

## UE18 – Pharmacologie fondamentale

### Introduction



#### Jean-Philippe Guilloux

Professeur de pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4<sup>ème</sup> étage)  
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

#### Professeurs

alain.gardier@universite-paris-saclay.fr  
denis.david@universite-paris-saclay.fr  
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr  
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

#### MCF

laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr  
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr  
boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr  
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



# Equipe académique en pharmacologie

## PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL



Jean-Philippe  
Guilloux  
PhD, HDR



Pr Denis David  
PhD, HDR



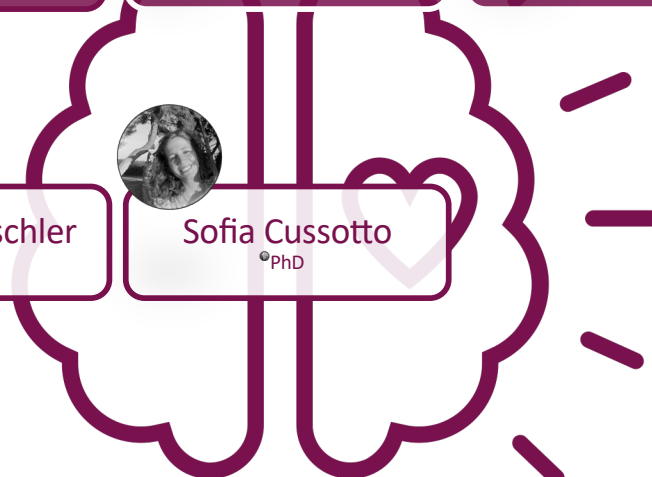
Pr Yann Pelloux  
PhD



Laurent Tritschler  
PhD



Sofia Cussotto  
PhD



PR

MCF

MONITEUR

## PHARMACOLOGIE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE



Pr Véronique Leblais  
PharmD, PhD, HDR



Laetitia Pereira  
PhD



Boris Manoury  
PhD, HDR



Celia Oughlis  
Doctorante

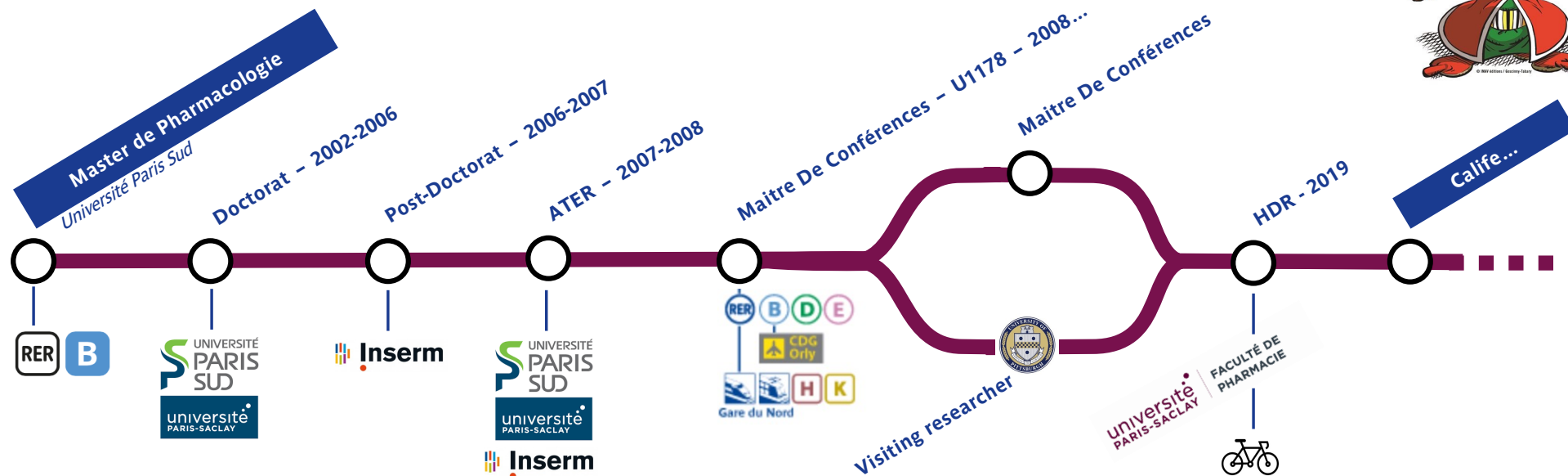


# Absences/Justificatifs ED

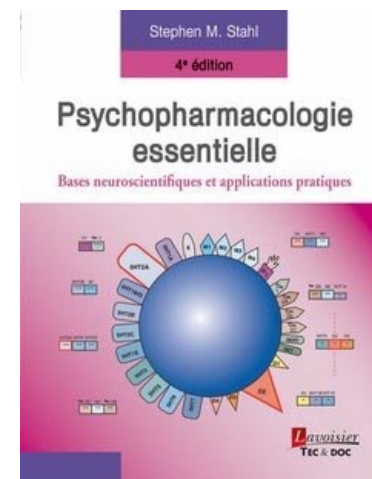
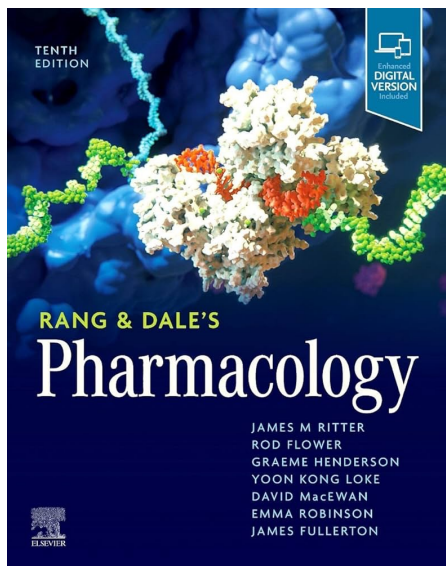
- Si possible, prévenez de votre absence **AVANT l'ED**
  - Mail aux enseignants
  - Justificatifs à envoyer à Mme Cénarbieux
  - Changement de groupe possible en prévenant les enseignants en amont!

# Qui vous parle?

JP 44



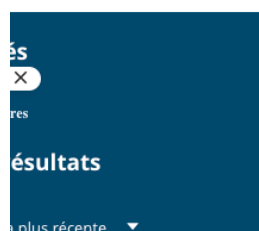
# Ressources documentaires



🔍 stahl

RECHERCHE AVANCÉE

S'identifier à son compte pour avoir plus d'options S'iden



2 Résultats  Personnalisé

- LIVRE  
[Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur](#)  
Stahl, Stephen Michael ; Muntner, Nancy ; Lemoine, Patrick. psychiatre (1950-...)  
Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2016  
Voir les exemplaires UPSUD - BU Châtenay-Malabry 616.8 STA et d'autres emplacements

# La pharma(cologie) autrement...



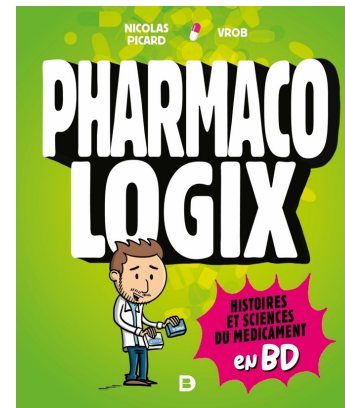
- Instagram
  - @ordoscopie
  - @pharmacologiebp
  - @pharmacologynotes











- Podcasts
  - apothicast
  - PharmaPodcast



- Twitter
  - @simplify\_drugs
  - @PharmacoMed
  - @apothicast
  - @SFPT\_fr
  - @IUPHAR
  - @PharmaTocTocBot
  - @Reseau\_CRPV



# Chronologie des cours magistraux

- Transmission sérotoninergique (5-HT) 
- Transmission dopaminergique (DA) 
- Transmission du système nerveux autonome (NA, Ach) 
- Transmission gabaergique et glutamatergique 
- Voie du monoxyde d'azote 
- Pharmacologie des anti-inflammatoires 
- Transmission histaminergique 
- Transports ioniques 

# Chronologie des enseignements dirigés

- ED#1: Transmission sérotoninergique (5-HT) et dopaminergique (DA)
- ED#2: Transmission du système nerveux autonome (NA, Ach)
- ED#3: Transmission gabaergique et glutamatergique
- ED#4: Transports ioniques
- ED#5: Révision



# Evaluation des connaissances

- QCMs commençant le mercredi 14h. Ouvert pour 24h
- Aucune réclamation acceptée après la deadline.
- Si souci : Réagissez vite! Contactez nous!
  - QCM#1 : sur le programme de l'UE12 de DFGSP2 **25/09**
  - QCM#2 : sur la neurotransmission 5-HT et DA **9/10**
  - QCM#3 : sur la transmission du système nerveux autonome (NA, Ach) **30/10**
  - QCM#4 : sur la neurotransmission GABA et Glutamatergique **13/11**
  - QCM#5 : sur la pharmacologie des transports ioniques **27/11**

# Notions à maîtriser

## Affinité d'un ligand

Déterminée par 2 types d'expérience

### - Saturation

- $K_d$  (constante d'affinité en M)
- $B_{max}$  (nombre de récepteurs spécifiques)

### - Compétition/Déplacement

- $K_i$  (constante d'affinité en M)

**Plus le  $K_d$  ou le  $K_i$  est faible, plus l'affinité est forte. L'affinité ne vous permet pas de présager de l'activité du ligand**

## Activité d'un ligand

Déterminée par une expérience dose réponse

### - Agoniste :

- Ligand qui produit un effet
- Caractérisée par sa puissance :  $CE_{50}$  (en M, ou  $pD_2$  sans unité) et son efficacité  $E_{max}$
- Différents types d'agonistes : entier, partiel, inverse

### - Antagonise

- Seul, ne produit pas d'effet
- Bloque l'effet de l'agoniste de façon compétitive ou non compétitive, de façon surmontable (réversible) ou insurmontable (irréversible)
- On peut déterminer la puissance seulement pour les antagonistes compétitifs réversibles ( $pA_2$ )

**Plus la  $pD_2$  ou la  $pA_2$  est élevée, plus l'agoniste ou l'antagoniste respectivement est puissant**

## UE18 – Pharmacologie fondamentale

# Pharmacologie du système sérotoninergique



**Dr Jean-Philippe Guilloux**

Maitre de Conférences en pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4<sup>ème</sup> étage)  
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

### Professeurs

alain.gardier@universite-paris-saclay.fr  
denis.david@universite-paris-saclay.fr  
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

### MCF

jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr  
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr  
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr  
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



# Plan du cours

## 1. Physiologie du système sérotoninergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 Rôle de la sérotonine en physiologie

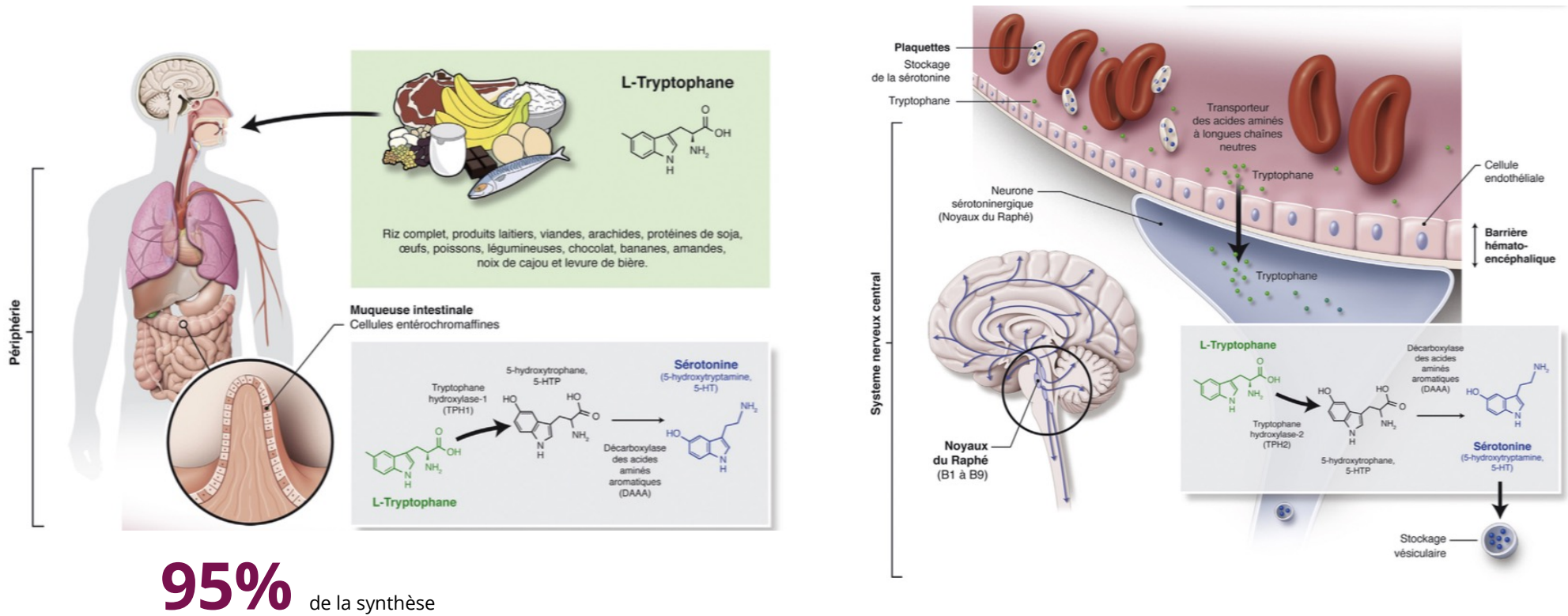
## 2. La pharmacologie du système sérotoninergique

