

10 • 11 • 12 juin 2009

Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

7<sup>ème</sup>

# Congrès de l'Association nationale pour la **promotion des soins somatiques en santé mentale**



- ■ ■ Mercredi 10 et jeudi 11 juin 2009  
JOURNÉES DE SOINS SOMATIQUES EN SANTÉ MENTALE  
“Vers une nouvelle dynamique somatique ?”
- ■ ■ Vendredi 12 juin 2009  
JOURNÉE SUR LA DOULEUR EN SANTÉ MENTALE  
“La douleur dans tous ces états ?”



*7<sup>ème</sup>* Congrès de l'Association nationale  
pour la promotion des soins  
somatiques en santé mentale

10•11•12 juin 2009  
Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

# *APPROCHE PHARMACOLOGIQUE DE NOUVEAUX MEDICAMENTS PSYCHIATRIQUES*

Paris 11 Juin 2009 - Pr. Jean Costentin



Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Place dans la classification des psychotropes

Psycholeptiques - Anesthésiques généraux kétamine,  $\gamma$ OH, GBL.....  
- Hypnotiques zolpidem, zopiclone..  
- Tranquillisants diazépam, buspirone  
± anxiolytiques hydroxyzine

Thymoleptiques - Antipsychotiques  
- Neuroleptiques halopéridol, CPZ....  
- Non neuroleptiques clozapine, aripiprazole,  
risperidone...



Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Thymostabilisants

lithium, dépamide,  
carbamazépine

## Thymoanaleptiques - Inhib. irrévers.M.A.O. A et B..

- Inhib. révers. M.A.O. A moclobémide, toloxatone
- Inhib. capture CA. bupropion,
- Inhib. capture NA + 5HT tricycliques, duloxétine ...
- Inhib. sélect. 5HT fluoxétine, citalopram, sertraline,.

## Psychoanaleptiques - Amphétaminiques

dexamphétamine

## - Non amphétaminiques

inhib. capture DA. Cocaïne,  
ecstasy

## - antag. récepteurs A2a

caféine, paraxanthine



7<sup>ème</sup> Congrès de l'Association nationale  
pour la promotion des soins  
somatiques en santé mentale

10•11•12 juin 2009  
Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Le « réceptogramme »

- Correspond à la ou aux cibles affectées, à un niveau significatif, aux concentrations atteintes pour des posologies usuelles du médicament.



7<sup>ème</sup> Congrès de l'Association nationale  
pour la promotion des soins  
somatiques en santé mentale

10•11•12 juin 2009  
Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Principaux types de cibles des psychotropes

- Des récepteurs membranaires couplés aux protéines G
- Des enzymes
- Des canaux ioniques
- Des transporteurs de la membrane plasmique
- Des récepteurs cytosoliques



## Récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G

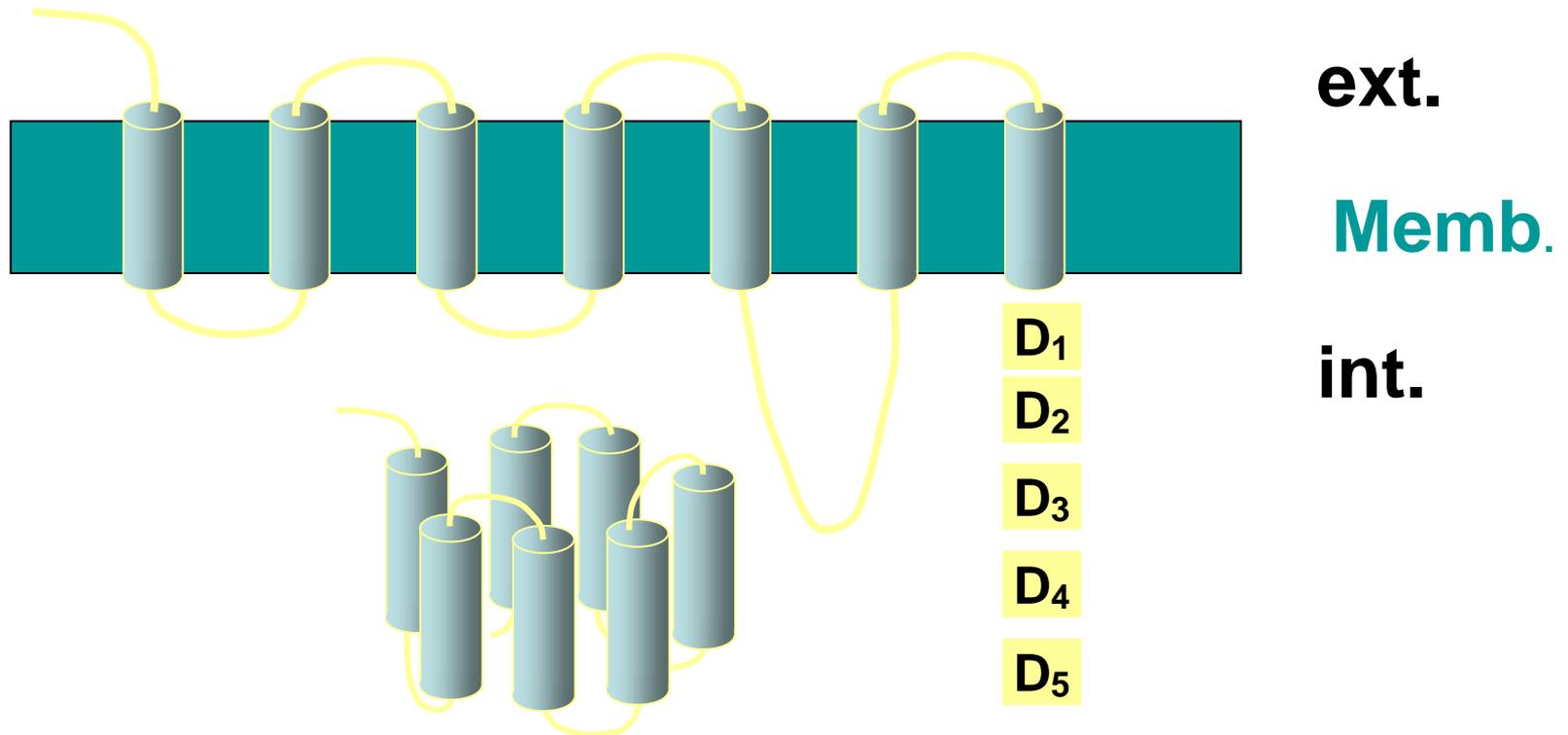
- Plusieurs centaines
- Ecto membranaires, leur occupation par un neuromédiateur ou par un xénobiotique affecte le fonctionnement cellulaire (via une protéine à haute affinité pour les nucléotides GDP/GTP )
- De faibles variations de la structure primaire sont à l'origine de familles de récepteurs ( D1, D2 L, D2S, D3, D4, D5)
- Leur haut degré d'homologie (similitude) sous-tend l'absence commune de spécificité de leurs ligands
- Leurs ligands peuvent les stimuler intensément (agonistes), moyennement (agoniste partiels), les bloquer (antagonistes neutres), ou susciter des modifications de sens opposé à celles induites par les agonistes (agonistes inverses)



Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Récepteurs de la dopamine 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G





7<sup>ème</sup> Congrès de l'Association nationale  
pour la promotion des soins  
somatiques en santé mentale

