Kétamine, psilocybine, et antidépresseurs d'action rapide : de nouvelles promesses pour la psychiatrie?

Hugo Bottemanne, A. Claret, P. Fossati

▶ **To cite this version:**

Hugo Bottemanne, A. Claret, P. Fossati. Kétamine, psilocybine, et antidépresseurs d'action rapide : de nouvelles promesses pour la psychiatrie?. L'Encéphale, 2021, 47 (2), pp.171-178. 10.1016/j.encep.2020.08.006 . halshs-03565381

HAL Id: halshs-03565381
https://shs.hal.science/halshs-03565381

Submitted on 22 Mar 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700620302347
Manuscript_d7d10192e1a0075ca486aecc1b076983

Antidépresseurs d'action rapide : de nouvelles promesses pour la psychiatrie ?

Rapid-acting antidepressants: new promises for psychiatry?

Hugo Bottemanne[1,2]*, Anne Claret[2], Philippe Fossati[1,2].

[1] Control-Interoception-Attention team, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière (ICM), UMR 7225/UMR_S 1127, Sorbonne University / CNRS / INSERM.

[2] Department of Psychiatry, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France.

* Corresponding authors: hugo.bottemanne@gmail.com

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

L'hypothèse d'une déficience monoaminergique a longtemps dominé le cadre conceptuel pour le développement de nouvelles stratégies antidépressives, mais les limites des traitements antidépresseurs conventionnels ciblant la signalisation monoaminergique ont récemment motivé la recherche de nouvelles voies d'action antidépressives. Le succès de la kétamine dans la prise en charge des troubles dépressifs a notamment provoqué un regain d'intérêt pour les substances hallucinogènes comme la psilocybine ciblant la signalisation sérotoninergique $5HT^{2A}$ et les neurostéroïdes modulateurs allostériques des récepteurs GABA de type A comme la brexanolone. Contrairement aux traitements conventionnels, ces modulateurs des systèmes glutamatergique, sérotoninergique et GABAergique exercent un effet antidépresseur rapide, avec des délais de réponse thérapeutique allant de 24 heures à une semaine. En dehors de leur formidable intérêt clinique et de la recherche fantasmée d'une molécule « miracle » remplissant conjointement les attentes des patients et des cliniciens, ces nouvelles cibles pourraient conduire à l'identification de nouveaux biomarqueurs potentiels pour le développement d'antidépresseurs à action rapide et redéfinir les stratégies thérapeutiques dans les troubles de l'humeur.

Mots-clés : Antidépresseur ; Kétamine ; Eskétamine ; Psilocybine ; Brexanolone ; Neurostéroïde ; Dépression résistante aux traitements ; Psychédélique ; Épisode dépressif caractérisé

Abstract

The hypothesis of monoaminergic deficiency has long dominated the conceptual framework for the development of new antidepressant strategies, but the limits of conventional antidepressant treatments targeting monoaminergic signaling have motivated the search for new antidepressant pathways. The success of ketamine in the management of depressive disorders has provoked a renewed interest in hallucinogenic substances such as psilocybin targeting the serotonergic signaling $5HT^{2A}$ and neurosteroid allosteric modulator of γ-aminobutyric acid (GABAA) receptors such as brexanolone. Unlike conventional treatments, these modulators of glutamatergic, serotonergic and GABAergic systems exert a rapid antidepressant effect ranging from 24 hours to a week. Apart from their clinical interest and the fantasized search for a "miracle" molecule that jointly meets the expectations of patients and clinicians, these new targets could lead to the identification of potential new biomarkers for the development of rapid-acting antidepressants and redefine therapeutic strategies in mood disorders.

Keywords: Antidepressant; Ketamine; Esketamine; Psilocybin; Brexanolone; Neurosteroid; Treatment resistant depression; Psychedelic; Major depressive disorder

Introduction

Les troubles de l'humeur représentent la principale cause d'invalidité dans le monde.

Chaque année, environ 7 % de la population européenne est atteinte d'un épisode dépressif d'intensité sévère, et cette proportion dépasse les 25 % en tenant compte des comorbidités anxieuses et des tableaux cliniques moins intenses [1]. Ces situations associées à des coûts importants en santé publique justifient la nécessité d'innovation thérapeutique permettant de faire évoluer les prises en charge [2].

Les traitements pharmacologiques conventionnels des troubles dépressifs regroupent majoritairement des molécules ciblant la signalisation monoaminergique comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSNA). Ces molécules apparues à la fin des années 1950 avec les tricycliques (imipraminiques) et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ont révolutionné la prise en charge des troubles de l'humeur en proposant des stratégies de traitement génériques fondées sur l'hypothèse de la déficience de la signalisation monoaminergique dans la dépression. Toutefois ces stratégies thérapeutiques n'améliorent généralement l'humeur qu'après un délai de plusieurs semaines, avec le risque de passage à l'acte suicidaire ou de troubles psychosociaux intercurrents durant ces intervalles.

Les antidépresseurs monoaminergiques conventionnels entraînent usuellement une réponse thérapeutique, c'est-à-dire la diminution de plus de 50 % de la symptomatologie initiale, après un délai allant de 4 à 6 semaines de traitement [3]. En plus de cet effet retardé, ils se révèlent souvent inefficaces dans le traitement des symptômes dépressifs. Seul un tiers des patients obtiennent une rémission après 10 à 14 semaines de traitement avec une première ligne de traitement antidépresseur, tandis que les deux tiers ne répondront qu'après plusieurs classes pharmacologiques [4]. Par ailleurs dans la dépression bipolaire, de nombreux patients ne connaissent qu'une rémission partielle de leur épisode avec la

persistance prolongée de leurs symptômes dépressifs malgré l'utilisation de traitements antidépresseurs monoaminergiques aux posologies usuelles en complément des chimiothérapies thymorégulatrices [5].

