

Pharmacologie fondamentale du SNC
– UE2A: pharmacologie–

Semaine: n° (du 28/11/2016) au (2/12/2016) Date: 21/09/2016	Heure: de 10h15 à 11h15	Professeur: GRESSIER
Binôme: n°76		Correcteur: 75
Remarques du professeur		
<ul style="list-style-type: none"> • suite du chapitre sur la transmission serotoninergique (3) 		

PLAN DU COURS

II) APPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES

A) Activation de la transmission sérotoninergique

2-PAR INHIBITION DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE

1) Antidépresseurs à effet mixte : noradrénergique et sérotoninergique

a) Non sélectifs : Antidépresseurs imipraminiques

b) Sélectifs : IRNSA =inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et NA

2) Antidépresseurs à effets noradrénergique prédominant et à effet dopaminergique prédominant

3) Antidépresseurs à effets sérotoninergique pur : IRS ou IRSS

4) Antidépresseurs à effets complexes : NASSA

3-PAR INHIBITION DE LA DEGRADATION DE LA SEROTONINE

1) IMAO non sélectif

2) IMAO sélectif

4-PAR AUGMENTATION DE LA LIBERATION DE SEROTONINE : NFSP

RQ sur les antidépresseurs

5-MOLECULES AGONISTES SEROTONINERGIQUES

1) Agonistes Sérotoninergique = TRIPTANS

2) Agonistes Sérotoninergique = Dérivés de l'ergot de seigle (- utilisé)

B) Inhibition de la transmission serotoninergique (au prochain cour)

II) APPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES

A) Activation de la transmission sérotoninergique**1) Antidépresseurs à effet mixte : noradrénergique et sérotoninergique****a) Non sélectifs : Antidépresseurs imipraminiques**

Suite et rappel: classe d'antidépresseurs qui possède de nombreux Effets secondaires (ES)

INDICATIONS:

- TOC (troubles obsessionnelles compulsives)
- Dépression majeur
- Prévention d'attaque et troubles phobiques
- parfois pour certaines douleur neurologique , cancéreuse

b) Sélectifs: IRNSA =inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et NA

Grosse différence par rapport à la classe précédente:

- **beaucoup plus sélectif** (pas de fixation sur les R cholinergiques , histaminergique et adrenergique)
→ donc **meilleur Tolérance que les imipraminiques** MAIS **moins efficace que les tricycliques**

EFFETS SECONDAIRES: (effets mineurs anticholinergiques)

- sécheresse buccale
- vertiges
- constipations
- tachycardie
- prise de poids

MOLECULES

MINALCIPRAN = Ixel*

VENLAFAXINE = Effexor*

DULOXETINE = Cymbalta* (on peut la donner pour des douleurs neuropathiques et pour le trouble anxieux généralisé)

2) Antidépresseurs à effets noradrénergique prédominant et à effet dopaminergique prédominant

Ces molécules ne sont plus utilisées

→ Molécules qui étaient psychotonique (un peu trop) → il y a eu du détournement → arrêt d utilisation

3) Antidépresseurs à effets serotoninergique pur: IRS ou IRSS

= inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MOLECULES :INDICATIONS :

FLUOXETINE = Prozac*	- Dépression majeur
PAROXETINE=Derogat*	- TOC (troubles obsesio compulsives)
SERTALINE= Zoloft*	- troubles paniques
FLUVOXAMINE = Floxifrat*	- troubles anxieux généralisé
CITALOPRAM = Seropram*	-boulimie en complément d'une psychothérapie
ESCITALOPRAM= Seroplex*	

EFFETS INDESIRABLES CHOLINERGIQUE LEGERS:

- bouche sèche
- troubles digestifs
- troubles agitations
- céphalées
- hyponatrémie
- rare troubles cutanées et sexuelles
- ES rare et grave= **syndrome Serotoninergique**

description: - survient surtout en cas d'interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments serotoninergique (TRIPTANS par exemple)

- du à une forte stimulation des R 5HT1A post synaptique +++

signes cliniques de ce syndrome: -

- troubles du comportement
 - confusion
 - agitation / hyper-sudation
 - hyperthermie
 - rigidité musculaire
- HOSPITALISATION nécessaire

Par rapport aux imipraminiques:

- **Tolérance améliorée**
- **Pas de toxicité cardiaque** (attention: on peut retrouver des torsade de pointe avec le **citalopram** et **escitalopram**) → éviter association avec d'autres médicaments aux effets torsadogène (ex: DOMPERIDONE)
- **Perte d'efficacité**

