

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1992

THESE N° 131 / 1

TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ET
NORADRENALINE: A PROPOS DU
DEVELOPPEMENT DU SDZ NVI 085

T H E S E



POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le: 22 Juin 1992.

PAR

LAGHRISSI THODE Fouzia
Née le 23 Janvier 1963 à Meknés (MAROC)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. LEGER.
Monsieur le Professeur J.C. BRETON.
Monsieur le Professeur M. DUMAS.
Monsieur le Professeur J. HUGON.

Président.
Juge.
Juge.
Juge.

Monsieur le Docteur X. LATASTE.
Monsieur le Docteur J.M. Vigouret.

Directeur de thèse.
Membre invité.

THESE MED LIMOGES 1992

TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ET NORADRENALINE:
A PROPOS DU DEVELOPPEMENT DU SDZ NVI 085

1992

131



Esc 1

Silap: 600828

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 1992

THESE N° 31

**TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ET
NORADRENALINE: A PROPOS DU DEVELOPPEMENT
DU SDZ NVI 085**

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le: 22 Juin 1992.

PAR

LAGHRISSI THODE Fouzia

Née le 23 Janvier 1963 à Meknés (MAROC)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. LEGER.

Monsieur le Professeur J.C. BRETON.

Monsieur le Professeur M. DUMAS.

Monsieur le Professeur J. HUGON.

Monsieur le Docteur X. LATASTE.

Monsieur le Docteur J.M. Vigouret.

Président.

Juge.

Juge.

Juge.

Directeur de thèse.

Membre invité.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNEAU François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail

DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépatho-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre président de thèse,

*Monsieur le Professeur Jean Marie LEGER
Professeur des Universités de psychiatrie d'adulte
Psychiatre des Hopitaux, Chef de service*

L'apport de votre enseignement, la formation acquise dans votre service nous ont été d'une aide précieuse,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez et du soutien que vous nous avez accordé,

Vous avez accepté la présidence de ce jury,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Aux membres de notre Jury

*Monsieur le Professeur Michel DUMAS
Professeur des Universités de neurologie
Médecin des Hopitaux, Chef de service.*

*Monsieur le Professeur Jacques HUGON
Professeur des Universités d'hystologie-embryologie-cytogénétique.*

*Monsieur le Professeur Jean Christian BRETON
Professeur des Universités de biochimie
Biologiste des Hopitaux, Chef de service.*

Nous vous remercions de l'enseignement et de la formation que vous nous
avez donnés,

Vous avez accepté de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de notre haute considération.

A notre directeur de thèse,

*Monsieur le Docteur Xavier LATASTE
Directeur du département de recherche clinique système nerveux central,
SANDOZ PHARMA, Bâle, Suisse.*

L'année passée dans votre département fut fort enrichissante sur un plan scientifique et humain,

Nous vous remercions de nous avoir permis de réaliser ce travail et de votre aide,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

*A Monsieur le Docteur Jean Marie VIGOURET
Pharmacologue, Responsable de la recherche sur le SDZ NVI 085,
SANDOZ PHARMA, Bâle, Suisse.*

*A Monsieur le Docteur Anant DRAVID
Responsable de la recherche clinique sur le SDZ NVI 085
SANDOZ PHARMA, Bâle, Suisse.*

Ce fut un immense plaisir de travailler avec vous,

Vos compétences, votre générosité scientifique et votre disponibilité nous ont permis de réaliser ce travail,

Nous vous remercions de votre soutien et de votre aide,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère amitié.

A mes parents

A mon mari

A tous ceux que j'aime

et qui me témoignent leur affection et leur confiance à tous les instants.

"Il est préférable de s'éclairer avec la lumière d'une petite bougie que de continuer à blasphémer dans l'obscurité".

Confucius, 500 av JC.

PLAN

INTRODUCTION

NEUROBIOLOGIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES

Rappels anatomiques des systèmes noradrénergiques.
Rappels biochimiques des systèmes noradrénergiques.
Régulation de la noradrénaline.
Les récepteurs noradrénergiques alpha.
Régulation des récepteurs noradrénergiques alpha.

