

UE18 – Pharmacologie fondamentale

ED N° 1 : LES SYSTEMES SEROTONINERGIQUE ET DOPAMINERGIQUE

Professeurs

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

MCF

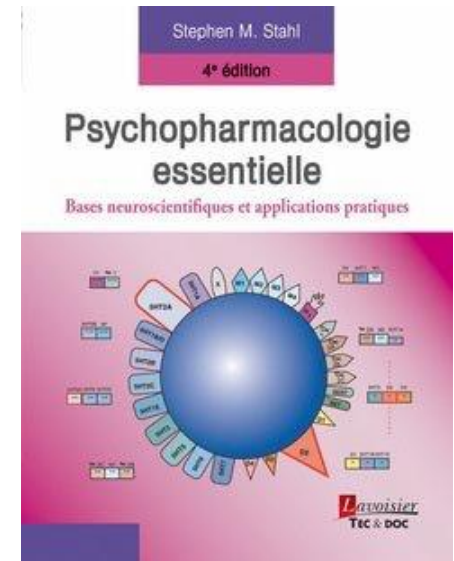
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

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



A la BU...



🔍 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

Introduction: Les monoamines : synthétisées à partir d'un acide aminé

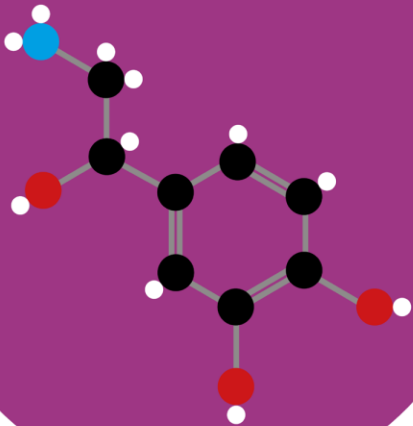
- Sérotonine (5-HT), dérivée du tryptophane
- Dopamine, noradrénaline, adrénaline, dérivées de la tyrosine
- Histamine, dérivé de l'histidine

Introduction: Les monoamines : synthétisées à partir d'un acide aminé

TYROSINE



TRYPTOPHANE



Noradrénaline



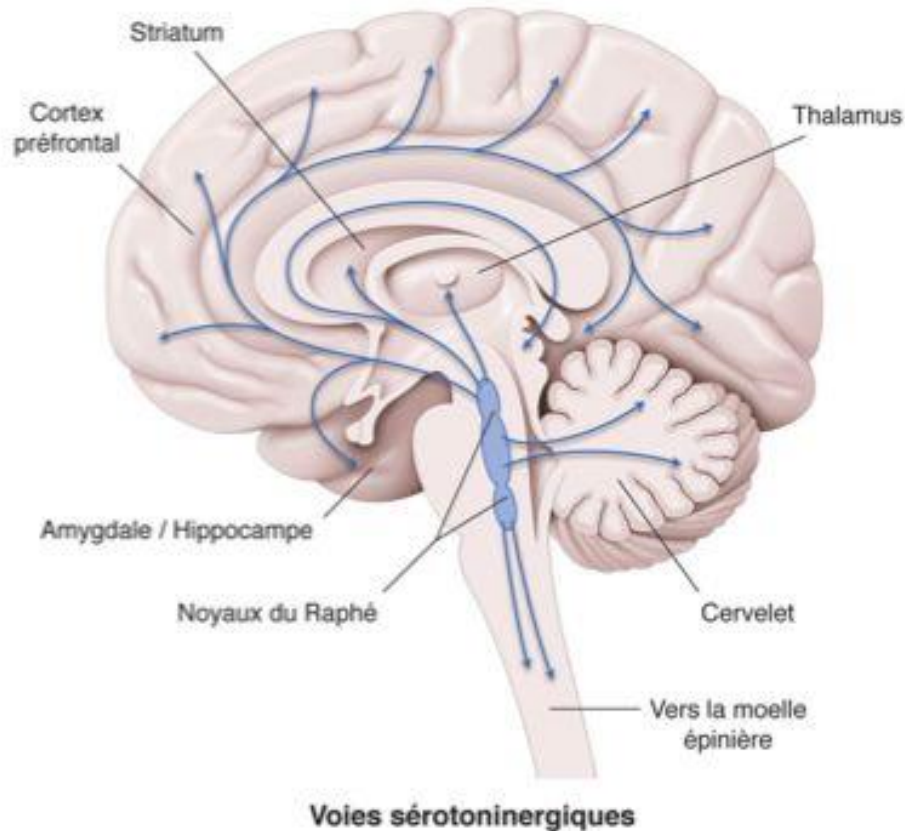
Dopamine



Sérotonine

1. Voies et synthèse

1a. Voies sérotoninergiques centrales



1a. Voies sérotoninergiques centrales

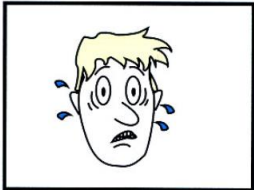
Cortex frontal

Humeur



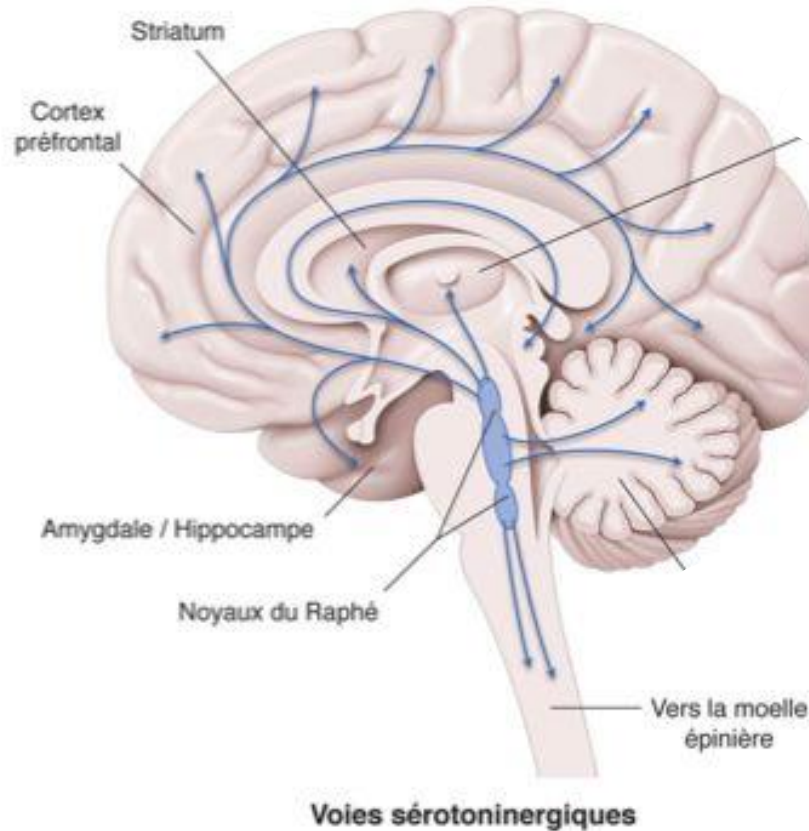
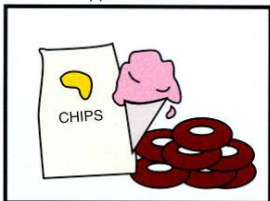
Cortex limbique

