

EIA NEURO-PSYCHIATRIE - ESSION ET DE

BIOCHIMIE DE L'ANXIETE ET DE LA DEPRESSION

I) Neurotransmission

A) Généralités

Influx parvient à neurone : transmission par dépo au niv de synapse présS : entrée de Ca → fusion de vésicules de NT avec la mb → transmission info.

Les NT se fixe sur RpostS → échange ion avec neurone post/ possibilité interaction pG aussi.

Info de doit être interrompue → NT inhibé :

- dégradé par syst de dégradation
- utilisation de méca de recapture (syst de transporteurs qui récupère NT pour présS)
-

B) Activation de récepteurs

Canaux ioniques	Activation de RCPG
Reponse de courte duree	Periode de latence > 100 ms
Periode de latence breve (1 à 10 ms)	

- Si NT active un canal couplé à RCPG : on dit qu'il est plutôt neuromodulateur
- NP = neuromodulateurs

La réponse est liée à la présence de peptides biologiquement actifs dans la fente synaptique

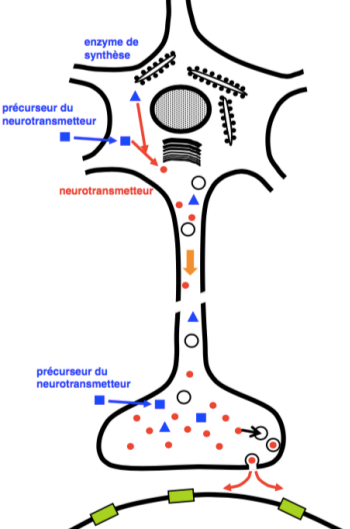
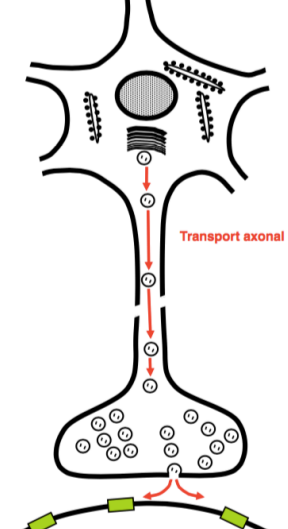
- Régulation de la synthèse et/ou la libération de ces peptides.

Fonctionnement RCPG :

7 dom trans mbr. Quand ligand se lie à R → dissociation cpx pG : libé sous u $\beta\gamma$ et sous u α activée

- qui se lie adénylate cyclase : formation AMPc (=second messenger)
- OU qui active PPLC : PIP2 => DAG + IP3 (=second messenger)

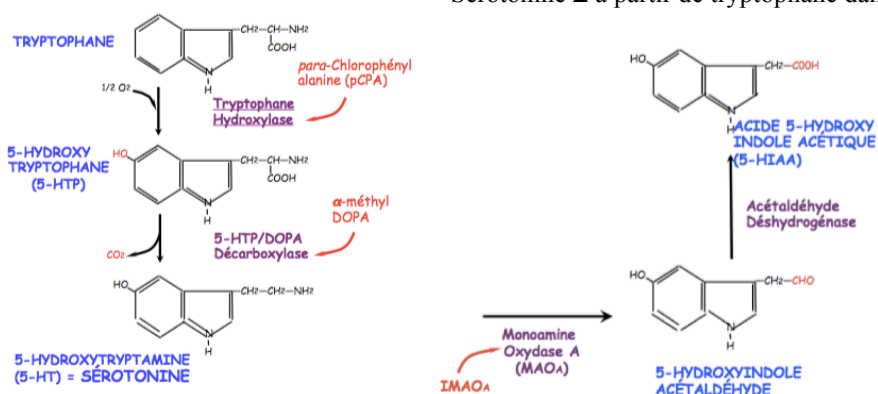
Second messenger qui active p kinase → qui permet P activatrice ou inactivatrice de protéines → CASCADE de signalisation qui amplifie la réponse physio liée au canal activé initialement.

