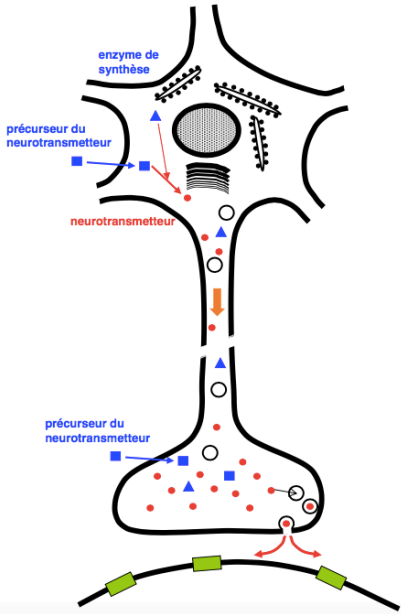
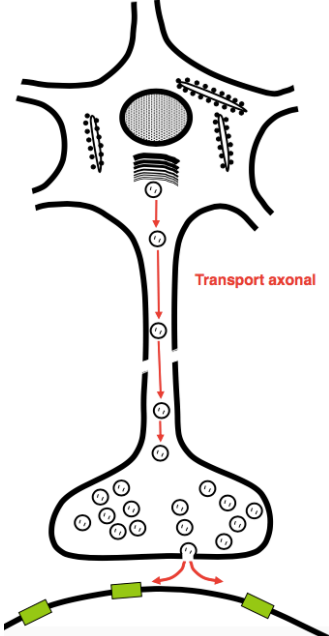
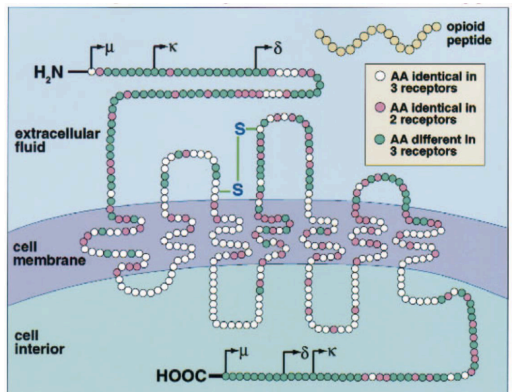
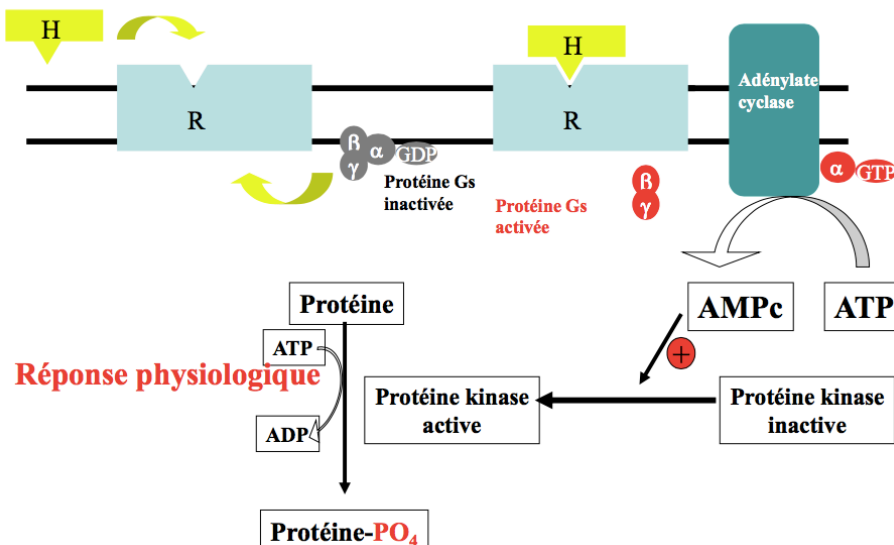


