

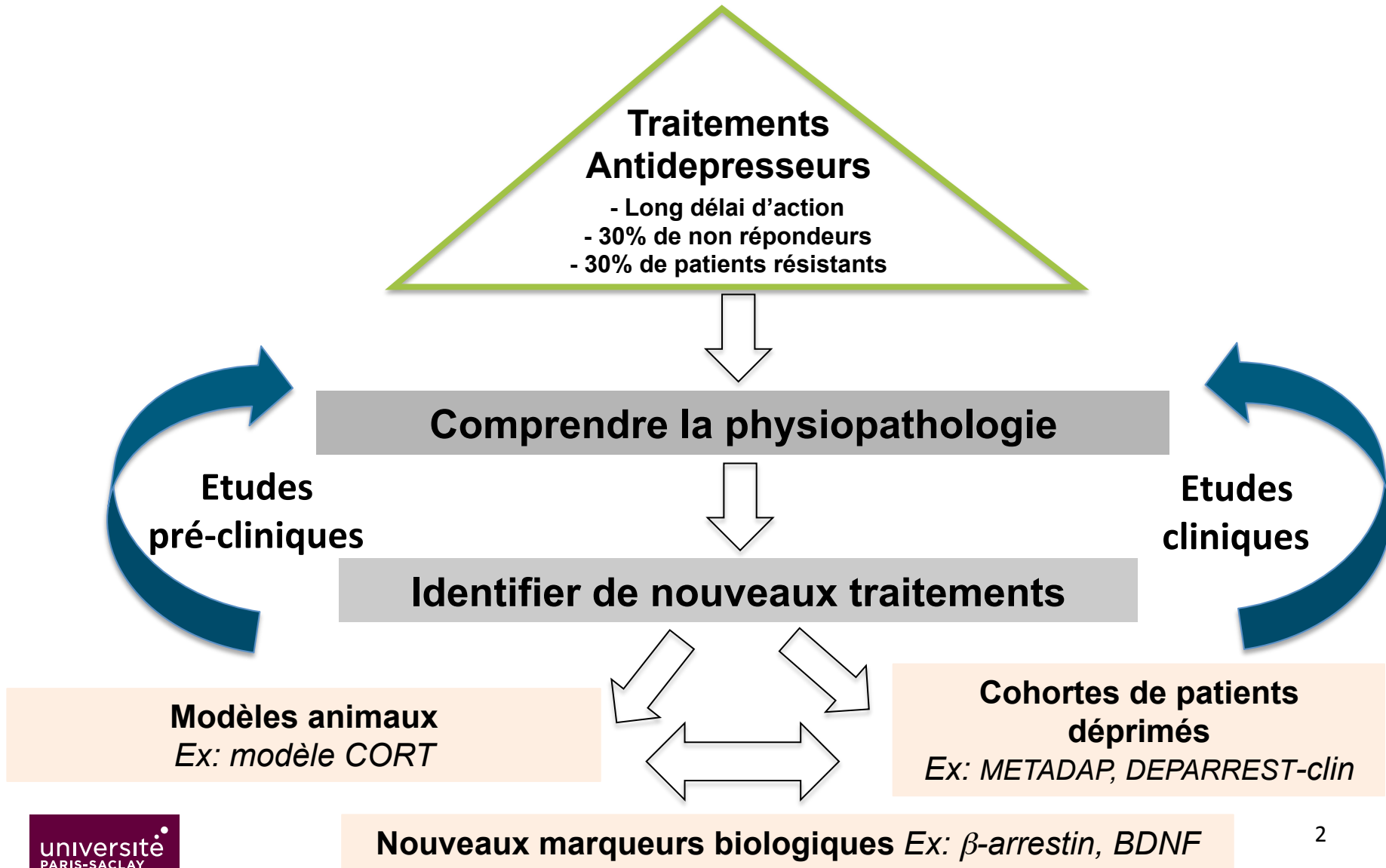
Mécanisme d'action antidépresseur rapide de la kétamine et de son principal métabolite (2*R*,6*R*)-hydroxynorkétamine: rôle de la balance excitation-inhibition chez la souris