NT classiques	NP
 Amines : - Acetylcholine - catecholamines - Noradrenaline - dopamine - Adrenaline - <u>Serotonine</u> - Histamine Acides aminés - Excitateurs - o Glutamate - o Aspartate - Inhibiteurs - o <u>GABA => anxiété</u> - o GLYCINE	 Transport axonal
Σ à partir de précurseurs qui sont souvent des AA au niv cp cellulaire, d'axone et terminaison synaptique. $\exists$ aussi des <u>enzymes de Σ</u> présentent dans le cytoplasme qui transforment précurseurs en NT matures. $\rightarrow$ <u>vésicules</u> de stockage et transférées jusqu'à élément pré synaptique (on a donc <u>transport membranaire</u>). Libé à influx nerveux. Inactivation : dégradation ou recapture par <u>système de transport vésiculaire</u>	Σ à partir d'ARNm qui est transcrit en p : <u>bioΣ d'un précurseur protéique = proprotéine</u>. Du REG au golgi et ensuite vésicules. Transport dans des vésicules : enzymes qui font passer de précurseurs à NP mature = <u>maturation post traductionnelle</u>. Inactivation : il n'existe pas de système de recapture $\Rightarrow$ <u>dégradation par des peptidases</u>

C) Système sérotoninergique

Synthèse de la sérotonine

Sérotonine Σ à partir de tryptophane dans le SNC.



Inactivation essentiellement par recapture neuronale (et gliale) assurée par un transporteur membranaire (qui existe aussi dans les plaquettes).

On peut inhiber cette Σ et cette dégradation : en rouge.

Fonctions physiologiques de la sérotonine nrb +++ dont anxiété et dépression via R.

R-5-HT1A : effet sur anxiété et dépression.

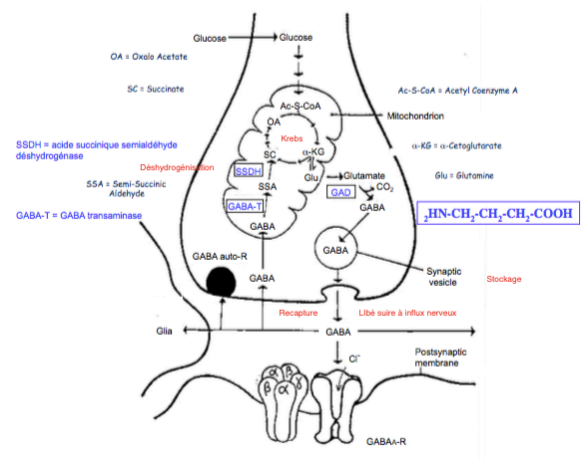
Gd nbr de transporteurs et de R (bcp de RCPG)

Modifications de l'activité du système sérotoninergique

Blocage de la Transmission		Augmentation de la Transmission		Hétéro-régulations
Blocage Indirect	Blocage Direct	Augmentation Indirecte	Augmentation Directe	- Contrôle inhibiteur GABA-ergique - Contrôle inhibiteur $\alpha 2$-noradrénergique
- Lésions : neurotoxines - Blocage de la synthèse de 5-HT : - o para-chlorophénylalanine (pCPA) - o compétition pour la capture neuronale de tryptophane (a.a.) - o Blocage de la capture vésiculaire : réserpine * (*effet non spécifique) - o Stimulation des récepteurs présynaptiques : ▪ agonistes 5-HT_{1A} : firing ↓ : libération 5-HT ↓ ▪ agonistes 5-HT_{1B/1D} : libération 5-HT ↓	- Antagonistes des R post-synaptiques - Blocage de la Σ des R ou du transporteur (ARNm antisens) - Souris KO (récepteurs)	- Augmentation de la synthèse de 5-HT : - o ↑ tryptophane (?) - o 5-HTP (+IMAO) - Augmentation de la libération de 5-HT : - o réserpine + IMAO (à court terme)* d-fenfluramine - o para-chlorométhylamphétamine (p-CMA) - o amphétamine (fortes doses) * - Blocage de la dégradation : IMAOA * - Blocage de la recapture neuronale (et gliale) de 5-HT : ISRS [cocaïne*] - Antagonistes des récepteurs présynaptiques (???)	- Agonistes des récepteurs postsynaptiques (pb liés aux modifications de sensibilité des récepteurs après administrations répétées)	

D) Systèmes GABAergiques

Il existe plusieurs R du GABA : dont le R GABA_A.