Ces limites ont légitimé la recherche de nouvelles voies d'action antidépressives ciblant d'autres mécanismes que la signalisation monoaminergique et pouvant présenter un intérêt dans les tableaux cliniques de dépression résistante aux traitements conventionnels. Des molécules antagonistes des récepteurs NMDA ciblant la signalisation glutamatergique comme la kétamine ont progressivement émergé au cours des dernières années dans notre arsenal thérapeutique, suivies par de nouveaux produits ciblant la signalisation sérotoninergique $5HT^{2A}$ comme la psilocybine ou les récepteurs GABA-A comme la brexanolone.

Contrairement aux molécules antidépressives conventionnelles, ces modulateurs des systèmes glutamatergique, sérotoninergique et GABAergique exercent une action rapide sur les symptômes dépressifs, avec des délais de réponse thérapeutique allant de 24 heures à une semaine [6]. En dehors de leur formidable intérêt clinique, ils rebattent également les cartes à propos de la physiopathologie des troubles de l'humeur et participent indirectement à la remise en cause de l'hypothèse dominante de la déficience monoaminergique de la dépression. Ces nouvelles conceptions exhortent à identifier de nouveaux biomarqueurs potentiels et de nouveaux paradigmes de traitement dans la dépression.

La kétamin

La kétamine, une molécule antagoniste du récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R)

ciblant la signalisation glutamatergique, s'est progressivement ancrée dans la prise en charge des troubles dépressifs au cours des dix dernières années. Utilisée en anesthésie depuis les années 1960 pour ses vertus analgésiques, son effet antidépresseur a été décrit pour la première fois en 2000 dans une étude clinique en double aveugle menée par l'équipe de Robert Berman à Yale chez huit patients déprimés randomisés pour recevoir de la kétamine intraveineuse ou un traitement placebo [7], puis l'équipe de Carlos Zarate en 2006 dans un protocole randomisé en double aveugle [8]. Après plusieurs méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo [9, 10, 11, 12, 13] attestant de son efficacité thérapeutique, elle a été désignée comme innovation de rupture (*breakthough therapy*) pour le traitement des troubles dépressifs par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis. Cependant, des essais cliniques avec suivi de cohorte prolongé et incorporant des tailles d'échantillon plus importantes sont encore nécessaires pour renforcer le niveau de preuve de la kétamine comme antidépresseur [14].

Son effet antidépresseur débute environ 2 heures après l'administration, avec un pic d'efficacité à 24 heures et un effet prolongé jusqu'à 7 jours pour une utilisation unique en monothérapie [8, 9, 13]. Bien qu'amenée à évoluer au cours des prochaines années, son indication actuelle cible les épisodes dépressifs caractérisés résistants d'intensité modérée à sévère, n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode, ou encore les crises suicidaires nécessitant une efficacité rapide [10, 15]. En raison de l'efficacité limitée sur le long terme en monothérapie, il est préférable de l'associer à un antidépresseur monoaminergique qui prendra le relais pour maintenir l'humeur au moment de la cessation des perfusions. Dans ce cadre, la kétamine peut être utilisée à titre de « *priming* » (ou de « mordançage ») lors de l'introduction d'un traitement antidépresseur monoaminergique pour favoriser son efficacité thérapeutique, ou

encore à type de maintien de l'humeur lors du *switch* entre deux antidépresseurs [16, 17].

Elle peut être administrée par voie intranasale, sous-cutanée, intramusculaire, transdermique ou orale [18]. Elle est rapidement métabolisée par le foie avec une demi-vie dans le plasma comprise entre 2 et 3 heures pour la voie intraveineuse et de 7 à 12 heures pour la voie intranasale. Bien que la voie intraveineuse reste majoritaire aujourd'hui en raison de son profil de biodisponibilité, la commission européenne a accordé une AMM à la forme intranasale eskétamine (Spravato®) pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé résistant en association avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Des travaux en cours évaluent également l'efficacité de la formulation orale avec une libération prolongée [19]. La facilitation de l'utilisation de la kétamine avec ces nouvelles galéniques pourrait conduire à des changements dans les pratiques cliniques au cours des années à venir.

Son administration par voie intraveineuse utilise un mélange racémique d'énantiomères de kétamine R/S tandis que seul l'énantiomère S est utilisé pour la voie intranasale sous forme de chlorhydrate d'eskétamine. En pratique clinique, la stratégie thérapeutique est souvent fondée sur une « phase d'induction » suivie par une « phase d'entretien » après la réponse thérapeutique. Au cours de la phase d'induction, le patient reçoit deux administrations de kétamine par semaine, espacées d'au moins 48 heures pendant deux à quatre semaines [20], puis les perfusions sont espacées à une administration par semaine pendant quatre semaines au cours de la phase d'entretien [21]. Pour la voie intraveineuse, la posologie recommandée en première intention est de 0,5 mg/kg pour une administration de 40 minutes à la seringue électrique [9, 10, 11, 12, 13]. Une augmentation de la posologie est possible par paliers jusqu'à 1,0 mg/kg en cas d'absence de réponse à la posologie usuelle en

prenant garde à la tolérance des symptômes psychodysleptiques [22, 23]. Pour la voie intranasale, après une posologie initiale, allant de 28 mg à 56 mg, destinée à évaluer la tolérance, les posologies suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 84 mg par administration en fonction de la réponse thérapeutique [24, 25].

La kétamine est généralement relativement bien tolérée sur le plan hémodynamique, hépatique, et rénal [26, 27]. Il n'existe pas de contre-indications psychiatriques absolues à son utilisation : en raison de l'absence de données robustes sur son innocuité, elle n'est pas recommandée dans les troubles psychotiques, lorsqu'il existe des caractéristiques psychotiques associées à l'épisode dépressif ou un antécédent de trouble addictif à une substance [27]. Elle peut être utilisée en association avec la plupart des traitements psychotropes, mais en raison de l'action de la kétamine sur les interneurones inhibiteurs il est recommandé de limiter la prescription de benzodiazépines ou d'hypnotiques apparentés pouvant inhiber son action sur la signalisation GABAergique [28], ou encore de lamotrigine pouvant interférer avec son action sur la signalisation glutamatergique [29]. Elle n'entraîne pas de dépendance physique [30] et son utilisation limitée à quelques perfusions dans un cadre thérapeutique n'est pas associée à une augmentation du risque de trouble addictif, psychotique, dissociatif ou thymique à distance du traitement [27, 31]. En raison de l'effet dépressogène à long terme et du risque de cystite interstitielle chez les utilisateurs chroniques de kétamine, son utilisation comme traitement antidépresseur adjuvant au long cours n'est pas recommandée [32].

