic and connectivity profiles. In addition, NLX-112 also rescues L-DOPA-induced deficits in cortical activation, suggesting potential benefit against non-motor symptoms of Parkinson's disease.

## 1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease (de Lau and Breteler, 2006); (Lees et al., 2009). The gold standard treatment for PD is the oral administration of the dopamine (DA) precursor, L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), which compensates for the progressive reduction of DA release in the projection areas (especially the striatum) (Poewe et al., 2017) due to loss of DAergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc).

Although L-DOPA is an effective treatment to alleviate motor

symptoms, its therapeutic efficacy is gradually lost and its long-term use often leads to development of troublesome abnormal involuntary movements (AIMs) also called L-DOPA-induced dyskinesia (LID) (Lees et al., 1977; Marsden and Parkes, 1977). Around 80% of patients will be affected by LID after 10 years of treatment (Grandas et al., 1999). The management of these side-effects related to L-DOPA protracted therapy is problematic and there is no fully efficacious and well tolerated treatment.

While the pathophysiology of LID is still incompletely understood, altered signaling by DA D<sub>1</sub> receptors (D<sub>1</sub>R) (Bastide et al., 2015), NMDA and AMPA (Bastide et al., 2015) receptors, and striatal serotonergic 5-

\* Corresponding author at: Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, INSERM, Lyon, France.

E-mail address: [luc.zimmer@univ-lyon1.fr](mailto:luc.zimmer@univ-lyon1.fr) (L. Zimmer).

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103497>

Received 1 October 2022; Received in revised form 20 July 2023; Accepted 14 August 2023

Available online 15 August 2023

2213-1582/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

HT<sub>1A</sub> receptors (5-HT<sub>1A</sub>R) (Bishop et al., 2009) are probably involved. In particular, the DAergic nigrostriatal denervation seen in PD results in striatal serotonergic neurons taking up and converting L-DOPA into DA through their enzymatic machinery (L-amino acid decarboxylase). Consequently, DA is aberrantly released as a 'false neurotransmitter' by serotonergic neurons without the autoregulatory feedback mechanisms specific to DAergic neurons (Carta and Bezard, 2011; Cenci, 2014). In this context, targeting inhibitory serotonergic autoreceptors, such as 5-HT<sub>1A</sub>R located on raphe nuclei, appears to be a promising strategy to reduce swings in synaptic levels of DA, and consequently decrease LID (Huot et al., 2017; Ohno et al., 2013).

It was shown that serotonergic drugs reducing the release of DA by 5-HT terminals in the striatum are able to attenuate LID in several human studies (Politis et al., 2014). Moreover, in non-human primates rendered parkinsonian with the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) (Bezard et al., 2013; Rylander et al., 2010), or in hemiparkinsonian rats with a unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) (Carta et al., 2007; Farajdokht et al., 2020; Rylander et al., 2010) lesion of the nigrostriatal DA system (HPK rats), appearance of AIMs is dependent on the integrity of serotonergic projections. Thus, AIMs were reduced by removing striatal serotonin afferents (Carta et al., 2007) or by systemic administration of 5-HT<sub>1A</sub> agonists, e.g. buspirone, sarizotan or eltoprazine (Bezard et al., 2013; Eskow et al., 2007; Muñoz et al., 2009, 2008; Pagano and Politis, 2018; Politis et al., 2014).

However, these compounds do not act only on 5-HT<sub>1A</sub>R, but they also, for buspirone and sarizotan, block DAergic receptors (Bartoszyk et al., 2004; Gerlach et al., 2011; Grégoire et al., 2009; Huot, 2018; Kuzhikandathil and Bartoszyk, 2006), which likely interferes with the therapeutic activity of L-DOPA. Furthermore, buspirone and eltoprazine do not fully activate 5-HT<sub>1A</sub>R, and only act as partial agonists (Newman-Tancredi et al., 2021). Thus, there is a place for high efficacy and selective agonists, targeting exclusively 5-HT<sub>1A</sub>R. For this purpose, the novel 5-HT<sub>1A</sub>R biased agonist, NLX-112 (also known as F13640 or befiradol), presents promising antidyskinetic effects in animal models (Depoortere et al., 2020; Fisher et al., 2020; Iderberg et al., 2015; McCreary et al., 2016). NLX-112 recently underwent a successful proof-of-concept clinical trial as a treatment for LID (ClinicalTrials.gov identifier # NCT05148884). In contrast to other 5-HT<sub>1A</sub>R agonists, NLX-112 has the advantage of possessing excellent selectivity and nanomolar affinity at 5-HT<sub>1A</sub>R, and high agonist 'full efficacy' at these receptors (Colpaert et al., 2002; Newman-Tancredi et al., 2017; Lladó-Pelfort et al., 2012; Newman-Tancredi et al., 2021; Vidal et al., 2018).

Initial [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging studies in naïve rats showed that NLX-112 modifies glucose metabolism in the cerebellum, striatum, brainstem and raphe nuclei (Levigoureux et al., 2019). In fMRI experiments, NLX-112 also elicited functional connectivity effects in regions expressing pre-synaptic 5-HT<sub>1A</sub>R (Vidal et al., 2020). Changes in the functional state of 5-HT<sub>1A</sub>R were also observed in HPK rats, especially when treated repeatedly with L-DOPA to elicit dyskinesia (Vidal et al., 2021).

The aim of this study was to define for the first time the brain activation and functional connectivity profiles in rats presenting LID, based respectively on glucose metabolism changes ([<sup>18</sup>F]FDG PET) and temporal correlations of BOLD signal fluctuations (fMRI imaging), and to visualize the different neural circuits affected by NLX-112 in HPK rats with LID (HPK-LID) or without LID (HPK-non-LID rats).

## 2. Methods

### 2.1. Animals

Seventy-nine adult male Sprague-Dawley rats (Charles River laboratories, France) weighing 200–250 g were used in the present study. Animals were initially housed six per cage in standard temperature (22 ± 2 °C) and humidity (50%) conditions with a 12 h/12 h light/dark cycle, light on at 8.00 am; food and water were provided *ad libitum*. All experiments were performed in accordance with the European

guidelines for care of laboratory animals (directive 2010/63/EU) and approved by the University of Lyon review board (CELYNE).

### 2.2. Unilateral 6-OHDA lesions in the medial forebrain bundle

Prior to surgery, buprenorphine (0.05 mg/kg, s.c.) and lidocaine cream were used for analgesia. Anesthesia induction was performed with a mixture of 4% isoflurane and air (1 L/min), lowered to 2% isoflurane during the stereotaxic surgical procedure. Rats were lesioned in the right medial forebrain bundle (MFB) by infusing 6-OHDA (14 µg/4 µL, 1 µL/min) dissolved in saline containing ascorbic acid (0.02%), using the following coordinates from the Paxinos and Watson's (Iderberg et al., 2015; Paxinos and Watson, 2014) atlas: AP = - 4.0 mm and ML = - 1.3 mm, relative to bregma, and DV = -7.6 mm from the dural surface. Following the procedure, rats were single-housed for 24 h, before being housed 6 per cage again for the rest of the experiment. After 3 weeks, rats were challenged with apomorphine (0.05 mg/kg, s.c.) and turning behavior assessed over 30 min post-injection, in order to verify a striatal DAergic depletion of at least 90% (Hudson et al., 1993). Thirty-one rats were selected and used in subsequent neuroimaging experiments and AIMS scoring for 15 of them (see supplementary figure for details).

### 2.3. Autoradiography

After selection with the apomorphine test, an additional cohort of HPK rats (n = 7) was used for validation of the unilateral dopaminergic lesion by autoradiography of the dopamine transporter (DAT). After a short inhalation of isoflurane, rats were decapitated and brains were carefully removed and immediately frozen in 2-methylbutane cooled with dry ice (-29 °C). Coronal sections (30 µm thick) were cut using a -20 °C cryostat, thaw-mounted on glass slides, and allowed to air dry before storage at -80 °C until used. The day of [<sup>11</sup>C]PE2I synthesis, the slides were incubated for 20 min in Tris phosphate- buffered saline buffer, pH adjusted to 7.5, containing 37 kBq/ml of [<sup>11</sup>C]PE2I. Non-specific binding was determined in duplicate serial sections co-incubated with GBR12909 10 µM (Sigma-Aldrich). After incubation, the slides were dipped in cold buffer and distilled water (4 °C) and then dried and juxtaposed to a phosphor imaging plate for 120 min (BAS-1800 II; Fujifilm). The striatum was drawn manually using Multigauge software (Fujifilm). The specific binding was determined from the subtraction of the non-specific binding from the total binding in the duplicate sections, and results were expressed in optical densities (PSL/mm<sup>2</sup>).

### 2.4. L-DOPA-induced dyskinesia

Rats of the HPK-LID cohort received chronic daily treatment with a combination of L-DOPA and benserazide (6/12 mg/kg s.c., administered as a single injection) for 3 weeks to induce stable reproducible AIMs.

### 2.5. AIMs ratings following an acute challenge with L-DOPA alone or in combination with NLX-112

Before PET acquisitions, 15 animals (8 HPK-LID rats and 7 HPK-non-LID rats) were video-recorded in order to quantify AIMs following the 4 different *i.p.* treatments, *i.e.*, saline (control condition), L-DOPA/benserazide (6/12 mg/kg), NLX-112 alone (0.16 mg/kg, a fully antidyskinetic dose (Iderberg et al., 2015)) or L-DOPA/benserazide (6/12 mg/kg) + NLX-112 (0.16 mg/kg). AIMs rating sessions began 30 min after treatment and lasted for 5 min. The evaluation of AIMs was adapted from the Cenci and Lundblad protocol (Cenci and Lundblad, 2007) and was scored off-line according to the following scale: 0 = Absence of dyskinesia (normal); 1 = Orolingual dyskinesia; 2 = Orolingual + moderate limb & axial dyskinesia; 3 = Orolingual + pronounced limb & axial dyskinesia. Data were analyzed with a non-

parametric Kruskal-Wallis test, followed by a Dunn's post-hoc multiple comparison test.

## 2.6. PET imaging procedures and data analyses

### 2.6.1. PET/CT protocol and image acquisition

All 15 rats that were tested in the AIMS scoring experiment were scanned 3 weeks after the apomorphine-induced rotational test. Each animal underwent 4 different PET scans with [<sup>18</sup>F]FDG in a randomized order *i.e.*, one scan for each of the 4 treatments mentioned above for the AIMS scoring (on Day 43, 45, 50 & 52 post-6-OHDA lesion). Rats were fasted for 4 h before each scan. Fifteen minutes after *i.p.* injection of L-DOPA, NLX-112, L-DOPA + NLX-112 or saline, [<sup>18</sup>F]FDG (36.4 ± 3.1 kBq/g) was injected under awake conditions. Thirty min later, rats were anesthetized with constant insufflation of isoflurane (4% for induction then 2% during acquisition, 1 L/min) and placed in the PET-CT imaging scanner (INVEON®, Siemens). PET scans were acquired in list mode during 30 min, completed by a computed tomography (CT) scan. Static images of the 30 min acquisitions were reconstructed with attenuation and scatter corrections.

### 2.6.2. PET data analyses

Data acquisition and processing was carried out using INVEON Research Workplace (IRW®, Siemens) software and the statistical parametric mapping software SPM12®. Images were analyzed in two steps, *i.e.*, a voxel-based analysis and a regions of interest (ROIs) analysis.

## 2.7. Voxel-based analyses (VBA)

Individual PET images were realigned and spatially normalized based on our own previously built CT template, co-registered on an anatomical MRI template. Each PET volume with voxel size 0.1 × 0.1 × 0.2 mm<sup>3</sup> was then spatially normalized and smoothed using an isotropic Gaussian filter [1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>]. Local voxel activities were normalized to the mean uptake of the whole brain taken individually as a volume of interest (VOI), in order to minimize potential confounding factors such as changes in peripheral glucose metabolism. Indeed, the dyskinetic behavior can indirectly decrease the global brain uptake by increasing the uptake in the muscles and confirmed by SUV measurements (see [supplementary Figs. 2 and 3](#)). For each group (HPK-non-LID and HPK-LID separately), a voxel-to-voxel statistical analysis was performed, using a variance analysis in a generalized linear model, to compare mean uptakes between the different conditions. A significant threshold was set up at  $p < 0.001$  uncorrected, at the voxel level. A second analysis was performed in order to compare the metabolic profiles of HPK-LID and HPK-non-LID rats under saline condition by using an unpaired Student's *t*-test, in order to assess the impact of dyskinesia (chronic administration of L-DOPA) on the absorption ratios of [<sup>18</sup>F]FDG.

## 2.8. Regions of interest (ROIs) analyses

Brain ROIs were already defined in the Lancelot rat brain atlas on the corresponding MRI template ([Lancelot et al., 2014](#)). Mean uptake ratios were extracted in the different ROIs, and a two-way mixed ANOVA for repeated measures (factors: treatment and ROI) with Tukey's post-hoc tests (corrected for multiple comparisons) were performed using GraphPad Prism 8.0 software to compare the [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratios between the different conditions.

## 2.9. Functional MRI imaging procedures and data analysis

### 2.9.1. fMRI protocol and image acquisition

Out of the 31 rats that were retained following the apomorphine challenge (see above), the remaining 16 (8 HPK-non-LID and 8 HPK-LID) rats were subjected to an fMRI study, 3 weeks after the apomorphine-

induced rotational test. Anesthesia induction was performed with 4% isoflurane (1 L/min), then lowered to 2% isoflurane during the catheterization procedure and fMRI acquisition. Saline, NLX-112, L-DOPA or L-DOPA + NLX-112 (same doses as for the PET/scan experiments) were injected *i.p.* over one minute during the fMRI scan. The fMRI protocol was carried out on a 7-Tesla Bruker Biospec MR system (Bruker BiospinGmbH, Germany). A 2D anatomical T2-RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) image was obtained with 14 contiguous slices of 1.5-mm thickness covering the whole rat brain. To measure BOLD variations, a T2\* (Echo Planar Imaging) sequence was used and fourteen slices acquired with the identical geometry of the anatomical T2-RARE scan. Each fMRI session lasted 1 h, corresponding to 1200 repetitions. Drugs were injected 15 min after the beginning of the session, resulting in 45 min of post-injection period (900 repetitions).

### 2.9.2. fMRI data analyses

Data were preprocessed using the SPM12® software. Images were realigned and spatial normalization was performed using the standardized MRI template ([Lancelot et al., 2014](#)). For each acquisition, the time courses of the BOLD signal were extracted from different regions of interest (ROIs) on the 900 post-injection images. These regions were automatically delineated using the Lancelot rat brain atlas ([Lancelot et al., 2014](#)) defined in the MRI template space ([Lancelot et al., 2014](#)). Temporal correlations were evaluated by the Pearson correlation coefficient between the BOLD time-courses of each pair of ROIs over the 45 min after injection. The correlation matrix displaying the correlation coefficients for every pair of regions was generated using the Graphpad Prism 8.0 software. Matrices were averaged to obtain mean correlation matrices for each group. For statistical analysis, correlation coefficients of each acquisition were converted into Z-scores by Fisher transformation. For HPK-non-LID and HPK-LID rats, each drug condition was compared to the saline condition using a two-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons post-hoc tests using the Graphpad Prism 8.0 software.

## 3. Results

[<sup>18</sup>F]FDG uptake ratios were compared between the different groups and drug treatments. They are illustrated in [Fig. 1](#) that shows a comparison of the averaged images of [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratio after administration of saline, L-DOPA or L-DOPA + NLX-112 ( $n = 8$  per condition).

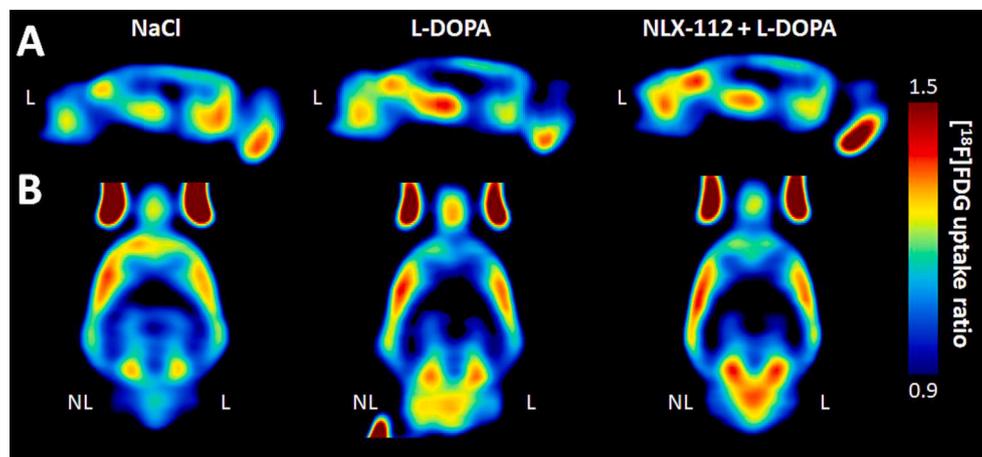
### 3.1. Effects of acute challenge with L-DOPA and NLX-112 on AIMS in HPK-LID and HPK-non-LID rats

Upon administration of an acute *i.p.* challenge with L-DOPA/benserazide, HPK-LID rats develop high AIMS scores (average ± SEM: 2.71 ± 0.18), *i.e.* presented orolingual and moderate to strong limb & axial dyskinesia. By contrast, HPK-non-LID rats exhibit low AIMS score (1.33 ± 0.21), *i.e.*, presented mainly a normal behavior or some orolingual dyskinesia. Co-administration of NLX-112 (at 0.16 mg/kg *i.p.*, a dose that produces no dyskinesia by itself) fully reversed the AIMS elicited by L-DOPA in both cohorts of rats.

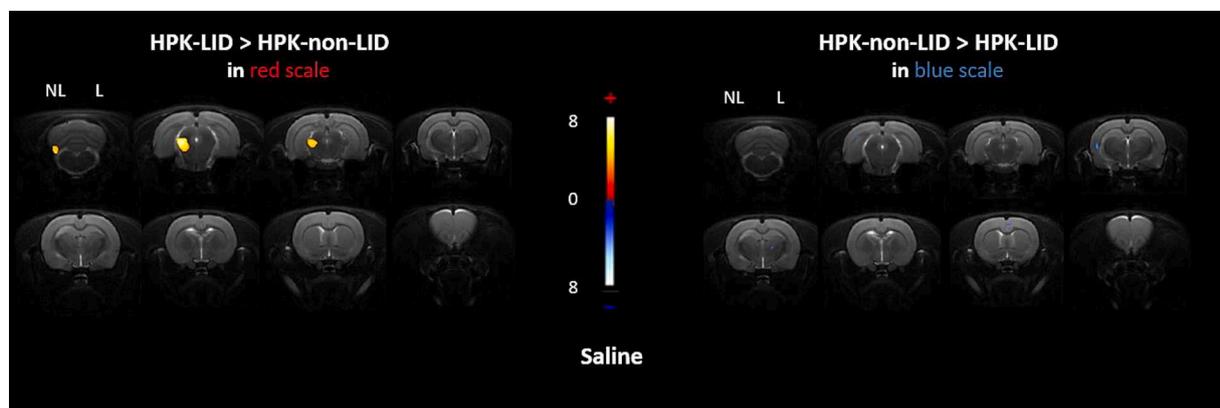
### 3.2. Effects of saline on imaging profiles of HPK-non-LID and HPK-LID

#### 3.2.1. PET imaging

Images of voxel-based analyses of [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratios in HPK-non-LID and HPK-LID rats following an acute saline injection are shown in [Fig. 2](#). The metabolic profiles of HPK-non-LID and HPK-LID rats are identical in terms of [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratios, except for hyper-metabolism in the mesencephalic locomotor region on the contralateral lesion side of HPK-LID rats.



**Fig. 1.** Averaged images of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET uptake ratio in HPK-LID rats ( $n = 8$ ) obtained with raw data. Comparison of three of the different treatment conditions (NaCl, L-DOPA and NLX-112 + L-DOPA). A. Sagittal section, B. Cross-Section, NL = non-lesioned side; L = lesioned side.



**Fig. 2.** Comparison of metabolic profiles using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET scans between HPK-non-LID and HPK-LID rats following an acute *i.p.* saline injection. Voxel-to-voxel statistical comparisons of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio between saline injections in HPK-non-LID ( $n = 7$ ) and HPK-LID ( $n = 8$ ). T scores are represented in color scales (significant increases from red to light yellow, significant decreases from dark to light blue;  $p < 0.01$ ). Left panel: significant increase of glucose metabolism in HPK-LID rats compared to HPK-non-LID rats; Right panel: decrease of glucose metabolism in HPK-LID rats compared to HPK-non-LID rats. HPK: hemi-parkinsonian, LID: L-DOPA-induced dyskinesia, NL = non-lesioned side, L = lesioned side. Coronal sections are from +4 to -13 mm with respect to Bregma.

### 3.3. Effects of L-DOPA on imaging profiles of HPK-non-LID and HPK-LID

Fig. 3A represents the voxel-to-voxel statistical comparisons of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratios between L-DOPA/benserazide and saline injections in HPK-non-LID and HPK-LID rats. The metabolic pattern of activation in HPK-LID rats is more pronounced than that of HPK-non-LID rats after L-DOPA acute administration. Indeed, significant activations were detected in the cerebellum, brainstem, raphe area and thalamus, on the unilateral side of the lesion in HPK-LID rats. Significant clusters of hypometabolism were found in the hippocampus, the ipsilateral striatum and in the cortex, especially the prefrontal cortex.

Results from the ROIs analysis in HPK-non-LID and HPK-LID rats (Fig. 3B) also showed a significant increase of metabolism in the brainstem in HPK-non-LID (+7%) and HPK-LID rats (+9.5%) as well as in the right (+12.1%) and left (+14.4%) cerebellum in HPK-non-LID rats and in HPK-LID rats (+7.6% and +15.8%). A significant increase was found in the raphe nuclei in HPK-non-LID rats (+3.6%), more pronounced in HPK-LID rats (+4.4%).

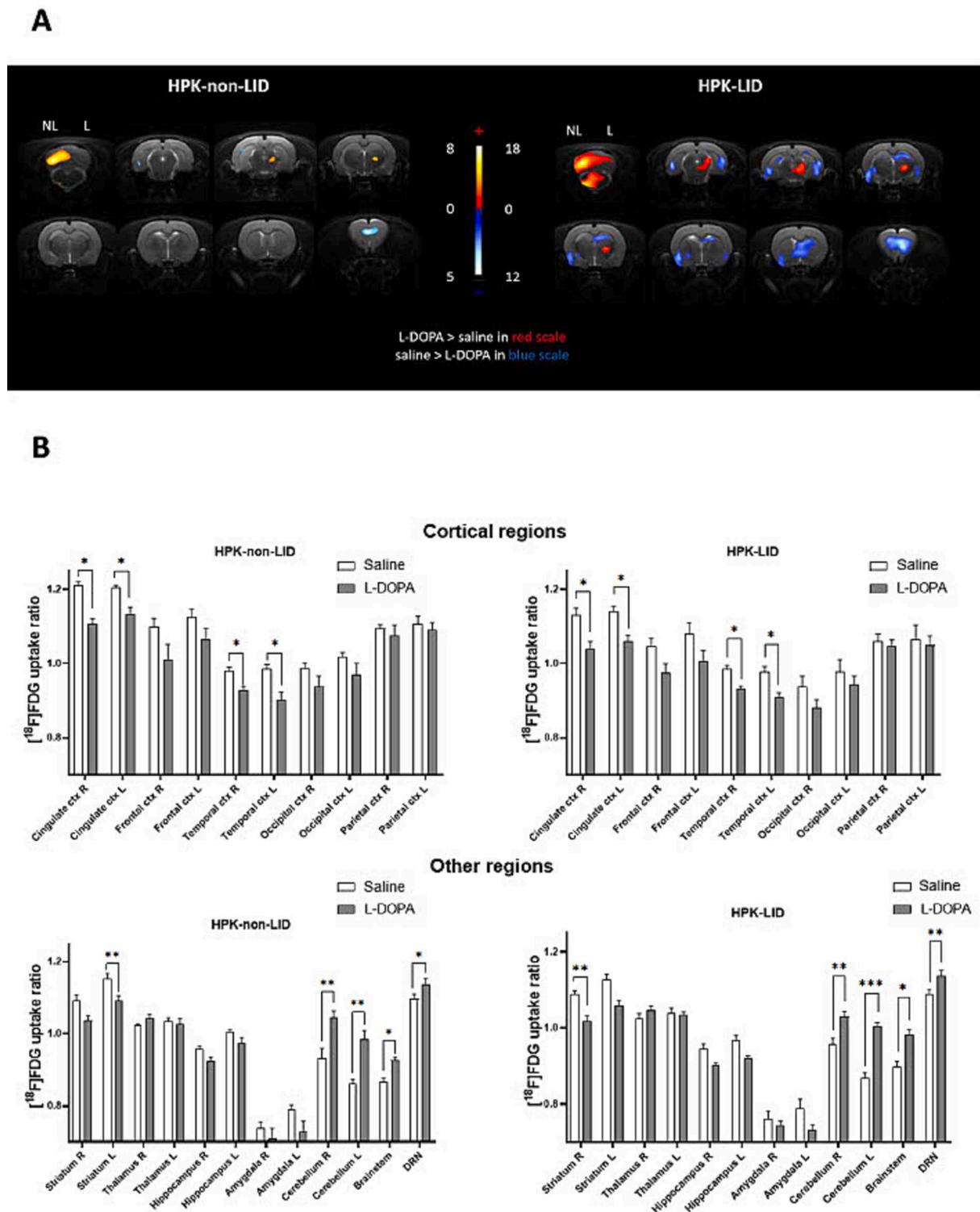
Concerning [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio in HPK-LID rats, the results are also representative of the images of voxel-based analysis. A decrease was detected in the right (-6.6%) and in some cortical regions compared to saline injection in HPK-LID rats. The results were similar concerning HPK-non-LID rats. A decrease was observed in the left striatum (-5.3%) and in some cortical regions: -8.6% and -6.0% for right and left

cingulate cortex and -5.4% and -8.7% for right and left temporal cortex.

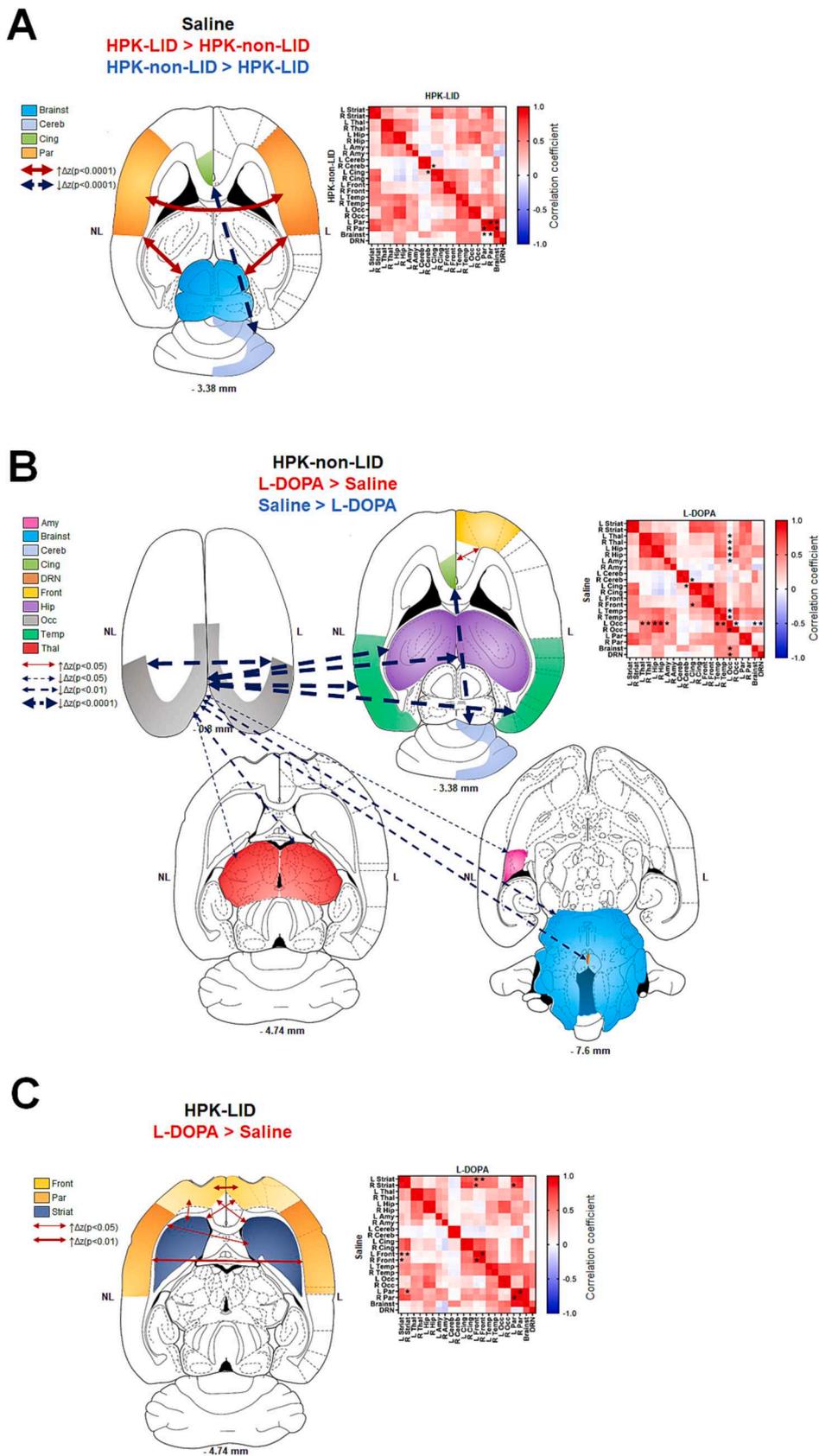
#### 3.3.1. fMRI imaging functional connectivity

The development of LID produced changes in functional connectivity following acute administration of saline (Fig. 4A) and acute administration of L-DOPA (Fig. 4B and Fig. 4C). There was a statistically significant effect of the pairs of regions and the interaction between the pairs of regions and the groups on the Z-score. Post-hoc tests revealed increases of connectivity in HPK-LID rats compared to HPK-non-LID rats between the brainstem and the parietal cortex and between the parietal cortex of the right and left hemispheres. In contrast, a decrease between the left cingulate cortex (non-lesioned side) and the right cerebellum (lesioned side) was observed.

Functional connectivity was also compared between the L-DOPA and the saline injections in each cohort of rats using two-way ANOVAs. In HPK-non-LID rats, there was a statistically significant effect of the pairs of regions, the drug conditions and their interaction on the Z-scores. Post-hoc tests revealed that following acute administration of L-DOPA in HPK-non-LID rats (Fig. 4B), a strong and specific loss of connectivity was found between the left occipital cortex (non-lesioned side) and many other brain structures (thalamus, hippocampus, temporal cortex, left amygdala, brainstem, and raphe). When compared with saline treatment, there was also a disconnection between the lesioned and non-



**Fig. 3.** Comparison of metabolic profiles using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET scans between HPK-non-LID and HPK-LID rats after an acute challenge administration of saline or L-DOPA (6 mg/kg, *i.p.*). A- Voxel-to-voxel statistical comparisons of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio between L-DOPA injections and saline in HPK-non-LID rats (left panel;  $n = 7$ ) and in HPK-LID rats (right panel;  $n = 8$ ). T scores are represented in color scales (significant increases from red to light yellow, significant decreases from dark to light blue;  $p < 0.01$ ). HPK: hemi-parkinsonian, LID: L-DOPA-induced dyskinesia, NL = non-lesioned side, L = lesioned side. Coronal sections are from + 4 to -13 mm with respect to Bregma. B- [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio in several ROIs after saline or L-DOPA injection in HPK-LID ( $n = 8$ ) and HPK-non-LID rats ( $n = 7$ ). Bars are the mean + SEM; \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , Tukey's multiple comparisons test, following two-way ANOVAs; for top panel (HPK-non-LID): region factor:  $F(2.564, 15.38) = 58.05$ ,  $p < 0.0001$ ; treatment factor:  $F(2.162, 12.97) = 5.043$ ,  $p = 0.0222$ ; interaction factor:  $F(2.930, 16.56) = 3.135$ ,  $p = 0.0545$ ; for bottom panel (HPK-LID): region factor:  $F(3.407, 23.85) = 85.99$ ,  $p < 0.0001$ ; treatment factor:  $F(2.309, 16.16) = 7.055$ ,  $p = 0.0049$ ; interaction factor:  $F(4.054, 28.38) = 4.092$ ,  $p = 0.0094$ . L = left (non-lesioned side), R = right (lesioned side).



**Fig. 4.** Functional connectivity analysis using fMRI between HPK-non-LID ( $n = 7$ ) and HPK-LID rats ( $n = 8$ ) following a saline *i.p.* catheter infusion. A- Analysis following injection of saline between HPK-LID rats and HPK-non-LID rats. B- Analysis between L-DOPA and saline injections in HPK-non-LID rats. C- Analysis between L-DOPA and saline injections in HPK-LID rats. Schematic representations (on the left) of the significant changes in functional connectivity ( $p < 0.001$ ) as measured by comparing the correlation coefficient after Fisher transformation of  $r$  values into  $z$  values. The dashed arrows represent the significant decreases of functional connectivity between two regions and the solid arrows represent the significant increases of functional connectivity between two regions, as compared to the saline. The correlation matrices (on the right) are expressed as mean values of Pearson correlation coefficient. Positive values of correlation coefficient are shown in red and negative values of correlation coefficient are shown in blue. For statistical comparisons, correlation coefficients were transformed into Z-scores using Fisher transformation before two-way ANOVA, followed by Sidak (in A) or Dunnett (in B and C) multiple comparisons post-hoc test (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.0001$ , HPK-LID vs HPK-non-LID (in A), or L-DOPA versus saline in HPK-non-LID (in B) or in HPK-LID (in C)).

lesioned side in the occipital cortex. Concurrently, other significant decreases of connectivity were found between the left cingulate cortex and the right cerebellum. A connectivity increase between the right frontal cortex and left cingulate cortex was also observed.

In HPK-LID rats, there was a statistically significant effect of the pairs of regions, the drug conditions but not their interaction on the Z-scores. The post-hoc tests showed that when comparing L-DOPA and saline (Fig. 4C), the alteration of the connectivity of the left occipital cortex was no longer observed in that group. On the other hand, increases of connectivity were found between both hemispheres of the frontal cortex and the left striatum and between the right striatum and the left frontal cortex, as well as between the left parietal cortex and the right striatum (lesioned side). A significant increase of connectivity between the right and left sides of the parietal and the frontal cortices was also observed.

### 3.4. Effects of NLX-112 on L-DOPA-induced activity in LID rats

#### 3.4.1. PET imaging

Images of voxel-based analysis of the effects of NLX-112 on glucose metabolism in HPK-LID animals are shown in Fig. 5A. By itself, NLX-112 produced an increase in glucose metabolism in cortical areas and a decrease in motor regions (thalamus, cerebellum, brainstem) and raphe nuclei. Co-administration of L-DOPA and NLX-112 partially erased the cerebral effects of L-DOPA in some, but not all, brain regions (Fig. 5A). In particular, voxel-to-voxel comparisons suggested that NLX-112 reverses the L-DOPA-induced hypometabolism observed in cortical regions and reduces the L-DOPA-induced hypermetabolism seen in brainstem and cerebellum (Fig. 5A). These effects were echoed in the uptake ratios (Fig. 5B) which also found a robust normalization by NLX-112 of [ $^{18}$ F]FDG uptake in raphe nuclei, a main target region underlying NLX-112's therapeutic activity.

#### 3.4.2. Functional connectivity

NLX-112 at a therapeutic dose (0.16 mg/kg) produced numerous changes in functional connectivity in HPK-LID rats (Fig. 6). Post-hoc tests following two-way ANOVAs in HPK-LID rats showed that NLX-112 alone (Fig. 6A) produced connectivity increases between the right amygdala and the right hippocampus), between both sides of the cingulate cortex and between the left and right striatum and the right frontal cortex. The co-administration of NLX-112 with L-DOPA (Fig. 6B) prevented the functional hyper-connectivity at the corticostriatal level that was observed with L-DOPA alone. Significant increases of connectivity were found between the right amygdala and brainstem, right cingulate cortex and left and right hippocampus.

### 3.5. Effects of NLX-112 on L-DOPA-induced activity in non-LID rats

The metabolic and functional connectivity changes occurring after NLX-112 injection in non-LID animals were also evaluated (Supplementary Fig. 4). NLX-112 alone produced few effects on [ $^{18}$ F]FDG uptake, but prevented the frontal decrease and attenuated the cerebellar increase induced by L-DOPA. NLX-112 alone also produced few effects on the functional connectivity in non-LID rats, but co-administration with L-DOPA was followed by numerous decreases of connectivity between various subcortical regions and the occipital cortex, as observed with L-DOPA alone, accompanied by a bilateral increase of connectivity between the frontal cortex, the cingulate cortex and the hippocampus.

## 4. Discussion

### 4.1. Validity of the rat HPK-LID model

The present neuroimaging study describes, for the first-time, specific brain metabolic patterns of LID produced by an acute injection of L-DOPA and/or the 5-HT<sub>1A</sub>R biased agonist, NLX-112, in vigil HPK rats with unilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra. This animal

model of PD has the benefit of being robust, reproducible and widely described, with a lesion success rate of at least 50% (Hudson et al., 1993) and a good tolerance to the unilateral lesion (Schwartz and Huston, 1996). The HPK-LID rat model presents similar characteristics to “peak dose dyskinesia” (good face validity) and responds to antidyskinetic treatments (good predictive validity). About 80% of rodents with a DAergic lesion greater than 90% rapidly develop dyskinesia (Cenci and Lundblad, 2007). Indeed, with this methodology we found a massive unilateral decrease of the dopamine transporter binding in an additional cohort of rats (Supplementary Fig. 1).

### 4.2. [ $^{18}$ F]FDG PET imaging in HPK-LID rats

Changes in glucose uptake ratios revealed by [ $^{18}$ F]FDG PET imaging reflect cerebral activity dynamics (Wehrli et al., 2013). Thus, in the basal state (i.e., after saline injection), HPK-non-LID and HPK-LID rats had generally similar metabolic profiles (Fig. 2), but clear differences in brain activity were observed after acute L-DOPA challenge (Fig. 3A), which confirms the “peak-dose” aspect of the dyskinesia obtained in HPK-LID rats (Cenci and Crossman, 2018; de la Fuente-Fernández et al., 2004). The metabolic pattern elicited by L-DOPA in HPK-LID rats was characterized by decreased glucose metabolism in the cingulate and temporal cortex and the ipsilateral striatum. In contrast, glucose hypermetabolism was found in the dorsal raphe nuclei, cerebellum, brainstem, regions that are involved in motor control and influence basal ganglia activity (Bezard et al., 2001).

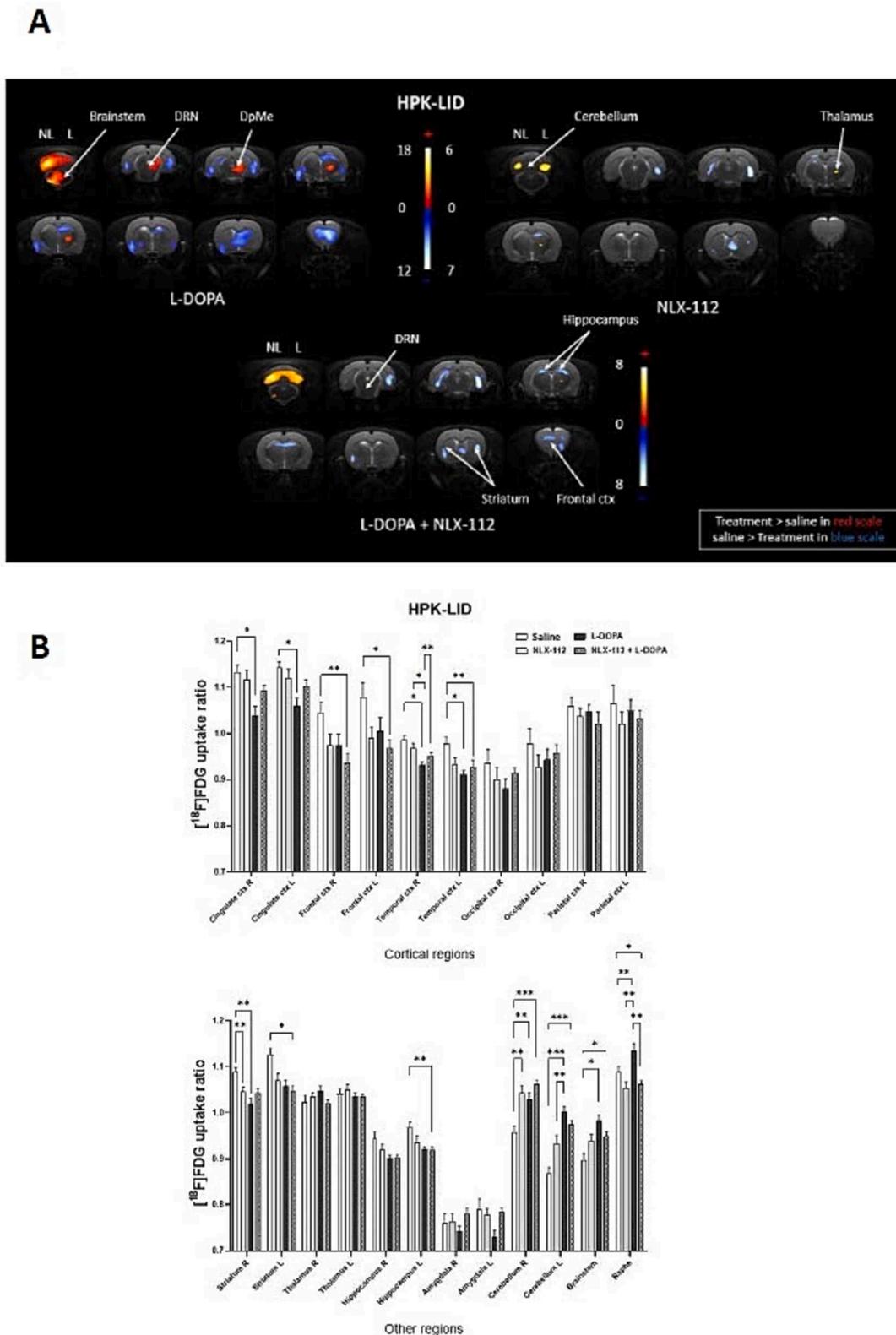
Interestingly, the regions mentioned above are similar to those affected in [ $^{18}$ F]FDG PET studies of PD patients and are referred to as the “PD-related pattern” (PDRP), with a hypermetabolism in the cerebellum, pons, thalamus and lentiform nucleus and a hypometabolism in premotor and parietal cortex (Eidelberg et al., 1994; Ma et al., 2007). In contrast, parkinsonian tremor seems to have its own pattern in humans, with an increase in metabolic activity in the cerebellum, pons, primary motor cortex, caudate nucleus and putamen (Mure et al., 2011).

In our HPK-LID rat model, we only found hypoactivity in the prefrontal cortex and the ipsilateral striatum. The striatal hypoactivity may be due to the effect of endogenous DA on inhibitory D<sub>2</sub> receptors, since it possesses higher affinity for them than for activatory D<sub>1</sub> receptors (Marcellino et al., 2012). Furthermore, the activating effects of L-DOPA in the raphe nuclei point to the involvement of the serotonergic system in LID. This is consistent with the role of serotonergic neurons in converting L-DOPA to DA and releasing it as a “false neurotransmitter” (Carta and Bezard, 2011; Cenci, 2014).