Alain Gardier

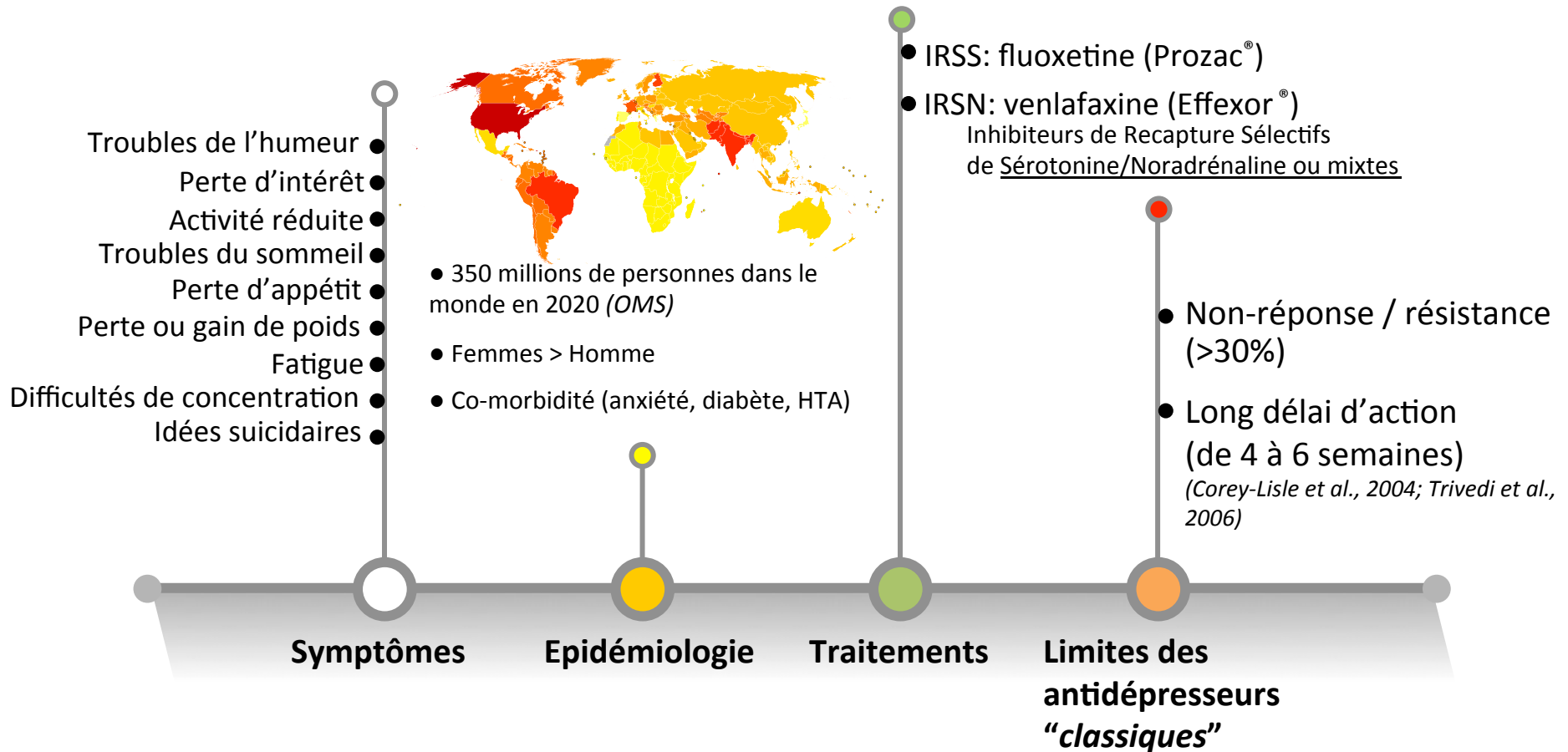
Faculté de Pharmacie, UMR-S 1178/CESP,
INSERM/Université Paris-Sud/Paris-Saclay

UMR-S 1178 « Santé Mentale & Santé publique » (Dir. Bruno Falissard)

Equipe «*Dépression, Plasticité & Résistance aux Antidépresseurs*»:
une approche translationnelle !

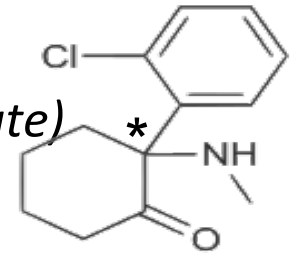


Problématique des “troubles dépressifs majeurs”



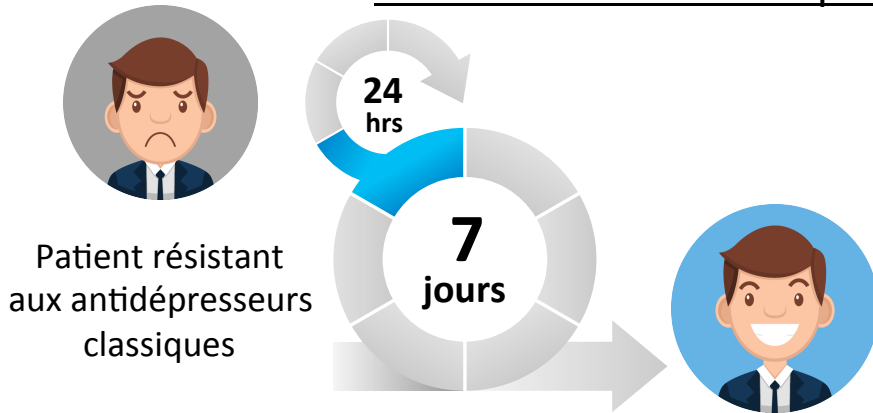
(R,S)-Ketamine

(antagoniste non-compétitif du récepteur NMDA du glutamate)



❖ Activité antidépressive *rapide* surprenante

à dose infra-anesthésique

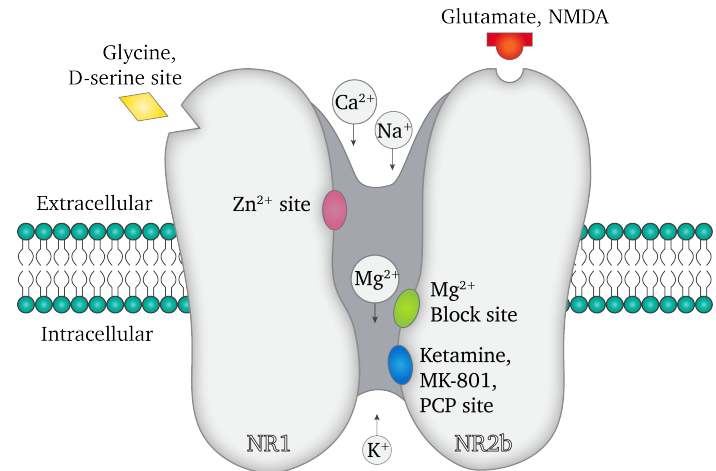


(Berman et al., 2000 ; Zarate et al., 2006)



Effets indésirables!
(psychotomimitique, addiction)

❖ Pharmacodynamie & cinétique



Ki (NMDA-R)	Rat (cortex)	Human (cortex)
MK-801	0.005 ± 0.001 µM	0.010 ± 0.002 µM
Kétamine	1.35 ± 0.43 µM	0.67 ± 0.15 µM
(2R,6R)-HNK	>10 µM	>10 µM

(Ki: Gilling et al., 2009; Szasz et al., 2007;

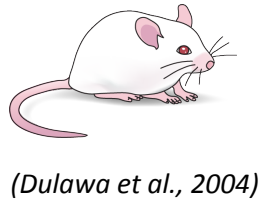
➤ Demi-vie courte



- (2R,6R)-Hydroxy-norkétamine (HNK) ?

