

« Mécanisme de résistance aux antidépresseurs dans un modèle de comorbidité diabète de type 2 et dépression chez la souris ».

EVOLUTION DU PROJET ET PERSPECTIVES

Les troubles dépressifs majeurs (TDMs) font partis des maladies présentant le plus fort impact sur la santé publique et augmentent de 50% le taux de mortalité des pathologies somatiques. Le diabète de type 2 (DT2) représente une autre charge en santé publique. Par ailleurs, ces pathologies semblent liées, du moins épidémiologiquement, car la probabilité de développer des TDMs est plus élevée chez des personnes atteintes de DT2, et réciproquement (*Mansur et al., 2015; Vancomport et al., 2014*). Dans un contexte d'augmentation de prescription d'antidépresseurs (ADs) et en raison des effets de ces traitements sur la prise de poids, les liens bidirectionnels entre les troubles de l'humeur et les troubles métaboliques mais aussi les mécanismes sous-jacents doivent être clarifiés.

Les ADs agissent en augmentant les taux extracellulaires des monoamines (Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine) dans les circuits neuronaux contrôlant l'humeur (*Guiard et al., 2009*). En dépit de leur activité thérapeutique, un tiers des patients reste insensible à ces traitements et il semble que la non-réponse à certaines classes d'ADs soit plus fréquente chez des patients souffrant de DT2 associés à une résistance à l'insuline (*Gois et al., 2014*).

Grace au soutien financier de la Société Francophone du Diabète (SFD) "Bourse Pierre Fabre Médicament", nous avons entrepris un travail d'envergure chez des souris nourries avec un régime hyperlipidique pendant 16 semaines. Le but était d'étudier les liens éventuels entre les troubles psychiatriques et métaboliques et leurs impacts sur la réponse aux ADs. En accord avec les données épidémiologiques, nous avons montré que ces souris soumises à un régime hyperlipidique présentent à la fois des anomalies métaboliques caractéristiques d'un DT2 accompagnés de perturbations comportementales traduisant un état de type anxio-dépressif (*Zemdeg et al., 2016 ; Figure 1*).

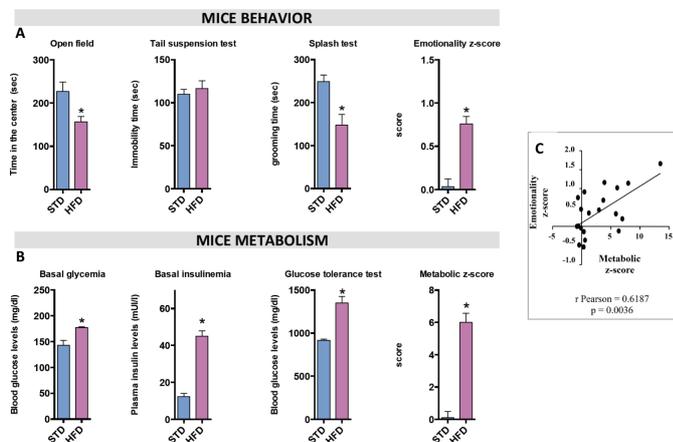


Figure 1: Perturbations comportementales et métaboliques chez des souris nourries avec un régime alimentaire hyperlipidique et hypercalorique pendant 16 semaines (violet) comparées à des souris contrôles nourries avec un régime standard (STD : bleu). (A) Les paramètres comportementaux: anxiété évaluée dans le test du champ ouvert, le désespoir dans le test de suspension par la queue et l'incurie dans le test d'éclaboussures. Tous ces paramètres ont été intégrés dans un z-score « émotionnel ». (B) Paramètres métaboliques: glycémie et l'insulinémie à jeun, test de tolérance au glucose (GTT) et z-score « métabolique » reflétant une résistance à l'insuline. (C) Corrélation positive significative entre les z-scores émotionnels et métaboliques (Pearson $r = 0,6187$). * $p < 0,05$: significativement différent des souris nourries avec un régime STD (Adapté de *Zemdeg et al., 2016*).