Bien qu'il persiste encore un mystère sur le mécanisme d'action antidépressive de la kétamine, de nombreuses hypothèses complémentaires allant de la neuro-immunologie à la psychopharmacologie ont été formulées [33, 34]. Elle agit principalement comme

antagoniste du récepteur NMDA situé sur les interneurones GABAergiques [34]. L'inhibition de ces récepteurs entraîne une augmentation transitoire de la libération de glutamate et une cascade de signalisation complexe impliquant l'activation des récepteurs AMPA, la libération de facteur neurotrophique BDNF, une activation rapide de la kinase p70S6, la protéine ribosomale S, les récepteurs TrkB et la signalisation du complexe de la rapamycine (mTORC) qui augmente en retour l'expression locale des protéines synaptiques (Arc, PSD-95, GluR1 et synapsine I) impliquée dans la synaptogénèse [34, 35]. Un effet anti-inflammatoire impliquant l'inhibition de la production d'acide quinolinique à partir de la voie de la kynurénine pourrait également être associé à son effet antidépresseur [36].

L'un des aspects les plus captivants réside dans la phénoménologie psychodysleptique provoquée par la kétamine [37]. Cette molécule anesthésique analogue de la phencyclidine est dite « dissociative » car elle peut entrainer au cours de la perfusion un état de « déréalisation » avec le sentiment d'une perturbation de l'espace spatio-temporel (trouble de l'estimation temporelle, téléopsie, pélopsie, métamorphopsie, macropsie ou micropsie) et un état de « dépersonnalisation » avec la sensation d'une perturbation de son identité et de son intégrité corporelle (trouble de l'agentivité, autoscopie, dysmétropsie corporelle, confusion) [37]. Ces symptômes dissociatifs sont souvent associés à des perturbations affectives de valence positive (hyperthymie, euphorie) ou négative (anxiété, dysphorie). Plus rarement, des symptômes psychotomimétiques mimant des manifestations psychotiques (production délirante élementaire, syndrome de référence, hallucinations mono ou bimodales) peuvent survenir [38]. Étrangement, l'intensité des symptômes dissociatifs [39] et psychotomimétiques [40] a été corrélée à l'efficacité antidépressive de la kétamine. Le degré de dépersonnalisation et de déréalisation survenant pendant la perfusion représente ainsi respectivement des marqueurs prédictifs de l'effet antidépresseur à 24 heures et à 1

semaine de l'administration de la kétamine [41]. Malgré la méconnaissance sur le mécanisme impliqué dans cette corrélation, les symptômes psychodysleptiques survenant pendant l'administration pourraient être le reflet du recrutement précoce des circuits neuronaux impliqués secondairement dans l'efficacité antidépressive du traitement [42]. D'autres indices suggèrent que ce vécu dissociatif pourrait participer plus directement à l'effet antidépresseur en provoquant une « expérience spirituelle » proche de l'épiphanie retrouvée au cours des pratiques enthéogènes ou des expériences de mort imminente [43]. Après un traitement par kétamine, les patients décrivent ainsi souvent la sensation d'une « révélation », d'un « bouleversement intérieur » ou d'une « transvaluation ». Quel que soit le mécanisme impliqué, ces données suggèrent que l'état de conscience modifié provoqué par la kétamine ne doit pas uniquement être considéré comme un effet indésirable et pourrait être utilisé dans des protocoles cliniques comme un paramètre influençant la réponse thérapeutique [41, 44, 45].

Malgré ces effets dissociatifs qu'il convient d'encadrer au cours de son administration, la sécurité d'utilisation et la rapidité d'action de la kétamine motivent sa prescription plus large au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère ou résistant aux traitements conventionnels. Son indication ne se limite plus à la gestion aiguë d'une crise suicidaire ou au soulagement des symptômes dans l'attente d'une électroconvulsivothérapie.

La psilocybin

Après le succès de la kétamine dans la prise en charge des troubles dépressifs résistants aux traitements, un regain d'intérêt a été porté aux molécules dites « hallucinogènes » ou « psychédéliques » ciblant la signalisation sérotoninergique comme la psilocybine (PCB),

l'acide lysergique diéthylamide (LSD), et la diméthyltryptamine (DMT) composant l'ayahuasca [46]. Ces molécules ont émergé dans l'arsenal thérapeutique entre les années 1950 et 1960, après la synthèse de la mescaline à partir du cactus peyotl par Arthur Heffter en 1897, puis du diéthyllysergamide à partir de l'ergot de seigle par Albert Hoffman en 1943 [46]. Les évolutions sociétales et de nombreuses dérives expérimentales ont ensuite entraîné la prohibition de ces substances dans les conventions internationales régissant les stupéfiants et la proscription de leur utilisation médicale au cours des années 1960 [46, 47].

La psilocybine est un composant psychoactif de la classe des tryptamines retrouvé dans de nombreuses espèces de champignons « hallucinogènes » à travers le monde. Surnommée la « chair de dieu » par les Aztèques, les psilocybes étaient utilisés pour leurs vertus enthéogènes avec le peyotl et l'ayahuasca dans les cérémonies religieuses et médicinales ancestrales en Amérique centrale avant d'être récupérée pour un usage festif et récréatif dans les sociétés occidentales modernes [48]. Sans connaître le destin des alcaloïdes tropaniques comme la cocaïne dans le monde de la nuit, ou la popularité du LSD dans les milieux de création artistique, elle reste pour beaucoup un symbole de la culture hallucinée des sixties [49].