Anxiété



Hypothalamus

Appétit/boulimie



Ganglions de la base

Akathisie/Agitation

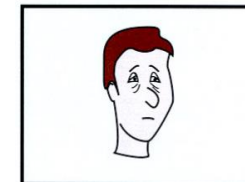


TOC



Tronc cérébral

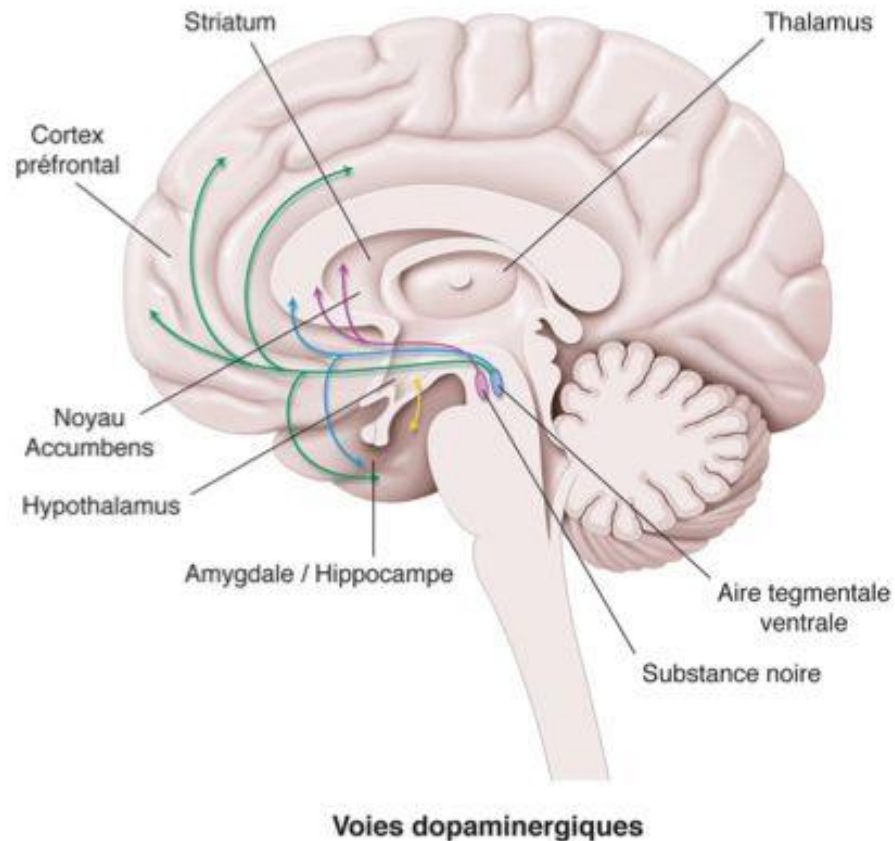
Insomnie



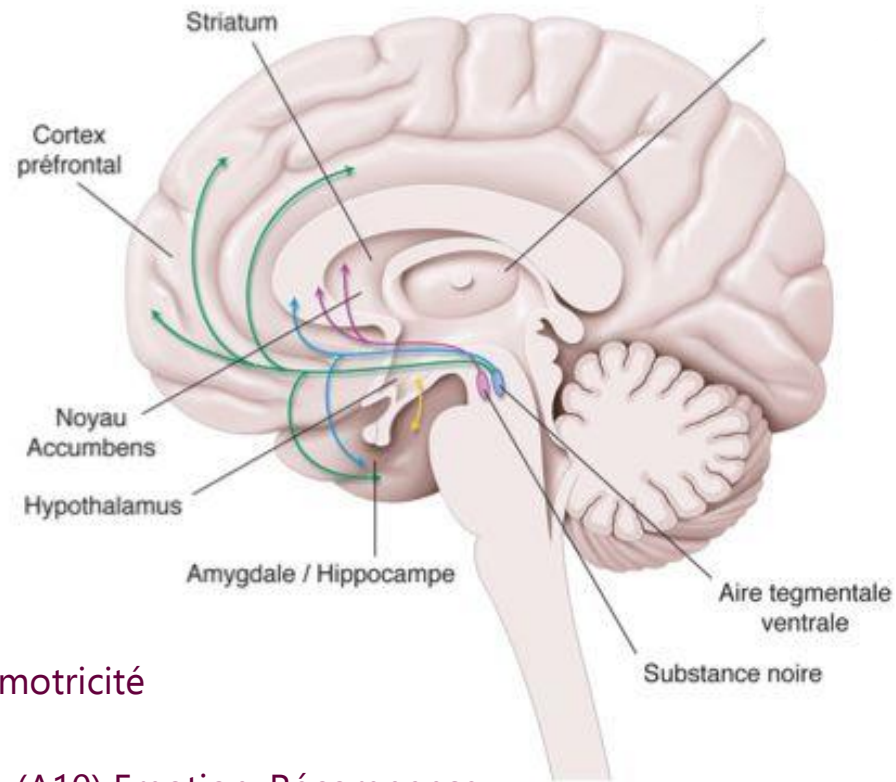
Nausée et vomissement



1b. Voies dopaminergiques centrales



1b. Voies dopaminergiques centrales



Voies



nigrostriée (A9) : motricité



mésolimbique



mésocorticale

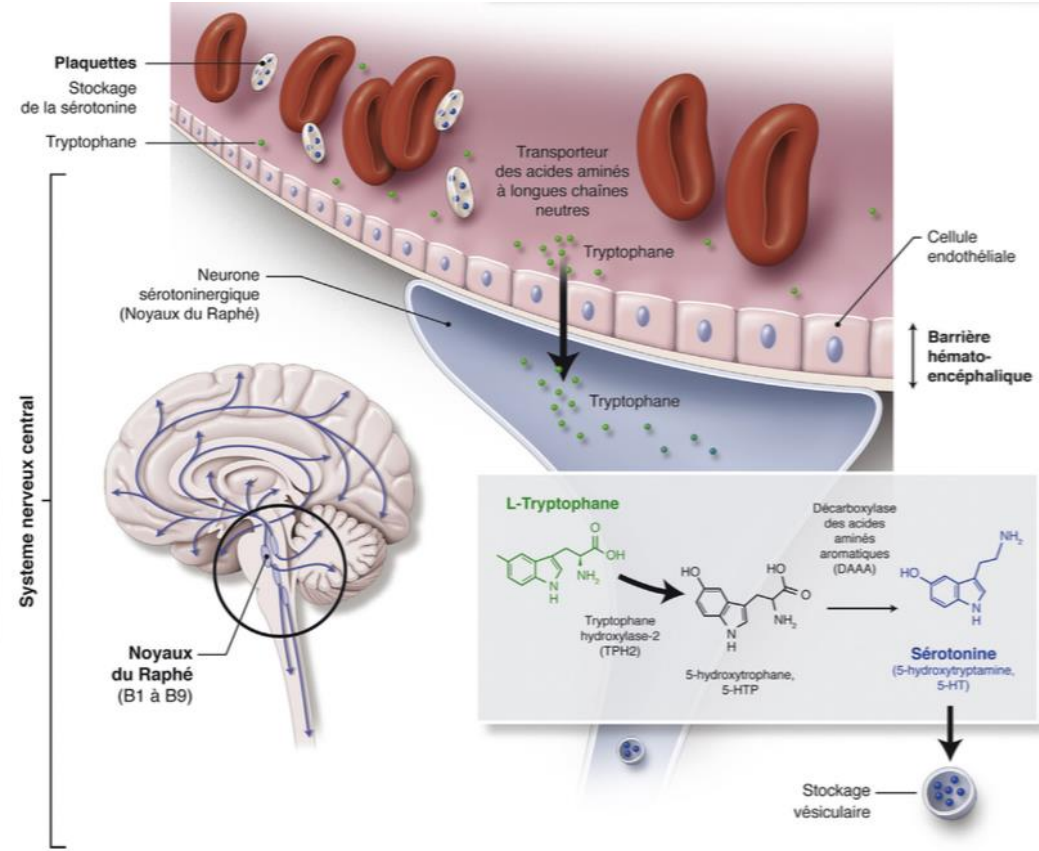
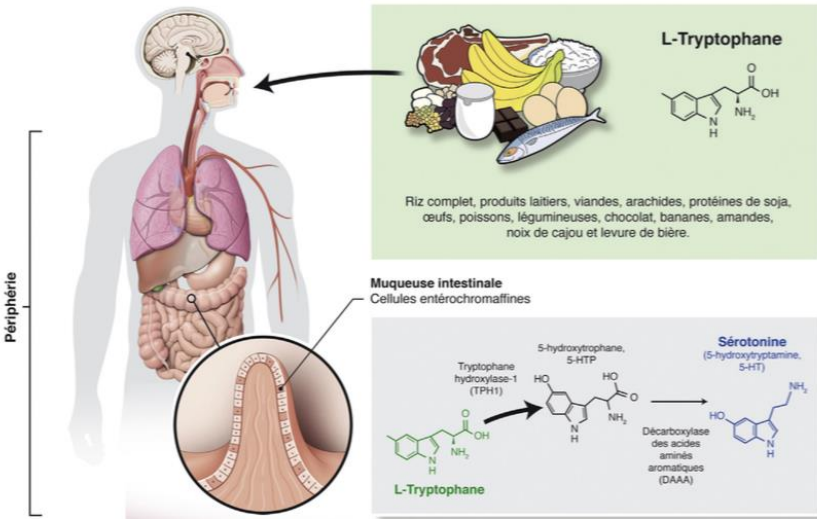
(A10) Emotion, Récompense



tubéroinfundibulaire (A12) : prolactine

Voies dopaminergiques

1c. Synthèse de sérotonine



synapse dopaminergique

synapse sérotoninergique

Neurone DAergique

Tyrosine

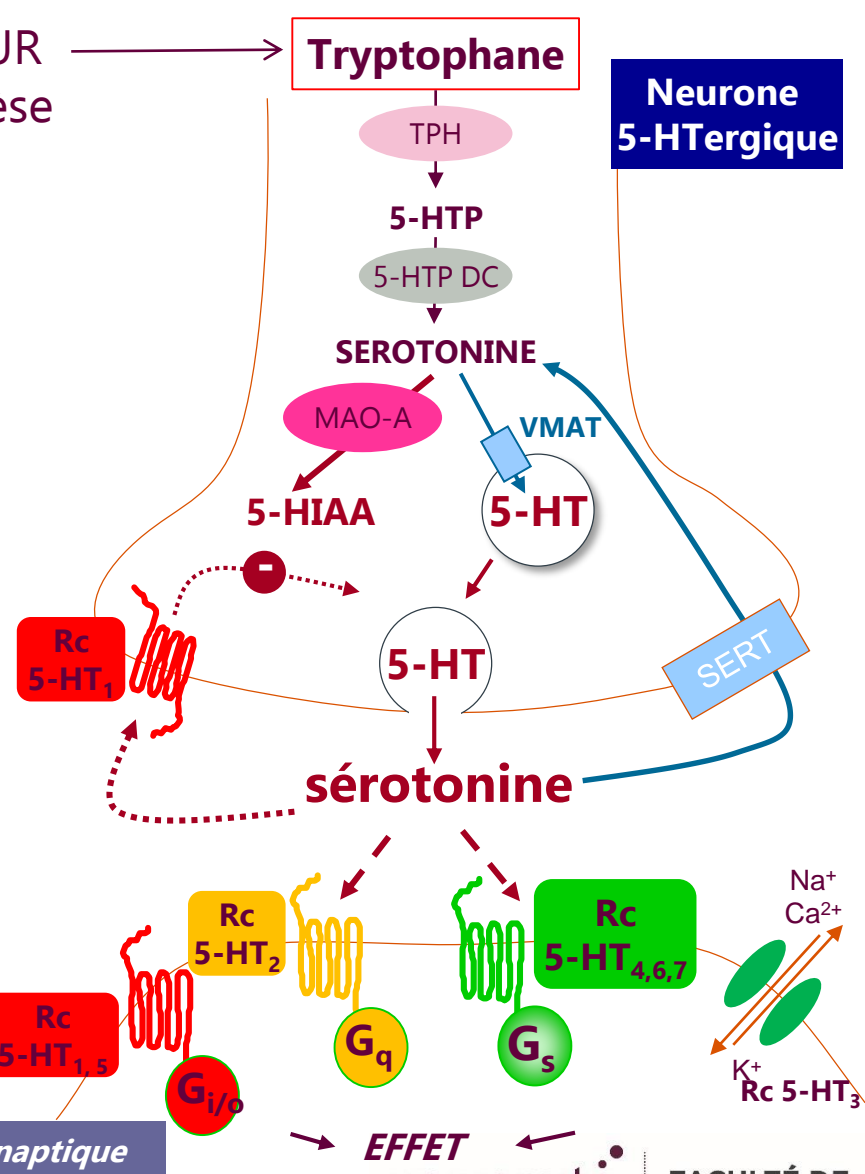
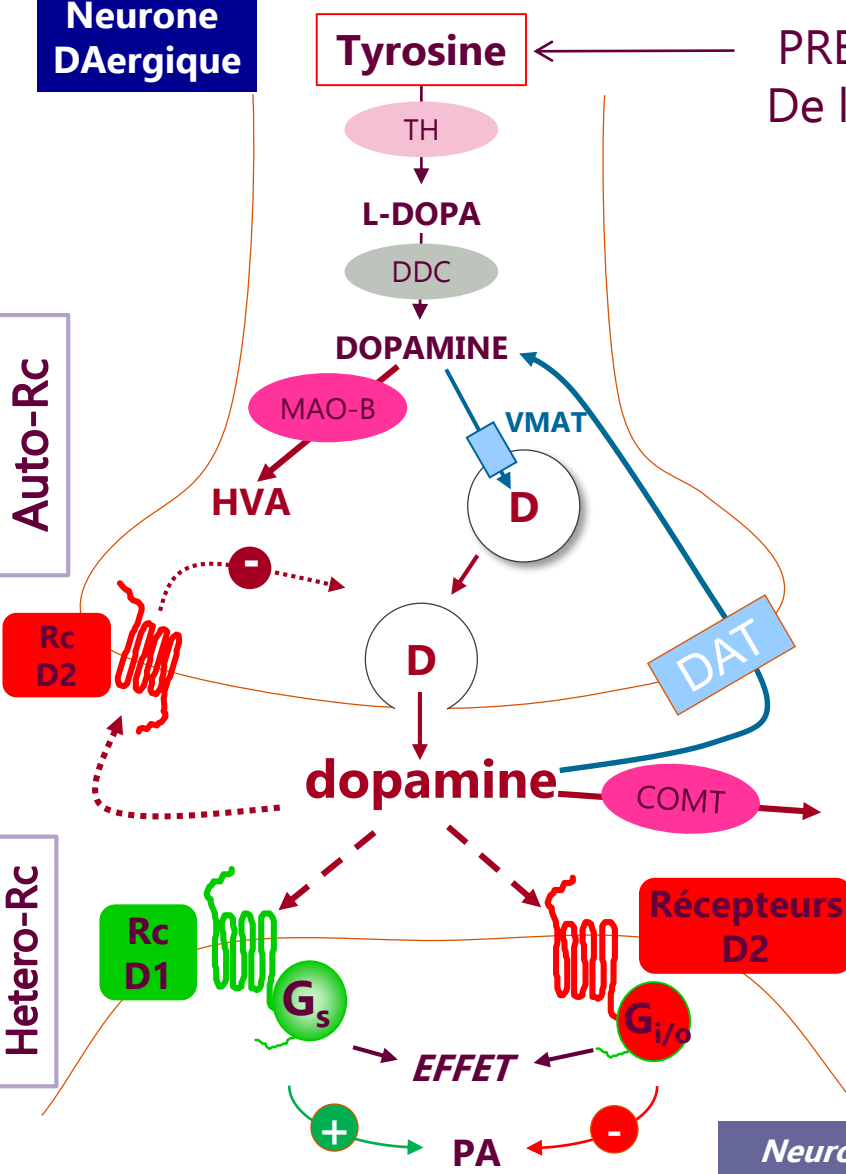
PRECURSEUR De la synthèse

Tryptophane

Neurone 5-HTergique

Auto-Rc

Hetero-Rc



Neurone post-synaptique

Question

- Comparaison TPH et TH

	Nom	Substrat	Produit	Système	Particularité
TPH					
TH					

Question

- Comparaison TPH et TH

	Nom	Substrat	Produit	Système	Particularité
TPH	Tryptophane hydroxylase	tryptophane	5-HTP	5-HT	Non saturée en condition physiologique
TH	Tyrosine hydroxylase	Tyrosine	L-DOPA	DA	saturée en condition physiologique