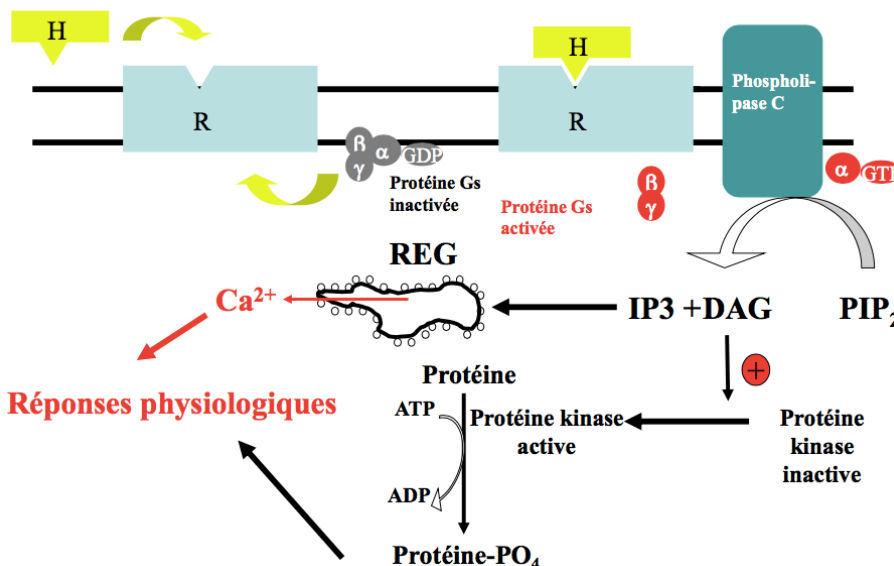
Neurotransmission	
Neuromédiateurs	
Classiques (amines et acides aminés) # Neuropeptides	
Amines : → Acétylcholine → Catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine) → Serotonine → Histamine	Acides aminés : → Glutamate → Aspartate → GABA → Glycine
Neurotransmetteurs classiques	Neuropeptides
1. Synthèse à partir de précurseurs dans le corps cellulaire ou la terminaison axonale 2. Transformation en neurotransmetteurs grâce aux enzymes de synthèse 3. Incorporation dans les vésicules de sécrétion	1. Synthétisés à partir de gènes au niveau du REG 2. Précurseur protéique 3. Intègre l'appareil de Golgi 4. Précurseur sera ensuite mûré dans les vésicules de sécrétion
	
• Enzymes de biosynthèse • Systèmes de transport membranaire • Systèmes de transport vésiculaire • Inactivation des neurotransmetteurs	• Biosynthèse d'un précurseur protéique (proprotéine) • Maturation post-traductionnelle (enzymes) • Enzymes de dégradation (peptidases)
Activation des récepteurs	
Récepteurs canaux-ioniques • Réponse de courte durée • Latence brève (1-10 ms)	Récepteurs couplés aux protéines G • Latence > 100 ms
Neuropeptides = neuromodulateurs => régulation de la synthèse et/ou de la libération	
Récepteur aux opioïdes : • 7 domaines transmembranaires • Boucle EC : fixation du ligand • Boucle IC : signalisation	

Schémas d'action des seconds messagers

1) Exemple de l'adénylate cyclase



2) Exemple des phospholipides membranaires

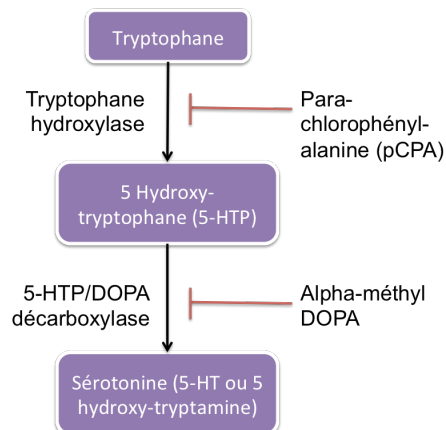


Systèmes sérotoninergiques

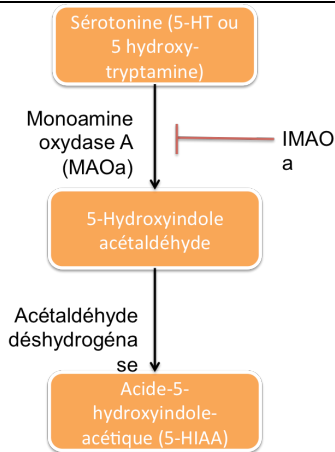
Biosynthèse de la sérotonine

- Tryptophane est un acide aminé essentiel
- Circule lié à 90% aux protéines plasmatiques
- Synthèse dans neurones 5-HT, certains neurones du plexus gastro-intestinal et cellules entéro-chromaffines. Attention les plaquettes accumulent de la sérotonine synthétisée ailleurs.