Le regain d'intérêt pour cette molécule depuis quelques années marque un tournant dans la psychopharmacologie. Des travaux successifs ont montré qu'elle avait une efficacité antidépressive rapide et prolongée dans la dépression [50], provoquant sa désignation comme innovation de rupture (*breakthough therapy*) par la *Food and Drug Administration* (FDA). Les données sont toutefois préliminaires et du fait du manque d'essais cliniques randomisés contre placebo, les méta-analyses rassemblent principalement des essais ouverts [51]. La dernière méta-analyse regroupant une étude ouverte et trois études

randomisées, contrôlées, contre placebo (N = 117) rapportent une efficacité conséquente de la psilocybine sur les symptômes dépressifs [52].

Tout comme le LSD, le DMT et la plupart des molécules hallucinogènes naturelles ou de synthèse, la psilocybine est un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT^{1A}, 5-HT^{2A} et 5-HT^{2C} [53]. Son effet antidépresseur semble impliquer préférentiellement la signalisation médiée par le récepteur 5-HT^{2A}, et pourrait être lié à une action indirecte sur la signalisation glutamatergique via les récepteurs du glutamate $mGluR^{2-3}$. Elle a une courte demi-vie plasmatique de 2,5 heures en raison d'une déphosphorylation rapide dans l'intestin et le foie en psilocine (4-hydroxy-N, N-DMT), son métabolite actif participant à son effet neurobiologique [54]. Son effet psychodysleptique débute environ 1 heure après l'administration orale et se prolonge pendant 4 heures [53]. Bien qu'il n'existe pas encore de protocole d'administration réglementé, le traitement consiste généralement en une prise orale unique de 10 mg de psilocybine appelée « dose de sécurité » et permettant d'observer la tolérance hémodynamique et psychodysleptique, suivie par une seconde prise de 25 mg, la « dose de traitement », à une semaine d'intervalle [55].

Les effets psychodysleptiques divergent de ceux retrouvés au cours de l'administration de kétamine avec une dimension « hallucinatoire » au premier plan pouvant comporter des hallucinations visuelles et auditives simples (formes, lumières, tonalités) et complexes (visages, locutions, contenu autobiographique). Elles sont souvent associées à de l'euphorie ou au contraire de l'anxiété, justifiant un accompagnement thérapeutique systématique par un soignant pendant la durée des effets psychodysleptiques [55]. Contrairement aux antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine, on ne retrouve généralement pas de symptômes dissociatifs mais des symptômes psychotomimétiques à type de paranoïa

transitoire peuvent survenir dans l'heure suivant l'administration. Étrangement, une corrélation positive entre l'intensité des symptômes psychodysleptiques et l'efficacité antidépressive a été retrouvée, comparable à la corrélation positive entre la dissociation pendant l'administration et l'efficacité antidépressive de la kétamine [56]. Ces données phénoménologiques motivent la réalisation de recherches futures sur l'association entre ces effets psychodysleptiques « transpersonnels » et l'efficacité antidépressive de la psilocybine.

Bien qu'il n'existe pas de preuves formelles sur son mécanisme antidépresseur, la psilocybine pourrait moduler la connectivité cortico-limbique et réguler les altérations fonctionnelles retrouvées dans la dépression [57]. Elle entraîne des effets neurocognitifs rapide en induisant un biais pour les stimuli de valence positive lors de tâche de reconnaissance émotionnelle faciale [58] et de rappel de la mémoire autobiographique [59]. Elle réduit l'hyperactivité de l'amygdale en réponse à des stimuli visuels menaçants [60] et l'hyperactivité du cortex préfrontal médian observé dans les troubles dépressifs [61], avec une corrélation positive entre ces effets observés à l'imagerie fonctionnelle et son efficacité clinique sur l'humeur. Son impact sur la signalisation glutamatergique via les récepteurs du glutamate $mGluR^{2-3}$ pourrait par ailleurs participer à une cascade de signalisation synaptogénétique impliquant comme pour la kétamine le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) [57].

En raison de son profil d'action rapide, son usage pourrait aussi être étendu à d'autres troubles psychiatriques bénéficiant de modulateurs de la signalisation sérotoninergique comme les troubles anxieux [62] ou les troubles obsessionnels-compulsifs [63]. Bien que le niveau de preuve soit encore trop faible pour permettre de diffuser largement l'utilisation de la psilocybine dans l'arsenal thérapeutique en psychiatrie et que son utilisation ne soit de

toute façon pas encore possible en France, les études préliminaires à son sujet offrent un axe de recherche passionnant pour comprendre et cibler l'interaction entre la signalisation sérotoninergique et glutamatergique [57].

Les neurostéroïdes

La dernière innovation thérapeutique majeure dans les traitements antidépresseurs d'action rapide concerne les neurostéroïdes modulateurs allostériques des récepteurs GABA (acide γ-aminobutyrique). Depuis les années 1980, un champ de recherche émergent s'est intéressé à l'effet des neurostéroïdes, des métabolites des hormones stéroïdes dérivés du cholestérol et synthétisés dans le cerveau par les neurones et les astrocytes [64]. Selon leur affinité de récepteur, on retrouve des neurostéroïdes « inhibiteurs » activant les récepteurs ionotropiques GABA de type A et inhibant la signalisation glutamatergique, des neurostéroïdes « excitateurs » inhibant la signalisation GABAergiques et stimulant la neurotransmission glutamatergique par le biais des récepteurs NMDA ou des récepteurs sigma-1, et des neurostéroïdes « microtubulaires » favorisant la croissance des microtubules nécessaire à la neuroplasticité [64].