2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

2.2 Molécules inhibant la neurotransmission sérotoninergique



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme





# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

## Cortex frontal

Humeur



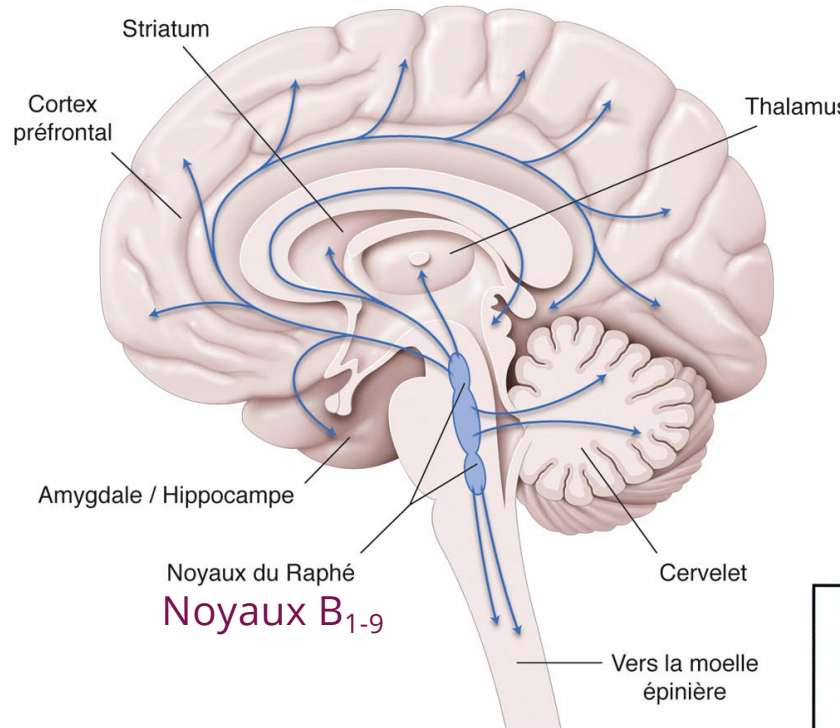
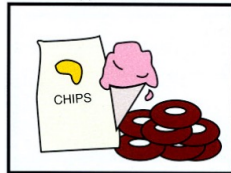
## Cortex limbique

Anxiété



## Hypothalamus

Appétit/boulimie



Voies sérotoninergiques

## Ganglions de la base

Akathisie/Agitation



TOC



## Tronc cérébral

Insomnie

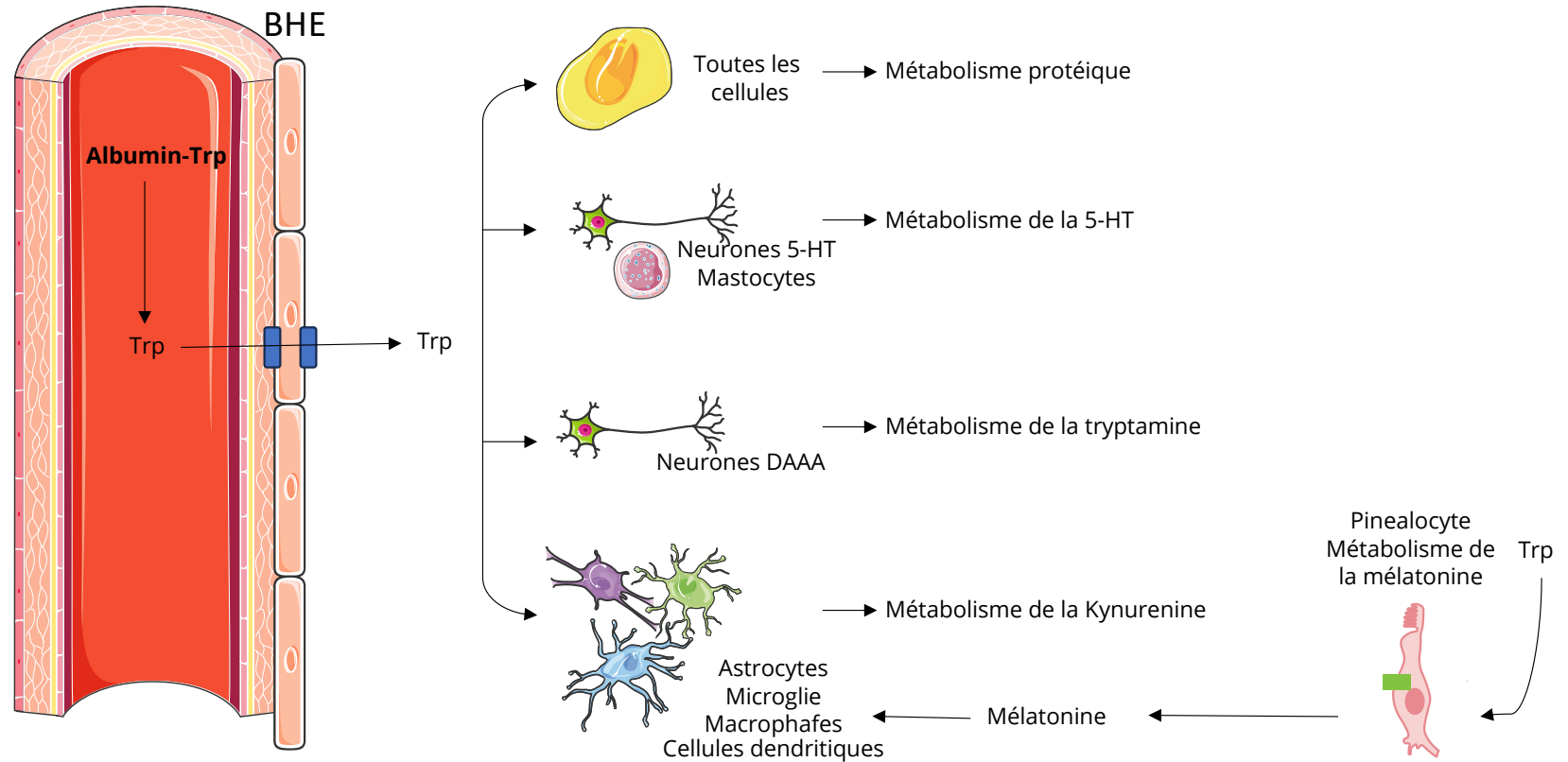


Nausée et vomissement





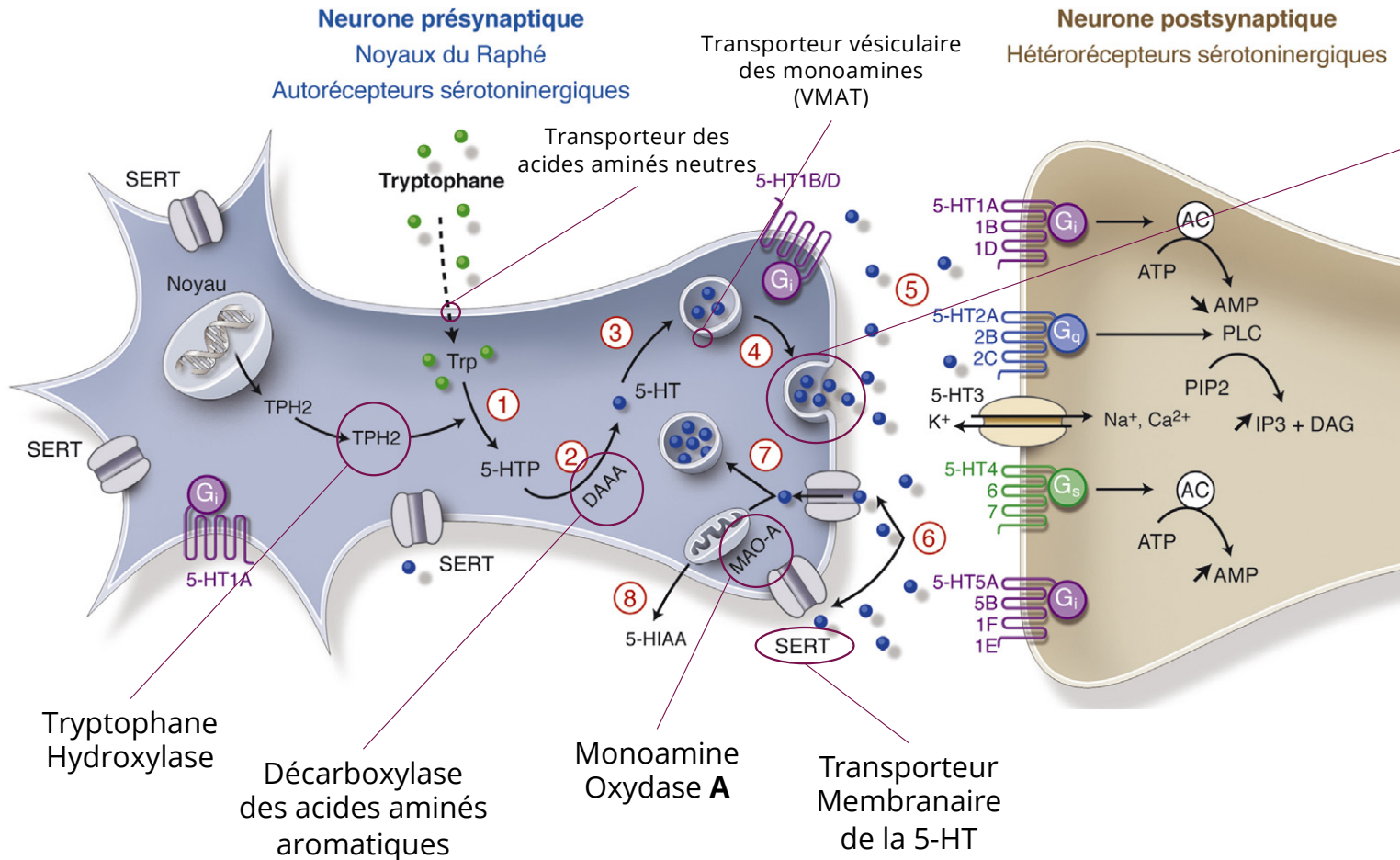
# 1.1 Biosynthèse et métabolisme



Ruddick et al., 2006  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942634/>



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme



**Libération :**

- lors de l'arrivée d'un Potentiel d'action PréSynaptique Excitateur membranaire (PPSE)
- locale par les terminaisons neuronales
- quantique: procédé Ca<sup>2+</sup>-dépendant par exocytose

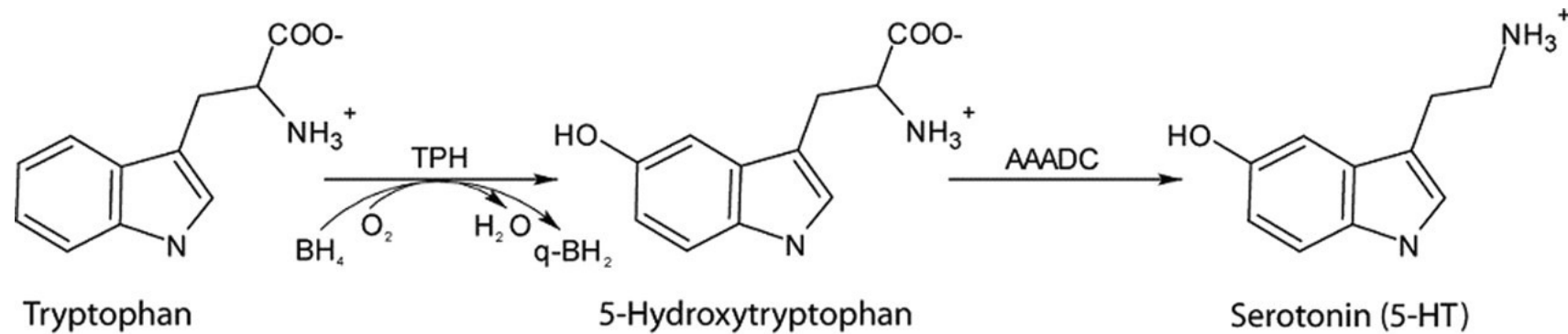
**Synthèse:** TPH DAAA  
**Transport :** VMAT, SERT  
**Dégradation:** MAO-A

David D.J. et Gardier A.M. (2016) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>





# 1.1 Biosynthèse et métabolisme



Tryptophane Hydroxylase, enzyme limitante, NON saturée :  
2 isoformes:

- **TPH1** : Cellules entérochromaffines
- **TPH2** : Neurones sérotoninergiques et mésentériques

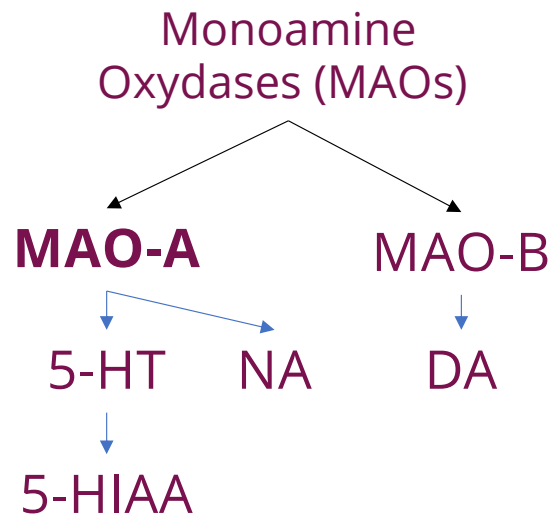
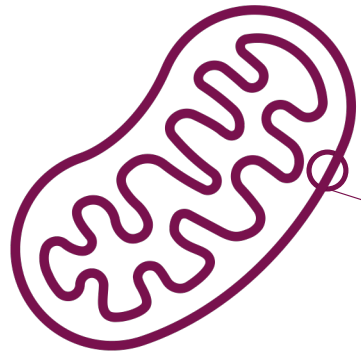
BH<sub>4</sub> : Tetrahydrobiopterin  
Q-BH<sub>2</sub> : Dihydrobiopterin

David D.J. et Gardier A.M. (2016)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>