1. Hydroxylation grâce à tryptophane hydroxylase → 5-HTP
2. Décarboxylation grâce à la DOPA/5-HTP-décarboxylase → sérotonine



Catabolisme de la sérotonine



- Inactivation se fait essentiellement par recapture neuronale assurée par un transporteur membranaire
- IMAOa est utilisé pour augmenter la transmission sérotoninergique
 1. Elimination amine, formation d'une fonction aldéhyde
 2. Aldéhyde est oxydé en acide

Récepteurs de la sérotonine

- La sérotonine possède 15 récepteurs différents sur lesquels elle peut agir
- Ses différentes fonctions sont :
 - Régulation de l'humeur
 - Régulation de la douleur
 - Régulation du cycles éveil/sommeil
 - Régulation de la motilité intestinale
 - Régulation de la vasomotricité
- Les récepteurs vont autoréguler la sérotonine
- Les récepteurs 5HT sont des récepteurs couplés aux protéines G
- Exemples de récepteurs : 5HT1 (régulation de l'anxiété), 5HT3 (récepteur canal Na/K)

Modifications de l'activité du système sérotoninergique

Blocage de la transmission

- Blocage indirect :
 - Lésions : neurotoxines
 - Blocage de la synthèse de 5HT
 - Blocage de la capture vésiculaire
 - Stimulation des récepteurs présynaptiques : agonistes 5HT1
- Blocage direct :
 - Antagonistes des récepteurs pos)synaptiques
 - Blocage de la synthèse des récepteurs ou du transporteur

Augmentation de la transmission

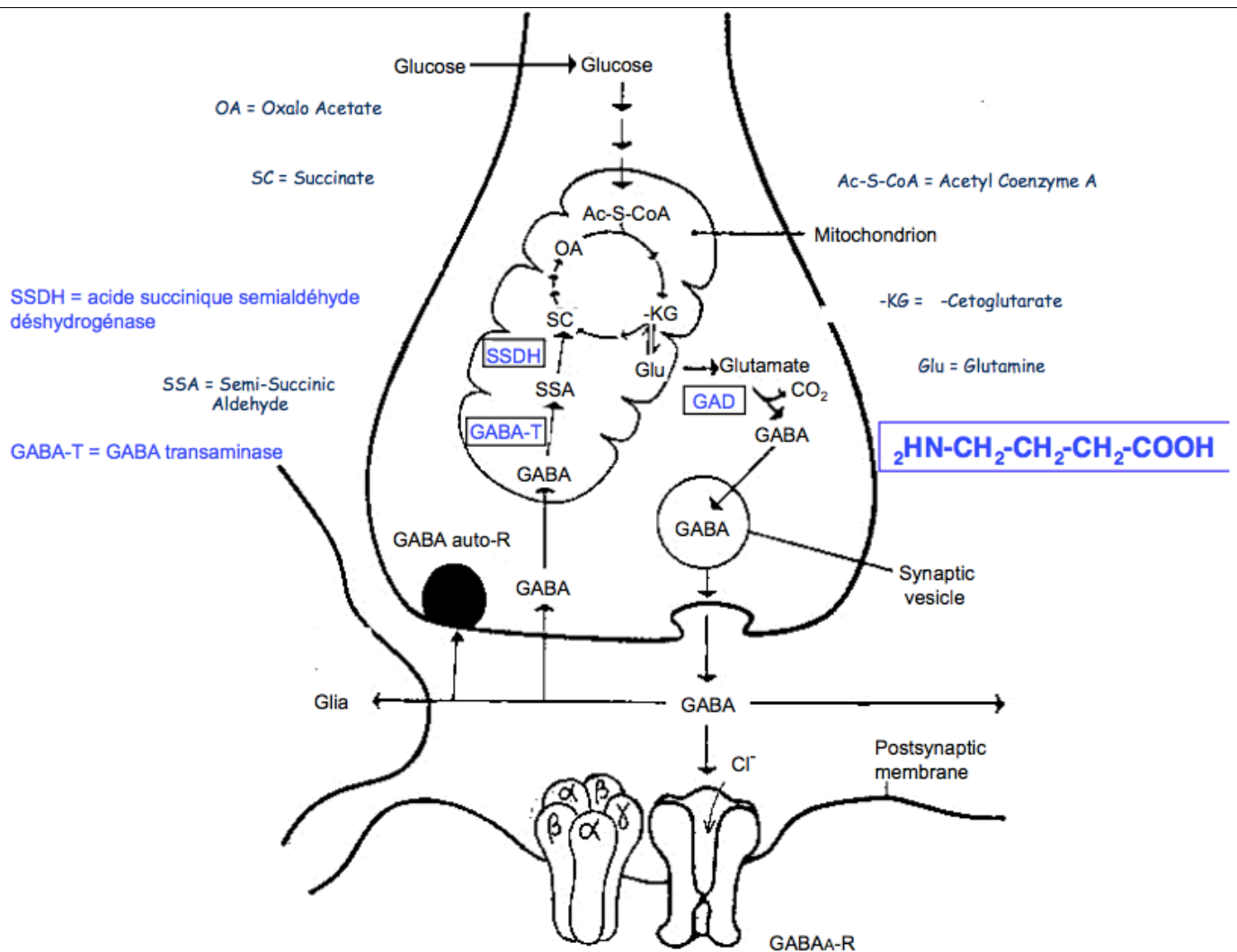
- Augmentation indirecte :
 - Augmentation de la synthèse de 5HT
 - Augmentation de la libération de 5HT
 - Blocage de la dégradation : IMAOa
 - Blocage de la recapture neuronale de 5HT : ISRS
- Augmentation directe :
 - Agonistes des récepteurs postsynaptiques