Question

- Comparaison MAO A et MAO B

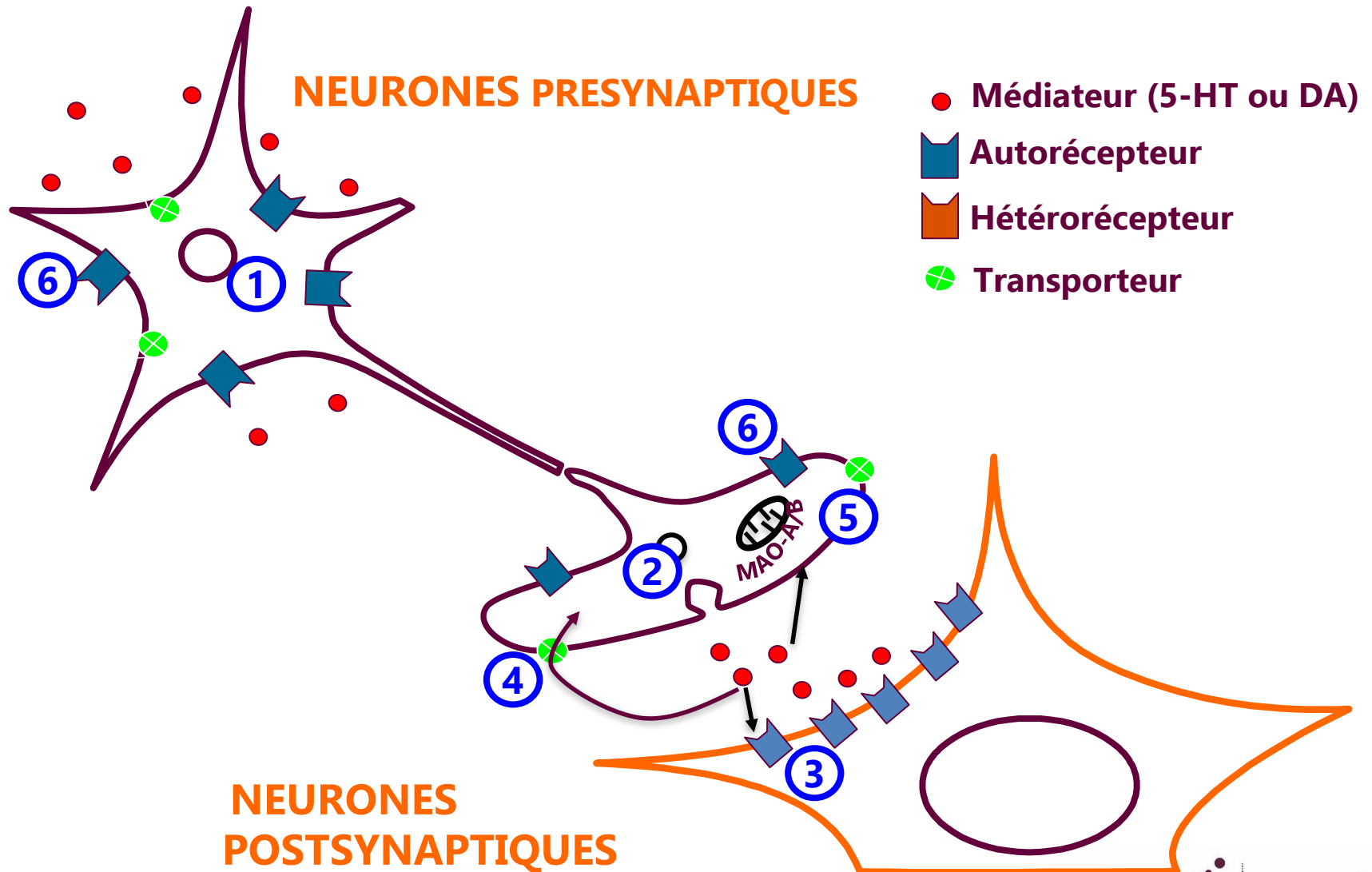
	Nom	Substrat	Produit	Classe thérapeutique associée
MAO _A				
MAO _B				

Question

- Comparaison MAO A et MAO B

	Nom	Substrat	Produit	Classe thérapeutique associée
MAO _A	Monoamine oxydase	5-HT ou NA	5-HIAA	Antidépresseur
MAO _B	Monoamine oxydase	DA 3-MT	DOPAC HVA	Anti-Parkinsonien

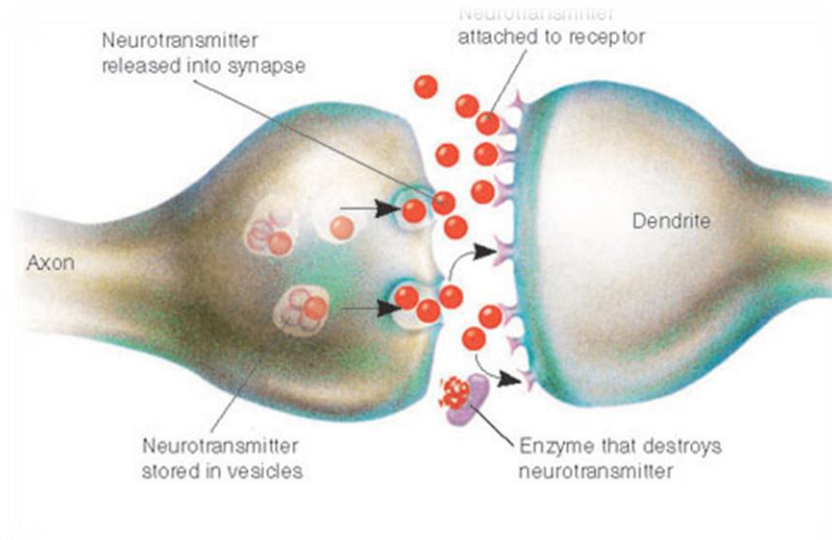
Stratégies de modulation de la neurotransmission



2. Activation de la neurotransmission DA ou 5-HT

2a. La Maladie de Parkinson (DA)

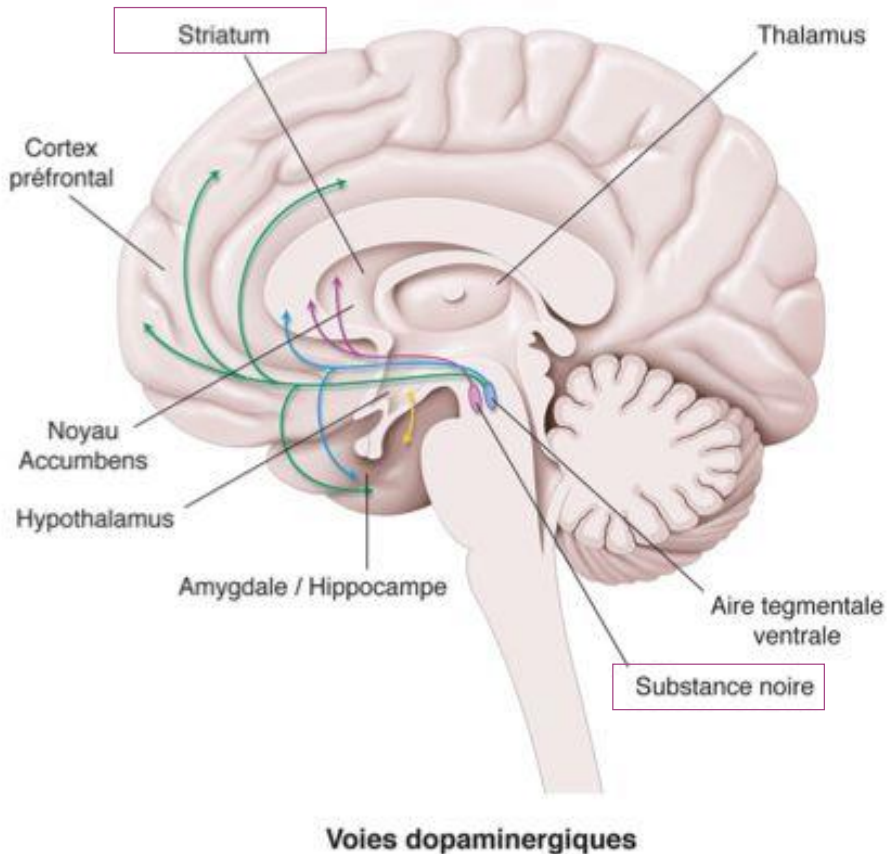
2b. La Dépression (5-HT)



Voie Nigrostriée (A9) :