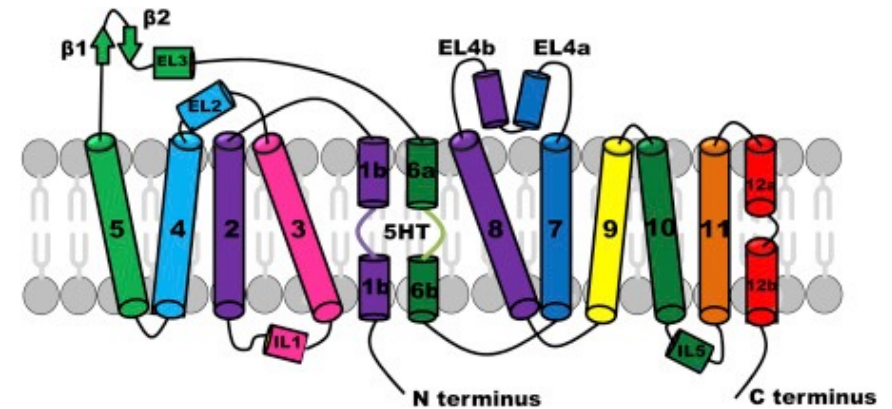
# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

## CATABOLISME



## RECAPTURE

Transporteur de la 5-HT  
(SERT, 5-HTT, SLC6A4)



David D.J. et Gardier A.M. (2016)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

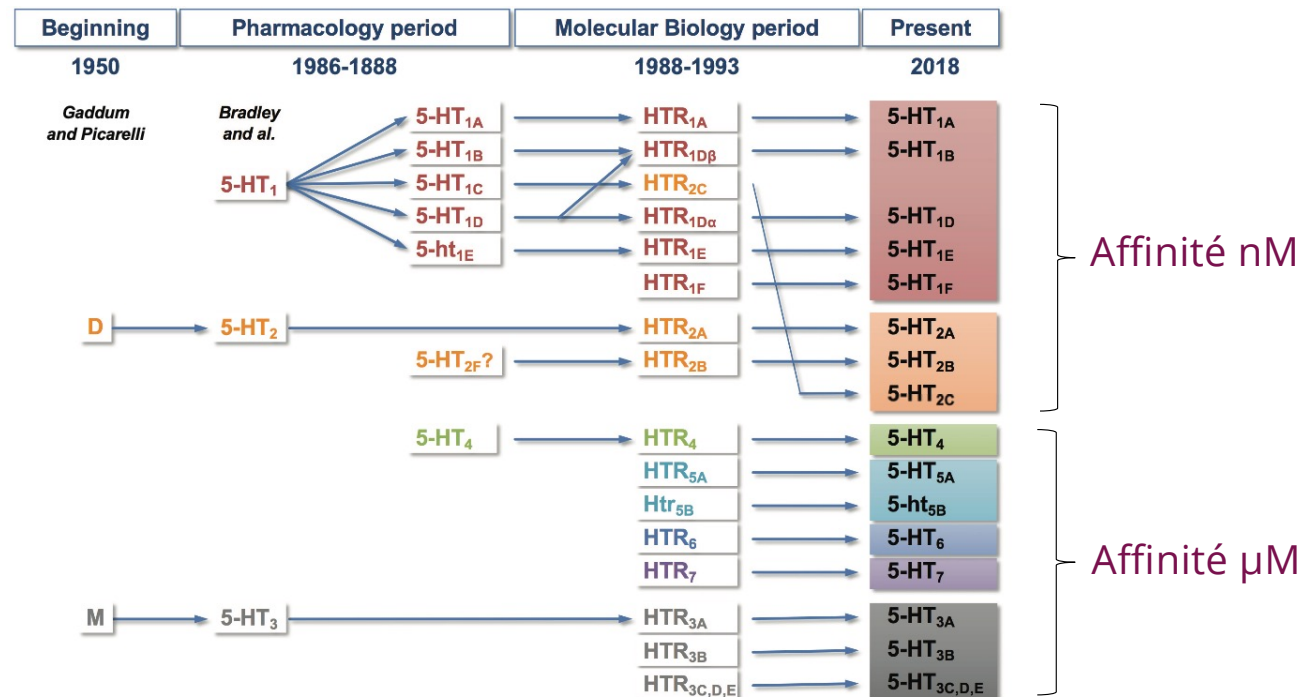
- En résumé, les caractéristiques de la neurotransmission de 5-HT sont:
  1. Les transporteurs des AA neutres
  2. Synthèse par La TPH et la DAAA
  3. Catabolisme par la MAO-A
  4. Rétrocontrôle exercé par les autorécepteurs somato-dendritiques (Rc 5-HT<sub>1A</sub>) ou terminaux (Rc 5-HT<sub>1B</sub>)
  5. Recapture par le SERT (ou 5-HTT)



# 1.2 Récepterologie

- 7 familles de récepteurs 5-HT<sub>1-7</sub> contenant au final 14 types et sous-types de récepteurs

- Classés en fonction de leur affinité pour la [<sup>3</sup>H]-5-HT, [<sup>3</sup>H]-LSD and [<sup>3</sup>H]-spiperone : familles des récepteurs 5-HT<sub>1-3</sub>
- Puis classification après clonage des séquences

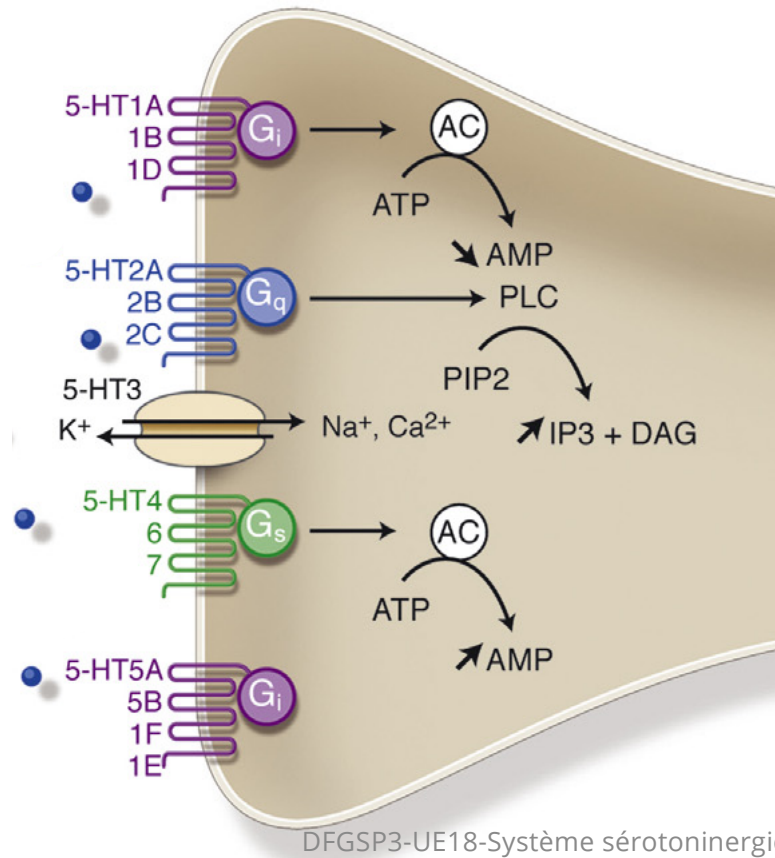




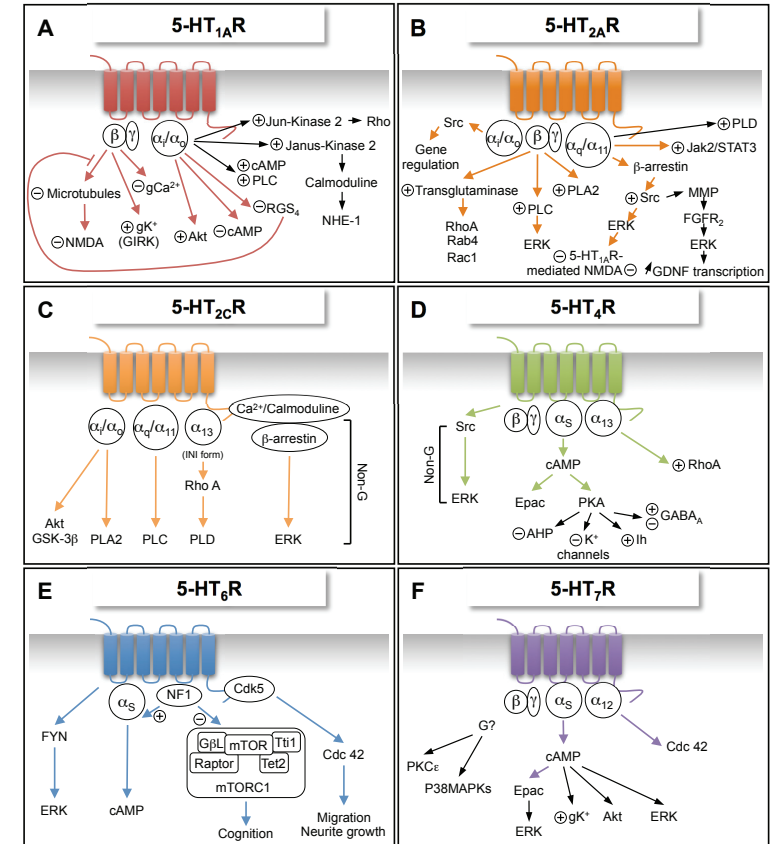
# 1.2 Récepterologie

## • Voies de signalisation

Autorécepteurs & Hétérorécepteurs

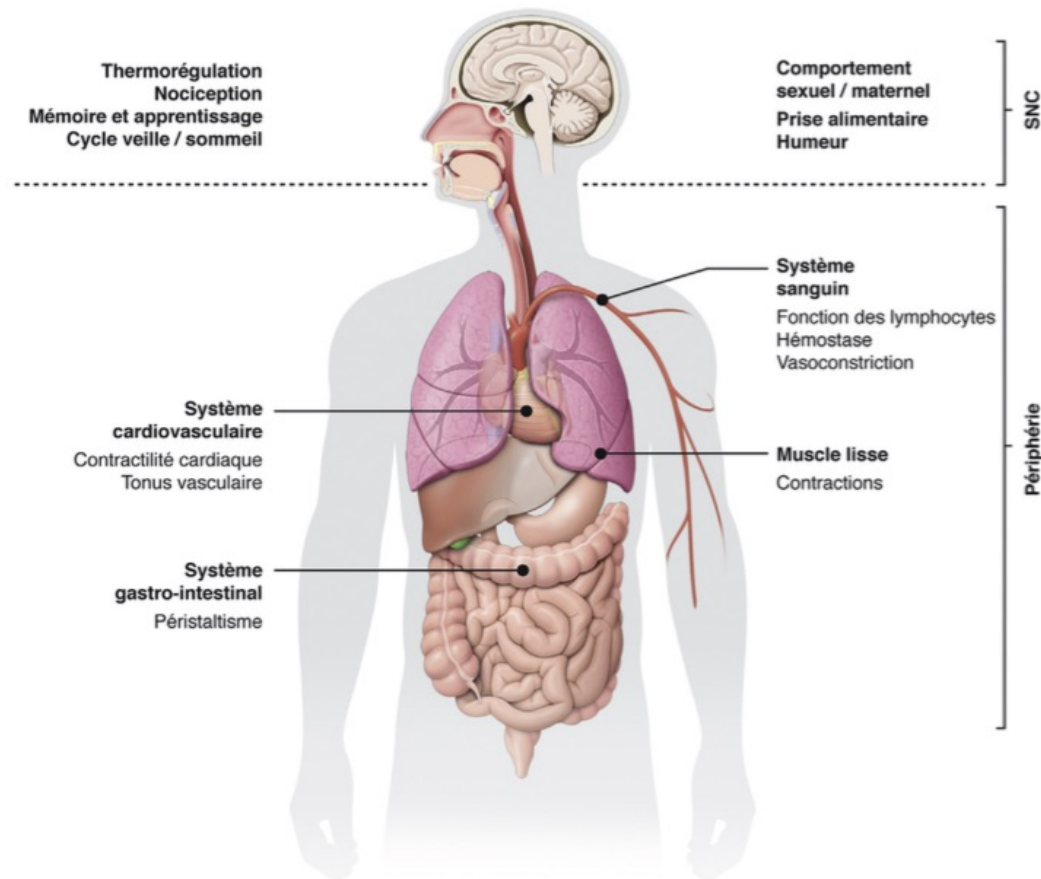


Hétérorécepteurs



Marin P. et al. (2020)  
<https://hal.science/hal-02491823>

# 1.3 Rôle de la sérotonine en physiologie



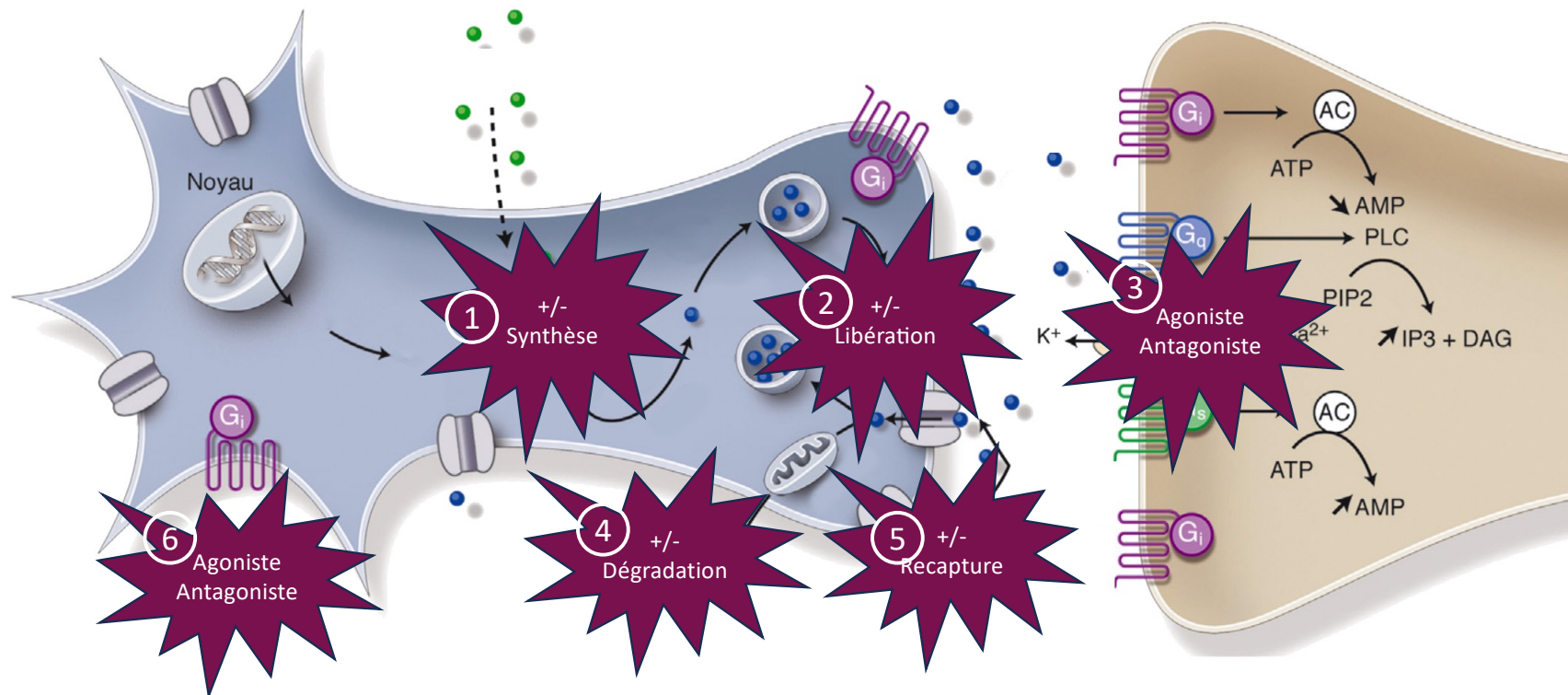


# 2. La pharmacologie du système 5-HT

## Comment moduler la neurotransmission?

Neurone présynaptique

Neurone postsynaptique





## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ① Par stimulation de la synthèse