Hétéro-régulation

- Contrôle inhibiteur GABAergique
- Contrôle inhibiteur alpha2-noradrénergique

Systèmes GABAergiques

- Synthèse : glutamate décarboxylé en GABA par la glutamate décarboxylase
- Inactivation : recapture puis transamination en SSA par GABA-T, puis en SC par SSDH
- 3 types de récepteurs : GABAA et GABAc (canal Cl-) et GABAb (Ca2+/K+)



Systèmes peptidergiques

- Aires impliquées dans le contrôle de la peur et de l'anxiété (hypothalamus, amygdale, hippocampe, SG périaqueducule) contiennent de nombreux peptides et récepteurs.
- La substance P a des cibles limitées.

Biochimie des troubles anxieux

Généralités

- Anxiété généralisée
- Anxiété liée à : des troubles obsessionnels, désordres post-traumatiques, attaques de panique, sevrage, phobies

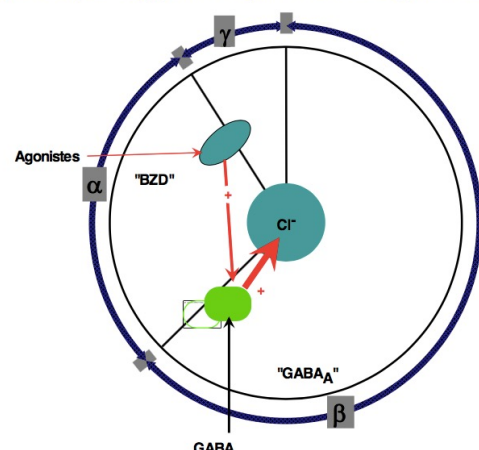
Récepteur GABA-A

Formé de 5 sous-unités formant un canal Cl^- : alpha (site de liaison des ligands BZDs), beta (site de liaison des ligands GABA), gamma (site modulateur => pentamère (2alpha, 2 bêta, gamma))

Mécanismes d'action des benzodiazépines

- 1) Situation stressante stimule les neurones excitateurs (-> potentiel d'action) et stimule les neurones GABAergiques
 - 2) Libération de GABA
 - 3) Fixation du GABA -> ouverture du canal chlore -> potentiel inhibiteur post-synaptique
 - 4) Effet physiologique ⇔ Réponse adaptée au stress
- Les récepteurs GABA sont responsables d'une grande partie des inhibitions du SNC.
 - BZD est un potentialisateur du GABA. Ce n'est pas un agoniste du GABA (car ne se fixe pas sur le même récepteur) mais il modifie le site de liaison au GABA => facilite la fixation du GABA
 - En cas de déficit en GABA => réponse inadaptée