Cette étape de caractérisation était indispensable pour répondre à deux questions majeures: 1) quel est l'impact de cette comorbidité sur la réponse aux ADs (**Objectif#1**)? / 2) est ce que des stratégies insulino-sensibilisatrices exercent des effets ADs (**Objectifs #2**)?

Objectif#1

Dans un premier temps et dans l'optique de préciser les mécanismes neurobiologiques sous tendant les effets comportementaux d'un régime hyperlipidique, nous avons mené des études de microdialyse *in vivo* dans l'hippocampe, une région cérébrale fortement impliquée dans les troubles de l'humeur. De manière intéressante, nos souris exposées à ce régime présentaient des taux de sérotonine extracellulaires plus faibles que les souris

contrôles et ceci en rapport hypersensibilisation d'un frein biologique exercé par les autorécepteurs 5-HT1A sur la libération de ce neurotransmetteur. Ces résultats sont en accord avec des données récentes obtenues chez des rats insulino-résistants présentant une atténuation de la signalisation sérotoninergique dans l'hippocampe (i.e. activation de la voie PI3K / Akt / GSK3) (Papazoglou et al, 2015; Yamato et al, 2004). L'ensemble de ces données nous a donc conduit à évaluer l'impact de la résistance à l'insuline sur l'activité thérapeutique des ADs et plus particulièrement du escitalopram, un AD appartenant à la classe des Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS). Etant donné que les effets thérapeutiques des ISRS reposent sur leur capacité à augmenter la neurotransmission sérotoninergique, nous avons émis l'hypothèse que des conditions qui entravent ces propriétés neurochimiques pourraient favoriser une non-réponse au traitement. En accord avec cette hypothèse, nous rapportons que les effets bénéfiques d'un traitement prolongé de escitalopram (4 semaines), évalués dans différents paradigmes comportementaux, étaient complètement abolis chez des souris exposées à un régime hyperlipidique. De manière intéressante, le escitalopram n'avait aucun effet significatif sur les paramètres métaboliques. En revanche, dans un autre groupe de souris nourries avec un régime hyperlipidique, nous montrons que la ré-exposition de ces animaux à un régime STD, permettait de corriger certains paramètres métaboliques et comportementaux.

Conclusion : Ces résultats sont importants car ils permettent d'entrevoir une résistance aux traitements ADs chez des patients souffrant de la comorbidité DT2/TDM. En collaboration avec des psychiatres (Pr E. Corruble : Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, Université Paris) et des endocrinologues (Pr. B Fève : Directeur du Centre de Recherche Saint-Antoine), nous avons entrepris une étude de recherche translationnelle évaluant en parallèle de nos travaux, la réponse de patients déprimés et diabétiques (cohorte METADAP ; Corruble et al., 2015), à différentes classes d'antidépresseurs. Par ailleurs, notre étude suggère qu'une amélioration des perturbations métaboliques pourrait s'avérer bénéfique sur le comportement des souris et des patients souffrant de la comorbidité. Cette hypothèse fait actuellement l'objet d'une seconde étude détaillé ci-dessous.

Objectif#2

A la lumière des résultats obtenus dans l'étude précédente (Zemdegs et al., 2016), nous avons donc choisi de déterminer si des stratégies insulino-sensibilisatrices exercent des effets de type anxiolytiques et/ou antidépresseurs chez des souris nourries avec un régime hyperlipidique, modèle animal de la comorbidité DT2/TDM. Cette hypothèse est supportée par certaines données précliniques montrant que l'injection intracérébrale d'insuline (Gupta et al., 2014) ou systémique d'adiponectine (Liu et al., 2012) exerce des effets de type antidépresseurs chez le rat. Nous avons donc choisi de traiter des souris nourries avec un régime hyperlipidique pendant 16 semaines avec la metformine ou la fluoxétine (un autre ADs appartenant à la classe des ISRS) pendant les 4 dernières semaines du protocole expérimental. De manière remarquable, nos résultats montrent que la metformine exerce des effets bénéfiques sur le métabolisme notamment en diminuant la glycémie et l'insulinémie à jeun et en améliorant la tolérance au glucose. Au contraire, la fluoxétine aggrave les paramètres métaboliques puisqu'elle potentialise les effets délétères du régime hyperlipidique sur la glycémie/ insulinémie à jeun mais aussi sur la tolérance au glucose (Figure 2).

