

UE18 – Pharmacologie fondamentale

Pharmacologie du système glutamatergique



Jean-Philippe Guilloux

Professeur de pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4^{ème} 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



Plan du cours

1. Physiologie du système glutamatergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 La modulation allostérique

2. La pharmacologie du système glutamatergique

2.1 Molécules stimulant la neurotransmission glutamatergique

2.2 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique

♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Les Acides Aminés **Excitateurs** (AAE)

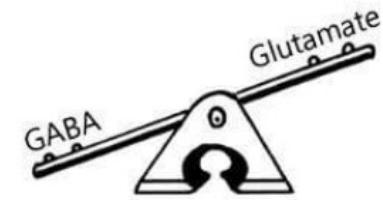
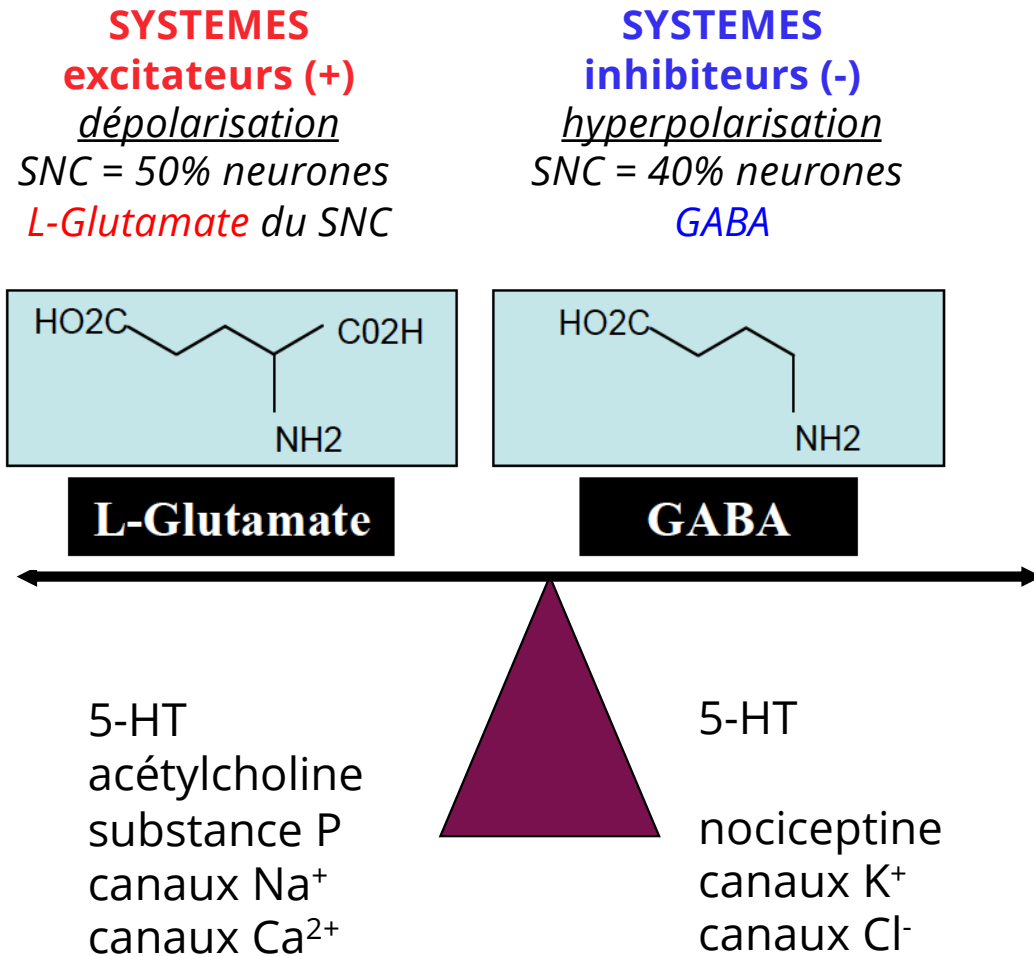
= Acides Aminés non essentiels (car synthèse neuronale à partir du Cycle de Krebs)

➤ **AGONISTES ENDOGÈNES: L-Glutamate, L-Aspartate**

➤ AGONISTES ANALOGUES de Synthèse du L-Glutamate :

- NMDA *N-méthyl-D-Aspartate, etc.. ex: acide quinolinique !*
- AMPA *α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid*
- quisqualate (extrait de pétales de geranium ou arbuste '*Quisqualis indica*')
- kainate (extrait de l'algue rouge '*Digenea simplex*')

♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme

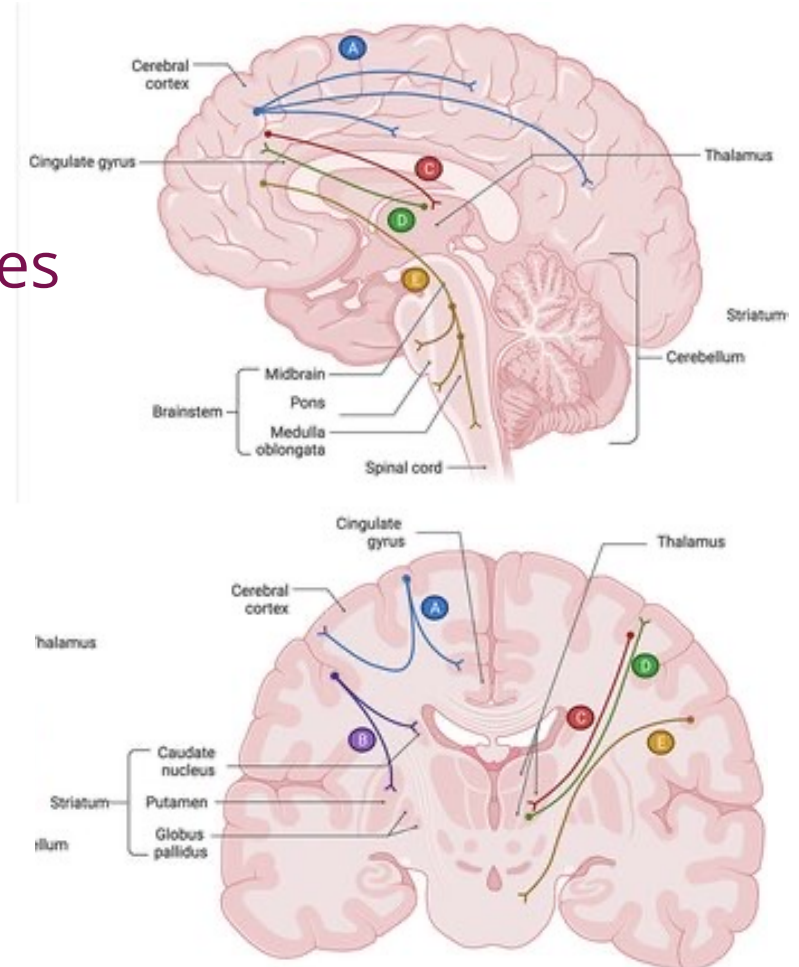


Nutt et Malizia (2001)
Brit J Psychiatry
179:390-396

Liu G. (2004)
Nature Neuroscience
7(4):373-9.