Stratégie du laboratoire: microdialyse intracérébrale *in vivo* couplée à un test de comportement chez la souris libre de ses mouvements!

❖ Souris BALB/c



(Dulawa et al., 2004)

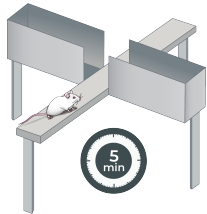


- Administration de kétamine:
- voie systémique: 10 mg/kg, i.p.
- voie locale: bilatérale intra-mPFC (2 nmol)
- comparée à la **fluoxétine (IRSS)** 18 mg/kg, i.p. et 2 nmol (intra-mPFC)

- Test de nage forcée (FST): mobilité, durée de nage
- Microdialyse *in vivo* (cortex médian préfrontal, mPFC): 5-HT, GABA, Glutamate

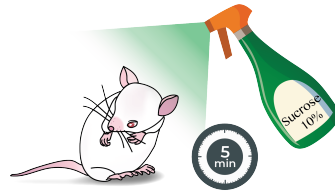
} chez la même souris

❖ Anxiété:



Labyrinthe en croix surélevé

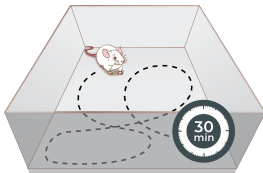
❖ Dépression:



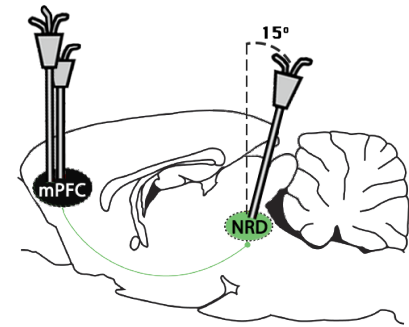
Test du toilettage



Test de nage forcée (FST)



Activité locomotrice

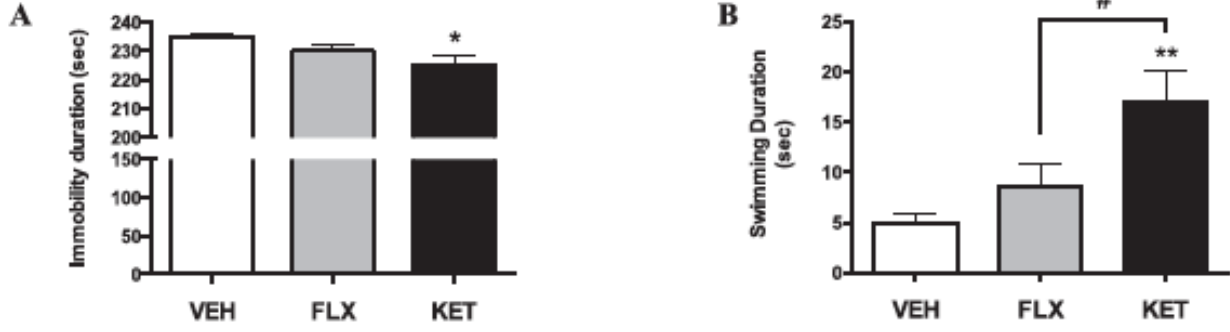


(Pham et al., 2017; Defaix et al., 2018)

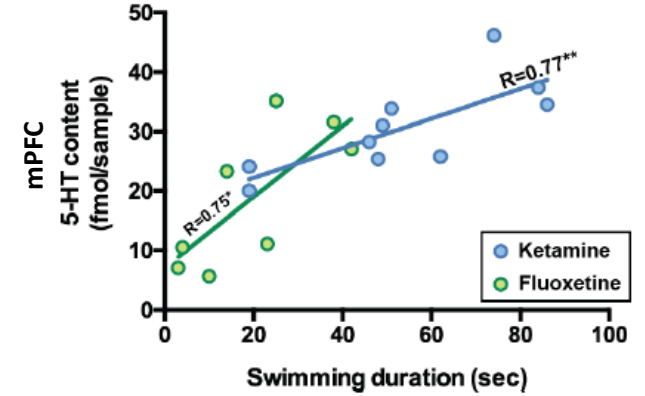
1- Effets sérotoninergiques et antidépresseur de la kétamine à t24h ?

Administration bilatérale intra-mPFC

Forced Swim Test

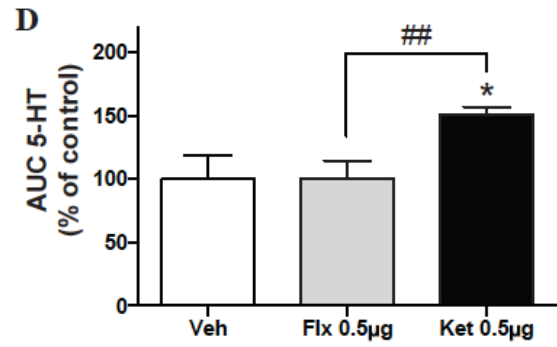
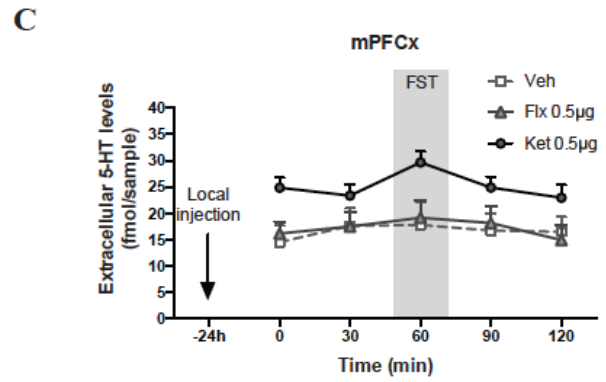


Linear regression Ketamine & Fluoxetine Point of swim



Libération de 5-HT dans le cortex médian préfrontal (mPFCx)