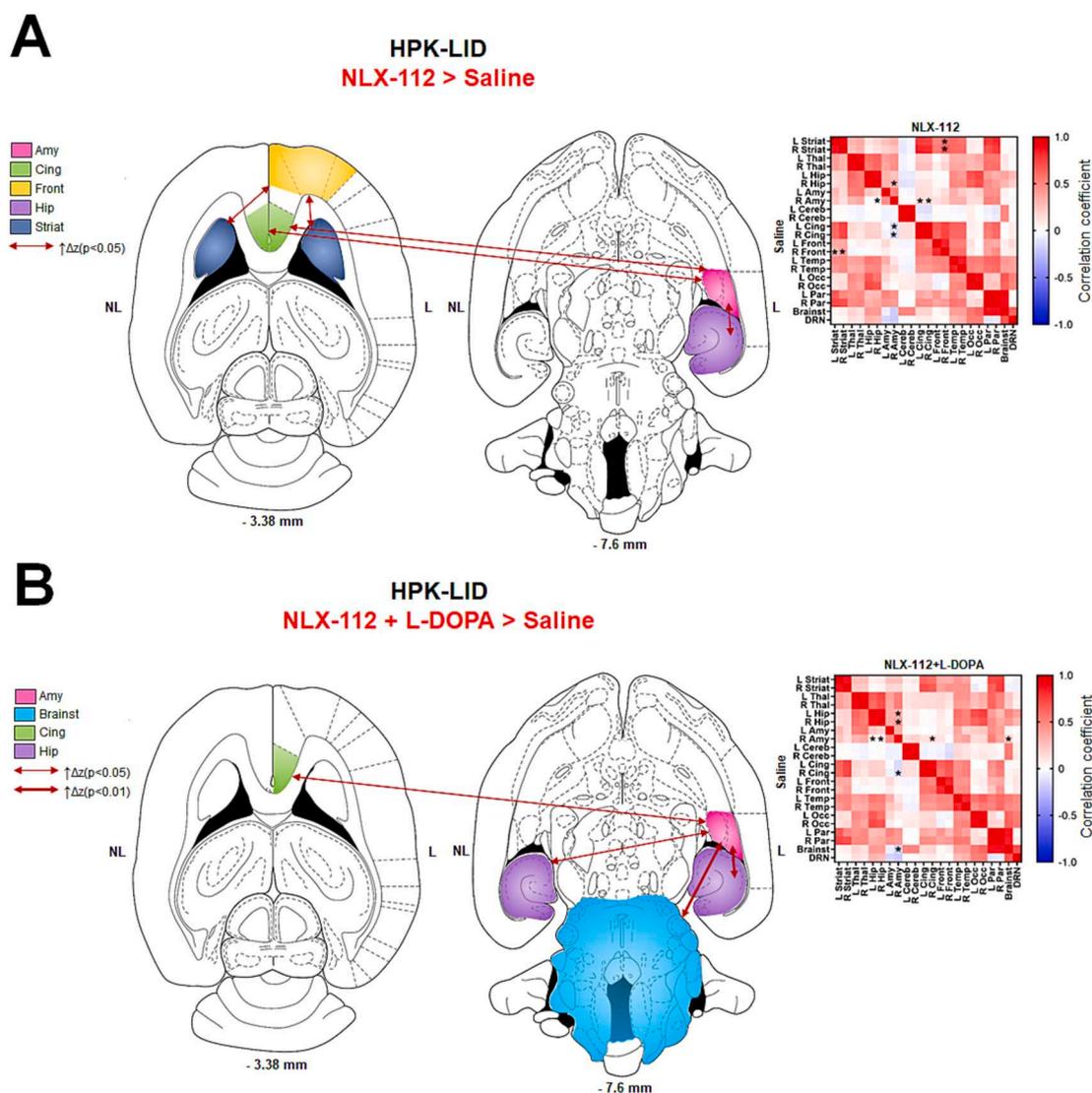
### 4.3. Functional connectivity in HPK-LID rats

The functional connectivity experiments provide further evidence of the alteration of basal ganglia circuitry in PD (Perlberg et al., 2018) and in the development of LID (Wichmann and Delong, 2006) and are consistent with functional connectivity studies carried out in humans. In particular, aberrant cortico-striatal changes in connectivity are found between cortical areas and the putamen (Herz et al., 2016; Tessitore et al., 2019). In addition, a correlation is observed between the connectivity changes in the prefrontal cortex and the occurrence of AIMs (Cerasa et al., 2016, 2013). A major involvement of the cerebellum is also found in human with an increase in connectivity between it and other regions (Mueller et al., 2019; Tessitore et al., 2019).

Interestingly, a marked decrease of connectivity between other cerebral structures and the left occipital cortex was found in HPK-non-LID rats with acute L-DOPA administration. This disconnection was not found in dyskinetic rats and may be correlated with the known occipital hypoperfusion in treated parkinsonian patients (Abe et al., 2003). Another study reported an alteration of fMRI resting-state measurements in the occipital cortex which was correlated with decreased DA-uptake by the DA transporter in the caudate, showing the link between this region and the striatal dopaminergic system (Oh et al., 2020).



**Fig. 5.** Effects of administration of NLX-112 at 0.16 mg/kg on glucose metabolism using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET scans in HPK-LID rats. A - Voxel-to-voxel statistical comparisons of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio in HPK-LID rats between L-DOPA alone and saline injections in HPK-LID rats (on the left;  $n = 8$ ); NLX-112 alone at an anti-dyskinetic dose (0.16 mg/kg) and saline injections (on the right;  $n = 8$ ); co-administration NLX-112 + L-DOPA and saline (below;  $n = 8$ ). T scores are represented in color scales (significant increases from red to light yellow, significant decreases from dark to light blue;  $p < 0.01$ ). HPK: hemi-parkinsonian, LID: L-DOPA-induced dyskinesia, NL = non-lesioned side, L = lesioned side. Coronal sections are from +4 to -13 mm with respect to Bregma. Note that L-DOPA alone data are the same as those already presented in Fig. 3. B - [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio in several ROIs after L-DOPA, saline injection, NLX-112 alone or co-administration of NLX-112 + L-DOPA in HPK-LID rats ( $n = 8$ ). Bars are the mean  $\pm$  SEM; \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , Tukey's multiple comparisons test, following two-way ANOVAs. L = left (non-lesioned side), R = right (lesioned side).



**Fig. 6.** Effects of administration of NLX-112 at 0.16 mg/kg on functional connectivity using fMRI in HPK-LID rats. A - Functional connectivity analysis between NLX-112 alone and saline *i.p.* catheter infusions in HPK-LID rats ( $n = 8$ ) and B - between co-administration of L-DOPA + NLX-112 injections and saline in HPK-LID rats ( $n = 8$ ). Schematic representations (on the left) of the significant changes in functional connectivity ( $p < 0.001$ ) as measured by comparing the correlation coefficient after Fisher transformation of  $r$  values into  $z$  values. The dashed arrows represent the significant decreases of functional connectivity between two regions, as compared to the saline. The solid arrows represent the significant increases of functional connectivity between two regions, as compared to the saline. The correlation matrices (on the right) are expressed as mean values of Pearson correlation coefficient. Positive values of correlation coefficient are shown in red and negative values of correlation coefficient are shown in blue. For statistical comparisons, correlation coefficients were transformed into Z-scores using Fisher transformation before two-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ ).

#### 4.4. NLX-112 as a promising anti-dyskinetic drug for LID in Parkinson's disease?

Beyond the imaging phenotyping of the HPK-LID model, the second objective of this study was to investigate the central effects of NLX-112, a selective 5-HT<sub>1A</sub>R biased agonist. Administration of NLX-112 completely prevented L-DOPA-induced AIMs in HPK-LID rats, confirming the antidyskinetic activity of the molecule (Depoortere et al., 2020; Fisher et al., 2020; Iderberg et al., 2015; McCreary et al., 2016). The behavioral effects of NLX-112 were accompanied by a partial reversal of the metabolic changes induced by L-DOPA: thus, NLX-112 restored cortical metabolism and completely reversed the hypermetabolism caused by L-DOPA in the raphe nuclei, reducing it in the mesencephalic motor region, brainstem, and cerebellum. The metabolic profile observed upon combined NLX-112 and L-DOPA administration did not, however, result in a complete return to a basal state and the remaining changes may be due to the intrinsic 5-HT<sub>1A</sub> agonist activity of NLX-112,

as characterized previously in non-lesioned rats (Vidal et al., 2020).

Furthermore, administration of NLX-112 corrected the functional connectivity profile in HPK-LID rats treated with L-DOPA. Taking these observations together with previous behavioral data in 6-OHDA-lesioned rats (Iderberg et al., 2015), it would appear that the main mechanism for the antidyskinetic effects of NLX-112 is a preferential stimulation of somatodendritic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the raphe nuclei. This activation decreases the activity of the ascending serotonergic system and inhibits the excessive release of DA by 5-HT terminals (Iderberg et al., 2015; Lladó-Pelfort et al., 2012; Muñoz et al., 2008; Ohno et al., 2013).

## 5. Conclusion

This study defined for the first time the brain activation and inhibition patterns in functional [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging and the functional connectivity profiles of HPK rats presenting dyskinesia after chronic

administration of L-DOPA. These data enrich the limited knowledge available concerning the functional imaging of LID. Moreover, the present observations further reinforce the involvement of the serotonin system in LID (Huot et al., 2017) and support targeting 5-HT<sub>1A</sub>R as a therapeutic strategy for LID treatment (Huot, 2018; Muñoz et al., 2008; Ohno et al., 2013). Finally, these preclinical results obtained by translational imaging approaches are directly transferable to human studies and inform ongoing clinical development of NLX-112 in Parkinson's disease patients suffering from LID.

## 6. Authors' Roles

Sarah Chaib carried out the experiments with PET imaging, performed data analysis, participated in the study design, and wrote the manuscript.

Benjamin Vidal carried out the experiments with fMRI imaging and autoradiography, performed data analysis, participated in the study design and reviewed the manuscript.

Caroline Bouillot carried out the experiments with PET imaging.

Ronan Depoortere participated in the behavioral analysis of the study and reviewed the manuscript.

Adrian Newman-Tancredi provided NLX-112 and reviewed the manuscript.

Luc Zimmer initiated the study, participated in its design and reviewed the manuscript.

Elise Levigoureux coordinated the study, carried out the experiments, participated in its design and reviewed the manuscript.

All authors have read and approved the final manuscript.

## Funding sources for study

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Financial disclosures

Dr. Adrian Newman-Tancredi and Dr Ronan Depoortere are employees and stockholders of Neurolix. The other authors report no conflict of interest and have nothing to disclose.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data availability

Data will be made available on request.

## Acknowledgments

We thank Marco Valdebenito for his zootechnical assistance.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103497>.

## References

Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., Iwai, K., Ito, K., Yanagisawa, N., Sobue, G., 2003. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 419–422. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.419>.

Bartoszyk, G.D., van Amsterdam, C., Greiner, H.E., Rautenberg, W., Russ, H., Seyfried, C. A., 2004. Sarizotan, a serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist and dopamine receptor ligand. 1. Neurochemical profile. *J. Neural Transm.* 111 (2), 113–126.

Bastide, M.F., Meissner, W.G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P.-O., Feyder, M., Francardo, V., Alcacer, C., Ding, Y., Brambilla, R., Fisone, G., Jon Stoessl, A., Bourdenx, M., Engeln, M., Navailles, S., De Deurwaerdere, P., Ko, W.K.D., Simola, N., Morelli, M., Groc, L., Rodriguez, M.-C., Gurevich, E.V., Quik, M., Morari, M., Mellone, M., Gardoni, F., Tronci, E., Guehl, D., Tison, F., Crossman, A.R., Kang, U.J., Steece-Collier, K., Fox, S., Carta, M., Angela Cenci, M., Bézard, E., 2015. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 132, 96–168. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.07.002>.

Bezard, E., Brotchie, J.M., Gross, C.E., 2001. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 577–588. <https://doi.org/10.1038/35086062>.

Bezard, E., Tronci, E., Pioli, E.Y., Li, Q., Porras, G., Björklund, A., Carta, M., 2013. Study of the antidyskinetic effect of eltopazine in animal models of levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 1088–1096. <https://doi.org/10.1002/mds.25366>.

Bishop, C., Krolewski, D.M., Eskow, K.L., Barnum, C.J., Dupre, K.B., Deak, T., Walker, P. D., 2009. Contribution of the striatum to the effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulation in L-DOPA-treated hemiparkinsonian rats. *J. Neurosci. Res.* 87, 1645–1658. <https://doi.org/10.1002/jnr.21978>.

Carta, M., Bezard, E., 2011. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience* 198, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.070>.

Carta, M., Carlsson, T., Kirik, D., Björklund, A., 2007. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain J. Neurol.* 130, 1819–1833. <https://doi.org/10.1093/brain/awm082>.

Cenci, M.A., 2014. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front. Neurol.* 5, 242. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00242>.

Cenci, M.A., Crossman, A.R., 2018. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 33, 889–899. <https://doi.org/10.1002/mds.27337>.

Cenci, M.A., Lundblad, M., 2007. Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Curr. Protoc. Neurosci. Chapter 9, Unit 9.25*. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0925s41>.

Cerasa, A., Morelli, M., Augimeri, A., Salsona, M., Novellino, F., Gioia, M.C., Arabia, G., Quattrone, A., 2013. Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias: new evidence from cortical thickness measurement. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 123–125. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2012.06.003>.

Cerasa, A., Novellino, F., Quattrone, A., 2016. Connectivity Changes in Parkinson's Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 16, 91. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0687-9>.

Colpaert, F.C., Tarayre, J.P., Koek, W., Pauwels, P.J., Bardin, L., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z., Cosi, C., Carilla-Durand, E., Assié, M.B., Vacher, B., 2002. Large-amplitude 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation: a new mechanism of profound, central analgesia. *Neuropharmacology* 43, 945–958. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00119-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00119-3).

de la Fuente-Fernández, R., Sossi, V., Huang, Z., Furtado, S., Lu, J.-Q., Calne, D.B., Ruth, T.J., Stoessl, A.J., 2004. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain J. Neurol.* 127, 2747–2754. <https://doi.org/10.1093/brain/awh290>.

de Lau, L.M.L., Breteler, M.M.B., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 5, 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9).

Depoortere, R., Johnston, T.H., Fox, S.H., Brotchie, J.M., Newman-Tancredi, A., 2020. The selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112, exerts anti-dyskinetic effects in MPTP-treated macaques. *Parkinsonism Relat. Disord.* 78, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2020.08.009>.

Eidelberg, D., Moeller, J.R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ishikawa, T., Chaly, T., Robeson, W., Margoulef, D., Przedborski, S., Fahn, S., 1994. The metabolic topography of parkinsonism. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 14 (5), 783–801.

Eskow, K.L., Gupta, V., Alam, S., Park, J.Y., Bishop, C., 2007. The partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist buspirone reduces the expression and development of l-DOPA-induced dyskinesia in rats and improves l-DOPA efficacy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 87, 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.05.002>.

Farajdokht, F., Sadigh-Eteghad, S., Majidi, A., Pashazadeh, F., Vatandoust, S.M., Ziaee, M., Safari, F., Karimi, P., Mahmoudi, J., 2020. Serotonergic system modulation holds promise for L-DOPA-induced dyskinesias in hemiparkinsonian rats: A systematic review. *EXCLI J.* 19, 268–295. <https://doi.org/10.17179/excli2020-1024>.

Fisher, R., Hikima, A., Morris, R., Jackson, M.J., Rose, S., Varney, M.A., Depoortere, R., Newman-Tancredi, A., 2020. The selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112, exerts anti-dyskinetic and anti-parkinsonian-like effects in MPTP-treated marmosets. *Neuropharmacology* 167, 107997. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107997>.

Gerlach, M., Bartoszyk, G.D., Riederer, P., Dean, O., van den Buuse, M., 2011. Role of dopamine D3 and serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors in L-DOPA-induced dyskinesias and effects of sarizotan in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 118, 1733–1742. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0571-8>.

Grandas, F., Galiano, M.L., Taberner, C., 1999. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 246, 1127–1133. <https://doi.org/10.1007/s004150050530>.

- Grégoire, L., Samadi, P., Graham, J., Bédard, P.J., Bartoszyk, G.D., Di Paolo, T., 2009. Low doses of sarizotan reduce dyskinesias and maintain antiparkinsonian efficacy of L-Dopa in parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.11.001>.
- Herz, D.M., Haagensen, B.N., Nielsen, S.H., Madsen, K.H., Løkkegaard, A., Siebner, H.R., 2016. Resting-state connectivity predicts levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31, 521–529. <https://doi.org/10.1002/mds.26540>.
- Hudson, J.L., van Horne, C.G., Strömberg, I., Brock, S., Clayton, J., Masserano, J., Hoffer, B.J., Gerhardt, G.A., 1993. Correlation of apomorphine- and amphetamine-induced turning with nigrostriatal dopamine content in unilateral 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res.* 626, 167–174. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90576-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90576-9).
- Huot, P., 2018. 5-HT1A agonists and dyskinesia in Parkinson's disease: a pharmacological perspective. *Neurodegener. Dis. Manag.* 8, 207–209. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0017>.
- Huot, P., Sgambato-Faure, V., Fox, S.H., McCreary, A.C., 2017. Serotonergic Approaches in Parkinson's Disease: Translational Perspectives, an Update. *ACS Chem. Neurosci.* 8, 973–986. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00440>.
- Iderberg, H., McCreary, A.C., Varney, M.A., Kleven, M.S., Koek, W., Bardin, L., Depoortère, R., Cenci, M.A., Newman-Tancredi, A., 2015. NLX-112, a novel 5-HT1A receptor agonist for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia: Behavioral and neurochemical profile in rat. *Exp. Neurol.* 271, 335–350. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.021>.
- Kuzhikandathil, E.V., Bartoszyk, G.D., 2006. The novel antidyskinetic drug sarizotan elicits different functional responses at human D2-like dopamine receptors. *Neuropharmacology* 51, 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.05.030>.
- Lancelot, S., Roche, R., Slimen, A., Bouillot, C., Levigoureux, E., Langlois, J.-B., Zimmer, L., Costes, N., Baron, J.-C., 2014. A multi-atlas based method for automated anatomical rat brain MRI segmentation and extraction of PET activity. *PLoS One* 9 (10), e109113.
- Lees, A.J., Shaw, K.M., Stern, G.M., 1977. "Off period" dystonia and "on period" choreoathetosis in levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1034. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92939-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92939-7).
- Lees, A.J., Hardy, J., Revesz, T., 2009. Parkinson's disease. *Lancet Lond. Engl.* 373 (9680), 2055–2066.
- Levigoureux, E., Vidal, B., Fieux, S., Bouillot, C., Emery, S., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L., 2019. Serotonin 5-HT 1A Receptor Biased Agonists Induce Different Cerebral Metabolic Responses: A [18 F]-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography Study in Conscious and Anesthetized Rats. *ACS Chem. Neurosci.* 10, 3108–3119. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00584>.
- Lladó-Pelfort, L., Assié, M.-B., Newman-Tancredi, A., Artigas, F., Celada, P., 2012. In vivo electrophysiological and neurochemical effects of the selective 5-HT1A receptor agonist, F13640, at pre- and postsynaptic 5-HT1A receptors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 221, 261–272. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2569-9>.
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P.G., Dhawan, V., Eidelberg, D., 2007. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 597–605. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600358>.
- Marcellino, D., Kehr, J., Agnati, L.F., Fuxe, K., 2012. Increased affinity of dopamine for D (2) -like versus D(1) -like receptors. Relevance for volume transmission in interpreting PET findings. *Synap. N. Y. N* 66, 196–203. <https://doi.org/10.1002/syn.21501>.
- Marsden, C.D., Parkes, J.D., 1977. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet Lond. Engl.* 1, 345–349. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91146-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91146-1).
- McCreary, A.C., Varney, M.A., Newman-Tancredi, A., 2016. The novel 5-HT1A receptor agonist, NLX-112 reduces L-DOPA-induced abnormal involuntary movements in rat: A chronic administration study with microdialysis measurements. *Neuropharmacology* 105, 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.013>.
- Mueller, K., Jech, R., Ballarini, T., Holiga, Š., Růžicka, F., Piecha, F.A., Möller, H.E., Vymazal, J., Růžicka, E., Schroeter, M.L., 2019. Modulatory Effects of Levodopa on Cerebellar Connectivity in Parkinson's Disease. *Cerebellum Lond. Engl.* 18, 212–224. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0981-y>.
- Muñoz, A., Li, Q., Gardoni, F., Marcellino, E., Qin, C., Carlsson, T., Kirik, D., Di Luca, M., Björklund, A., Bezard, E., Carta, M., 2008. Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain J. Neurol.* 131, 3380–3394. <https://doi.org/10.1093/brain/awn235>.
- Muñoz, A., Carlsson, T., Tronci, E., Kirik, D., Björklund, A., Carta, M., 2009. Serotonin neuron-dependent and -independent reduction of dyskinesia by 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists in the rat Parkinson model. *Exp. Neurol.* 219, 298–307. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.033>.
- Mure, H., Hirano, S., Tang, C.C., Isaias, I.U., Antonini, A., Ma, Y., Dhawan, V., Eidelberg, D., 2011. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* 54, 1244–1253. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.028>.
- Newman-Tancredi, A., Martel, J.-C., Cosi, C., Heusler, P., Lestienne, F., Varney, M.A., Cussac, D., 2017. Distinctive in vitro signal transduction profile of NLX-112, a potent and efficacious serotonin 5-HT1A receptor agonist. *J. Pharm. Pharmacol.* 69, 1178–1190. <https://doi.org/10.1111/jphp.12762>.
- Newman-Tancredi, A., Depoortère, R.Y., Kleven, M.S., Kołaczowski, M., Zimmer, L., 2021. Translating biased agonists from molecules to medications: Serotonin 5-HT1A receptor functional selectivity for CNS disorders. *Pharmacol. Ther.* 229, 107937.
- Oh, S.W., Shin, N.-Y., Yoon, U., Sin, I., Lee, S.-K., 2020. Shared functional neural substrates in Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism: association with dopaminergic depletion. *Sci. Rep.* 10, 11617. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68514-0>.
- Ohno, Y., Shimizu, S., Tokudome, K., 2013. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol. Pharm. Bull.* 36, 1396–1400. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00310>.
- Pagano, G., Politis, M., 2018. Molecular Imaging of the Serotonergic System in Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 141, 173–210. <https://doi.org/10.1016/b.sirn.2018.08.002>.
- Paxinos, G., Watson, C., 2014. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 7th ed.
- Perlberg, V., Lambert, J., Butler, B., Felfli, M., Valabrègue, R., Privat, A.-L., Lehericy, S., Petiet, A., Ariga, H., 2018. Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLoS One* 13 (9), e0202597.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E., 2017. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- Politis, M., Wu, K., Loane, C., Brooks, D.J., Kiferle, L., Turkheimer, F.E., Bain, P., Molloy, S., Piccini, P., 2014. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Invest.* 124, 1340–1349. <https://doi.org/10.1172/JCI171640>.
- Rylander, D., Parent, M., O'Sullivan, S.S., Dovero, S., Lees, A.J., Bezard, E., Descarries, L., Cenci, M.A., 2010. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann. Neurol.* 68, 619–628. <https://doi.org/10.1002/ana.22097>.
- Schwartz, R.K., Huston, J.P., 1996. The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog. Neurobiol.* 50, 275–331. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(96\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(96)00040-8).
- Tessitore, A., Cirillo, M., De Micco, R., 2019. Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* 9, 637–652. <https://doi.org/10.3233/JPD-191592>.
- Vidal, B., Fieux, S., Redouté, J., Villien, M., Bonnefoi, F., Le Bars, D., Newman-Tancredi, A., Costes, N., Zimmer, L., 2018. In vivo biased agonism at 5-HT1A receptors: characterisation by simultaneous PET/MR imaging. *Neuropharmacology* 43, 2310–2319. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0145-2>.
- Vidal, B., Bolbos, R., Redouté, J., Langlois, J.-B., Costes, N., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L., 2020. Pharmacological MRI to investigate the functional selectivity of 5-HT1A receptor biased agonists. *Neuropharmacology* 172, 107867. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107867>.
- Vidal, B., Levigoureux, E., Chaïb, S., Bouillot, C., Billard, T., Newman-Tancredi, A., Zimmer, L., 2021. Different Alterations of Agonist and Antagonist Binding to 5-HT1A Receptor in a Rat Model of Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesia: A microPET Study. *J. Park. Dis.* 11 (3), 1257–1269.
- Wehrli, H.F., Hossain, M., Lankes, K., Liu, C.-C., Bezrukov, I., Martirosian, P., Schick, F., Reischl, G., Pichler, B.J., 2013. Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nat. Med.* 19, 1184–1189. <https://doi.org/10.1038/nm.3290>.
- Wichmann, T., Delong, M.R., 2006. Pathophysiology of Parkinson's Disease: The MPTP Primate Model of the Human Disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 991, 199–213. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07477.x>.

## Discussion :

L'objectif de ce travail était d'explorer *in vivo*, à l'aide d'un modèle de rongeur de MP et de DIL, les régions et les circuits neuronaux impliqués dans la physiopathologie des DIL et d'étudier l'action antidyskinétique du NLX-112 comme potentiel futur médicament, par l'utilisation de la micro-TEP au [<sup>18</sup>F]FDG et de l'IRMf. Cette étude a permis également de compléter des premières données acquises chez l'animal sain (216).

Les expériences ont été menées sur un total de 63 rats hémi-parkinsoniens dont 34 ont été sélectionnés grâce à un test positif à l'apomorphine signifiant l'existence d'une lésion dopaminergique supérieure à 90%. Cela représente un taux de réussite de réalisation du modèle de 59%, ce qui correspond aux données de la littérature (plus de 50% attendu (197)).

Par ailleurs, le modèle de dyskinésie obtenu présente une bonne validité apparente : le comportement et la modification du profil métabolique et fonctionnel lors de l'administration de L-DOPA est semblable aux dyskinésies de type « pic de dose ». Il est à noter que les dyskinésies axiales, de membres et orofaciales, présentes chez le rat DIL, ne sont pas induites de manière significative avec les autres traitements antiparkinsoniens comme les agonistes dopaminergiques D<sub>2</sub>. Ces mouvements caractéristiques exercés par notre modèle semblent donc être des complications motrices du traitement par L-DOPA, contrairement aux mouvements rotationnels locomoteurs (201).

Le modèle présente également une excellente validité prédictive (absence d'AIMs lors de la co-administration NLX-112/L-DOPA). Cependant, il est à noter que les patterns métaboliques obtenus avec le [<sup>18</sup>F]FDG peuvent laisser penser à une interaction entre la L-DOPA et le NLX-112 (l'administration de ce dernier « efface » le profil obtenu avec la L-DOPA) alors que l'objectif du traitement antidyskinétique est de limiter les effets indésirables de la L-DOPA tout en conservant son activité antiparkinsonienne. En effet, le risque d'interaction entre l'agoniste 5-HT<sub>1A</sub> et la L-DOPA n'est pas négligeable car la DA potentiellement issue des neurones sérotoninergiques jouerait aussi un rôle dans le bénéfice d'action de la L-DOPA (126,668). Cependant, il est possible de savoir si la molécule antidyskinétique interfère avec l'activité antiparkinsonienne de la L-DOPA par des tests comportementaux spécifiques comme le Rotarod test (192). Ainsi, ce test a été réalisé dans l'étude de Iderberg *et al.* (186) et a montré une légère baisse d'efficacité du traitement par L-DOPA. Des données supplémentaires seraient nécessaires pour approfondir ce point.

Ce modèle présente néanmoins des limites concernant sa validité constructive. En effet, le mécanisme d'apparition des DIL n'est pas tout à fait comparable à celui observé

chez l'Homme du fait de leur survenue très rapide chez l'animal. Ceci pourrait expliquer la présence d'AIMs à la fois chez les rats DIL mais également chez les rats HPK. De plus, le mouvement rotationnel controlatéral est commun aux rats HPK et aux rats DIL.

À notre connaissance, cette étude a mis en évidence, pour la première fois, le profil métabolique d'un modèle de rat présentant des DIL en microTEP au [<sup>18</sup>F]FDG en cohérence avec les données acquises chez l'Homme. Un hypermétabolisme glucidique est notamment retrouvé au niveau des zones impliquées dans la motricité : cervelet, tronc cérébral et région locomotrice mésencéphalique, tandis qu'un hypométabolisme est présent dans le striatum, l'hippocampe et certaines régions corticales. D'après les connaissances physiopathologiques des DIL, la diminution du métabolisme observé au niveau striatal pourrait être due à l'effet de la dopamine sur l'activation des récepteurs D<sub>2</sub> inhibiteurs puisqu'elle possède une plus grande affinité envers ceux-ci comparée aux récepteurs D<sub>1</sub> activateurs (669). De plus, les patterns obtenus après administration de L-DOPA soulignent l'implication du système sérotoninergique dans les DIL, comme le démontre l'hypermétabolisme glucidique présent dans le raphé. Ceci est en cohérence avec la théorie selon laquelle les neurones sérotoninergiques prendraient part à la conversion de la L-DOPA en dopamine, jouant ainsi le rôle de "faux neurotransmetteur" (126,143) et avec l'hypothèse émise lors d'une de nos précédentes études concernant la présence d'une perturbation de l'état de couplage du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans les DIL (225).

Ces expériences ont montré que l'administration de l'agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>, NLX-112, atténue le profil métabolique obtenu en microTEP au [<sup>18</sup>F]FDG en présence de L-DOPA en cohérence avec une diminution significative des AIMs chez le rat dyskinétique. L'analyse par régions d'intérêt a révélé que son action antidyskinétique semblerait être médiée par une activation préférentielle des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du raphé, comme exposé dans l'étude de Iderberg *et al.* (186). Cette dernière émet également l'hypothèse d'une activation corticale des hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, retrouvée également dans notre travail. Celle-ci pourrait avoir une action sur les déficits de l'humeur chez les patients atteints de MP et de DIL.

Par ailleurs, l'étude de la connectivité fonctionnelle a complété ce travail, en montrant une altération des circuits neuronaux chez les rats DIL, en particulier au niveau cortico-striatal. L'administration du NLX-112 a corrigé le profil de connectivité en mettant en exergue son effet sur les régions riches en récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> comme l'hippocampe.

Au final, ce projet translationnel innovant a contribué à l'exploration du rôle encore mal connu du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans les DIL et à l'identification de voies de signalisation et

des circuits neuronaux impliqués dans le mécanisme d'action original de la molécule NLX-112, agoniste biaisé de ces mêmes récepteurs.

Ces résultats précliniques encourageants permettront de compléter les données de l'essai clinique de phase 2 comportant 24 sujets MP atteints de DIL. De plus, il serait très intéressant d'enrichir les données obtenues en réalisant une étude de ces modèles d'imagerie ultrasonore fonctionnelle (fUS) qui est une nouvelle technique d'imagerie présentant une sensibilité et une résolution spatiale et temporelle inégalées.

## Partie 2 : Étudier et comprendre l'implication des récepteurs fonctionnels 5-HT<sub>1A</sub> en psychiatrie à travers la dépression résistante aux traitements (DRT)

2) **Article 2** : Étude du profil métabolique de la kétamine à dose subanesthésique chez le rat sain en imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG

Titre de l'article : Single subanesthetic dose of ketamine produces delayed impact on brain [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging and metabolic connectivity in rats.

**Sarah Chaïb**, Caroline Bouillot, Sandrine Bouvard, Benjamin Vidal, Luc Zimmer, Elise Levigoureux

Publication dans *Frontiers in Neuroscience*, juillet 2023, 13;17:1213941.

doi: 10.3389/fnins.2023.1213941.

### **Problématique :**

Le mécanisme d'action de la kétamine comme antidépresseur est encore mal connu. De plus, administrée à dose subanesthésique, cette molécule a la capacité d'avoir une action thérapeutique rapide et durable même après élimination par l'organisme. Nous avons donc cherché à visualiser et définir les patterns métaboliques des effets immédiats et retardés de la kétamine à faible dose, en utilisant la TEP [<sup>18</sup>F]FDG par une approche longitudinale inédite. Cette étude avait pour but de mieux comprendre le mécanisme d'action de ce traitement et d'aider au développement de nouvelles molécules dans la DRT.

## Résumé de l'étude :

**Introduction :** La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, est connue pour produire un effet puissant, rapide et durable sur les symptômes dépressifs, y compris chez les patients résistants aux traitements conventionnels. Cependant, cette molécule présente une myriade d'effets secondaires et son mécanisme d'action reste encore flou. Il est donc nécessaire de disposer d'outils puissants comme l'imagerie qui offrent des perspectives prometteuses pour observer et comprendre ses propriétés thérapeutiques antidépressives.

**Matériel et méthodes :** Dans le cadre d'une étude longitudinale, nous avons comparé les profils métaboliques cérébraux en TEP au [<sup>18</sup>F]FDG de dix rats mâles Sprague-Dawley après injection aiguë de kétamine à dose subanesthésique (10 mg/kg, i.p.) avec les patterns acquis 5 jours plus tard chez ces mêmes animaux afin de visualiser les effets à plus long terme de la molécule. Les modifications de captation du [<sup>18</sup>F]FDG suite à l'administration de kétamine ont été étudiées avec une analyse basée sur les voxels (VBA) avec le logiciel SPM12 ainsi qu'avec une analyse par région d'intérêt (ROI). Une analyse de connectivité métabolique a également été réalisée pour estimer les effets immédiats et retardés de la kétamine sur la covariance métabolique interindividuelle entre les ROIs.

**Résultats :** Aucune différence significative n'a été observée au niveau du métabolisme cérébral glucidique de façon immédiate après l'injection aiguë de kétamine. Cependant, une diminution significative de la captation du glucose est apparue cinq jours plus tard, reflétant un effet soutenu et retardé de la kétamine dans le cortex frontal et le cortex cingulaire. Une augmentation a également été mesurée dans le raphé, le noyau caudé et le cervelet. De plus, les analyses de connectivité métabolique ont révélé une diminution significative de connectivité entre l'hippocampe et le thalamus 5 jours après le traitement.

**Discussion/conclusion :** Cette étude a montré que les différences de profils métaboliques sont apparues tardivement, cinq jours après l'administration de kétamine, en particulier dans les régions corticales impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Cette méthodologie innovante, employée ici comme biomarqueur, pourra aider à caractériser les effets de futures molécules développées pour le traitement de la dépression résistante.

## **Contribution personnelle :**

### **Au cours de ce travail :**

- J'ai contribué au design de l'étude
- J'ai réalisé le suivi des animaux et les injections des différents traitements
- J'ai participé à l'acquisition des images en micro TEP/CT
- J'ai analysé les résultats à l'aide des différents logiciels puis les ai interprétés
- J'ai rédigé l'article



## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Sridhar Kannurpatti,  
The State University of New Jersey,  
United States

## REVIEWED BY

Nicolas Tournier,  
Commissariat à l'Energie Atomique et aux  
Energies Alternatives (CEA), France  
Kenji Hashimoto,  
Chiba University, Japan

## \*CORRESPONDENCE

Luc Zimmer  
✉ luc.zimmer@univ-lyon1.fr

RECEIVED 28 April 2023

ACCEPTED 23 June 2023

PUBLISHED 13 July 2023

## CITATION

Chaib S, Bouillot C, Bouvard S, Vidal B,  
Zimmer L and Levigoureux E (2023) Single  
subanesthetic dose of ketamine produces  
delayed impact on brain [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging  
and metabolic connectivity in rats.  
*Front. Neurosci.* 17:1213941.  
doi: 10.3389/fnins.2023.1213941

## COPYRIGHT

© 2023 Chaib, Bouillot, Bouvard, Vidal, Zimmer  
and Levigoureux. This is an open-access article  
distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in this  
journal is cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does not  
comply with these terms.

# Single subanesthetic dose of ketamine produces delayed impact on brain [<sup>18</sup>F]FDG PET imaging and metabolic connectivity in rats

Sarah Chaib<sup>1,2</sup>, Caroline Bouillot<sup>3</sup>, Sandrine Bouvard<sup>1</sup>,  
Benjamin Vidal<sup>1</sup>, Luc Zimmer<sup>1,2,3\*</sup> and Elise Levigoureux<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, INSERM, Lyon, France, <sup>2</sup>Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>3</sup>CERMEP-Imaging Platform, Bron, France

**Introduction:** Ketamine, a glutamate NMDA receptor antagonist, is suggested to act very rapidly and durably on the depressive symptoms including treatment-resistant patients but its mechanisms of action remain unclear. There is a requirement for non-invasive biomarkers, such as imaging techniques, which hold promise in monitoring and elucidating its therapeutic impact.

**Methods:** We explored the glucose metabolism with [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography (PET) in ten male rats in a longitudinal study designed to compare imaging patterns immediately after acute subanaesthetic ketamine injection (i.p. 10mg/kg) with its sustained effects, 5 days later. Changes in [<sup>18</sup>F]FDG uptake following ketamine administration were estimated using a voxel-based analysis with SPM12 software, and a region of interest (ROI) analysis. A metabolic connectivity analysis was also conducted to estimate the immediate and delayed effects of ketamine on the inter-individual metabolic covariance between the ROIs.

**Results:** No significant difference was observed in brain glucose metabolism immediately following acute subanaesthetic ketamine injection. However, a significant decrease of glucose uptake appeared 5 days later, reflecting a sustained and delayed effect of ketamine in the frontal and the cingulate cortex. An increase in the raphe, caudate and cerebellum was also measured. Moreover, metabolic connectivity analyses revealed a significant decrease between the hippocampus and the thalamus at day 5 compared to the baseline.

**Discussion:** This study showed that the differences in metabolic profiles appeared belatedly, 5 days after ketamine administration, particularly in the cortical regions. Finally, this methodology will help to characterize the effects of future molecules for the treatment of treatment resistant depression.

## KEYWORDS

ketamine, FDG, PET, metabolic connectivity, neuroimaging

## Introduction

Ketamine is a dissociative anesthetic agent that has been widely used in medicine since the 1960s. Recently, this glutamate receptor antagonist has been the subject of numerous studies for the treatment of drug resistant unipolar depression at subanesthetic doses (Krystal et al., 2019). By inhibiting N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR), ketamine is believed to produce rapid-acting and robust antidepressant effects (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006).

In 2019, a nasal form of the S(+) enantiomer of ketamine, also known as esketamine, was developed and approved as a medication by the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) in the USA for treatment-resistant depression (TRD) and MDD (Sanacora et al., 2017).

However, ketamine can cause a variety of side effects (such as psychiatric and cardiovascular disorders), and its status as a narcotic with abuse potential makes its use complex (Bonaventura et al., 2021). In order to assist in the development of new rapid-acting antidepressants (RAADs) (Duman, 2018), a better understanding of the mechanisms involved in the sustained action of subanesthetic doses of ketamine is needed (Witkin et al., 2019). While many studies focused on the molecular and cellular mechanisms of ketamine (Li et al., 2010; Autry et al., 2011; Niciu et al., 2014; Park et al., 2014), less studies have investigated its action at the scale of the entire brain. Moreover, specific translational biomarkers of ketamine effects are still needed both in animal models and humans.

In this regard, neuroimaging techniques are a valuable tool for investigating *in vivo* brain activity in both rodents and humans. An example of a commonly used technique for studying cerebral activity at macroscale is observing and quantifying glucose metabolism in the brain using [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET (positron emission tomography). [<sup>18</sup>F]FDG is a radiolabeled glucose derivative, whose brain uptake is highly correlated to brain function, that has been largely used for the explorations of psychoactive drugs and their mechanism of action (Schöll et al., 2014; Levigoureux et al., 2019) and notably ketamine (Vollenweider et al., 1997; Långsjö et al., 2004; Radford et al., 2018; Chen et al., 2022). These clinical and preclinical studies find metabolic modifications in similar regions, in particular the anterior cingulate cortex (ACC), the thalamus, and the frontal cortex, supporting the translational aspect of this method. Other PET studies using specific radiotracers have been carried out on various neurotransmitter systems involved in the ketamine mechanism (Salmi et al., 2005). For instance, a clinical study using [<sup>11</sup>C]ABP688 showed a decrease of mGluR5 receptor availability after ketamine administration (Esterlis et al., 2018) and a preclinical PET study using [<sup>18</sup>F]FDOPA revealed an increase in dopamine synthesis (Half et al., 2022).

Other complementary imaging techniques can be also used as biomarkers of the effects of ketamine. Indeed, several functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies described regional effects of subanesthetic doses of ketamine in frontoparietal regions, ACC or hippocampus [reviewed in Ionescu et al. (2018)].

However, these studies have mainly focused on the immediate effects of ketamine. Therefore, we propose a novel design using metabolic imaging with [<sup>18</sup>F]FDG PET in rats to compare changes in glucose brain metabolism after acute subanaesthetic ketamine injection (10 mg/kg) with its sustained effects (5 days later). In addition to explore changes in radioactive patterns, we also investigated changes in metabolic connectivity, as a way to examine

the effects of ketamine on the interaction between different brain regions. This method has been shown to provide valuable additional insights into brain metabolism [reviewed in Yakushev et al. (2017)], similarly to the functional connectivity analysis in fMRI.

## Methods

### Experimental animals

A total of ten adult male Sprague–Dawley rats (Charles River laboratories, France) weighing 225–250 g were used in the present study. Animals were received in 3 different batches and the rats were housed between two and four per cage in standard temperature (22 ± 2°C) and humidity (50%) conditions with a 12 h/12 h light/dark cycle, light on at 8.00 am; food (Teklad 18% protein rodent diet, Envigo, USA) and tap water were provided *ad libitum*. All experiments were performed in accordance with the European guidelines for care of laboratory animals (directive 2010/63/EU) and approved by the University of Lyon review board. An initial acclimatization period of 5 days was observed before scans.

### PET imaging procedures and data analyses

#### PET/CT protocol and image acquisition

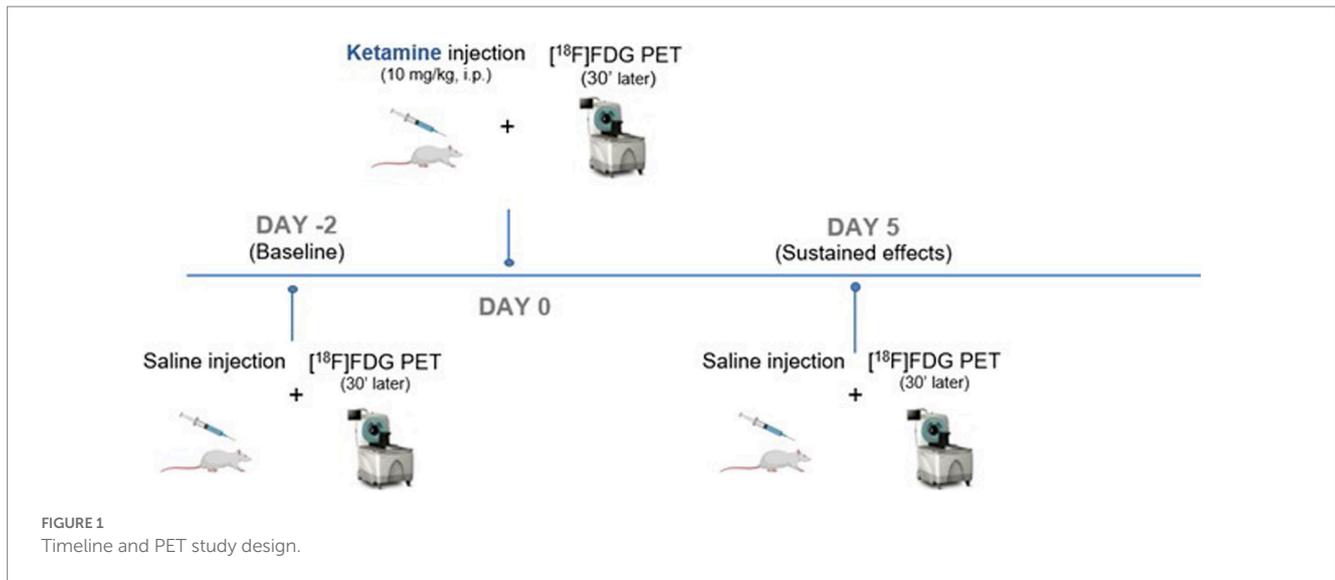
A longitudinal design was used with each animal that underwent 3 different PET scans with [<sup>18</sup>F]FDG (Figure 1): a first one representing the baseline (Day -2), a second 48 h later (Day 0) with a subanesthetic dose of ketamine and a final one, 5 days after ketamine (Day 5). Ketamine\*1,000 (100 mg/mL) was obtained from Virbac, France and dissolved in saline at a dose of 10 mg/kg, qsp 0.5 mL. Rats were fasted for 4 h before each scan. Fifteen minutes after *i.p.* injection of 0.5 mL of ketamine (at Day 0) or saline (at Day -2 and Day 5), the caudal vein was catheterized and [<sup>18</sup>F]FDG (38.94 ± 2.5 kBq/g) was injected under awake conditions. Thirty minutes later, rats were anesthetized with constant insufflation of isoflurane (4% for induction then 2% during acquisition, 1 L/min) and placed in the PET-CT imaging scanner (INVEON®, Siemens). PET scans were acquired in list mode during 30 min, completed by a computed tomography (CT) scan for the tissue attenuation correction. Static images of the 30 min acquisitions were reconstructed with attenuation and scatter corrections. The reconstructed volume was constituted of 159 slices of 128 × 128 voxels, in a bounding box of 49.7 × 49.7 × 126 mm<sup>3</sup> and with voxel size 0.388 × 0.388 × 0.796 mm<sup>3</sup> OSEM 3D.

#### PET data analyses

Data processing was carried out using INVEON Research Workplace (IRW®, Siemens) software, and the statistical parametric mapping software SPM12®. Images were analyzed in two steps, i.e., a voxel-based analysis and a regions of interest (ROIs) analysis.

#### Voxel-based analyses (VBA)

Individual PET images were realigned and spatially normalized based on our own previously built CT template, co-registered on an anatomical MRI template. Each PET volume was then spatially normalized and smoothed using an isotropic Gaussian filter [1 mm × 1 mm × 1 mm]. Local voxel activities were normalized to the



mean uptake of the whole brain taken as a unique ROI. In other words, the activity in each voxel was divided by the average value of the whole brain. A voxel-to-voxel statistical analysis was performed to compare the metabolic profiles, using a variance analysis in a generalized linear model, to compare mean uptakes between the different conditions. This statistical analysis resulted in activation (Contrast: Day 0 or Day 5 – baseline) and inhibition ([Baseline – Day 0 or Day 5]) maps. A significant threshold was set up at  $p < 0.001$  uncorrected, at the voxel level.

### Regions of interest (ROIs) analyses

Eight brain ROIs were selected from the Lancelot rat brain atlas on the corresponding MRI template (Lancelot et al., 2014), as being potentially involved in the mechanism of action of ketamine. Mean uptake ratios were extracted in the different ROIs, and a two-way mixed ANOVA for repeated measures (factors: time and ROI) with Tukey's post-hoc tests (corrected for multiple comparisons) were performed using GraphPad Prism 8.0 software to compare the [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratios between the different conditions.

To minimize the variability and account for potential confounding factors such as changes in peripheral glucose metabolism, the standardized uptake values in each scan were normalized to the mean radioactivity in the whole brain, in order to ensure a consistent comparison of regional effects. Because this approach may underestimate global changes in brain metabolism, we also reported the mean standard uptake values (SUVs).