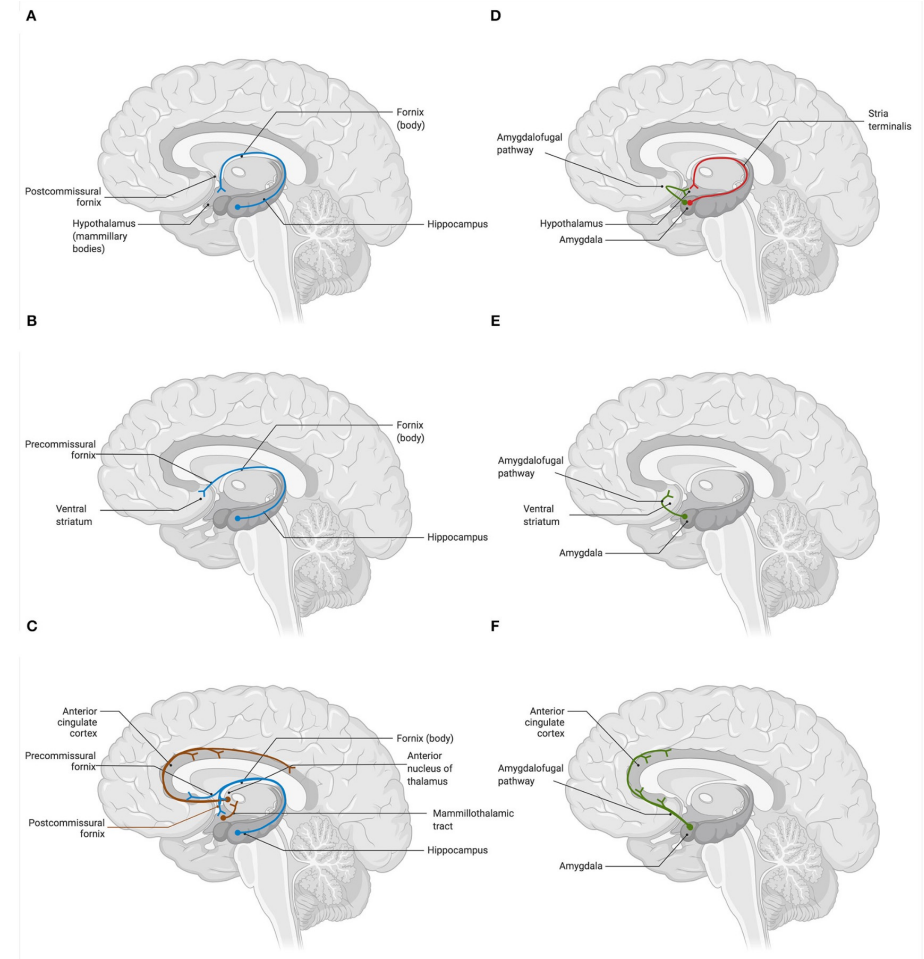
1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Les voies corticofuges et cortico-corticales
 - A: Voie cortico-corticale
 - B: Voie cortico-striatale
 - C: Voie cortico-tronc cérébral
 - D: Voie cortico-thalamique
 - E: Voie thalamo-corticale



1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Les voies hippocampiques et amygdaliennes
 - A: Hippocampo-hypothalamique
 - B: Hippocampo-striatal
 - C: Hippocampo-cingulaire
 - D: Amygdalo-hypothalamique
 - E: Amygdalo-striatale
 - F: Amygdalo-cingulaire



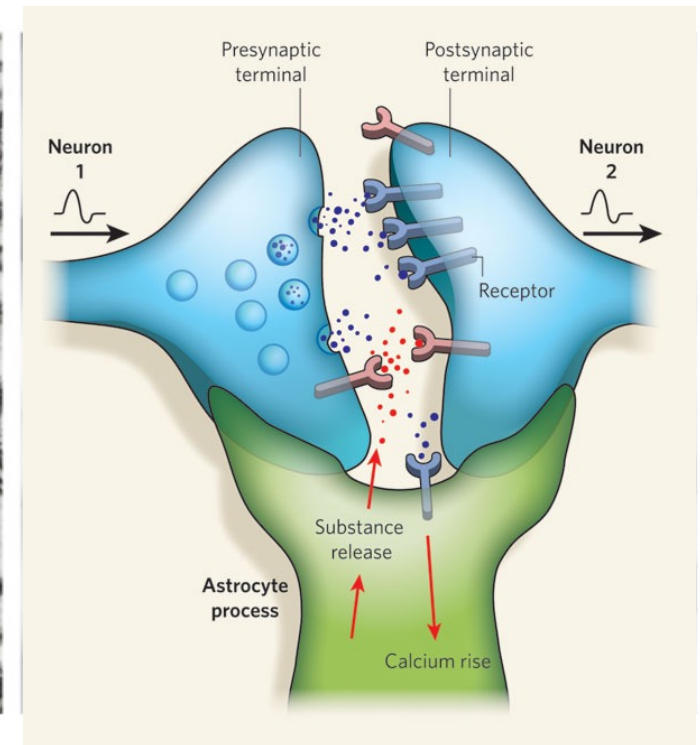
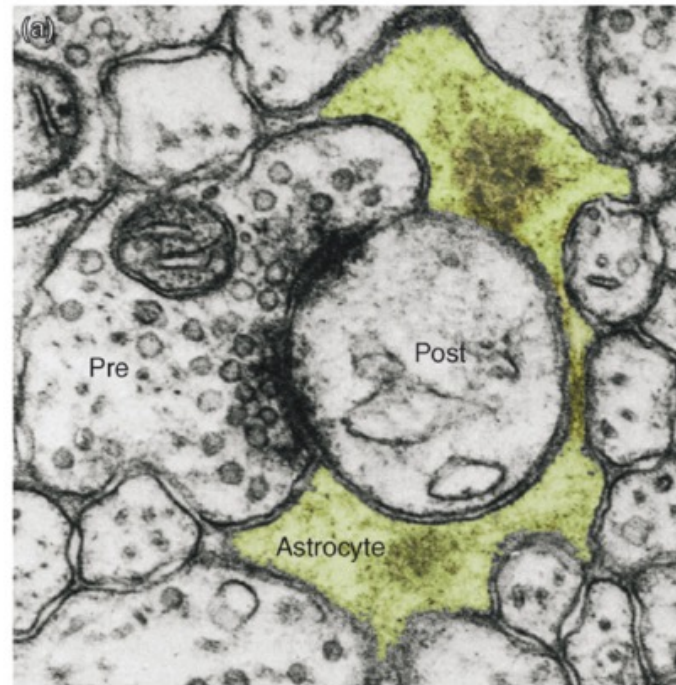


1.1 Biosynthèse et métabolisme

- L-GLU = Acide Aminé non essentiel (*pas besoin d'apports alimentaires*), ne passe pas la BHE \Rightarrow synthèse *in situ* !
- 1) VOIE PRINCIPALE dans les neurones par une désamination de la glutamine en L-Glu par une glutamate synthase ou glutaminase
inversement dans les cellules gliales, L-Glutamate \Rightarrow Glutamine par « glutamine synthétase ».
- 2) dans les neurones, à partir du glucose via *le cycle tricarboxylique de Krebs (mitochondries)*: par transamination de l'acide α -cétoglutarique
 - ***la réaction de transamination = synthèse de L-GLU= en équilibre avec la réaction inverse de désamination du L-GLU \Rightarrow acide α -cétoglutarique*
 - *(enzyme mitochondriale L-Glu-déshydrogénase)*

♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme

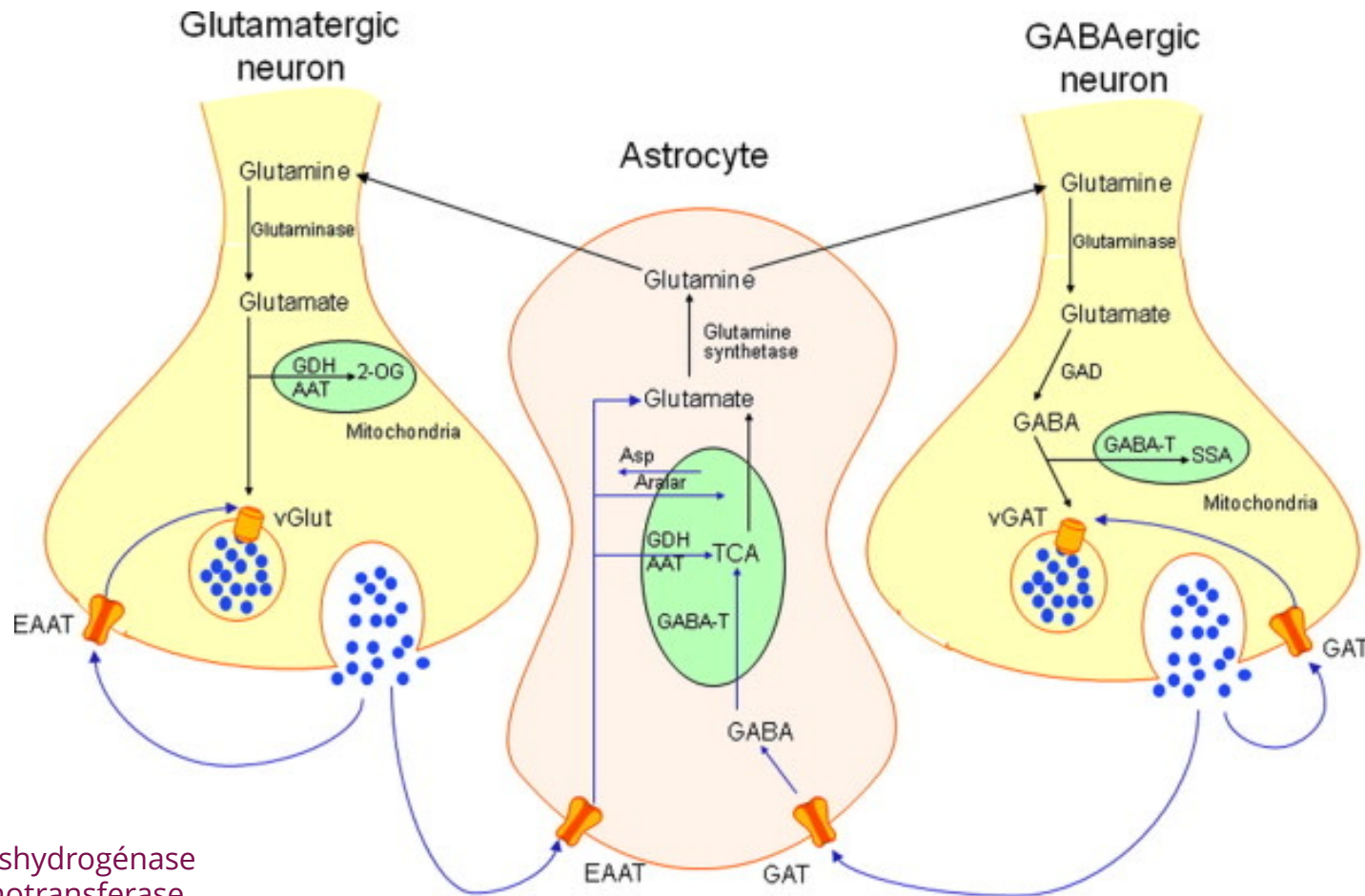
- Les synapses GABAergiques et Glutamatergiques
- = Synapse tripartite



En microscopie électronique, les prolongements terminaux des astrocytes les plus fins = $0,05 \mu\text{m}$

A tripartite synapse: Perea & Araque, 2009 Trends Neurosci. 32:421-431.

♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme



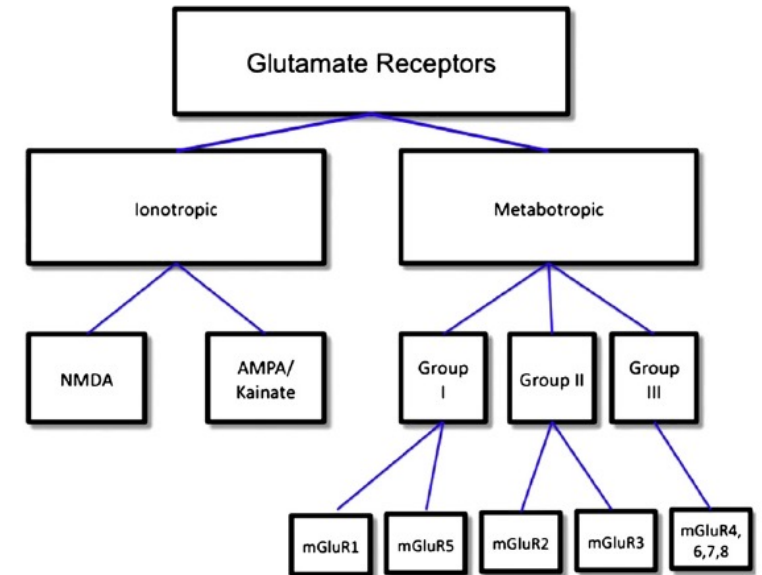
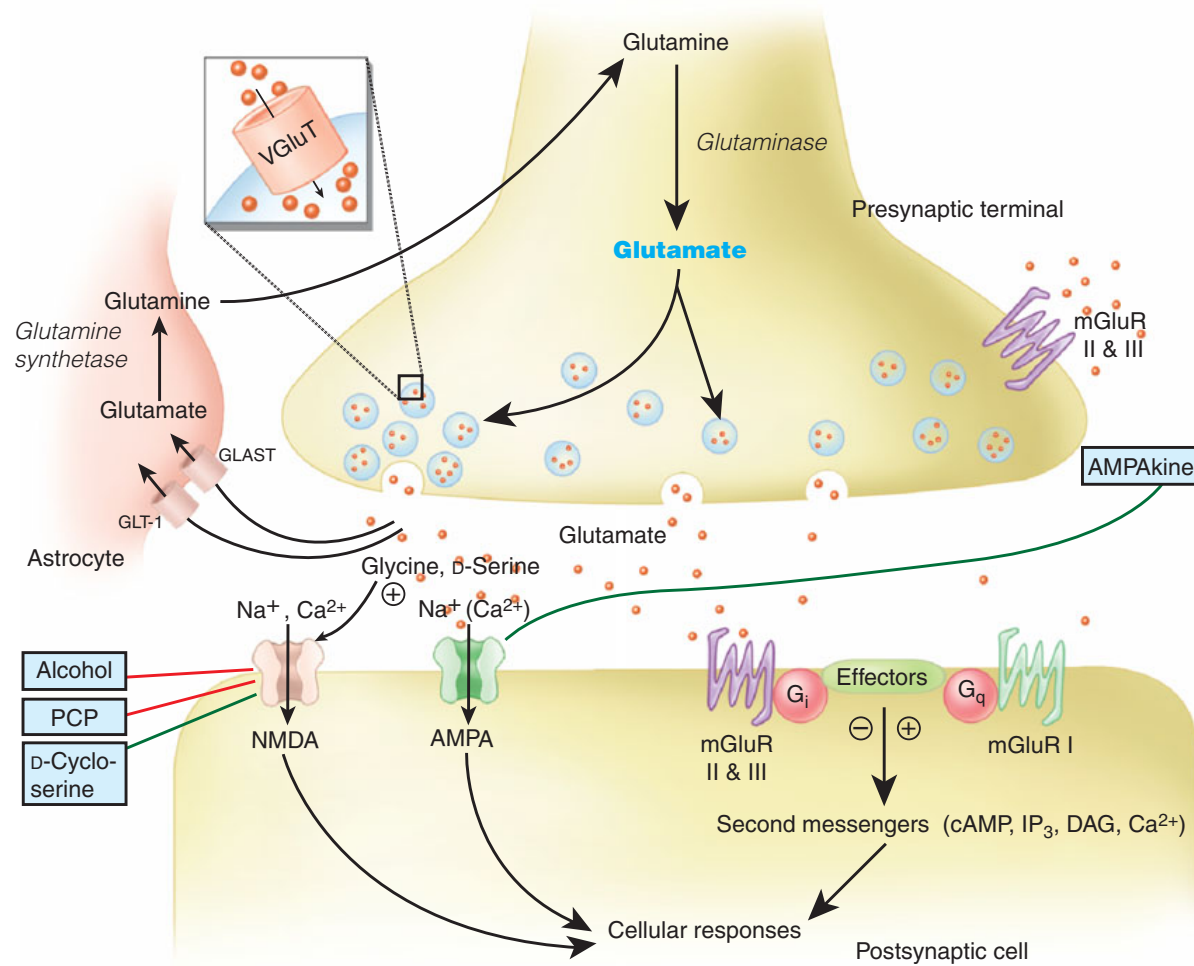
GDH: Glutamate déshydrogénase
AAT: aspartate aminotransférase
TCA: tricarboxylic acid cycle ou cycle de Krebs