Substance Noire →

- noyau caudé
- putamen
- globus pallidus



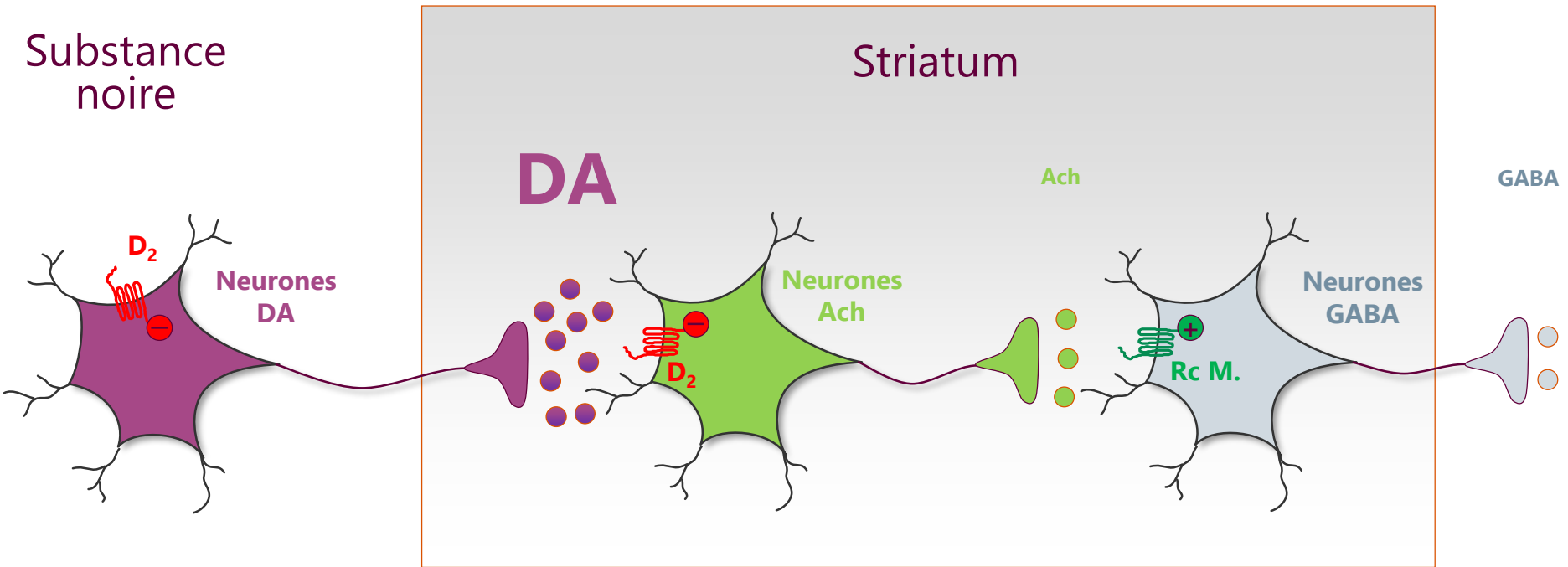
• Rôles physiologiques

- contrôle de la motricité automatique et logorhée

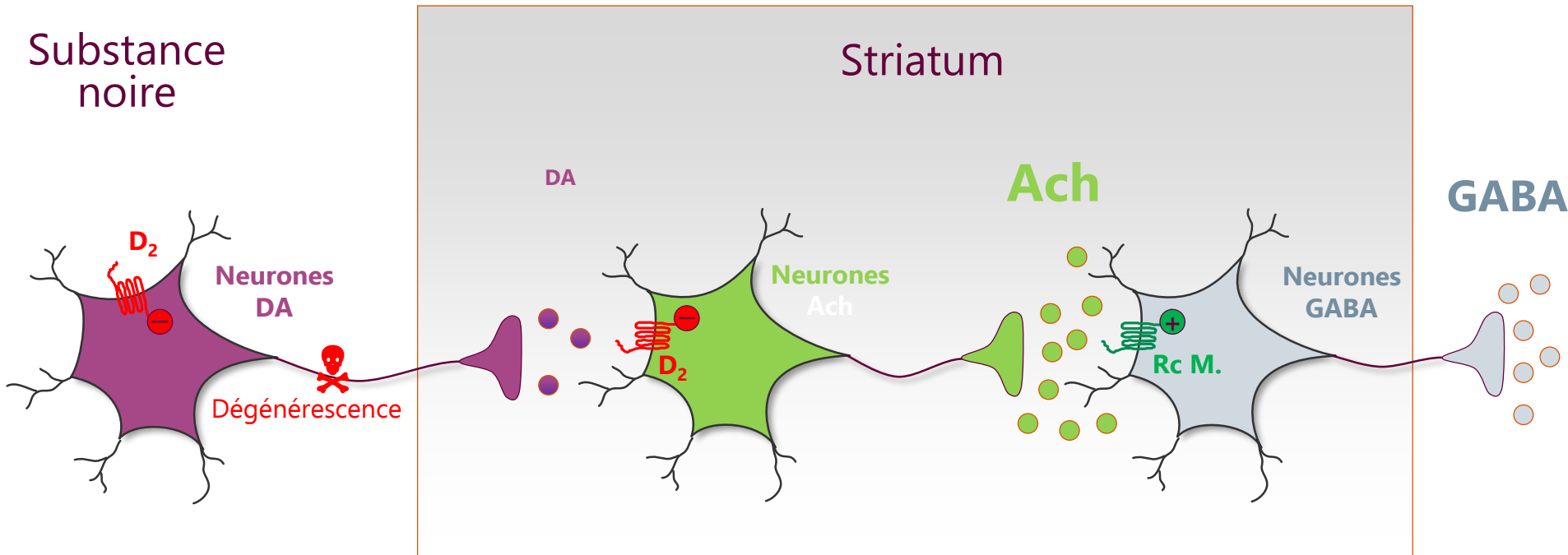
• Rôles physiopathologiques

- Hypoactivité DA: akinésie, bradykinésie, akathisie
- Hyperactivité DA: dyskinésie, mouvements hyperkinétiques

Physiopathologie de la maladie de Parkinson (1)

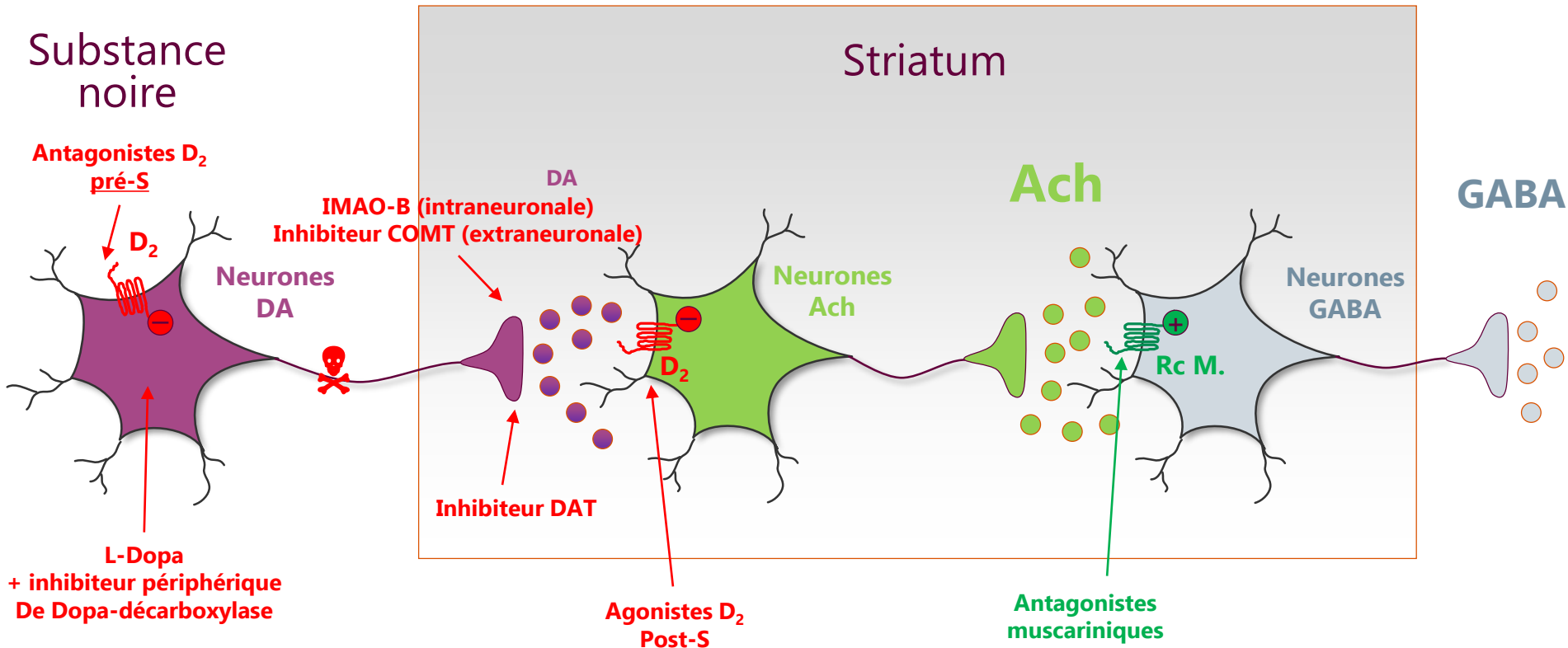


Physiopathologie de la maladie de Parkinson (2)



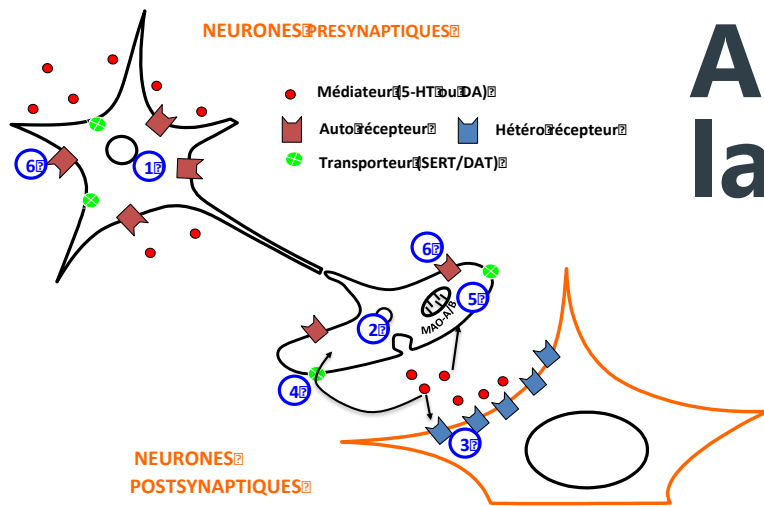
Parkinson = déséquilibre **DA** / **Ach** → perte du contrôle positif du CM

Physiopathologie de la maladie de Parkinson (3)



Parkinson = déséquilibre **DA / ACh** → perte du contrôle positif du CM

Activation de la transmission DA



CASE REPORT

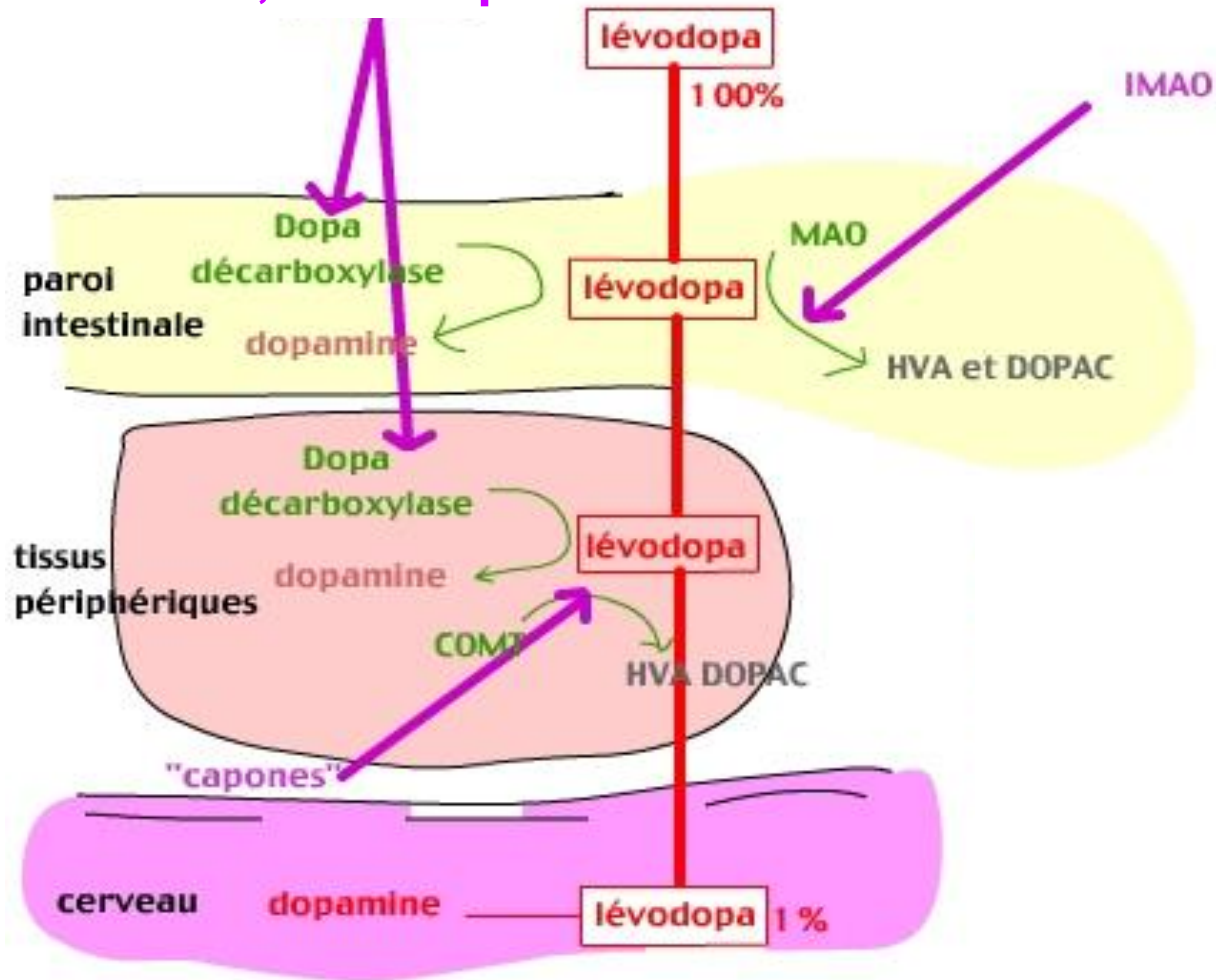
Bupropion in the treatment of depression in Parkinson's disease

Maria Zaluska¹ and Agnieszka Dyduch²

Etapes	cibles	médicaments
1	Enzyme de synthèse	L-DOPA + inhibiteur de DOPA décarboxylase périphérique (MODOPAR)
2	Enzyme de dégradation	inhibiteur de COMT (ENTACAPONE) ou de la MAO-B (DEPRENYL)
3	Récepteurs post-S	Agoniste D2 (APOKINON)...
4	Transporteur	Inhibiteur du DAT (ZYBAN) (comorbidité dépression/Parkinson) (Parkinson: patent)