### Metabolic connectivity analysis

For each day (Baseline, Day 0, Day 5), pairwise regional correlations across subjects were evaluated by the Pearson correlation coefficient. For statistical comparisons of correlation matrices between the different days, we used a permutation testing method as previously described (Choi et al., 2015) using Matlab (R2023a, Mathworks). Briefly, correlation coefficients were transformed into Fisher Z scores. For each comparison (Baseline vs. Day 0, Baseline vs. Day 5, Day 0 vs. Day 5), normalized to the whole brain PET images of the corresponding groups were randomly permuted to make pseudo-random groups reassigned 10,000 times and from each pseudo-group

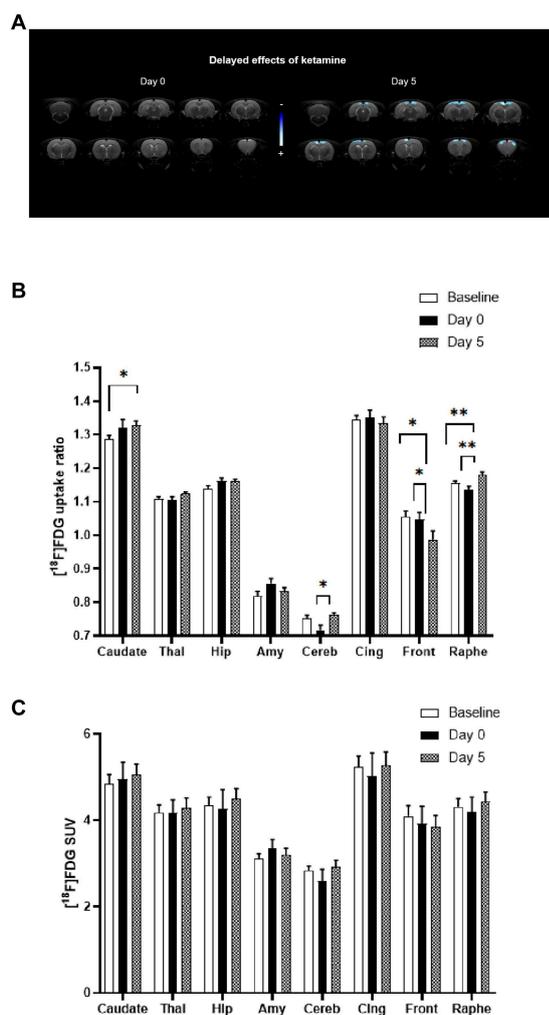
of rats, correlation matrices were calculated. The differences between the pseudorandom matrices were calculated for all 10,000 combinations. For each pair of regions, the value of  $p$  was determined by the comparison between the actual observed Z score difference (obtained with the original groups) and the distribution obtained from the permuted data. For multiple comparison correction, we applied false-discovery rate (FDR) at a threshold of  $\text{FDR} < 0.1$ .

## Results

In Figure 2A, the statistical comparison of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratios between rats receiving acute ketamine and saline injections is displayed on the left-side using a voxel-to-voxel approach. There was no significant difference observed between baseline and bolus injection of ketamine at subanesthetic dose (Day 0). Nevertheless, alterations in the metabolic pattern appeared with a delay of 5 days following ketamine administration (on the right side). Notably, significant clusters of hypometabolism (in blue) were identified bilaterally in cortical regions, particularly in the cingulate and frontal cortex.

Similarly, results from the ROIs analysis (Figure 2B) also showed that no significant difference was found between baseline and ketamine bolus injection (Day 0). The effects in terms of metabolic pattern of the molecule at Day 5 are in line with the voxel-based analysis: a significant decrease in metabolism in the frontal cortex between Baseline and Day 5 ( $-6.4\%$ ,  $p < 0.05$ ) and between Day 0 and Day 5 ( $-5.8\%$ ,  $p < 0.05$ ) was found. A decrease in the cingulate cortex between Baseline or Day 0 and Day 5 was also observed (ns).

Significant increases in [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake ratio were found in some ROIs, that were not apparent in the voxel-to-voxel analysis. A significant increase between Baseline and Day 5 ( $+2\%$ ,  $p \leq 0.01$ ) and between Day 0 and Day 5 ( $+3.8\%$ ,  $p \leq 0.01$ ) were found in the raphe suggesting a time-lagged effect of ketamine. In addition, a significant increase was detected in caudate ( $+3.3\%$ ,  $p < 0.05$ ) between Baseline and Day 5. An increase was also found in the cerebellum between Day 0 and Day 5 ( $+6.4\%$ ,  $p < 0.05$ ) and in the thalamus (ns) and the hippocampus (ns).



**FIGURE 2**  
 Comparison of metabolic profiles using [<sup>18</sup>F]FDG PET scans between acute and sustained subanaesthetic effects of ketamine (10mg/kg, i.p.). **(A)** Voxel-to-voxel statistical comparisons of [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratio between acute injection of ketamine at subanaesthetic dose (10mg/kg, i.p.) and saline baseline in rats (*n* =10). T scores are represented in color scales (significant decreases in blue; *p* <0.001, Student's *t* test). Left panel: no significant change of glucose metabolism between Day 0 (ketamine injection at subanaesthetic dose, 10mg/kg, i.p.) and saline baseline (Day -2) in rats. Right panel: decrease of glucose metabolism between Day 5 (saline injection 5day after ketamine injection at subanaesthetic dose) and saline baseline (Day -2) in rats (*n* =10). Coronal sections are from +4 to -13mm with respect to Bregma. **(B)** [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratio in several ROIs after acute ketamine injection at subanaesthetic dose (Day 0) and its sustained effect at 5 days (Day 5) in rats (*n* =10). Baseline represents saline injection 48h before ketamine injection. Bars are the mean±s.e.m.; \**p* <0.05, \*\**p* <0.01, Tukey's multiple comparisons test, following two-way ANOVAs; region factor: *F*(2.367, 21.30)=359.2, *p* <0.0001; treatment factor: *F*(1.923, 17.31)=0.7752, *p* =0.4713; interaction factor: *F*(3.599, 28.28)=5.186, *p* =0.0037. Thal, Thalamus; Hip, Hippocampus; Amy, Amygdala; Cereb, Cerebellum; Cing, Cingulate cortex; Front, Frontal cortex. **(C)** [<sup>18</sup>F]FDG mean SUVs in several ROIs after acute ketamine injection at sub-anaesthetic dose (Day 0) and its sustained effect at 5 days (Day 5) in rats (*n* =10). Baseline represents saline injection 48h before ketamine injection. Bars are the mean±s.e.m.; Tukey's multiple comparisons test, following two-way ANOVAs; region factor: *F*(2.253, 20.27)=128.8, *p* <0.0001; treatment factor: *F*(1.143, 10.28)=0.07003, *p* =0.8285; interaction factor: *F*(1.569, 13.23)=1.380, *p* =0.2789. Thal, Thalamus; Hip, Hippocampus; Amy, Amygdala; Cereb, Cerebellum; Cing, Cingulate cortex; Front, Frontal cortex.

We also compared the raw SUVs values between the conditions and found no significant difference when no whole-brain normalization was performed, in the ROIs as well as in the whole brain (Figure 2C).

## Metabolic connectivity

To further study the effects of ketamine, metabolic activities of regions of interest were correlated to each other, and the changes in regional pairwise correlations across rats after ketamine injection were evaluated. As shown in Figure 3A, regional correlation matrices were very different between the three time points. The permutation analysis on the Fisher Z-scores differences between groups showed a significant decrease of metabolic connectivity between the hippocampus and the thalamus at Day 5 compared to the baseline (Figure 3B). Indeed, as further illustrated in Figure 3C, the uptake ratios in these two regions at baseline tended to be positively correlated (*r* =0.646, *p* =0.06), whereas 5 days after ketamine administration, a negative correlation was found (*r* =-0.682, *p* =0.03). No other significant metabolic connectivity changes were found.

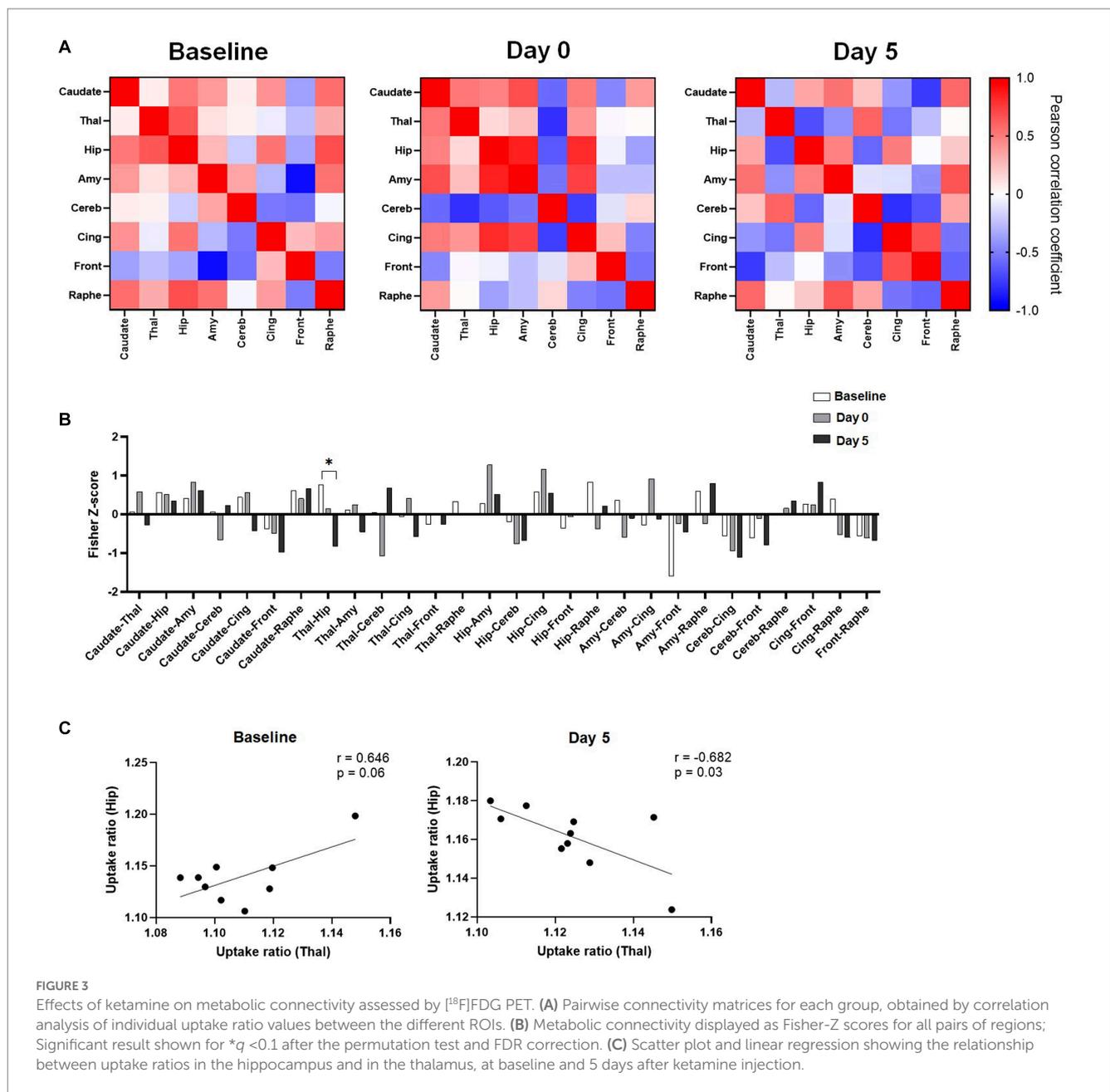
## Discussion

### Acute effects of ketamine

In this study, no significant difference was observed in brain glucose metabolism following acute subanaesthetic ketamine injection in Sprague-Dawley rats and this in terms of [<sup>18</sup>F]FDG uptake ratio or metabolic connectivity. These findings are to be compared with previous studies that are limited and conflicting in both animals and humans. For example, Saur et al. (2017) reported no changes in rats, whereas Radford et al. (2018) found an increase in [<sup>18</sup>F]FDG uptake in regions such as the amygdala, hippocampus, and hypothalamus, or a decrease in the cerebellum. In humans, a cortical increase was typically observed, such in ACC, while a decrease was seen in regions like the habenula or amygdala (Carlson et al., 2013; Li et al., 2016; Chen et al., 2018; Ionescu et al., 2018). In the prefrontal cortex, studies described positive (Li et al., 2016) or negative changes (Carlson et al., 2013).

### Delayed effects of ketamine

Interestingly, the differences in metabolic profiles appeared in a delayed manner, 5 days after ketamine administration. We found a glucose uptake decrease in the frontal cortex, supporting the hypothesis that this region may be involved in the pharmacological delayed effects of ketamine. Excitatory/inhibitory (E/I) imbalance in this area has been suggested to contribute to depressive symptoms, although whether the E/I is increased or decreased following MDD, or chronic stress is still debated. Overall, many studies support the concept of a pyramidal hyperactivity in the mPFC in depressive state (Mayberg et al., 2005; Bittar and Labonté, 2021). Our findings suggest that ketamine pharmacological activity might be linked to an overall inhibition of activity in the mPFC, contributing to a normalization of the E/I balance. Interestingly, synaptic plasticity has been suggested to be involved in the antidepressant long-lasting effects of ketamine (Li et al., 2010). This hypothesis has been recently investigated in



human using PET imaging of synaptic density (Holmes et al., 2022). Overall, no significant changes of SV2A density were observed 24h after administration in healthy controls and patients, but some individuals that displayed initial low SV2A density displayed increased uptake after ketamine. Although in a different species, our findings raise the possibility that the sustained effects of ketamine might be more obvious only several days after administration. Nevertheless, it would be valuable to evaluate the correlation between glucose uptake changes and synaptic density in the same individuals after ketamine administration in future PET studies, to understand the relationship between synaptic density and cerebral glucose uptake in patients and animal models. In addition, future studies could use specific antagonists to evaluate the different molecular contributions to the effect of ketamine of synaptic plasticity, as the TrkB antagonist ANA-12 for the BDNF-TrkB pathway.

Interestingly, an increase in glucose uptake was found in the dorsal raphe nuclei (DRN) region in this study, suggesting a contribution of the serotonergic system in the delayed action of ketamine, and in line with some previous findings (Gigliucci et al., 2013; Fukumoto et al., 2018; Pham and Gardier, 2019). In addition, and in accordance with clinical data, we found an increase in glucose uptake at the striatum level. Studies have shown that ketamine administration can lead to an increase in dopamine release in the striatum (Kokkinou et al., 2018; Sterpenich et al., 2019). This might also support its therapeutic effect since dysregulation of the dopamine system in the striatum may play a role in the development of as depression (Grace, 2016).

Our results did not find any significant effect of ketamine in glucose uptake in the limbic system (such as the cingulate cortex or hippocampus), which could also be involved in the antidepressant action of ketamine (Vollenweider and Kometer, 2010; Aleksandrova

et al., 2017). However, we measured a significant reduction in metabolic connectivity between the hippocampus and the thalamus, 5 days after ketamine administration, although the glucose uptake ratio tended to increase in both regions. The functional relevance of this observation is unclear but consistent with the numerous findings in the literature showing that ketamine modulates the connectivity between the thalamus and other regions (Dawson et al., 2013; Höflich et al., 2015; Liao et al., 2016; B Hughes et al., 2020). The complex interaction between thalamus and hippocampus under ketamine influence was previously studied using local field potentials recordings in rats, showing that ketamine effects in the hippocampus are mediated through both thalamus-dependent and independent mechanisms, preferentially the latter at lower dose (Zhang et al., 2012). Still, this does not fully explain the delayed negative correlation that we observed, which deserves further investigation.

## Study limitations

There are several limitations for the present study that should be acknowledged. Healthy rats were used, and the next study should be performed on animal models presenting a ‘depression-like’ phenotype, such as the chronic mild stress or chronic corticosterone models. In this study, the administered molecule was a ketamine racemic. Studies has shown that the actions of R-ketamine and S-ketamine are distinct (Masaki et al., 2019; McMillan and Muthukumaraswamy, 2020; Bonaventura et al., 2021). Additionally, it is essential to highlight the differences in the administration methods used across studies. In this case, intraperitoneal administration was chosen for practical reasons, but the pharmacokinetics and pharmacodynamics may vary when using other routes of administration, such as nasal or infusion. Moreover, future studies should be conducted with repeated administrations of ketamine or additional time-points (later and earlier) to elucidate the onset and duration of the effects. Static data acquisition was chosen (no kinetic modeling was performed) to enable awake [<sup>18</sup>F]FDG uptake. Indeed, uptake of this radiotracer in anaesthetized animals can strongly alter measurements (Levigoureux et al., 2019). For improved robustness of the findings, changes occurring in 5 days after injection of saline could have been studied, but we chose to focus on the longitudinal comparisons in a single group of animals in this proof-of-concept study, in order to reduce the number of animals (each subject serves as its own control). For questions of reproducibility, an injection was carried out at Baseline, Day 0 and Day 5, since stress can induce variations in glucose metabolism and therefore in [<sup>18</sup>F]FDG uptake.

## Conclusion

In summary, this research extends the existing literature on ketamine mechanism of action as a rapid-acting antidepressant, which has currently little explored the late effects of a single dose of ketamine. By its longitudinal aspect, the present study was able to demonstrate the sustained and prolonged effects of ketamine on cerebral glucose metabolism. The frontal cortex, cerebellum, striatum, and DRN were found to be the main regions affected by ketamine’s prolonged activity. Furthermore, the connectivity analysis revealed a shift in the limbic system, characterized by a decrease in metabolic connectivity between the thalamus and hippocampus. This study suggests that [<sup>18</sup>F]

FDG-PET is useful to evaluate the sustained effects of ketamine, which could be further used to this aim in human studies, given the easy accessibility to this radiotracer.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The animal study was reviewed and approved by Comité d’éthique pour l’expérimentation animale neurosciences Lyon (CELYNE).

## Author contributions

SC carried out the experiments with PET imaging, performed data analysis, participated in the study design, and wrote the manuscript. CB carried out the experiments with PET imaging. SB participated in its design and reviewed the manuscript. BV performed metabolic connectivity data analysis and reviewed the manuscript. LZ initiated the study, participated in its design, and reviewed the manuscript. EL coordinated the study, carried out the experiments, participated in its design, and reviewed the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

## Funding

This work was supported by the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon and the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR) and by the imaging platform, CERMEP (Lyon, France).

## Acknowledgments

We thank Marco Valdebenito for his zootechnical assistance.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher’s note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Aleksandrova, L. R., Phillips, A. G., and Wang, Y. T. (2017). Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J. Psychiatry Neurosci.* 42, 222–229. doi: 10.1503/jpn.160175
- Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P., et al. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 475, 91–95. doi: 10.1038/nature10130
- B Hughes, R., Whittingham-Dowd, J., Simmons, R. E., Clapcote, S. J., Broughton, S. J., and Dawson, N. (2020). Ketamine restores thalamic-prefrontal cortex functional connectivity in a mouse model of neurodevelopmental disorder-associated 2p16.3 deletion. *Cereb. Cortex* 30, 2358–2371. doi: 10.1093/cercor/bhz244
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., et al. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47, 351–354. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9
- Bittar, T. P., and Labonté, B. (2021). Functional contribution of the medial prefrontal circuitry in major depressive disorder and stress-induced depressive-like behaviors. *Front. Behav. Neurosci.* 15:699592. doi: 10.3389/fnbeh.2021.699592
- Bonaventura, J., Lam, S., Carlton, M., Boehm, M. A., Gomez, J. L., Solís, O., et al. (2021). Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. *Mol. Psychiatry* 26, 6704–6722. doi: 10.1038/s41380-021-01093-2
- Carlson, P. J., Diazgranados, N., Nugent, A. C., Ibrahim, L., Luckenbaugh, D. A., Brutsche, N., et al. (2013). Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant unipolar depression: a preliminary positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 73, 1213–1221. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.008
- Chen, Y., Li, S., Liang, X., and Zhang, J. (2022). Differential alterations to the metabolic connectivity of the cortical and subcortical regions in rat brain during ketamine-induced unconsciousness. *Anesth. Analg.* 135, 1106–1114. doi: 10.1213/ANE.0000000000005869
- Chen, M.-H., Li, C.-T., Lin, W.-C., Hong, C.-J., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., et al. (2018). Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: a randomized control study. *J. Affect. Disord.* 225, 709–714. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.008
- Choi, H., Choi, Y., Kim, K. W., Kang, H., Hwang, D. W., Kim, E. E., et al. (2015). Maturation of metabolic connectivity of tge adolescent rat brain. *eLife* 4:e11571. doi: 10.7554/eLife.11571
- Dawson, N., Morris, B. J., and Pratt, J. A. (2013). Subanaesthetic ketamine treatment alters prefrontal cortex connectivity with thalamus and ascending subcortical systems. *Schizophr. Bull.* 39, 366–377. doi: 10.1093/schbul/sbr144
- Duman, R. S. (2018). Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research* 7:659. doi: 10.12688/f1000research.14344.1
- Esterlis, I., Della Gioia, N., Pietrzak, R. H., Matuskey, D., Nabulsi, N., Abdallah, C. G., et al. (2018). Ketamine-induced reduction in mGluR5 availability is associated with an antidepressant response: an [11C]ABP688 and PET imaging study in depression. *Mol. Psychiatry* 23, 824–832. doi: 10.1038/mp.2017.58
- Fukumoto, K., Iijima, M., Funakoshi, T., and Chaki, S. (2018). Role of 5-HT1A receptor stimulation in the medial prefrontal cortex in the sustained antidepressant effects of ketamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 371–381. doi: 10.1093/ijnp/pyx116
- Gigliucci, V., O'Dowd, G., Casey, S., Egan, D., Gibney, S., and Harkin, A. (2013). Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism. *Psychopharmacology* 228, 157–166. doi: 10.1007/s00213-013-3024-x
- Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 524–532. doi: 10.1038/nrn.2016.57
- Half, E. F., Natesan, S., Bonsall, D. R., Veronese, M., Garcia-Hidalgo, A., Kokkinou, M., et al. (2022). Evaluation of intraperitoneal [18F]-FDOPA administration for Micro-PET imaging in mice and assessment of the effect of subchronic ketamine dosing on dopamine synthesis capacity. *Mol. Imaging* 2022, 1–12. doi: 10.1155/2022/4419221
- Höflich, A., Hahn, A., Küblböck, M., Kranz, G. S., Vanicek, T., Windischberger, C., et al. (2015). Ketamine-induced modulation of the thalamo-cortical network in healthy volunteers as a model for schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18:pyv040. doi: 10.1093/ijnp/pyv040
- Holmes, S. E., Finnema, S. J., Naganawa, M., Della Gioia, N., Holden, D., Fowles, K., et al. (2022). Imaging the effect of ketamine on synaptic density (SV2A) in the living brain. *Mol. Psychiatry* 27, 2273–2281. doi: 10.1038/s41380-022-01465-2
- Ionescu, D. F., Felicione, J. M., Gosai, A., Cusin, C., Shin, P., Shapero, B. G., et al. (2018). Ketamine-associated brain changes: a review of the neuroimaging literature. *Harv. Rev. Psychiatry* 26, 320–339. doi: 10.1097/HRP.0000000000000179
- Kokkinou, M., Ashok, A. H., and Howes, O. D. (2018). The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* 23, 59–69. doi: 10.1038/mp.2017.190
- Krystal, J. H., Abdallah, C. G., Sanacora, G., Charney, D. S., and Duman, R. S. (2019). Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron* 101, 774–778. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.005
- Lancelot, S., Roche, R., Slimen, A., Bouillot, C., Levigoureux, E., Langlois, J.-B., et al. (2014). A multi-atlas based method for automated anatomical rat brain MRI segmentation and extraction of PET activity. *PLoS One* 9:e109113. doi: 10.1371/journal.pone.0109113
- Långsjö, J. W., Salmi, E., Kaisti, K. K., Aalto, S., Hinkka, S., Aantaa, R., et al. (2004). Effects of subanaesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology* 100, 1065–1071. doi: 10.1097/0000542-200405000-00006
- Levigoureux, E., Vidal, B., Fieux, S., Bouillot, C., Emery, S., Newman-Tancredi, A., et al. (2019). Serotonin 5-HT 1A receptor biased agonists induce different cerebral metabolic responses: a [18 F]-fluorodesoxyglucose positron emission tomography study in conscious and anesthetized rats. *ACS Chem. Neurosci.* 10, 3108–3119. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00584
- Li, C., Chen, M., Lin, W., Hong, C., Yang, B., Liu, R., et al. (2016). The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1080–1090. doi: 10.1002/hbm.23085
- Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., et al. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959–964. doi: 10.1126/science.1190287
- Liao, Y., Tang, J., Liu, J., Xie, A., Yang, M., Johnson, M., et al. (2016). Decreased thalamocortical connectivity in chronic ketamine users. *PLoS One* 11:e0167381. doi: 10.1371/journal.pone.0167381
- Masaki, Y., Kashiwagi, Y., Watabe, H., and Abe, K. (2019). (R)- and (S)-ketamine induce differential fMRI responses in conscious rats. *Synapse* 73:e22126. doi: 10.1002/syn.22126
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., et al. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
- McMillan, R., and Muthukumaraswamy, S. D. (2020). The neurophysiology of ketamine: an integrative review. *Rev. Neurosci.* 31, 457–503. doi: 10.1515/revneuro-2019-0090
- Niciu, M. J., Henter, I. D., Luckenbaugh, D. A., Zarate, C. A., and Charney, D. S. (2014). Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54, 119–139. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135950
- Park, S. W., Lee, J. G., Seo, M. K., Lee, C. H., Cho, H. Y., Lee, B. J., et al. (2014). Differential effects of antidepressant drugs on mTOR signalling in rat hippocampal neurons. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1831–1846. doi: 10.1017/S1461145714000534
- Pham, T. H., and Gardier, A. M. (2019). Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol. Ther.* 199, 58–90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.017
- Radford, K. D., Park, T. Y., Jaiswal, S., Pan, H., Knutsen, A., Zhang, M., et al. (2018). Enhanced fear memories and brain glucose metabolism (18F-FDG-PET) following sub-anesthetic intravenous ketamine infusion in Sprague-Dawley rats. *Transl. Psychiatry* 8:263. doi: 10.1038/s41398-018-0310-8
- Salmi, E., Långsjö, J. W., Aalto, S., Nägren, K., Metsähonkala, L., Kaisti, K. K., et al. (2005). Subanaesthetic ketamine does not affect 11C-flumazenil binding in humans. *Anesth. Analg.* 101, 722–725. doi: 10.1213/01.ANE.0000156951.83242.8D
- Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., et al. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiat.* 74, 399–405. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
- Saur, L., Neves, L. T., Greggio, S., Venturin, G. T., Jeckel, C. M. M., Costa Da Costa, J., et al. (2017). Ketamine promotes increased freezing behavior in rats with experimental PTSD without changing brain glucose metabolism or BDNF. *Neurosci. Lett.* 658, 6–11. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.026
- Schöll, M., Damián, A., and Engler, H. (2014). Fluorodeoxyglucose PET in neurology and psychiatry. *PET Clin.* 9, 371–390. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.005
- Sterpenich, V., Vidal, S., Hofmeister, J., Michalopoulos, G., Bancila, V., Warrot, D., et al. (2019). Increased reactivity of the mesolimbic reward system after ketamine injection in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Anesthesiology* 130, 923–935. doi: 10.1097/ALN.0000000000002667
- Vollenweider, F. X., and Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 642–651. doi: 10.1038/nrn2884
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Oye, I., Hell, D., and Angst, J. (1997). Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 7, 25–38. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00042-9
- Witkin, J. M., Martin, A. E., Golani, L. K., Xu, N. Z., and Smith, J. L. (2019). Rapid-acting antidepressants. *Adv. Pharmacol.* 86, 47–96. doi: 10.1016/bs.apha.2019.03.002
- Yakushev, I., Drzega, A., and Habeck, C. (2017). Metabolic connectivity: methods and applications. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 677–685. doi: 10.1097/WCO.0000000000000494
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 856–864. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
- Zhang, Y., Yoshida, T., Katz, D. B., and Lisman, J. E. (2012). NMDAR antagonist action in thalamus imposes delta oscillations on the hippocampus. *J. Neurophysiol.* 107, 3181–3189. doi: 10.1152/jn.00072.2012

## Discussion :

L'objectif de ce travail était de déterminer *in vivo* les profils métaboliques cérébraux de la kétamine à dose subanesthésique (10 mg/kg, i.p.) chez le rat sain. Pour cela, un design longitudinal innovant a été réalisé en évaluant les effets de la molécule, en TEP au [<sup>18</sup>F]FDG avec une captation chez l'animal vigile, immédiatement après injection puis cinq jours après.

### Effets aigus de la kétamine

Aucune différence significative n'a été observée dans le métabolisme cérébral du glucose suite à l'injection aiguë de kétamine que ce soit en termes de ratio d'absorption de [<sup>18</sup>F]FDG ou de connectivité métabolique. Ces résultats sont comparables à ce qui a été retrouvé dans une précédente expérimentation pré-clinique (647). Cependant, les études antérieures sont limitées et contradictoires à la fois chez les animaux et chez les humains. Ainsi des modifications du métabolisme glucidique sont souvent retrouvées dans les régions cortico-limbiques (641–643,670).

### Effets retardés de la kétamine

Il est intéressant de noter que les différences dans les profils métaboliques sont apparues de manière retardée, 5 jours après l'administration de la kétamine malgré sa courte demi-vie. Ces résultats viendraient soutenir la théorie selon laquelle la plasticité synaptique serait impliquée dans les effets antidépresseurs durables de la kétamine (282). Ainsi, nous avons constaté une diminution de l'absorption du glucose dans le cortex frontal. Un déséquilibre exciteur/inhibiteur (E/I) dans cette zone, et spécifiquement dans le cortex préfrontal (PFC), a été suggéré comme contribuant aux symptômes dépressifs (671,672). Nos résultats suggèrent donc que l'activité pharmacologique de la kétamine pourrait être liée à une normalisation de l'équilibre E/I dans le PFC.

De manière intéressante, une augmentation de la captation de glucose a également été observée dans la région des noyaux du raphé dorsal (DRN) suggérant une contribution du système sérotoninergique dans l'action retardée de la kétamine (481,539,540). Selon López-Gil *et al*, cette molécule semble effectivement augmenter la libération de la sérotonine. Il est donc possible d'imaginer que la kétamine aurait indirectement un effet sur les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> du raphé (538).

Par ailleurs, et en accord avec les données cliniques qui retrouvent une libération accrue de dopamine après administration de kétamine, nous avons observé un hypermétabolisme glucidique au niveau du striatum (673,674). La dysrégulation du système

dopaminergique dans le striatum pourrait donc jouer un rôle dans le développement de la dépression (675).

En revanche, aucun effet significatif n'a été observé au niveau du système limbique (comme le cortex cingulaire ou l'hippocampe). Toutefois, les analyses de connectivité métabolique ont révélé une réduction significative de la connectivité entre l'hippocampe et le thalamus. La pertinence fonctionnelle de cette observation n'est pas claire mais elle est en accord avec de nombreuses découvertes décrites dans la littérature montrant que la kétamine module la connectivité entre le thalamus et d'autres régions (676–679).

### **Limites et perspectives**

En résumé, ce travail a permis d'enrichir les données existantes sur le mécanisme d'action de la kétamine en tant que RAAD en explorant de manière originale les effets retardés de ce médicament. En effet, par son aspect longitudinal, cette étude a pu démontrer les effets soutenus et prolongés de la kétamine sur le métabolisme cérébral glucidique par la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG qui est une technique translationnelle, non invasive, facilement accessible, sensible et très spécifique. Ainsi, en cohérence avec la littérature et les structures impliquées dans la dépression résistante, le cortex frontal, le cervelet, le striatum et les noyaux du raphé dorsal se sont avérés être les principales régions affectées par l'activité prolongée de la kétamine. De plus, l'analyse de la connectivité a révélé un changement dans le système limbique, caractérisé par une diminution de la connectivité métabolique entre le thalamus et l'hippocampe. Pour une meilleure transposabilité, cette étude pourrait être menée sur un modèle animal anxio-dépressif. En outre, des administrations répétées de kétamine ou à des points temporels supplémentaires (plus tard et plus tôt) pourraient être envisagés.

Finalement la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG semble être un très bon biomarqueur dans l'évaluation des effets aigus, chroniques et/ou retardés des molécules à la fois dans les études pré-cliniques mais également chez l'Homme.

- 3) **Résultats expérimentaux** : comparaison des profils métaboliques du candidat RAAD, NLX-101, un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> avec la kétamine, sur un modèle de rat dépressif cortico-induit en TEP au [<sup>18</sup>F]FDG.

Titre envisagé : Exploration of the Rapid-Acting Antidepressants effects of ketamine and NLX-101, a biased agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors using [<sup>18</sup>F]FDG-PET in a rat model of depression.

**Sarah Chaïb**, Sandrine Bouvard, Caroline Bouillot, Benjamin Vidal, Adrian Newman-Tancredi, Anthony Fourier, Luc Zimmer, Elise Levigoureux

*Soumission prévue dans Translational psychiatry ou Pharmacological Research*

## **I. Introduction et problématique :**

La dépression est un problème de santé publique majeur représentant un fardeau sanitaire, économique et social. En France, une personne sur cinq est sujette à ces troubles et un tiers d'entre elles sont résistantes aux antidépresseurs classiques (inhibiteurs de la recapture des monoamines) (242,680). L'arsenal thérapeutique destiné à ces patients souffrant de dépression sévère résistante aux traitements (DRT) est limité (comme la kétamine) et présente des effets secondaires importants (469,472). Il semble donc crucial de développer de nouveaux médicaments antidépresseurs d'action rapide (RAAD). Notre hypothèse principale est que le développement d'agonistes biaisés sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> permettrait le ciblage de certaines régions cérébrales, notamment corticales, pour obtenir un effet thérapeutique de type RAAD, s'apparentant à un des mécanismes de la kétamine, tout en limitant la survenue d'effets secondaires (29,545). Ainsi, plusieurs agonistes biaisés des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont actuellement en développement comme la molécule NLX-101. Des données précliniques montrant des effets rapides et durables chez des modèles animaux anxio-dépressifs sont par ailleurs très encourageantes (547,555,681).

Le projet vise donc à comprendre, par une approche translationnelle d'imagerie fonctionnelle, l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie de la dépression ainsi que le mécanisme d'action des RAADs comme la kétamine et la molécule candidate NLX-101 à travers plusieurs expériences *in vivo*. Pour cela, les effets centraux de la kétamine à dose subanesthésique et de NLX-101 à dose thérapeutique chez un modèle de rat anxio-dépressif par administration chronique de corticostérone ont été étudiés et cartographiés

grâce à l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. La finalité de ce projet est de contribuer à la preuve de concept d'une nouvelle thérapeutique antidépressive ciblant spécifiquement certains récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> afin de développer des nouvelles thérapies dans la dépression résistante aux traitements (DRT).

## **II. Matériel et méthodes :**

Pour réaliser cette étude, il était nécessaire de développer dans notre laboratoire un modèle préclinique de dépression. Nous avons tout d'abord choisi d'administrer aux rats de la corticostérone par voie orale puis de réaliser des tests afin de s'assurer de la validité de notre modèle.

En raison des résultats insuffisants chez ces rats, un nouveau mode d'administration de la corticostérone a été choisi sur de nouveaux animaux : la voie sous-cutanée.

### **Animaux**

L'ensemble des expériences ont été réalisées conformément aux directives européennes relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales (directive 2010/63/EU) et approuvées par le comité d'éthique de l'Université de Lyon (CELYNE).

### **Administration per os :**

Vingt-quatre rats mâles adultes Sprague-Dawley (laboratoires Charles River, France) pesant 200-225 g ont été logés par groupe de quatre rats par cage dans des conditions normales de température (22±2°C) et d'humidité (50%) avec un cycle lumière/obscurité de 12h/12h. La lumière a été allumée chaque jour à 8h00. Tous les animaux ont eu accès à l'eau et à la nourriture à volonté (Teklad 18% protein rodent diet, Envigo, USA) à l'exception de la réalisation du test comportemental de Sucrose Preference Test (SPT).

Après une période d'acclimatation initiale de quatre jours, les rats ont été répartis au hasard en deux groupes : un groupe témoin (n=12) et un groupe CORT (n=12). Le modèle CORT a été réalisé grâce à une administration chronique de corticostérone (50 µg/mL) dans l'eau de boisson pendant minimum 21 jours (585,602), diluée dans 0,45% de β-cyclodextrine (596). Les biberons ont été changés et pesés tous les 3 jours. Le groupe témoin a reçu de l'eau de boisson plate seule avec la β-cyclodextrine. Les biberons étaient conditionnés dans des poches opaques pour garantir la stabilité de la corticostérone qui est une molécule

photosensible. La chronologie de la procédure de la mise en place du modèle animal CORT *per os* est présentée ci-dessous (**figure 49**) :

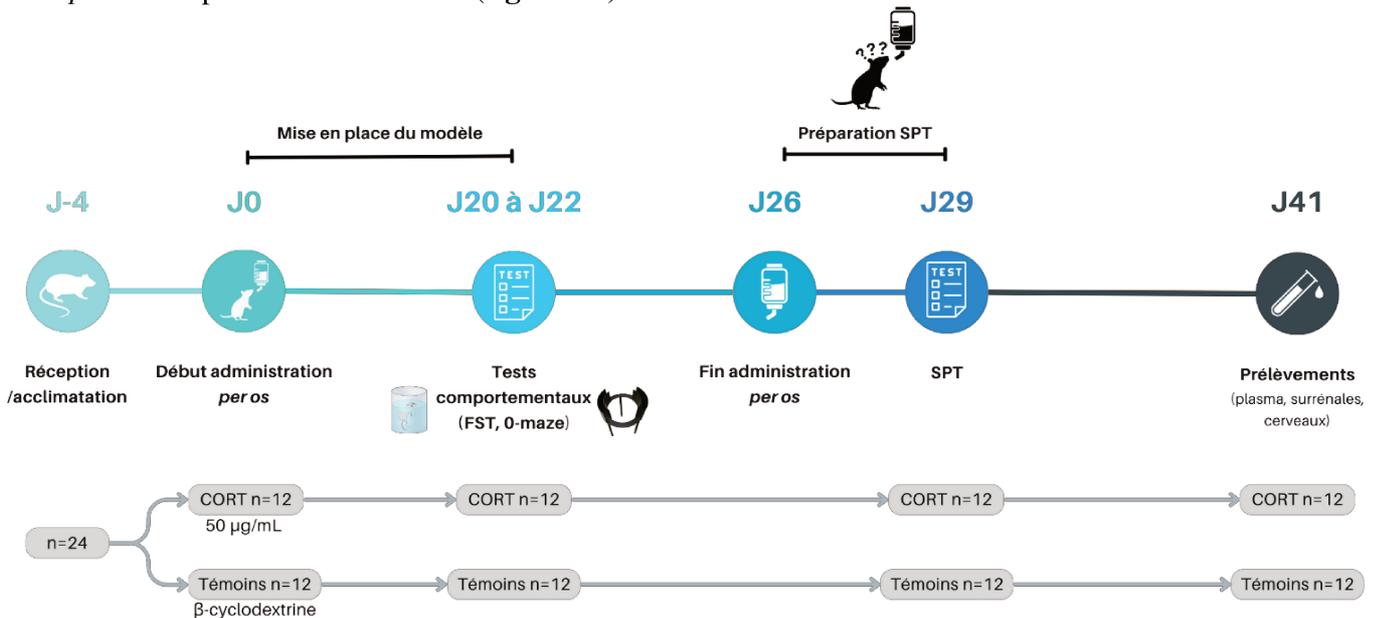


Figure 49 : Chronologie de la mise en place du modèle animal CORT par administration *per os*.

#### Administration s.c.:

Un total de quarante-huit rats mâles adultes Sprague-Dawley (laboratoires Charles River, France) pesant 200-225 g ont été utilisés dans cette étude. Sauf mention contraire, les animaux ont été logés par groupe de cinq rats par cage pour le groupe CORT et par deux pour le groupe témoin dans des conditions normales de température ( $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) et d'humidité (50%) avec un cycle lumière/obscurité de 12h/12h. La lumière a été allumée chaque jour à 8h00. Tous les animaux ont eu accès à l'eau et à la nourriture à volonté (Teklad 18% protein rodent diet, Envigo, USA) à l'exception de la réalisation du test comportemental de test de préférence au saccharose (SPT).

Après une période d'acclimatation initiale de quatre jours, les rats ont été répartis au hasard en deux groupes : un groupe témoin (n=8) et un groupe CORT (n=40). Le groupe CORT a reçu des injections sous-cutanées quotidiennes (entre 9 et 11 heures du matin) de corticostérone dosée à 40 mg/kg pendant minimum 21 jours consécutifs qui correspond au temps nécessaire à la mise en place du modèle de dépression (574). Une injection quotidienne a été maintenue après les 21 jours jusqu'à l'euthanasie des animaux afin d'entretenir l'imprégnation CORT des animaux durant toute la durée des expériences (48 jours au total).



minutes (entre 13h et 16h). L'eau a été changée tous les deux essais. Les sessions de tests ont été enregistrées et une mesure du temps total d'immobilité ainsi que le temps d'apparition de la première immobilité ont été effectués à l'aide d'un logiciel d'analyse vidéo (Boris®), par deux opérateurs indépendants. Une flottaison dans l'eau sans se débattre et en faisant uniquement les mouvements nécessaires pour maintenir sa tête hors de l'eau était considéré comme de l'immobilité.

Un animal présentant un phénotype anxio-dépressif présente un temps d'immobilité supérieur (590,620) (**figure 51**).

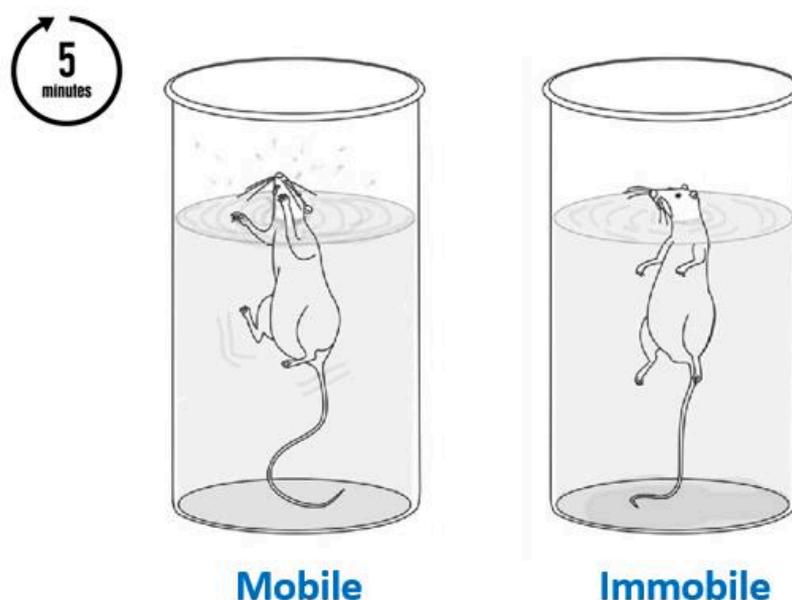
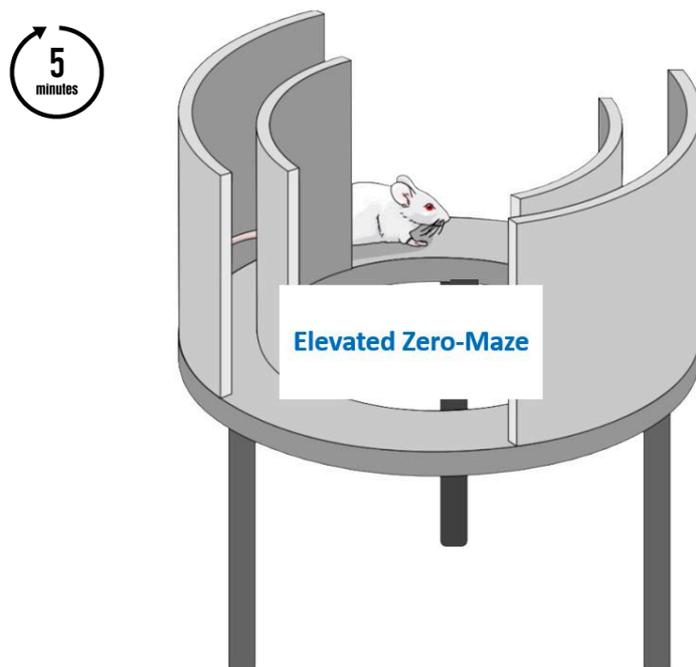


Figure 51 : Test de la nage forcée (FST).

## 2) Test du 0-maze (EZM) ou zero-maze ou labyrinthe en zéro

Ce test a été effectué à J22. Il consiste à évaluer l'anxiété et la locomotion. Il est similaire au « Elevated plus maze ». Il s'agit d'une plateforme cylindrique de 1 mètre de diamètre constituée de deux bras fermés (50%) et deux bras ouverts (50%). L'appareil est surélevé de 50 cm par rapport au sol. Les animaux sont individuellement placés au même endroit de la plateforme dans une pièce isolée. Un nettoyage à l'alcool est effectué entre chaque passage. L'animal est filmé durant 5 minutes et enregistré, puis un logiciel (EthoVisionXT, Noldus®, Leesburg, USA) analyse numériquement son comportement et ses déplacements. Plusieurs paramètres sont ainsi mesurés comme le pourcentage de temps passé dans chacun des bras, le temps d'immobilité, la distance parcourue...

Un animal présentant un phénotype anxio-dépressif présente un temps d'immobilité supérieur et une diminution du temps passé dans les bras ouverts par rapports au temps passés dans les bras fermés (684,685) (**figure 52**).