- Apporter du précurseur
  - L-Trp
  - 5-hydroxy-tryptophane = 5-HTP = oxitriptan (LEVOTONINE®)
  - Courte demi-vie
  - A été prescrit pour des activités antidépressives (légères)
  - **Indication:** une maladie rare, le syndrome des myoclonies post-anoxiques (contractions musculaires involontaires)
  - Effets Indésirables : effets périphériques: troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée)

**Résultats**  
En apprendre plus sur ces résultats.

Produit	Description	Notes
GRIFFONIA	150 mg/jour - Diminue Stres & Anxiété - Trouble de l'Attention du Sommeil - Extrait de...	4,1 ★ (74% 4 étoiles et plus) Plus de 300 achetés au cours du mois dernier. 19,90€ (0,22 €/unité) Economisez plus avec Prévoyez et Economisez. Economisez 5 % sur 4 articles éligibles. prime Livré en un jour
GRIFFONIA	Titré à 30% en 5-HTP   Réduction du Stres et de l'Anxiété   Contrôle des Pulsions Sucrées  ...	Capsule 4,2 ★ (79% 4 étoiles et plus) Plus de 100 achetés au cours du mois dernier. 19,90€ (0,22 €/unité) Economisez plus avec Prévoyez et Economisez. Economisez 5 % sur 4 articles éligibles. prime Livré en un jour
GRIFFONIA PLUS	5-HTP GRIFFONIA Vegavero®   Avec Ashwagandha KSM-66® BIO et Rhodiola Rosea   Précurseur...	Tous Les Âges 4,5 ★ (90% 4 étoiles et plus) Plus de 50 achetés au cours du mois dernier. 23,90€ (0,27 €/unité) Economisez plus avec Prévoyez et Economisez. prime Retrait GRATUIT sam. 26 août
FORMULE ZEN	GABA, Griffonia (5-HTP), Millepertuis, Mélisse, Rhodiola, Vitamine B6   Anti Stress Naturel   J...	Adulte 4,0 ★ (71% 4 étoiles et plus) Plus de 50 achetés au cours du mois dernier. 28,00€ (0,47 €/unité) Economisez prime Livré en un jour Retrait GRATUIT demain 25 août

17,65 €  
17,65 € prime  
Aller au panier

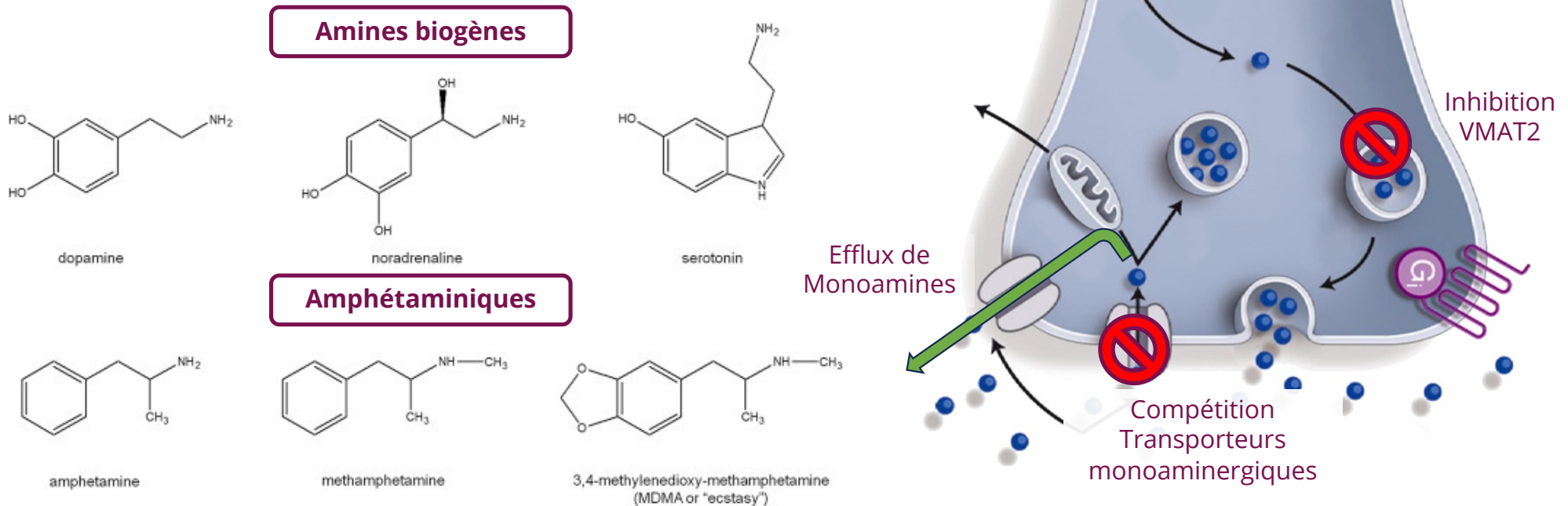




## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ② Par stimulation de la libération

- Les amphétaminiques



« Agonistes » indirects ou sérotoninomimétiques indirects : attention à la dénomination indirecte ⚠⚠

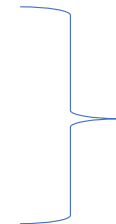


## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ② Par stimulation de la libération

- Les amphétaminiques
  - Activité anorexigène

DCI	Spécialité
Fenfluramine	PONDERAL®, FINTEPLA®
Dexfenfluramine	ISOMERIDE® (=isomère S)
Benfluorex	MEDIATOR®



Métabolisés en Norfenfluramine



HTAP+++  
&  
valvulopathies cardiaques.



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

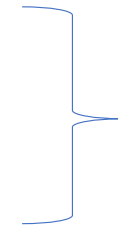
### ② Par stimulation de la libération

- Les amphétaminiques
  - Activité anorexigène

DCI	Spécialité
Fenfluramine	PONDERAL®, FINTEPLA®
Dexfenfluramine	ISOMERIDE® (=isomère S)
Benfluorex	MEDIATOR®



- Epilepsie associée au syndrome de Dravet
- Epilepsie associée au syndrome de Lennox-Gastaut



Métabolisés en Norfenfluramine



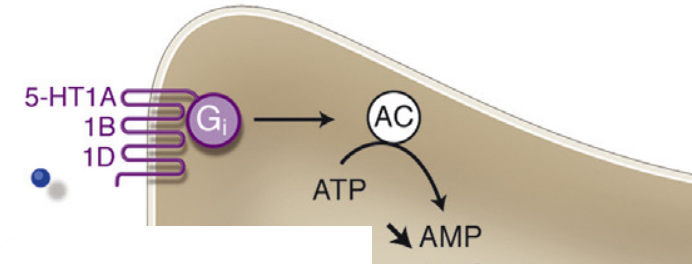
HTAP+++  
&  
valvulopathies cardiaques.



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>:  
- 8-OH-DPAT (réactif de laboratoire)



DCI	Spécialité
Buspirone	BUSPAR®

Agoniste Partiel  
Anxiolytique (**non benzodiazepinique!**)



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B,D,F</sub>: les triptans dans le traitement de la migraine

#### H<sub>0</sub>:

Le déclenchement des migraines est dû à l'activation des nocicepteurs situés autour des vaisseaux sanguins intracrâniens et méningés

#### Symptômes:

douleur, vasodilatation et inflammation neurogène liés à la libération de peptides algésiants (substance P, CGRP)

#### Traitement:

Triptan se fixe aux R-5HT<sub>1B</sub> post-synaptiques

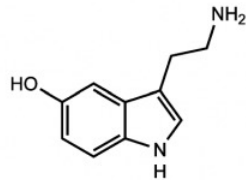
➡ VASOCONSTRICTION des artérioles intracrâniennes et méningées = afflux de sang bénéfique vers le cerveau et inhibition de l'activation du système trigémino-vasculaire



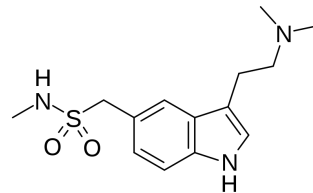
## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B,D,F</sub>: les triptans dans le traitement de la migraine



Sérotonine



Sumatriptan (1994)

*selon la forme galénique:  
délai d'action des triptans  
= 15 à 45 min.*

DCI	Spécialité
Sumatriptan (1994)	IMIGRANE®, IMIJECT®
Zolmitriptan (1997)	ZOMIG®
Naratriptan (1998)	NARAMIG®
Almotriptan (2000)	ALMOGRAN®
Frovatriptan (2000)	TIGREAT®
Elétriptan (2001)	RELPAX®
Rizatriptan (2008)	MAXALT®

Activité **anti-migraineuse** & affinité vis-à-vis de ces différents agonistes du R5-HT<sub>1B/1D</sub> ≈ identiques

≈ **même efficacité thérapeutique** pour ces formes orales

≈ **mêmes effets indésirables !**



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B,D,F</sub>: les triptans dans le traitement de la migraine

Triptans	Temps pour atteindre la concentration maximale (t <sub>max</sub> )	Demi-vie	Élimination
Almotriptan	1 h – 3 h	3 h – 4 h	<u>MAO-A*</u> , CYP3A4, CYP2D6
Élétriptan	1 h – 1,25 h	5 h	CYP3A4
Frovatriptan	2 h – 4 h	25 h	Sous forme pratiquement inchangée, CYP1A2
Naratriptan	2 h – 3 h	5 h – 6 h	Sous forme pratiquement inchangée, CYP450 (différents cytochromes)
Rizatriptan		2 h – 3 h	<u>MAO-A*</u>
Comprimé	1 h – 1,5 h		
Comprimé à dissolution rapide	1,6 h – 2,5 h		
Sumatriptan		2 h	<u>MAO-A*</u>
Injection sous-cutanée	12 min – 15 min		
Comprimé	2,5 h		
Vaporisation nasale	1 h – 2,5 h		
Zolmitriptan		3 h	CYP1A2, <u>MAO-A*</u>
Comprimé	2 h – 2,5 h		
Comprimé à dissolution rapide	3 h		
Vaporisation nasale	4 h		

Différences PHARMACOCINÉTIQUES entre les triptans :

- ± lipophilie (↗ absorption digestive),
- ± biodisponibilité par voie orale, quand ↗ t<sub>1/2</sub> d'élimination plasmatique.



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B,D,F</sub>: les triptans dans le traitement de la migraine



Traitement difficile car grande variabilité de réponse individuelle aux traitements

1. AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens) : naproxène, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène en 1<sup>ère</sup> intention
2. **Triptan<sub>1</sub>** en cas d'inefficacité d'un AINS après 2h, lors de 2 crises
3. **Triptan<sub>2</sub>** différent si **Triptan<sub>1</sub>** étape 2 inefficace sur 3 crises
4. Association AINS + **Triptan<sub>2</sub>** si toujours inefficace sur 3 crises



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B,D,F</sub>: les dérivés ergotés

		Agoniste											
		5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1E</sub>	5-HT <sub>1F</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	r5-HT <sub>3</sub>	gp5-HT <sub>4</sub>			
Dihydroergotamine		0.4	0.7	0.5	1100	180	9.0	1.3	>3700	60			
	Ergotamine	0.3	1.0	0.8	840	170	n.d.	n.d.	>3700	65			
							Action vasoconstrictrice						
		α1a	α1b	α2a	α2b	α2c	β1	β2	β3	D2	D3	D4	
Dihydroergotamine		6.6	8.3	1.9	3.3	1.4	3100	2700	271	1.2	6.4	8.7	
	Ergotamine	15	12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4	3.2	12	
		Agoniste									Effets indésirables (nausées, vomissements)		

## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>2A,B,C</sub>:

**diéthyllysergamide**

=  
**LSD**

Agoniste non sélectif

- Hallucinations
- Expériences positives/négatives
- Amplification des stimuli sensoriels
- Dilatation pupille
- Diminution appétit



**STUPEFIANTS\*, \*\***



**Psilocine**

Agoniste non sélectif

- Hallucinations
- Expériences positives/négatives
- Amplification des stimuli sensoriels
- Dilatation pupille
- Diminution appétit

\*L'usage de stupéfiants est un délit puni d'une peine maximale de 1 an d'emprisonnement et de 3 750 € d'amende.  
\*\* Le trafic, c'est plus!