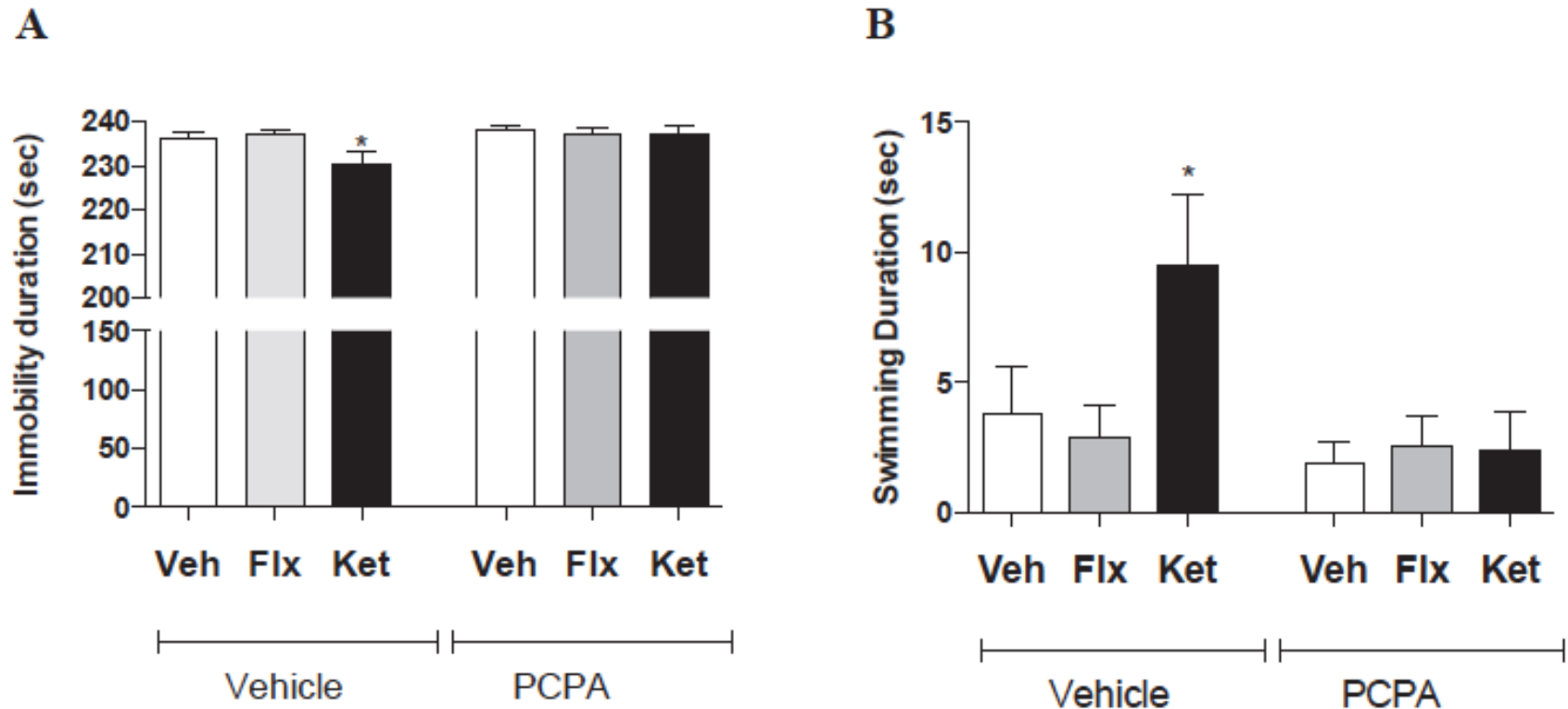
Microdialysis



(Pham et al., Neuropharmacology 2017)

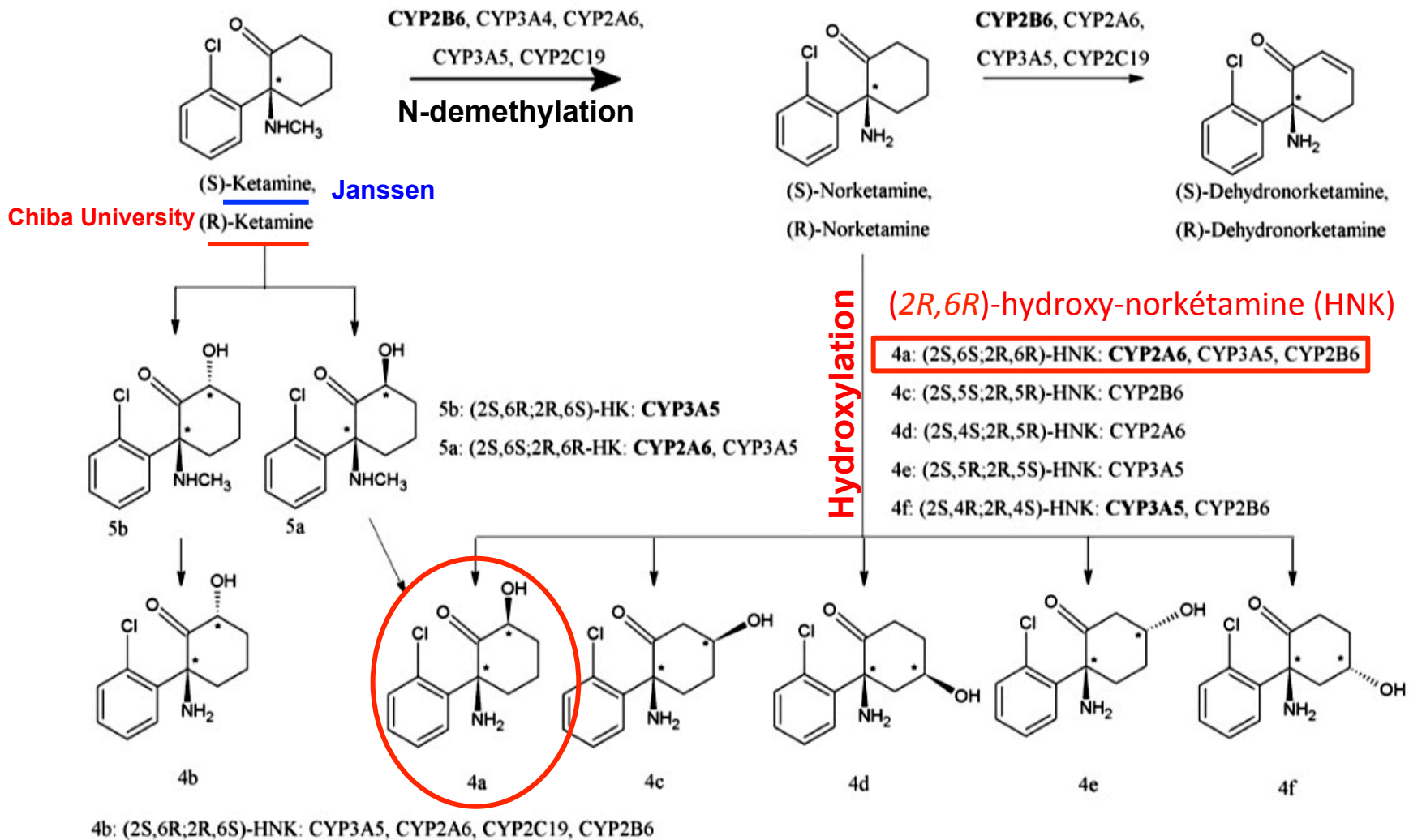
2- Inhibition de la synthèse de 5-HT avec la pCPA bloque l'effet antidépresseur de la kétamine à t24h