1.1 Biosynthèse et métabolisme

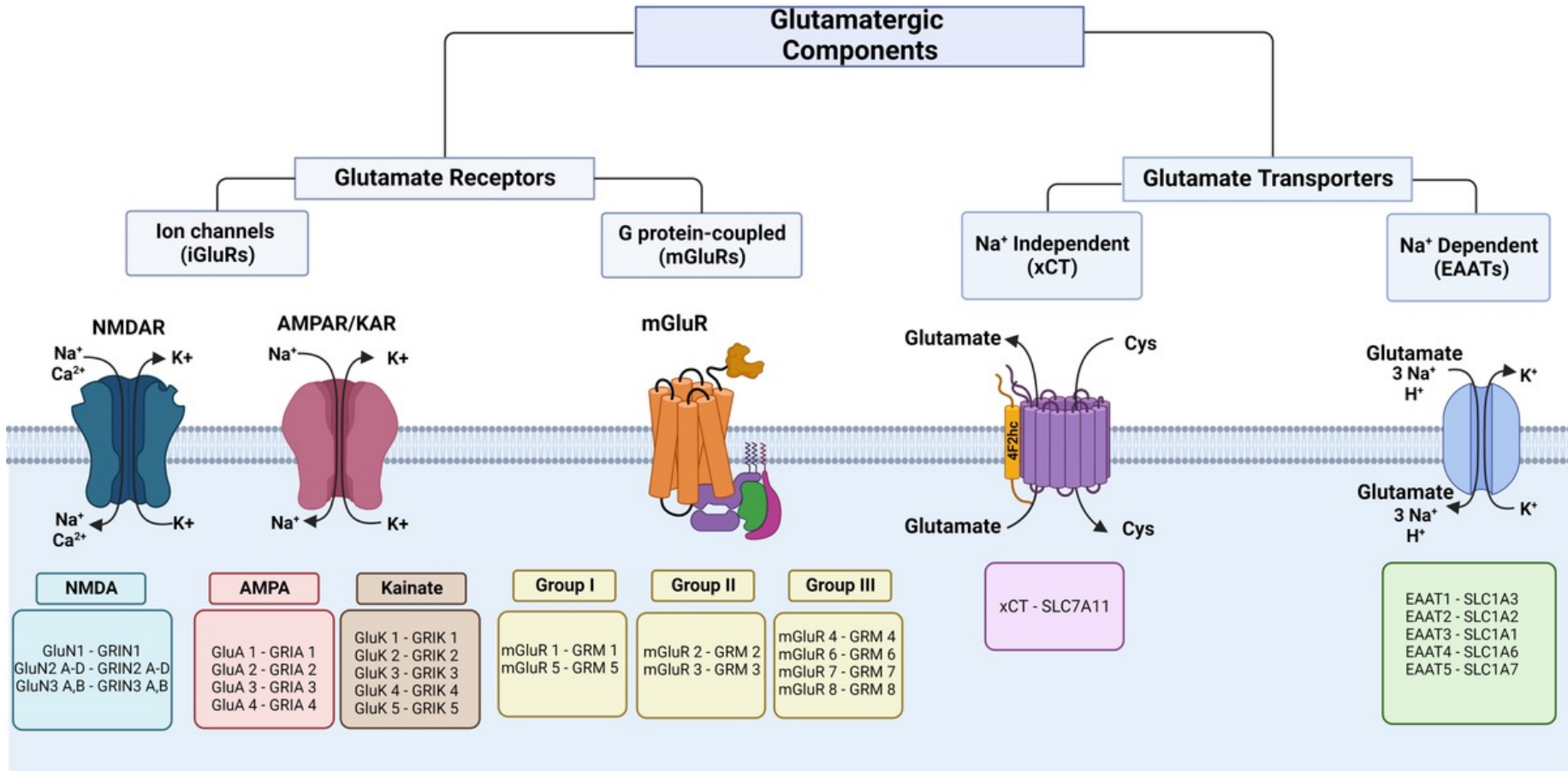
- En résumé, les caractéristiques de la neurotransmission de Glu sont:
 1. Les transporteurs des AA neutres
 2. Synthèse par la glutaminase
 3. Catabolisme par la Glutamate déshydrogénase/Glutamine Synthétase
 4. Recapture par les EAAT

♥ 1.2 Récepterologie





1.2 Récepterologie





1.2 Récepterologie

- Récepteurs ionotropiques du Glutamate

caractérisés par le *nom de leur principal agoniste*:

- 1. le récepteur NMDA activé par le *N-méthyl-D-Aspartate*
- 2. le récepteur AMPA, activé par l'*α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) et par le quisqualate ((2*S*)-2-amino-3-(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)propanoic acid) = excitotoxique
- 3. le récepteur kainate activé par l'acide kainique

- Assurent une neurotransmission excitatrice rapide
- R-AMPA <1 milliseconde (potentiel post-synaptique exciteur EPSP)
- R-NMDA 10 millisecondes (phase de dépolarisation membranaire +prolongée car meilleure affinité du L-Glutamate pour R-NMDA vs R-AMPA !)
- *R-métabotropiques (RCPG) 100 millisecondes*



1.2 Récepterologie - NMDA

Ce récepteur est constitué par un complexe protéique transmembranaire contenant:

- un canal cationique perméable aux ions

Ca²⁺ (ou Na⁺)

AGONISTES DIRECTS:

1) un site de liaison de l'agoniste:

- agoniste endogène, le L-Glutamate
- agonistes de synthèse, Ex: le NMDA, etc....
- antagonistes compétitifs: Ex: l'AP5

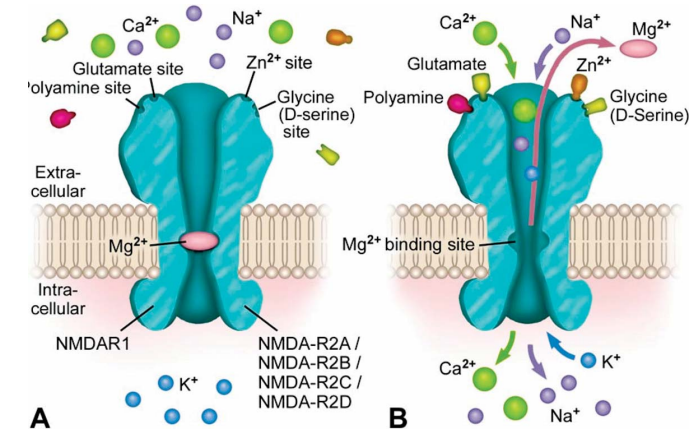
dont l'activation est nécessaire à l'ouverture du canal

2) un site de liaison du co-agoniste, la glycine (ou D-sérine), dont l'activation est nécessaire à l'ouverture du canal

Ex: Antagonistes de ce site: HA-966, 5,7-dichloro-kynurénate

NMDA Receptors

Tetramère composé de 4 sous-unités
2NR1 + 2NR2





1.2 Récepterologie - NMDA

3) un site modulateur allostérique positif liant les polyamines « endogènes » (spermine, spermidine) qui potentialisent l'effet de l'agoniste (L-GLU, NMDA). Situé sur ss-unité NR2B.

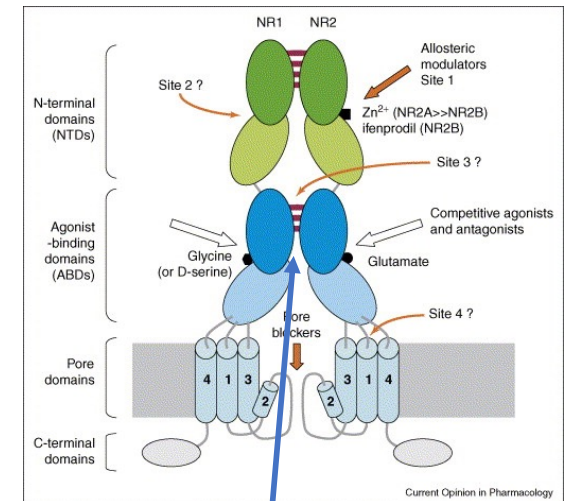
4) sites modulateurs allostériques ⇒ un site de liaison des médicaments psychoactifs (antagonistes non compétitifs)

- la phéncyclidine (PCP, toxicomanie, psychostimulant, hallucinogène)
- la (±)kétamine (anesthésique vétérinaire, psychostimulant, hallucinogène.....et antidépresseur d'action rapide: eskétamine SPRAVATO®)
- la mémantine EBIXA®, MEMOX® (traitement de la maladie d'Alzheimer?)
- la MK-801 = dizocilpine (anti-épileptique, mais lésions cérébrales ⇒ réactif de labo)

5) à l'intérieur du canal, un site cationique, voltage-dépendant, fixant l'ion magnésium Mg²⁺ et pouvant bloquer l'influx Ca²⁺ entrant.