→ On les retrouve en ville plutôt, en ambulatoire

Ils seront utilisés en **1 ERE INTENTION** contrairement aux imipraminiques (=tricycliques) qui seront utilisés en **2nd intention** du fait de leurs nombreux ES +++

Remarque: les effets antidépresseurs des médicaments sont généralement en retard = inhibition de la MAO est effective dès le début du traitement alors que l'efficacité clinique n'apparaît qu'au bout de 2-3 semaines → on a donc un décalage dans l'efficacité de l'antidépresseur qui est du à une hypersensibilisation des Récepteurs serotoninergique et noradrénergique provoquée par la dépression, car ces Récepteurs sont moins sollicités par les neuromédiateurs qui sont déficitaires.

Puis les antidépresseurs dans un deuxième temps normalise la sensibilité de ces récepteurs → explique l'effet retard MAIS attention les Effets indésirables surviennent immédiatement (gène de l'observance)

Le sujet aura d'abord les ES puis ensuite l'efficacité clinique

C'est pourquoi on réévalue le traitement au bout de quelques semaines

4) Antidépresseurs à effets complexes: NASSA

=antidépresseurs à activité spécifique noradrénergique et serotoninergique

MOLECULE:

MIRTAZAPINE = Norset*

MECANISME D'ACTION DOUBLE:

- 1) stimulation neurotransmission noradrenergique en bloquant les Récepteurs alpha 2 présynaptiques noradrenergique (augmentation noradrenaline par blocage de freination de la noradrenaline)
- 2) stimulation de la neurotransmission serotoninergique en activant les récepteurs 5HT1A

Ces antidépresseurs sont bien tolérés

Peu d'effets anticholinergiques (bouche sèche)

Quelques **effets indésirables antihistaminique:**

- tremblements
- thrombopénie , neutropénie (NFS à faire les premiers mois de traitement)
- effets sédatifs + prise de poids

3-PAR INHIBITION DE LA DEGRADATION DE LA SEROTONINE

=MAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) → enzyme qui entraîne une désamination oxydative des mono amine cérébrales (dopamine , NA et sérotonine

1) IMAO non sélectif

Inhibition du catabolisme des 3-mono-amines cérébrales

MOLECULE

IPRONIAZIDE = Marsilid*

- très efficace mais peu utilisée car ES++++ (donc ce n'est pas un antidépresseur de 1ere intention)
- Pour la dépression majeur en dernière intention

EFFETS INDESIRABLES:

- Hypotension orthostatique
- crise hypertensive
- troubles neurologiques
- EI anticholinergiques
- Hépatites immuno allergique

2) IMAO Sélectif

MAO de type A → dégrade NA et Sérotonine

MAO de type B → dégrade dopamine

→ Inhibiteur de la MAO de type A = Antidépresseur :

MOCLOBEMIDE = Mocloamine* Pour la dépression majeure (non utilisée en première intention)

EI : un peu moins que pour les IMAO non sélectif :

- troubles du sommeil
- nausées
- vertiges
- confusion
- hypotension orthostatique
- crise hypertensive

→ Inhibiteur de la MAO de type B = Antiparkinsonien

SELEGELINE = Deprenyl*

RASAGILINE = Azilect*

attention PRECAUTION D'EMPLOIS POUR TOUT LES ANTIDEPRESSEURS: possibilité de la levée d'inhibition chez les patients suicidaires qui peuvent passer à l'acte → surveillance nécessaire

4-PAR AUGMENTATION DE LA LIBERATION DE SEROTONINE : NFSP

= Anorexigène

Ne sont plus commercialisés depuis plusieurs années +++

Remarque sur les antidépresseurs: (ne fait pas partie de la partie 4):

MELATONINE = dérivé du catabolisme de la sérotonine qui est un **agoniste des R MT1 et MT 2**
(Récepteur couplé à prot G)

2 propriétés:

- synchronise les rythmes circadiens du sommeil (favorise le sommeil)
- action antidépressive

MOLECULE:

AGOMELATINE = Valdoxan* pour la dépression majeure

- agoniste MT1/2
- antagoniste des R 5HT2
- antidépresseur mélatoninergique sédatif

ES:

- céphalées
- vertiges
- nausées
- effet sédatif
- toxicité hépatique attention (précaution d'emplois) → augmentation des transaminases

MELATONINE = Circadin

- agoniste MT1/2
- pour les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 55 ans +++
- utilisé pour le traitement des décalages horaires (jet-lag)

ES: Nausée , vertiges , douleurs abdominales , céphalées , irritabilité)

MILLEPERTUIS = plante antidépressive utilisée pour les dépressions légères et transitoires attention car il a un effet inducteur enzymatique!! +++ pas d'association avec les IRSS → peut provoquer syndrome serotoninergique!