Un intérêt particulier a été porté à la physiopathologie périnatale en raison des variations importantes des concentrations de stéroïdes pendant cette période. L'allopregnanolone, un neurostéroïde inhibiteur activant les récepteurs ionotropes GABA de type A, constitue l'un des principaux métabolites de la progestérone et de la désoxycorticostérone [65]. Son lien avec la physiologie de la gestation est intéressant. Il augmente proportionnellement à la progestérone au cours de la grossesse jusqu'à atteindre un pic au cours du troisième trimestre. La délivrance du placenta est associée à une chute brutale du taux de

progestérone, suivie par une diminution radicale du taux d'allopregnanolone. Étonnamment, le taux plasmatique d'allopregnanolone est positivement corrélé à l'euthymie au cours de la grossesse [66], et la dépression du post-partum est associée à une chute brutale des taux d'allopregnanolone après l'accouchement [67]. Plus que le taux plasmatique hormonal, le lien entre symptomatologie thymique et neurostéroïde pourrait passer par la signalisation hormonale de l'allopregnanolone sur les récepteurs GABA de type A, et en particulier sur la sous-unité delta (δ), le site principal de fixation des neurostéroïdes [68].

En s'appuyant sur ces hypothèses, le brexanolone (SAGE-547, Zulresso®), un neurostéroïde de synthèse agissant comme modulateur allostérique positif sur les récepteurs GABA de type A, a été développé comme traitement dans la dépression du post-partum [69]. Il a montré une efficacité rapide comparable à l'action de la kétamine, justifiant l'attribution du label d'innovation de rupture (*breakthough therapy*) et l'approbation pour l'indication du traitement de la dépression du post-partum par La *Food and Drug Administration* américaine en mars 2019 [69]. Après un premier essai ouvert sur un échantillon de quatre patients réalisé en 2017 par l'équipe de Stephen Kanes constatant une amélioration de 81 % sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) trois à quatre jours après le début de la perfusion [70], les études de phase II et III ont montré qu'une perfusion continue de brexanolone pendant 60 heures à des posologies allant de 60 à 90 µg/kg/h était associée à une réduction significative et rapide des symptômes dépressifs sur cette même échelle 48 heures après la perfusion avec un effet prolongé jusqu'à 1 mois pour la posologie de 90 µg/kg/h [71, 72]. Enfin, la première méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle montre un effet antidépresseur rapide débutant à 24 heures de la perfusion pouvant durer jusqu'à 1 semaine [73].

L’isomorphisme entre certaines dimensions cliniques de l’épisode dépressif caractérisé et la dépression du post-partum a motivé la recherche de cible thérapeutique efficace pour ces deux populations de patients. En faveur de cette hypothèse, de faibles taux d'allopregnanolone ont été retrouvés chez les patients souffrant d’un épisode dépressif caractérisé [74]. Des études pré-cliniques ont montré que la synthèse de l’allopregnanolone augmentait après un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline indépendamment de leur action sur la signalisation sérotoninergique [75]. Par ailleurs, la production de l’enzyme 5α-hydroxystéroïde-déshydrogénase après une période de stress chronique et d’isolement social inhibe la synthèse de l'allopregnanolone, un mécanisme qui pourrait être impliqué dans l’évolution vers une symptomatologie dépressive [76]. L’allopregnanolone pourrait aussi être impliquée dans la régulation neuroendocrine de l’axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA), corrigeant les processus dysfonctionnels de réponse au stress impliquant l'hormone corticotrope (ACTH) et le cortisol retrouvés dans la dépression [77]. Cette connexion entre les facteurs de stress environnementaux, l’hormono-dépendance de la signalisation GABAergique et la perturbation de l’axe l’HPA pourrait être fondamentale dans l’étiopathogénie des troubles de l’humeur et du péripartum [78].

En considérant l’hypothèse d’une altération de la signalisation inhibitrice GABAergique dans la dépression [79], ces recherches translationnelles se sont ainsi inspirées de la physiopathologie spécifique de la dépression du post-partum pour dériver des hypothèses pharmacologiques généralisables aux troubles de l’humeur. La zuranolone (SAGE-217), une formulation per-os d’un analogue de l'allopregnanolone, a récemment été testée dans le cadre d'une étude de phase III contrôlée randomisée en double aveugle [80]. Enfin, un neurostéroïde « microtubulaire » synthétisé à partir de la pregnenolone, le 3β-methoxy-pregnenolone (MAP4343), pourrait permettre de stimuler la neuroplasticité déficiente dans

les troubles dépressifs [81]. Ces premiers résultats encourageants suggèrent que ces traitements et leurs dérivées synthétiques pourraient rapidement se propager dans nos stratégies antidépressives. Ces nouvelles cibles GABAergiques constituent ainsi un axe prometteur pour le développement de nouvelles thérapies d'action rapide.

Nouvelles perspectives dans les traitements des troubles de l'humeur

Les antidépresseurs d'action rapide peuvent être définis comme toute molécule capable d'induire une réponse thérapeutique, c'est-à-dire une diminution de plus de 50 % de la symptomatologie, quelques heures ou quelques jours après l'administration [6, 82]. Le « délai » à respecter pour définir le titre « action rapide » n'a pas spécifiquement été défini, même s'il est généralement considéré comme inférieur à une semaine. Il existe à ce jour peu de molécules pouvant prétendre à cette qualification, et la grande variabilité de la réponse thérapeutique en fonction des patients limite la possibilité de construire une définition unifiée. Les laboratoires synthétisant ces nouveaux composés défendent souvent une vision translationnelle et transdiagnostique de ces molécules, avec l'idée que la modulation de la signalisation NMDA et GABA pourrait révolutionner la compréhension et le traitement des pathologies du système nerveux central [6, 34, 64, 83]. En effet, les voies de signalisation glutamatergiques médiées par les récepteurs NMDA sont déterminantes pour la plasticité synaptique, l'apprentissage, ou encore la physiopathologie de la douleur, en faisant une cible préférentielle pour les futures innovations thérapeutiques [83, 84].