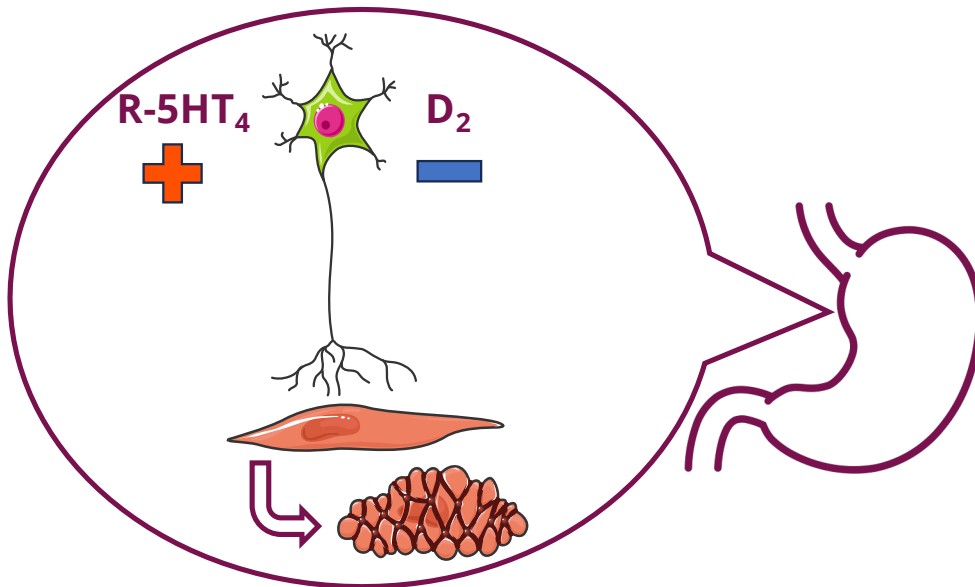


## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Par utilisation d'agonistes

- Agonistes du récepteur 5-HT<sub>4</sub>: le prucalopride

DCI	Spécialité
Prucalopride	RESOLOR®



Traitement symptomatique de la constipation chronique chez les patients adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la MAO-A



Sanatorium en 1950

DCI	Spécialité	Sélectivité
Moclobémide	MOCLAMINE®	IMAO-A
Iproniazide	MARSILID®	IMAO-A & B

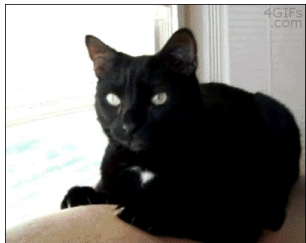
↑ Augmentation des concentrations de 5-HT et NA



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la MAO-A

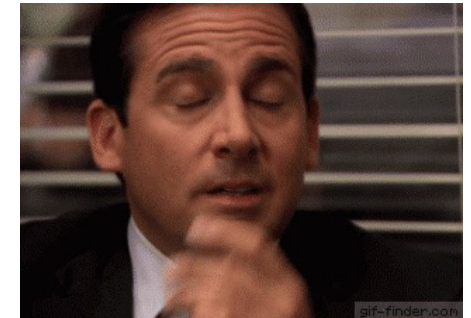
⚠️⚠️ Effet fromage 🧀🧀



Hypertension artérielle



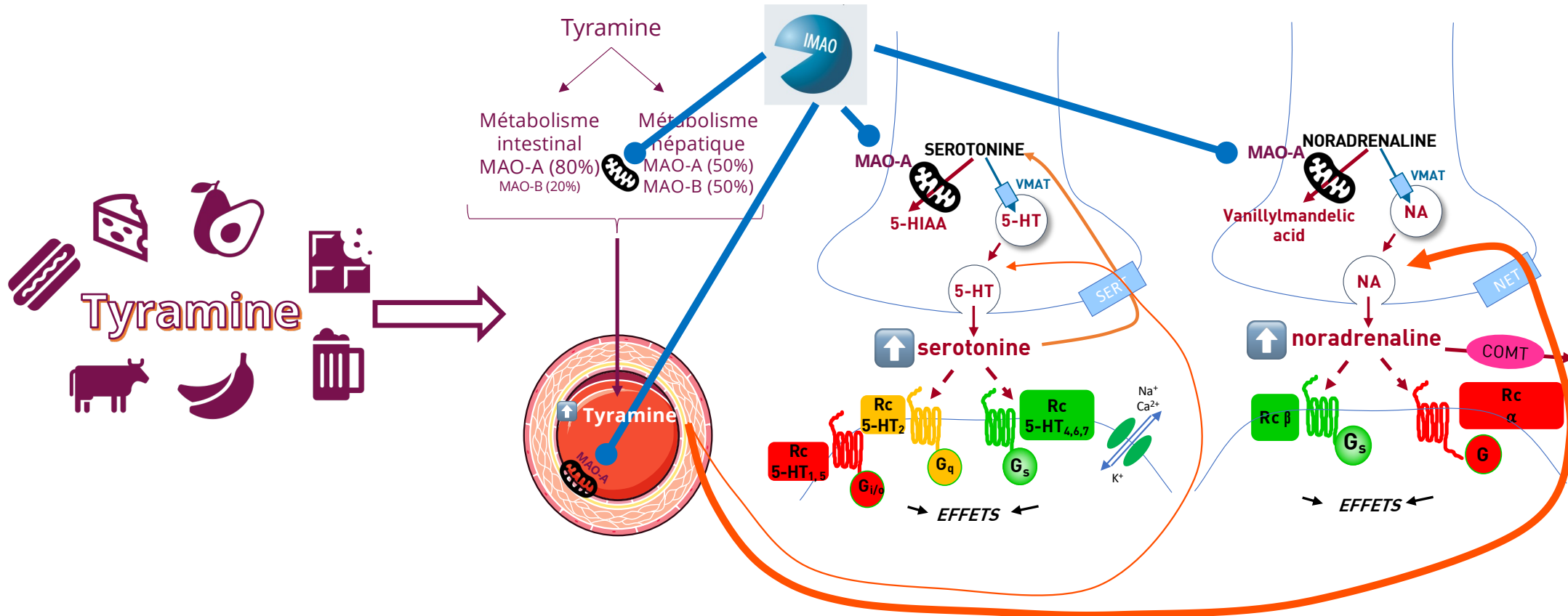
Maux de tête





## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la MAO-A



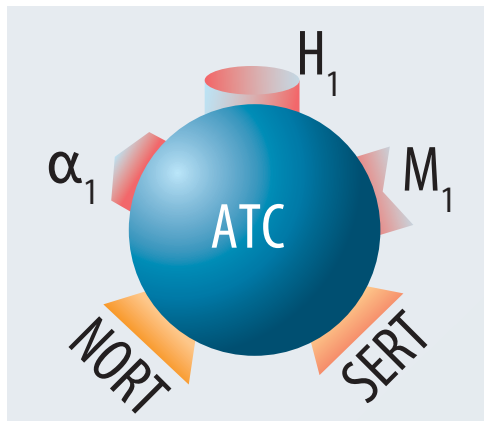


## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.1 Les Inhibiteurs **non-sélectifs**

ATC = antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques



Cible	Activité
SERT	Inhibiteur
NET (ou NORT)	Inhibiteur
$\alpha_1$	Antagoniste
M1	Antagoniste
H1	Antagoniste

DCI	Spécialité
Imipramine	TOFRANIL®
Clomipramine	ANAFRANIL®
Trimipramine	SURMONTIL®
Amitriptyline	LAROXYL® ELAVIL®
Doxépine	QUITAXON®
Maprotiline	LUDIOMIL®
Amoxapine	DEFANYL®
Dosulépine	PROTHIADEN®

Faible sélectivité = ⚠ Effets indésirables

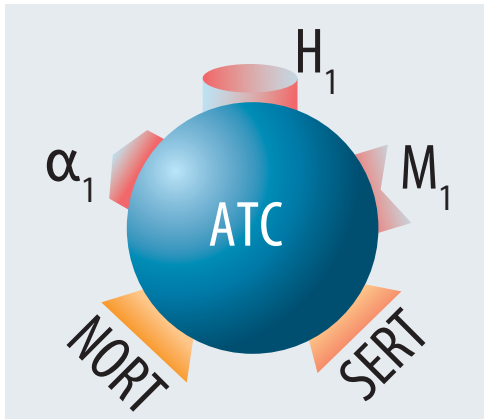


## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

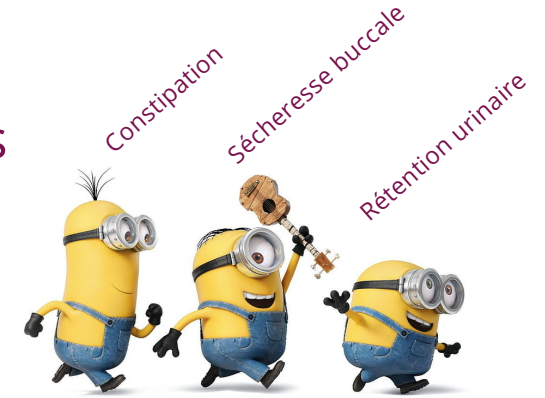
### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.1 Les Inhibiteurs **non-sélectifs**

a. ATC = antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques



Cible	Activité
SERT	Inhibiteur
NET (ou NORT)	Inhibiteur
α <sub>1</sub>	Antagoniste
M <sub>1</sub>	Antagoniste
H <sub>1</sub>	Antagoniste



Hypotension orthostatique

Effets atropiniques ou anticholinergiques (CI : Glaucome)

Sédation, Prise de poids



+ Effets cardiaques (blocage Na<sub>v</sub>)

Faible sélectivité = Effets indésirables



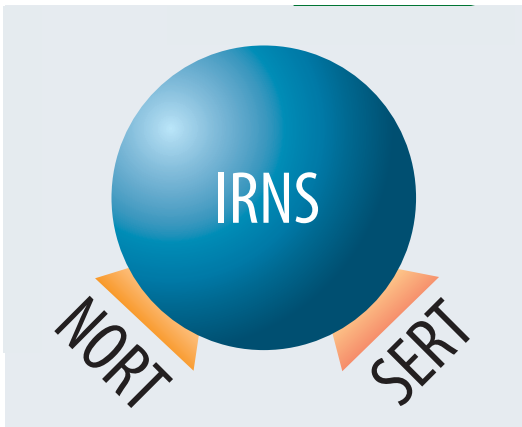


## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.1 Les Inhibiteurs **non-sélectifs**

#### b. Inhibiteurs de recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSN)



Cible	Activité
SERT	Inhibiteur
NET (ou NORT)	Inhibiteur

DCI	Spécialité
Venlafaxine	EFFEXOR®
Duloxétine	CYMBALTA®
Milnacipran	IXEL®



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.2 Les Inhibiteurs **sélectifs**

#### Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS)



Cible	Activité
SERT	Inhibiteur

DCI	Spécialité
Escitalopram	SEROPLEX®
Citalopram	SEROPRAM®
Fluoxétine	PROZAC®
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®
Paroxétine	DEROXAT®
Sertraline	ZOLOFT®



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.2 Les Inhibiteurs **sélectifs**

#### Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS)



Cible	Activité
SERT	Inhibiteur

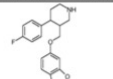
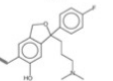
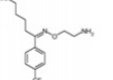
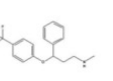
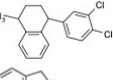
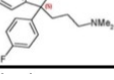
DCI	Spécialité
Escitalopram	SEROPLEX®
Citalopram	SEROPRAM®
Fluoxétine	PROZAC®
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®
Paroxétine	DEROXAT®
Sertraline	ZOLOFT®

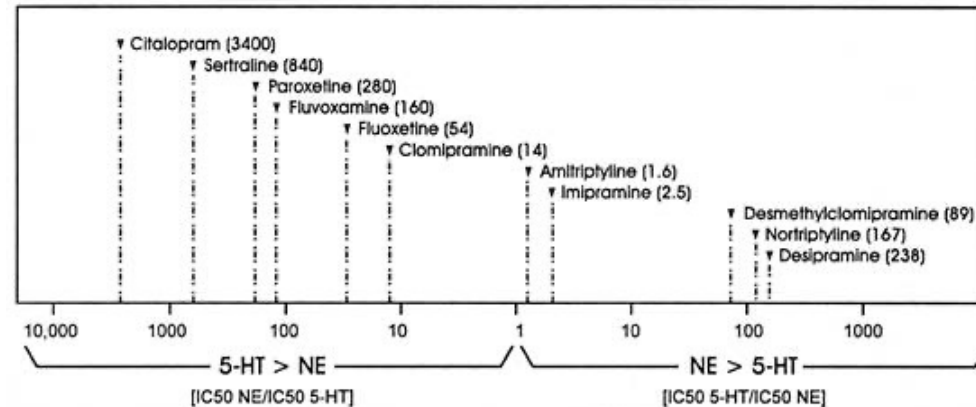
## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.2 Les Inhibiteurs **sélectifs**

#### Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS)

ISRS	Structure Chimique	Affinité pour le SERT	Affinité pour le NAT	Affinité pour le DAT
Paroxétine (Deroxat®)		0,34 ± 0,03	156 ± 29	963 ± 113
Citalopram (Seropram®)		9,6 ± 0,5	5029 ± 126	> 100 000
Fluvoxamine (Floxyfral®)		11 ± 1	1119 ± 136	32240 ± 7959
Fluoxétine (Prozac®)		5,7 ± 0,6	574 ± 29	5960 ± 989
Sertaline (Zoloft®)		2,8 ± 0,8	925 ± 98	315 ± 40
Escitalopram (Seroplex®)		2,5 ± 0,4	6514 ± 423	> 100 000