ETUDES PHARMACOTOXICOLOGIQUES DU SDZ NVI 085

Chimie
Profil pharmacologique.
Toxicologie.
Pharmacocinétique.

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SDZ NVI 085: ROLE DES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES ALPHA DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

Introduction.
Méthodes d'investigation des récepteurs alpha chez l'homme.
Les troubles de l'humeur.
Les troubles de la vigilance et du sommeil.
Les troubles cognitifs associés aux pathologies neurodégénératives.

DISCUSSION

Intérêts du développement d'un agoniste alpha 1.
Intérêts et limites des modèles animaux pour le développement des médicaments psychotropes.

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Adrénaline et noradrénaline (epinephrine et norepinephrine pour les anglosaxons) sont largement reconnues, au delà de leur appartenance aux catécholamines, comme des substances pouvant excercer des fonctions hormonales (surtout en périphérie) ou de neurotransmetteurs. Depuis la classification proposée par Ahlquist en 1948 des récepteurs en fonction de leurs réponses tissulaires à une stimulation adrénergique, la recherche expérimentale et clinique s'est essentiellement développée au cours des deux dernières décennies. Initialement (1950-1960) cette classification des récepteurs adrénergiques répondait essentiellement à des critères anatomiques et physiologiques mais, insuffisante elle fut mise en échec par la découverte de nombreuses exceptions. Actuellement la classification s'est établie sur des critères pharmacologiques et permet de définir avec une plus grande précision les particularités biochimiques et physiologiques des réponses aux stimulations sélectives des récepteurs alpha 1, alpha 2, bêta 1 et bêta 2. La caractérisation de nombreux agonistes et antagonistes ayant une spécificité particulière pour chaque type de récepteur est devenue un outil majeur dans cette classification qui sera certainement étendue par la découverte de nouvelles molécules.

Les travaux de recherche sur les mécanismes d'action moléculaires du couplage des neurotransmetteurs avec les récepteurs ont permis la découverte d'importantes acquisitions pharmacologiques. Ainsi la connaissance des récepteurs adrénergiques est devenue progressivement plus précise et on comprend aujourd'hui pourquoi leur définition au travers de leurs réponses physiologiques était insuffisante. En effet l'apparition de ces réponses nécessitent plusieurs étapes préliminaires entre l'occupation du site récepteur, les modifications de perméabilité membranaire, la mise en jeu de seconds messagers et la réponse physiologique. Le développement de méthode pour identifier la présence ainsi que la distribution des récepteurs (liaison à des agonistes ou des antagonistes, photoaffinité, techniques immunologiques...), l'analyse du signal biochimique initial (second messenger, protéine G...) ont permis de définir ces récepteurs en termes moléculaires.

La découverte de nouveaux agonistes et antagonistes adrénergiques est essentielle non seulement en recherche neurobiologique mais aussi en pharmacologie clinique pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques et définir ainsi une thérapeutique toujours mieux adaptée.

La naphtoxazine SDZ NVI 085 est la première molécule ayant une activité sélective agoniste centrale au niveau des récepteurs adrénergiques alpha 1. Cette molécule est actuellement en cours de développement clinique par SANDOZ PHARMACEUTICALS (Bâle) pour le traitement symptomatique des pathologies incluant des altérations des fonctions cognitives, des troubles de l'attention et des troubles de l'humeur. Sa synthèse chimique et son développement préclinique résultent des efforts conjugués des chercheurs parmi lesquels J.Nozulak (N) et J.M.Vigouret (VI) dont les initiales forment le code NVI.

Après un rappel succinct de l'anatomie et la biochimie des systèmes noradrénergiques centraux et de leurs régulations dans la première partie de ce travail, les deuxième et troisième parties seront respectivement consacrées aux résultats des études pharmaco-toxicologiques et au développement clinique du SDZ NVI 085 ainsi qu'aux rôles des récepteurs alpha dans certaines pathologies neuropsychiatriques. Les études cliniques étant en cours, leurs résultats ne pourront donc pas être présentés.

