

Role des recepteurs 5-HT1A dans le comportement suicidaire

William Pitchot, Marc Ansseau*

RÉSUMÉ

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études ont suggéré que des facteurs génétiques et biologiques pourraient jouer un rôle dans le risque suicidaire. En effet, la présence d'un facteur de risque génétique et de corrélats biologiques du comportement suicidaire ont donné naissance à des hypothèses biochimiques sur les conduites suicidaires. Les théories neurochimiques actuelles sur les corrélats biologiques du comportement suicidaire impliquent principalement le système sérotoninergique (1).

Introduction

L'hypothèse sérotoninergique du comportement suicidaire est une des découvertes les plus solides en psychiatrie biologique. Des perturbations dans l'activité du système sérotoninergique ont été mises en évidence à la fois chez les suicidés et les suicidants. Cette hypothèse impliquant une réduction de l'activité du système sérotoninergique dans les conduites suicidaires est basée sur un ensemble d'études post-mortem et ante-mortem (1, 2). In vivo, les diverses mesures des métabolites de la sérotonine dans l'urine, le plasma ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) représentent des indices pré-synaptiques de l'activité du système sérotoninergique. En outre, ces différentes techniques évaluent généralement des indices périphériques du fonctionnement du système 5-HT. Au contraire, la stratégie neuroendocrinienne offre l'avantage d'évaluer un aspect plus dynamique (i.e. physiologique) des fonctions monoaminergiques centrales. Cette technique apparaît ainsi être un outil particulièrement intéressant pour tester

l'hypothèse sérotoninergique du comportement suicidaire. Elle permet notamment d'obtenir des informations sur la sensibilité des récepteurs centraux.

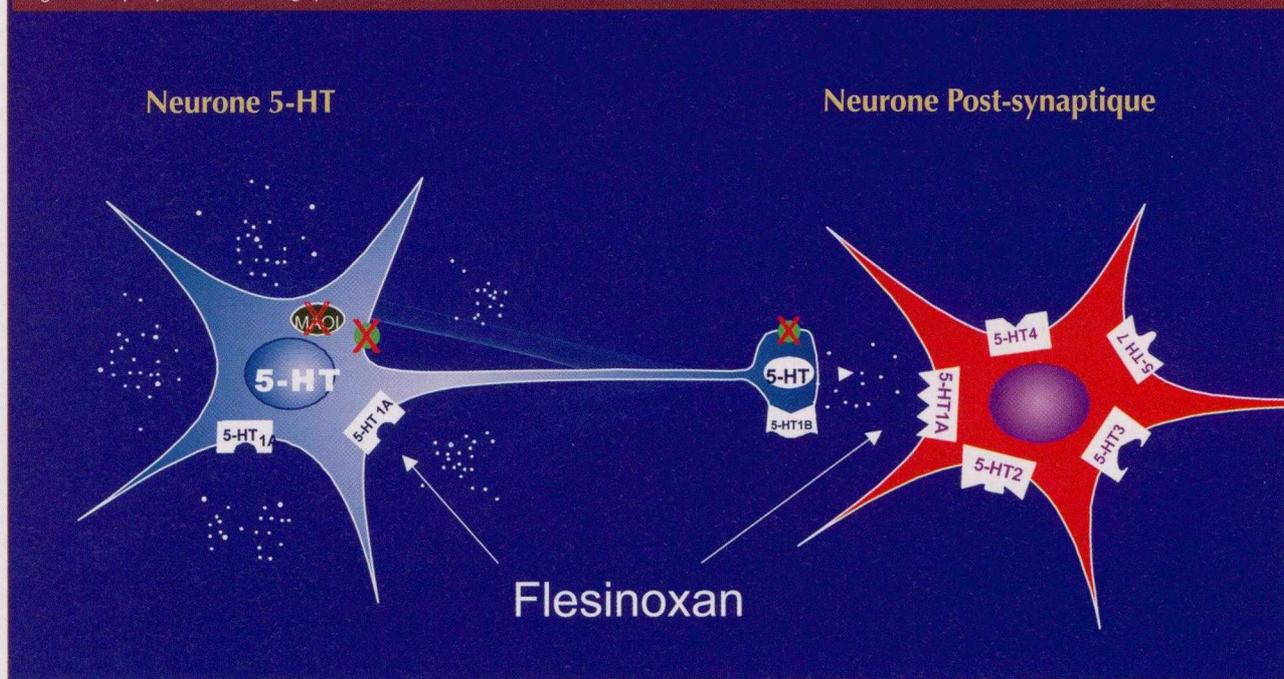
Actuellement, peu d'études ont évalué les relations entre la suicidalité et les réponses hormonales après administration d'un agent sérotoninergique (3). En outre, les investigations neuroendocriniennes réalisées chez les volontaires sains et chez les patients psychiatriques ont montré une grande variabilité dans leurs résultats, généralement en relation avec l'utilisation de divers agonistes sérotoninergiques possédant une sélectivité et une spécificité différentes (4-6). Parmi les récepteurs 5-HT étudiés, peu de données sont disponibles concernant le rôle potentiel des récepteurs 5-HT1A, pourtant clairement impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Dans ce contexte, ces dernières années, nous avons décidé d'étudier spécifiquement le rôle des récepteurs 5-HT1A dans le comportement suicidaire chez les sujets déprimés.