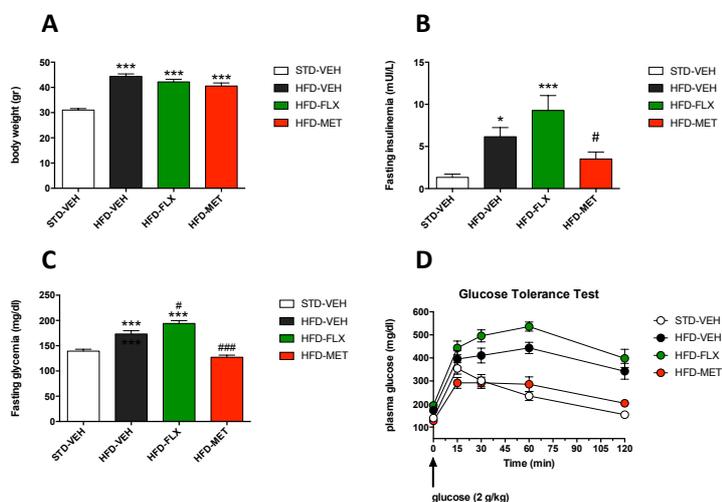


Figure 2: Comparaisons des effets de la fluoxétine (FLX : vert) et de la métformine (MET : rouge) sur les perturbations métaboliques induites par un régime alimentaire hyperlipidique et hypercalorique pendant 16 semaines (HFD : noir). (A) Poids corporel. (B) Insulinémie à Jeun. (C) Glycémie à jeun. (D) Test de tolérance au glucose (GTT). * $p < 0,05$ et *** $p < 0,001$: significativement différent des souris nourries avec un régime STD. # $p < 0,05$ et ### $p < 0,001$: significativement différent des souris nourries avec un régime hyperlipidique. (Zemdegs et al, 2017 : en préparation).

Nous avons alors étudié les conséquences comportementales et neurochimiques de ces deux agents pharmacologiques. Nos résultats indiquent qu'en dépit de propriétés métaboliques opposés, la fluoxétine et la metformine exercent des effets de type antidépresseurs chez des souris nourries avec un régime hyperlipidique. Ces effets bénéfiques comportementaux s'accompagnent d'une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique dans l'hippocampe chez les souris traitées à la fluoxétine. Par contre, la metformine n'a pas modifié ce paramètre suggérant un mécanisme d'action différent de celui des ADs conventionnels. Nos travaux actuels portent donc sur l'identification du ou des mécanisme(s) qui pourraient rendre compte des effets antidépresseurs de la metformine. En particulier, et compte tenu des effets antidépresseurs de l'injection intracérébrale de l'insuline (*Gupta et al., 2014*), nous testons les effets de la metformine sur la sensibilité à l'insuline dans différentes régions impliquées dans le contrôle de l'humeur.

Conclusion : Plusieurs résultats importants émergent de ce travail. Le premier concerne le fait que le régime hyperlipidique n'a pas entraîné de résistance comportementale à la fluoxétine (un ISRS) contrairement à ce que nous avons observé dans l'étude précédente avec un autre ISRS : le Escitalopram. Cela renforce l'intérêt de tester différents antidépresseurs chez des souris nourries avec un régime hyperlipidique et chez des patients de la cohorte METADAP afin de fournir des recommandations sur le choix du traitement le plus adapté à la comorbidité T2D/TDM. Le second résultat concerne les effets bénéfiques de la metformine indépendamment d'une activation du système sérotoninergique. Ces données sont intéressantes puisqu'elles ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques dans le traitement de la dépression basées sur une amélioration de la sensibilité centrale à l'insuline.

Perspectives: Deux types d'études (*en cours*) ont été envisagés à la lumière des résultats obtenus.