Enfin, la dernière partie de cette thèse sera réservée à une réflexion sur l'intérêt d'un agoniste noradrénergique alpha 1 sélectif, à la démarche rationnelle de son développement et à l'extrapolation en clinique humaine des résultats pharmacologiques obtenus sur des modèles animaux, ainsi qu'à l'intérêt et aux limites de ces modèles.

PARTIE I

**NEUROBIOLOGIE DES SYSTEMES
NORADRENERGIQUES**

ANATOMIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES.

RAPPELS BIOCHIMIQUES.

REGULATION DE LA NORADRENALINE.

LES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES ALPHA

REGULATION DES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES ALPHA

1 NEUROBIOLOGIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES

1.1 ANATOMIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES CENTRAUX

La noradrénaline est une monoamine appartenant à la famille des catécholamines ne traversant pas la barrière hématoencéphalique, mais prédominante par rapport aux autres catécholamines au niveau du système nerveux central où elle est synthétisée et libérée par des neurones spécialisés organisés en systèmes anatomiquement individualisés.

1.1.1 Les corps cellulaires noradrénergiques

L'organisation détaillée de ces systèmes fut décrite chez le rat adulte par Lindvall et Björklund ¹ en utilisant la technique d'histochimie de fluorescence basée sur la formation d'un composé fluorescent par condensation de la noradrénaline avec l'aldehyde formique. La distribution des corps cellulaires contenant des catécholamines a été répertoriée par Dahlström et Fuxe ^{2,3} en treize zones (A₁ à A₁₃) en combinant les techniques autoradiographiques basées sur les capacités de recapture du médiateur par les terminaisons aminergiques qui le libèrent et les méthodes immunohistochimiques permettant la visualisation de la dopamine beta-hydroxylase, enzyme spécifique de la biosynthèse de la noradrénaline. Les zones contenant les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont classées de A₁ à A₇, les zones A₈ à A₁₃ étant dopaminergiques.

Les zones A₁ et A₃ sont situées dans la partie ventrolatérale du bulbe près du noyau réticulaire; les zones A₅ et A₇ sont situées dans le pont, l'ensemble de ces zones est situé bilatéralement et constitue la base du faisceau du tegmentum latéral. Les neurones de la zone A₂ situé à proximité du noyau du tractus solitaire et du noyau dorsal du vague forment le faisceau dorso-bulbaire. Enfin la zone A₄ est pour sa part localisée à la base du cervelet. L'ensemble des axones issus de ces six zones se distribue en avant à l'hypothalamus sans dépasser l'aire septale et descend en arrière vers la moëlle épinière (essentiellement corne ventrale).

La sixième zone A₆ forme un amas cellulaire à part, situé dans le pont, regroupant pratiquement la totalité des neurones du locus coeruleus dont les fonctions seront décrites plus loin.