E) Systèmes peptidergiques

Les aires impliquées dans le contrôle de la peur et de l'anxiété, tels l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe et la substance grise périaqueducule, contiennent des densités importantes de peptides et de récepteurs.

La substance P est un peptide qui agit sur plrs r NK → NK1 a effets anti-dépressions

Cholesystokinine : agit sur 2 types de R.

Agir sur peptide :

- agir sur R +++
- agir sur dégradation mais difficile de cibles des peptidases

II) Biochimie des troubles anxieux

A) Généralités

Différentes Catégories de Troubles Anxieux chez l'Homme

- Anxiété généralisée
- Anxiété liée à :
 - o Troubles obsessionnels
 - o Désordres post traumatiques
 - o Attaques de panique (avec ou sans agoraphobie)
 - o Sevrage (drogue)
 - o Phobies
 - Simples phobies
 - Phobie sociale
 - Agoraphobies (avec ou sans troubles paniques)

Anxiolytiques établis et putatifs

Ligands des complexes récepteurs GABAA

- Benzodiazépines
- Cyclopyrrolones
- Imidazopyridines
- Triazolopyridazines
- Barbituriques
- Carbamates
- Alcool
- Neurostéroïdes

Ligands des récepteurs

- 5-HT 5-HT_{1A} agonistes
- 5-HT_{2A/2C} antagonistes (aucune évidence claire d'action chez H)

Ligands des récepteurs peptidergiques (pas encore de résultats chez l'H)

- CCKB antagonistes
- Substance P antagonistes
- Vasopressine antagonistes

Autres composés

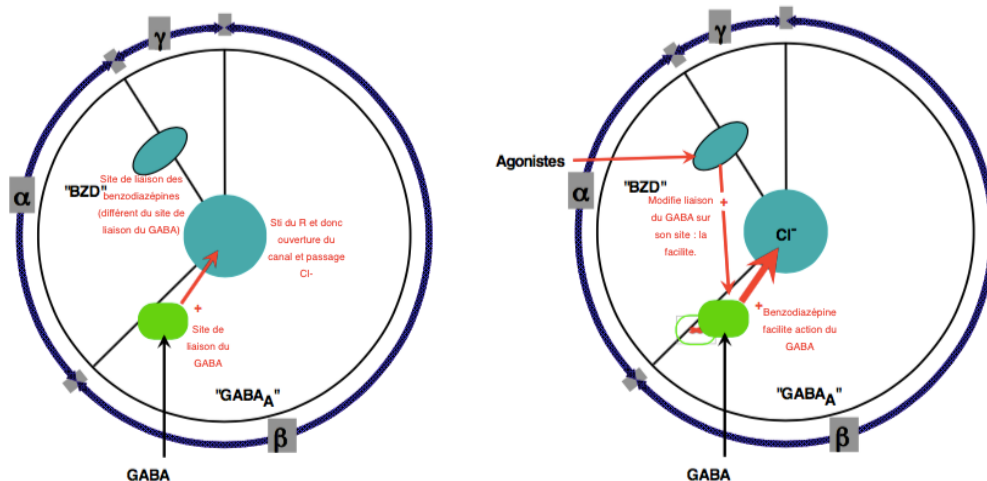
- Antidépresseurs
- Neuroleptiques
- Antihistaminiques
- Antagonistes des β -adrénorécepteurs
- Agonistes des α -adrénorécepteurs
- Opioïdes (morphine)

B) Récepteur GABA-A

Complexe macromoléculaire GABAA/BZD/Cl⁻ est formé de 5 sous-unités, appartenant à au moins 3 catégories, qui forment le canal Cl⁻ (récepteur ionotrope) : permet entrée Cl⁻.