- Naturellement, nous concentrons nos efforts sur **les voies de signalisation de l'insuline dans le cerveau** et développons pour cela un paradigme simple. En effet, nous avons mis en évidence l'expression du récepteur à l'insuline dans le noyau dorsal du raphé (i.e., la structure du cerveau qui regroupe les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques). En parallèle de cette identification, nous avons dévoilé la capacité de l'insuline à modifier l'activité électrique de cette population neuronale. Des travaux en cours évaluent donc cette réponse électrophysiologique de l'insuline chez des souris exposées à un régime hyperlipidique (\pm stratégies insulino-sensibilisatrices) et chez des souris n'exprimant pas le récepteur à l'insuline spécifiquement sur les neurones sérotoninergiques (souris Pet1-Cre:InsR^{fl/fl} que nous avons créées).
- Un second volet porte sur des expériences **d'épigénétique**. En effet, nous nous sommes aperçus que les bébés issus de pères nourris avec un régime hyperlipidique développent spontanément des perturbations métaboliques et comportementales comparés à des bébés issus de couples nourris avec un régime STD. Ces données nous encouragent à comprendre les mécanismes épigénétiques sous-tendant cette transmission et de développer plusieurs générations d'animaux afin de stabiliser ce phénotype et ainsi créer un modèle disponible à la communauté scientifique basé sur celui des rats Goto-kakizaki (*Gaugier et al., 1996*).

Articles mentionnant le soutien financier de la SFD:

Zemdegs, J., Quesseveur, G., Jarriault, D., Penicaud, L., Fioramonti, X., **Guiard, B.P.**, 2016. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice. *Br J Pharmacol* 173, 2095-2110.

Zemdegs, J., Pintana, H., Manta, S., Portal, B., Penicaud, L., Rampon, C., Chattipakorn, S., Fioramonti, X., **Guiard, B. P.**, 2017 (en préparation). The serotonergic system, key for antidepressant drugs, is dispensable for the neurobehavioral effects of metformin.

Manta, S., Zemdegs, J., Charunontakorn, S., Rampon, C., Chattipakorn, S. ; **Guiard, B. P.**, 2017 (en préparation). Paternal high fat consumption induces metabolic and behavioral impairments in male pups : new genetic animal model of the comorbidity of type 2 diabetes and depression.

Valorisation:

L'étude de Zemdegs *et al.*, 2016 à fait l'objet de nombreux communiqués de presse (notamment scientifique) qu'il est possible de récupérer sur internet. Quelques exemples de liens ci dessous :

- <http://www.medscape.com/viewarticle/853965>
- <http://eu.wiley.com/WileyCDA/PressRelease/pressReleaseId-121088.html>

ou

à l'aide de moteurs de recherche en utilisant comme mots clés : « Guiard – diabetes – anxiety ».

Collaboration émanant des projets de Recherche mentionnés ci-dessus:

- Nutrition et Cerveau : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1213, Lyon, F-69008, France (Gilles Mithieux)
- Nutrineuro : INRA, UMR 1286, 33076 Bordeaux, France; Université de Bordeaux, Nutrition and Integrative Neurobiology, UMR 1286, 33076 Bordeaux, France (Sophie Layé).
- INSERM UMRS 1178, Team "Depression and Antidepressants", 94275 Le Kremlin Bicêtre, France; Univ. Paris-Sud, Faculté de Médecine (Emmanuelle Corruble)
- Equipe de Pharmacoépidémiologie, UMR1027-Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France (Anne Roussin).

Communications orales ou affichées émanant des projets de Recherche mentionnés ci-dessus:

Conférences

Zemdegs J*, Pintana I, Manta S, Chattipakorn SC, Fioramonti X, Rampon C, **Guiard BP**. Impact of High fat Diet on metabolism and behavioral impairments in a mouse model of Alzheimer's disease. Colloque GDR NeuroMem, May 19th-22nd, 2016, Bordeaux, France.