*Figure 52 : Plateforme de l'Elevated Zero-Maze*

### **3) Test de préférence au saccharose/sucre (SPT)**

Le test de préférence à l'eau sucrée (SPT) consiste à mesurer la préférence de l'animal à de l'eau sucrée plutôt qu'à de l'eau plate. Ce test a été réalisé afin d'évaluer l'anhédonie. Pour cela, les animaux ont été placés en cages individuelles pendant une période de 5 jours : 4 jours d'adaptation (J25 à J28) et le jour du test (J29). Le jour du test (le matin entre 09h et 10h), les animaux ont été mis à jeun pendant 12 heures (sans accès à la nourriture, ni à l'eau) puis ont eu accès à la fois à de l'eau plate et à de l'eau sucrée (saccharose 1%) pendant 12 heures toujours sans accès à la nourriture. Cette procédure s'est basée sur des expériences précédemment décrites (586,619) :

- **Période d'adaptation :**

**J1 et 2 :** 2 bouteilles d'eau plate

**J3 :** 2 bouteilles avec saccharose à 1%

**J4 :** 1 bouteille d'eau plate et 1 bouteille avec saccharose à 1%

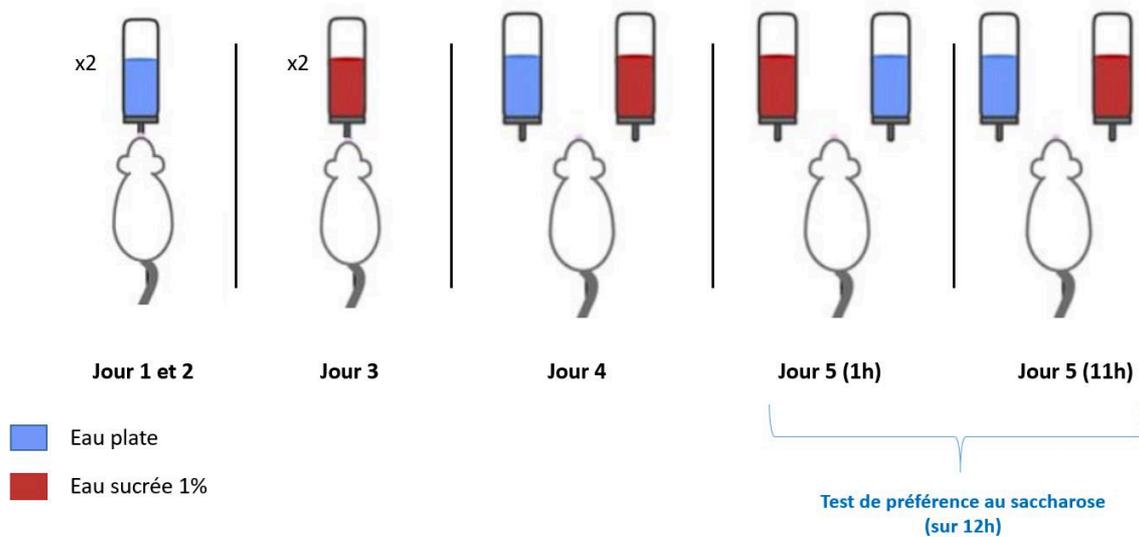
- **Test sur 12h :**

**J5** : 1 bouteille d'eau plate et 1 bouteille avec saccharose à 1%

Afin d'assurer une cohérence, les volumes initiaux placés dans les biberons étaient de 200 mL durant les 5 jours. Le jour du test, les bouteilles ont été pesées pleines avant leur positionnement, puis 1 heure post-test (calcul de la préférence au sucre à 1h en %). Les bouteilles sont alors inversées au niveau du placement et elles sont ensuite pesées à 12 heures post-test (calcul de la préférence au sucre à 12h en %). Les calculs sont effectués selon la formule :

Préférence au sucre (%) =  $\frac{\text{sucre consommé (g)}}{\text{sucre consommé [g] + \text{eau consommée [g]}} \times 100\%$  (**figure 53**).

Un animal présentant un phénotype anxio-dépressif présente un pourcentage de préférence au sucre amoindri (586).



*Figure 53 : Test de préférence au saccharose (SPT)*

#### 4) Poids

Les animaux ont été pesés deux fois par semaine pendant la durée de l'étude.

Un animal présentant un phénotype anxio-dépressif présente une masse corporelle diminuée (596).

## Dosages plasmatiques de corticostérone

Des prélèvements sanguins ont été effectués au niveau du sinus rétro-orbital à J48 (J41 pour l'étude *per os*), soit le dernier jour des expérimentations animales. Ces prélèvements ont été effectués le matin entre 9 et 11h. Après prélèvement d'environ 1 mL sur tube EDTA, les échantillons sanguins ont été centrifugés à 2000 g pendant 15 minutes puis congelés à -80°C avant réalisation de l'analyse. Les dosages de corticostérone ont été réalisés par méthode ELISA par compétition grâce à un kit commercialisé par la société Enzo Life Sciences (ADI-900-097) pour l'étude sous-cutanée et par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) pour l'étude *per os*. Brièvement, les échantillons plasmatiques ont été dilués au 1/40<sup>ème</sup> d'après les préconisations du fournisseur puis incubés en contact avec l'anticorps de détection et son conjugué pendant 2 heures, avant incubation avec le substrat pendant 1h puis arrêt de la réaction colorimétrique par ajout de solution Stop. Les mesures ont été réalisées à 405 nm (avec une correction apportée à 580 nm) puis les densités optiques des échantillons ont été comparées à celles des standards préalablement préparés. Les concentrations finales présentées tiennent compte du facteur de dilution apporté aux échantillons.

## Prélèvement des cerveaux et des surrénales

À J48 (ou J41 pour l'étude *per os*), les rats ont été euthanasiés et les cerveaux ont été prélevés et rincés à l'eau distillée puis congelés dans une solution d'isopentane (2-méthylbutane, Sigma-Aldrich, France) refroidi à -29°C avec de la carboglace. Ils ont ensuite été stockés à -80°C pour de futures études en autoradiographie *in vitro*.

Immédiatement après, les surrénales ont été prélevées et pesées sur une balance de précision. Le poids des animaux étant tellement différent entre le groupe CORT et le groupe témoin, il a été décidé de rapporter la masse totale des surrénales à la masse de l'animal pour l'exprimer en pourcentage selon la formule suivante :

$$\% = [(\text{poids surrénales (g)}/\text{poids du rat (g)}) \times 100] / \text{poids surrénales (g)}$$

## Traitements pharmacologiques

### Modèle CORT :

#### **Corticostérol**

La corticostérol (11 $\beta$ ,21-dihydroxy-4-pregnène-3,20-dione) est le glucocorticoïde naturel principal chez les rongeurs, synthétisé par les glandes surrénales. Un apport exogène a été apporté de manière quotidienne aux animaux. Afin de garantir la stabilité de la préparation, une solution de corticostérol de synthèse (C0388, TCI Europe ou C2505, Sigma-Aldrich, France) a été préparée toutes les 72 heures dans un flacon opaque et conservée au réfrigérateur (2-8°C). Afin de solubiliser la solution, la corticostérol a d'abord été dissoute dans une solution mère de Tween 20% avec une alternance agitation/sonication. Une fois les cristaux dissous, la solution préparée a été complétée par du sérum physiologique 0,9%, qsp tween 2%. Le volume administré par rat était de 1 mL/kg, pour une dose de 40 mg/kg.

Pour l'étude *per os*, une concentration de corticostérol à 50  $\mu$ g/mL dans de l'eau plate a été utilisée.

#### **Tween 80**

Le tween 80, ou polysorbate 80 (ref : 90056-250, Inresa. Pharma, Bartenheim, France) est un tensioactif utilisé afin de dissoudre la corticostérol. Celui-ci a été dilué avec du NaCl 0,9% à une concentration de 20% puis utilisé et injecté à une concentration de 2% (686,687).

#### **$\beta$ -cyclodextrine**

La  $\beta$ -cyclodextrine (2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin) est une macromolécule utilisée pour encapsuler les molécules hydrophobes et leur permettre de se solubiliser. Ainsi, elle a été employée à une concentration mère de 20% afin de solubiliser la corticostérol puis diluée dans de l'eau plate à 0,45% (Kleptose® HPB orale, 346112102K, Roquette Pharma, France) lors de l'administration aux animaux (596). Le groupe de rats témoins a également reçu de l'eau plate avec 0,45% de  $\beta$ -cyclodextrine durant toute la durée des expériences.

## Agents pharmacologiques évalués :

### **Kétamine**

La kétamine®1000 (100 mg/mL), psychotrope anesthésique a été obtenue auprès de Virbac, France, et diluée au 10<sup>e</sup> dans du sérum physiologique 0,9% à une dose subanesthésique de 10 mg/kg, qsp 0,5 mL en intra-péritonéale (*i.p.*).

### **NLX-101**

Le NLX-101 (ou F15599): (3-chloro-4-fluorophenyl)-[4-fluoro-4-[[5-methylpyrimidin-2-yl)methylamino]methyl]piperidin-1-yl]methanone, sel de fumarate) a été fourni par Neurolix et dilué dans une solution de NaCl 0,9% à 0,5 mg/mL conservée au réfrigérateur. Son administration a été réalisée à la dose pharmacologique antidépressive de 0,16 mg/kg (547) en injection *i.p.* (qsp 0,5 mL).

## Autres :

### **Saccharose**

Pour l'expérience de SPT, du saccharose ou sucre ( $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1→2)- $\beta$ -D-fructofuranoside) provenant de chez Sigma-Aldrich, France a été utilisé à une concentration de 1%, dilué dans de l'eau plate.

### **[<sup>18</sup>F]FDG**

Le médicament radiopharmaceutique, [<sup>18</sup>F]Fluorodésoxyglucose, a été fourni par les sociétés Advanced Accelerator Applications molecular imaging, France (Gluscan) ou Curium PET, France (Glucotep). Il a été administré à la dose de 37 kBq/g dilué dans un volume maximum de 0,5 mL de sérum physiologique et injecté dans la veine caudale.

## **Sélection des animaux et analyses statistiques**

Comme évoqué précédemment, les résultats des tests réalisés pour évoquer le comportement anxiodépressif n'ayant pas été satisfaisants sur les rats CORT en administration *per os*, seuls les rats CORT *s.c.* ont été retenus pour l'étude d'imagerie.

Sur les 40 rats CORT *s.c.*, nous avons fait le choix de constituer 3 groupes de 8 rats afin d'obtenir le design présenté en **figure 50**.

Il a donc fallu procéder à une sélection des animaux CORT pour ne sélectionner que 24 rats.

Cette sélection a été réalisée en attribuant un score à chaque animal. Pour chaque test comportemental, le rat ayant obtenu le meilleur résultat, correspondant au phénotype le plus anxio-dépressif, a reçu le score le plus élevé (12) et celui ayant le plus faible score s'est vu attribué la note de 1. Les scores par tests ont ensuite été additionnés et les rats les moins répondeurs ont été exclus de la cohorte.

En pratique, 4 lots de 10 rats CORT + 2 témoins ont été étudiés et soumis aux tests comportementaux. Après sélection (**tableau 7**), seuls 6 rats parmi les 10 traités par CORT ont été retenus, accompagnés des 2 animaux témoins qui ont été systématiquement sélectionnés.

Les critères d'attribution du score par test ont été les suivants (**tableau 7**) :

*Tableau 7 : Score attribué à chaque animal par test comportemental*

<b>Test comportemental</b>	<b>Note attribuée</b> Score minimal= non anxio-dépressif Score maximal = très anxio-dépressif
<b>FST 1<sup>ère</sup> immobilité</b> par évaluateur (temps en secondes)	1= temps le plus long avant la 1 <sup>ère</sup> immobilité 12 = temps le plus court avant la 1 <sup>ère</sup> immobilité
<b>FST immobilité totale</b> par évaluateur (temps en secondes)	1= temps le plus court 12 = temps le plus long
<b>Prise de poids</b> (en %)	1= prise de poids la plus importante 12 = prise de poids la plus faible
<b>SPT à 1h</b> (préférence au sucre en %)	1= préférence au sucre la plus importante 12 = préférence au sucre la moins importante
<b>SPT à 12h</b> (préférence au sucre en %)	1= préférence au sucre la plus importante 12 = préférence au sucre la moins importante
<b>0-maze</b> (fréquence de présence dans le bras fermé)	1= plus petite fréquence de présence dans le bras fermé 12 = plus longue fréquence de présence dans le bras fermé
<b>0-maze</b> (durée de présence dans le bras fermé)	1= temps le plus court de présence dans le bras fermé 12 = temps le plus long de présence dans le bras fermé
<b>0-maze</b> (immobilité totale en secondes)	1= temps d'immobilité le plus court 12 = temps d'immobilité le plus long

Remarques :

- 1) Pour une question pratique, les dosages de corticostérone n'ont finalement pas pu être inclus dans le score total.
- 2) En cas d'égalité ou de doute sur les choix de rats, les notes du test de FST (1<sup>ère</sup> immobilité et totale) étaient pondérées par un coefficient 2 (« compte double »).

### **Analyses statistiques des tests comportementaux**

L'ensemble des résultats des tests comportementaux ainsi que des dosages ont fait l'objet de séries de tests de U-Mann-Whitney. Il s'agit d'un test statistique non paramétrique pour analyser des valeurs indépendantes issues de petits échantillons (données non nécessairement distribuées normalement). Les tests étaient considérés significatifs si  $p < 0.05$ .

### **Procédures d'imagerie TEP et analyse des données**

#### **1) Protocole d'imagerie microTEP/CT et acquisition des données**

Comme évoqué précédemment, à l'issue de la sélection des animaux CORT anxio-dépressifs (CORT injectée en sous-cutanée), un total de 32 rats ont été scannés pour évaluer l'effet des molécules étudiées (8 rats témoins, 8 rats CORT NaCl, 8 rats CORT Kétamine, 8 rats CORT NLX-101, *cf figure 50*).

Par une approche longitudinale, chaque animal a réalisé 3 acquisitions TEP/CT différentes : une première représentant la *baseline* (J-2), une seconde 48 heures plus tard (J0) avec l'injection randomisée de la molécule d'intérêt (kétamine, NLX-101, NaCl) et une dernière, 5 jours après l'administration de la molécule (J5). Les rats témoins n'ont réalisé qu'une seule acquisition TEP/CT à J0.

Les rats ont été mis à jeun pendant 4 h avant chaque examen. Quinze minutes après injection i.p. de 0,5 ml de la molécule d'intérêt (au J0) ou de sérum physiologique (au J-2 et au J5), un cathéter est posé au niveau de veine caudale du rat et le [<sup>18</sup>F]FDG est injecté en bolus à environ 37 kBq/g dans des conditions vigiles ( $37,2 \pm 2.7$  kBq/g). Trente minutes plus tard, les rats sont anesthésiés par une insufflation constante d'isoflurane (4% pour l'induction puis 2% pendant l'acquisition, 1 L/min) et placés en décubitus ventral sous la caméra (INVEON<sup>®</sup>, Siemens, Allemagne). Les acquisitions TEP ont été réalisées en « list mode » pendant 30 minutes, complétées par un scanner de transmission X (CT) pour la correction de l'atténuation tissulaire. Les images statiques des acquisitions de 30 minutes ont

été reconstruites avec les corrections d'atténuation et de diffusion. Le volume reconstruit était constitué de 159 *slices* de  $128 \times 128$  voxels, dans une *bounding box* de  $49,7 \times 49,7 \times 126$  mm<sup>3</sup> et avec une taille de voxel de  $0,388 \times 0,388 \times 0,796$  mm<sup>3</sup> OSEM 3D (**figure 54**).

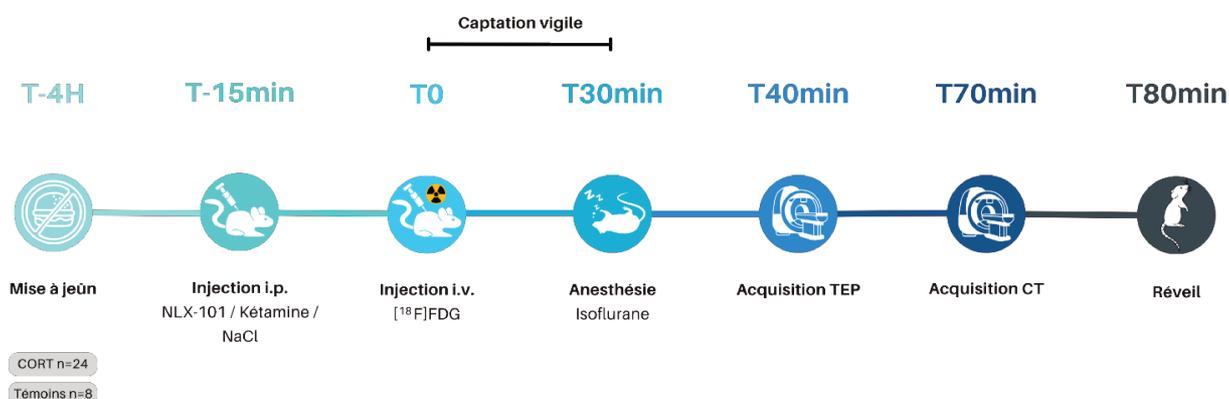


Figure 54 : Protocole d'acquisition microTEP au [<sup>18</sup>F]FDG chez le rat.

L'animal vigile reçoit l'injection de l'agent pharmacologique en i.p., puis de [<sup>18</sup>F]FDG 15 minutes plus tard. La capture du [<sup>18</sup>F]FDG a lieu pendant 30 minutes en conditions vigiles puis l'animal est anesthésié à l'isoflurane avant acquisition.

## 2) Analyse des données TEP

L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés à l'aide du logiciel INVEON Research Workplace (IRW®, Siemens) ainsi qu'à l'aide du logiciel de cartographie statistique paramétrique SPM12® (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, Royaume-Uni). Les images ont été analysées en trois étapes, à savoir une analyse basée sur les voxels (VBA), une analyse des régions d'intérêt (ROIs) et une analyse de connectivité.

### Analyse basée sur les voxels (VBA) = sans *a priori* de régions :

Les images individuelles de TEP ont été recalées et normalisées spatialement en se basant sur notre propre template fonctionnel TEP dans le même espace que l'atlas Paxinos (688), qui a été co-enregistré sur un modèle IRM anatomique (689). Un filtre gaussien isotropique [1 x 1 x 1 mm] a ensuite été appliqué permettant une normalisation spatiale et un lissage des images. Les activités locales des voxels ont été normalisées en fonction de la captation moyenne de l'ensemble du cerveau. Pour chaque groupe, une analyse statistique voxel à voxel a été effectuée, en utilisant une analyse de variance dans un modèle linéaire généralisé, afin de comparer les captations moyennes entre les différentes conditions. Cette analyse statistique a abouti à des cartes d'activation (Contraste : molécule active (J0) ou J5 – *baseline*) et d'inhibition ([*baseline* – molécule active (J0) ou J5]) pour chaque molécule

chez les rats CORT. Un seuil significatif a été fixé à  $p < 0,005$  non corrigé, au niveau du voxel et un seuillage de  $k=700$  a été appliqué, correspondant à la résolution de la microTEP. Une deuxième analyse a été réalisée afin de comparer les profils métaboliques des rats CORT (NaCl J0) et témoins avec du sérum physiologique en utilisant un test t de Student non apparié, dans le but d'évaluer l'impact du phénotype anxio-dépressif (administration chronique de corticostérone) sur la captation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG.

Les images ainsi obtenues sont donc le reflet des modifications du métabolisme glucidique cérébral. Ces cartographies, réalisées sans *a priori* de régions, seront présentées de la même façon en 10 différentes coupes (coordonnées par rapport au bregma en partant du cervelet, en antéro-postérieur : -13 mm ; -7 mm ; -6 mm ; -5 mm ; -4 mm ; -3 mm ; -1,5 mm ; 0 mm ; 2 mm ; 4 mm).

#### **Analyse par régions d'intérêt (ROIs) :**

Selon les données de la littérature citées en première partie de ce travail, il semblerait que certaines régions cérébrales cortico-limbiques soient largement impliquées dans la dépression (328). De plus, la molécule NLX-101 aurait une action sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques du cortex préfrontal, permettant une cascade intracellulaire commune à la kétamine, autre antidépresseur de type RAAD (558). À partir de ce postulat, un ensemble de régions pharmacologiquement pertinentes ont été retenues pour effectuer des analyses par régions de la captation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG : noyau caudé, thalamus, hippocampe, amygdale, cervelet, cortex cingulaire, cortex frontal, septum latéral et raphé.

Les régions cérébrales d'intérêt (ROIs) ont été identifiées et tracées à partir des régions déjà définies de l'atlas cérébral de rat de Lancelot *et al*, sur le modèle IRM correspondant (689). Les rapports de captation moyenne (*uptake ratio*) ont été extraits des différentes ROIs, et une analyse de variance à deux facteurs (Two-way ANOVA) avec mesures répétées (facteurs : traitement et ROI) avec des tests post-hoc de Holm-Sidak (correction pour les comparaisons multiples) a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.0 afin de comparer les rapports de captation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG entre les différentes conditions.

Une analyse en SUVs (Standard Uptake Value : radioactivité normalisée par rapport au poids de l'animal et à la dose injectée) a également été effectuée :

$$\text{SUV} = [\text{dose ROI (Bq)} / (\text{dose image totale (Bq)} / \text{poids de l'animal (g)})]$$

### Analyse de connectivité métabolique (Covariance) :

Les corrélations régionales par paires entre les sujets ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ). Contrairement à l'étude de la connectivité en IRMf (**cf article 1**), où l'on regardait les variations au cours du temps pour un même individu (une valeur de  $r$  pour chaque animal), nous avons analysé la variation pour l'ensemble des animaux ( $r$  pour 8 mesures individuelles de ratio pour chaque région), équivalent à une étude de covariance.

Pour les comparaisons statistiques des matrices de corrélation entre les différentes conditions, nous avons utilisé une méthode de test de permutation comme précédemment décrite dans l'étude de Choi *et al*, (690) en utilisant Matlab (R2023a, Mathworks). En bref, les coefficients de corrélation ont été transformés en scores de Fisher Z. Pour chaque comparaison (CORT NaCl vs Témoins, CORT NaCl vs kétamine, CORT NaCl vs NLX-101), les images TEP des groupes correspondants, normalisées sur le cerveau entier, ont été permutées de manière aléatoire pour créer des groupes pseudo-aléatoires (toujours en gardant la taille des groupes de départ) réassignés 10 000 fois. À partir de chaque pseudo-groupe de rats, les matrices de corrélation ont été calculées. Les différences entre les matrices pseudo-aléatoires ont été calculées pour toutes les 10 000 combinaisons. Pour chaque paire de régions, la valeur de  $p$  a été déterminée par la comparaison entre la différence réelle observée de scores Z (obtenue avec les groupes d'origine) et la distribution (histogramme de distribution des valeurs) obtenue à partir des données permutées. Pour la correction de comparaisons multiples, nous avons appliqué la méthode du False Discovery Rate (FDR) avec un seuil de FDR  $q < 0.1$ .

Cette méthodologie, récapitulée en **figure 55** permet donc de déterminer si les corrélations entre les régions du cerveau changent de manière significative entre les différentes conditions.

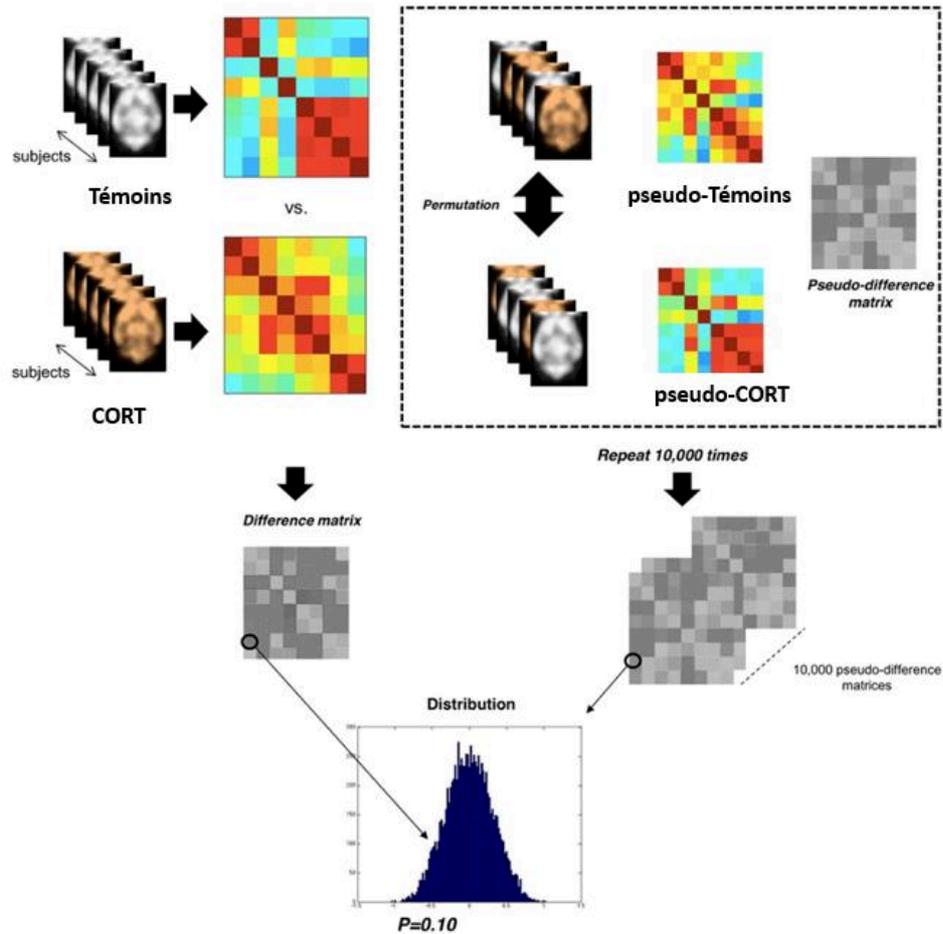


Figure 55 : Exemple du calcul statistique effectué pour différencier la connectivité du groupe CORT vs le groupe Témoin (ceci étant applicable pour les autres conditions). D'après Choi et al. (690)

Pour chaque groupe (CORT et témoins), une matrice de corrélation est réalisée. On mélange alors les deux groupes en constituant deux pseudo-groupes de taille équivalente : pseudo-groupe CORT et pseudo-groupe Témoin. Une pseudo-matrice de différence est alors créée en soustrayant les deux pseudo-matrices. Ces étapes sont répétées 10 000 fois. On obtient alors un histogramme de distribution de différences. Notre « vraie différence » (à partir de la « vraie différence » de matrice : soustraction entre la « vraie matrice » CORT et la « vraie matrice » Témoin), est alors comparée à l'histogramme de distribution des valeurs. La p-value ajustée avec le FDR est ainsi obtenue (seuil retenu :  $p\text{-value-FDR} < 0,1$ ).

### III. Résultats :

#### 1) Tests comportementaux

##### Evolution du poids :

##### Administration *per os*

La courbe de l'évolution du poids des rats CORT traités par corticostérone de manière chronique dans l'eau de boisson (50 µg/mL) comparée à la courbe des rats témoins est présentée en **figure 56** (moyenne ± SEM). L'évolution des courbes est quasiment identique entre les deux groupes (J0 à J41) : augmentation de la masse de  $56,9 \pm 2,4\%$  pour le groupe CORT *per os* versus  $60,0 \pm 1,9 \%$  pour le groupe témoin ( $p = 0,0532$  à J41).

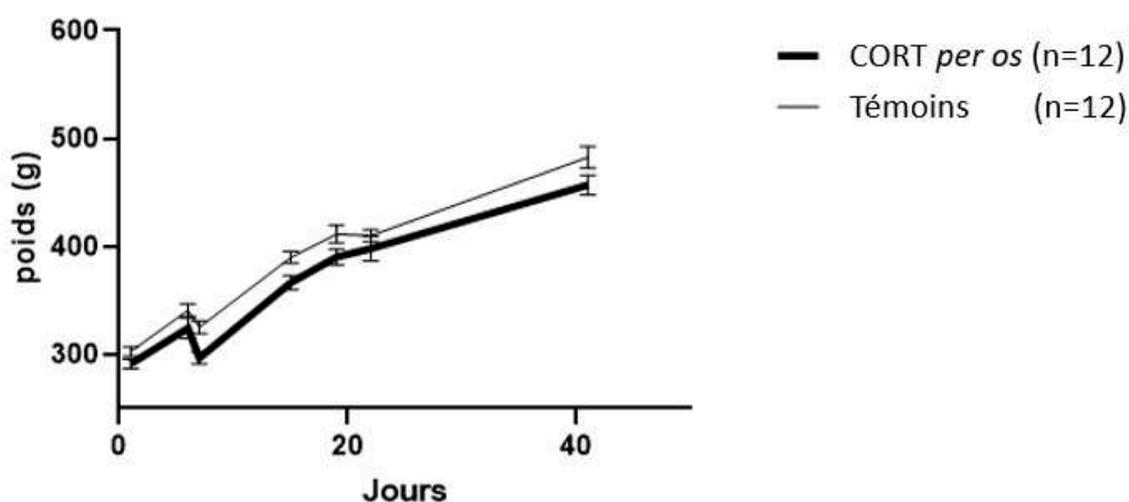


Figure 56 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) sur le poids corporel des rats.

Données exprimées en moyenne ± SEM.

##### Administration sous-cutanée

La courbe de l'évolution du poids des rats CORT traités par corticostérone de manière chronique en sous-cutanée (40 mg/kg) comparée à la courbe des rats témoins est présentée en **figure 57** (moyenne ± SEM). L'évolution des courbes est fortement différente entre les deux groupes (J2 et J48), avec une augmentation de la masse de  $23,4 \pm 2,2\%$  pour le groupe CORT versus  $122 \pm 5,8 \%$  pour les rats témoins ( $p < 0,0001$ ).

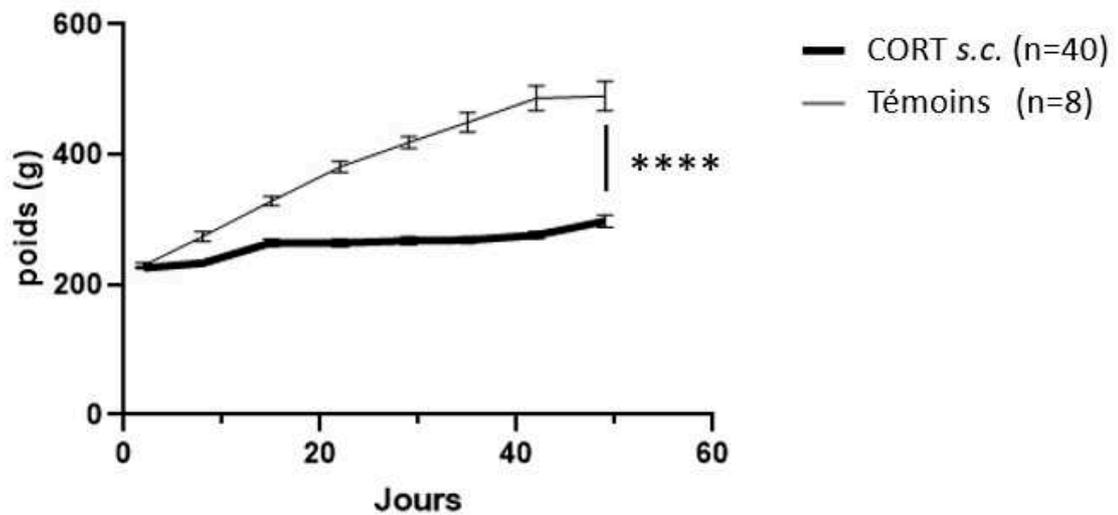


Figure 57 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées quotidiennes (CORT) sur le poids corporel des rats.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. \*\*\*\* $p < 0,0001$

### Test de la nage forcée (FST) :

#### Administration *per os*

L'effet du traitement chronique par corticostérone, administrée en buvable avec le test de la nage forcée (FST), est présenté en **figure 58**. Comparée au groupe contrôle (moyenne témoins =  $53,3 \pm 6,7$  secondes), l'induction d'un phénotype anxio-dépressif chez le rat montre une augmentation significative de l'immobilité chez le groupe CORT (moyenne CORT =  $73,8 \pm 7,6$  secondes) ( $p = 0,0284$ ).

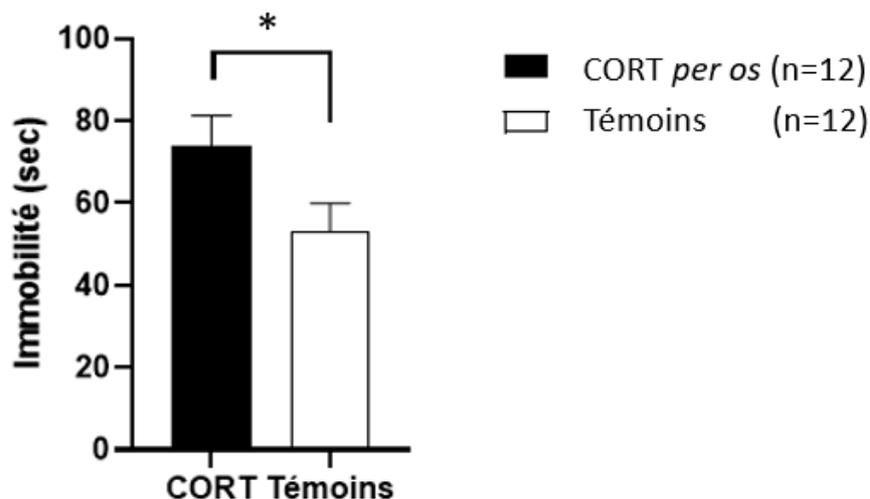


Figure 58 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) sur le comportement anxio-dépressif avec un test de nage forcée (FST).

Temps d'immobilité totale exprimé en secondes sur un test de 5 minutes (moyenne ± SEM). \* $p < 0,05$

#### Administration sous-cutanée

L'effet du traitement chronique par corticostérone administrée en sous-cutanée avec le test de la nage forcée (FST) est présenté en **figure 59**. Comparé au groupe contrôle (moyenne témoins =  $135,5 \pm 17,5$  secondes), l'induction d'un phénotype anxio-dépressif chez le rat montre une diminution significative du temps que met l'animal pour avoir sa 1<sup>ère</sup> immobilité avec une moyenne de  $51,7 \pm 7,8$  secondes ( $p = 0,0004$ ). Le même constat est réalisé en évaluant le temps total d'immobilité avec une augmentation significative chez le groupe CORT : moyenne témoins =  $17,7 \pm 4,1$  secondes versus  $79,8 \pm 8,1$  secondes ( $p = 0,0004$ ).

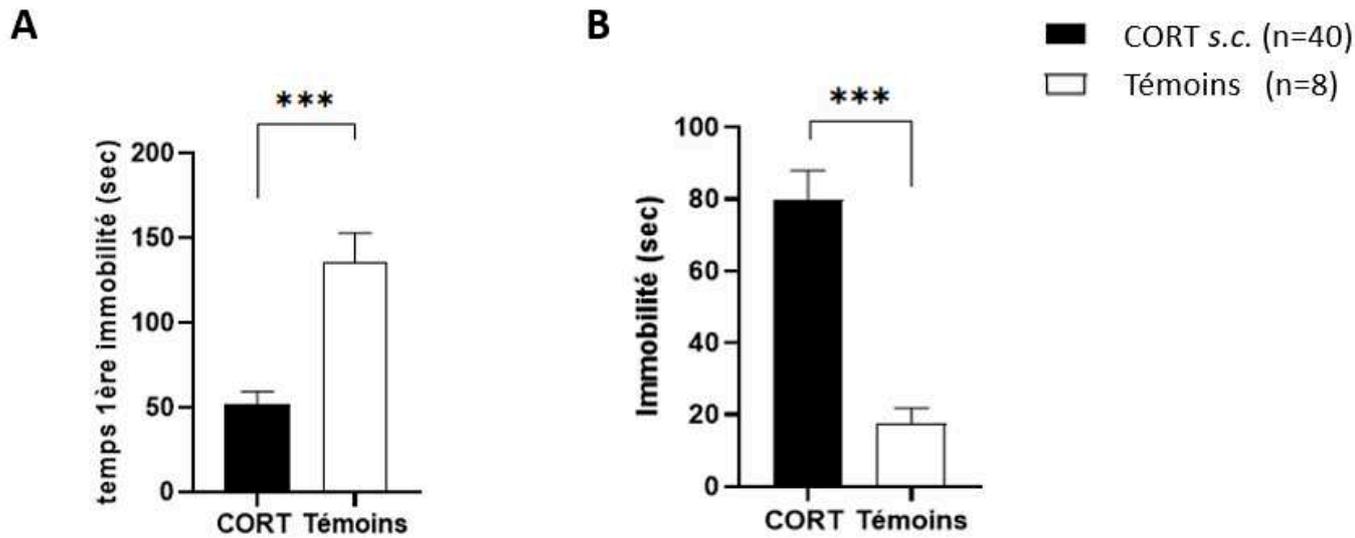


Figure 59 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec un test de nage forcée (FST).

**A)** Délai pour obtenir la 1<sup>ère</sup> immobilité et **B)** Temps d'immobilité total exprimés en secondes (moyenne  $\pm$  SEM) sur un test de 5 minutes, \*\*\* $p < 0,001$

### Test du 0-maze :

#### Administration *per os*

L'effet du traitement chronique par corticostérone administrée *per os* avec le test du 0-maze est présenté en **figure 60**. L'administration de corticostérone *per os* chez le rat de manière chronique entraîne une augmentation non significative de l'immobilité totale chez le groupe CORT ( $\bar{x} = 71,2 \pm 7,3$  secondes versus  $\bar{x} = 61,9 \pm 8,9$  secondes chez les rats témoins), **fig. 60A** ( $p = 0.1978$ , ns) et dans les bras ouverts spécifiquement ( $p = 0.3777$ , ns). Aucune différence significative n'est retrouvée dans le bras fermé ( $p = 0.8874$ , ns).

Le pourcentage de temps passé dans les bras fermés (**fig. 60B**), la distance totale parcourue pendant la durée du test (**fig. 60C**) ainsi que la rapidité de l'animal (vélocité) (**fig. 60D**) sont des paramètres qui ont été analysés car connus pour démontrer l'ampleur de l'anxiété chez les rongeurs. Cependant, ces trois tests se sont avérés non significatifs, bien que les animaux témoins passent moins de temps dans les bras fermés, parcourent une distance plus importante et sont plus rapides.

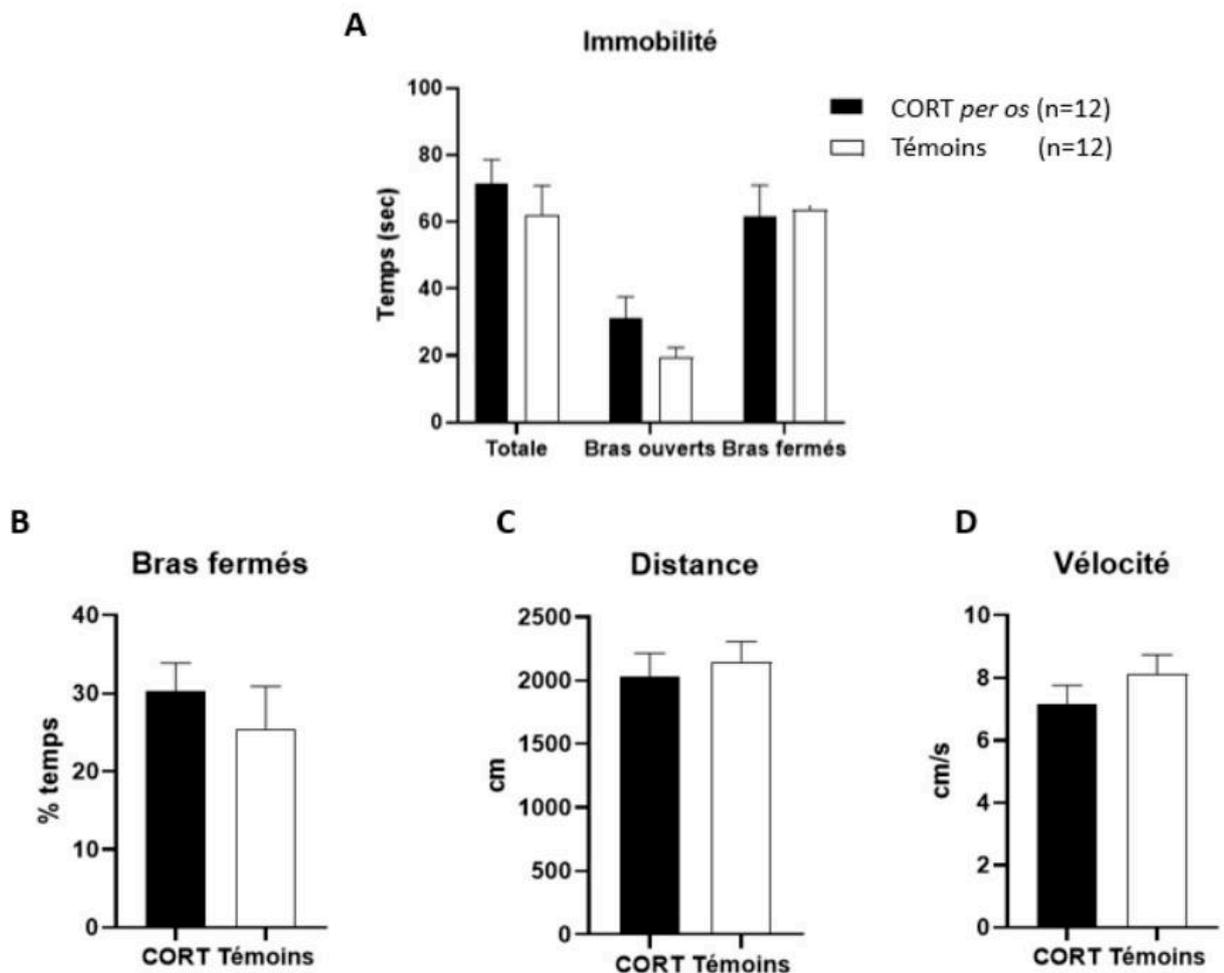


Figure 60 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) sur le comportement anxio-dépressif avec le test du 0-maze.

**A)** Temps d'immobilité de l'animal (animal pris dans sa globalité : corps, queue, nez) en secondes dans les différents bras (toutes les zones, bras ouverts et bras fermés respectivement) ; **B)** % de temps passé dans les bras fermés ; **C)** Distance totale parcourue en centimètres et **D)** Vitesse sur l'ensemble du test en centimètres par seconde. Test effectué sur 5 minutes. Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.

### Administration sous-cutanée

L'effet du traitement chronique par corticostérone administrée en sous-cutanée avec le test du 0-maze est présenté en **figure 61**. L'administration de corticostérone en injections sous-cutanées de manière chronique chez le rat entraîne une augmentation de l'immobilité totale ( $\bar{x} = 71,5 \pm 6,3$  secondes versus  $\bar{x} = 62,5 \pm 10,3$  secondes chez les rats témoins), **fig. 61A** ( $p = 0,4023$ , ns). En revanche, les animaux CORT ont une augmentation significative de l'immobilité dans les bras ouverts, **fig. 61A** :  $\bar{x} = 26,3 \pm 2,3$  secondes vs  $\bar{x} = 6,3 \pm 1,1$  secondes ( $p < 0,0001$ ) et aucune différence significative n'est retrouvée dans les bras fermés ( $p = 0,6986$ ).

Le pourcentage de temps passé dans les bras fermés (**fig. 61B**), la distance totale parcourue pendant la durée du test (**fig. 61C**) ainsi que la rapidité de l'animal (vélocité) (**fig. 61D**) sont des paramètres qui ont été analysés car connus pour démontrer l'ampleur de l'anxiété chez les rongeurs. Cependant, ces trois tests se sont avérés non significatifs, bien que les animaux témoins parcourent une distance plus importante et sont plus rapides.

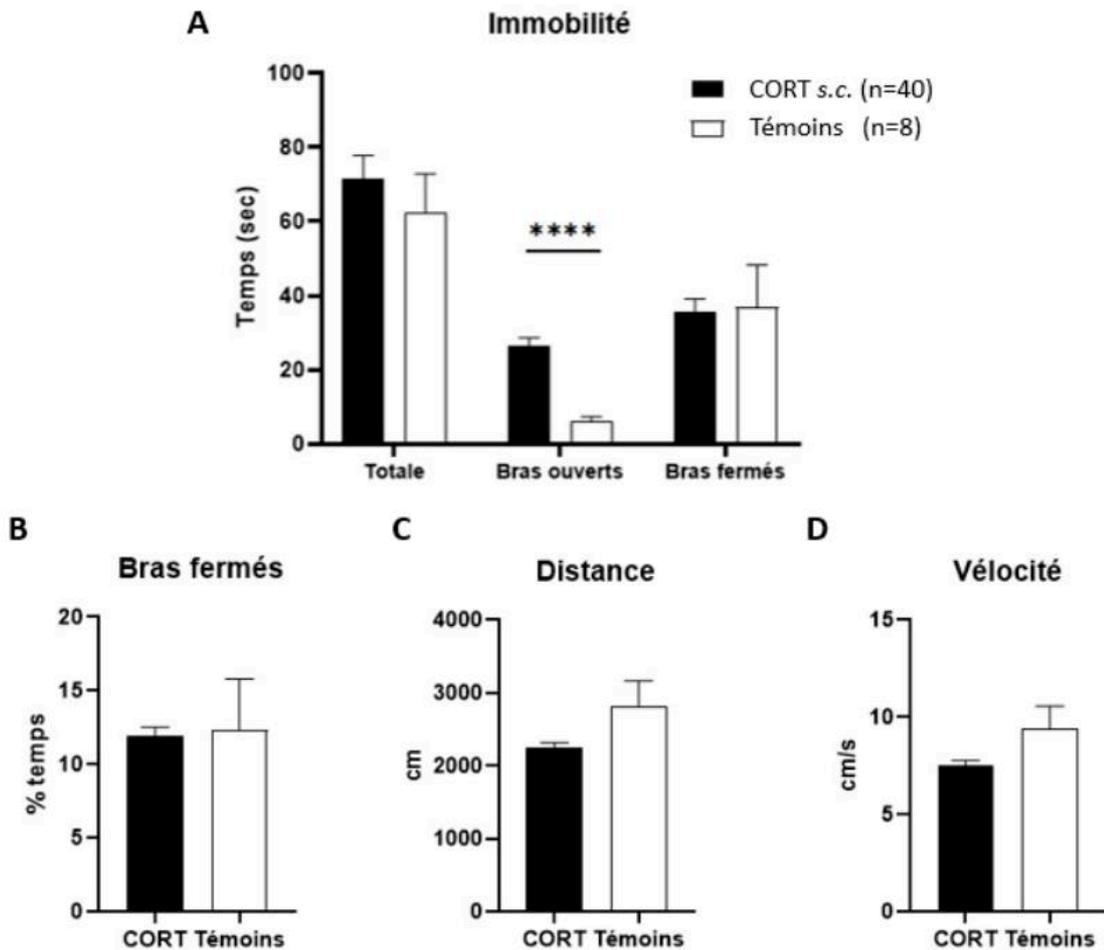


Figure 61 : Effet de la corticostérone administrée en chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec le test du 0-maze.