5-MOLECULES AGONISTES SEROTONINERGIQUES**Médicaments retrouvés pour le traitement des crises douloureuses de migraine**

Rappel sur les migraines:

- accès douloureux résolutif
- évolution cyclique
- localisation hémicranienne (caractéristique)
- trouble visuel ou digestif
- terrain familiale souvent
- participe à la migraine des phénomènes vasomoteurs et nerfs trijumeau
- participation de molécules tels que : neuropeptides , sérotonine

PRINCIPE:

→ C'est en 2 temps:

- 1) Stimulation centrale induit activation du nerf trijumeau → libération de neuropeptides (substance P , CGRP ,neurokinine A) au niveau de la paroi des artères innervées par le nerf trijumeaux . En parallèle , on a une **libération massive de sérotonine** par les plaquettes ce qui entraîne une **vasoconstriction** au niveau intracranien
- 2) Métabolisation de la sérotonine rapidement → effondrement de sont aux → **vasodilatation intracranienne DOULOUREUSE** = crise douloureuse de migraine attribué à une inflammation avec libération de prostaglandine et de bradykinine (la vasodilatation est déclenchée initialement par les peptides)

Comme il y a 2 temps dans la migraine on va avoir 2 séries de médicaments:

- les médicaments utilisés **pour la crise douloureuse de la migraine** (agoniste serotoninergique)
- les médicaments utilisés en **traitement de fond** (pour prévenir la migraine → antagonistes serotoninergique)

1) Agonistes Serotoninergique = TRIPTANS

- **Agoniste des R 5HT1 B/D** (R couplé a une AC qui active canal potassique → hyper-polarisation de la membrane)
- faible affinité R 5HT2/3
- induit une **vasoconstriction des vaisseaux crâniens** (s'oppose à la vasodilatation)
- **inhibe activité du nerf trijumeaux** (hyper-polarisation)

- **diminution de l'inflammation** (diminution de libération neuropeptides)

MOLECULES

SUMATRIPTAN = Imigrane (ss cut / voie nasale)

ELATRIPTAN = Relpax*

NARATRIPTAN = Naramig*

ALMOTRIPTAN= Almogran*

ZOLMITRIPTAN = Zomig/zomigoro*

FROVATRIPTAN = Tigreat*

RIGATRIPTAN = Maxalt*

Attention: à ne pas utiliser pour la prévention de la migraine !!

Une deuxième prise de triptan est possible uniquement si c'est une nouvelle crise (pas 2 prises pour une crise ++
+) On prend un triptan par crise!

ON EVITE D'EN PRENDRE SI:

- Patient coronarien
- Syndrome de Raynaud (vasoconstriction des extrémités)
- HTA non contrôlée (car vasoconstriction possible)

EI des TRIPTANS = SYNDROME DES TRIPTANS

- effet sédatif
- vertiges
- fourmillement
- oppression thoracique
- palpitations
- bouffées de chaleurs
- tachycardie plus rarement

Attention a bien **respecter les intervalles de temps entre 2 prises** qui varie en fonction du Triptan , on veillera à bien respecter les posologies et doses maximales

Attention aux usages trop fréquent de TRIPTAN qui provoque des Céphalées répétitives +état de mal migraineux

On ne doit pas les utiliser plus de 3 fois par semaine , si usage trop fréquent → sevrage hospitalier

2) Agonistes Serotoninergique = Dérivés de l'ergot de seigle (- utilisé)

TARTRATE D'ERGOTAMINE + CAFEINE

- puissant vasoconstricteur par effet **alpha adrénergique**
- stimulant 5HT1 (serotoninergique)
- association à la caféine augmente la biodisponibilité (abso digestive)
- action puissante et prolongée

ES IMPORTANT:

- HTA
- ischémie cardiaque
- Accident ischémique des extrémités

- Fibrose pulmonaire / cardiaque

DIHYDROERGOTAMINE

- par voie injectable ou nasale
- molécule moins puissante avec le même principe d'action

B) Inhibition de la transmission serotoninergique (au prochain cour)