1.1.2 Distribution des axones noradrénergiques ^{4,5,6,7}

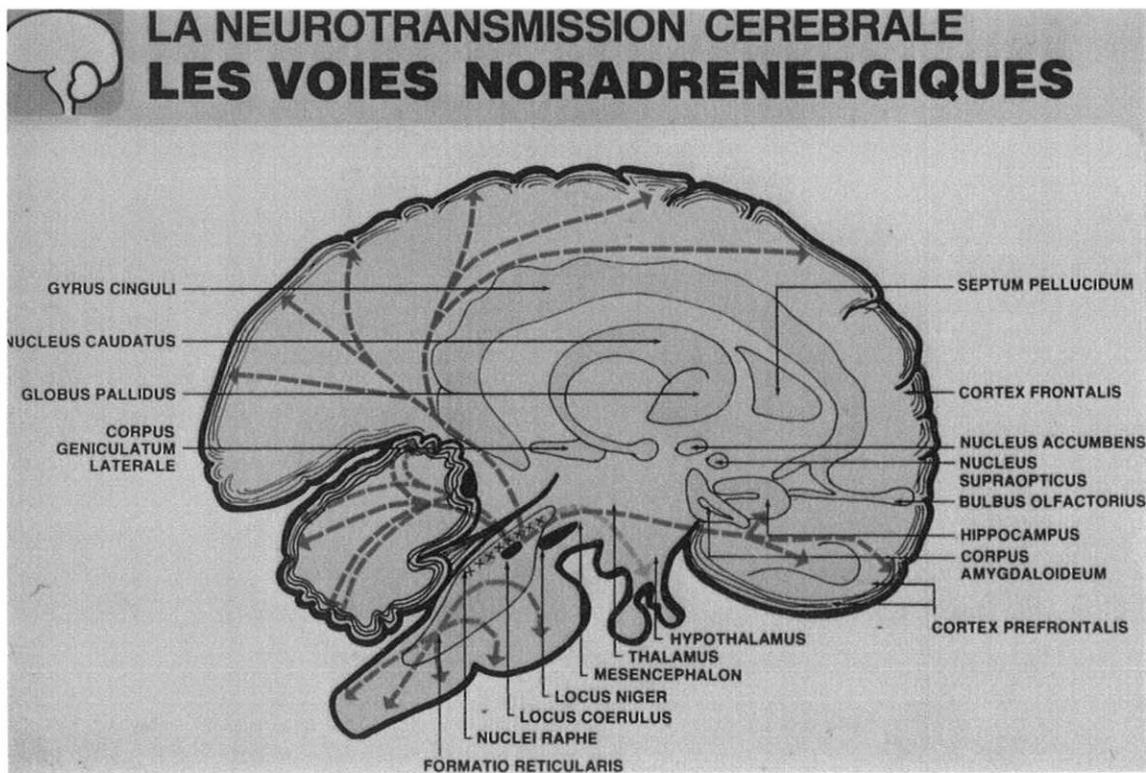
Les axones noradrénergiques constituent trois systèmes comme le montre la figure 1:

- * Le système noradrénergique dorsal ascendant dont les corps cellulaires sont localisés dans le locus coeruleus (A_6) envoie des arborisations terminales vers le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet.
- * Le système noradrénergique ventral ascendant (A_5, A_7, A_1) se projette à l'intérieur même du bulbe et en direction du pont, du mésencéphale, de l'hypothalamus et du septum.
- * Le système noradrénergique descendant se projette essentiellement dans la moelle à travers la corne antérieure.

Les cellules noradrénergiques du locus coeruleus qui ne contiennent guère plus de 20 000 corps cellulaires neuronaux constituent la majeure partie (70%) de l'innervation du système noradrénergique central. Les axones issus de ces neurones donnent des projections descendantes vers la moelle épinière et essentiellement des projections ascendantes. Celles-ci constituent les faisceaux dorsal et ventral ou latéro-tegmental qui, respectivement, via le mésencéphale et via le faisceau médian du télencéphale innervent surtout l'hippocampe, mais aussi le cortex, l'hypothalamus, le thalamus, le complexe amygdalien et le septum. Le néocortex, en particulier le lobe frontal et l'hippocampe, dont l'innervation est assurée par le faisceau dorsal, sont deux territoires impliqués dans les activités cognitives. L'hypothalamus, le cortex orbito-frontal innervés par le faisceau ventral sont respectivement des régions importantes impliquées dans la régulation des sécrétions neuroendocriniennes et le contrôle des états émotionnels.