Développement d'un test neuroendocrinien sérotoninergique

Dans une étude récente, nous avons montré que le flesinoxan (agoniste 5-HT1A) pouvait être considéré comme un test sérotoninergique fiable, particulièrement pour l'évaluation de l'activité des récepteurs 5-HT1A (7). Nos résultats démontrent un effet significatif du flesinoxan sur la fonction neuroendocrinienne et la température corporelle chez l'homme sain. En effet, l'administration de 1 mg de flesinoxan a induit une augmentation significative et dépendante de la dose en hormone adrénocorticotrope (ACTH), cortisol, prolactine (PRL), hormone de croissance (GH) et en température corporelle. Ces effets sont vraisemblablement liés à une

* Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège, ULg

Figure 1: Synapse sérotoninergique.



stimulation des récepteurs 5-HT_{1A}, le flestinoxan étant un ligand très sélectif pour ce sous-type de récepteur 5-HT₁. En effet, le flestinoxan est un agoniste 5-HT_{1A} très puissant et sélectif dépassant la buspirone, la gepirone, et l'ipsapirone en affinité pour les récepteurs et en sélectivité. En outre, contrairement à la plupart des azapirones comme la tandospirone ou la gepirone, le flestinoxan n'est pas métabolisé en 1-phénylpipérazine (1-PP), antagoniste alpha-2 adrénergique, susceptible de perturber les réponses hormonales après administration d'un agoniste 5-HT_{1A}. Plus récemment, nous avons montré que le pindolol, antagoniste 5-HT_{1A}, bloque les réponses en ACTH, PRL et en température orale après administration de flestinoxan sans antagoniser la libération de cortisol. Dans cette même étude, la ritansérine, antagoniste 5-HT₂, bloque les réponses en PRL et ACTH sans avoir d'effet sur les réponses en cortisol et en température orale (8).

Les résultats de ces études démontrent l'intérêt du test au flestinoxan dans l'évaluation de l'activité des récepteurs 5-HT_{1A}. Plus spécifiquement, la réponse en température après flestinoxan apparaît clairement sous le contrôle des récepteurs 5-HT_{1A} et pourrait être considérée comme une mesure relativement fiable de l'activité de la fonction 5-HT_{1A}. L'utilisation de la réponse thermique a l'avantage d'être une mesure plus directe que celle des hormones anté-hypophysaires, dont la libération est sous le contrôle de facteurs hypothalamiques.

Récepteurs 5-HT_{1A} et comportement suicidaire dans la dépression majeure

Récemment, nous avons appliqué le test au flestinoxan à un échantillon de patients déprimés incluant des sujets avec des antécédents de tentatives de suicide et des patients n'ayant jamais tenté de se suicider. Cette étude a été réalisée chez 40 patients hospitalisés répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure (9). Les patients avec des symptômes psychotiques, avec un diagnostic d'abus de substances, de trouble panique et de trouble bipolaire étaient exclus de l'étude. L'échantillon comprenait des patients avec des antécédents de tentative de suicide et des patients sans antécédents suicidaires. Les 2 groupes étaient appariés pour le sexe, l'âge et le statut ménopausique (un dans chaque groupe). Le test au flestinoxan était réalisé entre le 3^{ème} et le 12^{ème} jour du cycle menstruel. La sévérité de la dépression était évaluée sur l'échelle 21-items d'Hamilton à la fin d'une période de sevrage médicamenteux d'au moins 3 semaines (10).

Les antécédents de tentative de suicide étaient basés sur l'entretien avec le patient et sa famille. Seules les tentatives de suicide avec une réelle intention de mourir étaient enregistrées. Tous les patients avec des antécédents suicidaires avaient un score élevé (> 4) sur l'échelle de létalité du SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) (11). Le groupe contrôle incluait 20 sujets volontaires sains appariés pour le sexe, l'âge et le statut ménopausique avec le groupe des patients déprimés.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques des patients déprimés, en relation avec leurs antécédents de tentative de suicide, et des sujets contrôles.