Malgré leur potentiel, les modulateurs glutamatergiques exerçant un effet antagoniste non compétitif sur les récepteurs NMDA (mémantine, dextrométhorphane, lanicémine), un effet antagoniste spécifique de la sous-unité GluN2B des récepteurs NMDA (traxoprodil), un effet

antagoniste partiel du site de glycine du récepteur NMDA (rapastinel) ou une action sur les récepteurs métabotropes mGluR du glutamate (basimglurant) peinent à reproduire les effets antidépresseurs de la kétamine [85]. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau [86]. En raison de sa large distribution cérébrale, la signalisation glutamatergique est particulièrement complexe avec une interaction dynamique entre ses récepteurs ionotropes et métabotropes (mGluR) [86]. L'enchevêtrement de ces mécanismes de signalisation et de rétrocontrôle pourrait participer aux variations d'efficacité des modulateurs glutamatergiques comme la kétamine et la mémantine [34]. Par ailleurs, l'action de la kétamine sur la signalisation sérotoninergique, dopaminergique et opioïdergique suggère qu'elle entraîne des effets outrepassant largement la signalisation glutamatergique [87, 88].

En plus des substances que nous avons détaillées ici, plusieurs molécules encore en cours d'évaluation tentent de trouver leur place dans l'arsenal des antidépresseurs d'action rapide [Tableau 1]. On y retrouve notamment les agonistes des récepteurs AMPA (« AMPAkines »), les inhibiteurs de la signalisation cholinergique comme la scopolamine, les dérivés de la méthadone comme la dextrométhadone, ou encore des modulateurs mixtes de la signalisation opioïde et glutamatergique comme le dextrométhorphane [82, 85, 89]. Bien qu'aucune ne remplisse pour l'instant les critères nécessaires à l'élargissement de leur utilisation clinique, la dextrométhadone s'est vue attribuer un accord de procédure accélérée (« *Fast Track* ») par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé. Ce dérivé oral de la méthadone agit notamment comme un antagoniste des récepteurs NMDA, entraînant une cascade de signalisation isomorphe à l'action de la kétamine mais sans exercer d'effets psychodysleptiques [90, 91]. Un essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle de phase 2 est actuellement en cours afin

d’évaluer son innocuité et sa pharmacocinétique.

En dehors de la recherche fantasmée d’une molécule « miracle » remplissant conjointement les attentes des patients et des cliniciens, les nouveaux antidépresseurs que nous avons présentés pourraient redéfinir en profondeur les stratégies thérapeutiques dans les troubles de l’humeur [6]. En particulier, les monothérapies utilisant des antidépresseurs monoaminergiques, avec effet retardé pourraient progressivement disparaître au profit de stratégies « combinées » avec une induction par un antidépresseur d’action rapide soulageant efficacement les symptômes, associée à un antidépresseur d’action retardée prenant le relais et maintenant l’humeur jusqu’à la rémission de l’épisode [16, 17]. Ce profil d’utilisation convient bien à la durée d’action « limitée » pouvant aller de quelques jours à quelques semaines lors de l’utilisation en monothérapie d’antidépresseur d’action rapide comme la kétamine et au délai d’action « retardé » de quelques semaines lors de l’utilisation en monothérapie d’antidépresseurs monoaminergiques comme les inhibiteurs de recapture de la sérotonine [16]. On pourrait par ailleurs imaginer le développement de traitements épisodiques s’inspirant des biothérapies utilisées dans les pathologies inflammatoires avec des perfusions mensuelles ou des prises séquentielles de traitement. Bien que de futures recherches restent nécessaires pour déterminer au mieux les indications de ces nouvelles stratégies antidépressives d’action rapide, il deviendra vite difficile de se passer de leur potentiel thérapeutique dans la prise en charge des patients souffrant de troubles de l’humeur.

Conclusion

L’hypothèse d’une déficience monoaminergique qui a dominé le cadre conceptuel pour le

développement de nouvelles stratégies thérapeutique n'a pas permis d'expliquer entièrement la neurobiologie complexe des troubles de l'humeur. De plus en plus de preuves suggèrent que la signalisation glutamatergique et GABAergique jouent un rôle central dans la physiopathologie des épisodes dépressifs. Dans ce cadre, un intérêt particulier est porté aux nouvelles molécules ciblant directement ou indirectement la signalisation glutamatergique et GABAergique comme la kétamine, la psilocybine et la brexanolone.

L'efficacité clinique de ces molécules émergentes motive la réalisation de nouveaux essais contrôlés contre placebo sur des échantillons plus importants afin de clarifier les biomarqueurs de réponse thérapeutique, mais aussi des études en neurosciences cognitives pour identifier les mécanismes neurocomputationnels impliqués dans leur efficacité. La compréhension de ces mécanismes pourrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour cet effet antidépresseur d'action rapide. On pourrait par exemple imaginer le développement de molécules hybrides potentialisant conjointement la signalisation GABAergique, sérotoninergique et glutamatergique avec un profil d'activité différent selon la répartition cérébrale des récepteurs ciblés [92]. En plus d'être un moyen de soulager rapidement les patients souffrant de troubles dépressifs, ces molécules offrent ainsi la possibilité d'avancées théoriques majeures sur la neurobiologie des troubles de l'humeur.

Bibliographi

[1] Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[2] Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. Nature. 2011;475(7354):27–30

[3] Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, et al. The timing of antidepressant effects: a comparison of diverse pharmacological and somatic treatments. Pharmaceuticals. 2010;3:19–41.

[4] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry. 2006;163:28–40.

[5] Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:530–7.

[6] Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, et al. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. Int J Neuropsychopharmacol. 2019;22(2):119–135.

[7] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;15;47(4):351–4.

[8] Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an {N-methyl-D-aspartate} antagonist in treatment-resistant major depression. Archives of General Psychiatry. 2006;63(8), 856–64.

[9] Han Y, Chen J, Zou D, et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2859–2867.

[10] Kishimoto T, Chawla J.M, Hagi K, Zarate C.A, Kane J.M, Bauer M, Correll C.U. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. Psychological medicine. 2016;46(7), 1459-72.