**A)** Temps d'immobilité de l'animal (animal pris dans sa globalité : corps, queue, nez) en secondes dans les différents bras (toutes les zones, bras ouverts et bras fermés respectivement) ; **B)** % de temps passé dans les bras fermés ; **C)** Distance totale parcourue en centimètres et **D)** Vélocité sur l'ensemble du test en centimètres par seconde. Test effectué sur 5 minutes. Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.

\*\*\* $p < 0.0001$

## Test de préférence au saccharose/sucre (SPT) :

### Administration *per os*

Le traitement chronique par corticostérone administrée de manière chronique dans de l'eau de boisson ne présente pas d'effet significatif sur le test de préférence au saccharose, présenté en **figure 62**. Ceci ni à 1h, **fig. 62A** :  $\bar{x} = 68,4 \pm 3,1 \%$  vs  $\bar{x} = 68,5 \pm 2,7 \%$  ( $p = 0,9661$ ), ni à 12h, **fig. 62B** :  $\bar{x} = 85,8 \pm 1,4 \%$  vs  $\bar{x} = 83,2 \pm 2,2 \%$  ( $p = 0,5415$ ) ; CORT *per os* versus témoins respectivement.

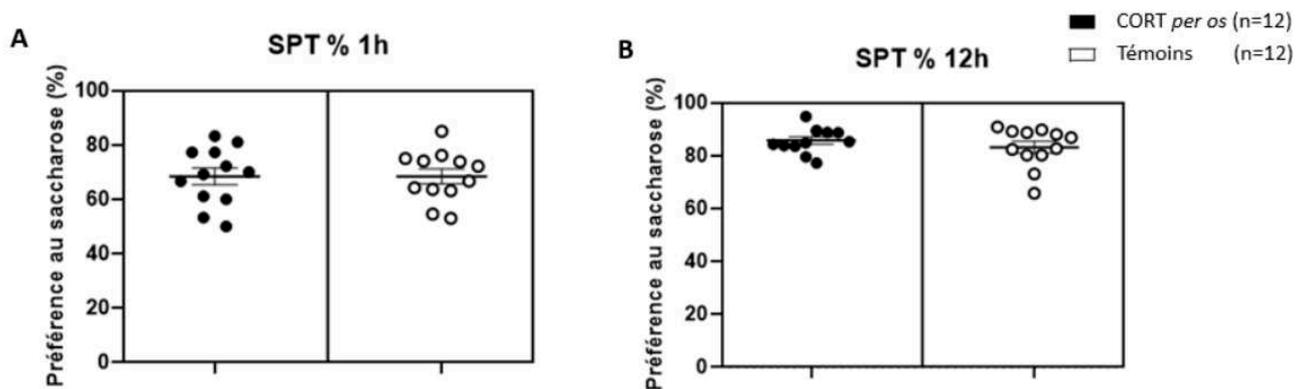


Figure 62 : Effet de la corticostérone administrée en chronique dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) sur le comportement anxio-dépressif avec le test de préférence au saccharose (SPT).

**A)** % de préférence à l'eau sucrée 1% sur 1 heure ; **B)** % de préférence à l'eau sucrée 1% sur 12 heures.  
Données exprimées en valeurs individuelles  $\pm$  SEM

### Administration sous-cutanée

Le traitement chronique par corticostérone administrée de manière quotidienne en injections sous-cutanées ne présente pas d'effet significatif sur le test de préférence au saccharose, présenté en **figure 63**. Ceci ni à 1h, **fig. 63A** :  $\bar{x} = 70,6 \pm 1,8 \%$  vs  $\bar{x} = 70,1 \pm 4,0 \%$  ( $p = 0,9512$ ), ni à 12h, **fig. 63B** :  $\bar{x} = 81,2 \pm 1,6 \%$  vs  $\bar{x} = 77,4 \pm 5,7 \%$  ( $p = 0,9841$ ) ; CORT *s.c* versus témoins respectivement.

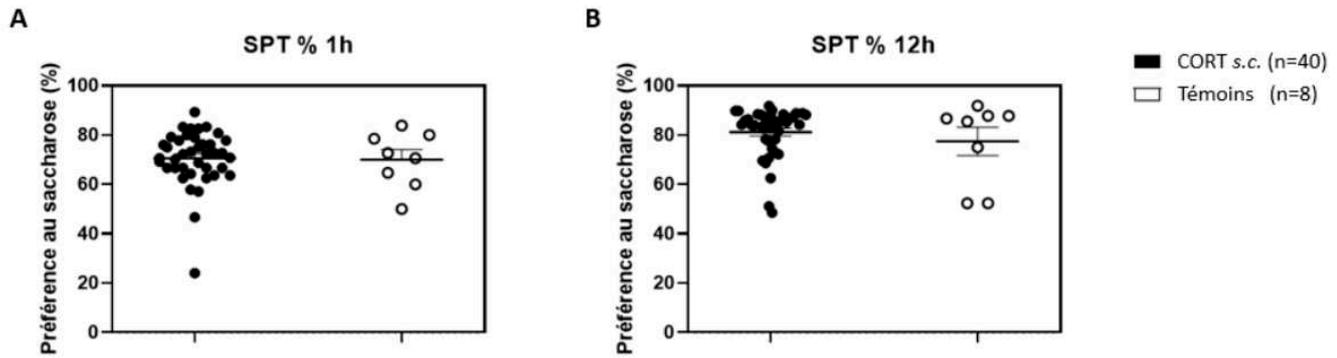


Figure 63 : Effet de la corticostérone administrée en injections sous-cutanées (CORT s.c.) sur le comportement anxio-dépressif avec le test de préférence au saccharose (SPT).

A) % de préférence à l'eau sucrée 1% sur 1 heure ; B) % de préférence à l'eau sucrée 1% sur 12 heures. Données exprimées en valeurs individuelles  $\pm$  SEM

## 2) Prélèvements

### Dosages plasmatiques de la corticostérone :

#### Administration *per os*

Les dosages plasmatiques des concentrations en corticostérone montrés en **figure 64**, n'ont pas montré de différence significative entre le groupe CORT *per os* et le groupe témoin ( $\bar{x} = 2,4. 10^5 \pm 1,4.10^4$  pg/mL vs  $\bar{x} = 2,7. 10^5 \pm 3,0. 10^4$  pg/mL),  $p = 0,8318$ .

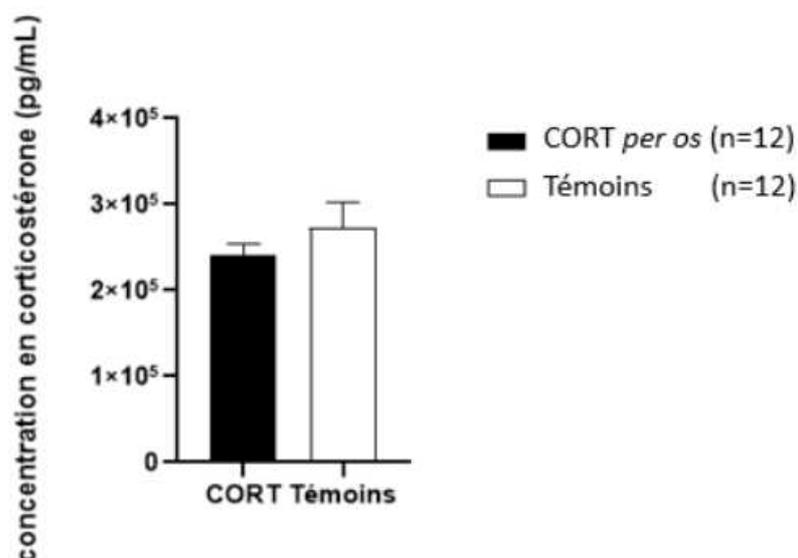


Figure 64 : Dosages plasmatiques de corticostérone en pg/mL par méthode LC-MSMS après administration chronique de corticostérone dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) comparés au groupe témoin.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM

## Administration sous-cutanée

Les dosages plasmatiques des concentrations en corticostérone présentés en **figure 65**, ont montré une différence nettement significative entre le groupe CORT *s.c* et le groupe témoin ( $\bar{x} = 2,5.10^5 \pm 2,4. 10^4$  pg/mL vs  $\bar{x} = 2,9. 10^4 \pm 8,2 .10^3$  pg/mL),  $p < 0,0001$ .

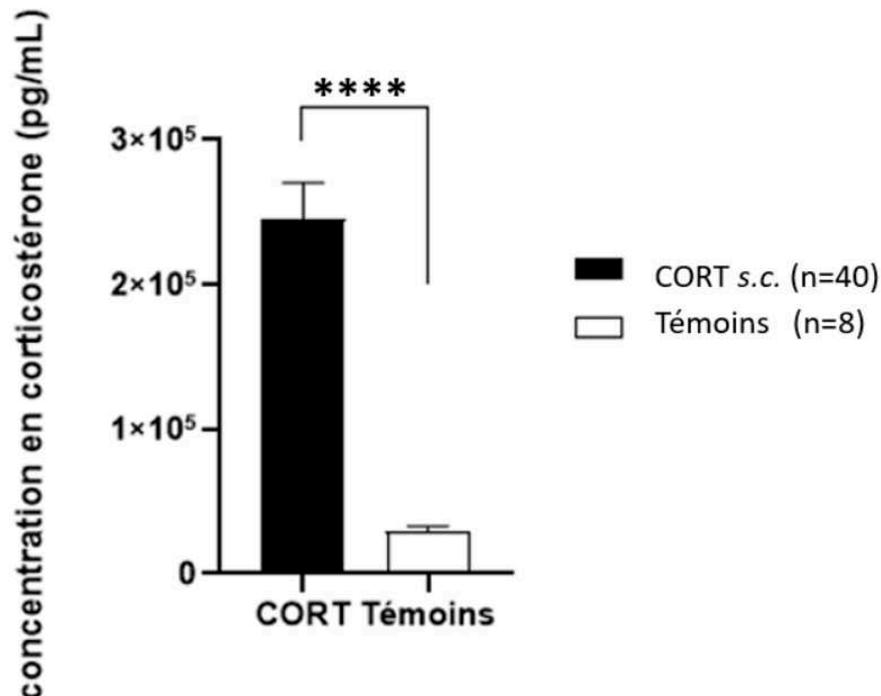


Figure 65 : Dosages plasmatiques de corticostérone en pg/mL par méthode ELISA après administration de corticostérone chronique en injections quotidiennes sous-cutanées (CORT *s.c.*) comparés au groupe témoin.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM

## Masse des glandes surrénales :

### Administration *per os*

La masse des glandes surrénales rapportée au poids de l'animal présentée en **figure 66** est quasiment identique entre le groupe CORT *per os* ( $\bar{x} = 2,2. 10^{-4} \pm 4,6. 10^{-6}$  %) et le groupe témoin ( $\bar{x} = 2,1. 10^{-4} \pm 4,7. 10^{-6}$  %),  $p = 0,3562$ . Si l'on réalise l'analyse de manière directe, non rapportée au poids de l'animal, la masse des glandes surrénales des rats CORT *per os* est de  $49,5 \pm 3,2$  mg alors que celle des rats témoins est de  $48,7 \pm 3,4$  mg (moyenne  $\pm$  SEM),  $p = 0,8336$ .

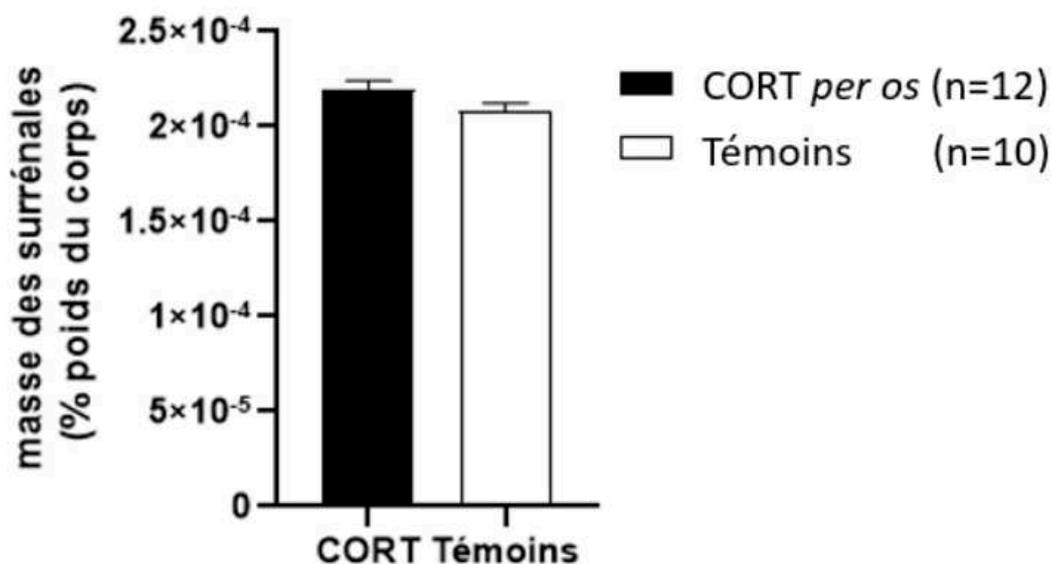


Figure 66 : Masse des glandes surrénales rapportée au poids total de l'animal en pourcentage après administration de corticostérone chronique dans de l'eau de boisson (CORT *per os*) comparée au groupe témoin.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM

### Administration sous-cutanée

La masse des glandes surrénales rapportée au poids de l'animal présentée en **figure 67** est nettement supérieure chez le groupe CORT en injections sous-cutanées ( $\bar{x} = 3,6 \cdot 10^{-4} \pm 5,4 \cdot 10^{-6} \%$ ) en comparaison avec le groupe témoin. ( $\bar{x} = 2,0 \cdot 10^{-4} \pm 4,6 \cdot 10^{-6} \%$ ),  $p < 0,0001$ . Cet apport exogène de corticostérone semble donc provoquer une hypertrophie surrénalienne. Mais, comme indiqué, ces résultats sont rapportés au poids de l'animal et il existe une différence pondérale importante entre le groupe CORT *s.c.* de masse inférieure à celle des rats témoins (**figure 57**). En masse absolue non rapportée au poids total, la masse des glandes surrénales des rats CORT *s.c.* est nettement inférieure ( $13,7 \pm 0,6$  mg) à celle des rats témoins ( $56,4 \pm 2,9$  mg) (moyenne  $\pm$  SEM),  $p < 0,0001$ .

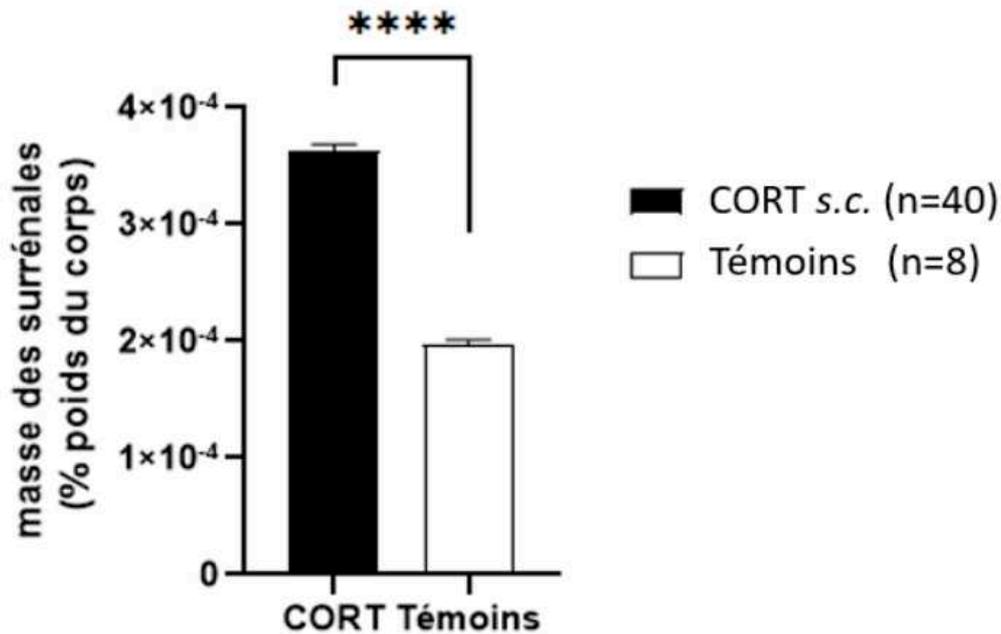


Figure 67 : Masse des glandes surrénales rapportée au poids total de l'animal en pourcentage après administration quotidienne de corticostérone chronique en injections sous-cutanées (CORT s.c.) comparée au groupe témoin.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM

### 3) Etude micro-TEP

**Analyse de l'influence de l'administration chronique de corticostérone sur le profil métabolique glucidique : comparaison rats CORT s.c. (NaCl) vs témoins**

#### Analyse VBA sans *a priori* de régions :

Les images obtenues représentent les analyses statistiques voxel-à-voxel des ratios de captation de [<sup>18</sup>F]FDG entre le groupe d'animaux anxio-dépressifs CORT s.c. injectés avec du NaCl (n = 8) et le groupe d'animaux témoins (n = 8) (**figure 68**). Ainsi, le pattern des rats CORT présente un hypométabolisme marqué par rapport au groupe contrôle dans diverses régions reconnues comme impliquées dans la physiopathologie de la dépression comme le cortex frontal, le cortex cingulaire, l'hippocampe, le septum latéral ou encore le striatum.

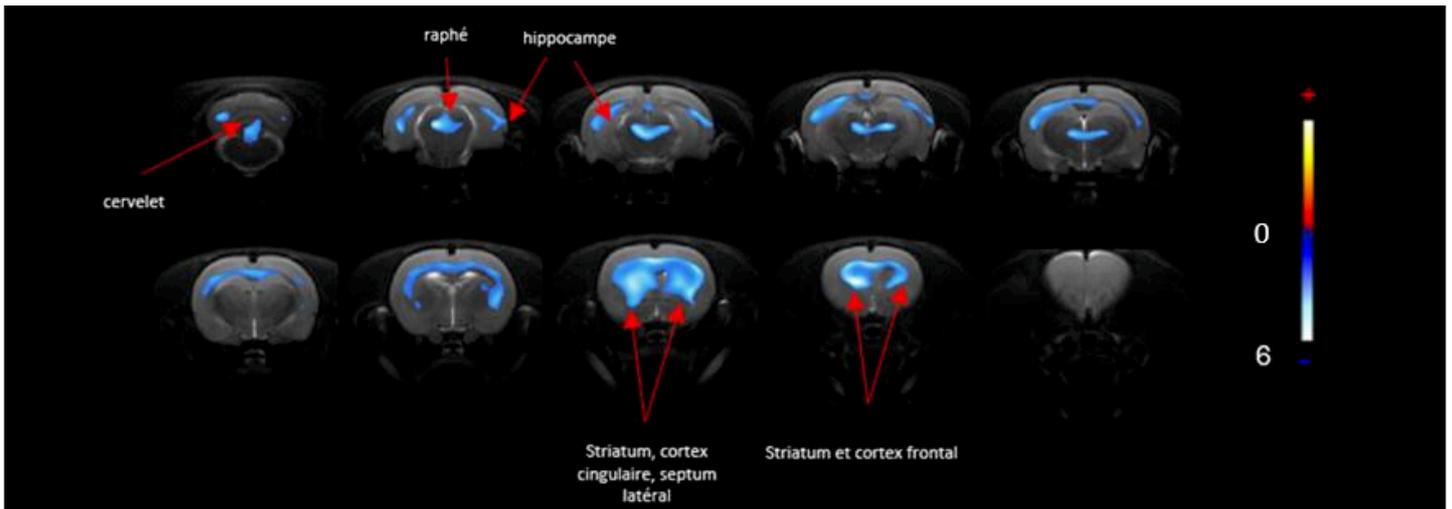
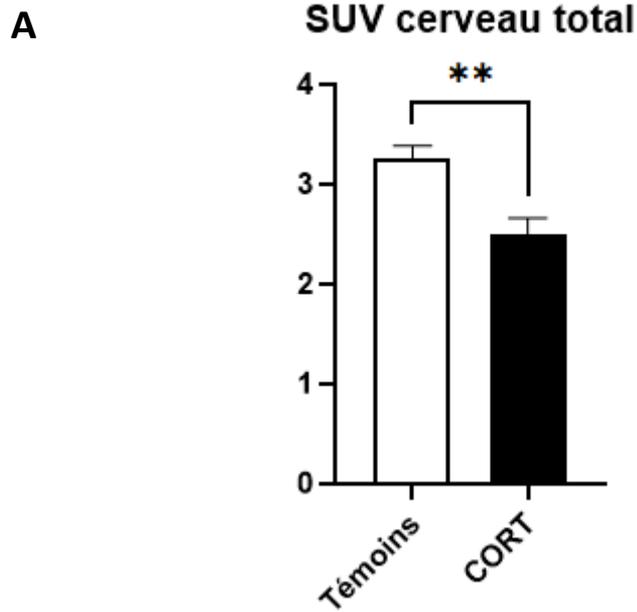


Figure 68 : Comparaison du métabolisme cérébral basal glucidique chez les rats CORT vs rats témoins (n = 8 par groupe).

Comparaisons statistiques voxel-à-voxel de la captation de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  chez les rats CORT injectés avec du NaCl versus les rats témoins injectés avec du NaCl. Les zones en bleu représentent une diminution significative du métabolisme du glucose chez les rats CORT par rapport aux rats témoins (seuil statistique :  $p < 0,005$ , seuil de résolution  $k = 700$ ). Les sections coronales vont de + 4 à - 13 mm par rapport au bregma.

Les résultats présentés en **figure 68**, doivent être mis en relation avec une captation glucidique significativement diminuée dans le cerveau total des rats CORT (**fig. 69A** et **69B**). En effet, après analyse statistique (test de U-Mann-Withney), la captation de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  exprimée en SUV est significativement inférieure à celle des rats témoins (moyenne CORT =  $2,495 \pm 0,17$  et moyenne témoins =  $3,256 \pm 0,13$ ),  $p = 0,0030$  (**fig. 69A**). Les images brutes de la captation de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (coupes coronales) du groupe CORT vs le groupe témoins sont présentées en **69B**.



**B**

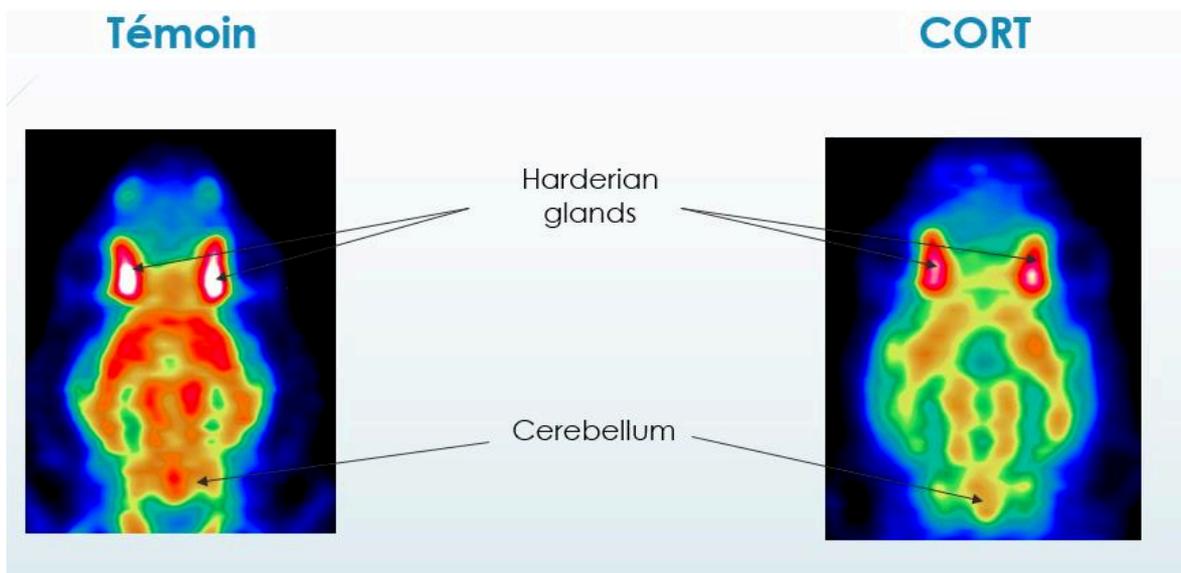


Figure 69 : Effet du traitement chronique par corticostérone sur le métabolisme glucidique dans le cerveau entier.

**A)** Captation de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  exprimée en SUV entre les rats CORT ( $n = 8$ ) et les rats témoins ( $n = 8$ ). Données exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. **\*\***  $p < 0.01$ . **B)** images brutes de la captation de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (coupes coronales) des rats CORT vs rats témoins.

### Analyse par régions d'intérêt (ROIs) :

Parallèlement à l'analyse voxel-à-voxel, l'analyse avec *a priori* de régions par ROI a permis de mettre en évidence une diminution significative des ratios de captation du

[<sup>18</sup>F]FDG chez le rat CORT au niveau du noyau caudé (-9,85%), du cortex cingulaire (-6,93%) et du septum latéral (-9,13%). En revanche, une tendance à l'augmentation du métabolisme glucidique dans le cortex frontal est plutôt retrouvée (+10,7%). Par ailleurs, un hypermétabolisme non significatif chez le groupe CORT est visualisé dans le thalamus (+1,47%) alors qu'une tendance à la diminution de captation du [<sup>18</sup>F]FDG a été identifiée au niveau de l'hippocampe ou du raphé (-3,09%) (**figure 70**).

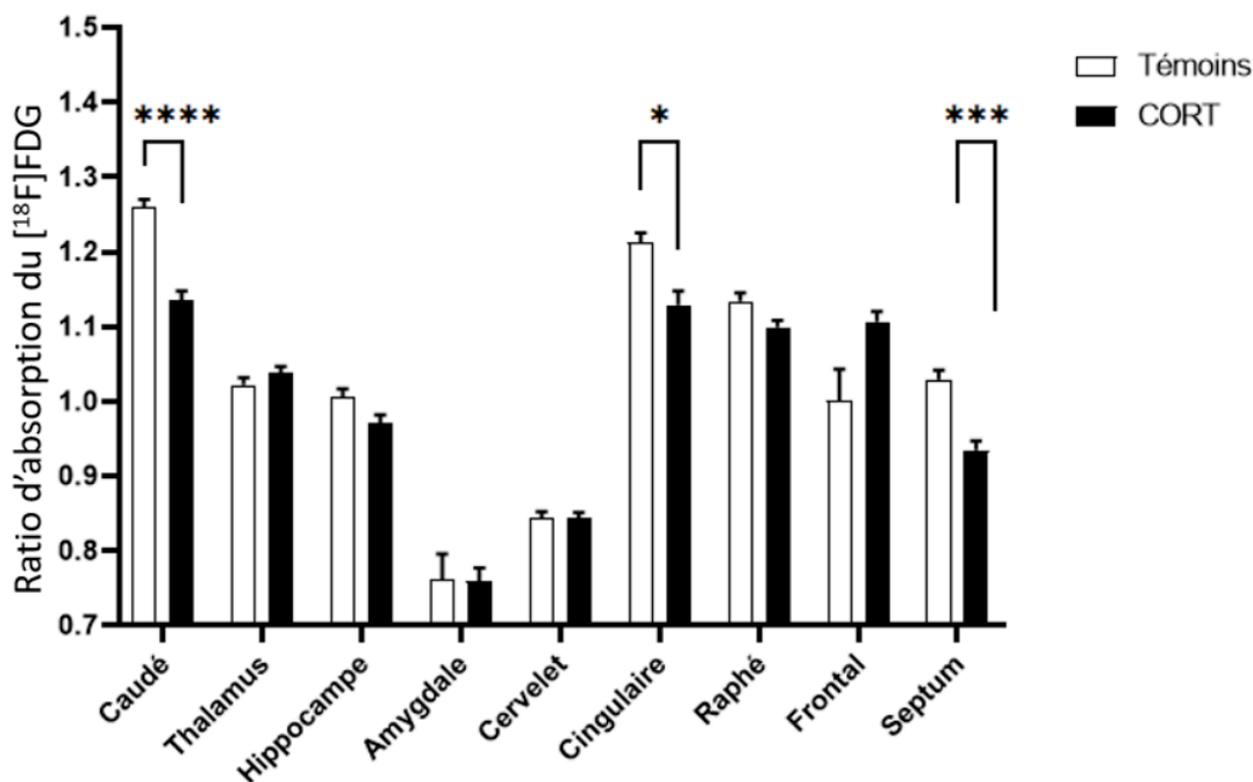


Figure 70 : Comparaison du métabolisme cérébral basal glucidique chez les rats CORT vs rats témoins ( $n = 8$  par groupe) injectés avec du NaCl dans différentes régions cérébrales.

Valeurs exprimées en ratio d'absorption du [<sup>18</sup>F]FDG, moyenne  $\pm$  SEM ;

\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$

Test de comparaison multiple de Holm-Sidak, suite à une ANOVA à deux facteurs : facteur région :  $F(1,948, 27,28) = 136,0$ ,  $p < 0,0001$  ; facteur traitement :  $F(1,14) = 16,72$ ,  $p = 0,0011$  ; facteur d'interaction :  $F(8, 112) = 7,840$ ,  $p < 0,0001$ .

### Analyse de la connectivité :

Pour étudier d'avantage les effets de l'administration chronique de corticostérone, les activités métaboliques des régions d'intérêt ont été corrélées les unes aux autres et les changements dans les corrélations régionales par paires entre les rats CORT et les rats témoins (sans administration de corticostérone) ont été évalués. Comme présenté dans la **figure 71**, les matrices de corrélation régionales sont très différentes entre les rats CORT et

les rats témoins. L'analyse de permutation des différences des scores Z de Fisher entre les groupes a montré une diminution significative de la connectivité métabolique entre le thalamus et les noyaux caudés ( $\Delta z = -1,665$ ,  $p = 0,0945$ ) chez les rats CORT par rapport aux témoins. De la même manière, les ratios d'absorption du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG sont significativement négativement corrélés entre l'hippocampe et les noyaux caudés ( $\Delta z = -1,596$ ,  $p = 0,045$ ) et entre le septum latéral et le thalamus ( $\Delta z = -1,736$ ,  $p = 0,071$ ). Aucun autre changement significatif de la connectivité métabolique n'a été observé.

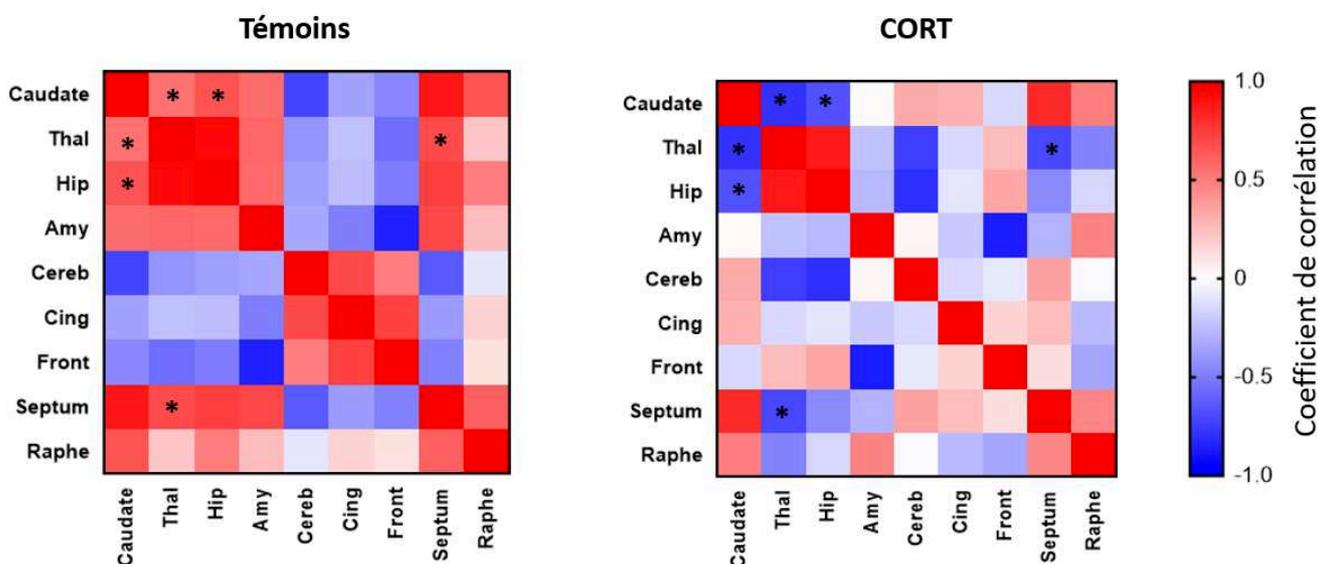


Figure 71 : Effets de l'administration chronique de corticostérogène (CORT) sur la connectivité métabolique évaluée par la TEP au [ $^{18}\text{F}$ ]FDG ( $n = 8$  dans chaque groupe).

À gauche : Matrice de connectivité par paires de régions pour le groupe témoins et à droite pour le groupe CORT, obtenues par analyse de corrélation des valeurs individuelles des ratios d'absorption entre les différentes régions d'intérêt. Résultat significatif indiqué pour \* $q < 0,1$  après le test de permutation et la correction FDR pour les comparaisons multiples. Caudate = noyaux caudés, Thal = Thalamus, Hip = Hippocampe, Amy = Amygdale, Cereb = cervelet, Cing = Cortex cingulaire, Front = Cortex frontal. Raphe = Raphé.

### Comparaison du profil métabolique d'un nouveau candidat RAAD, NLX-101, avec celui de la kétamine sur un modèle de rat CORT anxio-dépressif

#### Analyse VBA sans *a priori* de régions :

Les images d'analyses statistiques voxel-à-voxel des ratios d'absorption de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG suite à l'administration de kétamine et de NLX-101 chez des rats CORT sont présentées en **figure 72** ( $n = 8$  dans chaque groupe). Ainsi, l'injection aiguë de kétamine à dose

subanesthésique (10 mg/kg) induit une augmentation de métabolisme du glucose principalement au niveau du septum latéral par rapport à une injection de NaCl. Parallèlement, l'administration aiguë de NLX-101, agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, à dose antidépressive (0,16 mg/kg), induit de la même manière, un hypermétabolisme au niveau du septum latéral par rapport à une injection de NaCl. Une augmentation de la captation glucidique est également retrouvée au niveau du striatum et du cervelet.

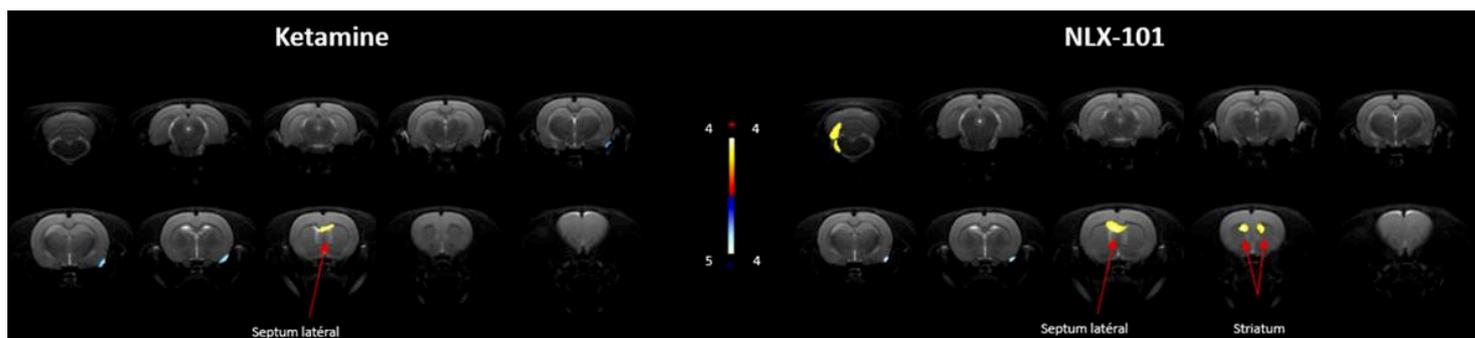


Figure 72 : Effets de la kétamine en comparaison avec le candidat RAAD, NLX-101, sur le métabolisme cérébral glucidique chez un modèle de rats CORT (n = 8 dans chaque groupe)

Comparaisons statistiques voxel-à-voxel de la captation de [<sup>18</sup>F]FDG chez les rats CORT après injection de kétamine et après injection de NaCl (à gauche, n = 8) ; et chez les rats CORT après injection de NLX-101 et après injection de NaCl (à droite, n = 8). Les T-scores sont représentés par une échelle de couleur : les zones en rouge représentent une augmentation significative et les zones en bleu représentent une diminution significative du métabolisme du glucose (seuil statistique : p < 0,005, seuil de résolution k = 700).

Les sections coronales vont de + 4 à - 13 mm par rapport au bregma.

### Analyse par régions d'intérêt (ROIs) :

Pour corroborer l'analyse sans *a priori*, l'analyse par régions d'intérêts a permis de mettre en évidence une augmentation significative des ratios d'absorption du [<sup>18</sup>F]FDG dans le septum latéral suite à l'administration de kétamine (+ 6,77%, p = 0,0382) ainsi qu'une augmentation non significative suite à l'administration de NLX-101 (+ 4,37%, p = 0,2199) par comparaison au groupe CORT injecté avec du NaCl.

Au niveau du cortex frontal, une augmentation non significative de captation glucidique est retrouvée après administration de kétamine par rapport au groupe NaCl (+ 3,32%, p = 0,1606) et à l'inverse, une diminution significative entre le NLX-101 et le NaCl (- 6,14%, p = 0,0391) est constatée. Ainsi, un écart significatif de captation de 8,9% est visualisé entre les deux RAADs (p = 0,0007).

Au niveau des autres régions cérébrales étudiées, la kétamine et le NLX-101 ont les mêmes effets sur le métabolisme glucidique (en comparaison avec le NaCl), excepté dans l'amygdale. Une augmentation du métabolisme glucidique est par exemple retrouvée dans le cortex cingulaire (+ 2,34% et + 2,3%) et le striatum (+ 1,4% et + 0,62%). Alors qu'une diminution est observée dans le thalamus (-1,97% et -1,17%) ou encore le raphé (-1,66% et -2,24%). Les résultats sont donnés pour la kétamine et le NLX-101 respectivement (**figure 73**).

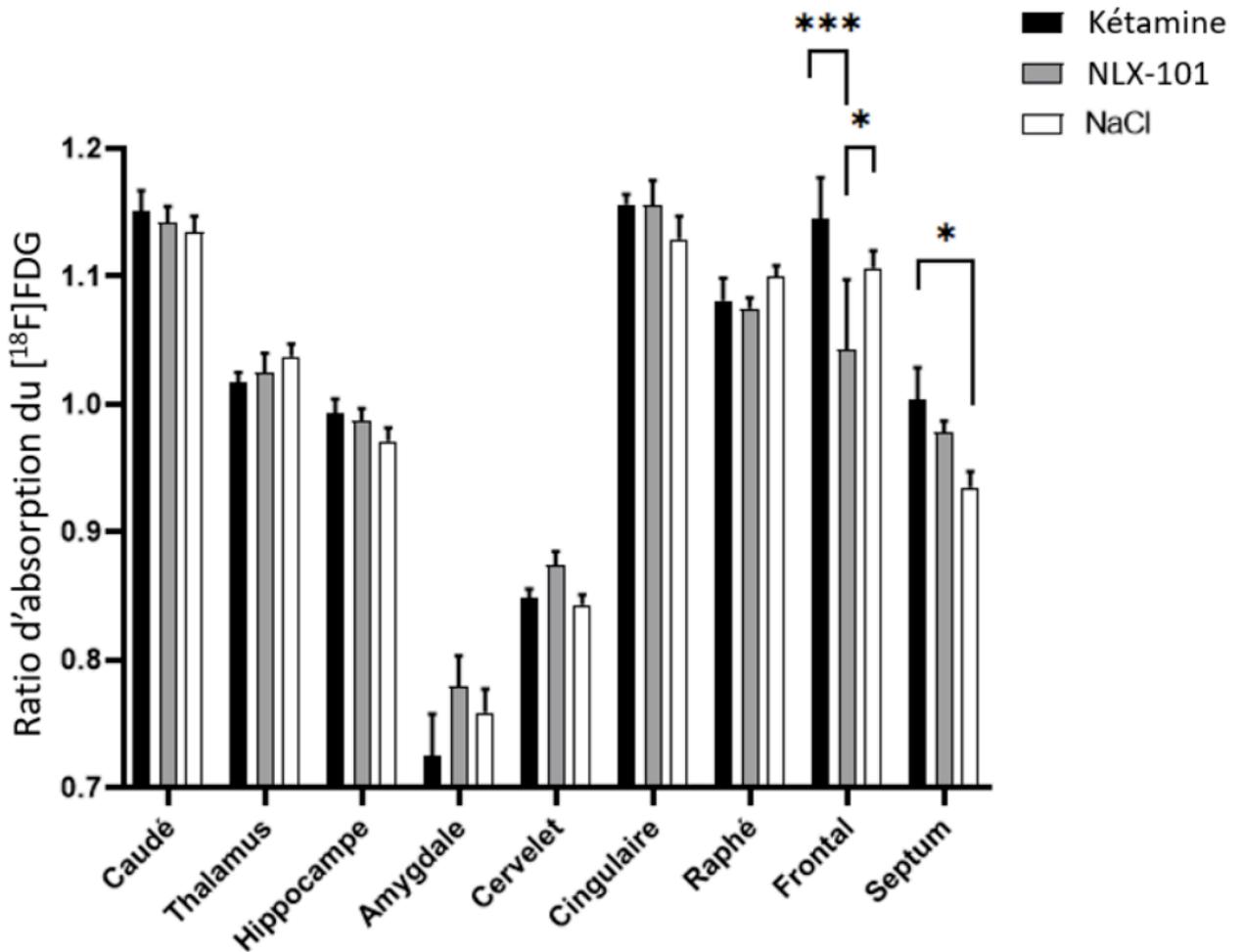


Figure 73 : Comparaison du métabolisme cérébral glucidique chez les rats CORT après injection aiguë en i.p. de Kétamine, NLX-101 ou NaCl ( $n = 8$  par groupe) dans différentes régions cérébrales.

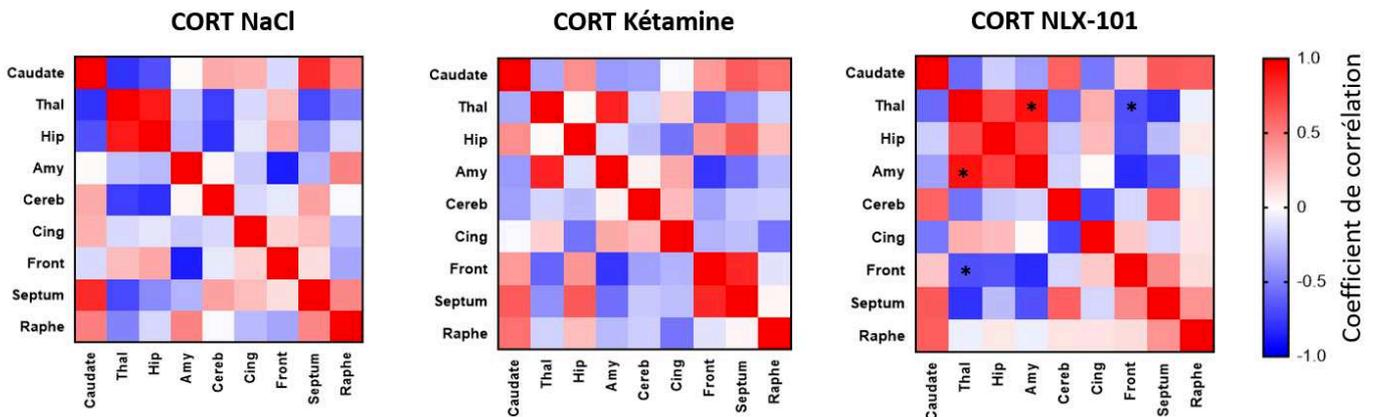
Valeurs exprimées en ratio d'absorption du  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , moyenne  $\pm$  SEM; \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ .  
 Test de comparaison multiple de Holm-Sidak, suite à une ANOVA à deux facteurs : facteur région :  $F(8, 168) = 137,0$ ,  $p < 0,0001$  ; facteur traitement :  $F(2, 21) = 1,491$ ,  $p = 0,2480$  ; facteur d'interaction :  $F(16, 168) = 1,693$ ,  $p = 0,0521$ .