pCPA: para-chloro-phénylalanine



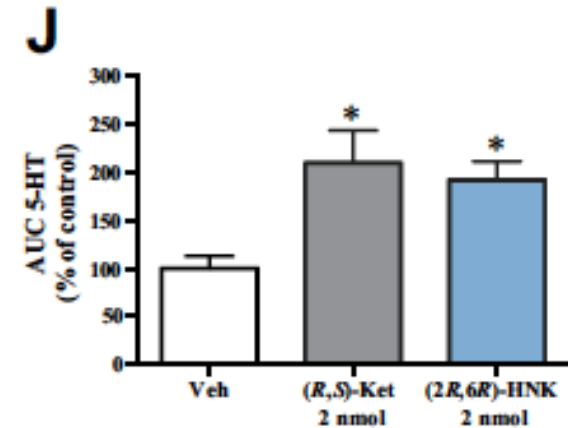
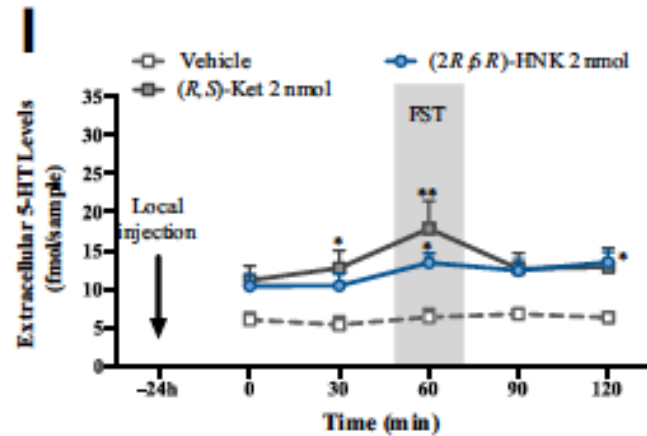
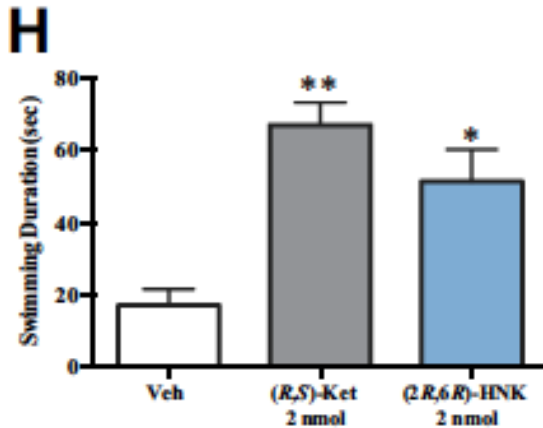
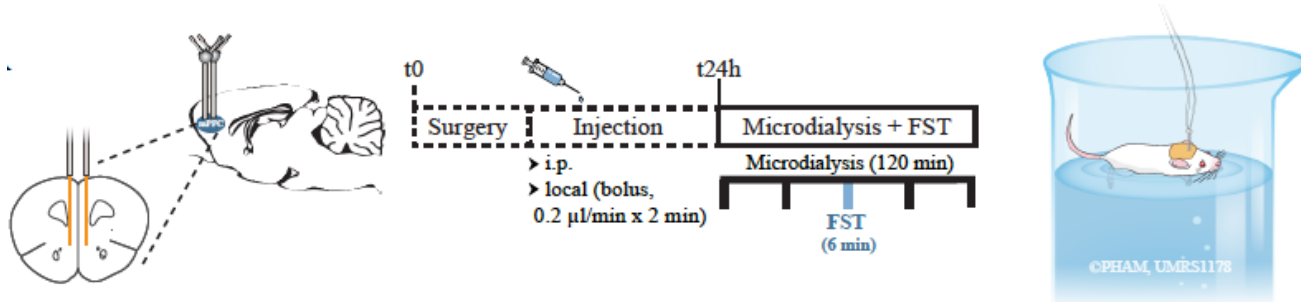
(Pham et al., Neuropharmacology 2017)