NMDA Receptors

Tetramère composé de 4 sous-unités
2NR1 + 2NR2



Non-competitive antagonists:

- Mg²⁺
- MK801
- Ketamine
- Memantine



1.2 Récepterologie - NMDA

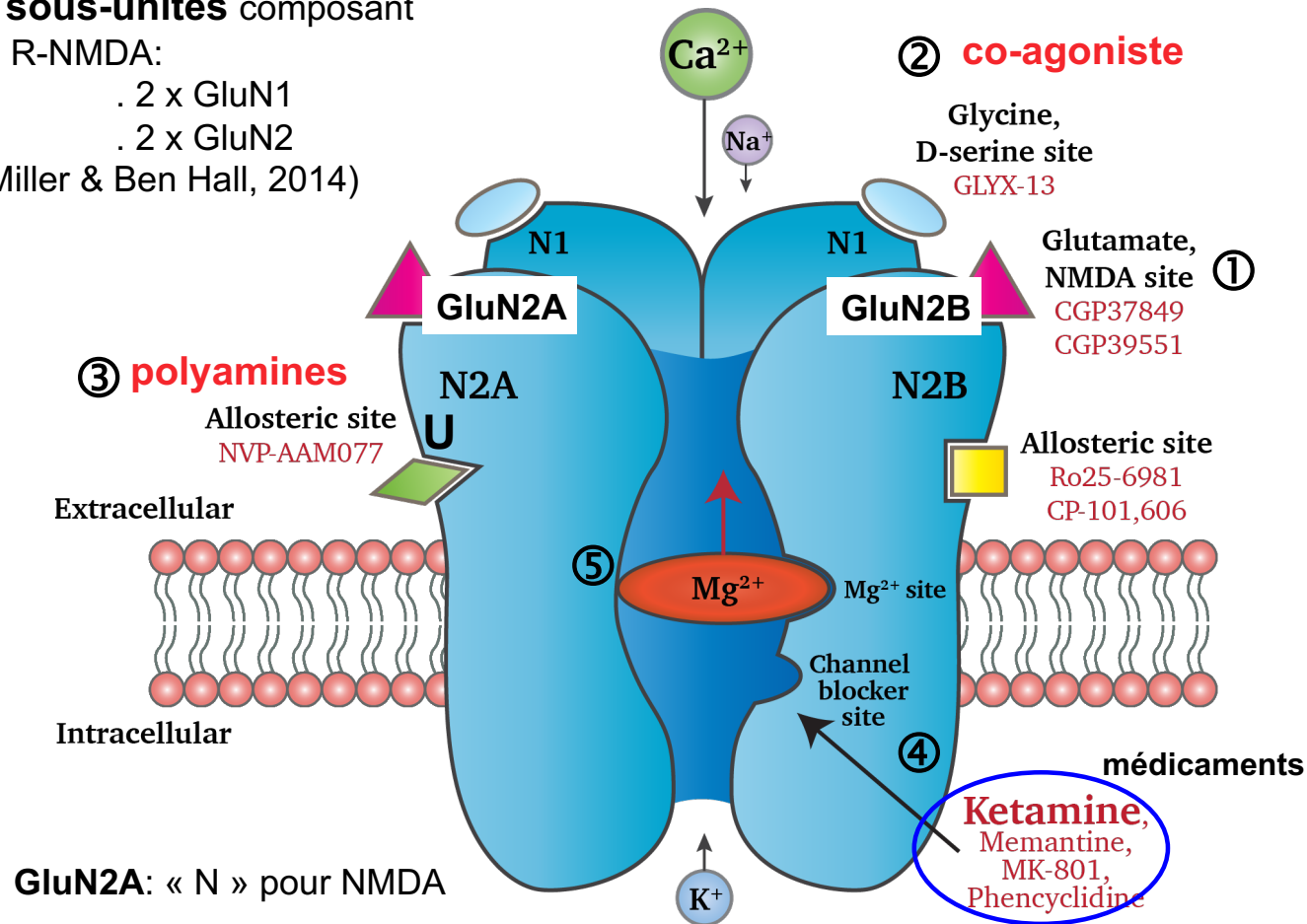
4 sous-unités composant

le R-NMDA:

. 2 x GluN1

. 2 x GluN2

(Miller & Ben Hall, 2014)



♥ 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission glutamatergique

- ① Par stimulation de la synthèse
- ② Par stimulation de la libération
- ③ Par utilisation d'agonistes d'hétéro Rc
- ④ Par inhibition de la dégradation
- ⑤ Par inhibition de la recapture
- ⑥ Par utilisation d'antagoniste d'auto Rc



③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc AMPA

DCI	Spécialité
Topiramate	EPITOMAX®

Molécule non sélective!!

- Bloqueur des canaux Na_v
- Bloqueur des canaux Ca_v
- Antagoniste AMPA
- GABA PAM

Indiqué en association dans le traitement:

- Epilepsie généralisée du sujet ≥ 6 ans
- Epilepsie partielle du sujet ≥ 6 ans
- Syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant > 6 ans,

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique université PARIS-SACLAY FACULTÉ DE PHARMACIE

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc AMPA

DCI	Spécialité
Perampanel	FYCOMPA®

Antagoniste non-compétitif Rc AMPA

Indiqué en association dans le traitement:

- crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 4 ans et plus ;
- crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients âgés de 7 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique

3 Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

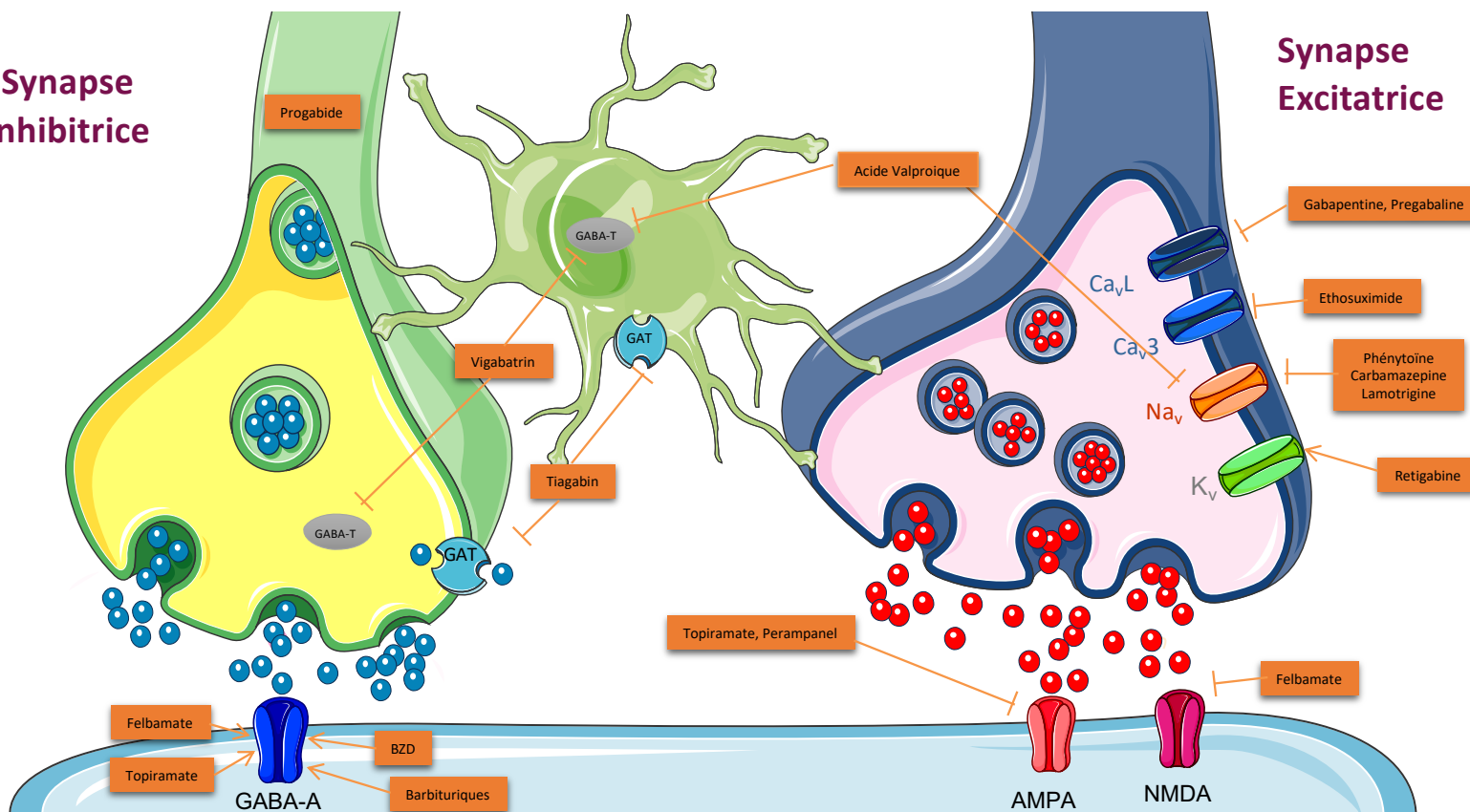
DCI	Spécialité
Felbamate	TALOXIA®

- Molécule connue depuis 1959.
- Propriétés antiépileptiques : traitement d'une forme d'épilepsie : syndrome de Lennox-Gastaut (réfractaire à la plupart des antiépileptiques)
- Mécanisme d'action mal connu (comprimés à 600 mg!!),
- Plusieurs mécanismes d'action proposés:
 - Bloqueur des Rc NMDA
 - GABA-A PAM
 - Bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants.