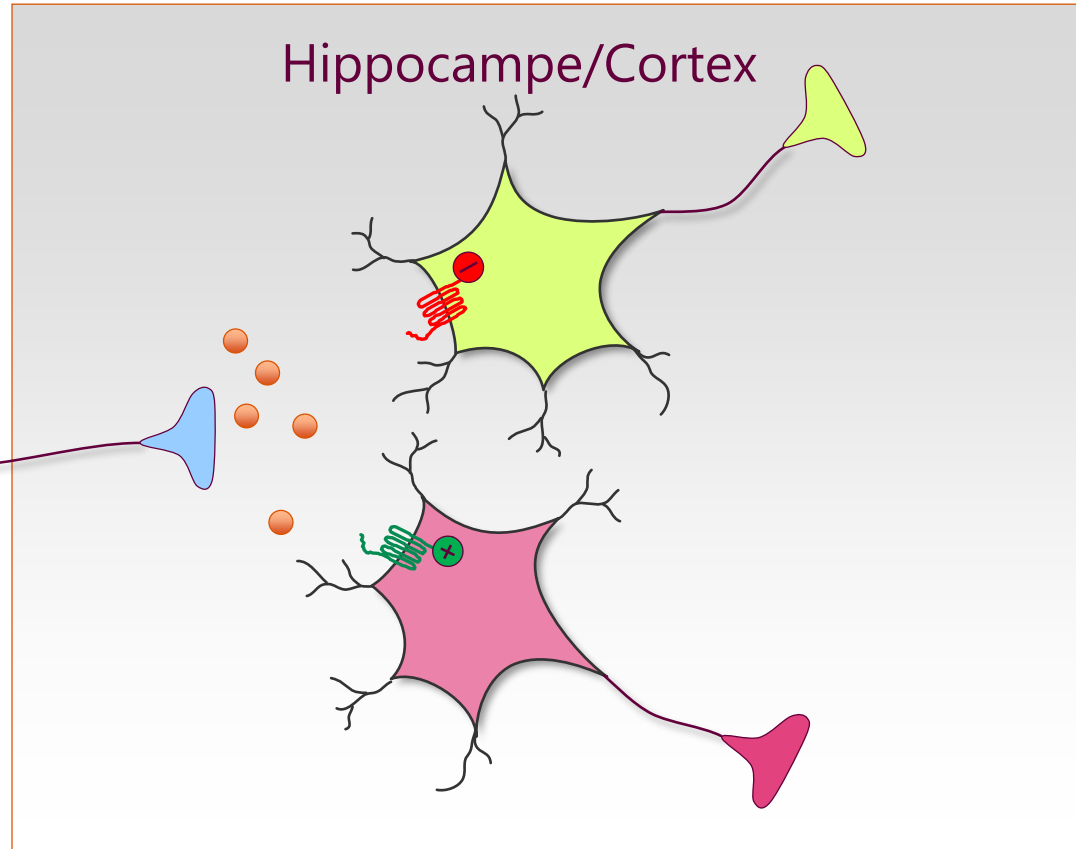
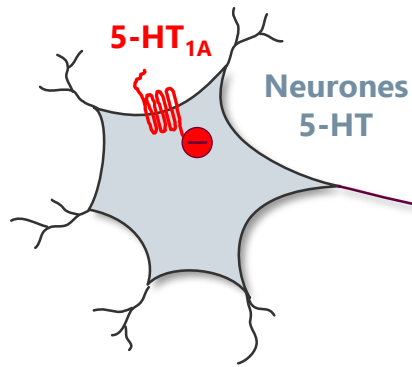
L-DOPA: PASSAGE BHE

benzérazide, carbidopa



2.b Physiopathologie de la dépression caractérisée (1)

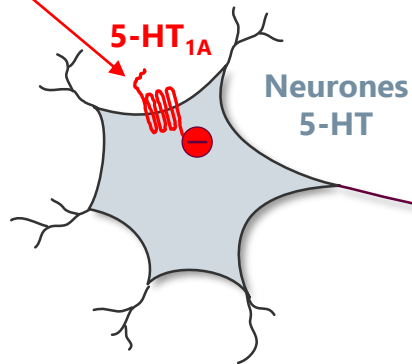
Noyaux du raphé



Traitements de la dépression caractérisée

Noyaux du raphé

Antagonistes 5-HT_{1A}
pré-S

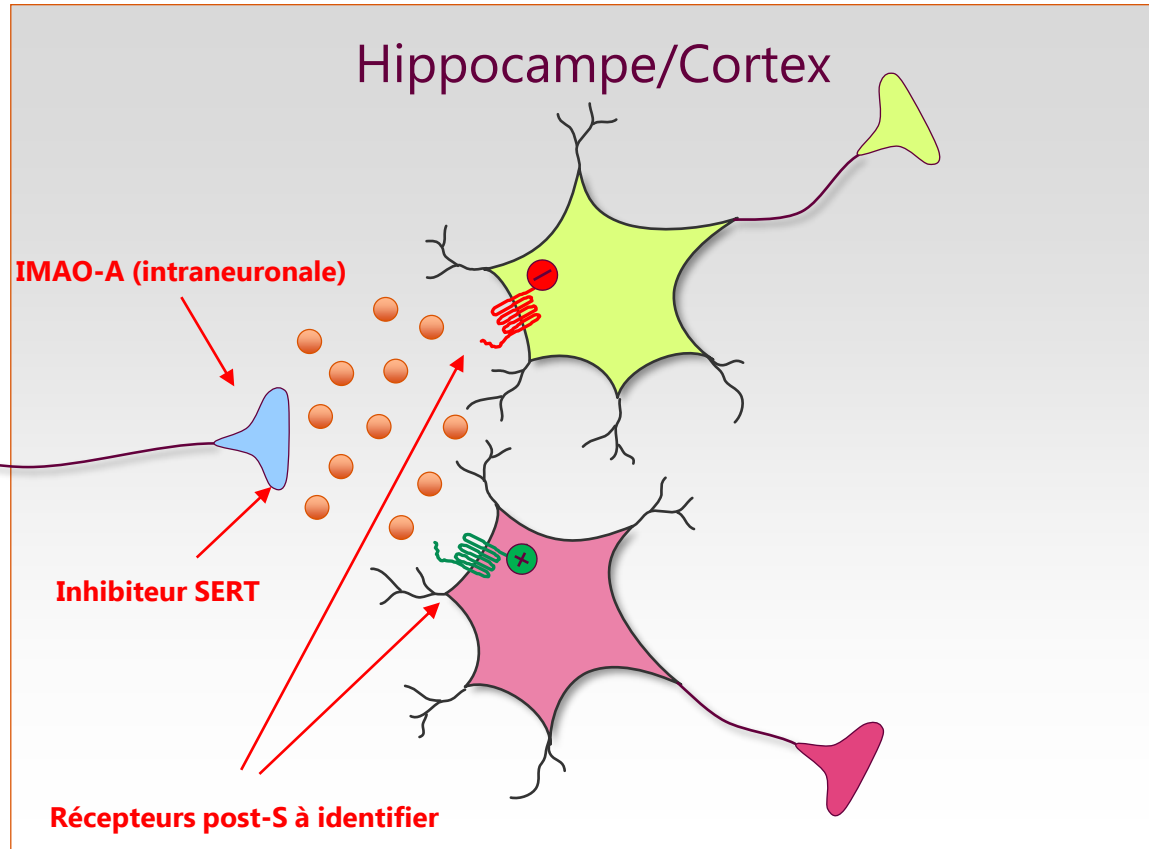


Hippocampe/Cortex

IMAO-A (intraneuronale)