α comprend le site de liaison des ligands BZDs (ou entre α et γ) β comprend le site de liaison des ligands GABA (ou entre β et α) γ est le site modulateur. Complexe et modulé +++

=> Pentamère de sous unités $\neq$ qui ménagent au centre un canal pour laisser passer le Cl⁻ :



C) Mécanismes d'action des benzodiazépines

Benzodiazépine $\neq$ agoniste du GABA

Contexte physiologique :

Situation stressante :

- entraîne activation neurones excitateurs $\rightarrow$ dépo $\rightarrow$ PPSE
- entraîne activation neurones GABA (inhibiteurs $\rightarrow$ s'oppose : PPSI (entrée Cl-))
- double réponse : résultante permet d'avoir une réponse physiologique adaptée au stress.

Contexte de trouble anxio-dépressif :

Situation stressante :

- sti du R-GABA $\downarrow \rightarrow$ PPSI $\downarrow$
- résultante : effet exciteur = réponse inadaptée. Ne remplit pas son rôle protecteur.

Que font les benzodiazépines : facilite action GABA donc facilite entrée ion Cl- $\rightarrow$ PPSI

- On rétablit équilibre entre excitation et inhibition

III) Biochimie des troubles dépressifs

A) Généralités

Forte prévalence 16% de la pop est ou sera touchée

8 000 suicides/an

Chronique 1cas/5

Comorbidité frq : patho cardiovascu, épilepsie, douleur (associée et surtout s'aggravent l'un et l'autre $\rightarrow$ cercle vicieux prise en charge difficile car faut agir sur les deux !)

Retentissement social (relation perso, familiales, mais aussi socio-professionnel)

Diag : critères DSM-IV ou même V:

- humeur dépressive
 - perte de plaisir,
 - dévalorisation de soi
 - pensées suicidaires
- $\Rightarrow$ Dimensions subjectives !

Modifications biologiques associées (qui ne participent pas au diag car ne sont pas nécessairement présentes) :

- dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) : hyperréactivité : corticoïde et cortisol $\uparrow$
- modif neuroanatomique :
 - o atrophie de l'hippocampe
 - o hypertrophie de l'amygdale

B) Les voies monoaminergiques

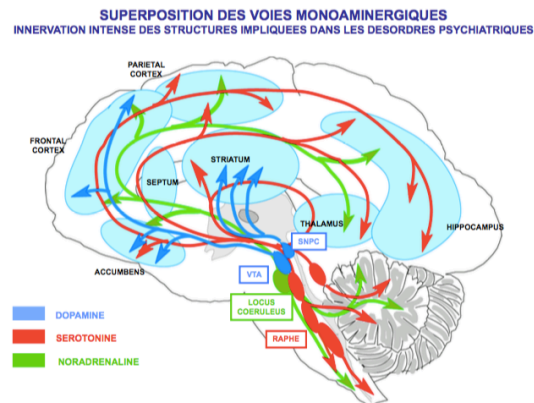
Découverte des anti-dépresseurs (AD) : le premier AD découvert de façon fortuite (=isoniazide qui était un anti tuberculeux et on a découvert les effets AD).

Pourquoi et sur quel système agissait ?
→ Inhibiteur de MonoAmineOxydase

Donc faut ↑ des monoaminergiques

On a inventé des AD :

- iproniazide (↓ MAO)
- tricycliques : ↓ recapture de la sérotonine (imipramine, amitriptyline)



C) Les cibles pharmacologiques

Les cibles sont les R (11 pour la sérotonine, 9 pour la dopamine, 5 pour la noradrénaline), le système de recapture, et les enzymes de dégradations de chacun des 3 monoaminergiques.

D) Transmission sérotoninergique

Implication de la sérotonine dans les phénomènes dépressifs :

En cas d'anxiété/dépression ∃ inhibition des systèmes sérotoninergiques (↓ transmission et ↓ libé de 5-HT).

Pour rétablir : ↑ concentration EC de la 5-HT. Deux possibilités : inhiber la recapture, inhiber la dégradation.

On met I-MAO → ↑ de la transmission sérotoninergique.