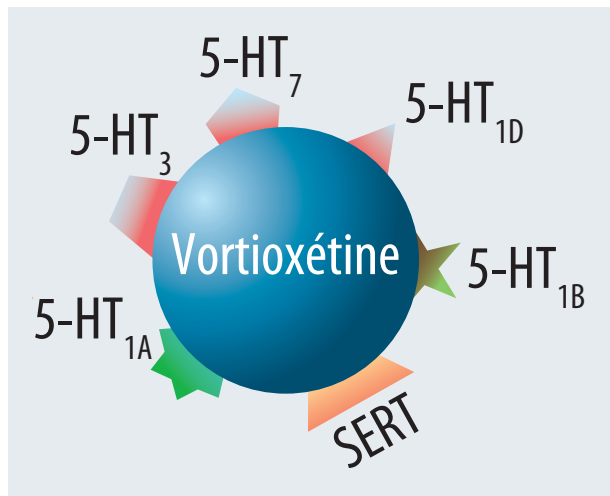
Étude *in vitro*: selectivité (faible valeur de Ki) pour le transporteur SERT comparée à d'autres transporteurs de monoamines



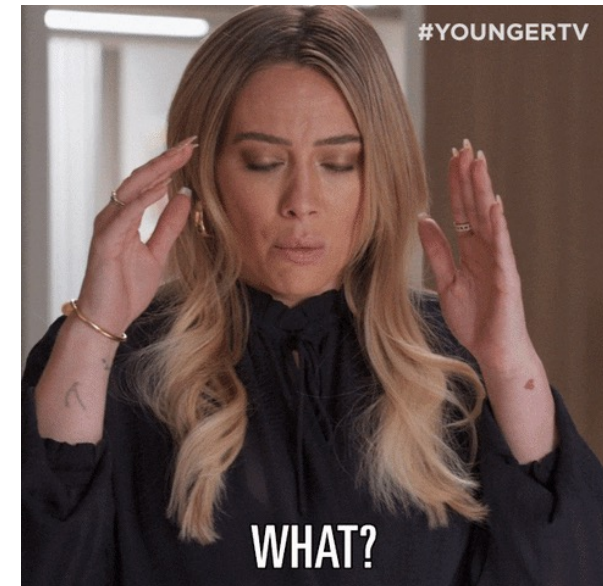
## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### 5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

#### 5.3 Les Inhibiteurs **multimodaux** : la vortioxétine (Brintellix®)



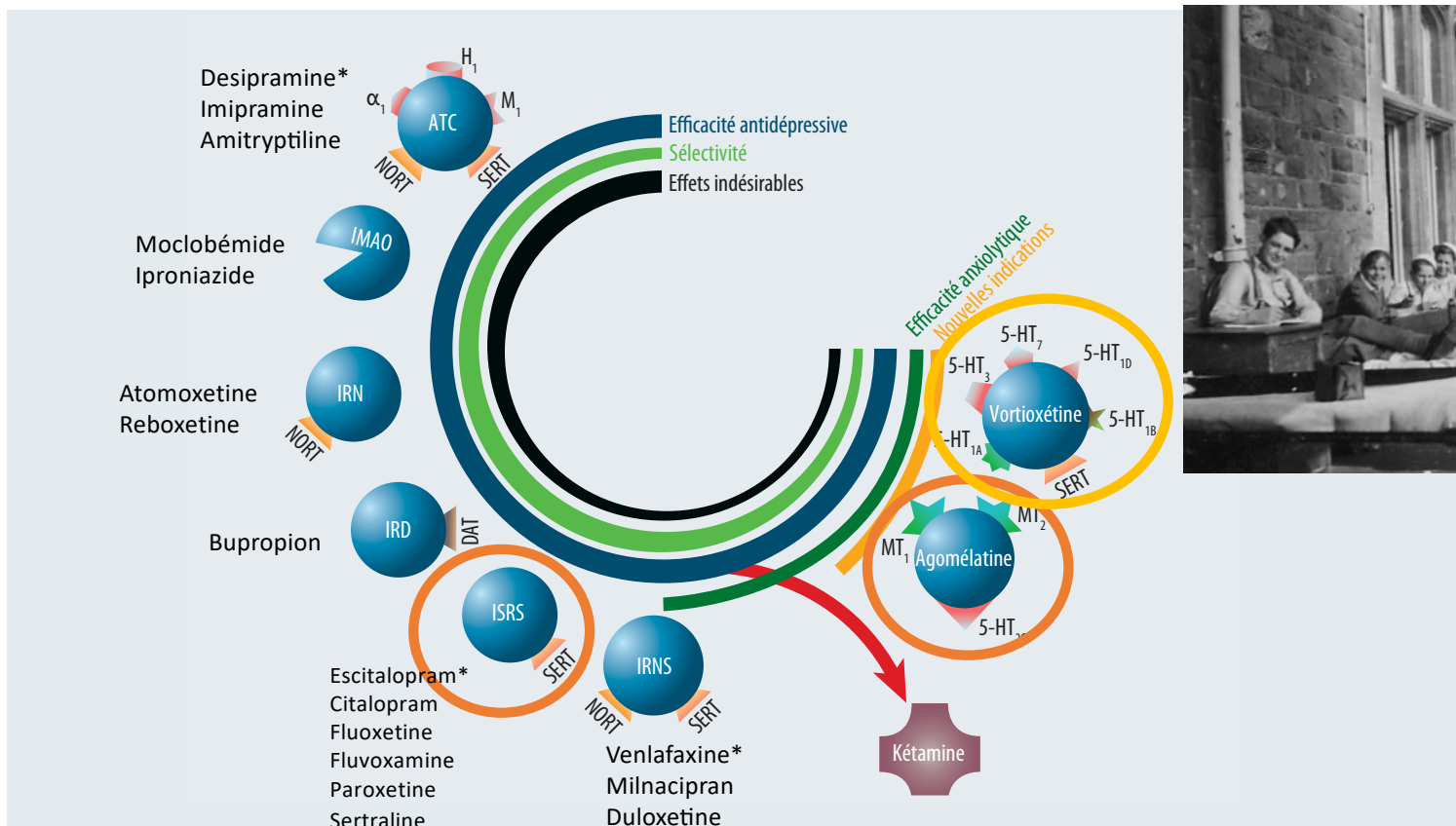
Cible	Activité
SERT	Inhibiteur
5-HT1A	Agoniste entier
5-HT1B	Agoniste partiel
5-HT1D	
5-HT3	Antagoniste
5-HT7	



Faible sélectivité = Effets Désirés!

## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### Conclusion sur les traitements antidépresseurs

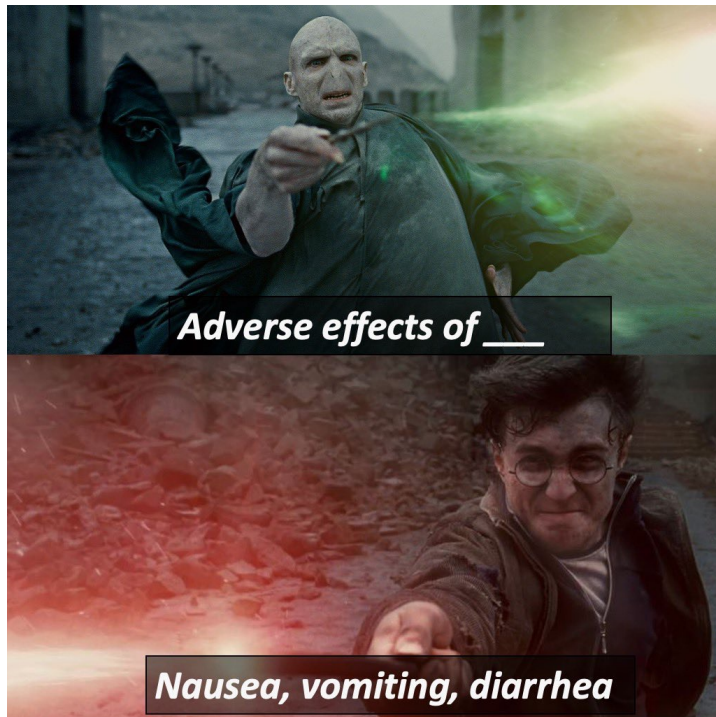


Sanatorium en 1950



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### Effets indésirables



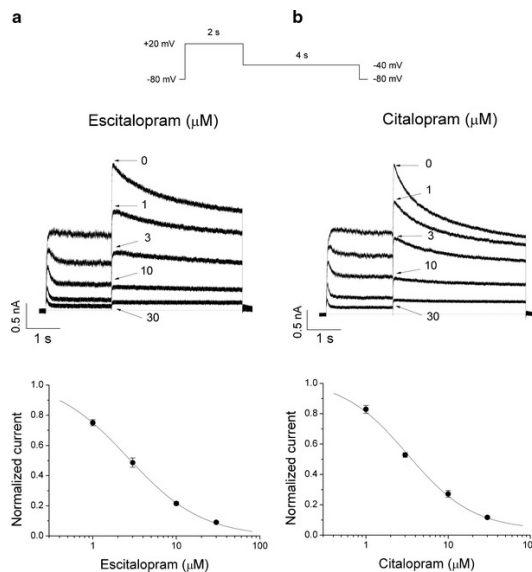
TCA	IRSN	ISRS
Anticholinergiques Atropiniques	Maux de tête Nausées Sécheresse buccale	Diarrhées Nausées
Arythmies cardiaques	Insomnie HTA	
Sédation Prise de poids		
	Troubles extrapyramidaux	Syndrome sérotoninergique



## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### Effets indésirables : le cas « particulier » de l'(es)citalopram

	Citalopram	Escitalopram
Affinité pour SERT ( $K_i$ , $10^{-9}M$ )	9.6	2.5
Affinité pour hERG ( $K_i$ , $10^{-6}M$ )	3.2	2.6



Allongement de l'intervalle QT: *dose-dépendant, à forte dose !*

➔ risque de torsades de pointe (= *trouble du rythme ventriculaire parfois mortel*)!

**! Conséquences:**

- choisir un autre IRSS chez les patients à risque (ex: paroxétine)
- ne pas associer à un autre médicament qui allonge aussi l'intervalle QT





## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### Limites des traitements antidépresseurs



Long délai d'action ⇒



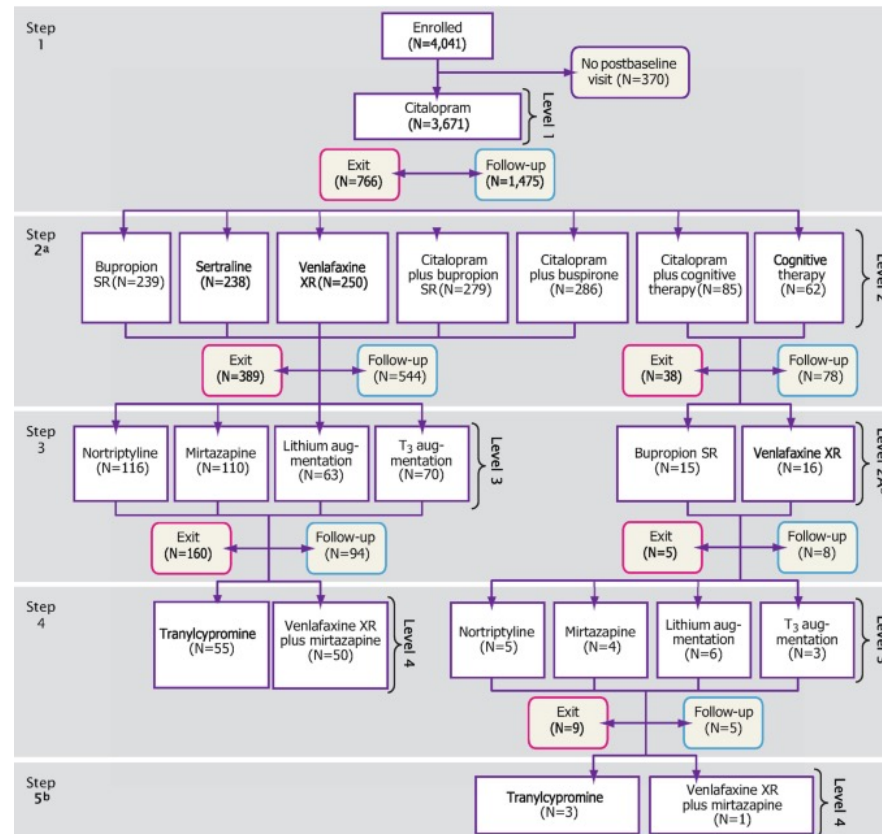
Allez en ED pour le découvrir!