Synapse Inhibitrice

Synapse Excitatrice



Médicament	Cible	Activité
Progabide	GABA GABA-A / GABA-B	Pro-GABA Agoniste
Tiagabine	GAT	Inhibiteur
Vigabatrin	GABA-T	Inhibiteur irréversible
Acide Valproïque	GABA-T	Inhibiteur
Topiramate	GABA-A (voir synapse excitatrice)	Agoniste
Benzodiazépines (diazepam, clonazepam...)	GABA-A	Modulateur allostérique +
Barbituriques (phenobarbital)	GABA-A	Modulateur allostérique +
Felbamate	GABA-A	Modulateur allostérique +

Médicament	Cible	Activité
Gabapentine, Pregabaline	Ca _v L	Bloqueur
Ethosuximide	Ca _v 3	Bloqueur
Phénytoïne	Na _v	Bloqueur
Carbamazépine	Na _v	Bloqueur
Acide Valproïque	Na _v	Bloqueur
Lamotrigine	Ca _v , Na _v	Bloqueur
Retigabine	K _v	Activateur
Topiramate	Na _v , AMPA-R	Bloqueur/Antagoniste
Felbamate	NMDA	Antagoniste

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

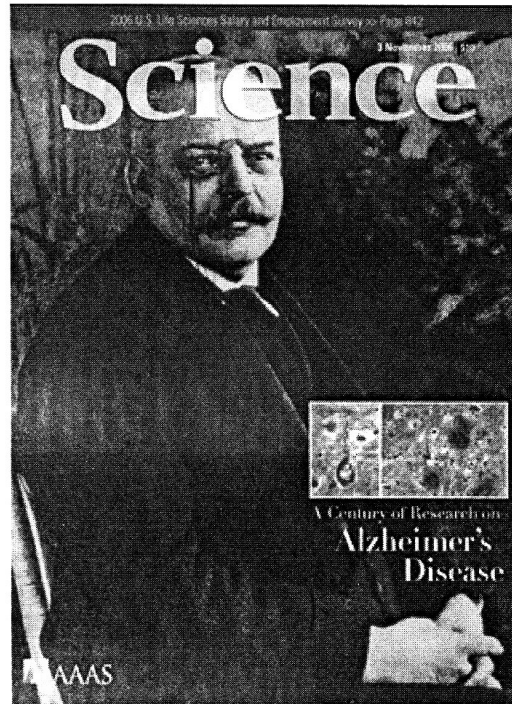
DCI	Spécialité
Memantine	EBIXA®

Ce médicament est indiqué dans les cas suivants :

- des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

3 Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

DCI	Spécialité
Memantine	EBIXA®



COVER On 3 November 1906, Alois Alzheimer described the pathological characteristics of the neurodegenerative disease that bears his name at the Clinic for Psychiatry at the University of Tübingen, where a centenary meeting is now under way. Images from a state-of-the-art Bielschowsky-stained slide prepared by Alzheimer show the disease's hallmark pathological lesions--a neurofibrillary tangle at high magnification (left) and a tangle and several neuritic plaques (right). Main image: Corbis; inset: H. Braak and K. Maurer

Découverte en Allemagne en 1906 par le Dr. Aloïs Alzheimer



En France :

900 000 – 1.3 million de patients atteints
2 – 4% des + de 65 ans
15% des + de 80 ans



Formes familiales & sporadiques

1 – 5% de formes familiales : APP, PSEN1, PSEN2
95 – 99% de formes sporadiques : facteurs de risque



Trois types de lésions décrites par A. Alzheimer

- « Dépôt d'une substance spéciale »
- « Apparition de fibrilles intra-neuronaux épais »
- « Atrophie cérébrale »

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique université PARIS-SACLAY | FACULTÉ DE PHARMACIE

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

DCI	Spécialité
Memantine	EBIXA®

- Définition: maladie neuro-dégénérative qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et de la mémoire.
- Patients atteints: Principale cause de démences chez les personnes âgées, souvent diagnostiquée à partir de l'âge de 65 ans
- chez les femmes > hommes.
- quand on observe des symptômes, la maladie d'Alzheimer se développe déjà depuis 15 ans !
- les lésions précèdent l'apparition des symptômes et sont visibles en imagerie cérébrale (IRM = diagnostic !).

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique

3 Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

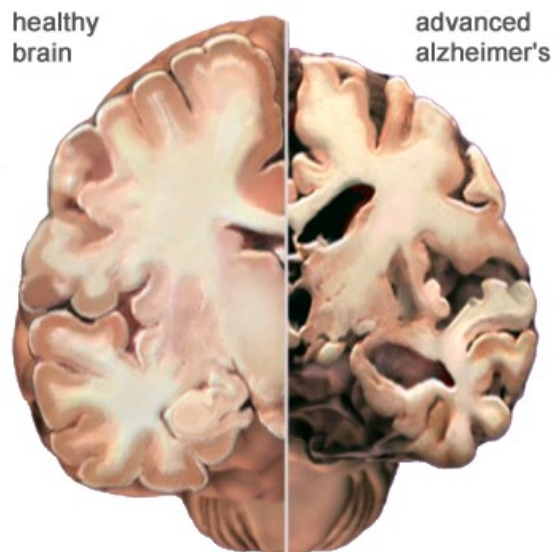
DCI	Spécialité
Memantine	EBIXA®

- Symptômes: Pertes de souvenir (amnésie). Troubles cognitifs: confusions, troubles de l'humeur et des émotions). Perte des fonctions autonomes, puis DC des patients.
- *les 1er signes souvent confondus avec les aspects normaux de la sénescence ou d'autres pathologies neurologiques (ex: démence vasculaire, épisodes dépressifs)
- Diagnostic: tests neuropsychologiques; atrophie corticale (imagerie cérébrale**) touchant le lobe temporal interne et l'hippocampe, régions importantes pour la mémoire;
- Marqueurs biologiques en développement (plasma, LCR)?

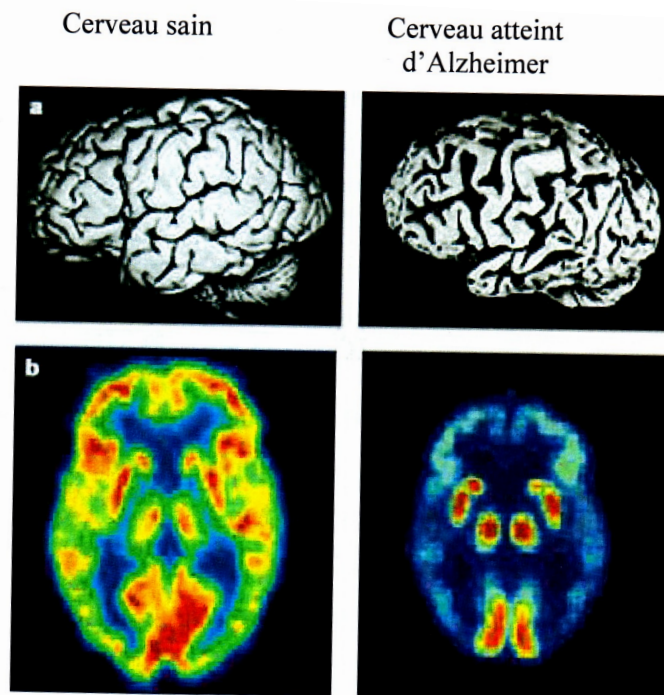
♥ Traitements de la maladie d'Alzheimer

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

Classe Thérapeutique	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase			Antagoniste des récepteurs NMDA
DCI	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine
Spécialité	ARICEPT®	EXELON®	REMINYL®	EBIXA®
Date AMM initiale	1997	1998	2000	2002
Laboratoire titulaire	Eisai	Novartis	Janssen-Cilag	Lundbeck
Indications	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer.			Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.