	Contrôles	SA	NSA	p
Age (années)	38,6 ± 11,8	39,6 ± 14,9	43,2 ± 10,4	NS
Sexe (M/F)	12/8	12/8	12/8	NS
Poids (Kg)	73,2 ± 7,5	72,9 ± 7,0	73,4 ± 7,6	NS
HAMD (scores)	-	27,2 ± 5,6	26,5 ± 7,1	NS
Trouble de la personnalité	-	8	6	NS
Melancolie	-	9	7	NS
Type de TS (V/NV)	-	8/12	-	-
Hormones (valeurs de base)				
ACTH (pg/ml)	19 ± 16	18 ± 19	22 ± 16	NS
Cortisol (µg/l)	118 ± 52	103 ± 28	115 ± 75	NS
PRL (µIU/ml)	190 ± 159	160 ± 90	174 ± 84	NS
Test au Flesinoxan				
ACTH (pg/ml)	73 ± 105	20 ± 27	30 ± 24	0,09
Cortisol (µg/l)	92 ± 91	22 ± 38	83 ± 90	0,03
PRL (µIU/ml)	402 ± 359	151 ± 132	395 ± 530	0,03
Temperature (°C)	-0,71 ± 0,28	-0,14 ± 0,34	-0,65 ± 0,28	0,00001

SA: patients avec des antécédents de tentative de suicide

NSA: patients sans antécédents suicidaires

V: TS avec l'utilisation de moyens violents

NV: TS avec l'utilisation de moyens non-violents (intoxication médicamenteuse, section veineuse superficielle)

La procédure neuroendocrinienne consistait à injecter du flesinoxan dilué dans une solution saline de façon à obtenir 20cc/70kg en 10min. Le matin à 8h30, un cathéter était placé dans une veine de l'avant-bras. Le premier échantillon de sang (t-30) était prélevé à 9h00 du matin, et suivi de 6 autres prélèvements aux temps t0, t+15, t30, t60, t90 et t120. L'injection de flesinoxan se faisait à t0. L'hormone de croissance, la prolactine, l'ACTH et le cortisol étaient mesurés par dosage radio-immunologique, en accord avec des méthodes précédemment publiées (8).

Les réponses hormonales et en température après flesinoxan ont été évaluées par une mesure de l'aire sous la courbe entre t0 et t120 (valeurs relatives). Le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé pour démontrer une différence entre les groupes. L'analyse statistique a aussi utilisé le test U de Mann-Whitney.

Les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau 1**. Par comparaison avec les patients sans antécédents suicidaires, les sujets avec des antécédents de tentative de suicide avaient une réponse significativement plus faible en PRL ($p = 0,01$), en cortisol ($p = 0,014$) et en température ($0,0002$). Les réponses en prolactine ($p = 0,007$), en cortisol ($p = 0,04$) et en température ($p = 0,00003$) étaient également diminuées chez les patients suicidaires comparés aux contrôles. Par contre, aucune différence statistiquement significative n'était observée dans les réponses hormonales ou en températures

entre les déprimés sans antécédents suicidaires et les volontaires sains.

Les résultats de cette étude tendent à confirmer le rôle de la sérotonine et plus spécifiquement des récepteurs 5-HT1A dans la biologie du comportement suicidaire dans la dépression majeure. Cependant, un dysfonctionnement dans l'activité des récepteurs 5-HT1A n'était pas associé à la dépression en tant que telle mais plus à des dimensions spécifiques comme la suicidalité.

Cette observation d'une absence de différence dans les réponses hormonales et en température après flesinoxan entre les déprimés et les sujets contrôles est en opposition avec plusieurs études évaluant la fonction 5-HT1A avec d'autres sondes neuroendocriniennes, comme l'ipsapirone, la gépirone ou la buspirone (12-16). Ces discordances pourraient être expliquées par l'utilisation de différents types d'agonistes 5-HT1A ou par l'inclusion dans la plupart des études de nombreux patients avec des antécédents de tentative de suicide.