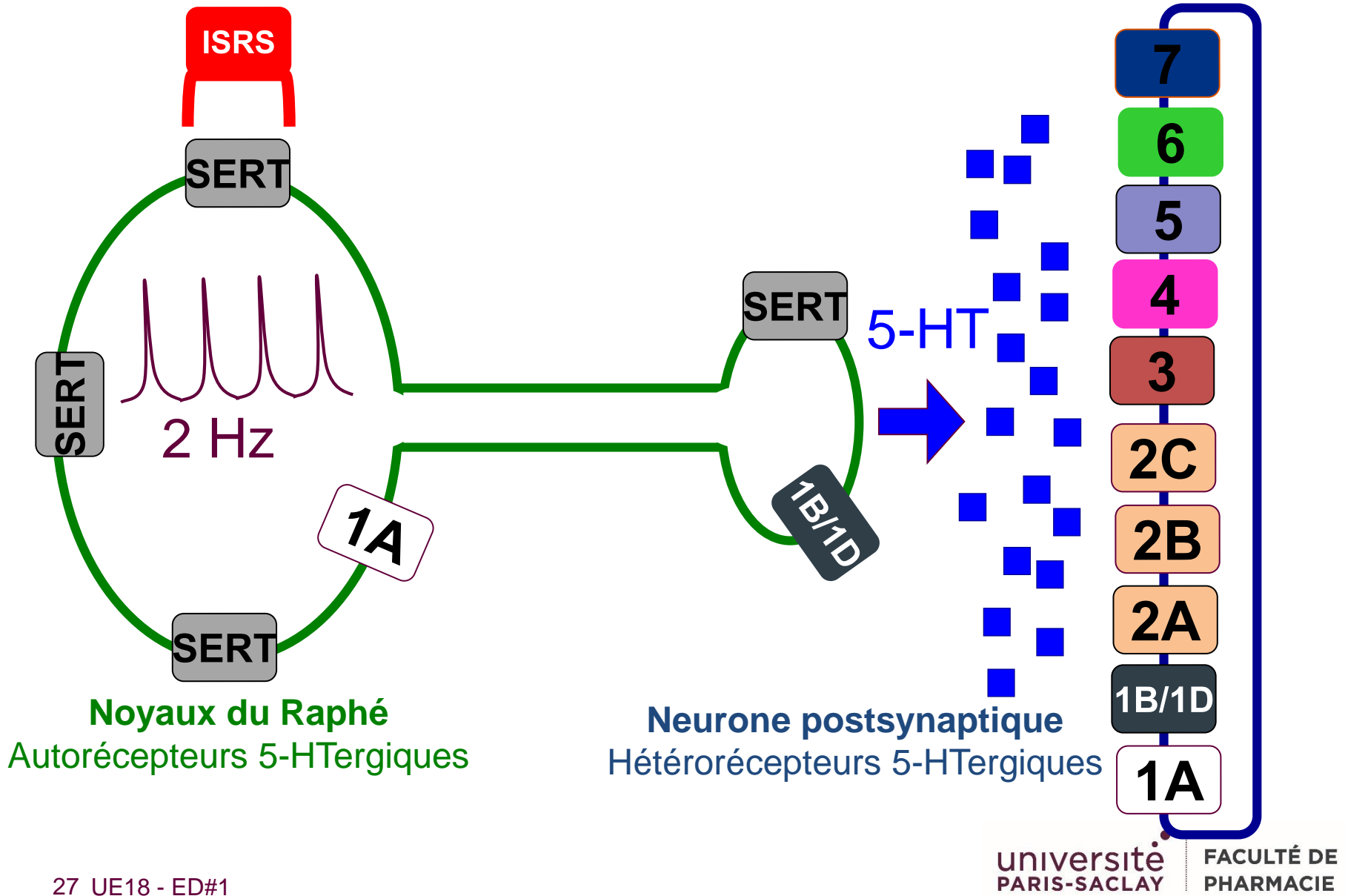
Inhibiteur SERT

Récepteurs post-S à identifier

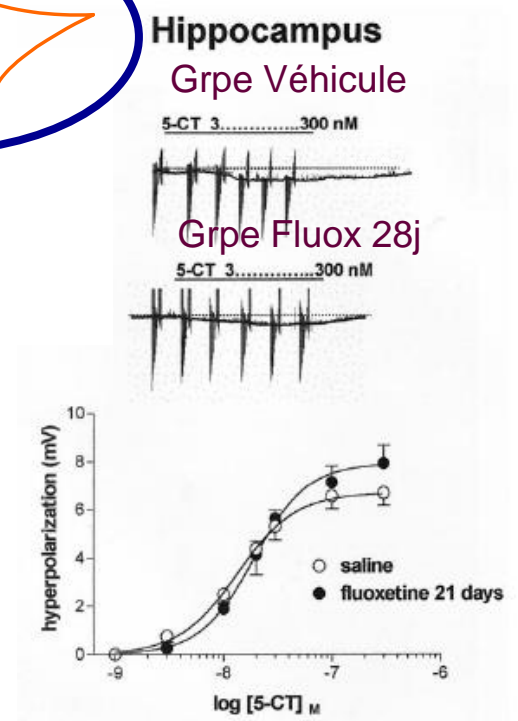
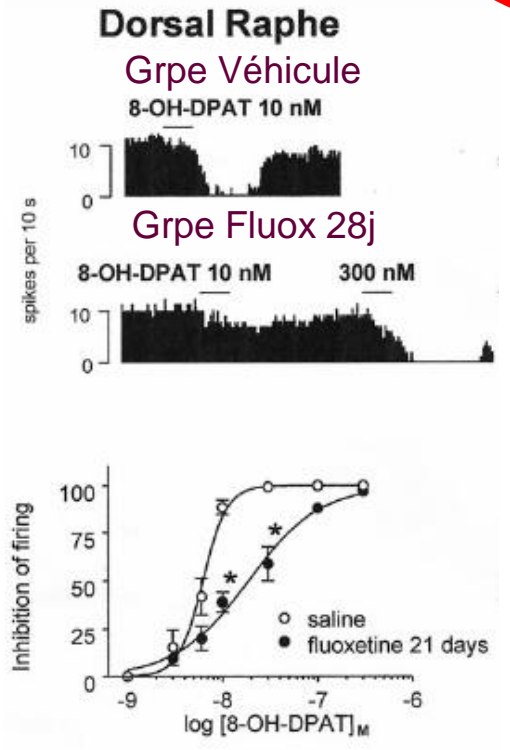
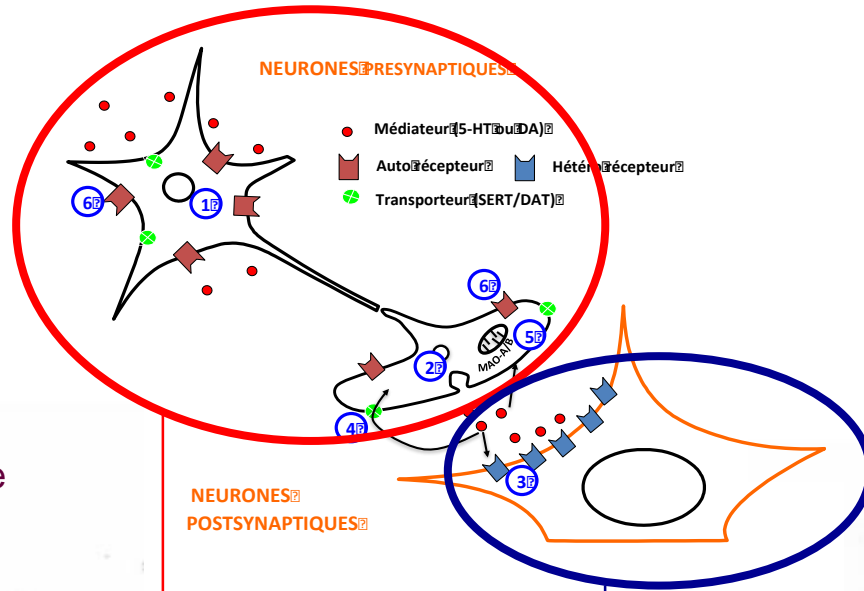


Le délai d'action des antidépresseurs: effets des antidépresseurs après administration **unique**

Les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine: des agonistes indirects des récepteurs postsynaptiques

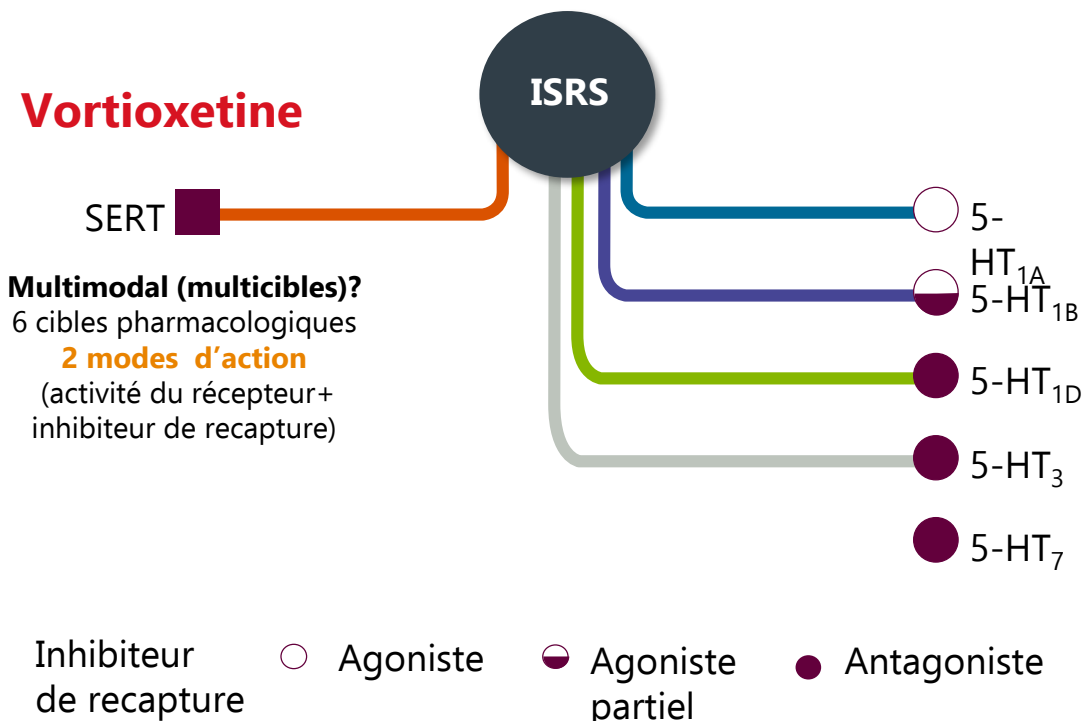


Désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1A}

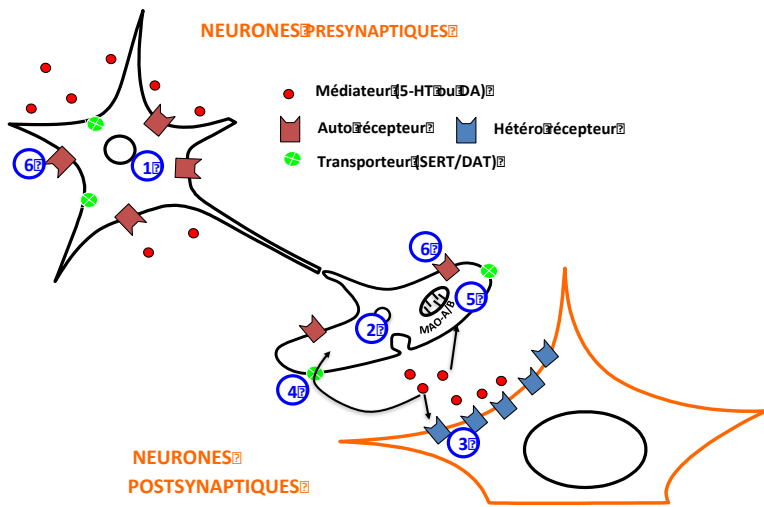


Un nouvel antidépresseur multimodal: la vortioxétine

(Lu AA21004, Brintellix®, approuvé FDA-EMA 2013)



Récepteurs 5-HT et leur modulation pour obtenir un effet de type antidépresseur		Vortioxétine
Rc 5-HT _{1A}	Agoniste	✓
Rc 5-HT _{1B}	Agoniste	✓
Rc 5-HT _{2A}	Antagoniste	
Rc 5-HT _{2B}	Agoniste	ciblage possible avec ↗ 5-HT par blocage du SERT
Rc 5-HT _{2C}	Antagoniste	
Rc 5-HT ₃	Antagoniste	✓
Rc 5-HT ₄	Agoniste	ciblage possible avec ↗ 5-HT par blocage du SERT
Rc 5-HT ₆	Antagoniste	
Rc 5-HT ₇	Antagoniste	✓



Activation de la transmission 5-HT

Etapes

cibles

médicaments

1

Enzyme de synthèse

L-Trp, 5-HTP, oxitriptan (LEVOTONINE®)

4

Transporteur

Inhibiteur du SERT
AD tricycliques (imipramine)
/ISRS (fluoxétine)
/IRSN (venlafaxine)

5

Enzyme de dégradation

Inhibiteur de la IMAO-A/B non sélectif
(Proniazide), IMAO-A Moclobémide,
Tolaxotone

6

Autorécepteur

Antagonistes des autorécepteurs 5-HT_{1A/1B} (β
bloquants, (-)-pindolol (Visken®))

QUESTIONS

- 1) Citez deux des principaux effets anticholinergiques des antidépresseurs.
- 2) A quelles contre-indications cela conduit-il ?

QUESTIONS

1) Citez deux des principaux effets anti-cholinergiques des antidépresseurs.

- Effets anticholinergiques périphériques :
 - sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, vision trouble et tachycardie.
- Effets anticholinergiques centraux :
 - confusion mentale, tremblements des extrémités, risques épileptogènes.
- Blocage α_1 adrénergique périphérique :
 - risque d'hypotension orthostatique, de tachycardie réactionnelle.
- Effets anti H_1 (histamine) central :
 - sédation, prise de poids car inhibition du centre de la satiété.

2) A quelles contre-indications cela conduit-il ?

GLAUCOME, ADENOME DE LA PROSTATE:

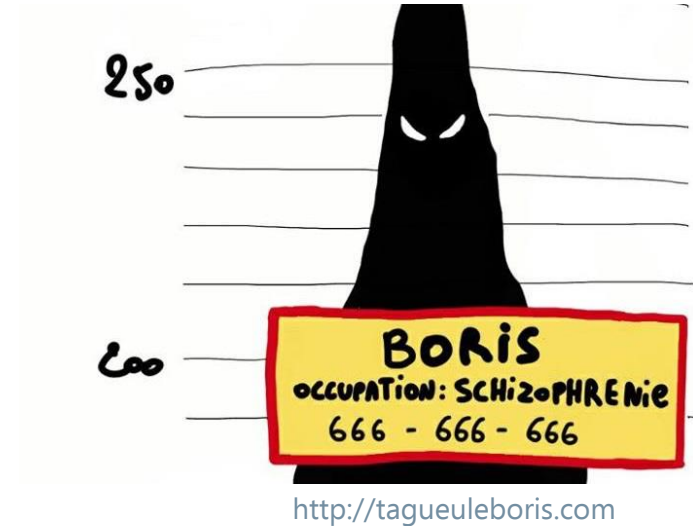
effets de type **atropiniques**

Effets proarythmiques de classe I :

CI si antécédent d'arythmies ou infarctus du myocarde récent (DOROZ).