3- Le (2*R*,6*R*)-HNK est-il un métabolite actif de la kétamine



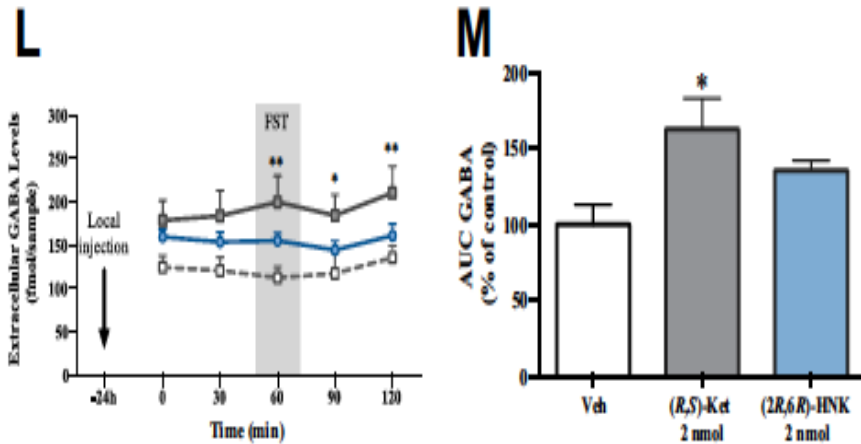
(Can et al., 2012; Desta et al., 2012; Zanos et al., 2016)

Kétamine versus (2R,6R)-HNK (2 nmol, injection intra-corticale) Administrés 24 hrs avant les tests

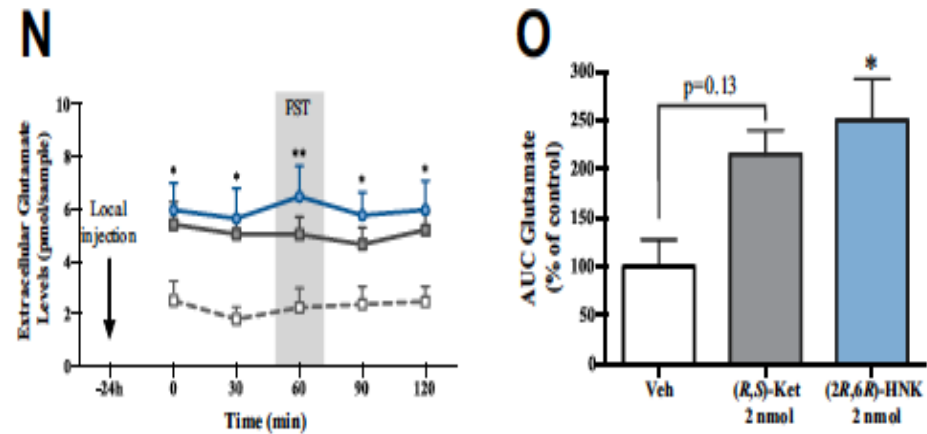


Kétamine et (2R,6R)-HNK ont un effet de type antidépresseur et favorisent la libération corticale de 5-HT

Libération de GABA



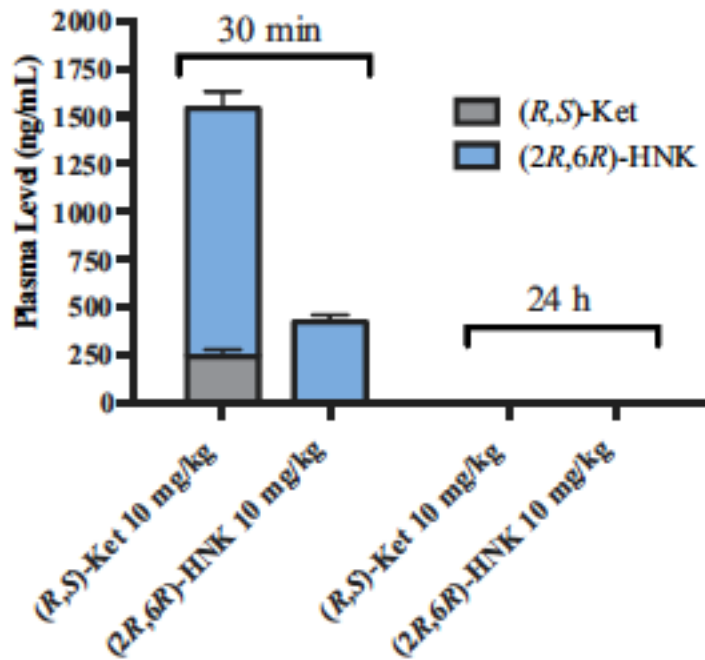
Libération de Glutamate



(2R,6R)-HNK a un effet antidépresseur et augmente aussi les neurotransmissions pré-synaptiques 5-HT, GABA et glutamate dans le mPFC

Concentrations plasmatiques de kétamine et de (2R,6R)-HNK après une seule injection (10 mg/kg, i.p.)