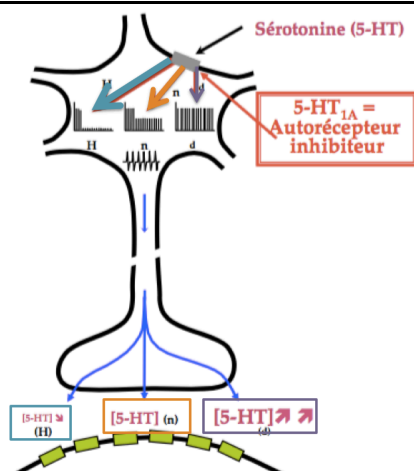
Inhib de recapture : ↑ concentration 5-HT

- inhib tricyclique non spécifiques. Agissent sur les 3
- inhib sélectifs: fluoxétine, fluoxamine, paroxétine, citalopram

Classe fonctionnelles des AD : en ft de comment agit (recapture, R, ou dégradation) et en ft de sur qui agit (Noradrénaline, Dopamine, Sérotonine) → bcp d'AD ≠ avec des spécificités et sélectivité.

+ les IMAO

Les autoR 5-HT_{1A} (R présynaptiques) et tonus sérotoninergiques



Si on stimule le neurone avec un qtté moyenne normale entraine inhibition de l'activité sérotoninergique et donc ↓ de libé de 5-HT.

Si ↑ des qtté de sérotonine qui stimule le neurone : inhibition de l'activité sérotoninergique et donc ↓↓↓ de libé de 5-HT et dépression ↑↑↑ = Hypersensibilité (peut être causé par alcool, cocaïne)

Si ↑↑↑ qtté de sérotonine : désensibilisation du R-5-HT_{1A} (qui ne peut plus jouer son rôle inhibiteur) et donc qui ↑↑↑ de l'activité sérotoninergique et ↑↑↑ de libé de 5-HT
⇒ effet AD si stimulation importante et prolongée du neurone sérotoninergique.

Traitement de la dépression

Dasé +++ sur l'hypothèse monoaminergique des années 50.

- ⇒ dépression résulte de ↓ de la transmission monoaminergique. Et donc les médicaments sont des molécules qui visent à la restaurer.

Mais 40% des patients ne répondent pas au premier TTT prescrit (il faut 3 sem/1 mois pour avoir effet AD sur le plan comportemental alors que le système sérotoninergique est restauré tout de suite)

- ⇒ ttt inefficaces chez 30% des patients.
⇒ Hypothèse monoaminergique participe à la physiopathologie de la dépression, mais n'est peut-être pas au premier plan.

Etudes précliniques (modèles animaux) nécessaires pour comprendre la physiopathologie et améliorer l'efficacité des ttt.

IV) Les modèles animaux

A) Définition

Qu'est-ce qu'un modèle animal ?

- ⇒ Construction expérimentale permettant de reproduire une partie ou la totalité des symptômes d'une pathologie

B) Validation des modèles animaux

Plusieurs critères pour être valide:

Modèle homologue (construct validity)	Modèle isomorphe (face validity)	Modèle prédictif (predictive validity)
les causes inductrices chez l'animal semblables à celles de la maladie chez l'homme. Pour la dépression : Maladie pluri factorielle : - facteurs génétiques - environnementaux (psychosociaux, psycho-émotionnels, stress intense)	symptômes chez l'animal semblables à ceux de la maladie chez l'homme	prédiction de l'efficacité thérapeutique : ttt connu comme étant efficace chez l'homme doit être efficace chez l'animal. - spécificité = minimum de faux + - sensibilité = minimum de faux -

Modèle homologue - l'exemple d'une cause : le stress

Indispensable à la survie

= L'ensemble des réponses (endocriniennes, métaboliques et comportementales) produites par un organisme en réponse à tous les stimuli de l'environnement qui menacent son équilibre interne. Il permet les stratégies d'adaptation qui modulent une réponse adaptée.

Le stress est une réaction adaptative, il est nécessaire à « l'homéostasie ».