Globalement, nos résultats sont en accord avec d'autres études soutenant l'hypothèse d'une implication de la sérotonine dans le contrôle du comportement suicidaire, en particulier l'importante littérature concernant la relation entre des taux bas d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, et les antécédents de tentative de suicide. Le rôle

spécifique des récepteurs 5-HT1A dans la pathophysiologie du suicide a été évalué surtout dans des études postmortem mais avec des résultats controversés. En 1990, Cheetham et al (17) ont mesuré les sites de liaison aux récepteurs 5-HT1 et 5-HT1A dans le tissu cérébral de 19 victimes de suicide souffrant de dépression majeure avant la mort, comparés à 19 sujets contrôles. Ils ont mis en évidence une diminution significative du nombre de récepteurs 5-HT1 au niveau de l'hippocampe sans changement dans le nombre ou l'affinité des récepteurs 5-HT1 ou 5-HT1A au niveau des régions frontales et temporales. La réduction du nombre de récepteurs 5-HT1 hippocampiques pourrait être liée à une diminution des récepteurs 5-HT1A, considérés comme le sous-type le plus représenté au niveau de l'hippocampe. Au contraire, Stockmeier et al (18) n'ont observé aucune différence significative entre des victimes de suicide et des sujets contrôles morts de cause naturelle ou accidentelle dans le nombre de récepteurs 5-HT1A au niveau de l'aire 10 du cortex préfrontal droit ou de l'hippocampe. Dans une autre étude, le même groupe a montré une augmentation de la liaison aux récepteurs 5-HT1A au niveau du noyau raphé dorsal de victimes de suicide comparées aux contrôles (19). En outre, 2 études ont montré que le nombre de sites de liaison aux 5-HT1A n'était pas significativement différent entre les suicidés et les contrôles (20, 21). Cependant, dans un échantillon plus large, Arango et al (22) ont observé que la liaison aux récepteurs 5-HT1A était plus élevée au niveau du cortex préfrontal. Récemment, Arango et al (23) ont trouvé une réduction du volume de distribution des récepteurs 5-HT1A et une diminution d'un index du nombre total de récepteurs 5-HT1A au niveau du noyau raphé dorsal de victimes de suicide comparés aux contrôles. Ils ont également observé que la capacité de liaison aux récepteurs 5-HT1A dans le noyau raphé médian était réduite chez les suicidés. Arango et al ont émis l'hypothèse qu'une réduction des auto-récepteurs 5-HT1A pourrait être un mécanisme d'adaptation dont la fonction est d'augmenter l'activité sérotoninergique. Cette interprétation pourrait être appliquée à certains de nos résultats et en particulier à l'observation d'une réponse déficitaire en température après flesinoxan chez les patients avec des antécédents suicidaires comparés aux non-suicidaires et aux contrôles. En fait, la réponse en température après un agoniste 5-HT1A pourrait être due, au moins en partie, à une stimulation des récepteurs 5-HT1A localisés au niveau somato-dendritique. L'hypothèse d'un lien entre l'hypercortisolémie induite par le stress et l'activité des récepteurs 5-HT1A pourrait constituer

Des perturbations dans l'activité du système sérotoninergique ont été mises en évidence à la fois chez les suicidés et les suicidants.

une autre explication de nos résultats. En effet, plusieurs données suggèrent que le stress chronique pourrait diminuer la sensibilité des récepteurs 5-HT1A, particulièrement au niveau de l'hypothalamus, par l'intermédiaire des glucocorticoïdes circulants (24). Les facteurs de stress psychologiques et biologiques jouent un rôle important dans la compréhension du comportement suicidaire. Les facteurs psychosociaux, comme les événements de vie stressants, sont bien connus en tant que facteurs de risque important du suicide. Des relations entre des aspects biologiques du stress, comme une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), et le suicide ou les tentatives de suicide ont été démontrées dans différentes études, mais avec des résultats controversés (25, 26). Ces discordances entre les études pourraient être expliquées par le fait que la tentative de suicide est une dimension complexe comparée au suicide. Ces deux catégories font partie d'un spectre large de comportements suicidaires. En fait, on pourrait émettre l'hypothèse qu'une hyperactivité de l'axe HPA est associée au risque de suicide comme une extrémité de ce spectre mais pas à des aspects plus hétérogènes comme la tentative de suicide. En outre, cette hyperactivité de l'axe HPA pourrait être observée chez les suicidaires avec des antécédents récents de stress psycho-social sévère (27). Cette hypothèse pourrait aussi expliquer l'apparente opposition entre les études montrant une augmentation de l'activité des récepteurs 5-HT1A dans certaines régions du cerveau, comme le cortex préfrontal, et les études rapportant une diminution dans d'autres parties du cerveau, comme l'hippocampe ou l'hypothalamus. En fait, en relation avec la distribution des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau du cerveau, les corticostéroïdes pourraient influencer la sensibilité des récepteurs 5-HT1A différemment dans certaines régions du cerveau comparées à d'autres. Dans cette étude, les réponses hormonales et en température après flesinoxan reflètent indirectement la sensibilité des récepteurs 5-HT1A au niveau hypothalamique, où les récepteurs aux glucocorticoïdes de type II sont largement exprimés (28).