3. Inhibition de la neurotransmission DA ou 5-HT

-La Schizophrénie (DA)

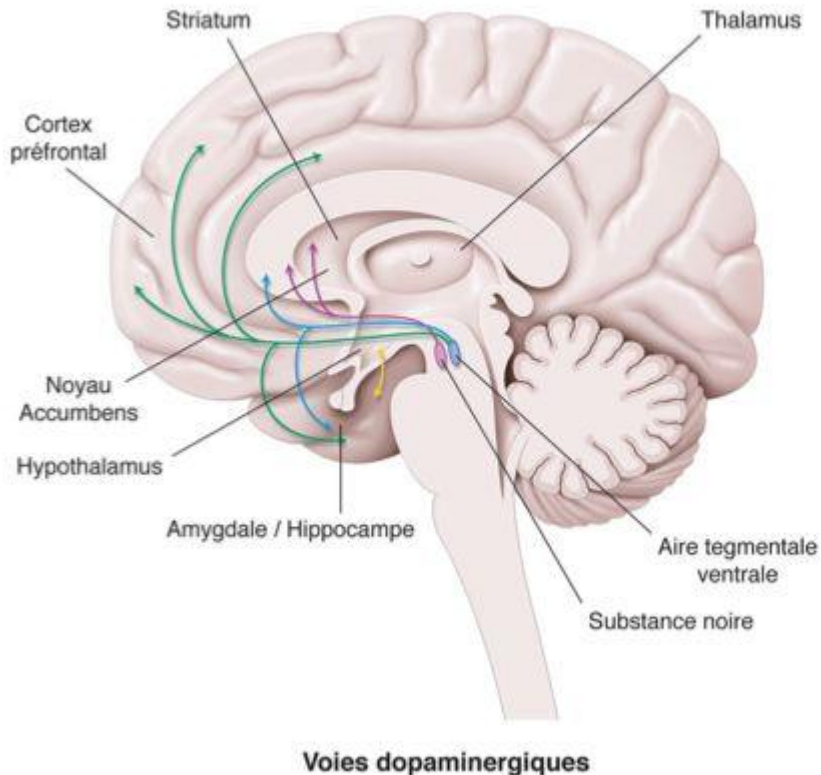


<https://www.youtube.com/watch?v=iD3EuzP0baU>

Voie Méso- (A10):

Aire Tegmentale Ventrale

- amygdale
 - hippocampe
 - accumbens
- } - limbique
- Cortex
- } - corticale



Rôles physiologiques

- Émotion, plaisir, intérêt, récompense
- Psychoaffectivité, cognition

Rôles physiopathologiques

- Hyperactivité méso-limbique:
 - Hallucinations auditives, délires, troubles de la pensée (*troubles productifs de la schizophrénie*)
 - Dépendance
- Hypoactivité mésocorticale
 - Perte de motivation, détachement émotionnel (*troubles déficitaires de la schizophrénie*)

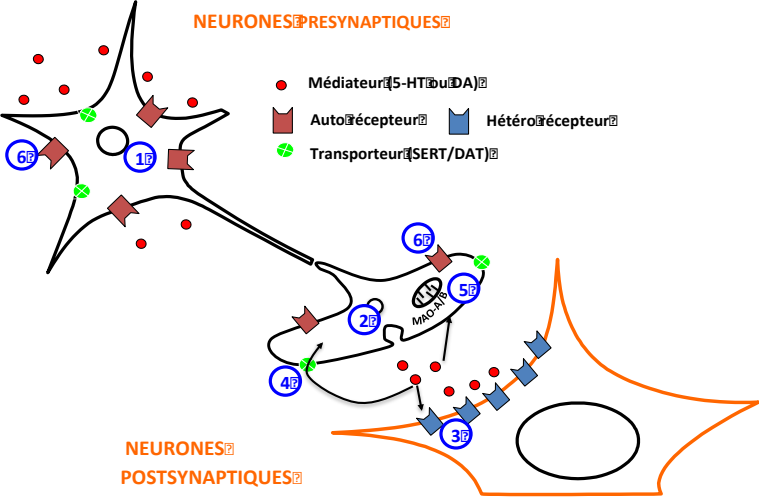
De la Pharmacologie est née l'HYPOTHESE de l'origine de la schizophrénie: déséquilibre de la transmission DA-ergique corticale entre 2 voies

. **Hyperactivité méso-limbique A10 (↗):** *hallucinations auditives, troubles de la pensée, délires,symptômes productifs (>0)*

⇒ **il faut ↘DA dans ce circuit neuronal**, et donc utiliser un **antagoniste** des **R-D2** *post-synaptiques (= situés sur des neurones non DA-ergiques)*

. **Hypoactivité méso-corticale A10 (↘):** *perte de motivation, détachement émotionnel,..... symptômes déficitaires (<0)*

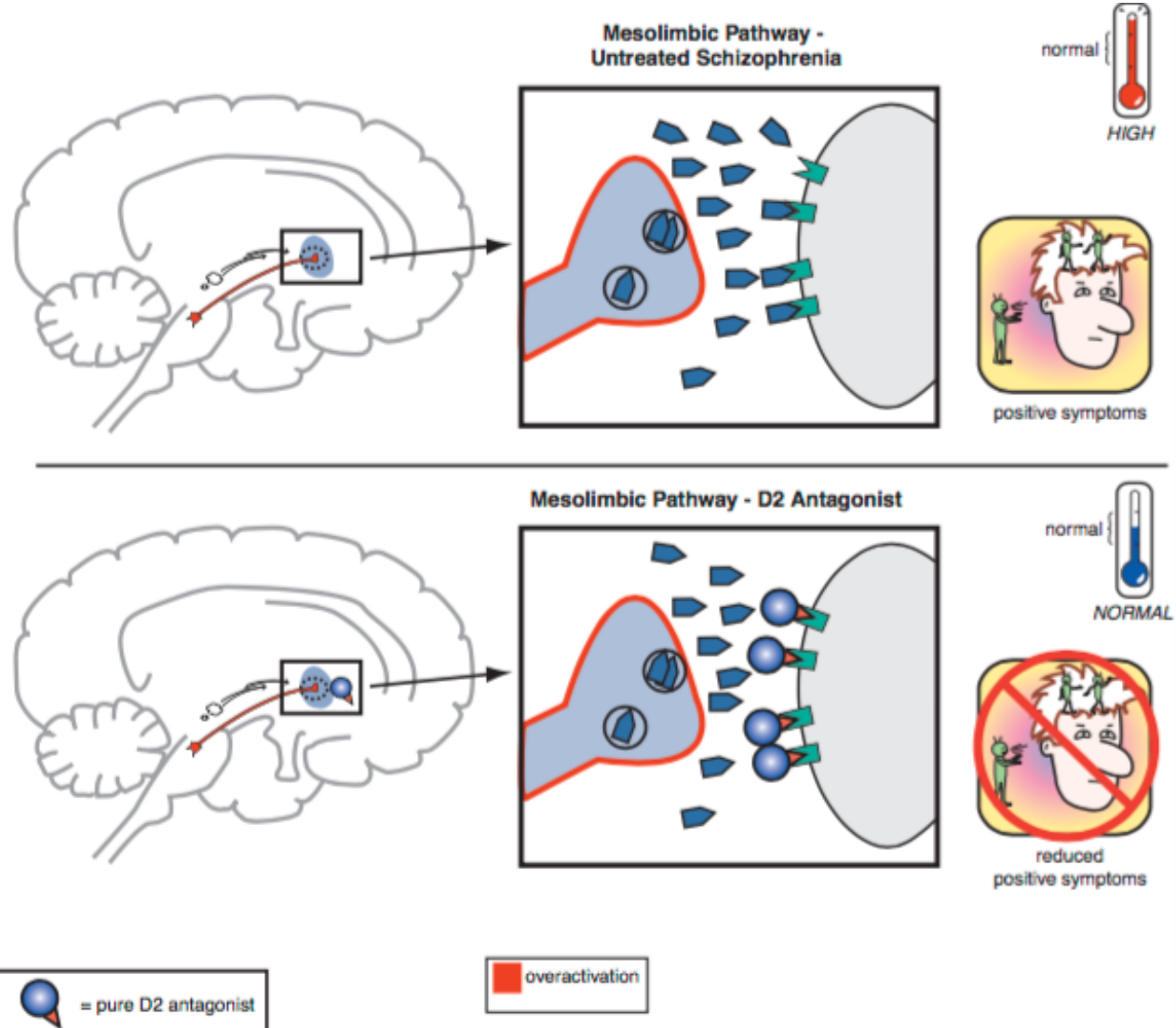
Donc: il faut ↗DA dans ce circuit neuronal, et donc utiliser un **antagoniste** des **autoR-D2** *présynaptiques (= situés sur des neurones DA-ergiques)*



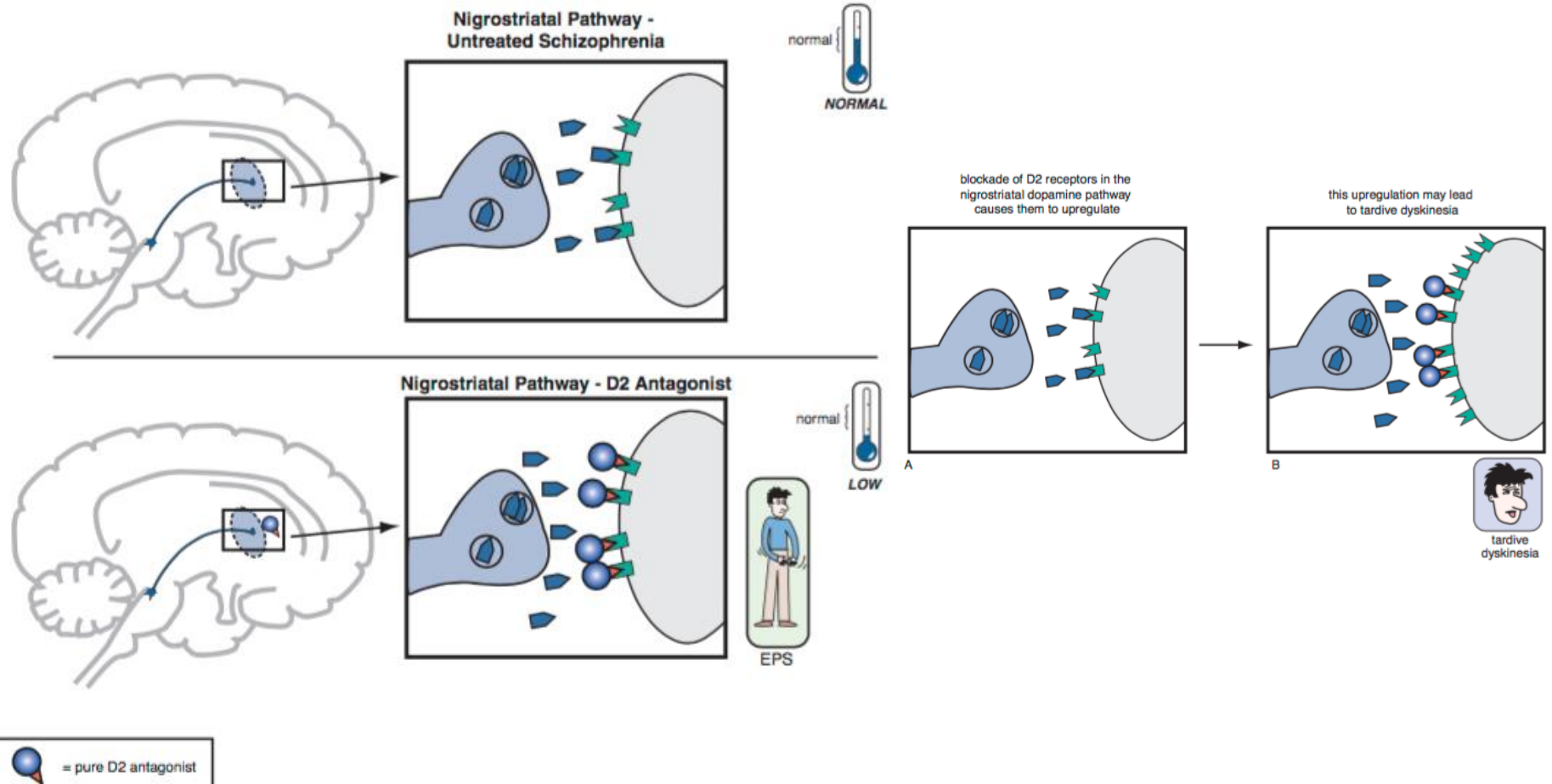
Inhibition de la transmission DA

Etape	cibles	médicaments
1		Antagoniste D2
2		-NEUROLEPTIDES TYPIQUES (HALDOL)
3	Récepteurs post-S	Antagoniste D2/5-HT2 -NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (RISPERDAL/ZYPREXA)
4		
5		
6		