### Analyse de la connectivité :

Pour compléter les résultats et étudier les effets de l'administration des molécules RAADs chez les rats CORT, les activités métaboliques des régions d'intérêt ont été corrélées les unes aux autres. Comme précédemment, les changements dans les corrélations régionales par paires entre les trois conditions chez les rats CORT (kétamine, NLX-101 et NaCl) ont été évalués. La **figure 74A** démontre que les matrices de corrélations régionales sont très différentes après administration des trois molécules à J0. L'analyse de permutation des différences des scores Z de Fisher entre les groupes a montré une augmentation significative de la connectivité métabolique entre le thalamus et l'amygdale ( $\Delta z = 1,726$ ,  $p = 0,058$ ) après administration de NLX-101 par rapport au groupe CORT NaCl. En revanche, l'agoniste NLX-101 diminue significativement la corrélation entre le cortex frontal et le thalamus au niveau du métabolisme glucidique ( $\Delta z = -1,089$ ,  $p = 0,063$ ). En effet, comme le montre la **figure 74B** d'une autre manière, les ratios d'absorption du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG dans ces deux régions ne sont pas corrélées chez le rat CORT injecté avec du NaCl ( $\Delta z = 0,252$ ,  $p = 0,547$ ), tandis qu'après administration de NLX-101 une corrélation négative a été observée ( $\Delta z = -0,681$ ,  $p = 0,063$ ).

Concernant la kétamine, aucun changement significatif de la connectivité métabolique n'a été observé, comparé au groupe CORT injecté avec du NaCl. Toutefois, il est à noter qu'entre le thalamus et l'hippocampe, une tendance à la corrélation négative est retrouvée après injection de kétamine ( $\Delta z = -1,358$ ,  $p = 0,261$ ).

**A**



**B**

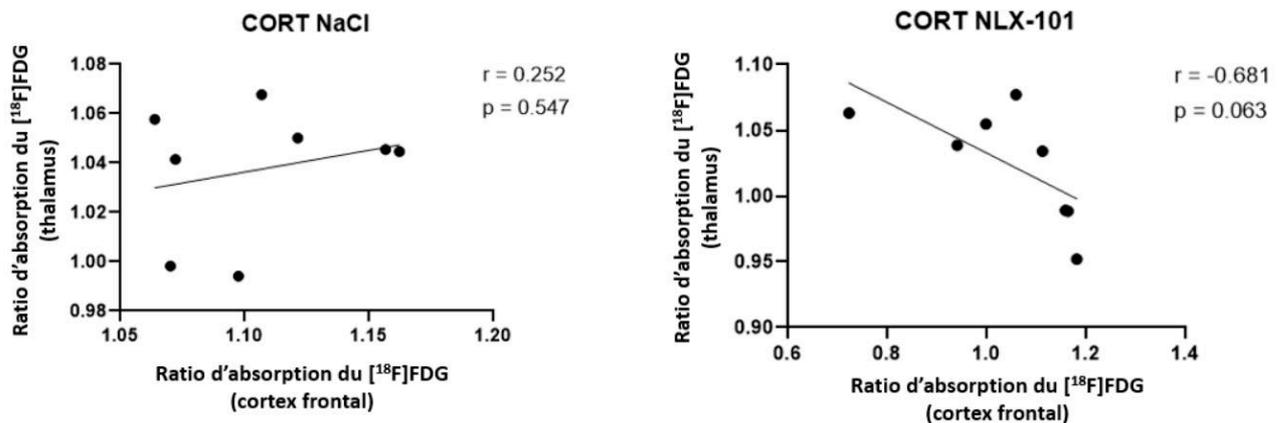


Figure 74 : Effets de la kétamine en comparaison avec le candidat RAAD, NLX-101, chez le rat CORT sur la connectivité métabolique évaluée par la TEP au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  ( $n = 8$  dans chaque groupe).

**(A)** Matrices de connectivité par paires de régions pour le groupe CORT NaCl, le groupe kétamine et le groupe NLX-101 (à J0), obtenues par analyse de corrélation des valeurs individuelles des ratios d'absorption du  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  entre les différentes régions d'intérêt. Résultat significatif indiqué pour  $*q < 0,1$  après le test de permutation et la correction FDR pour les comparaisons multiples. Caudate = noyaux caudés, Thal = Thalamus, Hip = Hippocampe, Amy = Amygdale, Cereb = cervelet, Cing = Cortex cingulaire, Front = Cortex frontal. Raphe = Raphé. **(B)** Nuage de points et régression linéaire montrant la relation entre les ratios d'absorption dans le cortex frontal et dans le thalamus, chez le rat CORT NaCl et chez le rat CORT après administration de NLX-101.

## Analyse de l'effet prolongé des RAADs chez le rat CORT (J5)

Les analyses sans *a priori* de régions et les analyses avec régions d'intérêts n'ont pas retrouvé de différence significative entre J0 et J5 (données non présentées ici). Le métabolisme glucidique entre le jour de l'administration des molécules (kétamine/NLX-101/NaCl) est inchangé au niveau cérébral 5 jours après.

### IV. Discussion/conclusion :

L'objectif de ce travail était d'explorer *in vivo*, à l'aide d'un modèle de rongeur anxio-dépressif cortico-induit, les régions et les circuits neuronaux impliqués dans la physiopathologie de la dépression et d'étudier l'action antidépressive du NLX-101 comme potentiel futur médicament RAAD, par l'utilisation de la micro-TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. Cette étude a permis également de compléter des premières données acquises chez l'animal sain, tant avec le NLX-101 (216) qu'avec la kétamine (RAAD de référence) (*cf* **article 2** et 644–646).

De cette façon, cette étude a montré que le profil métabolique du modèle de rat CORT présentait un métabolisme glucidique diminué, en particulier au niveau du noyau caudé, du cortex cingulaire et du septum latéral. Par ailleurs, l'action des antidépresseurs semble passer par deux régions cérébrales communes, le cortex frontal et le septum latéral. Les effets du NLX-101 sembleraient donc être médiés par les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

Ces expériences ont été menées sur un total de 40 rats CORT (40 mg/kg, s.c.) dont 24 ont été sélectionnés par une série de tests comportementaux pour la réalisation des images TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. Bien qu'aucun modèle animal anxio-dépressif ne soit actuellement défini comme référence, le modèle de rat par administration chronique de corticostérone en injections sous-cutanées apparaît être une bonne alternative. En effet, les rats CORT ont tous montré des signes anxio-dépressifs plus élevés que les rats témoins dans les tests comportementaux en termes de score de sélection, ce qui suggère la validité apparente du modèle. De plus, ce modèle apparaît avoir une bonne validité étiologique caractérisée par la dysfonction de l'axe HHS (576) et l'induction d'un remodelage cellulaire (549,594). Ainsi, des taux plasmatiques de corticostérone élevés, des modifications de volumes des glandes surrénales et une altération du poids corporel ont été observés chez les animaux CORT dans notre étude. Si l'on considère la masse absolue des glandes surrénales, il existe une atrophie surrénalienne. Cette observation est très probablement due à une régulation par inhibition

rétroactive de l'axe HHS sur les tissus, du fait de l'administration de corticostérone exogène (596). De plus, une insuffisance surrénalienne est parfois retrouvée chez les patients dépressifs (691). Pour approfondir ce travail, une analyse microscopique des tissus aurait pu être réalisée.

Bien que non évaluée par des tests comportementaux dans ce travail, le modèle CORT possède aussi une bonne validité prédictive après administration de molécules antidépressives de type RAAD (549,590,616). Une des perspectives futures serait donc de corrélérer les résultats des tests comportementaux après administration des molécules d'intérêts avec les patterns fonctionnels obtenus en imagerie.

Contrairement aux modèles de dépression induits par des méthodes comportementales comme le stress chronique (CMS), le modèle CORT a l'avantage d'être très reproductible car il résulte d'une induction pharmacologique d'un état anxio-dépressif par administration d'une dose connue et quotidienne de corticostérone (574), et est donc peu influencé par l'acclimatation ou la présence humaine (ceci avec un minimum d'équipement dans le laboratoire). Ce modèle présente également l'avantage d'être réalisable et valide chez diverses populations de rongeurs, ce qui a permis de réaliser les acquisitions d'imagerie avec des rats Sprague-Dawley afin de pouvoir comparer les résultats avec de précédentes expériences. Par ailleurs, en raison de la plus grande taille du cerveau du rat par rapport à celui de la souris, cela a favorisé une meilleure précision dans l'exploration de régions de petite taille en micro-TEP du fait de sa résolution.

Concernant les tests comportementaux, le choix de ces derniers a été réalisé à la suite d'une revue exhaustive de la littérature ainsi qu'après une analyse de faisabilité dans notre laboratoire. La variété de tests réalisés a permis d'évaluer différents aspects du phénotype dépressif. Ainsi, les animaux CORT ont présenté une perte pondérale importante, une anxiété augmentée et un comportement accru de désespoir. À propos de l'anhédonie, évaluée par la préférence au saccharose, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre le groupe CORT et le groupe témoin. Cela peut s'expliquer par la faible précision de ce test (567) et une grande variabilité interindividuelle avec des animaux plus ou moins répondeurs. En outre, le nombre d'animaux témoins ( $n = 8$ ) par rapport aux animaux CORT ( $n = 40$ ) peut influencer l'ensemble des résultats des tests avec une puissance statistique diminuée.

### Limites du modèle animal CORT :

L'administration de la corticostérone avait initialement été prévue dans de l'eau de boisson pour garantir le bien-être animal et éviter au maximum l'influence de la présence humaine et du rythme circadien. Cependant, les résultats des tests comportementaux se sont avérés peu concluants. Ceci peut être attribué à plusieurs facteurs, notamment une dose relativement basse (50 µg/mL) par rapport à d'autres études (jusqu'à 400 µg/mL) (574) ainsi qu'à la faible solubilité de la corticostérone dans l'eau, ce qui peut avoir affecté sa biodisponibilité. De plus, il était difficile de mesurer précisément la quantité de boisson ingérée par chaque rat, ce qui rendait incertaine la dose exacte de corticostérone reçue. Il est important de noter que les rats du groupe CORT *per os* n'ont pas reçu de corticostérone par voie orale pendant le test de SPT, et il y a eu un intervalle de deux semaines (J26 à J41) entre l'arrêt de l'administration de la corticostérone et les prélèvements de sang pour les dosages plasmatiques, ce qui correspondait au temps nécessaire pour réaliser le test de SPT et les potentielles acquisitions TEP.

Une autre limite à aborder est que le modèle CORT simplifie la pathologie humaine en se concentrant sur les aspects neuroendocriniens. Il est en effet difficile de modéliser l'hétérogénéité et la complexité du trouble dépressif (692). L'utilisation de combinaisons de modèles animaux paraît être une solution (567). Par ailleurs, pour des questions de comparabilité avec nos précédentes études, il a été décidé de ne sélectionner que des rats mâles alors que la dépression présente un dimorphisme sexuel en touchant une majorité de femmes. Le choix du modèle doit donc être adapté à l'objectif de la recherche, en tenant compte de ses avantages et de ses limites (693).

En complément, il n'existe actuellement pas de modèle valide de modèle animal de dépression **résistante**, ce qui représente un frein au développement de nouveaux RAADs (694). Cependant Willner et Belzung ont défini deux grands critères majeurs de validation d'un modèle de DRT (695) : 1) la présence d'une non-réponse aux antidépresseurs classiques dans un modèle de dépression et 2) la sensibilité du modèle aux traitements habituellement efficaces dans la DRT, comme la kétamine. Il s'est ainsi avéré que la réalisation de plusieurs semaines de CMS sur des animaux Wistar-Kyoto présentant une prédisposition de phénotype anxieux semblait être un bon modèle de DRT (696,697). Étant donné que les animaux traités par CORT semblent présenter une sensibilité réduite aux ISRS par rapport aux animaux témoins (698,699), le modèle CORT pourrait également être considéré, après sélection des animaux, comme un modèle de résistance aux traitements antidépresseurs. En

parallèle, les travaux de Mendez-David et Lebeau menés sur des souris C57BL/6JRj, ont montré qu'environ un tiers des animaux CORT montrait un phénomène de résistance aux ISRS (700,701).

### **Influence de l'administration chronique de CORT sur le métabolisme cérébral glucidique :**

Le profil métabolique du modèle anxio-dépressif CORT mis en évidence en micro-TEP au [<sup>18</sup>F]FDG est en cohérence avec les données acquises précédemment chez le rat (593) et chez l'Homme (357). Ainsi, notre étude confirme l'hypométabolisme marqué dans différentes régions cérébrales impliquées dans la dépression. Une diminution de captation glucidique est notamment retrouvée au niveau du noyau caudé, impliqué dans le système de récompense, dans les régions corticales comme le cortex cingulaire qui intervient dans la motivation, et le septum latéral, essentiel à la régulation émotionnelle. À noter que l'hypométabolisme global présent dans l'ensemble du cerveau peut être attribué à la pathologie dépressive elle-même (702) mais aussi aux modifications métaboliques systémiques provoquées par la corticostérone qui peut modifier la glycémie. L'analyse en ratio sur le cerveau global permet de s'affranchir de cette problématique. Ainsi, une augmentation de captation du [<sup>18</sup>F]FDG est observée dans le thalamus qui présente généralement une hyperactivité dans le TDM. En revanche, nous avons noté un hypermétabolisme dans le cortex frontal, alors qu'un hypofonctionnement de cette région est couramment associé à la dépression. Cette divergence pourrait être due à la taille relativement grande de la région d'intérêt "cortex frontal" dans l'atlas utilisé. Une piste d'amélioration consisterait peut-être à différencier de manière plus précise les sous-régions du cortex préfrontal pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents.

### **Effet de l'administration du candidat RAAD, NLX-101 et de la kétamine sur le métabolisme glucidique cérébral :**

À notre connaissance, cette étude a mis en évidence pour la première fois l'effet de molécules de type RAAD sur un modèle anxio-dépressif CORT grâce à l'imagerie micro-TEP au [<sup>18</sup>F]FDG.

De manière très intéressante, l'action aiguë du NLX-101 et de la kétamine semble passer par deux régions principales. En effet, un hypermétabolisme glucidique est retrouvé au niveau du septum latéral après administration de ces deux molécules. L'hypothèse émise

par Papp *et al* (703) est que les effets de la kétamine et du NLX-101 seraient médiés par la convergence de signalisation au niveau des interneurons GABAergiques corticaux. Il est possible d'imaginer que le septum latéral, riche en neurones GABA-ergiques (368), et par ailleurs en 5-HT<sub>1A</sub>R, soit également impliqué (35). Ainsi, l'antagonisme des récepteurs NMDA par la kétamine et l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> par le NLX-101 inhiberaient tous deux l'activité des interneurons GABA, provoquant la désinhibition des neurones pyramidaux glutamatergiques et augmentant la libération de glutamate.

Cela se reflète de manière similaire dans le cortex frontal, où le NLX-101 provoque une diminution de captation glucidique, alors que la tendance est plutôt à l'augmentation après injection de kétamine. Cette structure paraît donc également essentielle au mécanisme d'action de ces deux RAADs.

À noter que, comme évoqué dans **l'article 2**, la kétamine utilisée dans ce travail est un mélange racémique. Les énantiomères R et S de cette molécule peuvent présenter des profils différents (646).

*In fine*, l'action des antidépresseurs semblait être médiée par les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau cortical et du septum latéral, comme évoqué dans la littérature (22). Au niveau du raphé, aucune différence significative n'a été observée, suggérant une moindre action sur les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. De plus, les effets antidépresseurs à long terme des RAADs seraient provoqués par des modifications de la plasticité neuronale, en passant notamment par les voies de signalisation impliquant BDNF, la phosphorylation de ERK ou de CREB, et mTOR (282,555). Cependant, aucune modification du métabolisme à long terme n'a été retrouvée. Cela va à l'encontre des résultats obtenus avec le même design chez l'animal sain après administration de kétamine (**cf article 2**). Ces variations de résultats soulignent l'intérêt d'utiliser des modèles animaux des pathologies humaines. Par ailleurs, le nombre d'animaux était plus important dans les expériences sur le rat sain. Une augmentation du nombre d'animaux aurait donc pu accroître la puissance statistique et révéler des modifications à long terme.

Par ailleurs, l'étude de la connectivité a complété ce travail, en montrant une altération des circuits neuronaux chez les rats CORT, en particulier au niveau du système limbique (thalamus, noyau caudé, hippocampe et septum latéral). L'administration des molécules RAADs (kétamine et NLX-101) a modifié ce profil de connectivité et paraissent avoir des empreintes distinctes. Le NLX-101 semble agir sur la connectivité entre le cortex frontal et le thalamus, régions largement atteintes dans la dépression.

Finally, this innovative and translational work has made a significant contribution to the understanding of the role of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in major depressive disorder and to the identification of signaling pathways as well as neuronal circuits involved in the mechanism of action of NLX-101, a potential rapid antidepressant, and of ketamine. These two molecules with different mechanisms of action seem to converge towards common effects, suggesting that NLX-101 might have therapeutic benefits as an antidepressant while limiting the known secondary effects of ketamine (704). These encouraging results are complementary to ongoing preclinical studies on the development of new RAADs as biased agonists of 5-HT<sub>1A</sub>R.

# CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

---

L'un des défis majeurs de santé publique actuel réside dans la prise en charge des maladies neurodégénératives et des divers troubles psychiatriques, telles que la dépression et les dyskinésies induites par la L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson (MP). Bien que très différentes, ces pathologies peuvent présenter des similitudes mécanistiques. En effet, la L-DOPA, traitement de référence de la MP est, par exemple, développée dans la dépression du sujet âgé (NCT04469959), alors que la kétamine, antidépresseur d'action rapide, pourrait être employée dans les DIL (705). Un de leurs points communs est notamment le rôle crucial du système sérotoninergique dans leur développement et en particulier l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> qui représenteraient donc une cible thérapeutique très intéressante. Cependant, ces récepteurs sont largement distribués dans de multiples régions cérébrales et interagissent avec différents types de protéines G. Le développement d'agonistes biaisés permettrait alors un ciblage plus spécifique en dirigeant la signalisation vers une réponse souhaitée dans une région particulière. Ainsi, ce concept innovant de sélectivité fonctionnelle serait capable d'améliorer le bénéfice thérapeutique tout en limitant les effets indésirables.

Nous avons vu que plusieurs agonistes biaisés des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont en cours de développement comme les molécules NLX-112 dans les DIL et NLX-101 dans la dépression résistante aux traitements (DRT). Ces candidats médicaments apparaissent être une piste thérapeutique très encourageante et cela en dépit d'une mauvaise connaissance des mécanismes sous-jacents.

Dans ce contexte, les techniques d'imagerie fonctionnelle comme la Tomographie par Émission de Positons (TEP), qui possède une excellente spécificité et sensibilité, sont des outils précieux pour l'étude de la fonction et la neurochimie cérébrale. L'objectif de ce travail était donc d'explorer le nouveau concept d'agoniste biaisé grâce à des approches translationnelles en imagerie, en étudiant plus spécifiquement l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> en psycho- et neuropharmacologie à travers deux exemples : les DIL et la dépression.

Dans une première partie expérimentale, nous avons mis en évidence pour la première fois le profil métabolique d'un modèle de rat présentant des DIL en cohérence avec les données acquises chez l'Homme. Un hypermétabolisme glucidique est notamment

retrouvé au niveau des zones motrices (cervelet, tronc cérébral et région locomotrice mésencéphalique) tandis qu'un hypométabolisme est présent dans le striatum, l'hippocampe et certaines régions corticales. De plus, les expériences ont montré que l'administration de l'agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>, le NLX-112, atténuait le profil métabolique obtenu en microTEP au [<sup>18</sup>F]FDG en présence de L-DOPA, en cohérence avec une diminution significative des mouvements anormaux chez le rat dyskinétique. L'analyse par régions d'intérêt a révélé que son action antidyskinétique semblerait être médiée par une activation préférentielle des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du raphé, et l'étude de connectivité fonctionnelle a complété ce travail en montrant une altération des circuits neuronaux chez les rats dyskinétiques et sa correction après l'administration du NLX-112.

Les deuxième et troisième parties expérimentales visaient à étudier le mécanisme d'action des antidépresseurs à action rapide (RAAD).

Ainsi, la deuxième étude s'est concentrée sur les effets aigus et à long terme de la kétamine, nouveau RAAD récemment mis sur le marché. Nous avons ainsi exploré le métabolisme glucidique à l'aide de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG chez des rats sains dans le cadre d'une étude longitudinale. Il est apparu qu'aucune différence n'était observée après l'injection aiguë de kétamine. Cependant, un hypométabolisme significatif est apparu plus tardivement, reflétant un effet soutenu et retardé de la kétamine dans le cortex frontal et le cortex cingulaire. Une augmentation de la captation glucidique a également été mesurée dans le raphé, le noyau caudé et le cervelet.

Au cours de la troisième partie, nous nous sommes intéressés au mécanisme d'action des RAADs selon la même méthodologie mais en utilisant cette fois un modèle animal de dépression CORT. L'étude portait sur la comparaison des effets de la kétamine et d'un autre agoniste biaisé des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, le NLX-101, candidat médicament de type RAAD. Ainsi, le profil métabolique du modèle CORT a montré un métabolisme glucidique diminué dans des régions impliquées dans la dépression, en particulier au niveau du noyau caudé, du cortex cingulaire et du septum latéral. Les actions aiguës du NLX-101 et de la kétamine semblaient passer par deux mêmes régions principales, le septum latéral et le cortex frontal, suggérant que ces deux molécules antidépressives convergent vers des voies de signalisation communes et que NLX-101 agirait préférentiellement par les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Par ailleurs, l'étude de la connectivité a complété ce travail en montrant une altération des circuits neuronaux chez les rats CORT, modifiée par l'administration des molécules RAADs.

Pour résumer, ce projet translationnel innovant a contribué à l'exploration du rôle encore mal connu du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans deux pathologies neuropsychiatriques : les DIL et la dépression. Il a également permis d'identifier et de déterminer les voies de signalisation ainsi que les circuits neuronaux distincts impliqués dans le mécanisme d'action de deux molécules agonistes biaisés de ces mêmes récepteurs. Même minimes, les différences structurelles des agonistes biaisés induisent ainsi des différences considérables *in vitro* et *in vivo* et donc des applications thérapeutiques diverses. Une multitude de nouvelles molécules sont ainsi à l'étude, comme NLX-204, avec des propriétés différentes et des profils de sécurité éventuellement supérieurs (550,551). Il serait donc intéressant d'enrichir nos données en les comparant à d'autres agonistes biaisés en cours de développement et de réaliser des travaux complémentaires *in vitro* par des expériences d'autoradiographie ou de dosages de protéines de voies de signalisation spécifiques comme pERK1/2. Ces expériences pourront être un outil de *screening* pour choisir laquelle de ces molécules développer dans quelle pathologie.

Ainsi, l'imagerie fonctionnelle et tout particulièrement la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG apparaît être un excellent biomarqueur pour l'étude des maladies neuropsychiatriques et de ses traitements, y compris de façon longitudinale. En effet, la découverte future de biomarqueurs objectifs, comme l'imagerie TEP, sera essentielle à l'avenir pour déterminer des groupes homogènes de patients et pouvoir mieux les traiter. Le développement des agonistes biaisés représente donc des intérêts thérapeutiques mais aussi diagnostiques par leur radiomarquage (706) en permettant uniquement la visualisation des récepteurs fonctionnels, contrairement aux traceurs antagonistes des 5-HT<sub>1A</sub>R tel que le [<sup>18</sup>F]MPPF. Il serait donc envisageable d'enrichir nos résultats en menant des études avec d'autres radiotraceurs TEP disponibles comme le [<sup>18</sup>F]F13640 (agoniste biaisé radiomarké des 5-HT<sub>1A</sub>R) mais aussi le [<sup>11</sup>C]DASB (traceur des transporteurs SERT) ou encore le [<sup>18</sup>F]TRACK en cours de développement qui cible la neuroplasticité en se liant aux récepteurs TRK (707). D'autres techniques d'imagerie fonctionnelle (fUS ou IRMf) peuvent également être considérées.

En conclusion, l'utilisation combinée de l'imagerie fonctionnelle et de modèles animaux robustes, prédictifs et représentatifs de la pathologie humaine semble essentielle car les résultats obtenus peuvent parfois différer de ceux obtenus chez l'animal sain. Ainsi, les résultats obtenus dans ce travail sont directement transférables à l'Homme et permettront d'alimenter les données des essais pré-cliniques et cliniques en cours, au bénéfice des patients.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Vialli M, Erspamer V. Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini: Nota VII Osservazioni critiche su alcuni problemi inerenti alla istochimica delle enterocromaffini. *Z Für Zellforsch Mikrosk Anat.* 1937;27(1):81-99.
2. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-66.
3. Jones BJ, Blackburn TP. The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav.* avr 2002;71(4):555-68.
4. Razakarivony O, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Towards in vivo imaging of functionally active 5-HT<sub>1A</sub> receptors in schizophrenia: concepts and challenges. *Transl Psychiatry.* 7 janv 2021;11(1):22.
5. David DJ, Gardier AM. [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *L'Encephale.* juin 2016;42(3):255-63.
6. Dahlstroem A, Fuxe K. evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. i. demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1964; Suppl 232:1-55.
7. Mlinar B, Montalbano A, Piszczek L, Gross C, Corradetti R. Firing Properties of Genetically Identified Dorsal Raphe Serotonergic Neurons in Brain Slices. *Front Cell Neurosci.* 3 août 2016;10:195.
8. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology.* 1 janv 2007;132(1):397-414.
9. Kaufman J, DeLorenzo C, Choudhury S, Parsey RV. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2016;26(3):397-410.
10. Snoeren EMS, Veening JG, Olivier B, Oosting RS. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: A review. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2014;121:102-14.
11. Altieri SC, Garcia-Garcia AL, Leonardo ED, Andrews AM. Rethinking 5-HT<sub>1A</sub> Receptors: Emerging Modes of Inhibitory Feedback of Relevance to Emotion-Related Behavior. *ACS Chem Neurosci.* 20 déc 2012;4(1):72-83.
12. Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacol Rep PR.* oct 2009;61(5):761-77.
13. Luttrell LM, Maudsley S, Bohn LM. Fulfilling the Promise of « Biased » G Protein-Coupled Receptor Agonism. *Mol Pharmacol.* sept 2015;88(3):579-88.
14. Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> Receptors as a Target for the Treatment of Depressive and Anxious States: Focus on Novel Therapeutic Strategies. *Therapies.* 1 sept 2005;60(5):441-60.
15. Albert PR, Zhou QY, Van Tol HH, Bunzow JR, Civelli O. Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene. *J Biol Chem.* 5 avr 1990;265(10):5825-32.
16. Hall H, Lundkvist C, Halldin C, Farde L, Pike VW, McCarron JA, et al. Autoradiographic localization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the post-mortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]way-100635. *Brain Res.* 16 janv 1997;745(1-2):96-108.
17. Lanfumey L, Hamon M. Central 5-HT(1A) receptors: regional distribution and functional characteristics. *Nucl Med Biol.* juill 2000;27(5):429-35.

18. Clarke WP, Yocca FD, Maayani S. Lack of 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub>-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1996;277(3):1259-66.
19. Shimizu S, Ohno Y. Improving the Treatment of Parkinson's Disease: A Novel Approach by Modulating 5-HT<sub>1A</sub> Receptors. *Aging Dis.* févr 2013;4(1):1-13.
20. Billard T, Bars D, Zimmer L. PET Radiotracers for Molecular Imaging of Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptors. *Curr Med Chem.* 31 nov 2013;21(1):70-81.
21. Albert PR, Vahid-Ansari F. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor: Signaling to behavior. *Biochimie.* 1 juin 2019;161:34-45.
22. Sałaciak K, Pytka K. Biased agonism in drug discovery: Is there a future for biased 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in the treatment of neuropsychiatric diseases? *Pharmacol Ther.* nov 2021;227:107872.
23. Galés C. [G-protein-coupled receptors plasticity and signalling]. *Med Sci MS.* oct 2012;28(10):883-5.
24. Kenakin T. Agonist-receptor efficacy. II. Agonist trafficking of receptor signals. *Trends Pharmacol Sci.* juill 1995;16(7):232-8.
25. Kenakin T. Functional selectivity and biased receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 2011;336(2):296-302.
26. Rankovic Z, Brust TF, Bohn LM. Biased agonism: An emerging paradigm in GPCR drug discovery. *Bioorg Med Chem Lett.* janv 2016;26(2):241-50.
27. Newman-Tancredi A. Biased agonism at serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors: preferential postsynaptic activity for improved therapy of CNS disorders. *Neuropsychiatry.* avr 2011;1(2):149-64.
28. Berg KA, Clarke WP. Development of functionally selective agonists as novel therapeutic agents. *Drug Discov Today Ther Strateg.* déc 2006;3(4):421-8.
29. Snieciowska J, Newman-Tancredi A, Kolaczkowski M. From Receptor Selectivity to Functional Selectivity: The Rise of Biased Agonism in 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Drug Discovery. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(26):2393-420.
30. Snieciowska J, Gluch-Lutwin M, Bucki A, Więckowska A, Siwek A, Jastrzebska-Wiesek M, et al. Discovery of Novel pERK1/2- or  $\beta$ -Arrestin-Preferring 5-HT<sub>1A</sub> Receptor-Biased Agonists: Diversified Therapeutic-like versus Side Effect Profile. *J Med Chem.* 8 oct 2020;63(19):10946-71.
31. Vidal B, Fieux S, Colom M, Billard T, Bouillot C, Barret O, et al. 18F-F13640 preclinical evaluation in rodent, cat and primate as a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist for PET neuroimaging. *Brain Struct Funct.* juill 2018;223(6):2973-88.
32. Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R, et al. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* août 2022;42(6):1671-92.
33. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. 5-HT<sub>1A</sub> receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl).* févr 2014;231(4):623-36.
34. Haleem DJ. Targeting Serotonin<sub>1A</sub> Receptors for Treating Chronic Pain and Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(12):1098-108.
35. Ohno Y. Therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* févr 2011;17(1):58-65.
36. Mannoury la Cour C, El Mestikawy S, Hanoun N, Hamon M, Lanfumey L. Regional differences in the coupling of 5-hydroxytryptamine-1A receptors to G proteins in the rat brain. *Mol Pharmacol.* sept 2006;70(3):1013-21.

37. Jin LQ, Wang HY, Friedman E. Stimulated D1 dopamine receptors couple to multiple G $\alpha$  proteins in different brain regions: D1 dopamine receptors and multiple G $\alpha$  proteins. *J Neurochem*. 20 déc 2001;78(5):981-90.
38. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83(1):1-16.
39. McKinney WT. Animal Model of Depression: I. Review of Evidence: Implications for Research. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 1969;21(2):240.
40. Langui D, Lachapelle F, Duyckaerts C. Modèles animaux des maladies neuro-dégénératives. *médecine/sciences*. 1 févr 2007;23(2):180-6.
41. Chourrout M, Roux M, Boisvert C, Gislard C, Legland D, Arganda-Carreras I, et al. Brain virtual histology with X-ray phase-contrast tomography Part II:3D morphologies of amyloid- $\beta$  plaques in Alzheimer's disease models. *Biomed Opt Express*. 1 mars 2022;13(3):1640-53.
42. Lancelot S, Zimmer L. Small-animal positron emission tomography as a tool for neuropharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. sept 2010;31(9):411-7.
43. Barros LF, Porras OH, Bittner CX. Why glucose transport in the brain matters for PET. *Trends Neurosci*. mars 2005;28(3):117-9.
44. Cornelis F, de Clermont H, Bernhard JC, Ravaud A, Grenier N. [Quantitative imaging in uro-oncology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. juin 2014;24(7):399-413.
45. Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci*. janv 2002;25(1):27-31.
46. Krainik A. Functional MRI. In: Duffau H, éditeur. *Brain Mapping* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2011 [cité 25 juin 2021]. p. 45-59. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0723-2\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0723-2_4)
47. Belaich R. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale : concept BOLD et compréhension théorique du vieillissement neurocognitif. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. juin 2019;19(111):129-36.
48. Krainik A, Villien M, Troprès I, Attyé A, Lamalle L, Bouvier J, et al. Imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale. *J Radiol Diagn Interv*. déc 2013;94(12):1255-75.
49. de Marco G, Menuel C, Guillevin R, Vallée JN, Lehmann P, Fall S, et al. Intérêt clinique de l'IRMf et des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales : considérations physiques et neurophysiologiques. *J Neuroradiol*. juill 2008;35(3):131-43.
50. Vidal B, Bolbos R, Redouté J, Langlois JB, Costes N, Newman-Tancredi A, et al. Pharmacological MRI to investigate the functional selectivity of 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists. *Neuropharmacology*. 1 août 2020;172:107867.
51. Logan WJ. Functional magnetic resonance imaging in children. *Semin Pediatr Neurol*. juin 1999;6(2):78-86.
52. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. juin 2006;5(6):525-35.
53. Maladie de Parkinson [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson>
54. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 23 mars 2017;3:17013.
55. Moisan F, Vanneveich M, Kab S, Moutengou E, BoussacZarebska M, Carcaillon L. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(8-9):128-40.

56. Lindgren P. Economic evidence in Parkinson's disease: a review. *Eur J Health Econ* HEPAC Health Econ Prev Care. oct 2004;5 Suppl 1:S63-66.
57. Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol*. févr 2001;58(2):186-90.
58. Covy JP, Giasson BI.  $\alpha$ -Synuclein, leucine-rich repeat kinase-2, and manganese in the pathogenesis of parkinson disease. *NeuroToxicology*. oct 2011;32(5):622-9.
59. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol*. 2019;10:218.
60. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 10 nov 2020;21(22):E8421.
61. Bear FM, Connors WB, Paradiso AM. Neuroscience. Exploring the brain. In: 4th éd. Pradel; 2016.
62. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. juill 1990;13(7):266-71.
63. Albarran S, Rangel-Barajas C, Garduo BF. Pathophysiology of L-Dopa Induced Dyskinesia — Changes in D1/D3 Receptors and Their Signaling Pathway. In: Rana MdFrcpc Frcp - Uk hon AQ, éditeur. *A Synopsis of Parkinson's Disease* [Internet]. InTech; 2014 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/a-synopsis-of-parkinson-s-disease/pathophysiology-of-l-dopa-induced-dyskinesia-changes-in-d1-d3-receptors-and-their-signaling-pathway>
64. Jamwal S, Kumar P. Insight Into the Emerging Role of Striatal Neurotransmitters in the Pathophysiology of Parkinson's Disease and Huntington's Disease: A Review. *Curr Neuropharmacol*. 7 janv 2019;17(2):165-75.
65. Cerasa A, Novellino F, Quattrone A. Connectivity Changes in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. oct 2016;16(10):91.
66. Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol*. oct 1989;26(4):551-7.
67. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. mars 2006;5(3):235-45.
68. ANAES. Conférence de consensus : La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques [Internet]. 2000 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/parkcourt.pdf>
69. Defebvre L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucl*. juin 2007;31(6):304-13.
70. Bensaïd M. Vulnérabilité des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson : rôle des afférences excitatrices des systèmes cholinergique pédonculopontin et orexinergique hypothalamique. 2014.
71. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. août 2014;27(4):434-41.
72. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, et al. Does this patient have Parkinson disease? *JAMA*. 15 janv 2003;289(3):347-53.
73. Behari M, Bhattacharyya KB, Borgohain R, Das SK, Ghosh B, Kishore A, et al. Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*. juill 2011;14(Suppl 1):S2-6.
74. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. déc 2009;8(12):1150-7.

75. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2015;30(12):1591-601.
76. cen-neurologie [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Collège des enseignants de neurologie. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/>
77. Colombat S, Boulin M. Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. *Actual Pharm.* avr 2020;59(595-596):25-8.
78. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. [Internet]. 2016 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf).
79. VIDAL [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Recommandations Parkinson (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
80. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):374-9.
81. vidal.fr [Internet]. [cité 3 juin 2021]. VIDAL recos. Parkinson (Maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html#prise-en-charge>
82. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* sept 2017;26(9):1551-9.
83. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* sept 2003;54(3):403-14.
84. Sudhakar V, Richardson RM. Gene Therapy for Parkinson's Disease. In: Niranjan A, Lunsford LD, Richardson RM, éditeurs. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [cité 24 juin 2021]. p. 253-64. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/481109>
85. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, Howard K, Ralph GS, Mason S, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev.* sept 2018;29(3):148-55.
86. Behl T, Kaur I, Kumar A, Mehta V, Zengin G, Arora S. Gene Therapy in the Management of Parkinson's Disease: Potential of GDNF as a Promising Therapeutic Strategy. *Curr Gene Ther.* 2020;20(3):207-22.
87. Moreau C, Duce JA, Rascol O, Devedjian JC, Berg D, Dexter D, et al. Iron as a therapeutic target for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* avr 2018;33(4):568-74.
88. Chatterjee D, Kordower JH. Immunotherapy in Parkinson's disease: Current status and future directions. *Neurobiol Dis.* déc 2019;132:104587.
89. McFarthing K, Rafaloff G, Baptista M, Wyse RK, Stott SRW. Clinical Trial Highlights -Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2021 Update. *J Park Dis.* 12 juin 2021;
90. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* janv 2020;27(1):27-42.
91. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* août 2015;386(9996):896-912.
92. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 12 févr 1977;1(8007):345-9.
93. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2003;991:1-14.

94. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol.* déc 2018;84(6):797-811.
95. Ziegler M. [Advanced Parkinson's disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* déc 2006;4 Spec No 1:S5-10.
96. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* avr 2017;13(4):217-31.
97. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol.* 2003;53 Suppl 3:S3-12; discussion S12-15.
98. Ha C, Quintin C, Elbaz A, Carcaillon-Bentala L. Mortalité et causes de décès dans la maladie de Parkinson : analyse des certificats de décès en France, 2000-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(8-9) : 141-50.
99. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol.* janv 2003;60(1):91-6.
100. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* mai 1967;17(5):427-42.
101. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* août 1998;51(2 Suppl 2):S25-29.
102. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain J Neurol.* nov 2000;123 ( Pt 11):2297-305.
103. Eriksson T, Magnusson T, Carlsson A, Linde A, Granérus AK. ?On-off? phenomenon in Parkinson's disease: Correlation to the concentration of dopa in plasma. *J Neural Transm.* sept 1984;59(3):229-40.
104. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Park Dis.* 2016;2016:1-18.
105. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* avr 2017;37(2):118-26.
106. Béreau M, Tomkova E, Zacharia A, Bouthour W, Fleury V, Bally JF, et al. [Advanced Parkinson's disease : indication for complex treatments]. *Rev Med Suisse.* 25 avr 2018;14(604):875-8.
107. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2018;33(6):900-8.
108. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* sept 2015;132:96-168.
109. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mai 2001;16(3):448-58.
110. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol.* nov 2010;9(11):1106-17.
111. Sarah K. <https://www.invigoratept.com/>. [cité 20 juin 2021]. Invigorate Physical Therapy and Wellness. Disponible sur: <https://www.invigoratept.com/blog/parkinsons-dyskinesia-a-bookmarkable-guide>
112. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs.* mai 2016;76(7):759-77.

113. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Levodopa-induced Dyskinesia in Parkinson's disease: Epidemiology, etiology, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* juill 2007;7(4):302-10.
114. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 déc 2008;23(16):2398-403.
115. Blanchet PJ, Calon F, Morissette M, Hadj Tahar A, Bélanger N, Samadi P, et al. Relevance of the MPTP primate model in the study of dyskinesia priming mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2004;10(5):297-304.
116. Löhle M, Mende J, Wolz M, Beuthien-Baumann B, Oehme L, van den Hoff J, et al. Putaminal dopamine turnover in de novo Parkinson disease predicts later motor complications. *Neurology.* 19 janv 2016;86(3):231-40.
117. Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Park Dis.* 2012;2(3):189-98.
118. Tran TN, Vo TNN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm.* août 2018;125(8):1109-17.
119. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol.* déc 1999;246(12):1127-33.
120. Pandey S, Srivianitchapoom P. Levodopa-induced dyskinesia: Clinical features, pathophysiology, and medical management. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(3):190.
121. Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia: Dyskinesia Risk by Age of Parkinson's Onset. *Mov Disord.* 15 juill 2010;25(9):1177-82.
122. Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol.* sept 2013;74(3):337-47.
123. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci.* sept 2008;9(9):665-77.
124. Nicoletti A, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, Lamberti P, et al. Clinical phenotype and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol.* mai 2016;263(5):888-94.
125. de Lau LML, Verbaan D, Marinus J, Heutink P, van Hilten JJ. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2012;27(1):132-5.
126. Cenci MA. Presynaptic Mechanisms of l-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front Neurol.* 2014;5:242.
127. Winkler C, Kirik D, Björklund A, Cenci MA. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis.* juill 2002;10(2):165-86.
128. Guigoni C, Dovero S, Aubert I, Li Q, Bioulac BH, Bloch B, et al. Levodopa-induced dyskinesia in MPTP-treated macaques is not dependent on the extent and pattern of nigrostriatal lesioning. *Eur J Neurosci.* juill 2005;22(1):283-7.
129. Cenci MA, Lundblad M. Post- versus presynaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem.* oct 2006;99(2):381-92.
130. Corvol JC, Girault JA, Hervé D. [Role and regulation of dopamine D1 receptors in the striatum: implications for the genesis of dyskinesia in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* juin 2006;162(6-7):691-702.
131. Gerfen CR, Miyachi S, Paletzki R, Brown P. D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum results from a switch in the regulation of ERK1/2/MAP kinase. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 juin 2002;22(12):5042-54.

132. Suárez LM, Solís O, Caramés JM, Taravini IR, Solís JM, Murer MG, et al. L-DOPA treatment selectively restores spine density in dopamine receptor D2-expressing projection neurons in dyskinetic mice. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2014;75(9):711-22.
133. Cenci MA. Glutamatergic pathways as a target for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. avr 2014;42(2):600-4.
134. Brotchie J, Fitzner-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology*. 17 févr 2009;72(Issue 7, Supplement 2):S32-8.
135. Blesa J, Trigo-Damas I, Dileone M, Del Rey NLG, Hernandez LF, Obeso JA. Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: Circuits adaptations and role in disease modification. *Exp Neurol*. déc 2017;298(Pt B):148-61.
136. Palermo G, Ceravolo R. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. *Cells*. 10 août 2019;8(8):E872.
137. Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev*. janv 2013;65(1):171-222.
138. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Björklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain J Neurol*. juill 2007;130(Pt 7):1819-33.
139. Chagraoui, Boulain, Juvin, Anouar, Barrière, Deurwaerdère. L-DOPA in Parkinson's Disease: Looking at the "False" Neurotransmitters and Their Meaning. *Int J Mol Sci*. 31 déc 2019;21(1):294.
140. Gaspar P, Febvret A, Colombo J. Serotonergic sprouting in primate MTP-induced hemiparkinsonism. *Exp Brain Res*. 1993;96(1):100-6.
141. Fu JF, Matarazzo M, McKenzie J, Neilson N, Vafai N, Dinelle K, et al. Serotonergic System Impacts Levodopa Response in Early Parkinson's and Future Risk of Dyskinesia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2021;36(2):389-97.
142. Politis M, Wu K, Loane C, Brooks DJ, Kiferle L, Turkheimer FE, et al. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J Clin Invest*. mars 2014;124(3):1340-9.
143. Carta M, Bezard E. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience*. 15 déc 2011;198:245-51.
144. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 15 janv 2015;277:136-45.
145. Eskow KL, Dupre KB, Barnum CJ, Dickinson SO, Park JY, Bishop C. The role of the dorsal raphe nucleus in the development, expression, and treatment of L-dopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Synap N Y N*. juill 2009;63(7):610-20.
146. Carlsson T, Carta M, Winkler C, Björklund A, Kirik D. Serotonin neuron transplants exacerbate L-DOPA-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 25 juill 2007;27(30):8011-22.
147. Kishore A, Popa T. Cerebellum in levodopa-induced dyskinesias: the unusual suspect in the motor network. *Front Neurol*. 2014;5:157.
148. Stevenson JKR, Lee C, Lee BS, Talebifard P, Ty E, Aseeva K, et al. Excessive Sensitivity to Uncertain Visual Input in L-DOPA-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Further Implications for Cerebellar Involvement. *Front Neurol*. 2014;5:8.
149. Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain J Neurol*. janv 1997;120 ( Pt 1):103-10.
150. Koch G, Brusa L, Carrillo F, Lo Gerfo E, Torriero S, Oliveri M, et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*. 14 juill 2009;73(2):113-9.