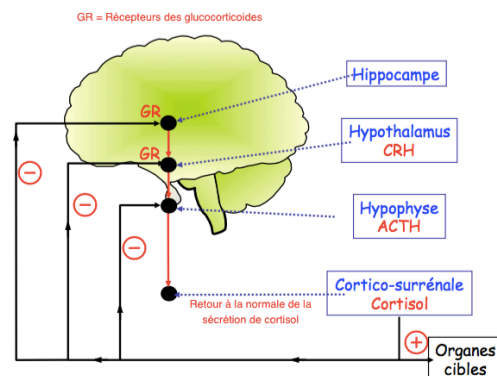
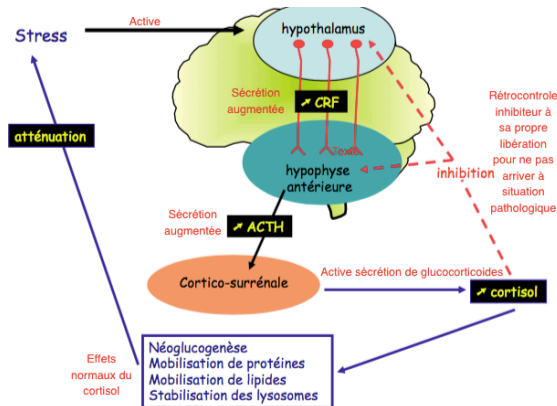
Si peu important est indispensable à la survie. A pour fonction de mobiliser le métabolisme vers les organes qui en auront besoin lors du stress (au détriment des autres organes) =

- Les muscles rouges pour fuir
- Le cœur
- Le cerveau pour analyser la situation

Stress agit sur le système sympathique et va permettre d'orienter le métabolisme vers les muscles rouges et le cerveau d'abord par la médullo-surrénale via la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline), et puis par la cortico-surrénale via les glucocorticoïdes (qui vont avoir des effets métaboliques et inflammatoires).

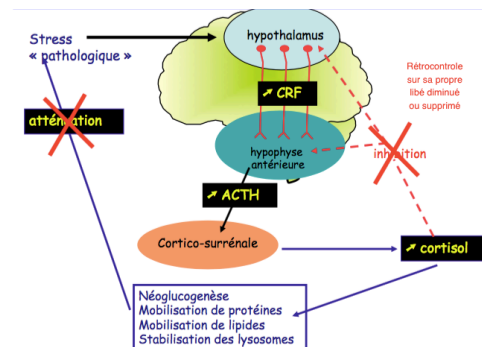
- ⇒ Les réponses normales au stress, qui visent à restaurer l'homéostasie, font intervenir 2 grandes catégories de médiateurs

Catécholamines	Glucocorticoïdes
Adrénaline libérée par la médullosurrénale et noradrénaline libérée par les terminaisons des neurones orthosympathiques. Responsables de la plupart des réponses immédiates au stress : - 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 thermogenèse - hyperglycémie...	Libérés par la corticosurrénale sous l'action de <u>l'hormone corticotrope antéhypophysaire</u> (ACTH), elle-même placée sous le contrôle de la <u>corticolibérine</u> (CRF ou CRH) d'origine hypothalamique (noyau paraventriculaire). Les glucocorticoïdes relaient et amplifient l'action des catécholamines, principalement sur le plan énergétique, notamment en stimulant la néoglucogenèse.



Une stimulation excessive par son intensité, sa durée ou sa répétition est dangereuse et peut, si elle dépasse les capacités d'adaptation du sujet ou si celles-ci deviennent inopérantes, conduire à un état pathologique.

- ⇒ Troubles de l'adaptation
- ⇒ Maladies de l'adaptation : pathologies anxieuses, dépression.



Test de freinage à la dexaméthasone = Test avec dexaméthasone qui est un analogue des glucocorticoïdes qui mime ↑ de cortisol et va permettre de voir si les glucocorticoïdes ont encore un effet inhibiteur la lib. de glucocorticoïde.

A : basal

B : CRH (0.1 mg i.v.)