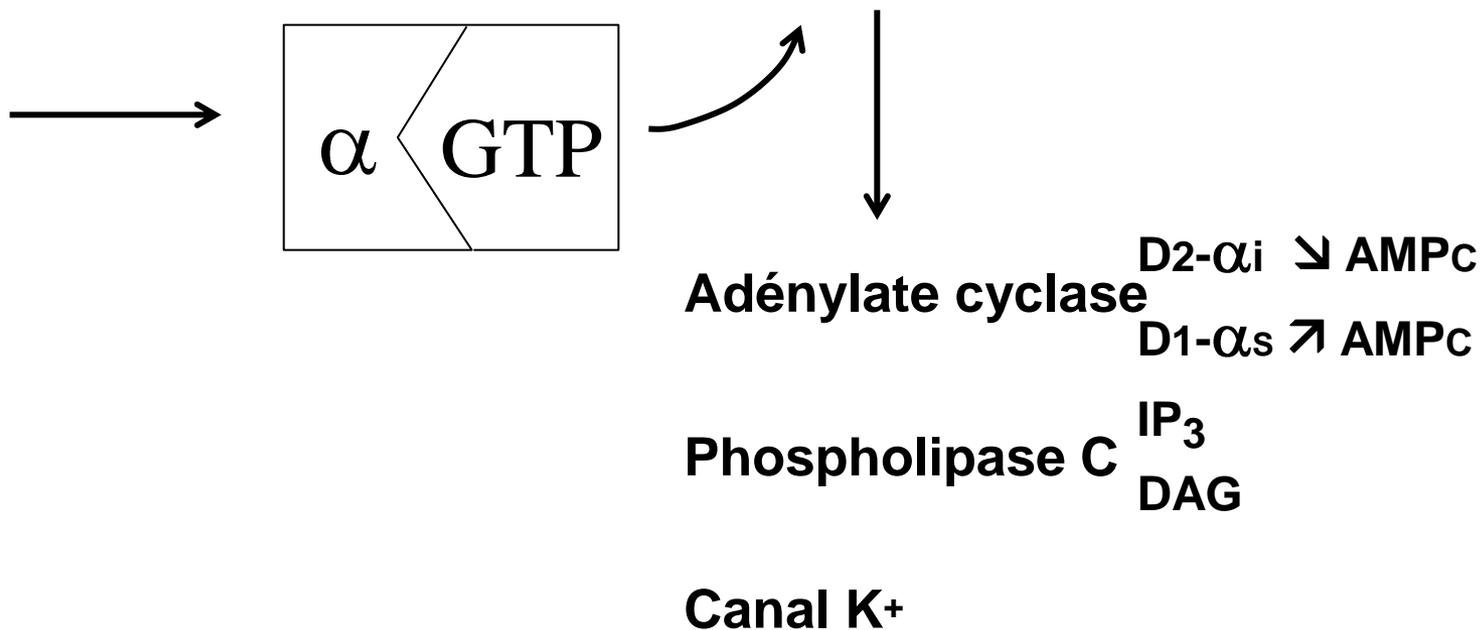
10•11•12 juin 2009  
Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