151. Huot P, Sgambato-Faure V, Fox SH, McCreary AC. Serotonergic Approaches in Parkinson's Disease: Translational Perspectives, an Update. *ACS Chem Neurosci*. 17 mai 2017;8(5):973-86.
152. Espay AJ, Lang AE. Levodopa and Parkinson Disease-Myths Revisited-Reply. *JAMA Neurol*. 1 oct 2017;74(10):1270-1.
153. Espay AJ, Lang AE. Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease: When Clinical Trials Misinform Clinical Practice. *JAMA Neurol*. 1 juin 2017;74(6):633.
154. Kwon DK, Kwatra M, Wang J, Ko HS. Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. *Cells*. 23 nov 2022;11(23):3736.
155. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 27 sept 2014;384(9949):1196-205.
156. Crosby NJ, Deane KHO, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003467.
157. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The Effect of Amantadine on Levodopa-induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Study: *Clin Neuropharmacol*. mars 2000;23(2):82-5.
158. Huot P, Kang W, Kim E, Bédard D, Belliveau S, Frouni I, et al. Levodopa-induced dyskinesia: a brief review of the ongoing clinical trials. *Neurodegener Dis Manag*. avr 2022;12(2):51-5.
159. Freitas ME, Fox SH. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects. *Neurodegener Dis Manag*. juin 2016;6(3):249-68.
160. Gonzalez-Latapi P, Bhowmick SS, Saranza G, Fox SH. Non-Dopaminergic Treatments for Motor Control in Parkinson's Disease: An Update. *CNS Drugs*. oct 2020;34(10):1025-44.
161. Sebastianutto I, Cenci MA. mGlu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Curr Opin Pharmacol*. févr 2018;38:81-9.
162. Quik M, Zhang D, McGregor M, Bordia T. Alpha7 nicotinic receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol*. 15 oct 2015;97(4):399-407.
163. Chambers NE, Meadows SM, Taylor A, Sheena E, Lanza K, Conti MM, et al. Effects of Muscarinic Acetylcholine m1 and m4 Receptor Blockade on Dyskinesia in the Hemi-Parkinsonian Rat. *Neuroscience*. 15 juin 2019;409:180-94.
164. Kanda T, Uchida S ichi. Clinical/pharmacological aspect of adenosine A2A receptor antagonist for dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:127-50.
165. Prast H, Tran MH, Lamberti C, Fischer H, Kraus M, Grass K, et al. Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H1 and H2 histamine receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. nov 1999;360(5):552-7.
166. Buhmann C, Mainka T, Ebersbach G, Gandor F. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. juill 2019;126(7):913-24.
167. Fidalgo C, Ko WKD, Tronci E, Li Q, Stancampiano R, Chuan Q, et al. Effect of serotonin transporter blockade on L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 9 juill 2015;298:389-96.
168. Bezard E, Tronci E, Pioli EY, Li Q, Porrás G, Björklund A, et al. Study of the antidyskinetic effect of eltopazine in animal models of levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juill 2013;28(8):1088-96.
169. Muñoz A, Li Q, Gardoni F, Marcello E, Qin C, Carlsson T, et al. Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain J Neurol*. déc 2008;131(Pt 12):3380-94.

170. Farajdokht F, Sadigh-Eteghad S, Majdi A, Pashazadeh F, Vatandoust SM, Ziaee M, et al. Serotonergic system modulation holds promise for L-DOPA-induced dyskinesias in hemiparkinsonian rats: A systematic review. *EXCLI J.* 2020;19:268-95.
171. <https://clinicaltrials.gov/> [Internet]. Clinicaltrials.gov.
172. Di Luca DG, Reyes NGD, Fox SH. Newly Approved and Investigational Drugs for Motor Symptom Control in Parkinson's Disease. *Drugs.* 1 juill 2022;82(10):1027-53.
173. Al-Kassmy J, Sun C, Huot P. 5-HT<sub>1A</sub> agonists for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* avr 2023;13(2):101-12.
174. Huot P. 5-HT<sub>1A</sub> agonists and dyskinesia in Parkinson's disease: a pharmacological perspective. *Neurodegener Dis Manag.* août 2018;8(4):207-9.
175. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(9):1396-400.
176. Bishop C, Krolewski DM, Eskow KL, Barnum CJ, Dupre KB, Deak T, et al. Contribution of the striatum to the effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulation in L-DOPA-treated hemiparkinsonian rats. *J Neurosci Res.* 15 mai 2009;87(7):1645-58.
177. Meadows SM, Chambers NE, Conti MM, Bossert SC, Tasber C, Sheena E, et al. Characterizing the differential roles of striatal 5-HT<sub>1A</sub> auto- and hetero-receptors in the reduction of l-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol.* juin 2017;292:168-78.
178. Colpaert FC, Tarayre JP, Koek W, Pauwels PJ, Bardin L, Xu XJ, et al. Large-amplitude 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation: a new mechanism of profound, central analgesia. *Neuropharmacology.* nov 2002;43(6):945-58.
179. McCreary AC, Varney MA, Newman-Tancredi A. The novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112 reduces l-DOPA-induced abnormal involuntary movements in rat: A chronic administration study with microdialysis measurements. *Neuropharmacology.* juin 2016;105:651-60.
180. Iderberg H, McCreary AC, Varney MA, Kleven MS, Koek W, Bardin L, et al. NLX-112, a novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia: Behavioral and neurochemical profile in rat. *Exp Neurol.* sept 2015;271:335-50.
181. Depoortere R, Johnston TH, Fox SH, Brotchie JM, Newman-Tancredi A. The selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112, exerts anti-dyskinetic effects in MPTP-treated macaques. *Parkinsonism Relat Disord.* sept 2020;78:151-7.
182. Fisher R, Hikima A, Morris R, Jackson MJ, Rose S, Varney MA, et al. The selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, NLX-112, exerts anti-dyskinetic and anti-parkinsonian-like effects in MPTP-treated marmosets. *Neuropharmacology.* 1 mai 2020;167:107997.
183. Depoortere R, Bergman J, Beardsley PM, Desai RI, Paronis CA, Walentiny DM, et al. NLX-112, a highly selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, does not exhibit misuse potential in male rats or macaques. *Neuropharmacology.* juin 2022;210:109025.
184. Brys I, Halje P, Scheffer-Teixeira R, Varney M, Newman-Tancredi A, Petersson P. Neurophysiological effects in cortico-basal ganglia-thalamic circuits of antidyskinetic treatment with 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists. *Exp Neurol.* avr 2018;302:155-68.
185. Cerruti P. EIN Presswire. 2023 [cité 14 sept 2023]. Neurolixis Announces Positive Ph2A Proof-of-Concept on NLX-112 in Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's disease. Disponible sur: <https://www.einpresswire.com/article/622375270/neurolixis-announces-positive-ph2a-proof-of-concept-on-nlx-112-in-levodopa-induced-dyskinesia-in-parkinson-s-disease>
186. Iderberg H, McCreary AC, Varney MA, Cenci MA, Newman-Tancredi A. Activity of serotonin 5-HT(1A) receptor « biased agonists » in rat models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuropharmacology.* juin 2015;93:52-67.
187. Bové J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 1 juin 2012;211:51-76.

188. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 11 sept 2003;39(6):889-909.
189. Slanzi A, Iannoto G, Rossi B, Zenaro E, Constantin G. In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 13 mai 2020;8:328.
190. Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2015;171(11):750-61.
191. Peng Q, Zhong S, Tan Y, Zeng W, Wang J, Cheng C, et al. The Rodent Models of Dyskinesia and Their Behavioral Assessment. *Front Neurol*. 11 oct 2019;10:1016.
192. Cenci MA, Crossman AR. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juill 2018;33(6):889-99.
193. Tronci E, Francardo V. Animal models of L-DOPA-induced dyskinesia: the 6-OHDA-lesioned rat and mouse. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2018;125(8):1137-44.
194. Lambeng N, Hourez R, Torch S, Verna JM, Blum D. Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. *médecine/sciences*. avr 2002;18(4):457-66.
195. Andrew R, Watson DG, Best SA, Midgley JM, Wenlong H, Petty RK. The determination of hydroxydopamines and other trace amines in the urine of parkinsonian patients and normal controls. *Neurochem Res*. nov 1993;18(11):1175-7.
196. Schwarting RK, Huston JP. The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog Neurobiol*. oct 1996;50(2-3):275-331.
197. Hudson JL, van Horne CG, Strömberg I, Brock S, Clayton J, Masserano J, et al. Correlation of apomorphine- and amphetamine-induced turning with nigrostriatal dopamine content in unilateral 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res*. 29 oct 1993;626(1-2):167-74.
198. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. juin 2002;175(2):303-17.
199. Lundblad M, Picconi B, Lindgren H, Cenci MA. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis*. juin 2004;16(1):110-23.
200. Cenci MA, Lundblad M. Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci*. oct 2007;Chapter 9:Unit 9.25.
201. Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. janv 2002;15(1):120-32.
202. Dawson TM, Ko HS, Dawson VL. Genetic Animal Models of Parkinson's Disease. *Neuron*. juin 2010;66(5):646-61.
203. Ding Y, Restrepo J, Won L, Hwang DY, Kim KS, Kang UJ. Chronic 3,4-dihydroxyphenylalanine treatment induces dyskinesia in aphakia mice, a novel genetic model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. juill 2007;27(1):11-23.
204. Prange S, Hermier M, Danaila T, Laurencin C, Thobois S. Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. *Presse Médicale*. mars 2017;46(2):202-9.
205. Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2019;59:93-100.

206. Pagano G, Yousaf T, Politis M. PET Molecular Imaging Research of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 3 oct 2017;17(11):90.
207. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, et al. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* sept 1994;14(5):783-801.
208. Antonini A, Moeller JR, Nakamura T, Spetsieris P, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology.* sept 1998;51(3):803-10.
209. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage.* 15 janv 2011;54(2):1244-53.
210. Peralta C, Biafore F, Depetris TS, Bastianello M. Recent Advancement and Clinical Implications of 18FDG-PET in Parkinson's Disease, Atypical Parkinsonisms, and Other Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 29 juin 2019;19(8):56.
211. Granert O, Drzezga AE, Boecker H, Perneczky R, Kurz A, Götz J, et al. Metabolic Topology of Neurodegenerative Disorders: Influence of Cognitive and Motor Deficits. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2015;56(12):1916-21.
212. Niethammer M, Feigin A, Eidelberg D. Functional Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 mai 2012;2(5):a009274-a009274.
213. Jang DP, Min HK, Lee SY, Kim IY, Park HW, Im YH, et al. Functional neuroimaging of the 6-OHDA lesion rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 4 avr 2012;513(2):187-92.
214. Silva MD, Glaus C, Hesterman JY, Hoppin J, Puppa GHD, Kazules T, et al. Regional, kinetic [(18)F]FDG PET imaging of a unilateral Parkinsonian animal model. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;3(2):129-41.
215. Casteels C, Lauwers E, Bormans G, Baekelandt V, Van Laere K. Metabolic-dopaminergic mapping of the 6-hydroxydopamine rat model for Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2008;35(1):124-34.
216. Levigoureux E, Vidal B, Fieux S, Bouillot C, Emery S, Newman-Tancredi A, et al. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Biased Agonists Induce Different Cerebral Metabolic Responses: A [<sup>18</sup>F]-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography Study in Conscious and Anesthetized Rats. *ACS Chem Neurosci.* 17 juill 2019;10(7):3108-19.
217. Smith R, Wu K, Hart T, Loane C, Brooks DJ, Björklund A, et al. The role of pallidal serotonergic function in Parkinson's disease dyskinesias: a positron emission tomography study. *Neurobiol Aging.* avr 2015;36(4):1736-42.
218. Rylander D, Parent M, O'Sullivan SS, Dovero S, Lees AJ, Bezard E, et al. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol.* nov 2010;68(5):619-28.
219. Pagano G, Niccolini F, Politis M. The serotonergic system in Parkinson's patients with dyskinesia: evidence from imaging studies. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* août 2018;125(8):1217-23.
220. Lee JY, Seo S, Lee JS, Kim HJ, Kim YK, Jeon BS. Putaminal serotonergic innervation: monitoring dyskinesia risk in Parkinson disease. *Neurology.* 8 sept 2015;85(10):853-60.
221. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* juill 2003;54(1):93-101.
222. Ballanger B, Beaudoin-Gobert M, Neumane S, Epinat J, Metereau E, Duperrier S, et al. Imaging Dopamine and Serotonin Systems on MPTP Monkeys: A Longitudinal PET

- Investigation of Compensatory Mechanisms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 3 févr 2016;36(5):1577-89.
223. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ, 11C-WAY 100635 PET study. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*. 25 févr 2003;60(4):601-5.
224. Colom M, Costes N, Redouté J, Dailler F, Gobert F, Le Bars D, et al. 18F-F13640 PET imaging of functional receptors in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2020;47(1):220-1.
225. Vidal B, Levigoureux E, Chaib S, Bouillot C, Billard T, Newman-Tancredi A, et al. Different Alterations of Agonist and Antagonist Binding to 5-HT1A Receptor in a Rat Model of Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesia: A microPET Study. *J Park Dis*. 10 mai 2021;
226. Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain J Neurol*. avr 2011;134(Pt 4):979-86.
227. Ramlackhansingh AF, Bose SK, Ahmed I, Turkheimer FE, Pavese N, Brooks DJ. Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology*. 24 mai 2011;76(21):1811-6.
228. Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*. nov 1997;42(5):720-6.
229. Van Laere K, Casteels C, Lunskens S, Goffin K, Grachev ID, Bormans G, et al. Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease in vivo. *Neurobiol Aging*. mars 2012;33(3):620.e1-8.
230. Perlberg V, Lambert J, Butler B, Felfli M, Valabrègue R, Privat AL, et al. Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202597.
231. Mueller K, Jech R, Ballarini T, Holiga Š, Růžička F, Piecha FA, et al. Modulatory Effects of Levodopa on Cerebellar Connectivity in Parkinson's Disease. *Cerebellum Lond Engl*. avr 2019;18(2):212-24.
232. Rolinski M, Griffanti L, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RAL, Wilcock GK, Filippini N, et al. Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*. 2015;8:126-32.
233. Tessitore A, Cirillo M, De Micco R. Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2019;9(4):637-52.
234. Cerasa A, Morelli M, Augimeri A, Salsone M, Novellino F, Gioia MC, et al. Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias: new evidence from cortical thickness measurement. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2013;19(1):123-5.
235. Herz DM, Haagensen BN, Nielsen SH, Madsen KH, Løkkegaard A, Siebner HR. Resting-state connectivity predicts levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. avr 2016;31(4):521-9.
236. Vidal B, Fieux S, Redouté J, Villien M, Bonnefoi F, Le Bars D, et al. In vivo biased agonism at 5-HT1A receptors: characterisation by simultaneous PET/MR imaging. *Neuropsychopharmacology*. oct 2018;43(11):2310-9.
237. Mossie A, Kindu D, Negash A. Prevalence and Severity of Depression and Its Association with Substance Use in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *Depress Res Treat*. 2016;2016:1-7.
238. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

239. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
240. World Health Organization. The global burden of disease : 2004 update. 2008;146.
241. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. juill 2020;126:134-40.
242. Léon C, du Roscoät E, Beck F. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021. *Bull Épidémiol Hebd* 2023. 2023;28-40.
243. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. nov 2018;392(10161):2299-312.
244. Tang J, Zhang T. Causes of the male-female ratio of depression based on the psychosocial factors. *Front Psychol*. 16 nov 2022;13:1052702.
245. LeGates TA, Kvarita MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. janv 2019;44(1):140-54.
246. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. sept 2018;30(3):273-84.
247. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet Lond Engl*. 18 avr 2009;373(9672):1372-81.
248. Blair-West GW, Cantor CH, Mellsop GW, Eyeson-Annan ML. Lifetime suicide risk in major depression: sex and age determinants. *J Affect Disord*. oct 1999;55(2-3):171-8.
249. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *PharmacoEconomics*. juin 2021;39(6):653-65.
250. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 18 sept 2023]. La prévention en santé mentale. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/prevention-informations-et-droits/article/la-prevention-en-sante-mentale>
251. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry*. nov 2002;63(11):963-71.
252. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:293-319.
253. Rajaratnam JK, O'Campo P, Caughy MO, Muntaner C. The effect of social isolation on depressive symptoms varies by neighborhood characteristics: A study of an urban sample of women with pre-school aged children. *Int J Ment Health Addict*. 2008;6(4):464-75.
254. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *The Lancet*. févr 2022;399(10324):518.
255. Arozai U ullah, Sharma S. Drug and Alcohol Use. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513263/>
256. Conner KR, Pinquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2008;98(1-2):13-23.
257. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 15 mai 2013;148(1):12-27.
258. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. oct 2000;157(10):1552-62.
259. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron*. févr 2014;81(3):484-503.
260. Lopizzo N, Bocchio Chiavetto L, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, et al. Gene-Environment Interaction in Major Depression: Focus on Experience-Dependent

- Biological Systems. *Front Psychiatry* [Internet]. 8 mai 2015 [cité 25 juill 2023];6. Disponible sur: <http://www.frontiersin.org/Schizophrenia/10.3389/fpsy.2015.00068/abstract>
261. Wüst S, Van Rossum EFC, Federenko IS, Koper JW, Kumsta R, Hellhammer DH. Common Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated with Adrenocortical Responses to Psychosocial Stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2004;89(2):565-73.
262. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective—2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology.* déc 2015;62:366-75.
263. Als TD, Kurki M, Grove J, Voloudakis G, Therrien K, Tasanko E, et al. Identification of 64 new risk loci for major depression, refinement of the genetic architecture and risk prediction of recurrence and comorbidities [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2022 août [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.08.24.22279149>
264. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* mars 2019;22(3):343-52.
265. Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Bartova L, Dold M, Zohar J, et al. Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* janv 2019;214(1):36-41.
266. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science.* 18 juill 2003;301(5631):386-9.
267. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry.* janv 2010;15(1):18-22.
268. Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Semin Cell Dev Biol.* mai 2018;77:133-43.
269. [depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_diagnostic.pdf](#) [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_diagnostic.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf)
270. Tiller JWG. Depression and anxiety. *Med J Aust* [Internet]. oct 2013 [cité 27 juill 2023];199(S6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja12.10628>
271. Fugger G, Dold M, Bartova L, Kautzky A, Souery D, Mendlewicz J, et al. Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder - results from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Eur Neuropsychopharmacol.* juin 2018;28(6):752-60.
272. Santos A, Webb SM, Resmini E. Psychological complications of Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 1 juin 2021;28(3):325-9.
273. Zhang J chun, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol.* 26 août 2016;14(7):721-31.
274. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci.* 21 oct 2020;21(20):7777.
275. Wang JQ, Mao L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression. *Mol Neurobiol.* sept 2019;56(9):6197-205.

276. Ignácio ZM, Réus GZ, Arent CO, Abelaira HM, Pitcher MR, Quevedo J. New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressant drugs. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2016;82(5):1280-90.
277. Wang X, Romine J, Gao X, Chen J. Aging impairs dendrite morphogenesis of newborn neurons and is rescued by 7, 8-dihydroxyflavone. *Aging Cell*. 1 avr 2017;16:304-11.
278. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. oct 2008;455(7215):894-902.
279. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. mars 2016;22(3):238-49.
280. Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, et al. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med*. mai 2014;20(5):531-5.
281. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*. 5 oct 2012;338(6103):68-72.
282. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science*. 20 août 2010;329(5994):959-64.
283. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. nov 1965;122(5):509-22.
284. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 1967;113(504):1237-64.
285. Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM. The Myth of Reserpine-Induced Depression: Role in the Historical Development of the Monoamine Hypothesis. *J Hist Neurosci*. 1 juin 2003;12(2):207-20.
286. Mulinari S. Monoamine Theories of Depression: Historical Impact on Biomedical Research. *J Hist Neurosci*. oct 2012;21(4):366-92.
287. Constant E. Stratégie du médecin généraliste face au patient déprimé.
288. Popova NK, Tsybko AS, Naumenko VS. The Implication of 5-HT Receptor Family Members in Aggression, Depression and Suicide: Similarity and Difference. *Int J Mol Sci*. 8 août 2022;23(15):8814.
289. Chen Y, Xu H, Zhu M, Liu K, Lin B, Luo R, et al. Stress inhibits tryptophan hydroxylase expression in a rat model of depression. *Oncotarget*. 28 juin 2017;8(38):63247-57.
290. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 26 déc 2020;22(1):181.
291. Ryan ND, Birmaher B, Perel JM, Dahl RE, Meyer V, al-Shabbout M, et al. Neuroendocrine response to L-5-hydroxytryptophan challenge in prepubertal major depression. Depressed vs normal children. *Arch Gen Psychiatry*. nov 1992;49(11):843-51.
292. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 31 juill 2022;23(15):8493.
293. Albert PR, Lemonde S. 5-HT1A Receptors, Gene Repression, and Depression: Guilt by Association. *The Neuroscientist*. déc 2004;10(6):575-93.
294. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol*. mai 2009;88(1):17-31.

295. Bortolozzi A, Castañé A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cortés R, et al. Selective siRNA-mediated suppression of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors evokes strong antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry*. juin 2012;17(6):612-23.
296. He M, Sibille E, Benjamin D, Toth M, Shippenberg T. Differential effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor deletion upon basal and fluoxetine-evoked 5-HT concentrations as revealed by in vivo microdialysis. *Brain Res*. 25 mai 2001;902(1):11-7.
297. Mayorga AJ, Dalvi A, Page ME, Zimov-Levinson S, Hen R, Lucki I. Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *J Pharmacol Exp Ther*. sept 2001;298(3):1101-7.
298. Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mössner R, Zeng Y, et al. Allelic variation in 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. déc 2003;110(12):1445-53.
299. Le François B, Czesak M, Steubl D, Albert PR. Transcriptional regulation at a HTR<sub>1A</sub> polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology*. nov 2008;55(6):977-85.
300. Naudon L, El Yacoubi M, Vaugeois JM, Leroux-Nicollet I, Costentin J. A chronic treatment with fluoxetine decreases 5-HT(1A) receptors labeling in mice selected as a genetic model of helplessness. *Brain Res*. 17 mai 2002;936(1-2):68-75.
301. Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, et al. 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*. 14 janv 2010;65(1):40-52.
302. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(4):544-8.
303. Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW, Francis PT, Murphy E. Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1989;86(23):9504-8.
304. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*. 7 août 1995;688(1-2):121-33.
305. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2001;25(6):892-903.
306. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2017;77:317-26.
307. Homberg JR, Molteni R, Calabrese F, Riva MA. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2014;43:35-47.
308. Maya Vetencourt JF, Tiraboschi E, Spolidoro M, Castrén E, Maffei L. Serotonin triggers a transient epigenetic mechanism that reinstates adult visual cortex plasticity in rats. *Eur J Neurosci*. janv 2011;33(1):49-57.
309. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2008;11(8):1169-80.
310. Llamasas N, Bruzos-Cidón C, Rodríguez JJ, Ugedo L, Torrecilla M. Deletion of GIRK2 Subunit of GIRK Channels Alters the 5-HT<sub>1A</sub> Receptor-Mediated Signaling and Results in a Depression-Resistant Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 8 mai 2015;18(11):pyv051.

311. Garcia-Garcia AL, Meng Q, Canetta S, Gardier AM, Guiard BP, Kellendonk C, et al. Serotonin signaling through prefrontal cortex 5-HT1A receptors during adolescence can determine baseline mood-related behaviors. *Cell Rep.* 31 janv 2017;18(5):1144-56.
312. Dwyer JB, Aftab A, Radhakrishnan R, Widge A, Rodriguez CI, Carpenter LL, et al. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art. *Am J Psychiatry.* 1 août 2020;177(8):686-705.
313. Maheu FS, Lupienn SJ. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? *médecine/sciences.* janv 2003;19(1):118-24.
314. Wepler M, Preuss JM, Merz T, McCook O, Radermacher P, Tuckermann JP, et al. Impact of downstream effects of glucocorticoid receptor dysfunction on organ function in critical illness-associated systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp.* déc 2020;8(S1):37.
315. Wei K, Xue HL, Guan YH, Zuo CT, Ge JJ, Zhang HY, et al. Analysis of glucose metabolism of (18)F-FDG in major depression patients using PET imaging: Correlation of salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase. *Neurosci Lett.* 26 août 2016;629:52-7.
316. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry.* avr 2017;22(4):527-36.
317. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011;73(2):114-26.
318. Kessing LV, Willer IS, Knorr U. Volume of the adrenal and pituitary glands in depression. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2011;36(1):19-27.
319. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry.* 1 nov 2009;66(9):879-85.
320. Flores BH, Kenna H, Keller J, Solvason HB, Schatzberg AF. Clinical and Biological Effects of Mifepristone Treatment for Psychotic Depression. *Neuropsychopharmacology.* mars 2006;31(3):628-36.
321. Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juill 2006;20(4 Suppl):79-84.
322. Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* août 2008;32(6):1174-84.
323. Georgin-Lavialle S, Moura DS, Salvador A, Chauvet-Gelinier JC, Launay JM, Damaj G, et al. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Mol Psychiatry.* nov 2016;21(11):1511-6.
324. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* mai 2022;182:44-56.
325. Banasr M, Sanacora G, Esterlis I. Macro- and Microscale Stress-Associated Alterations in Brain Structure: Translational Link With Depression. *Biol Psychiatry.* juill 2021;90(2):118-27.
326. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry.* oct 2000;48(8):791-800.
327. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci.* 10 févr 2009;106(6):1942-7.
328. Lai CH. Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* avr 2021;107:110234.

329. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science*. 27 oct 2017;358(6362):478-82.
330. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biol Psychiatry*. mars 2019;85(6):443-53.
331. Beyer JL, Krishnan KRR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders: Volumetric brain imaging findings. *Bipolar Disord*. avr 2002;4(2):89-104.
332. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*. juill 2012;169(7):693-703.
333. Xu P, Chen A, Li Y, Xing X, Lu H. Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiol Genomics*. 1 sept 2019;51(9):432-42.
334. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2000;48(8):766-77.
335. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2011;69(4):301-8.
336. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. avr 2012;138(1-2):9-18.
337. Yucel K, McKinnon MC, Chahal R, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R, et al. Anterior Cingulate Volumes in Never-Treated Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. déc 2008;33(13):3157-63.
338. Rolls ET, Cheng W, Gong W, Qiu J, Zhou C, Zhang J, et al. Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Depression and in Health. *Cereb Cortex*. 22 juill 2019;29(8):3617-30.
339. Chen QY, Li XH, Zhuo M. NMDA receptors and synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex. *Neuropharmacology*. 1 oct 2021;197:108749.
340. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 15 sept 2016;2(1):16065.
341. Ramasubbu R, Konduru N, Cortese F, Bray S, Gaxiola I, Goodyear B. Reduced Intrinsic Connectivity of Amygdala in Adults with Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 [cité 7 août 2023];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2014.00017>
342. Yüksel D, Engelen J, Schuster V, Dietsche B, Konrad C, Jansen A, et al. Longitudinal brain volume changes in major depressive disorder. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. oct 2018;125(10):1433-47.
343. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*. nov 2008;13(11):993-1000.
344. Polis MH, Pitchot W, Anseau M. depression et neuroplasticité : des découvertes neuroanatomiques aux nouvelles stratégies thérapeutiques. *Acta Psychiatr Belg*. 2006;106.
345. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression<sup>1</sup>: Regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Bipolar Disord*. févr 2002;4(1):17-33.
346. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. avr 2004;161(4):598-607.

347. Espinoza Oyarce DA, Shaw ME, Alateeq K, Cherbuin N. Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 1 nov 2020;45(6):406-29.
348. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*. nov 2002;5(11):1242-7.
349. Klauser P, Fornito A, Lorenzetti V, Davey CG, Dwyer DB, Allen NB, et al. Cortico-limbic network abnormalities in individuals with current and past major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1 mars 2015;173:45-52.
350. Yu H, Chen Z yu. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. janv 2011;32(1):3.
351. Cano-López I, González-Bono E. Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 août 2019;103:216-29.
352. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. mai 2013;18(5):595-606.
353. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*. mars 2011;16(3):252-64.
354. Nugent AC, Davis RM, Zarate CA, Drevets WC. Reduced thalamic volumes in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 30 sept 2013;213(3):179-85.
355. Zhao D, Liu C, Cui M, Liu J, Meng F, Lian H, et al. The paraventricular thalamus input to central amygdala controls depression-related behaviors. *Exp Neurol*. août 2021;342:113744.
356. Fu C, Shi D, Gao Y, Xu J. Functional assessment of prefrontal lobes in patients with major depression disorder using a dual-mode technique of 3D-arterial spin labeling and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Exp Ther Med*. août 2017;14(2):1058-64.
357. Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry*. 19 nov 2014;14:321.
358. Young KA, Holcomb LA, Yazdani U, Hicks PB, German DC. Elevated neuron number in the limbic thalamus in major depression. *Am J Psychiatry*. juill 2004;161(7):1270-7.
359. Zhang Y, Zhang Y, Ai H, Van Dam NT, Qian L, Hou G, et al. Microstructural deficits of the thalamus in major depressive disorder. *Brain Commun*. 1 oct 2022;4(5):fcac236.
360. Zhang F, Peng W, Sweeney JA, Jia Z, Gong Q. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*. 5 mars 2018;24(11):994-1003.
361. Hamilton JP, Sacchet MD, Hjørnevik T, Chin FT, Shen B, Kämpe R, et al. Striatal dopamine deficits predict reductions in striatal functional connectivity in major depression: a concurrent 11C-raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation. *Transl Psychiatry*. 30 nov 2018;8(1):264.
362. Schindler S, Geyer S, Strauß M, Anwander A, Hegerl U, Turner R, et al. Structural studies of the hypothalamus and its nuclei in mood disorders. *Psychiatry Res*. 30 janv 2012;201(1):1-9.
363. Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Brain Res Rev*. août 2004;46(1):71-117.
364. Wirtshafter HS, Wilson MA. Lateral septum as a nexus for mood, motivation, and movement. *Neurosci Biobehav Rev*. juill 2021;126:544-59.

365. Rizzi-Wise CA, Wang DV. Putting Together Pieces of the Lateral Septum: Multifaceted Functions and Its Neural Pathways. *eNeuro* [Internet]. 1 nov 2021 [cité 8 août 2023];8(6). Disponible sur: <https://www.eneuro.org/content/8/6/ENEURO.0315-21.2021>
366. Brady JV, Nauta WJH. Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*. oct 1953;46(5):339-46.
367. Patel H. The role of the lateral septum in neuropsychiatric disease. *J Neurosci Res*. 2022;100(7):1422-37.
368. Singewald GM, Rjabokon A, Singewald N, Ebner K. The modulatory role of the lateral septum on neuroendocrine and behavioral stress responses. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2011;36(4):793-804.
369. Albert PR, Vahid-Ansari F, Luckhart C. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:199.
370. Faravelli C, Lo Sauro C, Godini L, Lelli L, Benni L, Pietrini F, et al. Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World J Psychiatry*. 22 févr 2012;2(1):13-25.
371. Braquehais MD, Picouto MD, Casas M, Sher L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a neurobiological correlate of emotion dysregulation in adolescent suicide. *World J Pediatr*. 1 août 2012;8(3):197-206.
372. Wang M, Li P, Li Z, da Silva BS, Zheng W, Xiang Z, et al. Lateral septum adenosine A2A receptors control stress-induced depressive-like behaviors via signaling to the hypothalamus and habenula. *Nat Commun*. 5 avr 2023;14(1):1880.
373. Minichino A, Bersani FS, Trabucchi G, Albano G, Primavera M, Delle Chiaie R, et al. The role of cerebellum in unipolar and bipolar depression: a review of the main neurobiological findings. *Riv Psichiatr*. 2014;49(3):124-31.
374. Lee HY, Tae WS, Yoon HK, Lee BT, Paik JW, Son KR, et al. Demonstration of decreased gray matter concentration in the midbrain encompassing the dorsal raphe nucleus and the limbic subcortical regions in major depressive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. sept 2011;133(1-2):128-36.
375. Sassi RB, Soares JC. Ressonância magnética estrutural nos transtornos afetivos. *Braz J Psychiatry*. mai 2001;23:11-4.
376. Kuburi S, Di Passa AM, Tassone VK, Mahmood R, Lalovic A, Ladha KS, et al. Neuroimaging Correlates of Treatment Response with Psychedelics in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Chronic Stress Thousand Oaks Calif*. 2022;6:24705470221115342.
377. Zavaliangos-Petropulu A, Al-Sharif NB, Taraku B, Leaver AM, Sahib AK, Espinoza RT, et al. Neuroimaging-Derived Biomarkers of the Antidepressant Effects of Ketamine. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. avr 2023;8(4):361-86.
378. Dunlop K, Talishinsky A, Liston C. Intrinsic Brain Network Biomarkers of Antidepressant Response: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 13 août 2019;21(9):87.
379. Kn B, Me R, Wc D, Ac H, Rd T. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 févr 2002 [cité 8 août 2023];51(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11958786/>
380. Lener MS, Kundu P, Wong E, Dewilde KE, Tang CY, Balchandani P, et al. Cortical Abnormalities and Association with Symptom Dimensions Across the Depressive Spectrum. *J Affect Disord*. 15 janv 2016;190:529-36.
381. Shen Z, Cheng Y, Yang S, Dai N, Ye J, Liu X, et al. Changes of grey matter volume in first-episode drug-naive adult major depressive disorder patients with different age-onset. *NeuroImage Clin*. 24 août 2016;12:492-8.

382. Carreno FR, Collins GT, Frazer A, Lodge DJ. Selective Pharmacological Augmentation of Hippocampal Activity Produces a Sustained Antidepressant-Like Response without Abuse-Related or Psychotomimetic Effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 juin 2017;20(6):504-9.
383. Cano M, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, et al. Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study. *Transl Psychiatry*. 7 févr 2017;7(2):e1023.
384. Wang Y li, Yang S zhen, Sun W li, Shi Y zhong, Duan H feng. Altered functional interaction hub between affective network and cognitive control network in patients with major depressive disorder. *Behav Brain Res*. 1 févr 2016;298(Pt B):301-9.
385. Abdallah CG, Hannestad J, Mason GF, Holmes SE, DellaGioia N, Sanacora G, et al. Metabotropic Glutamate Receptor 5 and Glutamate Involvement in Major Depressive Disorder: A Multimodal Imaging Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. juill 2017;2(5):449-56.
386. Acute and chronic changes in brain activity with deep brain stimulation for refractory depression - PubMed [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228889/>
387. López-Gil X, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Castro E, Frago C, Adell A. Role of Serotonin and Noradrenaline in the Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *ACS Chem Neurosci*. 17 juill 2019;10(7):3318-26.
388. [depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf) [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf)
389. VIDAL [Internet]. [cité 3 août 2023]. Recommandations Dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
390. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. sept 2016;61(9):540-60.
391. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. juill 2013;14(5):334-85.
392. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*. juin 2017;7(6):e014912.
393. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale*. sept 2017;43(4):S1-24.
394. Muñoz RF, Cuijpers P, Smit F, Barrera AZ, Leykin Y. Prevention of Major Depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 1 mars 2010;6(1):181-212.
395. Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinyldiazine (marsilid) in the treatment of mental disease; a preliminary report. *Am Pract Dig Treat*. août 1953;4(8):519-20.
396. Kuhn R. the treatment of depressive states with g 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. nov 1958;115(5):459-64.

397. Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des.* 1 mai 2009;15(14):1563-86.
398. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale.* déc 2016;42(6):553-61.
399. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actual Pharm.* déc 2016;55(561):1-10.
400. Artigas F, Nutt D, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 2002 [cité 3 août 2023]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mechanism-of-action-of-antidepressants.-Artigas-Nutt/9848def34903ad758ec8de1b81c31b603644b396>
401. Posternak MA, Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Endicott J, et al. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Ment Dis.* mai 2006;194(5):324-9.
402. Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* août 2013;43(8):1569-85.
403. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med.* juill 2018;48(9):1560-71.
404. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry.* nov 2006;163(11):1905-17.
405. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery–Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res.* nov 2004;38(6):577-82.
406. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* mai 1991;52 Suppl:28-34.
407. Kronenberg G, Colla M, Offenhammer B, Olbrich S, Seifritz E. Dépression résistante au traitement. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 18 janv 2023 [cité 3 août 2023]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2023.09189>
408. Shelton RC. Treatment options for refractory depression. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 4:57-61; discussion 62-63.
409. 3. Recommandations-AFSSAPS octobre 2006.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.lundbeck.com/content/dam/lundbeck-com/europe/france/file/medicaments/3.%20Recommandations-AFSSAPS%20octobre%202006.PDF>
410. Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *BMJ.* 2 août 2022;e067606.
411. BAP\_Guidelines-Antidepressants.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Antidepressants.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Antidepressants.pdf)
412. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mars 2010;55(3):126-35.
413. Papp M, Cubała WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol.* sept 2022;179(17):4181-200.

414. Borbély É, Simon M, Fuchs E, Wiborg O, Czéh B, Helyes Z. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol.* mars 2022;179(6):1146-86.
415. Holma KM, Holma IAK, Melartin TK, Rytsälä HJ, Isometsä ET. Long-Term Outcome of Major Depressive Disorder in Psychiatric Patients Is Variable. *J Clin Psychiatry.* 15 févr 2008;69(2):196-205.
416. Freyhan FA. Treatment-resistant or untreatable? *Compr Psychiatry.* mars 1978;19(2):97-101.
417. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 juin 2018;18(6):513-29.
418. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 févr 2019;22(2):85-92.
419. Thase ME. Treatment-Resistant Depression: Prevalence, Risk Factors, and Treatment Strategies. *J Clin Psychiatry.* 15 mai 2011;72(05):e18.
420. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *Presse Médicale.* mars 2016;45(3):323-8.
421. Turner EH. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *Lancet Psychiatry.* déc 2019;6(12):977-9.
422. Anderson IM. We all know what we mean by treatment-resistant depression – don't we? *Br J Psychiatry.* mai 2018;212(5):259-61.
423. Trivedi MH. Tools and strategies for ongoing assessment of depression: a measurement-based approach to remission. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 6:26-31.
424. Mueller TI, Leon AC. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1 mars 1996;19(1):85-102.
425. Döme P, Kunovszki P, Takács P, Fehér L, Balázs T, Dede K, et al. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. Hashimoto K, éditeur. *PLOS ONE.* 20 janv 2021;16(1):e0245510.
426. Demazeux S, Pidoux V. Le projet RDoC: La classification psychiatrique de demain ? *médecine/sciences.* août 2015;31(8-9):792-6.
427. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* juill 2019;20(6):427-48.
428. Hicks J, Bishop J, Sangkuhl K, Müller D, Ji Y, Leckband S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* août 2015;98(2):127-34.
429. Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and *CYP2D6*-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2004;60(8):553-7.
430. Fradette C, Yamaguchi N, Du Souich P. 5-Hydroxytryptamine is biotransformed by *CYP2C9*, *2C19* and *2B6* to hydroxylamine, which is converted into nitric oxide. *Br J Pharmacol.* févr 2004;141(3):407-14.
431. Breitenstein B, Scheuer S, Brückl TM, Meyer J, Ising M, Uhr M, et al. Association of *ABCB1* gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res.* févr 2016;73:86-95.
432. Hashimoto K. Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. *Int J Mol Sci.* 8 avr 2015;16(4):7796-801.

433. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DGA, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2010;67(6):543-9.
434. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 15 mars 2015;174:432-40.
435. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, Etkin A, Almeida JRC, Deckersbach T, et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2015;172(2):124-38.
436. Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP, et al. Peripheral Biomarkers of Major Depression and Antidepressant Treatment Response: Current Knowledge and Future Outlooks. *J Affect Disord*. juin 2018;233:3-14.
437. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2013;37(10 Pt 1):2331-71.
438. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janv 2018;51(01/02):9-62.
439. Médicaments à écarter [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/202/1844/PositionsList.aspx>
440. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 17 nov 1998;159(10):1245-52.
441. Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother*. janv 2007;7(1):57-62.
442. VIDAL [Internet]. [cité 3 août 2023]. Dépression : arrêt de commercialisation de DEFANYL programmé fin 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29356-depression-arret-de-commercialisation-de-defanyl-programme-fin-2022.html>
443. Goullé JP, Lacroix C. Les antidépresseurs de la performance. *Ann Toxicol Anal*. 2000;12(1):30-5.
444. Bobo WV, Grossardt BR, Lapid MI, Leung JG, Stoppel C, Takahashi PY, et al. Frequency and predictors of the potential overprescribing of antidepressants in elderly residents of a geographically defined U.S. population. *Pharmacol Res Perspect*. févr 2019;7(1):e00461.
445. OECD Statistics [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9>
446. Statista Daily Data [Internet]. 2022 [cité 3 août 2023]. Infographie: Qui sont les plus gros consommateurs d'antidépresseurs ? Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/4032/plus-gros-consommateurs-dantidépresseurs-au-monde>
447. Price JS, Waller PC, Wood SM, Mackay AVP. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. déc 1996;42(6):757-63.
448. Jauhar S, Hayes J, Goodwin GM, Baldwin DS, Cowen PJ, Nutt DJ. Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now? *J Psychopharmacol (Oxf)*. juin 2019;33(6):655-9.
449. Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat*. nov 2007;13(6):447-57.
450. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4ème édition. 2015. 608 p.

451. Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci.* juill 1994;15(7):220-6.
452. Artigas F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now? *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mai 2015;25(5):657-70.
453. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain.* déc 2017;10(1):28.
454. Turcotte-Cardin V, Vahid-Ansari F, Luckhart C, Daigle M, Geddes SD, Tanaka KF, et al. Loss of Adult 5-HT<sub>1A</sub> Autoreceptors Results in a Paradoxical Anxiogenic Response to Antidepressant Treatment. *J Neurosci.* 20 févr 2019;39(8):1334-46.
455. Metts AV, Rubin-Falcone H, Ogden RT, Lin X, Wilner DE, Burke AK, et al. Antidepressant medication exposure and 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor binding in major depressive disorder. *Synap N Y N.* juin 2019;73(6):e22089.
456. Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, et al. Serotonin<sub>1A</sub> receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature.* mars 2002;416(6879):396-400.
457. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci CMLS.* sept 2009;66(18):2985-3008.
458. Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry.* déc 2019;24(12):1798-815.
459. Villas Boas GR, Boerngen De Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WLDC, Rescia VC, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol.* mai 2019;851:99-121.
460. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry.* 1 avr 2007;12(4):331-59.
461. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-Blind Comparison of Bupropion Sustained Release and Sertraline in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry.* 15 déc 1997;58(12):532-7.
462. Schatzberg AF. Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 10:31-8.
463. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLoS Med.* 8 nov 2005;2(12):e392.
464. Doumy O, Bennabi D, El-Hage W, Allaïli N, Bation R, Bellivier F, et al. Dépression résistante : les stratégies de potentialisation. *Presse Médicale.* mars 2016;45(3):338-49.
465. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* avr 2022;302:385-400.
466. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* janv 2020;Volume 16:221-34.
467. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol.* sept 2017;34(9):571-5.
468. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* févr 2000;47(4):351-4.
469. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *ARCH GEN PSYCHIATRY.* 2006;63.
470. Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, Woo YS, Pae CU, et al. Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major

- Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 31 mai 2021;19(2):341-54.
471. Chilukuri H, Reddy NP, Pathapati RM, Manu AN, Jollu S, Shaik AB. Acute Antidepressant Effects of Intramuscular Versus Intravenous Ketamine. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(1):71-6.
472. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-Acting Glutamatergic Antidepressants: The Path to Ketamine and Beyond. *Biol Psychiatry*. juin 2013;73(12):1133-41.
473. Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron*. mars 2019;101(5):774-8.
474. Wilkinson ST, Sanacora G. Considerations on the Off-label Use of Ketamine as a Treatment for Mood Disorders. *JAMA*. 5 sept 2017;318(9):793-4.
475. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2019;176(5):401-9.
476. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. mars 2020;45(4):606-12.
477. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-Acting Glutamatergic Antidepressants: The Path to Ketamine and Beyond. *Biol Psychiatry*. juin 2013;73(12):1133-41.
478. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 1 juill 2020;25(7):1592-603.
479. White PF, Way WL, Trevor J. Ketamine—Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology*. 1 févr 1982;56(2):119-36.
480. Bonaventura J, Gomez JL, Carlton ML, Lam S, Sanchez-Soto M, Morris PJ, et al. Target deconvolution studies of (2R,6R)-hydroxynorketamine: an elusive search. *Mol Psychiatry*. oct 2022;27(10):4144-56.
481. Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol Ther*. juill 2019;199:58-90.
482. Masaki Y, Kashiwagi Y, Watabe H, Abe K. (R)- and (S)-ketamine induce differential fMRI responses in conscious rats. *Synapse* [Internet]. déc 2019 [cité 7 avr 2023];73(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/syn.22126>
483. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. nov 2005;24(11-12):1349-59.
484. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 oct 2019;22(10):616-30.
485. Zheng W, Cai DB, Xiang YQ, Zheng W, Jiang WL, Sim K, et al. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. *J Affect Disord*. mars 2020;265:63-70.
486. [spravato-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf)
487. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. juin 2016;6(3):185-92.

488. Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 30 avril 1997 relatif à la formation des médecins inspecteurs de santé publique.
489. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Witkin JM, éditeur. *Pharmacol Rev.* juill 2018;70(3):621-60.
490. Maeng S, Zarate CA. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2007;9(6):467-74.
491. Das J. Repurposing of Drugs—The Ketamine Story. *J Med Chem.* 25 nov 2020;63(22):13514-25.
492. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research.* 24 mai 2018;7:659.
493. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci.* 1 juill 2017;42(4):222-9.
494. Miller OH, Moran JT, Hall BJ. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: Direct inhibition and disinhibition. *Neuropharmacology.* janv 2016;100:17-26.
495. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, Esterlis I, Sanacora G, Krystal JH. ketamine's mechanism of action: a path to rapid - acting antidepressants. *Depress Anxiety.* août 2016;33(8):689-97.
496. Réus GZ, Vieira FG, Abelaira HM, Michels M, Tomaz DB, Dos Santos MAB, et al. MAPK signaling correlates with the antidepressant effects of ketamine. *J Psychiatr Res.* août 2014;55:15-21.
497. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P fei, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature.* juill 2011;475(7354):91-5.
498. Hong W, Fan J, Yuan C, Zhang C, Hu Y, Peng D, et al. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. *Neuroreport.* 9 juill 2014;25(10):753-5.
499. Welberg L. GluN2B mediates ketamine's antidepressant effect. *Nat Rev Neurosci.* déc 2014;15(12):769-769.
500. Qin Y, Guo X, Song W, Liang Z, Wang Y, Feng D, et al. Antidepressant-like effect of CP-101,606: Evidence of mTOR pathway activation. *Mol Cell Neurosci.* mars 2023;124:103821.
501. Stan TL, Alvarsson A, Branzell N, Sousa VC, Svenningsson P. NMDA receptor antagonists ketamine and Ro25-6981 inhibit evoked release of glutamate in vivo in the subiculum. *Transl Psychiatry.* 3 juin 2014;4(6):e395-e395.
502. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2019;73(10):613-27.
503. Harraz MM, Snyder SH. Antidepressant Actions of Ketamine Mediated by the Mechanistic Target of Rapamycin, Nitric Oxide, and Rheb. *Neurotherapeutics.* juill 2017;14(3):728-33.
504. Paul RK, Singh NS, Khadeer M, Moaddel R, Sanghvi M, Green CE, et al. ( *R,S* )-Ketamine Metabolites ( *R,S* )-norketamine and ( *2S,6S* )-hydroxynorketamine Increase the Mammalian Target of Rapamycin Function. *Anesthesiology.* 1 juill 2014;121(1):149-59.
505. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47-58.