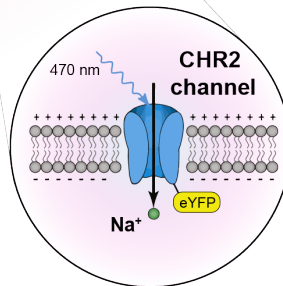
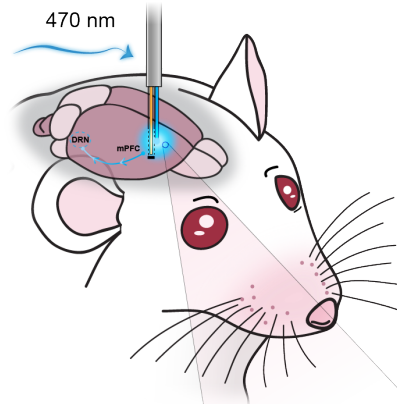
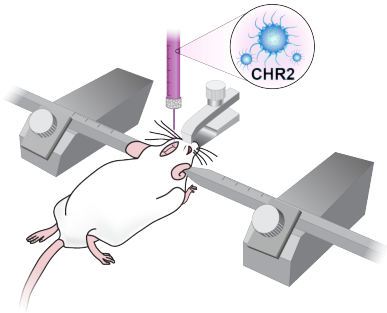
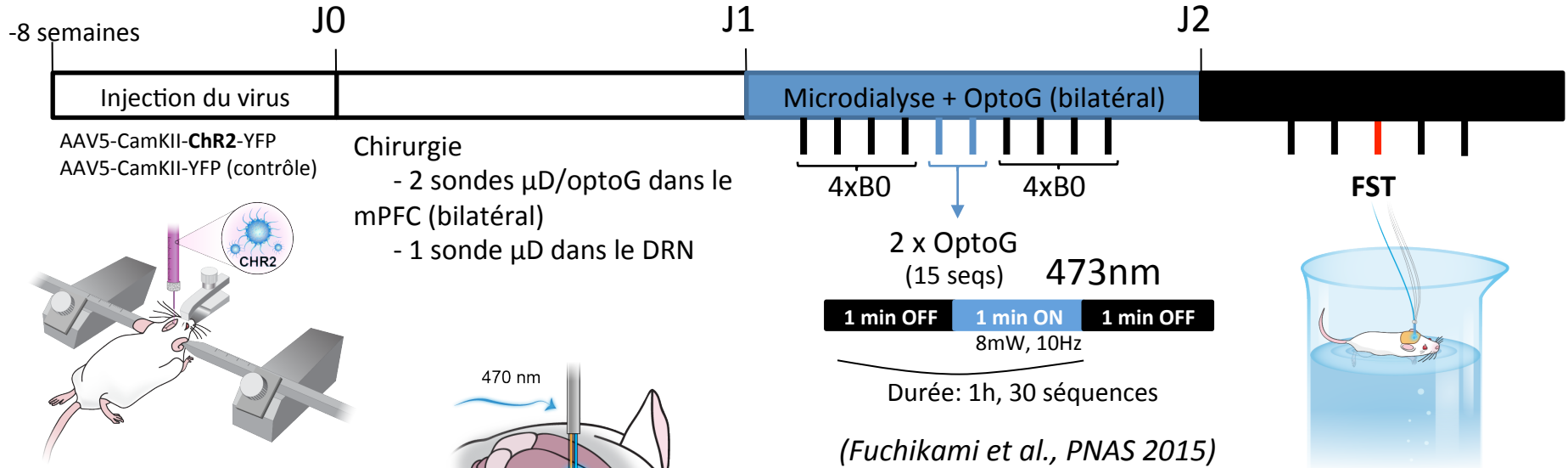
E



Kétamine et (2R,6R)-HNK disparaissent rapidement du plasma après une administration par voie systémique chez les souris BALB/c

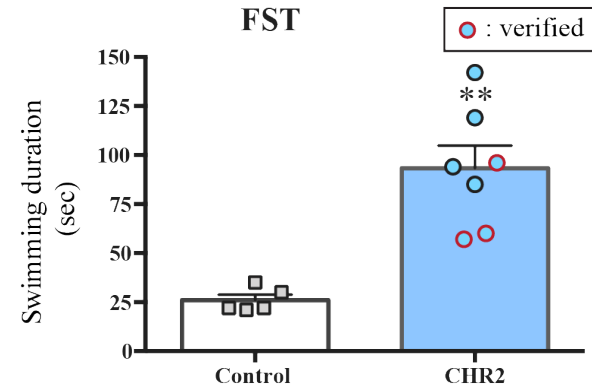
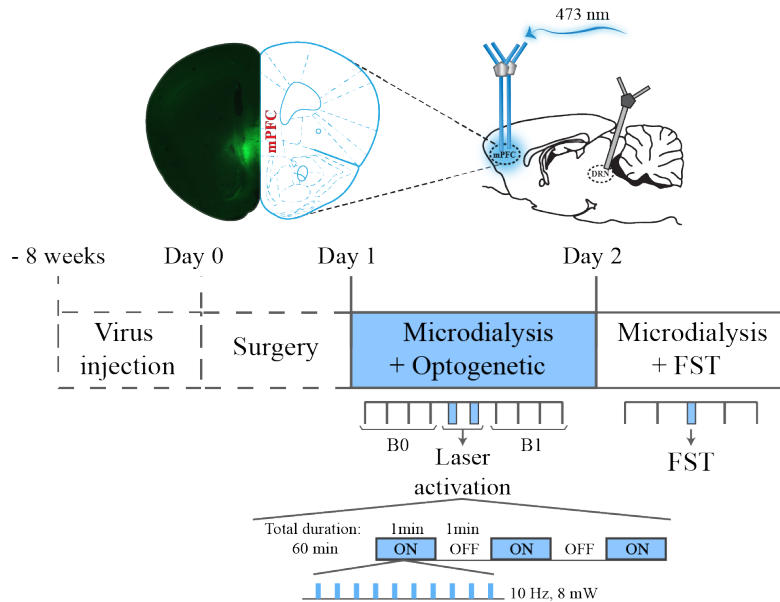
❖ Mais Une activité antidépressive surprenante de la kétamine et de son métabolite à 24h

4- Stimulation du cortex par Optogénétique: protocole !

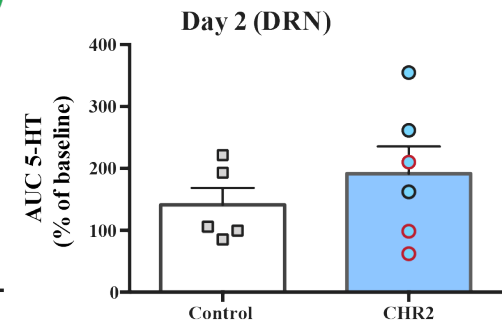
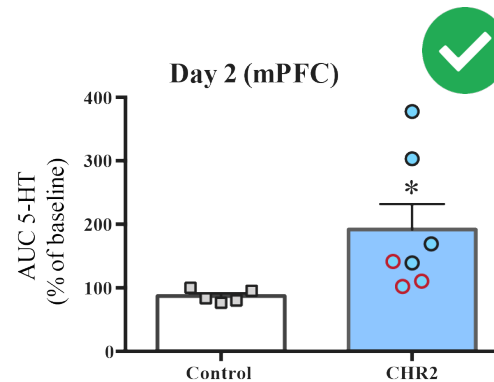


❖ Souris BALB/cj

Stimulation du cortex par Optogénétique: résultats!