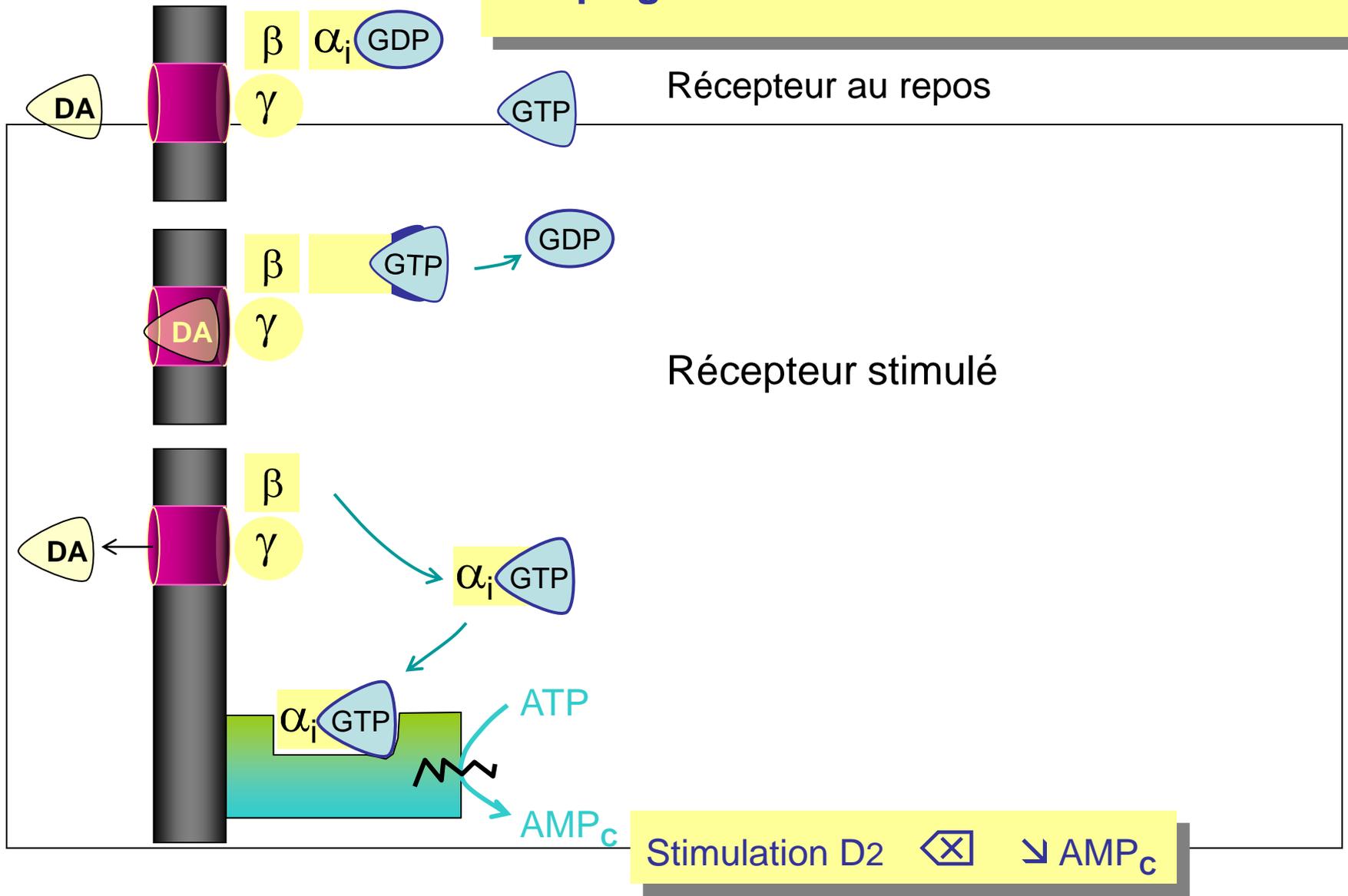
Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"



Agoniste



# Couplage stimulation / Effection des RCPG

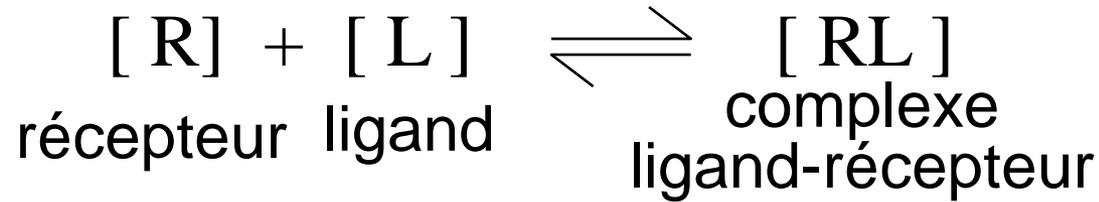




## CONSEQUENCES D'UNE ACTIVITE ANTICHOLINERGIQUE MUSCARINIQUE

- OEIL : Mydriase, photophobie, fermeture de l'angle iridocornéen, résorption d'humeur aqueuse, glaucome.
- BOUCHE : Asyalie, xérostomie, trouble élocution, déglutition, infection du parodonte.
- ESTOMAC : Dyspepsie protidique, rupture barrière de pH, dysmicrobisme intestinal.
- INTESTIN : Inhibition sécrétions / péristaltisme, constipation.
- VESSIE : Rétention d'urine.
- CŒUR : Tachycardie.
- SNC : Troubles mnésiques et cognitifs.