Conclusions

Les résultats de cette étude confirment le rôle majeur joué par la sérotonine, et plus spécifiquement les récepteurs 5-HT1A pré- et post-synaptiques dans le contrôle du comportement suicidaire. Ces résultats suggèrent également qu'une réponse déficitaire en PRL, cortisol et température corporelle pourrait

être considérée comme un marqueur biologique du comportement suicidaire. En outre, le test au flesinoxan, et en particulier la mesure de la diminution de la température orale après administration de flesinoxan, mesure peu invasive, pourrait ainsi être très utile en pratique clinique pour évaluer le risque suicidaire.

Le suicide est un acte dépendant de multiples paramètres qui associent des facteurs de risque psychosociaux, génétiques et biologiques. L'intégration des facteurs de risque psychosociaux seuls dans une stratégie de prédiction et de prévention du comportement suicidaire est relativement décevante. En fait, le problème majeur dans la prédiction et la prévention du suicide est sa relative rareté. Dans ce sens, l'approche biologique, et plus particulièrement la stratégie neuroendocrinienne, pourrait être une évaluation complémentaire dans l'appréciation du risque de passage à l'acte suicidaire et permettrait ainsi d'orienter les patients les plus à risque vers une prise en charge thérapeutique plus spécifique et intensive.

Références

- Mann JJ, Stoff DM. A synthesis of current findings regarding neurobiological correlates and treatment of suicidal behavior. *Ann NY Acad Sci* 2001; 836: 352-363.
- Mann JJ, Mc Bride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M et al. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 442-446.
- Pandey GN. Altered serotonin function in suicide: evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 182-200.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Mauer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587-599.
- Correa H, Duval F, Mokrani M-C, Bailey P, Trémeau F, Staner L, Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiat Res* 2000; 93: 189-199.
- Duval F, Mokrani M-C, Correa H, Bailey P, Valdebenito M, Monreal J et al. Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to D-fenfluramine in major depressed patients: implication for pathogenesis of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 521-537.
- Pitchot W, Wauthy J, Hansenne M, Pinto E, Fuchs S, Reggers J et al. Hormonal and temperature responses to the 5-HT1A receptor agonist flesinoxan in normal volunteers. *Psychopharmacology* 2002; 164: 27-32.
- Pitchot W, Wauthy J, Legros JJ, Anseau M. Hormonal and temperature responses to flesinoxan in normal volunteers: an antagonist study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 151-155.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th, Washington DC: American Psychiatric Association 1994.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1960; 23: 56-62.
- Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*, 3rd ed. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research 1977.
- Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M et al. 5HT1A receptor responsivity in unipolar depression: Evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 620-628.
- Rausch JL, Stahl SM, Hauger RL. Cortisol and growth hormone responses to the 5-HT1A agonist gepirone in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 73-79.
- Cowen PJ, Power AC, Ware CJ, Anderson IM. 5-HT1A receptor sensitivity in major depression. A neuroendocrine study with buspirone. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 372-379.
- Shapira B, Newman ME, Gelfin Y, Lere B. Blunted temperature and cortisol responses to ipsapirone in major depression: lack of enhancement by electroconvulsive therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 421-438.
- Riedel WJ, Klaassen T, Griez E, Honig A, Menheere PP, van Praag HM. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 358-367.
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT1 binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology* 1990; 102: 544-548.
- Stockmeier CA, Dille GE, Shapiro LA, Overholser JC, Thompson PA, Meltzer HY. Serotonin receptors in suicide victims with major depression. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 162-173.
- Stockmeier CA, Shapiro LA, Dille GE, Kolli TM, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression: postmortem evidence for decrease serotonin activity. *J Neurosci* 1998; 18: 7394-7401.
- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcussen J. Brain 5-HT1A, 5-HT1D, and 5-HT2 receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 457-463.
- Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. 5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Aff Disord* 1997; 42: 199-207.
- 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* 1995; 688: 121-133.
- Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S-C et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 892-903.
- Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 547-573.
- Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno A, Anseau M. The dexamethasone suppression test in violent suicide attempters with major depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 273-274.
- Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Anseau M. Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 152-157.
- Lopez JF, Liberzon I, Vazquez DM, Young EA, Watson SJ. Serotonin 1A receptor messenger RNA regulation in the hippocampus after acute stress. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 934-937.
- Dufourny L, Skinner DC. Type II glucocorticoid receptor in the ovine hypothalamus: distribution, influence of estrogen and absence of co-localization with GnRH. *Brain Res* 2002; 946: 79-86.