C : dexaméthasone (1.5 mg p.o.) + CRH

Test chez patient normal		Test chez patient dépressif	
CONTROLE	- On administre au patient du CRH qui va faire ↑ cortisol - Puis on administre dexaméthasone : on réduit cortisol au niv de base. ⇒ ∃ rétrocontrôle inhibiteur exercé par les glucocorticoïdes sur leur propre libération.	DEPRESSION	- taux de cortisol ↑ initialement - quand on administre CRH on a ↑ du cortisol (normal) - on ajoute dexaméthasone : le cortisol ne ↓ pas ⇒ on a plus de rétrocontrôle du cortisol

Pourquoi il n'y a plus de rétrocontrôle ? Les RG sont ↓ au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe et on obtient une désensibilisation de ces R quand ils sont trop stimulés → ne remplit plus les ft et plus de rétrocontrôle. Si AD effectifs : ré↑ de ces R : axe hypothalamo-surrénalien retrouve ces ft normales.

Modèle de chronic midl stress	Modèles de stress péri nataux	Modèle de procédure de défaite sociale :
Sujets soumis quotidiennement à des stress pas trop intenses (ne peuvent pas conduire à dépression individuellement mais répétés et ensemble peuvent y conduire)	- stress prénatal sur la mère - stress post natal : juste à la naissance (ex séparation) : - o isolement court <15 minutes quotidien → + résistant au stress une fois adulte - o isolement long >1h quotidien → + de risques de dépression à l'âge adulte <u>Car réaction de l'axe corticotrope</u> : soit dans le sens hyper réaction de l'axe qui active rétrocontrôle si isolement court, soit dysfonctionnement et rétrocontrôle inhib qui disparaît isolement long.	Confrontation avec un supérieur ou perte de statut social conduit à la dépression. Cf rat dans la cage avec isolement et anticipation puis confrontation.

Modèle isomorphe

Les états dépressifs - symptômes clés d'un épisode dépressif majeur :

- Mélancolie/Anhédonie: absence de plaisir pour toute activité.
- Perte d'espoir, idées de culpabilité et de dévalorisation de soi.
- Perte d'appétit, trouble du sommeil et perturbation de l'activité psychomotrice (agitation ou ralentissement).
- Idées morbides, suicidaires.
- Difficultés pour se concentrer, penser et prendre des décisions.
- Anergie, asthénie.

Pb :

- diag repose sur dimensions subjectives qu'on aura du mal à aborder chez le rat ...
- nosographie psychiatrique (le fait qu'un symptôme peut conduire à plusieurs diag ≠)

Signes modélisables chez l'animal :

- mesures biochimiques (activité axe corticotrope)
- mesures comportementales (test de porsolt, labyrinthe en croix surélevé) :
 - o perte de l'appétit ou augmentation de la prise alimentaire (surveiller courbe de poids)
 - o perte d'intérêt (mesure de l'activité exploratoire)
 - o troubles du sommeil (cycles veille/sommeil)
 - o ↑ de pression artérielle ou ↑ rythme cardiaque (mesurables)

Pour valider modèle : il faut avoir plusieurs signes : un seul est largement insuffisant pour dire que l'animal est dépressif.

Test d'anxiété	Une croix à 60cm du sol. 2 bras ouverts d'où on peut voir le vide (ce que l'animal aime pas trop) et 2 bras fermés ou au final l'animal se sent plus en sécurité. On mesure le temps qu'il passe dans chacun des bras : anxieux si bcp – de temps passé dans les bras ouverts. => anxiolytique : passe + de temps dans les bras ouverts
Test de dépression - on estime résignation	Test de suspension par la queue : se débat puis après abandonne → on mesure le temps au bout duquel l'animal arrête de se débattre. Signe de résignation apparaît si passe – de temps à bouger (résignation arrive + vite) Test de nage forcée : animal dans un récipient avec de l'eau, soit essaye de grimper, soit essaye de plonger pour trouver une issue au fond. Puis abandonne. Temps pdt lequel animal va nager permet d'estimer résignation. Signe de résignation : temps de nage – qu'animal contrôle
Test perte de plaisir	On peut estimer le plaisir par la consommation d'eau sucrée. On met 2 biberons. 1 eau et 1 eau sucrée. Animal normal préfère eau sucrée et consomme + que ce dont il a besoin (= gourmandise recherche de plaisir)

Signes objectivables chez l'animal : hypotrophie de l'hippocampe → on va mesurer volume de l'hippocampe.