# Activité intrinsèque



$$[RL] \times \alpha = \text{Effet}$$

valeur de  $\alpha$

---

1            agoniste = « full agonist »

$1 > \alpha > 0$     agoniste partiel = « agoniste-antagoniste »

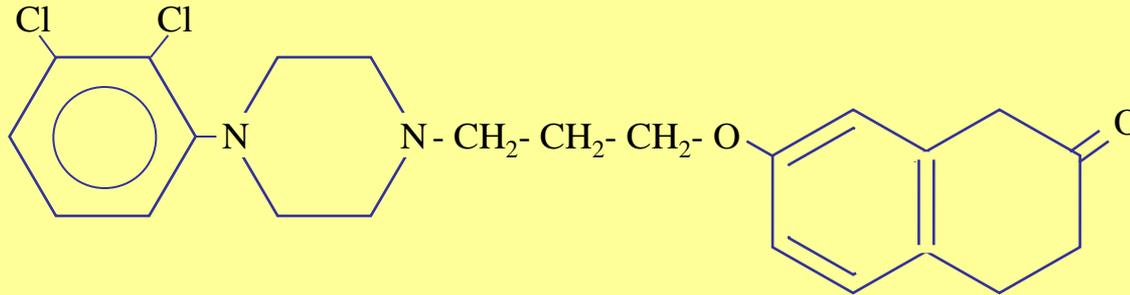
0            antagoniste

$< 0$             agoniste inverse

---

# Activité constitutive du récepteur D2

- Au repos, développement d'une certaine répression de l'adénylate cyclase ↘ AMPC
- stimulé par un agoniste à forte concentration  
- la **dopamine** chez le schizophrène ↘ ↘ ↘ AMPC  
répression maximale
- stimulé par un agoniste partiel  
**Aripiprazole** ↘ AMPC  
répression modérée
- occupé par un antagoniste neutre  
**UH 232** ↔ AMPC  
supprime activité constitutive
- occupé par un agoniste inverse  
**Neuroleptique typique ou atypique** ↗ AMPC



aripiprazole  
= Abilify®

DCI  
ND

---

### Réceptogramme

D <sub>2</sub>	agoniste partiel	0,5 nmoles
D <sub>3</sub>	agoniste partiel	1,0 nmoles
5HT <sub>1A</sub>	agoniste partiel	1,6 nmoles
5HT <sub>2A</sub>	antagoniste	12 nmoles