⚡ la stimulation OptoG reproduit les effets neurochimiques et comportementaux de la kétamine



Résumé (activité antidépressive & microdialysis *in vivo*)

cortex médian préfrontal (mPFC)

Molécules	FST (nage)	5-HT _{ext}	Glu _{ext}	GABA _{ext}	Gln/Glu ratio	Glu/GABA ratio
Ket	↑	↑	↑ (tendance)	↑	↓	⊙
(2R,6R)-HNK	↑	↑	↑	⊙	↓	⊙
NBQX + KET (AMPA-R, DRN)	X	X (p=0.14)	X	⊙	⊙	↑
Muscimol + Ket (GABA _A -R, mPFC)	X	X	⊙	↑	⊙	⊙
Bicuculline+KET (GABA _A -R, DRN)	↑	↑	↑	⊙	X	⊙
DHK GLT-1 inhibiteur	↑	↑↑	↑↑	↑↑	⊙	⊙
OptoG activation	↑	↑	n/a	n/a	n/a	n/a

Tableau 8. Résumé des résultats expérimentaux obtenus

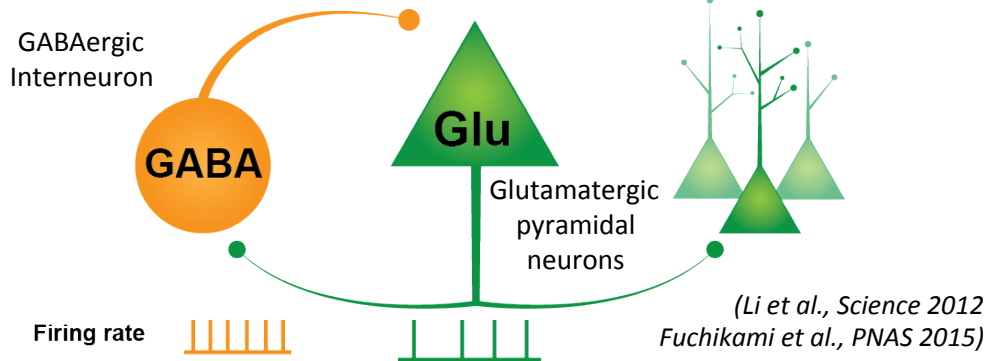
X: bloqué; ⊙: pas d'effet; ↑: augmenté; ↓: diminué et n/a : non-analysé

➤ Effet antidépresseur observé est associé à:

↑ 5-HT_{ext} et Glu_{ext} (mPFC) ou ↑ 5-HT_{ext}, Glu_{ext} et GABA_{ext} (mPFC)

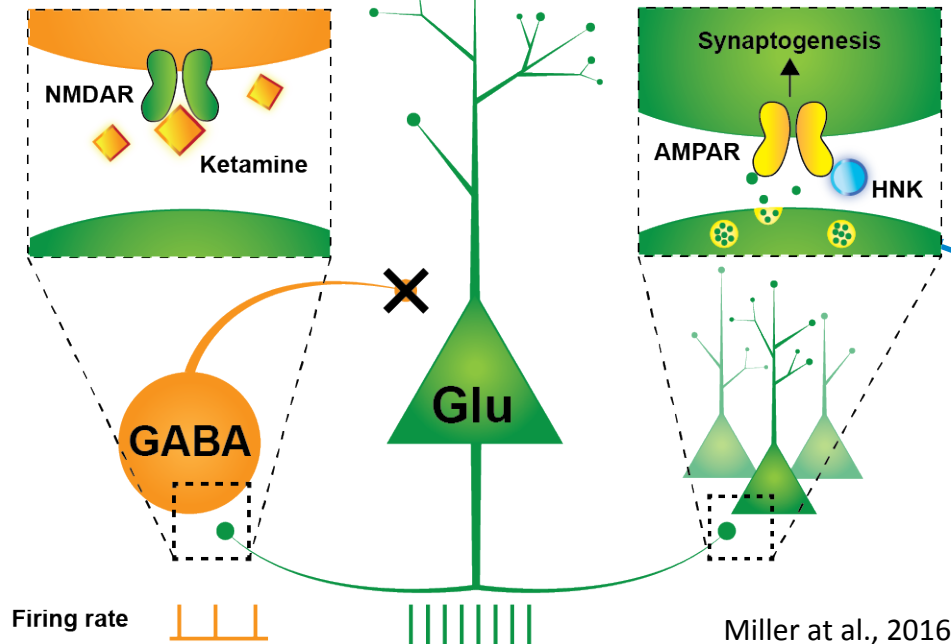
Hypothèse mécanistique dans le cortex médian pré-frontal

A. Medial prefrontal cortex (mPFC)



- Avant kétamine:
Les interneurons GABA (IN) contrôlent l'activité des neurones glutamatergiques pyramidaux (PN)

B. Disinhibition hypothesis



- Après kétamine:
Les interneurons GABA perdent leur contrôle inhibiteur sur les neurones glutamatergiques pyramidaux
=> Neurotransmission excitatrice

HNK

(Zanos et al., Nature 2016)

UMR-S 1178 Inserm
Team 3

Pr Emmanuelle Corruble
Pr. François Coudoré
Pr Denis David
Dr Romain Colle
Dr. Jean-Philippe Guilloux
Dr Laurent Tritschler
Dr Indira Mendez-David
Dr Céline Defaix
Dr Abdulkarim Tutakhail
Maryam Mekiri
Thu Ha Pham
Charlène Faye
Julie Doan
Josie McGowan

Principaux collaborateurs



Pierre Chaminade
Université Paris-Sud



René Hen
Christine Denny
New York



Etienne Sibille
Toronto

Financements