. Atrophie corticale:
 ➤ Taille des ventricules =
 ➤ volume du LCR

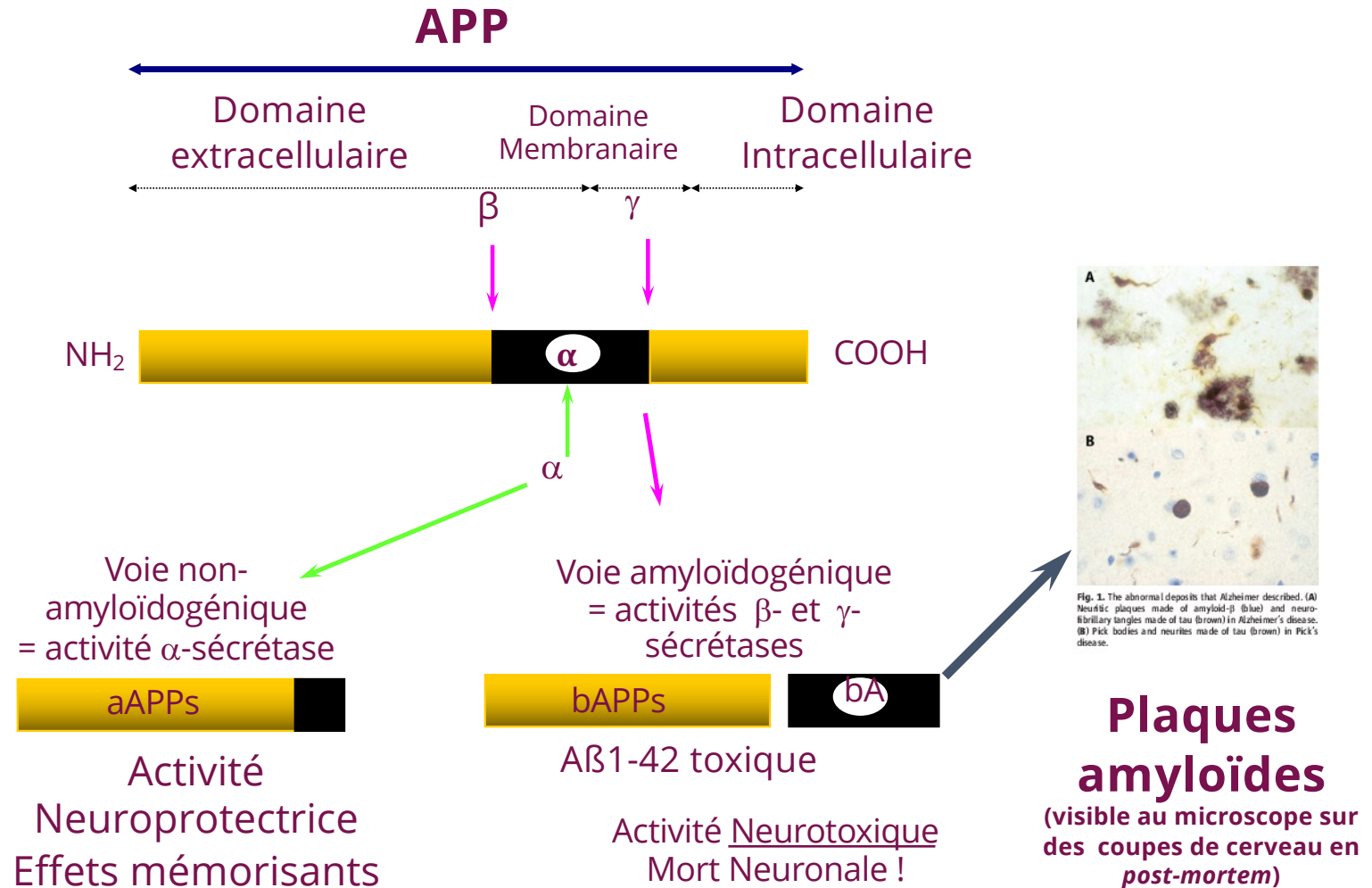


cerveau
de taille
réduite

□ métabolisme
énergétique

- Imagerie cérébrale (tomographie d'émission de positrons PET scan ^{18}F -PIB):
 (a) comparaison de la taille d'un cerveau d'un individu sain *versus* un patient atteint de la maladie d'Alzheimer.
 (b) métabolisme du glucose dans le cortex frontal et les lobes temporaux.
 (Mattson, 2004)

Voies de maturation du précurseur APP de la protéine β -amyloïde ($A\beta$)





Cochrane
Library

Méta-analyse McShane R et al., Mars 2019
https://www.cochrane.org/fr/CD003154/DEMENTIA_la-memantine-comme-traitement-de-la-demence

• **Résultats principaux**

- La mémantine a un léger effet bénéfique chez les personnes atteintes de la MA modérée à sévère. Cet avantage affecte la pensée, la capacité de poursuivre les activités quotidiennes normales et la gravité des troubles du comportement et d'humeur.
- La mémantine est bien tolérée chez les personnes atteintes de la MA modérée à grave, mais elle peut causer des étourdissements.
- **Important:** l'ajout de la mémantine au traitement par Inhibiteur d'Ach estérase **diminue l'aggravation des symptômes**, par rapport au placebo.

Traitements de la maladie d'Alzheimer

ARGUMENTS négatifs sur ces 4 médicaments:
donépézil, rivastagmine, galantamine, mémantine
prescrits dans le traitement *symptomatique* de la maladie d'Alzheimer

Conclusions de la Haute Autorité de Santé (HAS):

Service Médical Rendu (SMR) *rétrogradé* de « *important* » en 2007 à « *faible* » en 2011 !
Ré-évalué en 2016

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) *rétrogradé* de « *mineure* » à « *nulle* »

Au mieux une stabilisation du déclin cognitif de qqs mois et seulement chez certains patients (*pas de preuves après 1 an de traitement*).

- Pas d'informations des laboratoires sur:
 - le délai d'entrée en institution,
 - les troubles du comportement,
 - la qualité de vie des patients, etc....

Traitements de la maladie d'Alzheimer

Donépézil
ARICEPT®

rivastagmine
EXELON®

galantamine
REMINYL®

mémantine
EBIXA®

Recommandations de l'



- En 2018, déremboursement des 4 médicaments utilisés pour traiter les symptômes de la **maladie d'Alzheimer** !

Car le service médical rendu (SMR) insuffisant de ces molécules:

- *Efficacité symptomatique au mieux très faible, sur les symptômes cognitifs....et transitoire, n'influant pas sur le délai d'entrée en institution.*
- *Risques d'effets indésirables graves (cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculo-ventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde) et neuropsychiatriques (vertiges, confusion, délire)*
- *Nombreuses interactions médicamenteuses*

Selon l'ANSM: 150 000 personnes prennent ces médicaments aujourd'hui !

♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

DCI	Spécialité
Ketamine	Générique

Antagoniste non-compétitif Rc NMDA

Ce médicament est indiqué dans les cas suivants :

- Anesthésie analgésique, traitement d'urgence
- Douleur rebelle, traitement de 2e intention
- Induction et maintien de l'anesthésie générale
- **une dose de 10 mg/kg (i.v.) provoque une anesthésie durant 12 à 25 minutes**
- **une dose de 0,5 mg/kg (i.v.) provoque un effet antidépresseur rapide**

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

(±)-kétamine, un antidépresseur d'action rapide, mais transitoire: les deux 1ères études cliniques.