[11] Xu Y, Hackett M, Carter G, et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(4):pyv124.

[12] Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2015;37(2):178-184.

[13] McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. Psychol Med. 2015;45(4):693-704.

[14] Caddy C, Amit BH, McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD011612.

[15] Boilini H, Baldwin M, Lamvu G. Is Ketamine the New Wonder Drug for Treating Suicide?. Fed Pract. 2017;34(9):12-16.

[16] Melo A, Kokras N, Dalla C, et al. The positive effect on ketamine as a priming adjuvant in antidepressant treatment. Transl Psychiatry. 2015;5(5):e573.

[17] Malhi GS, Byrow Y, Cassidy F, et al. Ketamine: stimulating antidepressant treatment?. BJPsych Open. 2016;2(3):e5-e9.

[18] Andrade C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency?. J Clin Psychiatry. 2017;78(7):e852-e857.

[19] Glue P, Medlicott NJ, Neehoff S, et al. Safety and efficacy of extended release ketamine tablets in patients with treatment-resistant depression and anxiety: open label pilot study. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:2045125320922474.

[20] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. Am J

Psychiatry. 2016;173(8):816–826.

[21] Vande Voort JL, Morgan RJ, Kung S, et al. Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2016;206:300–304

[22] Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr Scand. 2016;134(1):48–56

[23] Fava M, Freeman MP, Flynn M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). Mol Psychiatry. 2020;25(7):1592-1603.

[24] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139–148.

[25] Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2014;76(12):970-976.

[26] Włodarczyk A, Cubała WJ. Safety and Tolerability of Ketamine Use in Treatment-Resistant Bipolar Depression Patients with Regard to Central Nervous System Symptomatology: Literature Review and Analysis. Medicina (Kaunas). 2020;56(2):67.

[27] Wan LB, Levitch CF, Perez AM, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2015;76(3):247-252.

[28] Albott CS, Shiroma PR, Cullen KR, et al. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. J Clin Psychiatry. 2017;78(3):e308-e309.

[29] Anand A, Charney D, Oren D, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-d-aspartate receptor antagonists. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(3):270-6.

[30] Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of "club drugs". Subst Use Misuse. 2005;40(9-10):1189-201.

[31] Cho HS, D'Souza DC, Gueorguieva R, et al. Absence of behavioral sensitization in healthy human subjects following repeated exposure to ketamine. Psychopharmacology (Berl). 2005;179(1):136–43.

[32] Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. Addiction. 2010;105(1):121-33.

[33] Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. CNS Spectr. 2013;18(4):171-174.

[34] Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, et al. Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants. Depress Anxiety. 2016;33(8):689-697.

[35] Sattar Y, Wilson J, Khan AM, et al. A Review of the Mechanism of Antagonism of N-methyl-D-aspartate Receptor by Ketamine in Treatment-resistant Depression. Cureus. 2018;10(5):e2652.

[36] Verdonk F, Petit AC, Abdel-Ahad P, et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. Brain Behav Immun. 2019;81:361-373.

[37] van Schalkwyk GI, Wilkinson ST, Davidson L, Silverman WK, Sanacora G. Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders: Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale. J Affect Disord. 2018;227:11-16.

[38] Beck K, Hindley G, Borgan F, et al. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e204693.

[39] Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? J Affect Disord. 2014;159:56–61.

[40] Sos P, Klirova M, Novak T, et al. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(4):287-93.

[41] Niciu MJ, Shovestul BJ, Jaso BA, et al. Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2018;232: 310-315.

[42] Walter M, Li S, Demenescu LR. Multistage drug effects of ketamine in the treatment of major depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2014;264 Suppl 1:S55-65.

[43] Nour MM, Carhart-Harris RL. Psychedelics and the science of self-experience. Br J Psychiatry. 2017;210(3):177-179.

[44] Schatzberg AF. A word to the wise about ketamine. Am J Psychiatry. 2014;171(3):262-264.

[45] Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, et al. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. Br J Psychiatry. 2012;200(3):238-244.

[46] Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. Neuropsychopharmacology. 2017;42(11):2114-2127.

[47] Grinspoon L. LSD Reconsidered. Sciences. 1981;21:20–23.

[48] Schultes R, Hofmann A. Plants of the gods: origins of hallucinogenic use. New York: McGraw-Hill; 1979.

[49] Doblin RE, Christiansen M, Jerome L, Burge B. The Past and Future of Psychedelic Science: An Introduction to This Issue. J Psychoactive Drugs. 2019;51(2):93-97.

[50] Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. Neurotherapeutics. 2017;14(3):734-740.

[51] Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, et al. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. Therapeutic advances in psychopharmacology. 2016;6(3), 193-213.

[52] Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. Psychiatry Res. 2020;284:112749.

[53] Halberstadt A. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. Behav Brain Res. 2015;277: 99–120.

[54] Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24: 342–356.

[55] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. Psychopharmacology (Berl). 2017;235(2):399-408.

[56] Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. Frontiers in pharmacology. 2018;8:974.

[57] Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. Nat Rev Neurosci. 2010;11(9):642-51.

[58] Stroud JB, Freeman TP, Leech R, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. Psychopharmacology (Berl). 2017;235(2):459-

466.

[59] Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, et al. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. Biol. Psychiatry. 2012;72 898–906.

[60] Kraehenmann R, Preller K, Scheidegger M, et al. Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. Biol Psychiatry. 2015;78: 572–581.

[61] Carhart-Harris R, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109: 2138–2143.

[62] Ross S , Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. J Psychopharmacol. 2016;30(12):1165-1180.

[63] Moreno F, Wiegand C, Taitano E, Delgado P. Safety, tolerability and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2006 ;67: 1735–1740

[64] Schverer M, Lanfumey L, Baulieu EE, et al. Neurosteroids: non-genomic pathways in neuroplasticity and involvement in neurological diseases. Pharmacol Ther. 2018;191:190-206.