Dynamique Hypothétique des Récepteurs GABAA



- Retour à une réponse adaptée grâce aux benzodiazépines

Biochimie des troubles dépressifs

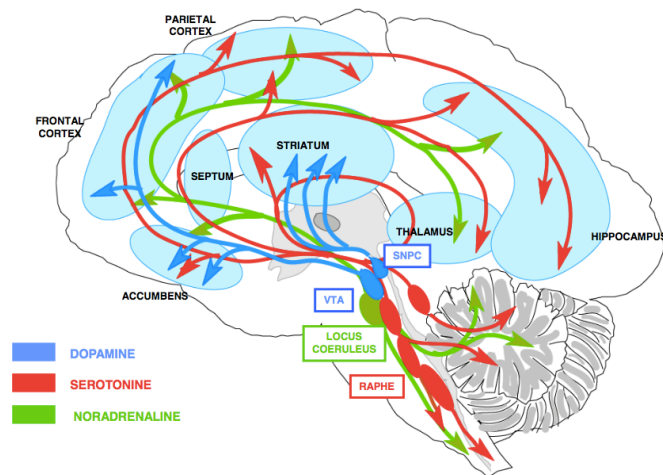
Généralités

- Forte prévalence 16%, 8000 décès par suicide, chronicité dans 20% des cas
- **Comorbidités fréquentes** : pathologies cardiovasculaires, épilepsie, douleur...
- **Retentissement social** : relations personnelles et socio-professionnelles

Diagnostic de la dépression :

- **Critères de DSM-IV** : humeur dépressive, perte de plaisir, dévalorisation de soi, pensées suicidaires
- **Modifications biologiques associées** : dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (augmentation des glucocorticoïdes), atrophie de l'hippocampe, hypertrophie de l'amygdale

Voies monoaminergiques



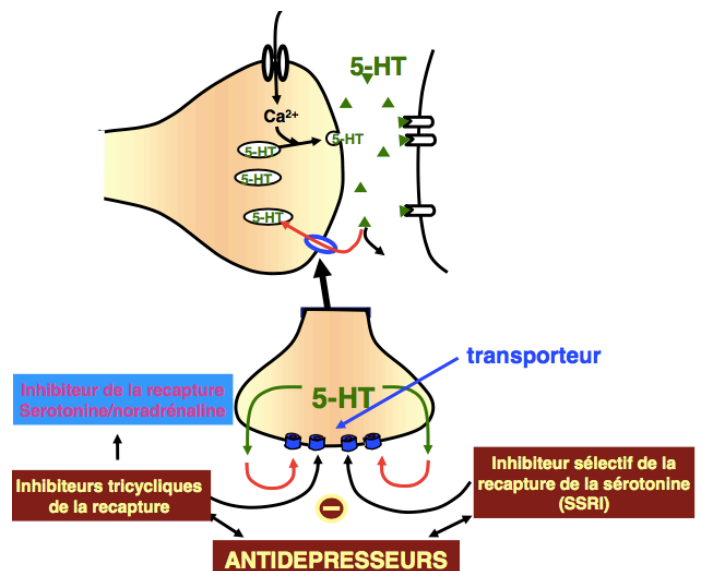
Les voies monoaminergiques innervent intensément les structures impliquées dans les désordres psychiatriques

Cibles pharmacologiques

Cibles : sites de recapture (sérotonine, noradrénaline), récepteurs (ceux de la sérotonine, adrénaline, dopamine), enzymes de dégradation

Transmission sérotoninergique

- La dépression diminue la transmission sérotoninergique
- On cherche à restaurer cette transmission grâce à IMAOa et aux inhibiteurs de recapture :
 - IMAO : inhibiteurs de MAO => diminution de la dégradation de la sérotonine
 - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine :
 - Tricycliques : inhibiteurs non spécifiques
 - SSRI : inhibiteurs spécifiques



Autorécepteurs 5HT et tonus sérotoninergique

- Récepteur pré-synaptique (sur le corps cellulaire)
- A un effet inhibiteur lorsqu'il est stimulé par la sérotonine (cocaïne, alcool, dépression) => diminution de la sérotonine
- S'il y a beaucoup d'agonistes (antidépresseurs), on aura l'effet opposé => désensibilisation du récepteur (absence de l'effet inhibiteur) => augmentation de la sérotonine

Traitement de la dépression

- Essentiellement basée sur l'hypothèse monoaminergique : dépression résultant d'une diminution de la transmission monoaminergique => molécules visant à la restaurer
- Environ 40% des patients ne répondent pas au premier traitement prescrit => traitements inefficaces chez environ

30% des patients

- Temps d'action : 1 mois et demi

Les modèles animaux

Un modèle animal est une construction expérimentale permettant de reproduire une partie ou la totalité des symptômes d'une pathologie