40% de patients répondeurs  
25% de patients résistants



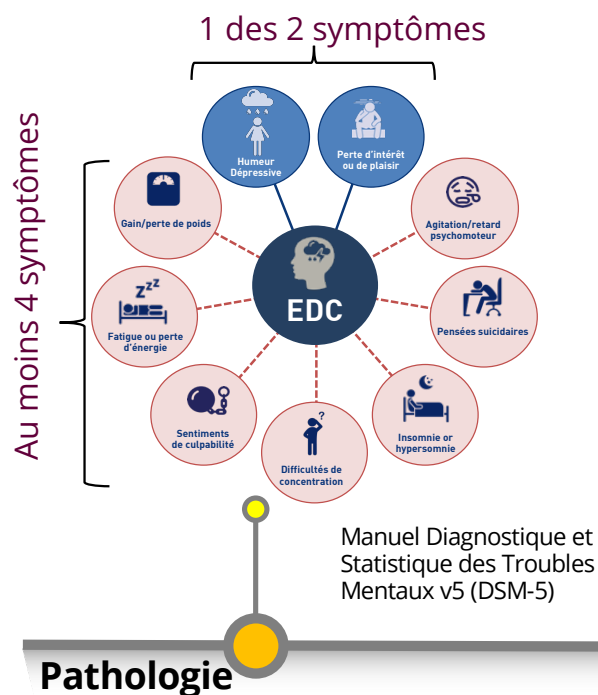
## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### Limites des traitements antidépresseurs



# Bases cliniques de la dépression

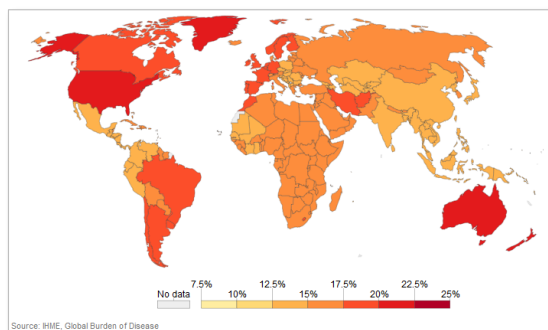
- ❖ la plus + importante prévalence parmi les troubles mentaux : 15% (Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates, WHO 2017)
- ❖ 1ère cause d'invalidité dans le monde



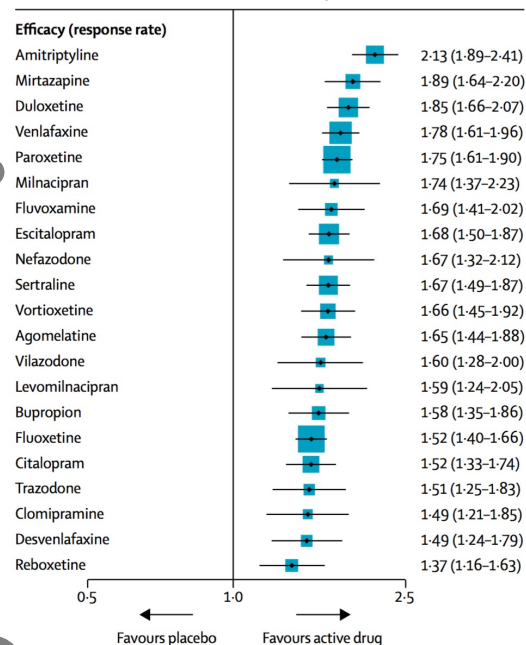
- Catégorisation DSM-5 : 227 profils symptomatiques possibles et jusqu'à 16,400 profils si on considère les sous symptômes (Fried et al., 2015)
- Prévalence F/H 2:1 (Kessler et al., 2003)
- Mortalité due au suicide: ~ 15% chez les patients TDC (Mann, 2003)
- Participe au développement de pathologies métaboliques et systémiques (Brown, 2004)

# Trouble dépressif caractérisé (TDC) et efficacité des antidépresseurs (AD)

- TDC : présente la plus grande prévalence parmi les troubles mentaux, est la première cause d'invalidité dans le monde
- ~350 millions de personnes atteintes dans le monde (WHO, 2016)



Cipriani et al., 2018



~50% des patients ayant un TDC ne répondent pas correctement aux AD (Rush et al., 2006; Gaynes et al., 2008)

Etude clinique STAR\*D chez plus de 4000 sujets :  
~30% sont résistants au traitement (TRD) (Rush et al., 2006; Gaynes et al., 2008)

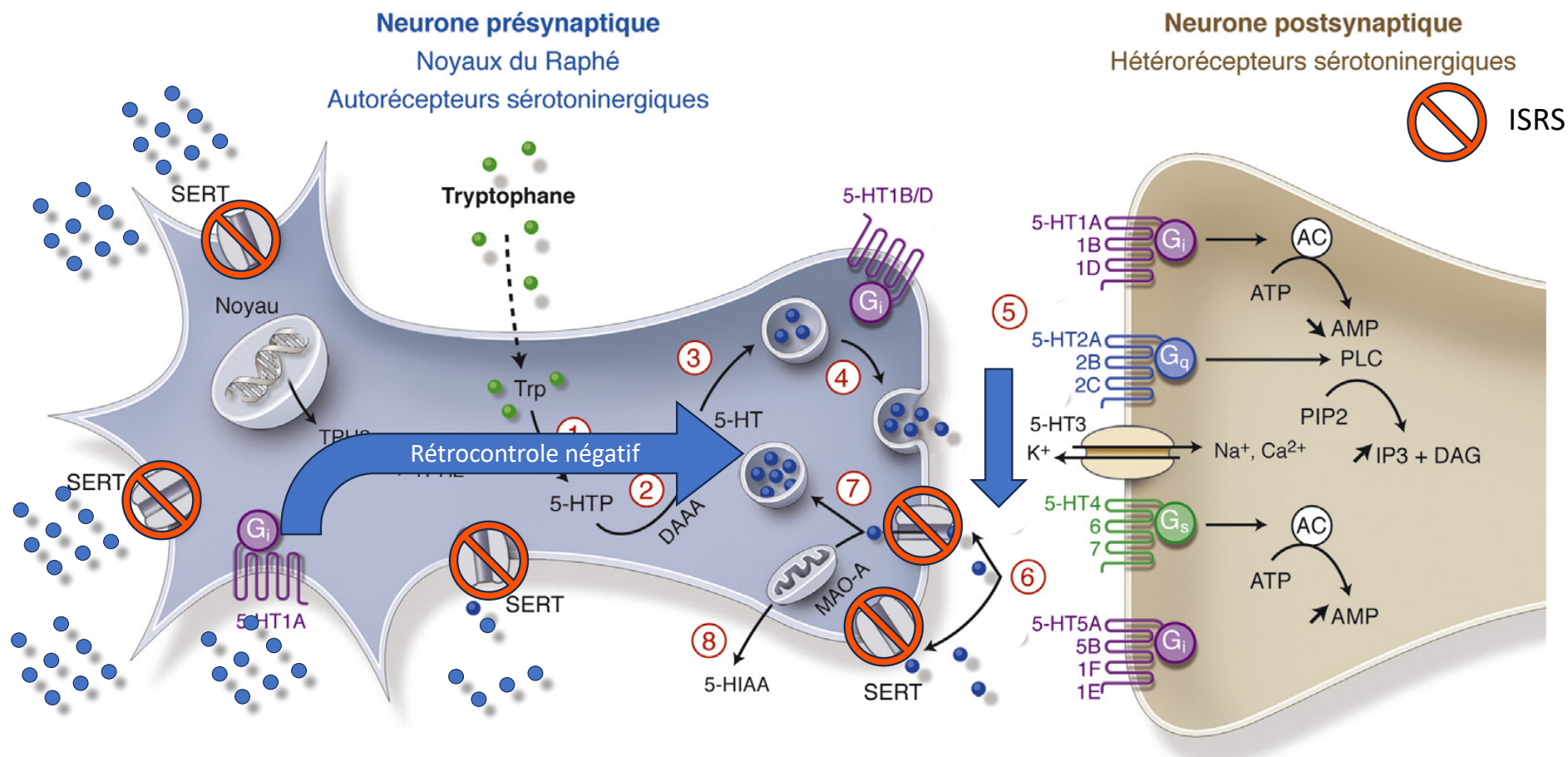
Délai d'action (4 à 6 semaines) (Corey-Lisle et al., 2004; Trivedi et al., 2006)

Epidémiologie

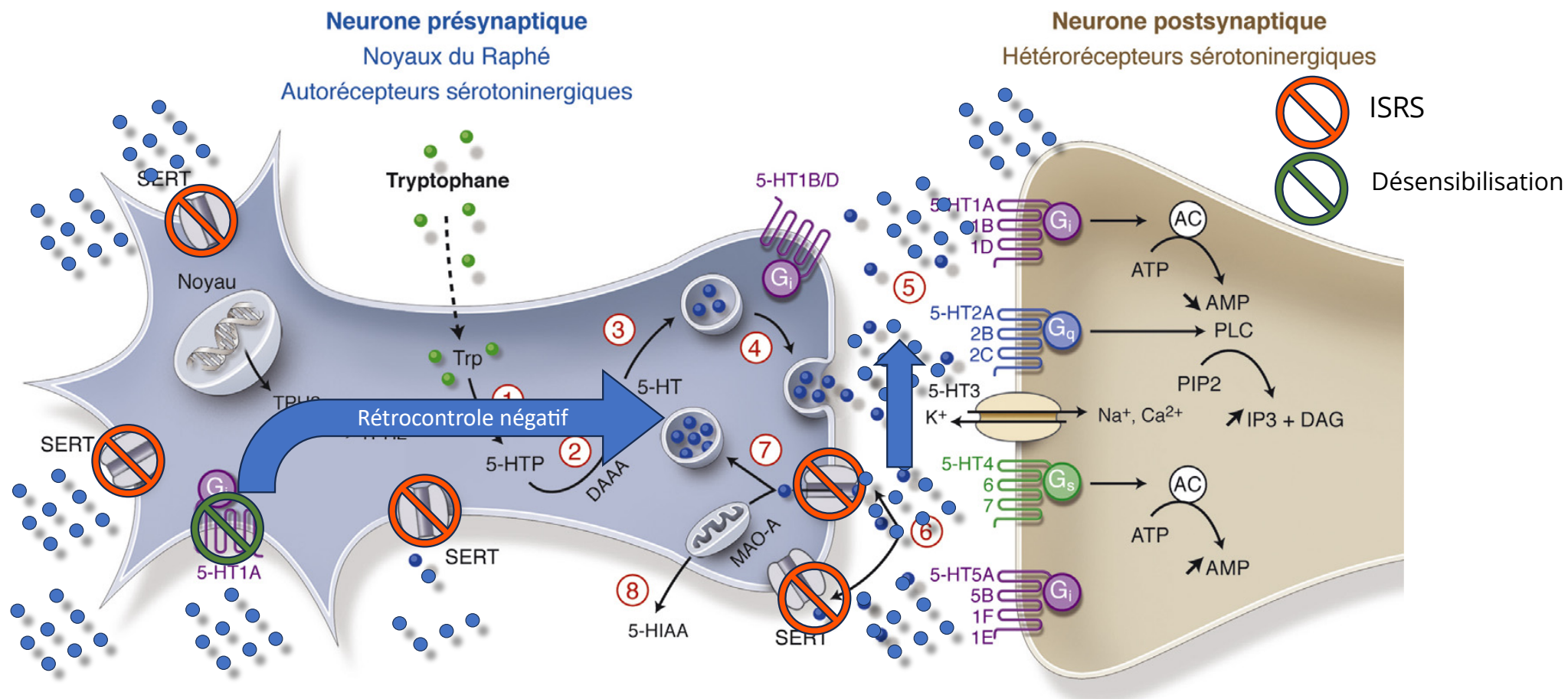
Traitement prescrit

Limite des AD classiques

# Mécanisme responsable du long délai d'action - J1



# Mécanisme responsable du long délai d'action - J28



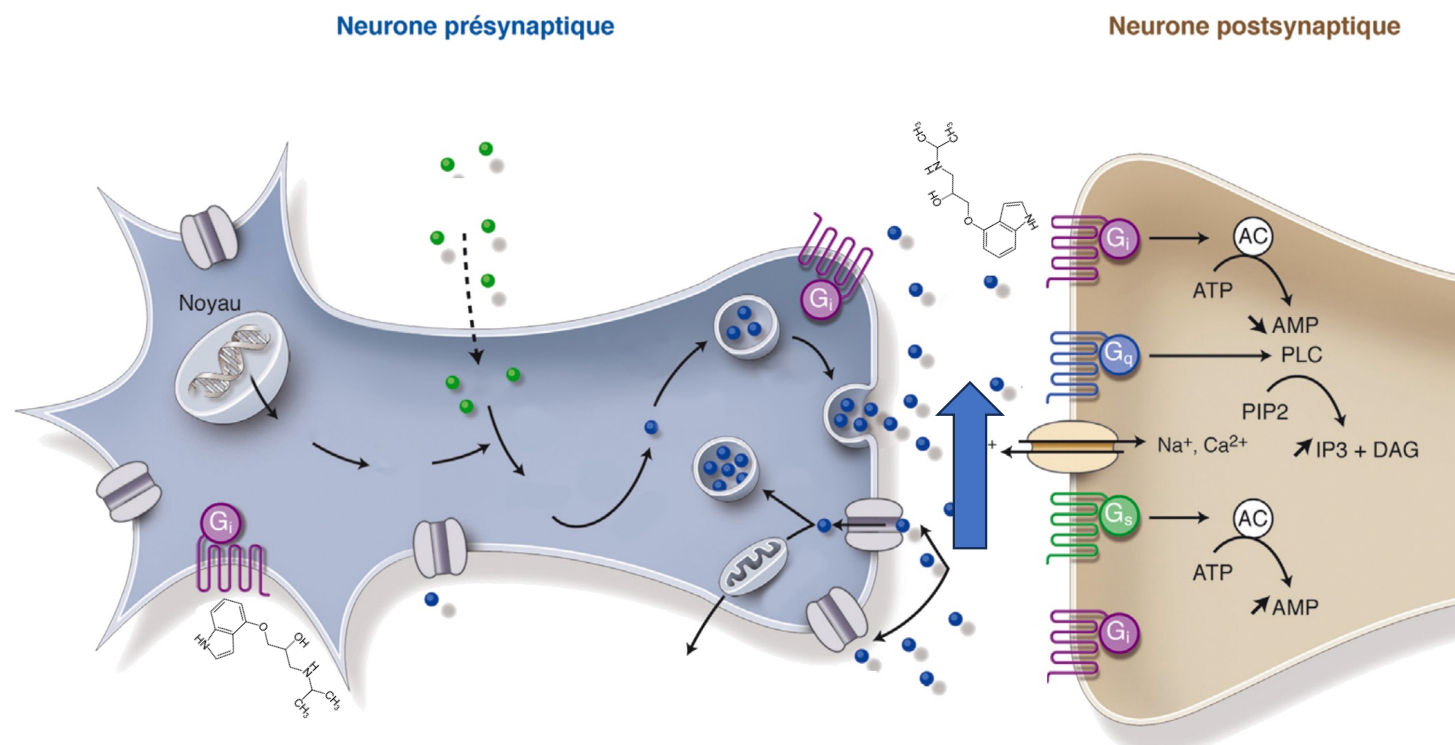
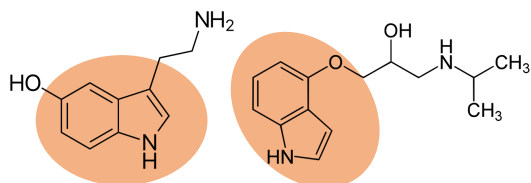
## 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission sérotoninergique

### ⑥ Avec un antagoniste des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> : le pindolol !

Pindolol : β-bloquant (NS, ASI !!)