Chez l'homme suicidé on a ↓ du volume de l'hippocampe. ∃ corrélation négative entre ↑ de glucocorticoïdes et ↓ du volume de l'hippocampe => effet neurotoxique des glucocorticoïde sur les neurones de l'hippocampe.
Repose sur deux phénomènes.

Ensuite comme hippocampe = zone de neurogenèse (reproduction des cellules), ↓ volume de l'hippocampe par ↓ de la neurogenèse donc ↓ de la Σ de nv neurones. De plus les neurones subissent une modification de leur structure. Rétraction des dendrites (longueur) + ↓ de l'arborisation des dendrites

Modèle prédictif

AD classique réverse les symptômes ?

C) Nouvelles cibles thérapeutiques

Test du stress social par modèle de défaite sociale :

On met un rat en présence d'un autre rat agressif. D'abord séparés puis ensemble. Le rat agressif cherche à soumettre l'autre. On recommence tous les jours. A la fin, montée d'anxiété lors de la phase où ils sont réparés mais où le rat expérimental sait qu'il va se prendre une raclée du rat agressif lors de la phase de confrontation qui va suivre. On observe alors une immobilité du rat expérimental, une ultra vocalisation et une posture de défense.

<u>On teste sur 4 jours.</u>	<u>On teste 30 jours.</u>
Pendant 4 jours on organise ces phases d'anticipation en isolement suivies des phases de confrontations. Puis on étudie les csq 5 jours après la fin du protocole.	On a fait une semaine de confrontation. Puis quelques confrontations éparées sur les semaines 2 et 3, puis de nouveau une semaine de confrontations. On a observé la prise de poids et la conso d'eau sucrée. On a ensuite traité certains sujets par des AD (un de référence, et une molécule à tester = inhibiteur du CCK) On mesure un certains nbr de paramètres 5 jours après
Taux de corticostérone ↑ 7 fois = <u>hyperactivité de l'axe corticotrope</u> . Mais en plus hyperactivité chronique car elle est corrélée à une ↑ du poids des glandes surrénales. Effets perdurent plusieurs semaines après. ↓ de la prise de poids : dès le lendemain de la première perte de statut social. <u>Anhédonie</u> (↓ conso eau sucrée) : ↓ qui perdure pendant plusieurs semaines. ⇒ <u>on a plus des signes d'anxiété que de dépression</u>	Chez sujet qui a subi défaite sociale : on a <u>hyperactivité de l'axe corticosurrénal</u> et ↑ du volume des glandes surrénales. - Si traité avec AD de référence : activité de l'axe corticotrope normale restaurée. - Si traité avec antagoniste du CCK : activité corticotrope restaurée aussi ! Si test de nage forcée : animaux qui ont subi défaite sociale ont un temps d'immobilité ↑ = <u>résignation</u> (+spécifique de la dépression). - Si traité par AD de ref et antago du CCK : restauration du temps d'immobilité normal. Effets sur neurogenèse et volume de l'hippocampe : animaux soumis à défaite sociale : <u>↓ volume hippocampe (car ↓ neurogenèse)</u>. - Neurogenèse restaurée avec AD de ref et ttt antago CCK. Mircodialyse permet d'analyser libération de neurotransmetteurs. Chez les contrôles : libé CCK normale. Chez ceux qui ont été soumis à défaite sociale pdt 4 semaine : CCK ↑ de manière chronique + pic pdt phase d'anticipation. - Si AD de ref : CCK ↓ Et aussi ↓ de la prise de poids, anhédonie. Effets prévenus par ttt AD Dans la dépression : implication du CCK

Autre candidat à étude AD : substance P qui joue sur NK1.