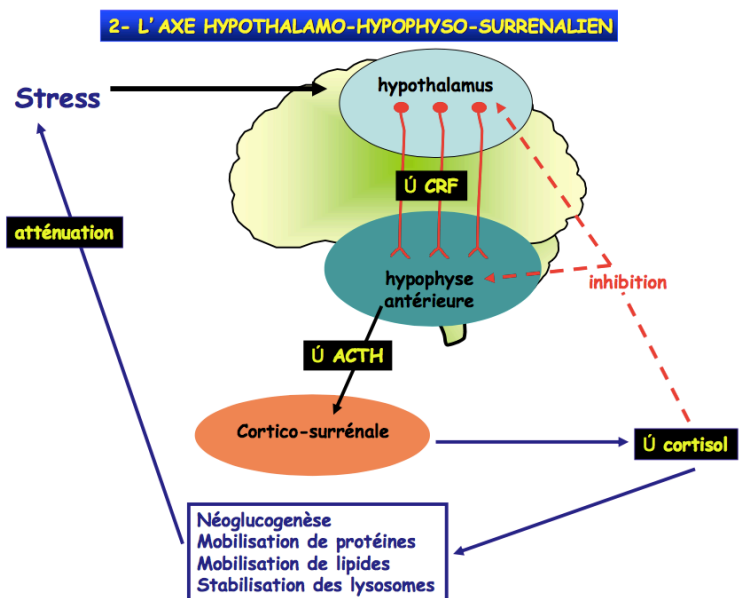
Validation des modèles animaux

Modèle homologue

Les causes inductrices sont semblables à celles de la maladie

Qu'est ce que le stress ?

- Stress = ensemble des réponses produites par un organisme à tous les stimuli de l'environnement qui menacent son équilibre interne. C'est une réaction adaptative, nécessaire à l'homéostasie
- Une stimulation excessive par son intensité, sa durée ou sa répétition, est dangereuse et peut conduire à un état pathologique si elle dépasse les capacités d'adaptation.
- Fonction : préparer l'organisme à réagir grâce au cœur, muscles à fibres rouges, cerveau
- 2 voies :
 - Catécholamines (adrénaline produite par la médullosurrénale ; noradrénaline produite par les terminaisons des neurones orthosympathiques)
 - Tachycardie
 - Augmentation de la pression artérielle
 - Redistribution du sang des territoires viscéraux vers les muscles et le cerveau
 - Augmentation du diamètre pupillaire
 - Broncho-dilatation
 - Accroissement de la thermogénèse
 - Hyperglycémie
 - HHS -> glucocorticoïdes : libérés par la corticosurrénale sous l'action de l'ACTH (contrôlée elle-même par CRF hypothalamique (noyau paraventriculaire))
 - Amplifient et relaient l'action des catécholamines (plan énergétique via néoglucogénèse)
- Les organes cibles exercent un rétrocontrôle négatif sur les différents niveaux de production
- On peut montrer le rétrocontrôle négatif :
 - 1) On stimule l'hypophyse avec de la CRF => Augmentation des taux de cortisol
 - 2) On administre un agoniste des récepteurs : le dexaméthasone (mime les effets) => rétrocontrôle inhibiteur (baisse du cortisol)



Stress pathologique

- Maladies de l'adaptation : pathologies anxieuses, dépression
- Chez les sujets dépressifs (pas tous), on a un taux de cortisol plus élevé que chez les sujets contrôles à l'état basal. Par ailleurs, il n'y a pas de diminution du cortisol lorsqu'on administre le dexaméthasone (le rétrocontrôle a disparu) : désensibilisation et diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes => augmentation du cortisol et diminution du rétrocontrôle négatif

Procédure expérimentale

- Petits stress chroniques : on soumet l'animal à de petits stress répétitifs pendant 3 semaines
- Stress péri-nataux : on applique un stress juste avant ou après la naissance (séparation mère-sourriceau)
- Défaite sociale : 1 fois/jour pendant plusieurs jours : on soumet un animal à 1 congénère + fort et agressif => perte du statut social

Modèle isomorphe

Les symptômes sont semblables à ceux de la maladie

Etat dépressif majeur :

- Mélancholie, anhédonie

- Perte d'espoir, idées de culpabilité, dévalorisation de soi
- Perte d'appétit, trouble du sommeil et perturbation de l'activité psychomotrice
- Idées morbides et suicidaires
- Difficultés pour se concentrer, penser et prendre des décisions
- Anergie, asthénie

Difficultés de développer des modèles animaux en psychiatrie :

- Difficile d'avoir la majorité des symptômes chez l'animal
- Diagnostic repose essentiellement sur des dimensions subjectives
- Un même symptôme se retrouve dans plusieurs maladies