- 1- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000, 47(4):351-354
 - une seule injection intraveineuse i.v. d'une faible dose de kétamine (0,5 mg/kg < effet anesthésiant) chez l'Homme ⇒ effet antidépresseur
 - 1) rapide (qqs heures), à 72hrs, 50% de patients répondeurs
 - 2) persistant 7 jours après l'administration d'une seule dose
 - 3) chez des patients déprimés, résistants aux antidépresseurs « classiques »
- 2- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry. 2006, 63(8):856-864.
- Méta-analyse: Corriger et Pickering, Drug Des Devel Ther 2019, 13:3051-3067; Marcantoni et al., J Affect Dis 2020.

dans la dépression résistante

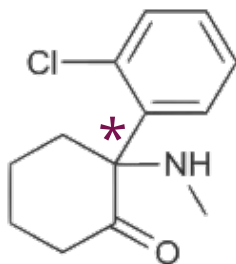
♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission glutamatergique université PARIS-SACLAY | FACULTÉ DE PHARMACIE

③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc NMDA

DCI	Spécialité
esketamine	SPRAVATO®, ESKESIA®

Episodes dépressifs caractérisés: *eskétamine* SPRAVATO® (2019)

Traitement d'une dépression résistante (TRD)



Définition de la TRD:

échec de 2 traitements antidépresseurs successifs!

(*R,S*)-kétamine, un antidépresseur d'action rapide?

Un antagoniste *non compétitif, réversible* du R-NMDA

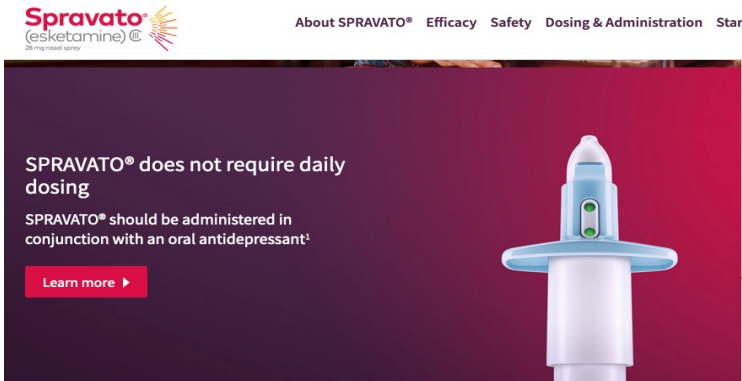
2022: Co-prescription kétamine + antidépresseur sérotoninergique

Ex: kétamine ou eskétamine + IRSS fluoxétine



Pourquoi un **spray nasal de esketamine SPRAVATO®** ?

Bénéfices attendus



• Voie d'administration intra-nasale:

- Non-invasive (comparée à la voie intra-veineuse de référence)
- Absorption rapide via la muqueuse nasale
- Un accès direct au cerveau
- Une biodisponibilité du médicament améliorée (passage de la BHE)

• **esketamine:**

- Un énantiomère actif
- diminution de la posologie par 2 (comparé à la dose du mélange racémique), donc une réduction des effets indésirables



Coût!! : 200€/unité
soit 2400-3200€/cure
USA : 40,000\$



Intra-nasal Administration

Intranasal treatments in psychiatry
DS Quintana *et al*

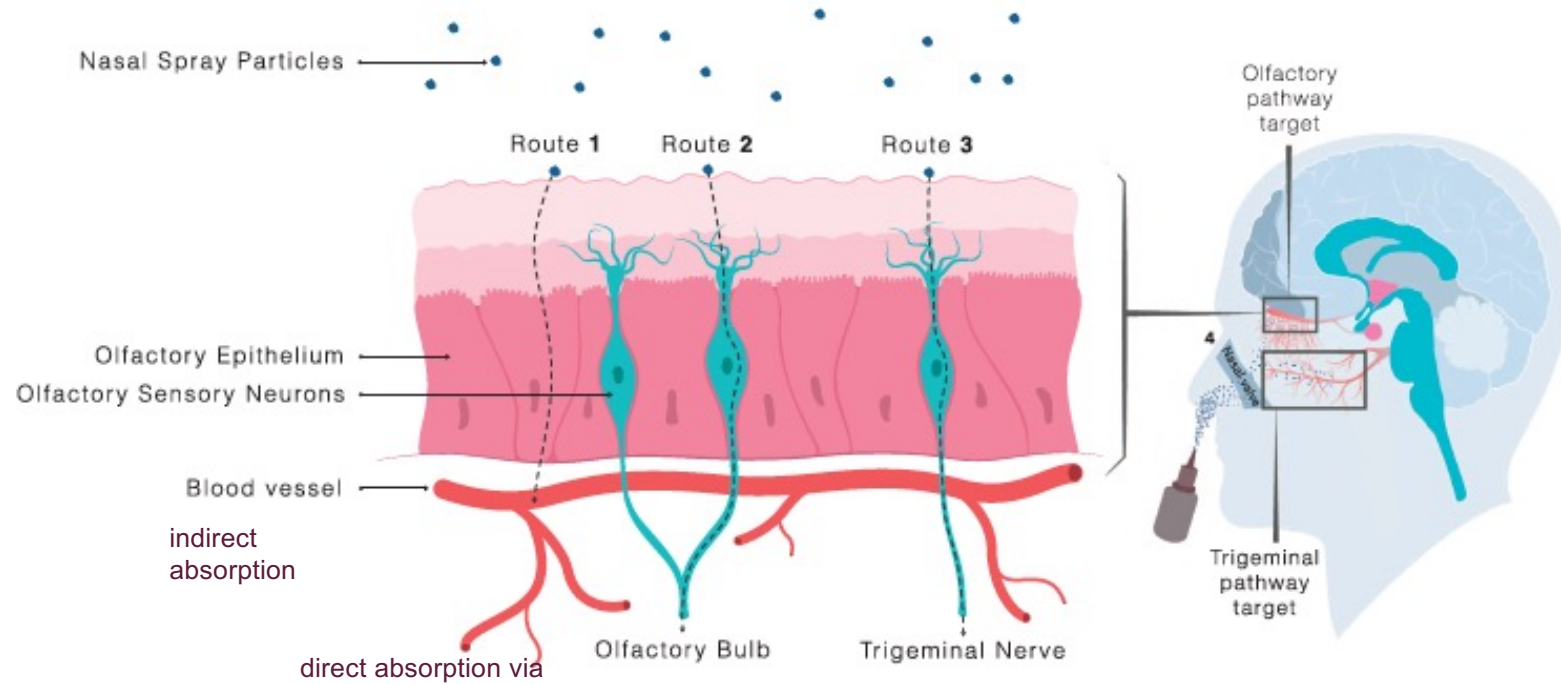


Figure 2. Delivery of intranasally administered agents to the central nervous system (CNS). Psychopharmacological agents delivered intranasally can reach central destinations indirectly via blood capillary absorption (1), and directly via olfactory (2) and trigeminal (3) nerve fiber routes. These direct transport target areas lie in the upper and posterior areas of the nasal cavity beyond the nasal valve (4). Reproduced from Quintana *et al.*¹⁰ with permission.



esketamine SPRAVATO[®], nasal spray ATU de cohorte (*réservé à l'usage hospitalier*)

MAIS..... Protocole d'Utilisation Thérapeutique: www.ansm.sante.fr

- **Effets indésirables**: psychotomimétiques (effets dissociatifs), hallucinations, toxicomanie, dépendance, troubles de la mémoire, hypertension artérielle
- Usage récréatif et abus: 1992, 1er cas; 1997 inscription de la kétamine sur la Liste des STUPEFIANTS, mais préparations injectables Liste I, puis 2017 Liste des STUPEFIANTS !
- Ordonnance sécurisée: **eskétamine = STUPEFIANT**: prescription limitée à une durée à **28 jours !**
- **Prescription réservée aux psychiatres** et dispensation par les Pharmaciens hospitaliers
- Cahier de **recueil de données** informatisé (*suivi médical du patient, arrêt du traitement, déclaration des effets indésirables*)
- Les patients traités à l'hôpital dans des unités de soins en psychiatrie (*pas en "ambulatoire"*) **s'ils n'ont ni hypertension, antécédents de toxicomanie, idées suicidaires**
- Lab. Janssen-J&J doit garder un registre des patients ayant reçu de la eskétamine pour *s'assurer que personne ne la revend illégalement!*

2022: Co-prescription kétamine + antidépresseur Ex: IRSS fluoxétine