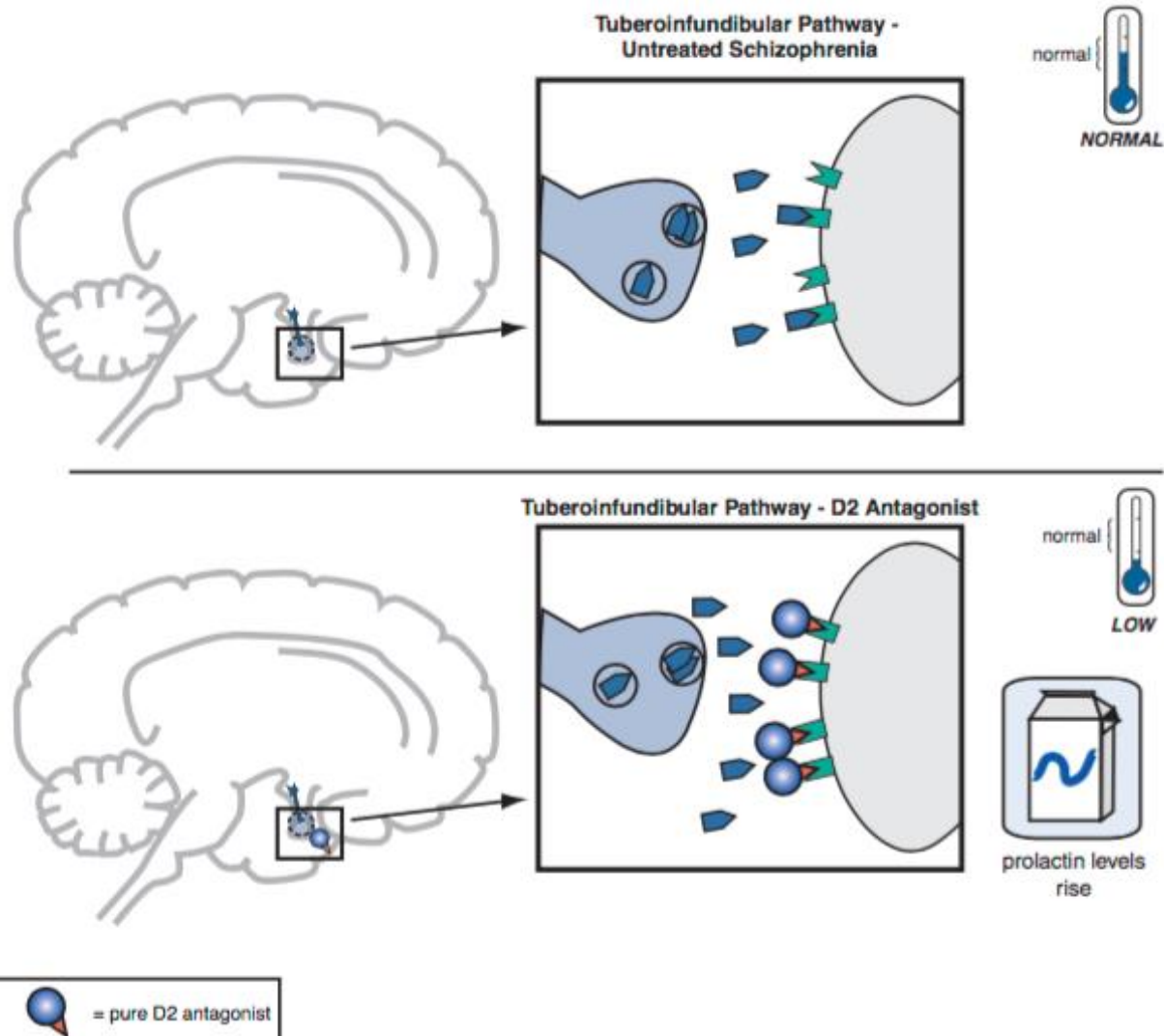
Mécanisme d'action des neuroleptiques



Effets indésirables des Neuroleptiques sur la voie A9



Effets indésirables des Neuroleptiques sur la voie A12

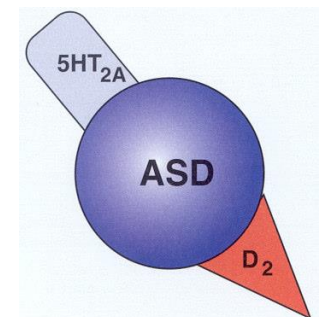
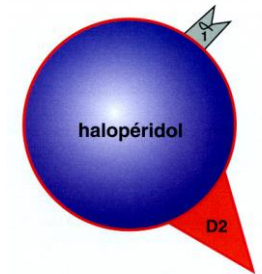


Question

- Quelle différence existe-t-il entre un neuroleptique de 1^{ère} et de 2^{ème} génération ?
- Donnez un exemple pour chacun d'eux.

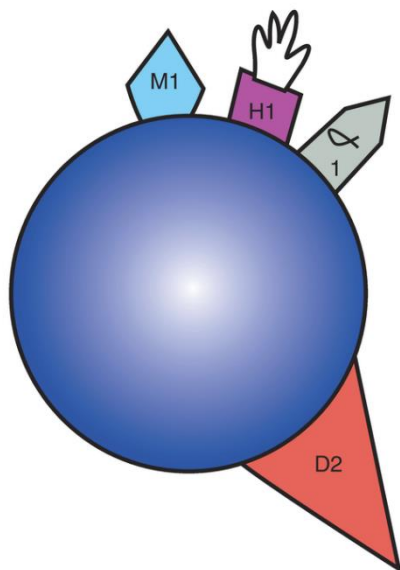
Différences entre neuroleptiques (antipsychotiques) typiques et atypiques

	Typiques	Atypiques
Cibles pharmacologique	Antagoniste D2 (pas de sélectivité pré/post-S)	Antagoniste 5HT _{2A} /D2 (affinité 5HT _{2A} >D2) (sélectivité pré/post-S selon la dose)
Exemple	Halopéridol	Clozapine
Effets thérapeutiques	Symptômes + (D2 post-S)	Symptômes + (D2 post-S) Symptômes – (5HT _{2A} /Pré-S D2)
Effets indésirables	Dépendent des voies A9, A10, A12	Réduction des effets indésirables



Antagoniste de la sérotonine et de la dopamine

Antipsychotiques classiques



Vertiges



hypoTA orthostatique



**Effets indésirables induits
par le blocage des R alpha**

Baisse d'activité
du système
sympathique

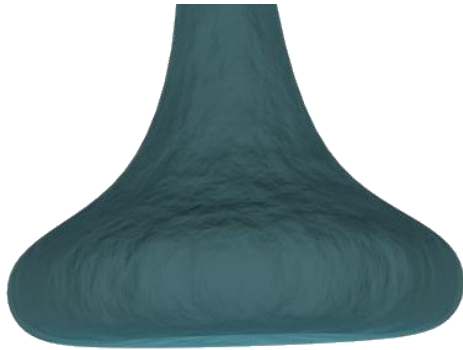
Effets cardiovasculaires



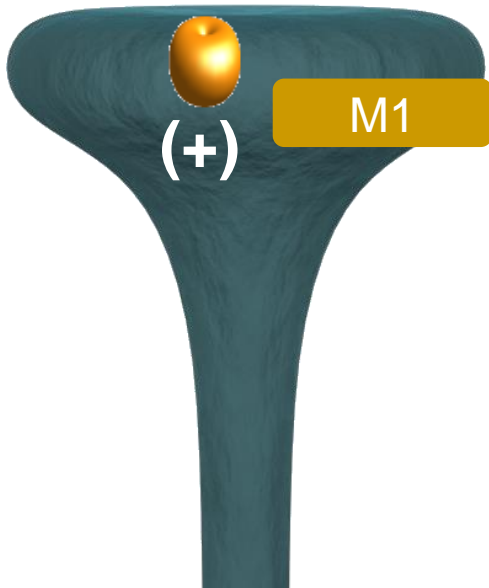
somnolence



Acétylcholine



Ach



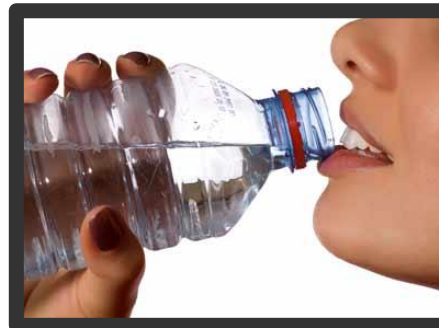
Troubles
accomodation



Constipation



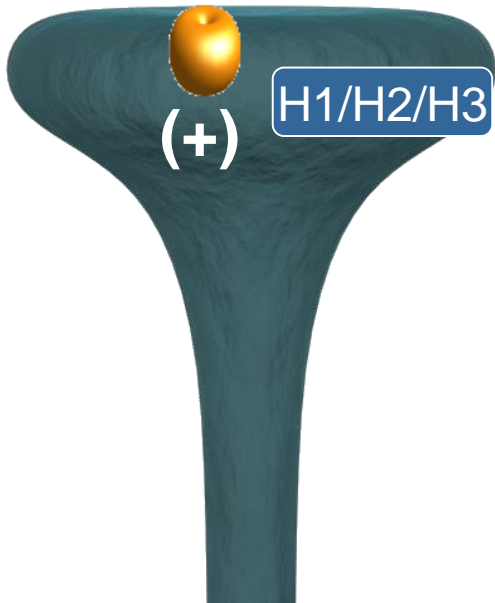
sécheresse



somnolence



Histamine



Prise de poids



somnolence



Ex: Affinités (Ki en nM) de la **clozapine**, un neuroleptique atypique, de 2^e génération

Ex d'un Antipsychotique atypique qui est antagoniste des **R5-HT2A** (*meilleure affinité*) > R-D2

clozapine: affinité RD2: Ki 400 à 500 nM

affinité R5-HT2: Ki 10 à 15 nM
(Ritchland et al., 2007)

↘ effets indésirables moteurs

↗ efficacité sur les symptômes négatifs

(clozapine = seul neuroleptique pour lequel c'est démontré)

clozapine a aussi affinités pour les R-D3, R-D4, Ra1-Ad-Nad

Exercice

Ligands	Rc D1-like (D ₁ , D ₅)	Rc D2-like (D ₂ , D ₃ , D ₄)
Dopamine	10 ⁻³ M	10 ⁻⁹ M
Sulpiride	>10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁹ M
Olanzapine	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁷ M

1. Pour quelle famille de récepteur, la dopamine a-t-elle la meilleure affinité ?
2. On mesure ensuite l'affinité de deux molécules, le sulpiride et l'olanzapine, pour ces différents récepteurs. Qu'en concluez-vous ? Quelle est l'indication thérapeutique principale de ces deux molécules ?
3. Expliquer le syndrome extrapyramidal

Expliquer le syndrome extrapyramidal

- Les neuroleptiques classiques:
 - ⊗ sélectivité pour les récepteurs D₂ de la voie mésolimbique
 - *Effets inévitables de blocage simultané des autres voies dopaminergiques*
 - nigrostriée :
 - inhibition motrice* - pseudo Parkinson (**SEP symptômes extrapyramidaux**).
 - *le blocage prolongé de cette voie entraîne une up-régulation des récepteurs D₂, à l'origine d'épisodes d'hyperactivité motrices (dyskinésies tardives)*

MAIS AUSSI

- **mésocorticale** :
 - accentuation des symptômes négatifs = émoussement affectif accentué
- **tubéro-infundibulaire** :
 - hyperprolactinémie, troubles hormonaux

Hyperprolactinémie sous antipsychotiques