=> chez l'animal on va donc effectuer des mesures biochimiques et des mesures comportementales

Tests d'anxiété : Labyrinthe en croix surélevé : utilisé pour tester les molécules anxiolytiques

Tests de dépression : test de « nage forcée » (mesure du temps pendant lequel, la souris se débat dans l'eau) utilisé pour évaluer les antidépresseurs

Tests d'anhédonie (perte de plaisir) : consommation d'eau sucrée

Mesure de l'hypotrophie de l'hippocampe :

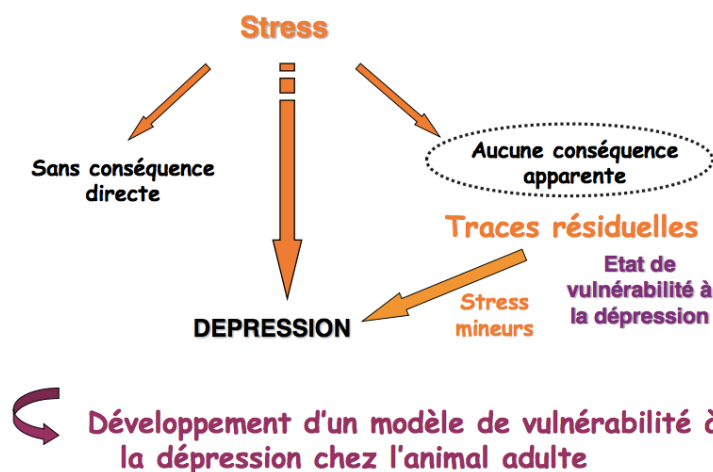
- Chez l'homme dépressif, on a une involution de l'hippocampe corrélée avec l'augmentation de l'activité corticotrope (*mesure du volume de l'hippocampe, marquage au BrDU de la neurogénèse (qui est diminuée chez le dépressif)*)
- Chez l'animal, on observe également une rétraction dendritique (hypotrophie des neurones)

Modèle prédictif

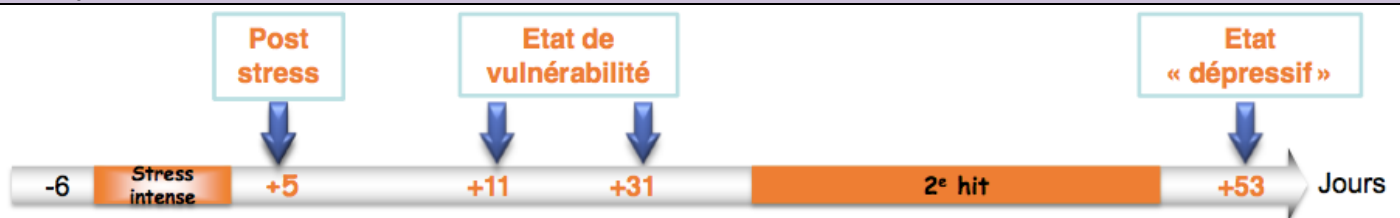
Prédiction de l'efficacité thérapeutique

Nouvelles cibles thérapeutiques

Conséquences d'évènements de stress sur le développement de la dépression



Concept du double hit



Expérimentation animale (défaite sociale puis stress chroniques)

- Suite à la défaite animale on observe :
 - Hyperactivité de l'axe HHS
 - Anhédonie
 - Pas de comportement de résignation
 - Hypertrophie des neurones de l'amygdale
 - Diminution du volume hippocampique
 - Atrophie des neurones CA3
 - Neurogénèse diminuée
 - Taux de BDNF sérique et hippocampique diminué
- A la fin de ce stress :

- Animaux avec valeurs normales de BDNF : restauration des altérations morphologiques -> pas de profil de type dépressif
- Animaux avec valeurs basses de BDNF : persistance des altérations morphologiques -> pas de profil de type dépressif
- On soumet les animaux à des stress chroniques :
 - Animaux qui avaient taux normal de BDNF => **pas de profil dépressif**
 - Animaux avec valeurs basses de BDNF => **profil de type dépressif**
- **Conclusion** : le BDNF est un marqueur prédictif de la sensibilisation au stress
 Le BDNF contrôle un facteur de transcription de la synthèse d'enzymes anti-oxydantes => diminution des altérations anatomiques (surtout au niveau de l'hippocampe)