[65] Modgil A, Parakala ML, Ackley MA, et al. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism. Neuropharmacology. 2017;113(Pt A):314–22.

[66] Hellgren C, Akerud H, Skalkidou A, et al. Low serum allopregnanolone is associated with symptoms of depression in late pregnancy. Neuropsychobiology. 2014;69:147–153

[67] Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. Compr. Psychiatr. 2003;44:234–246.

[68] Maguire J, Mody I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. Neuron. 2008;59(2):207–213.

[69] Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials.Lancet. 2018;392(10152):1058-1070.

[70] Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. Hum Psychopharmacol. 2017;32(2):e2576.

[71] Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10152):1058–70.

[72] Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):480–9.

[73] Zheng W, Cai DB, Zheng W, et al. Brexanolone for postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. Psychiatry Res. 2019;279:83-89.

[74] Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998;95:3239–3244.

[75] Uzunova V, Wrynn AS, Kinnunen A, et al. Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat. Eur J Pharmacol. 2004;486(1):31–4.

[76] Agís-Balboa RC, Pinna G, Pibiri F, et al. Down-regulation of neurosteroid biosynthesis in corticolimbic circuits mediates social isolation-induced behavior in mice. Proc Natl Acad Sci U S A.

2007;104(47):18736–18741.

[77] Gunn BG, Brown AR, Lambert JJ, Belelli D. Neurosteroids and GABA(A) receptor interactions: a focus on stress. Front. Neurosci. 2011;5:131. doi:10.3389/fnins.2011.00131

[78] Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression. Front Cell Neurosci. 2019;13:83.

[79] Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of central and peripheral γ-aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. J Psychiatry Neurosci. 2018;43(1):58–66.

[80] Martinez Botella G, Salituro FG, Harrison BL, et al. Neuroactive Steroids. 2. 3α-Hydroxy-3β-methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5β-pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ-Aminobutyric Acid)A Receptor. J Med Chem. 2017;60(18):7810-7819.

[81] Bianchi M, Baulieu EE. 3β-Methoxy-pregnenolone (MAP4343) as an innovative therapeutic approach for depressive disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(5):1713–1718.

[82] Witkin JM, Knutson DE, Rodriguez GJ, Shi S. Rapid-Acting Antidepressants. Curr Pharm Des. 2018;24(22):2556-2563.

[83] Latysheva NV, Raevskii KS. Behavioral analysis of the consequences of chronic blockade of NMDA-type glutamate receptors in the early postnatal period in rats. Neurosci Behav Physiol. 2003;33(2):123-131.

[84] Platel JC, Kelsch W. Role of NMDA receptors in adult neurogenesis: an ontogenetic (re)view on activity-dependent development. Cell Mol Life Sci. 2013;70(19):3591-3601. doi:10.1007/s00018-013-1262-z

[85] Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders?. Neuropsychopharmacology. 2015;40(2):259-267.

[86] Reiner A, Levitz J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. Neuron. 2018;98(6):1080-1098.

[87] Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? Neuropsychopharmacology. 2015;40(2):259–267.

[88] Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. Pharmacol Ther. 2019;199:58-90.

[89] Witkin JM, Martin AE, Golani LK, Xu NZ, Smith JL. Rapid-acting antidepressants. Adv Pharmacol. 2019;86:47-96.

[90] Bernstein G, Davis K, Mills C, et al. Characterization of the Safety and Pharmacokinetic Profile of D-Methadone, a Novel N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist in Healthy, Opioid-Naive Subjects: Results of Two Phase 1 Studies. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(3):226-237.

[91] Hanania T, Manfredi P, Inturrisi C, Vitolo OV. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist d-methadone acutely improves depressive-like behavior in the forced swim test performance of rats. Exp Clin Psychopharmacol. 2020;28(2):196-201. doi:10.1037/pha0000310

[92] Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. Nat. Rev. Drug Discov. 2004;3:353–359.

Tableau 1 : Synthèse des principales molécules antidépressives d'action rapide en cours d'essais thérapeutiques.

Cible d'action	Molécule	Administration	Mécanisme	Phase	Potentiel
Sérotonine	Psilocybine	IV ou PO	Agoniste $5HT^{2A}$	II	+++
Glutamate	Kétamine	IV ou IN	Antagoniste non compétitif NMDA-R	III	+++
	Eskétamine	IN	Antagoniste non compétitif NMDA-R	III	+++
	Dextrométhadone (REL-1017)	PO	Antagoniste non compétitif NMDA-R	II	+++
	Lanicémine (AZD6765)	IV	Antagoniste non compétitif NMDA-R	II	++
	Rapastinel (GLYX-13)	IV	Agoniste fonctionnel partiel du site glycine de NMDAR	III	+
	Basimglurant (RO4917523)	PO	Modulateur allostérique négatif du $mGluR_5$	II	-
	Decoglurant (RG-1578/RO4995819),	PO	Modulateur allostérique négatif de $mGluR_{2/3}$	II	-
	Rislenemdaz (CERC-301/MK-0657),	PO	Antagoniste de la sous-unité NR2B du NMDAR	II	-
	Traxoprodil (CP-101,606),	IV	Antagoniste de la sous-unité NR2B du NMDAR	II	+
	Apimostinel (NRX-1074/AGN-241660)	PO	Antagoniste fonctionnel du site Glycine de NMDA-R	II	+
	Tulrampator (CX-1632/S-47445).	PO	Modulateur allostérique positif d'AMPA-R	II	-
	Nuedexta (AVP-786)	PO	Association de dextrométhorphane et de quinidine. Antagoniste non sélectif de NMDA-R	II	-
GABA	Brexanolone (SAGE-547)	IV	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	III	+++
	Zuranolone (SAGE-217)	PO	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	III	+++
	Ganaxolone	IV ou PO	Modulateur allostérique positif du récepteur GABA-A	II	++
	3β-methoxy-pregnenolone (MAP4343)	PO	Liaison aux microtubules de type 2 (MAP2)	II	+