Guiard BP*. A possible link between metabolic and mood disorders: involvement of the central serotonergic system (14th International Neurologic and Cardiac Electrophysiology Symposium), April 27th, 2016, Chiang Mai, Thailand.

Zemdegs J, Quesseveur G, Penicaud L, Fioramonti X, **Guiard BP***. Long-term high fat diet elicits anxiodepressive like symptoms and impairs antidepressant response in mice: involvement of the serotonergic system. Lecture at the CM1103 Action conference on "Neuropathology and Neuropharmacology of the monoaminergic systems", October 8th-10th, 2014, Bordeaux, France.

Posters

Zemdegs J, Pintana H, Manta S, Pénicaud L, Fioramonti X, Guiard BP. La metformine: un nouvel antidépresseur pour le traitement de la depression chez les patients obèses diabétiques? Congrès annuel de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité, Jan 18th-20th, 2017, Toulouse, France.

Pintana I, Zemdegs J, Manta S, Chattipakorn SC, Fioramonti X, Rampon C, Guiard B. Diabète de type 2 et troubles cognitifs: identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. SFPT, April 21st-23rd, 2016, Nancy, France.

Pintana I, Zemdegs J, Manta S, Chattipakorn SC, Fioramonti X, Rampon C, Guiard B. Etude des propriétés de type anxiolytiques/antidépresseurs de la Metformine dans un modèle murin de diabète de type 2. SFD, March 22-25th, 2016, Lyon, France.

Zemdegs J, Jarriault D, Quesseveur G, Penicaud L, Fioramonti X, **Guiard BP***. Le diabète de type 2 induit un état anxieux irréversible et atténue la réponse aux antidépresseurs chez la souris, SFD, March 26-30th, 2015, Bordeaux, France.

REFERENCES

- Corruble, E., El Asmar, K., Trabado, S., Verstuyft, C., Falissard, B., Colle, R., Petit, A. C., Gressier, F., Brailly-Tabard, S., Ferreri, F., Lepine, J. P., Haffen, E., Polosan, M., Bourrier, C., Perlemuter, G., Chanson, P., Feve, B., Becquemont, L., 2015. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry* 14, 366-367.
- Gauguier, D., Froguel, P., Parent, V., Bernard, C., Bihoreau, M. T., Portha, B., James, M. R., Penicaud, L., Lathrop, M., Ktorza, A., 1996. Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat. *Nat Genet* 12, 38-43.
- Gois, C., Dias, V. V., Carmo, I., Duarte, R., Ferro, A., Santos, A. L., Sousa, F., Barbosa, A., 2014. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. *Clin Psychol Psychother* 21, 39-48.
- Guiard, B. P., El Mansari, M., Blier, P., 2009. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Curr Drug Targets* 10, 1069-1084.
- Gupta, D., Kurhe, Y., Radhakrishnan, M., 2014. Antidepressant effects of insulin in streptozotocin induced diabetic mice: Modulation of brain serotonin system. *Physiol Behav* 129, 73-78.
- Liu, J., Guo, M., Zhang, D., Cheng, S. Y., Liu, M., Ding, J., Scherer, P. E., Liu, F., Lu, X. Y., 2012. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 12248-12253.
- Mansur, R. B., Brietzke, E., McIntyre, R. S., 2015. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 52, 89-104.
- Papazoglou, I. K., Jean, A., Gertler, A., Taouis, M., Vacher, C. M., 2015. Hippocampal GSK3beta as a Molecular Link Between Obesity and Depression. *Mol Neurobiol* 52, 363-374.
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T. W., De Hert, M., 2014. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 44, 2017-2028.
- Yamato, T., Misumi, Y., Yamasaki, S., Kino, M., Aomine, M., 2004. Diabetes mellitus decreases hippocampal release of neurotransmitters: an in vivo microdialysis study of awake, freely moving rats. *Diabetes Nutr Metab* 17, 128-136.
- Zemdegs, J., Quesseveur, G., Jarriault, D., Penicaud, L., Fioramonti, X., Guiard, B. P., 2016. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice. *Br J Pharmacol* 173, 2095-2110.