**pindolol** : Antagoniste R5-HT<sub>1A</sub>



03/09/2024

DCI	Spécialité
Pindolol	VISKEN®

DFGSP3-UE18-Système sérotoninergique

55

## 2.2 Molécules inhibant la neurotransmission sérotoninergique

- ① Par inhibition de la synthèse
- ② Par inhibition de la libération
- ④ Par stimulation de la dégradation
- ⑤ Par stimulation de la recapture







## 2.2 Molécules inhibant la neurotransmission sérotoninergique

### ③ Avec un antagoniste des hétérorécepteurs 5-HT<sub>2</sub>: les antipsychotiques atypiques

DCI	Spécialité
Olanzapine	ZYPREXA®
Loxapine	LOXAPAC®
Clozapine	LEPONEX®
Rispéridone	RISPERDAL®

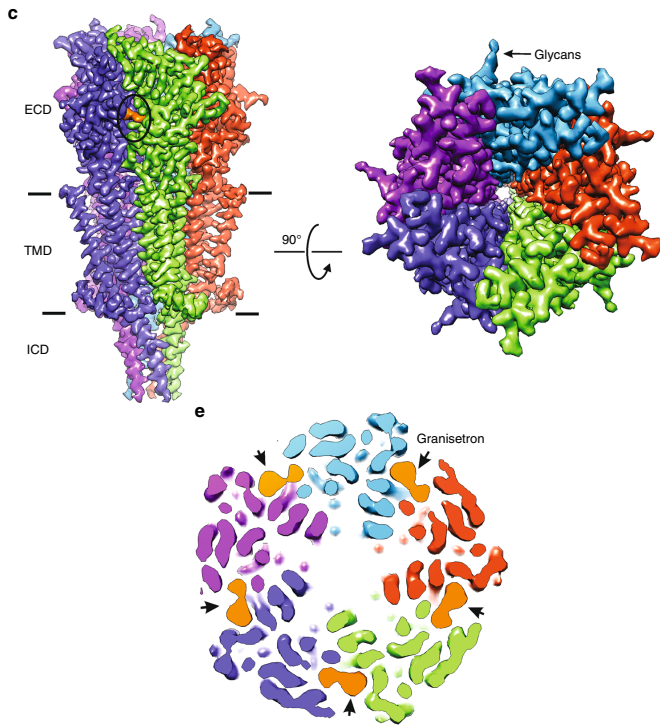


Cours Dopamine

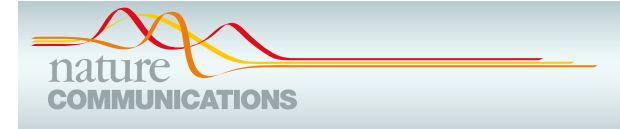


## 2.2 Molécules inhibant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Avec un antagoniste des hétérorécepteurs 5-HT<sub>3</sub>: les sétrons

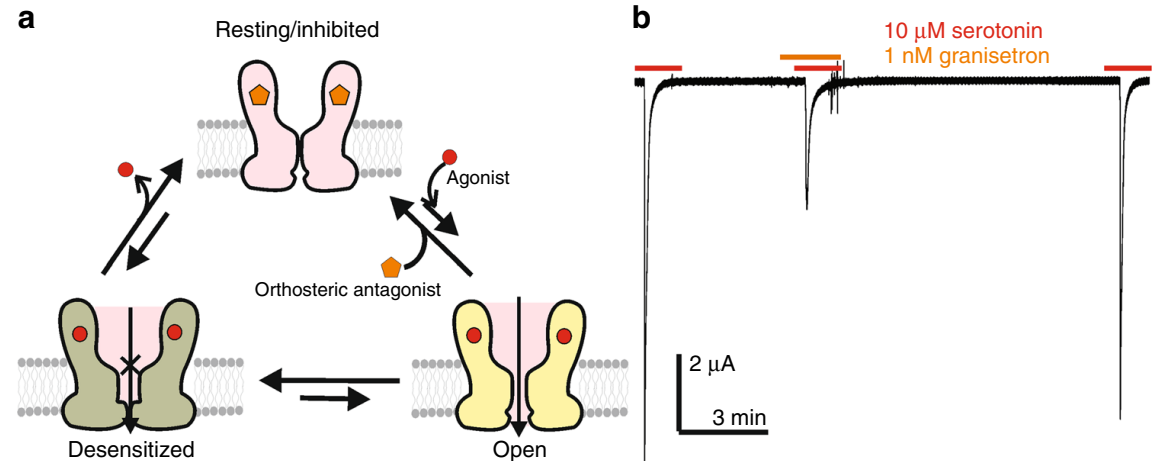


DCI	Spécialité
Ondansétron	ZOPHREN®
Granisétron	KYTRIL®
Palonosétron	ALOXI®



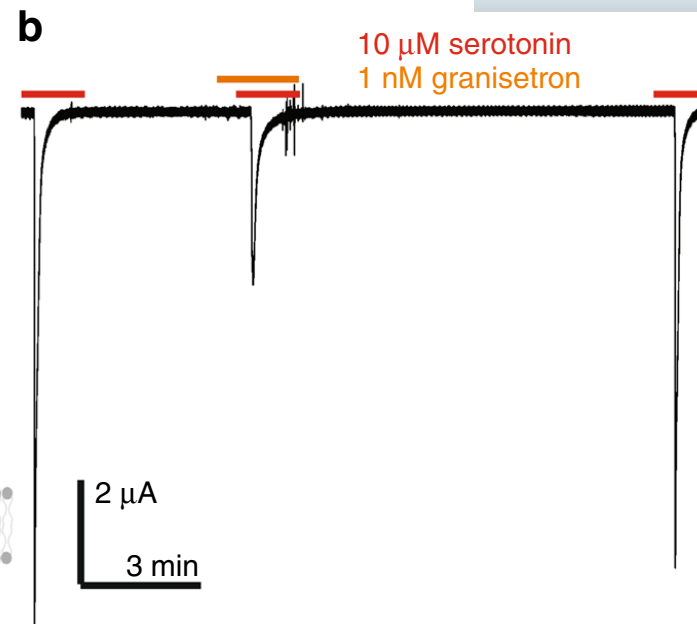
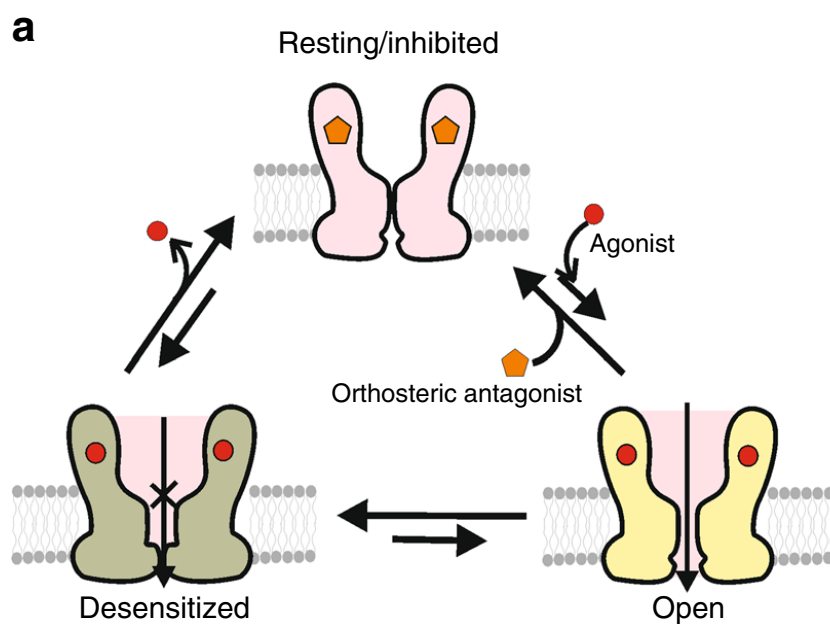
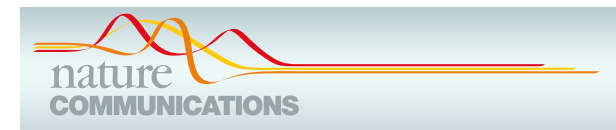
Sa et al., 2023

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324772/>



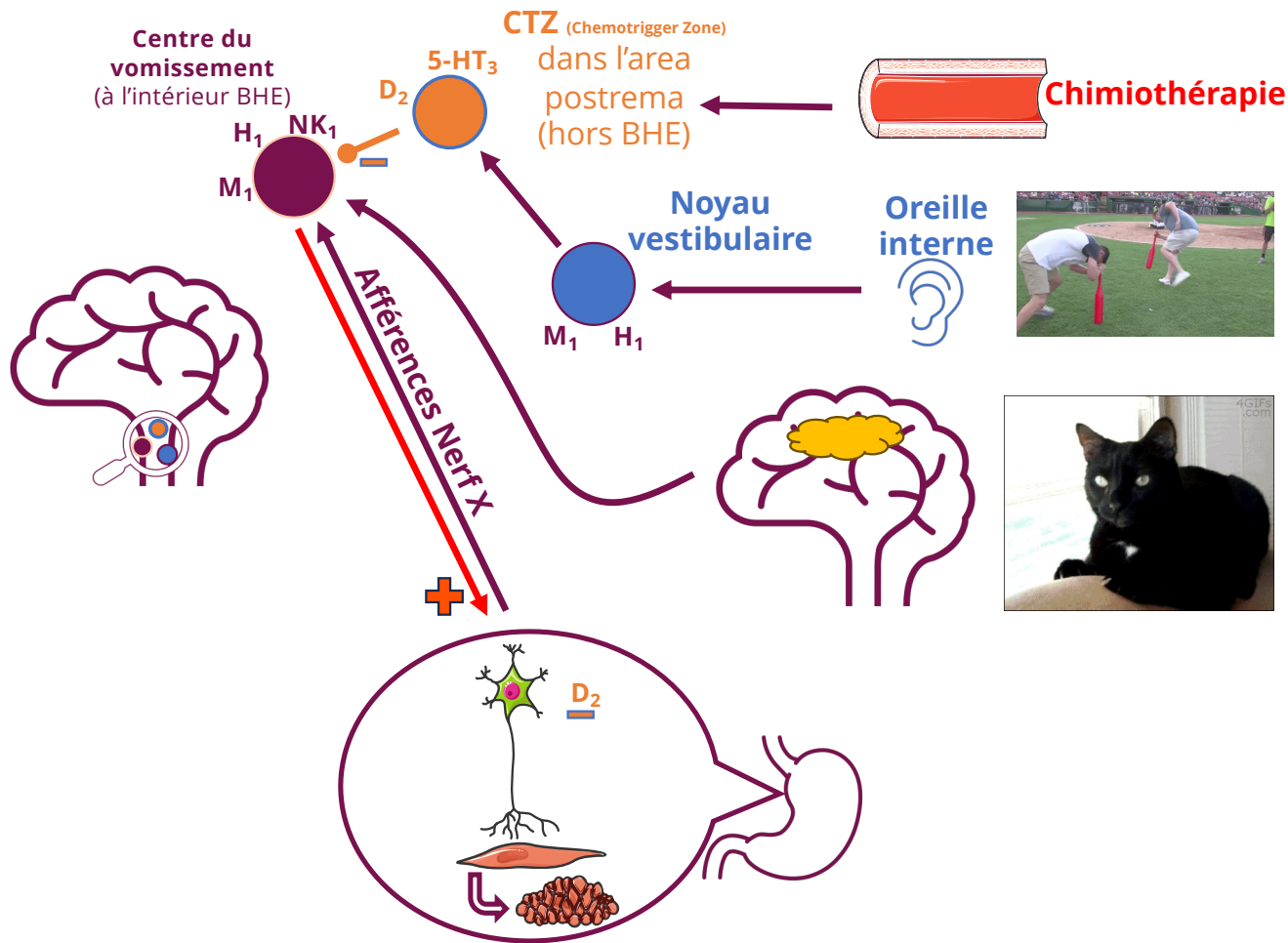
## 2.2 Molécules inhibant la neurotransmission sérotoninergique

### 3 Avec un antagoniste des hétérorécepteurs 5-HT<sub>3</sub>: les sétrons



Sa et al., 2023

# ♥ Aparté : les antiémétiques/antinauséux



Antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

DCI	Spécialité
Ondansétron	ZOPHREN®
Granisétron	KYTRIL®
Palonosétron	ALOXI®

Antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub>

Alizapride	PLITICAN®
Halopéridol	HALDOL®
Métoclopramide	PRIMPERAN®
Métopimazine	VOGALENE®

Antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub>

Aprépitant	EMEND®
Rolapitant	VARUBY®

Antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>

Diphénhydramine	NAUTAMINE®
Diménhydrinate	NAUSICALM®

Antagoniste des récepteurs M<sub>1</sub>

Scopolamine	SCOPODERM®
-------------	------------

[https://youtu.be/zD\\_CWMIrb5s?si=u-eFBBgosAplrRWg](https://youtu.be/zD_CWMIrb5s?si=u-eFBBgosAplrRWg)

# RAPPEL

## PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

PR



Pr Alain Gardier  
PharmD, PhD, HDR



Pr Denis David  
PhD, HDR



Pr Yann Pelloux  
PhD

MCF



Laurent Tritschler  
PhD



Sofia Cussotto  
PhD



Jean-Philippe  
Guilloux  
PhD, HDR

ATER



Rodolphe Lebeau  
Doctorant

MONITEUR

03/09/2024

DFGSP3-UE18-Système sérotoninergique

## PHARMACOLOGIE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE



Pr Véronique Leblais  
PharmD, PhD, HDR



Laetitia Pereira  
PhD



Boris Manoury  
PhD, HDR



Maëliiss Toth  
Doctorante



Celia Oughlis  
Doctorante

61

# One more thing



1 Go to [wooclap.com](https://wooclap.com)

2 Enter the event code in the top banner

Event code  
**HKLYMC**



1 Send **@HKLYMC** to **06 44 60 96 62**

2 You can participate