506. Witkin JM, Martin AE, Golani LK, Xu NZ, Smith JL. Rapid-acting antidepressants. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 15 mars 2023]. p. 47-96. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358919300158>
507. Carreno FR, Lodge DJ, Frazer A. Ketamine: Leading us into the future for development of antidepressants. *Behav Brain Res.* 6 avr 2020;383:112532.
508. Caldiroli A, Capuzzi E, Tagliabue I, Capellazzi M, Marcatili M, Mucci F, et al. Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2 déc 2021;22(23):13070.
509. Brady LS, Lisanby SH, Gordon JA. New directions in psychiatric drug development: promising therapeutics in the pipeline. *Expert Opin Drug Discov.* 3 août 2023;18(8):835-50.
510. Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Żmudzka E, Olczyk A, et al. The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep.* avr 2016;68(2):263-74.
511. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry.* 1 avr 2017;74(4):399.
512. Ibrahim L, DiazGranados N, Jolkovsky L, Brutsche N, Luckenbaugh DA, Herring WJ, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial of the Oral Selective NR2B Antagonist MK-0657 in Patients With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* août 2012;32(4):551-7.
513. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry.* oct 2015;172(10):950-66.
514. Shamabadi A, Ahmadzade A, Aqamolaei A, Mortazavi SH, Hasanzadeh A, Akhondzadeh S. Ketamine and other Glutamate Receptor Modulating Agents for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Iran J Psychiatry* [Internet]. 19 juin 2022 [cité 1 août 2023]; Disponible sur: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJPS/article/view/9733>
515. Baumbarger P, Muhlhauser M, Yang CR, Nisenbaum ES. LY392098, a novel AMPA receptor potentiator: electrophysiological studies in prefrontal cortical neurons. *Neuropharmacology.* juin 2001;40(8):992-1002.
516. Nations KR, Dogterom P, Bursi R, Schipper J, Greenwald S, Zraket D, et al. Examination of Org 26576, an AMPA receptor positive allosteric modulator, in patients diagnosed with major depressive disorder: an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf).* déc 2012;26(12):1525-39.
517. Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Pałucha A, Gasparini F, Kuhn R, et al. Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist: Anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP. *Br J Pharmacol.* avr 2001;132(7):1423-30.
518. Pałucha-Poniewiera A, Pilc A. Involvement of mGlu5 and NMDA receptors in the antidepressant-like effect of acamprosate in the tail suspension test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 oct 2012;39(1):102-6.
519. Dong C, Zhang J chun, Yao W, Ren Q, Ma M, Yang C, et al. Rapid and Sustained Antidepressant Action of the mGlu2/3 Receptor Antagonist MGS0039 in the Social Defeat Stress Model: Comparison with Ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 7 oct 2016;pyw089.
520. Peckham AM, De La Cruz A, Dufresne RL. Kappa opioid receptor antagonism: Are opioids the answer for treatment resistant depression? *Ment Health Clin.* juill 2018;8(4):175-83.

521. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, De Berardis D, Valchera A, Pompili M, et al. The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 15 août 2018;19(8):2410.
522. Atack J, Hallett D, Tye S, Wafford K, Ryan C, Sanabria-Bohórquez S, et al. Preclinical and clinical pharmacology of TPA023B, a GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 2/\alpha 3$  subtype-selective partial agonist. *J Psychopharmacol (Oxf).* mars 2011;25(3):329-44.
523. Kolar D. Scopolamine as a Potential Treatment Option in Major Depressive Disorder - A Literature Review.
524. Rigal A, Mouchabac S, Peretti CS. Intérêt d'un traitement par scopolamine dans les troubles dépressifs. *L'Encéphale.* déc 2016;42(6):568-73.
525. Sachs GS, Yeung PP, Reveda L, Khan A, Adams JL, Fava M. Adjunctive Cariprazine for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry.* 1 mars 2023;180(3):241-51.
526. Ionescu DF, Shelton RC, Baer L, Meade KH, Swee MB, Fava M, et al. Ziprasidone Augmentation for Anxious Depression. *Int Clin Psychopharmacol.* nov 2016;31(6):341-6.
527. Furukawa Y, Oguro S, Obata S, Hamza T, Ostinelli EG, Kasai K. Optimal dose of brexpiprazole for augmentation therapy of antidepressant-refractory depression: A systematic review and dose-effect meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* sept 2022;76(9):416-22.
528. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* févr 2018;23(2):335-43.
529. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med.* 3 nov 2022;387(18):1637-48.
530. Yin YY, Tian CY, Fang XX, Shang C, Zhang LM, Xu Q, et al. The Faster-Onset Antidepressant Effects of Hypidone Hydrochloride (YL-0919) in Monkeys Subjected to Chronic Unpredictable Stress. *Front Pharmacol.* 26 nov 2020;11:586879.
531. Artigas F. Limitations to enhancing the speed of onset of antidepressants — are rapid action antidepressants possible? *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2001;16(1):29-36.
532. Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2015;30(3):132-42.
533. Celada P, Puig M, Amargós-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2004;29(4):252-65.
534. Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1997;16(5):333-8.
535. Grof P, Joffe R, Kennedy S, Persad E, Syrotiuk J, Bradford D. An open study of oral flesinoxan, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, in treatment-resistant depression: *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(3):167-72.
536. Pitchot W, Hansenne M, Pinto E, Reggers J, Fuchs S, Ansseau M. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2005;58(11):854-8.
537. Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry.* juill 1993;54(7):269-71.
538. López-Gil X, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Castro E, Frago C, Adell A. Role of Serotonin and Noradrenaline in the Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *ACS Chem Neurosci.* 17 juill 2019;10(7):3318-26.

539. Fukumoto K, Iijima M, Funakoshi T, Chaki S. Role of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Stimulation in the Medial Prefrontal Cortex in the Sustained Antidepressant Effects of Ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2018;21(4):371-81.
540. Gigliucci V, O'Dowd G, Casey S, Egan D, Gibney S, Harkin A. Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism. *Psychopharmacology (Berl)*. juill 2013;228(1):157-66.
541. Fukumoto K, Iijima M, Chaki S. Serotonin-1A receptor stimulation mediates effects of a metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonist, 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxycycloprop-1-yl)-3-(xanth-9-yl)propanoic acid (LY341495), and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, ketamine, in the novelty-suppressed feeding test. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2014;231(11):2291-8.
542. Riva-Posse P, Reiff CM, Edwards JA, Job GP, Galendez GC, Garlow SJ, et al. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions. *J Affect Disord*. 15 août 2018;236:291-7.
543. Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mars 2009;70(3):326-33.
544. Mason JP, Dring LG, Caldwell J. Pharmacokinetics of the 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> agonist 8-hydroxy-2-(N,N-di-n-propylamino)tetralin (8-OHDPAT) in the rat after intravenous and oral administration. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. déc 1995;25(12):1371-80.
545. Newman-Tancredi A, Martel JC, Assié MB, Buritova J, Laouressgues E, Cosi C, et al. Signal transduction and functional selectivity of F15599, a preferential post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist. *Br J Pharmacol*. janv 2009;156(2):338-53.
546. Newman-Tancredi A, Martel JC, Cosi C, Heusler P, Lestienne F, Varney MA, et al. Distinctive in vitro signal transduction profile of NLX-112, a potent and efficacious serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist. *J Pharm Pharmacol*. sept 2017;69(9):1178-90.
547. Depoortère R, Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Niemczyk M, Varney MA, et al. Cortical 5-hydroxytryptamine 1A receptor biased agonist, NLX-101, displays rapid-acting antidepressant-like properties in the rat chronic mild stress model. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2019;33(11):1456-66.
548. Głuch-Lutwin M, Sałaciak K, Gawalska A, Jamrozik M, Śniecikowska J, Newman-Tancredi A, et al. The selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists, F15599 and F13714, show antidepressant-like properties after a single administration in the mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2021;238(8):2249-60.
549. Głuch-Lutwin M, Sałaciak K, Pytka K, Gawalska A, Jamrozik M, Śniecikowska J, et al. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, NLX-204, shows rapid-acting antidepressant-like properties and neurochemical changes in two mouse models of depression. *Behav Brain Res*. 13 févr 2023;438:114207.
550. Papp M, Gruca P, Lason M, Litwa E, Newman-Tancredi A, Depoortère R. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists, NLX-204 and NLX-101, display ketamine-like RAAD and anti-TRD activities in rat CMS models. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 13 juin 2023 [cité 26 juin 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06389-5>
551. Śniecikowska J, Głuch-Lutwin M, Bucki A, Więckowska A, Siwek A, Jastrzebska-Wiesek M, et al. Discovery of Novel pERK1/2- or  $\beta$ -Arrestin-Preferring 5-HT<sub>1A</sub> Receptor-Biased Agonists: Diversified Therapeutic-like versus Side Effect Profile. *J Med Chem*. 8 oct 2020;63(19):10946-71.

552. Vidal B, Bolbos R, Redouté J, Langlois JB, Costes N, Newman-Tancredi A, et al. Pharmacological MRI to investigate the functional selectivity of 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists. *Neuropharmacology*. 1 août 2020;172:107867.
553. Becker G, Bolbos R, Costes N, Redouté J, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Selective serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonists elicit distinct brain activation patterns: a pharmacMRI study. *Sci Rep*. 23 mai 2016;6:26633.
554. Buritova J, Berrichon G, Cathala C, Colpaert F, Cussac D. Region-specific changes in 5-HT<sub>1A</sub> agonist-induced Extracellular signal-Regulated Kinases 1/2 phosphorylation in rat brain: a quantitative ELISA study. *Neuropharmacology*. févr 2009;56(2):350-61.
555. Cabanu S, Pilar-Cuéllar F, Zubakina P, Florensa-Zanuy E, Senserrich J, Newman-Tancredi A, et al. Molecular Signaling Mechanisms for the Antidepressant Effects of NLX-101, a Selective Cortical 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Biased Agonist. *Pharmaceuticals*. 10 mars 2022;15(3):337.
556. Aguiar RP, Soares LM, Varney M, Newman-Tancredi A A, Milani H, Prickaerts J, et al. NLX-101, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor-biased agonist, improves pattern separation and stimulates neuroplasticity in aged rats. *Neurobiol Aging*. 1 avr 2023;124:52-9.
557. Lladó-Pelfort L, Assié MB, Newman-Tancredi A, Artigas F, Celada P. In vivo electrophysiological and neurochemical effects of the selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, F13640, at pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2012;221(2):261-72.
558. Lladó-Pelfort L, Assié MB, Newman-Tancredi A, Artigas F, Celada P. Preferential in vivo action of F15599, a novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, at postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors: Actions of F15599 at 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br J Pharmacol*. août 2010;160(8):1929-40.
559. Assié MB, Bardin L, Auclair AL, Carilla-Durand E, Depoortère R, Koek W, et al. F15599, a highly selective post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist: in-vivo profile in behavioural models of antidepressant and serotonergic activity. *Int J Neuropsychopharmacol*. nov 2010;13(10):1285-98.
560. Jastrzębska-Więsek M, Partyka A, Rychtyk J, Śniecikowska J, Kołaczkowski M, Wesółowska A, et al. Activity of Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Biased Agonists in Rat: Anxiolytic and Antidepressant-like properties. *ACS Chem Neurosci*. 16 mai 2018;9(5):1040-50.
561. van Hagen BTJ, van Goethem NP, Nelissen E, Paes D, Koymans K, van Hoof S, et al. Biased 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists F13714 and NLX-101 differentially affect pattern separation and neuronal plasticity in rats after acute and chronic treatment. *Mol Cell Neurosci*. 1 mai 2022;120:103719.
562. Qi X, Lin W, Li J, Pan Y, Wang W. The depressive-like behaviors are correlated with decreased phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in rat brain following chronic forced swim stress. *Behav Brain Res*. 15 déc 2006;175(2):233-40.
563. Depoortère RY, Auclair AL, Newman-Tancredi A. NLX-101, a cortical 5-HT<sub>1A</sub> receptor biased agonist, reverses scopolamine-induced deficit in the delayed non-matching to position model of cognition. *Brain Res*. 15 août 2021;1765:147493.
564. Depoortère R, Auclair AL, Bardin L, Colpaert FC, Vacher B, Newman-Tancredi A. F15599, a preferential post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist: activity in models of cognition in comparison with reference 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. sept 2010;20(9):641-54.
565. Van Goethem NP, Schreiber R, Newman-Tancredi A, Varney M, Prickaerts J. Divergent effects of the 'biased' 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists F15599 and F13714 in a novel object pattern separation task: 5-HT<sub>1A</sub> biased agonists and pattern separation. *Br J Pharmacol*. mai 2015;172(10):2532-43.

566. Abdala AP, Bissonnette JM, Newman-Tancredi A. Pinpointing brainstem mechanisms responsible for autonomic dysfunction in Rett syndrome: therapeutic perspectives for 5-HT1A agonists. *Front Physiol* [Internet]. 30 mai 2014 [cité 26 juin 2023];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00205/abstract>
567. Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 28 sept 2019;20(19):4827.
568. Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, Khairuddin S, Chiu JLY, Lam J, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(3):663-93.
569. Willner P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. *Neurobiol Stress*. févr 2017;6:68-77.
570. Holmes A, Murphy DL, Crawley JN. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2003;54(10):953-9.
571. Carnevali L, Mastorci F, Audero E, Graiani G, Rossi S, Macchi E, et al. Stress-induced susceptibility to sudden cardiac death in mice with altered serotonin homeostasis. *PloS One*. 2012;7(7):e41184.
572. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2019;126(11):1383-408.
573. Adjimann TS, Argañaraz CV, Soiza-Reilly M. Serotonin-related rodent models of early-life exposure relevant for neurodevelopmental vulnerability to psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 11 mai 2021;11(1):1-23.
574. Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 juin 2010;34(5):777-90.
575. Arborelius L, Owens M, Plotsky P. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor (CRF) in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 160: 1-12. *J Endocrinol*. 1 févr 1999;160:1-12.
576. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 1994;164(3):365-71.
577. Puig-Antich J, Chambers W, Halpern F, Hanlon C, Sachar EJ. Cortisol hypersecretion in prepubertal depressive illness: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology*. juill 1979;4(3):191-7.
578. Fiksdal A, Hanlin L, Kuras Y, Gianferante D, Chen X, Thoma MV, et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*. avr 2019;102:44-52.
579. Sonino N, Fava GA. Residual symptoms in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mai 2002;26(4):763-70.
580. Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Heyden A, Miller AH, et al. Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function *in vitro* by modulating the membrane steroid transporters: Antidepressants and the L929 cells steroid transporter. *Br J Pharmacol*. nov 2001;134(6):1335-43.
581. Khalili-Mahani N, Martini CH, Olofsen E, Dahan A, Niesters M. Effect of subanaesthetic ketamine on plasma and saliva cortisol secretion. *Br J Anaesth*. juill 2015;115(1):68-75.
582. Roddy D, Kelly JR, Farrell C, Doolin K, Roman E, Nasa A, et al. Amygdala substructure volumes in Major Depressive Disorder. *NeuroImage Clin*. 2021;31:102781.
583. Travis SG, Coupland NJ, Hegadoren K, Silverstone PH, Huang Y, Carter R, et al. Effects of cortisol on hippocampal subfields volumes and memory performance in healthy

- control subjects and patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* sept 2016;201:34-41.
584. Knoops AJG, Gerritsen L, Van Der Graaf Y, Mali WPTHM, Geerlings MI. Basal Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Activity and Hippocampal Volumes: The SMART-Medea Study. *Biol Psychiatry.* juin 2010;67(12):1191-8.
585. Gourley SL, Taylor JR. Recapitulation and Reversal of a Persistent Depression-like Syndrome in Rodents. *Curr Protoc Neurosci* [Internet]. oct 2009 [cité 22 sept 2023];49(1). Disponible sur: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142301.ns0932s49>
586. Ding H, Cui XY, Cui SY, Ye H, Hu X, Zhao HL, et al. Depression-like behaviors induced by chronic corticosterone exposure via drinking water: Time-course analysis. *Neurosci Lett.* 20 nov 2018;687:202-6.
587. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron.* 28 mai 2009;62(4):479-93.
588. Kott JM, Mooney-Leber SM, Shoubah FA, Brummelte S. Effectiveness of different corticosterone administration methods to elevate corticosterone serum levels, induce depressive-like behavior, and affect neurogenesis levels in female rats. *Neuroscience.* 15 janv 2016;312:201-14.
589. Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res.* 6 janv 2005;156(1):105-14.
590. Koike H, Iijima M, Chaki S. Effects of ketamine and LY341495 on the depressive-like behavior of repeated corticosterone-injected rats. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2013;107:20-3.
591. Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, et al. Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomol Ther.* 30 juill 2013;21(4):313-22.
592. Conrad CD, McLaughlin KJ, Harman JS, Foltz C, Wiczorek L, Lightner E, et al. Chronic Glucocorticoids Increase Hippocampal Vulnerability to Neurotoxicity under Conditions That Produce CA3 Dendritic Retraction But Fail to Impair Spatial Recognition Memory. *J Neurosci.* 1 août 2007;27(31):8278-85.
593. Van Laeken N, Pauwelyn G, Dockx R, Descamps B, Brans B, Peremans K, et al. Regional alterations of cerebral [18F]FDG metabolism in the chronic unpredictable mild stress- and the repeated corticosterone depression model in rats. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. sept 2018;125(9):1381-93.
594. Morales-Medina JC, Sanchez F, Flores G, Dumont Y, Quirion R. Morphological reorganization after repeated corticosterone administration in the hippocampus, nucleus accumbens and amygdala in the rat. *J Chem Neuroanat.* déc 2009;38(4):266-72.
595. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* oct 2015;18(10):1353-63.
596. Donner NC, Montoya CD, Lukkes JL, Lowry CA. Chronic non-invasive corticosterone administration abolishes the diurnal pattern of tph2 expression. *Psychoneuroendocrinology.* mai 2012;37(5):645-61.
597. Karten YJG, Nair SM, Van Essen L, Sibug R, Joëls M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 9 nov 1999;96(23):13456-61.
598. Takao K, Nagatani T, Kitamura Y, Yamawaki S. Effects of corticosterone on 5-HT1A and 5-HT2 receptor binding and on the receptor-mediated behavioral responses of rats. *Eur J Pharmacol.* 27 août 1997;333(2-3):123-8.

599. Fernandes C, McKittrick CR, File SE, McEwen BS. Decreased 5-HT<sub>1A</sub> and increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after chronic corticosterone associated with a behavioural indication of depression but not anxiety. *Psychoneuroendocrinology*. oct 1997;22(7):477-91.
600. Saenz del Burgo L, Cortés R, Mengod G, Montaña M, García del Caño G, Sallés J. Chronic effects of corticosterone on GIRK1-3 subunits and 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression in rat brain and their reversal by concurrent fluoxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2013;23(3):229-39.
601. Bellido I, Hansson AC, Gómez-Luque AJ, Andbjør B, Agnati LF, Fuxe K. Corticosterone strongly increases the affinity of dorsal raphe 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *NeuroReport*. 28 juin 2004;15(9):1457-9.
602. Fairchild G, Leitch MM, Ingram CD. Acute and chronic effects of corticosterone on 5-HT<sub>1A</sub> receptor-mediated autoinhibition in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*. déc 2003;45(7):925-34.
603. Rainer Q, Nguyen HT, Quesseveur G, Gardier AM, David DJ, Guiard BP. Functional Status of Somatodendritic Serotonin 1A Autoreceptor after Long-Term Treatment with Fluoxetine in a Mouse Model of Anxiety/Depression Based on Repeated Corticosterone Administration. *Mol Pharmacol*. févr 2012;81(2):106-12.
604. Zahorodna A, Hess G. Imipramine and citalopram reverse corticosterone-induced alterations in the effects of the activation of 5-HT(1A) and 5-HT(2) receptors in rat frontal cortex. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. sept 2006;57(3):389-99.
605. Skórzewska A, Lehner M, Wisłowska-Stanek A, Krząścik P, Ziemia A, Płaźnik A. The effect of chronic administration of corticosterone on anxiety- and depression-like behavior and the expression of GABA-A receptor alpha-2 subunits in brain structures of low- and high-anxiety rats. *Horm Behav*. janv 2014;65(1):6-13.
606. Bertholomey ML, Nagarajan V, Smith DM, Torregrossa MM. Sex- and age-dependent effects of chronic corticosterone exposure on depressive-like, anxiety-like, and fear-related behavior: Role of amygdala glutamate receptors in the rat. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2022 [cité 22 sept 2023];16. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2022.950000>
607. Magariños AM, Orchinik M, McEwen BS. Morphological changes in the hippocampal CA3 region induced by non-invasive glucocorticoid administration: a paradox. *Brain Res*. 2 nov 1998;809(2):314-8.
608. Tata DA, Marciano VA, Anderson BJ. Synapse loss from chronically elevated glucocorticoids: Relationship to neuropil volume and cell number in hippocampal area CA3. *J Comp Neurol*. 20 sept 2006;498(3):363-74.
609. Kim H, Yi JH, Choi K, Hong S, Shin KS, Kang SJ. Regional differences in acute corticosterone-induced dendritic remodeling in the rat brain and their behavioral consequences. *BMC Neurosci*. déc 2014;15(1):65.
610. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol*. août 2004;60(2):236-48.
611. Seib LM, Wellman CL. Daily injections alter spine density in rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. janv 2003;337(1):29-32.
612. Mitra R, Sapolsky RM. Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 avr 2008;105(14):5573-8.
613. Gourley SL, Wu FJ, Kiraly DD, Ploski JE, Kedves AT, Duman RS, et al. Regionally Specific Regulation of ERK MAP Kinase in a Model of Antidepressant-Sensitive Chronic Depression. *Biol Psychiatry*. févr 2008;63(4):353-9.

614. Yang Y, Mouri A, Lu Q, Kunisawa K, Kubota H, Hasegawa M, et al. Loureirin C and Xanthoceraside Prevent Abnormal Behaviors Associated with Downregulation of Brain Derived Neurotrophic Factor and AKT/mTOR/CREB Signaling in the Prefrontal Cortex Induced by Chronic Corticosterone Exposure in Mice. *Neurochem Res.* sept 2022;47(9):2865-79.
615. Mendez-David I, Tritschler L, Ali ZE, Damiens MH, Pallardy M, David DJ, et al. Nrf2-signaling and BDNF: A new target for the antidepressant-like activity of chronic fluoxetine treatment in a mouse model of anxiety/depression. *Neurosci Lett.* 15 juin 2015;597:121-6.
616. Sowa J, Kusek M, Bobula B, Hess G, Tokarski K. Ketamine Administration Reverses Corticosterone-Induced Alterations in Excitatory and Inhibitory Transmission in the Rat Dorsal Raphe Nucleus. *Neural Plast.* 2019;2019:3219490.
617. Reardon S. Depression researchers rethink popular mouse swim tests. *Nature.* juill 2019;571(7766):456-7.
618. Hamon PM, Claude N, Dhenain M, Deregnaucourt J. recherche fondamentale et préclinique en neuro-psycho- pharmacologie : réflexion sur les tests comportementaux. mai 2023;
619. He LW, Zeng L, Tian N, Li Y, He T, Tan DM, et al. Optimization of food deprivation and sucrose preference test in SD rat model undergoing chronic unpredictable mild stress. *Anim Models Exp Med.* mars 2020;3(1):69-78.
620. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol.* févr 1978;47(4):379-91.
621. Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci.* mai 2001;Chapter 8:Unit 8.10A.
622. Pähkla R, Kask A, Rägo L. Differential Effects of Beta-Carbolines and Antidepressants on Rat Exploratory Activity in the Elevated Zero-Maze. *Pharmacol Biochem Behav.* avr 2000;65(4):737-42.
623. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated Plus Maze for Mice. *J Vis Exp.* 22 déc 2008;(22):1088.
624. Hannestad J, Subramanyam K, DellaGioia N, Planeta-Wilson B, Weinzimmer D, Pittman B, et al. Glucose Metabolism in the Insula and Cingulate is affected by Systemic Inflammation in Humans. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2012;53(4):601-7.
625. Brendel M, Reinisch V, Kalinowski E, Levin J, Delker A, Därr S, et al. Hypometabolism in Brain of Cognitively Normal Patients with Depressive Symptoms is Accompanied by Atrophy-Related Partial Volume Effects. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(5):475-86.
626. Fu C, Zhang H, Xuan A, Gao Y, Xu J, Shi D. A combined study of 18F-FDG PET-CT and fMRI for assessing resting cerebral function in patients with major depressive disorder. *Exp Ther Med.* sept 2018;16(3):1873-81.
627. Su H, Zuo C, Zhang H, Jiao F, Zhang B, Tang W, et al. Regional cerebral metabolism alterations affect resting-state functional connectivity in major depressive disorder. *Quant Imaging Med Surg.* oct 2018;8(9):910-24.
628. Zhang K, Zhu Y, Zhu Y, Wu S, Liu H, Zhang W, et al. Molecular, Functional, and Structural Imaging of Major Depressive Disorder. *Neurosci Bull.* 3 mai 2016;32(3):273-85.
629. Seifert CL, Valet M, Pfaffenrath V, Boecker H, Rütther KV, Tölle TR, et al. Neurometabolic correlates of depression and disability in episodic cluster headache. *J Neurol.* 2011;258(1):123-31.

630. Huang MH, Chen MH, Tu PC, Bai YM, Su TP, Yang BH, et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha receptor subtype 1 and the association with abnormal brain function in treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 1 août 2018;235:250-6.
631. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 1 févr 2002;51(3):237-52.
632. Tastevin M, Boyer L, Korchia T, Fond G, Lançon C, Richieri R, et al. Brain SPECT perfusion and PET metabolism as discordant biomarkers in major depressive disorder. *EJNMMI Res.* 8 oct 2020;10(1):121.
633. Yang X, Yang G, Wang R, Wang Y, Zhang S, Wang J, et al. Brain glucose metabolism on [18F]-FDG PET/CT: a dynamic biomarker predicting depression and anxiety in cancer patients. *Front Oncol [Internet].* 2023 [cité 9 août 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1098943>
634. Lyra V, Parissis J, Kallergi M, Rizos E, Filippatos G, Kremastinos D, et al. 18 F-FDG PET/CT brain glucose metabolism as a marker of different types of depression comorbidity in chronic heart failure patients with impaired systolic function. *Eur J Heart Fail.* nov 2020;22(11):2138-46.
635. Wei K, Bao W, Zhao Z, Zhou W, Liu J, Wei Y, et al. Changes of the brain activities after chronic restraint stress in rats: A study based on 18F-FDG PET. *Neurosci Lett.* 5 févr 2018;665:104-9.
636. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res.* 11 oct 1999;91(3):127-39.
637. Hill KR, Gardus JD, Bartlett EA, Perlman G, Parsey RV, DeLorenzo C. Measuring brain glucose metabolism in order to predict response to antidepressant or placebo: A randomized clinical trial. *NeuroImage Clin.* 1 janv 2021;32:102858.
638. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* déc 2002;12(6):527-44.
639. Wu GR, Baeken C. Brainstem glucose metabolism predicts reward dependence scores in treatment-resistant major depression. *Psychol Med.* oct 2022;52(14):3260-6.
640. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, et al. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol.* févr 1997;7(1):9-24.
641. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study. *J Affect Disord.* 1 janv 2018;225:709-14.
642. Carlson PJ, Diazgranados N, Nugent AC, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, et al. Neural Correlates of Rapid Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Unipolar Depression: A Preliminary Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* juin 2013;73(12):1213-21.
643. Li C, Chen M, Lin W, Hong C, Yang B, Liu R, et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Hum Brain Mapp.* mars 2016;37(3):1080-90.
644. Kayser S, Bewernick BH, Matusch A, Hurlmann R, Soehle M, Schlaepfer TE. Magnetic seizure therapy in treatment-resistant depression: clinical, neuropsychological and metabolic effects. *Psychol Med.* avr 2015;45(5):1073-92.

645. Cha J, Rajendra JJ, McGrath C, Riva-Posse P, Holtzheimer P, Mayberg H, et al. Whole Brain Network effects of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Res Sq.* 14 juin 2023;rs.3.rs-3025802.
646. Bonaventura J, Lam S, Carlton M, Boehm MA, Gomez JL, Solís O, et al. Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. *Mol Psychiatry.* nov 2021;26(11):6704-22.
647. Saur L, Neves LT, Greggio S, Venturin GT, Jeckel CMM, Costa Da Costa J, et al. Ketamine promotes increased freezing behavior in rats with experimental PTSD without changing brain glucose metabolism or BDNF. *Neurosci Lett.* sept 2017;658:6-11.
648. Baptista PPA, Saur L, Bagatini PB, Greggio S, Venturin GT, Vaz SP, et al. Antidepressant Effects of Ketamine Are Not Related to <sup>18</sup>F-FDG Metabolism or Tyrosine Hydroxylase Immunoreactivity in the Ventral Tegmental Area of Wistar Rats. *Neurochem Res.* juin 2015;40(6):1153-64.
649. Radford KD, Park TY, Jaiswal S, Pan H, Knutsen A, Zhang M, et al. Enhanced fear memories and brain glucose metabolism (18F-FDG-PET) following sub-anesthetic intravenous ketamine infusion in Sprague-Dawley rats. *Transl Psychiatry.* 30 nov 2018;8(1):263.
650. Ouyang X, Wang Z, Luo M, Wang M, Liu X, Chen J, et al. Ketamine ameliorates depressive-like behaviors in mice through increasing glucose uptake regulated by the ERK/GLUT3 signaling pathway. *Sci Rep.* 13 sept 2021;11(1):18181.
651. Wyckhuys T, wyffels L, Langlois X, Schmidt M, Stroobants S, Staelens S. The [<sup>18</sup>F]FDG  $\mu$  PET Readout of a Brain Activation Model to Evaluate the Metabotropic Glutamate Receptor 2 Positive Allosteric Modulator JNJ-42153605. *J Pharmacol Exp Ther.* août 2014;350(2):375-86.
652. Yang N, Ren Z, Zheng J, Feng L, Li D, Gao K, et al. 5-(4-hydroxy-3-dimethoxybenzylidene)-rhodanine (RD-1)-improved mitochondrial function prevents anxiety- and depressive-like states induced by chronic corticosterone injections in mice. *Neuropharmacology.* juin 2016;105:587-93.
653. Smith DF, Jakobsen S. Molecular Neurobiology of Depression: PET Findings on the Elusive Correlation with Symptom Severity. *Front Psychiatry.* 4 mars 2013;4:8.
654. Reimold M, Batra A, Knobel A, Smolka MN, Zimmer A, Mann K, et al. Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression: a [<sup>11</sup>C]DASB PET study. *Mol Psychiatry.* juin 2008;13(6):606-13, 557.
655. Frokjaer VG, Vinberg M, Erritzoe D, Svarer C, Baaré W, Budtz-Joergensen E, et al. High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding. *NeuroImage.* juin 2009;46(2):360-6.
656. Reisinger SN, Wanek T, Langer O, Pollak DD. PET imaging of the mouse brain reveals a dynamic regulation of SERT density in a chronic stress model. *Transl Psychiatry.* 11 févr 2019;9(1):80.
657. Shrestha S, Hirvonen J, Hines CS, Henter ID, Svenningsson P, Pike VW, et al. Serotonin-1A receptors in major depression quantified using PET: controversies, confounds, and recommendations. *NeuroImage.* 15 févr 2012;59(4):3243-51.
658. Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis.* 1 avr 2013;52:49-65.
659. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* 15 nov 1999;46(10):1375-87.
660. Sullivan GM, Oquendo MA, Milak M, Miller JM, Burke A, Ogden RT, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin(1A) receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry.* févr 2015;72(2):169-78.

661. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, Zanderigo F, Oquendo MA, Mann JJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding as a predictor of treatment outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2013;74(10):760-7.
662. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [<sup>11</sup>C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. juill 2010;13(6):785-91.
663. Kim JH, Marton J, Ametamey SM, Cumming P. A Review of Molecular Imaging of Glutamate Receptors. *Mol Basel Switz*. 16 oct 2020;25(20):4749.
664. Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, Naganawa M, Davis MT, DellaGioia N, et al. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun*. 4 avr 2019;10(1):1529.
665. Holmes SE, Finnema SJ, Naganawa M, DellaGioia N, Holden D, Fowles K, et al. Imaging the effect of ketamine on synaptic density (SV2A) in the living brain. *Mol Psychiatry*. avr 2022;27(4):2273-81.
666. Meyer JH, Cervenka S, Kim MJ, Kreisl WC, Henter ID, Innis RB. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry*. déc 2020;7(12):1064-74.
667. Attwells S, Setiawan E, Wilson AA, Rusjan PM, Miler L, Xu C, et al. Replicating predictive serum correlates of greater translocator protein distribution volume in brain. *Neuropsychopharmacology*. mai 2020;45(6):925-31.
668. Nevalainen N, af Bjerkén S, Gerhardt GA, Strömberg I. Serotonergic nerve fibers in l-DOPA-derived dopamine release and dyskinesia. *Neuroscience*. févr 2014;260:73-86.
669. Marcellino D, Kehr J, Agnati LF, Fuxe K. Increased affinity of dopamine for D(2) -like versus D(1) -like receptors. Relevance for volume transmission in interpreting PET findings. *Synap N Y N*. mars 2012;66(3):196-203.
670. Ionescu DF, Felicione JM, Gosai A, Cusin C, Shin P, Shapero BG, et al. Ketamine-Associated Brain Changes: A Review of the Neuroimaging Literature. *Harv Rev Psychiatry*. nov 2018;26(6):320-39.
671. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*. mars 2005;45(5):651-60.
672. Bittar TP, Labonté B. Functional Contribution of the Medial Prefrontal Circuitry in Major Depressive Disorder and Stress-Induced Depressive-Like Behaviors. *Front Behav Neurosci*. 21 juin 2021;15:699592.
673. Kokkinou M, Ashok AH, Howes OD. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. janv 2018;23(1):59-69.
674. Sterpenich V, Vidal S, Hofmeister J, Michalopoulos G, Bancila V, Warrot D, et al. Increased Reactivity of the Mesolimbic Reward System after Ketamine Injection in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder. *Anesthesiology*. 1 juin 2019;130(6):923-35.
675. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. août 2016;17(8):524-32.
676. Dawson N, Morris BJ, Pratt JA. Subanaesthetic Ketamine Treatment Alters Prefrontal Cortex Connectivity With Thalamus and Ascending Subcortical Systems. *Schizophr Bull*. mars 2013;39(2):366-77.
677. Höflich A, Hahn A, Küblböck M, Kranz GS, Vanicek T, Windischberger C, et al. Ketamine-Induced Modulation of the Thalamo-Cortical Network in Healthy Volunteers As a Model for Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. juill 2015;18(9):pyv040.

678. Liao Y, Tang J, Liu J, Xie A, Yang M, Johnson M, et al. Decreased Thalamocortical Connectivity in Chronic Ketamine Users. Stamatakis EA, éditeur. PLOS ONE. 15 déc 2016;11(12):e0167381.
679. B Hughes R, Whittingham-Dowd J, Simmons RE, Clapcote SJ, Broughton SJ, Dawson N. Ketamine Restores Thalamic-Prefrontal Cortex Functional Connectivity in a Mouse Model of Neurodevelopmental Disorder-Associated 2p16.3 Deletion. *Cereb Cortex*. 14 avr 2020;30(4):2358-71.
680. Léon C, Chan Chee C, du Roscoët E, le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(32-33):637-44.
681. Papp M, Gruca P, Lason M, Litwa E, Newman-Tancredi A, Depoortère R. The 5-HT1A receptor biased agonists, NLX-204 and NLX-101, display ketamine-like RAAD and anti-TRD activities in rat CMS models. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 13 juin 2023 [cité 30 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06389-5>
682. Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behav Brain Res*. 3 avr 2006;168(2):280-8.
683. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 3 mai 2012;7(6):1009-14.
684. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. août 1985;14(3):149-67.
685. Sestakova N, Puzserova A, Kluknavsky M, Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdiscip Toxicol*. sept 2013;6(3):126-35.
686. Johnston JN, Thacker JS, Desjardins C, Kulyk BD, Romay-Tallon R, Kalynchuk LE, et al. Ketamine Rescues Hippocampal Reelin Expression and Synaptic Markers in the Repeated-Corticosterone Chronic Stress Paradigm. *Front Pharmacol*. 2020;11:559627.
687. Lussier AL, Lebedeva K, Fenton EY, Guskjolen A, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. The progressive development of depression-like behavior in corticosterone-treated rats is paralleled by slowed granule cell maturation and decreased reelin expression in the adult dentate gyrus. *Neuropharmacology*. août 2013;71:174-83.
688. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 7<sup>e</sup> éd. 2014. 472 p.
689. Lancelot S, Roche R, Slimen A, Bouillot C, Levigoureux E, Langlois JB, et al. A multi-atlas based method for automated anatomical rat brain MRI segmentation and extraction of PET activity. *PloS One*. 2014;9(10):e109113.
690. Choi H, Choi Y, Kim KW, Kang H, Hwang DW, Kim EE, et al. Maturation of metabolic connectivity of tge adolescent rat brain. *eLife*; 2015.
691. Perry BI. A Psychiatric Presentation of Adrenal Insufficiency: A Case Report. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 29 oct 2015 [cité 4 oct 2023]; Disponible sur: <http://www.psychiatrist.com/PCC/article/Pages/2015/v17n05/15101819.aspx>
692. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 janv 2016;64:293-310.
693. Wang Q, Timberlake MA, Prall K, Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. juill 2017;77:99-109.
694. Samuels BA, Leonardo ED, Gadiant R, Williams A, Zhou J, David DJ, et al. Modeling treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. sept 2011;61(3):408-13.
695. Willner P, Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2015;232(19):3473-95.

696. Willner P, Gruca P, Lason M, Tota-Glowczyk K, Litwa E, Niemczyk M, et al. Validation of chronic mild stress in the Wistar-Kyoto rat as an animal model of treatment-resistant depression. *Behav Pharmacol.* avr 2019;30(2 and 3-Spec Issue):239-50.
697. Aleksandrova LR, Wang YT, Phillips AG. Evaluation of the Wistar-Kyoto rat model of depression and the role of synaptic plasticity in depression and antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev.* oct 2019;105:1-23.
698. Gartside SE, Leitch MM, Young AH. Altered glucocorticoid rhythm attenuates the ability of a chronic SSRI to elevate forebrain 5-HT: implications for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2003;28(9):1572-8.
699. Iijima M, Ito A, Kurosu S, Chaki S. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. *Brain Res.* 4 nov 2010;1359:75-80.
700. Lebeau RH, Mendez-David I, Kucynski-Noyau L, Henry C, Attali D, Plaze M, et al. Peripheral proteomic changes after electroconvulsive seizures in a rodent model of non-response to chronic fluoxetine. *Front Pharmacol.* 31 oct 2022;13:993449.
701. Mendez-David I, Guilloux JP, Henry C, Gardier AM, David DJ. L'électroconvulsivothérapie et son impact sur les marqueurs immuno-inflammatoires dans un modèle de dépression résistante chez l'animal. *Fr J Psychiatry.* nov 2018;1:S16.
702. Bak J, Lee SM, Kwon YJ, Shim SH, Kim JI. The Normalization of Brain <sup>18</sup>F-fluorodeoxy-D-glucose Positron Emission Tomography Hypometabolism following Electroconvulsive Therapy in a 55-year-old Woman with Treatment-resistant Late Onset Depression: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 28 févr 2017;15(1):82-6.
703. Papp M, Cubala WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol.* sept 2022;179(17):4181-200.
704. Smith ALW, Harmer CJ, Cowen PJ, Murphy SE. The Serotonin 1A (5-HT<sub>1A</sub>) Receptor as a Pharmacological Target in Depression. *CNS Drugs.* 1 juill 2023;37(7):571-85.
705. Ltd PH. GlobeNewswire News Room. 2021 [cité 30 sept 2023]. PharmaTher Announces FDA Approval of Ketamine IND In The Treatment of Parkinson's Disease. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/17/2230622/0/en/PharmaTher-Announces-FDA-Approval-of-Ketamine-IND-In-The-Treatment-of-Parkinson-s-Disease.html>
706. Courault P, Lancelot S, Costes N, Colom M, Le Bars D, Redoute J, et al. [<sup>18</sup>F]F13640: a selective agonist PET radiopharmaceutical for imaging functional 5-HT<sub>1A</sub> receptors in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2023;50(6):1651-64.
707. Bailey JJ, Kaiser L, Lindner S, Wüst M, Thiel A, Soucy JP, et al. First-in-Human Brain Imaging of [<sup>18</sup>F]TRACK, a PET tracer for Tropomyosin Receptor Kinases. *ACS Chem Neurosci.* 19 juin 2019;10(6):2697-702.

**CHAÏB Sarah**

**Exploration du concept pharmacologique de sélectivité fonctionnelle par l'imagerie : applications translationnelles aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>**

Th. PhD., Lyon 1, 2023, 248 p.

## RÉSUMÉ

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1AR</sub>) constituent une cible thérapeutique intéressante du fait de leur implication dans divers troubles neurodégénératifs ou psychiatriques. Compte tenu de leur diversité fonctionnelle et de leur vaste distribution, le développement d'« agonistes biaisés » rendrait possible le ciblage précis de certaines régions cérébrales ainsi que des sous-populations préférentielles de 5-HT<sub>1AR</sub> pré- ou postsynaptiques. Le concept pharmacologique récent de sélectivité fonctionnelle suggère que des agonistes hautement spécifiques pourraient diriger préférentiellement la signalisation des récepteurs vers des réponses intracellulaires souhaitées en ciblant les voies de signalisation associées aux effets thérapeutiques tout en évitant les effets secondaires. Le développement de ces molécules en thérapeutique offrirait donc d'importants bénéfices aux patients atteints de troubles neuropsychiatriques impliquant le système sérotoninergique.

L'objectif de ce travail était d'explorer le concept pharmacologique d'agonisme biaisé par des approches translationnelles en imagerie *in vivo*, en étudiant plus spécifiquement l'implication des 5-HT<sub>1AR</sub> en neuro- et psychopharmacologie à travers deux exemples : les dyskinésies induites par L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson ainsi que la dépression résistante aux traitements (DRT). Dans un premier temps, la physiopathologie des DIL a été étudiée chez un modèle de rat hémiparkinsonien avec deux techniques d'imagerie fonctionnelle : la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [<sup>18</sup>F]FDG d'une part et l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) d'autre part. Un hypermétabolisme glucidique au niveau du cervelet, du tronc cérébral, du raphé et de la région mésencéphalique locomotrice a été révélé alors qu'une diminution de captation de [<sup>18</sup>F]FDG a été observée au niveau cortical et striatal. Les effets thérapeutiques du NLX-112 (agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>) ont été décrits de la même façon et le mécanisme d'action de cette molécule semblait être médié par une activation préférentielle des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du raphé. Dans un second temps ont été observés les effets centraux immédiats et retardés de la kétamine, antidépresseur d'action rapide (RAAD) chez le rat sain, montrant que la molécule avait une action sur le métabolisme glucidique cérébral sur le long terme. L'effet de la kétamine a ensuite été comparé à celui du NLX-101 (autre agoniste biaisé 5-HT<sub>1A</sub>, candidat médicament de type RAAD) chez un modèle de rat anxio-dépressif CORT, toujours au moyen de l'imagerie TEP au [<sup>18</sup>F]FDG. Le profil métabolique des rats CORT a montré un métabolisme glucidique diminué, en particulier au niveau du noyau caudé, du cortex cingulaire et du septum latéral. Par ailleurs, les deux RAADs semblaient avoir des voies de signalisation communes au niveau cortical et du septum latéral. Ainsi, la molécule NLX-101 agirait préférentiellement sur les hétérorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Ces résultats très encourageants ont permis d'apporter des informations sur un mécanisme d'action pharmacologique innovant qui permettrait d'améliorer le bénéfice aux patients tout en limitant la survenue d'effets indésirables. Ils permettent ainsi de fournir des arguments supplémentaires à la mise en place de futures études cliniques ciblant deux pathologies présentant des enjeux de santé publique majeurs.

## MOTS CLÉS

Récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, Imagerie TEP, Maladie de Parkinson, Dyskinésies induites par L-DOPA, dépression résistante

## JURY

Pr Stéphane THOBOIS, Professeur des universités-praticien hospitalier  
Pr Alain GARDIER, Professeur des universités  
Dr Nicolas TOURNIER, Directeur de recherche, CEA  
Dr Sylvie CHALON, Directrice de recherche, INSERM  
Dr Julie DEGUIL, Maître de conférences  
Dr Anne-Sophie SALABERT, Maître de conférences-praticien hospitalier  
Pr Luc ZIMMER, Professeur des universités-praticien hospitalier  
Dr Elise LEVIGOUREUX-GERVAIS, Maître de conférences-praticien hospitalier  
Dr Adrian NEWMAN-TANCREDI, Chercheur, Neurolix

## DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 6 décembre 2023

## ADRESSE DE L'AUTEUR

39 rue Guilloud – 69003 Lyon