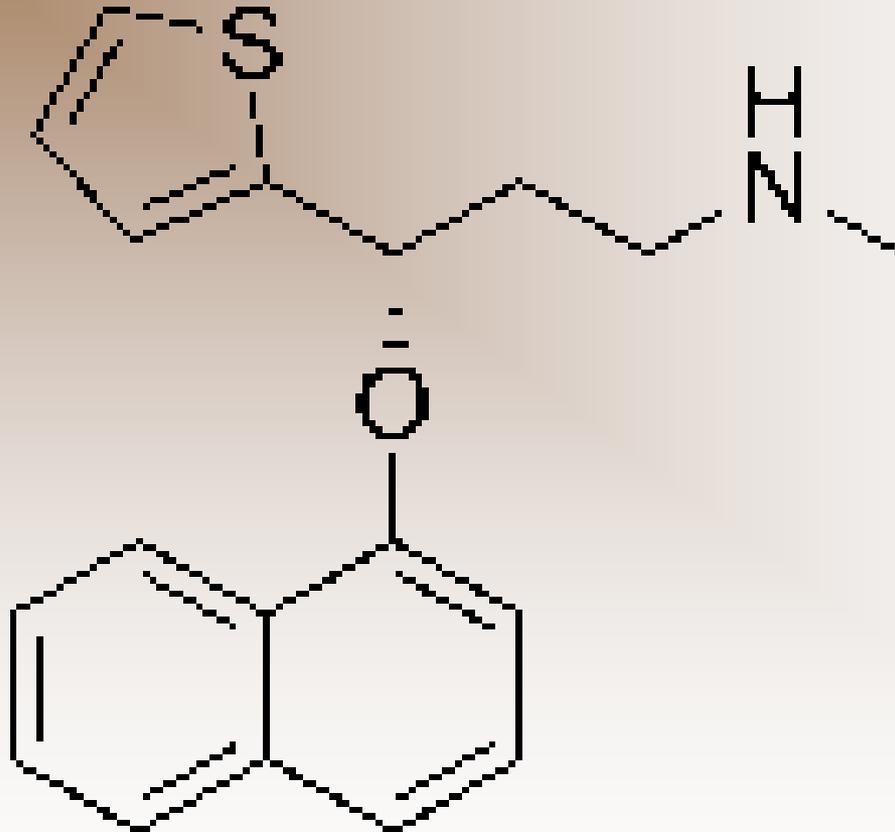
---



## Cinéticogramme

- **t max** (temps après l'ingestion où culmine la conc. plasmatique)
- **t ½** ( temps requis pour que la conc. plasmatique ↓ de moitié)
- Biodisponibilité
- Liaison aux protéines plasmatiques
- Métabolisme / Cyt P 450 lesquels ? inductibles?
- Métabolites : pertinents ? leurs t ½ ?
- Emonctoires : fèces vs. Urines
- Diffusion : Vd ; passage B.H.E. ; B.H.P. ; lait

# DULOXETINE





## DULOXETINE – CINETICOGRAMME

- Biodisponibilité  $\cong 50 \%$
- $C_{max} = 6 \text{ h}$ ,  $>$  si alimentation
- Liaison prot. (alb.,  $\alpha 1\text{GP}$ ) = 96%
- $t_{1/2} \cong 12 \text{ h}$
- Lait  $\frac{1}{4}$  C plasma
- Cyt. P450 : 2D6, 1A2 métabolisme +++
  - Glycuro. de la 4OH dul.
  - Sulfo. de la 5OH, 6OCH<sub>3</sub> dul.



7<sup>ème</sup> Congrès de l'Association nationale  
pour la promotion des soins  
somatiques en santé mentale

10•11•12 juin 2009  
Maison Internationale • CIUP • Paris 14<sup>ème</sup>

Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## CYTOCHROME 2 D 6

➤ **SUBSTRATS**: fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, amitryptiline, nortryptiline, clomipramine, imipramine, mirtazapine, miansérine, chlorpromazine, halopéridol, rispéridone, ecstasy, acénocoumarol, galantamine, flécaïnide, propranolol, métoprolol

➤ **INHIBITEURS**: amiodarone, chloroquine, chlorpromazine, cimétidine, flécaïnide, fluoxétine, méthadone, moclobémide



## Cytochrome 1 A 2

- SUBSTRATS : caféine, ondansétron, clomipramine, imipramine, miansérine, clozapine, olanzapine, lidocaïne, paracétamol, théophylline, zolmitriptan
- INHIBITEURS : ciprofloxacine, norfloxacine, rofécoxib, tacrolimus
- INDUCTEURS : choux, brocolis, goudrons du tabac



Mercredi 10 et jeudi 11 juin  
"Vers une nouvelle dynamique somatique ?"

Vendredi 12 juin  
"La douleur dans tous ces états ?"

## Toxicogramme

- Qtc
- Coefficient chimiothérapeutique : D.E./D.Tox.
- Thésaurismose
- Neuro/Hépatotox/Néphro Tox.
- Inhib. de Cyt. P450
- Transcriptome
- Tératol
- Carcinol