L'organisation des terminaisons axonales au sein du cortex cérébral ne respecte pas l'organisation des aires corticales, elle se fait selon une distribution médiolatérale permettant d'illustrer une propriété particulière des systèmes noradrénergiques: leur capacité à moduler l'activité de circuits assurant un transfert spécifique d'informations et contribuant par ce biais à l'intégration des messages. Les terminaisons noradrénergiques innervent la zone médiane du cortex via le cingulum. Une lésion au niveau du septum entraîne une perte de l'innervation noradrénergique de la zone corticale médiane alors que celle-ci persiste dans les zones dorsolatérales car ces régions corticales reçoivent leur innervation du pôle frontal via le striatum ventral par des fibres intracorticales traversant longitudinalement le cortex dans le sens rostrocaudal. Une ablation du pôle frontal entraîne une disparition de la noradrénaline dans l'ensemble du cortex dorsolatéral.

FIGURE 1:



Les terminaisons noradrénergiques corticales se trouvent essentiellement au niveau des couches profondes (couche VI) et s'arborisent ensuite dans les différentes couches (essentiellement III et IV). Certains axones très fins arrivant perpendiculairement jusqu'au cortex, s'y divisent en T et parcourent ensuite parallèlement la surface corticale. Le trajet tangentiel des axones noradrénergiques permet au système noradrénergique coeruleo-cortical de moduler simultanément l'activité des neurones corticaux sur une grande surface corticale et d'influencer ainsi les niveaux d'activité dans des zones corticales fonctionnellement distinctes.

Du fait de la colatéralisation des ascendances noradrénergiques, une même cellule noradrénergique peut innerver plusieurs structures cérébrales. Cependant les cellules du locus coeruleus ne sont pas homogènes et il existerait au sein de celui-ci une organisation de neurones ayant des zones de projection privilégiées (somatotopie). Par exemple, le cervelet et le striatum, que l'on peut considérer comme étant associés à l'organisation des fonctions motrices, sont innervés par le locus coeruleus ventral mais reçoivent aussi des projections noradrénergiques du locus coeruleus dorsal. Or la partie dorsale du locus coeruleus se projette également au niveau de l'hippocampe et du septum. La double innervation du cervelet et du striatum à partir de deux zones distinctes du locus coeruleus pourrait expliquer les interactions entre les fonctions cognitives et motrices de ces différentes structures.

La complexité du système coeruleo-cortical noradrénergique et de ses projections, bien qu'il ne représente qu'une infime portion du contenu global des neurones cérébraux, lui permet probablement de réguler l'arrivée des informations et d'être impliqué dans les processus intégratifs et/ou associatifs des différents messages en modulant la transmission synaptique des structures cérébrales impliquées dans une même fonction.

1.1.3 Morphologie des axones noradrénergiques ^{8,9}

Les axones noradrénergiques ne sont pas myélinisés et présentent à leur extrémités des renflements appelés varicosités. De part leur propriété de recapture spécifique de la noradrénaline par les neurones qui la libèrent, deux types de vésicules ont pu être mises en évidence dans ces varicosités terminales par autoradiographie couplée à la microscopie électronique en marquant préalablement ces neurones par de la noradrénaline tritiée:

- * des petites vésicules agranulaires servant probablement au stockage du neuromédiateur.
- * des grandes vésicules granulaires servant probablement à la synthèse du neuromédiateur et au transport des enzymes nécessaires à cette synthèse.

Les études autoradiographiques montrent que seulement 10 % des varicosités noradrénergiques terminales présentent une différenciation postsynaptique par opposition aux neurones contenant d'autres neuromédiateurs qui ont 50 à 70 % de contact synaptique. Mais il est probable que les varicosités dépourvues de contact synaptique et possédant de très nombreuses vésicules participent également à la libération de la noradrénaline. Cette libération extrasynaptique aux dépens de la sélectivité de transmission permet d'agir sur de nombreuses autres cibles en modifiant l'action d'autres neurotransmetteurs évoquant un possible rôle de neuromodulation pour la noradrénaline¹⁰. Le phénomène de cotransmission¹⁰, initialement décrit au niveau périphérique, mis en évidence également au niveau central, est la coexistence de deux substances synthétisées par le même neurone et libérées simultanément au niveau du même site et agissant en synergie: ainsi la noradrénaline est dans nombre de neurones associée à un neuropeptide: la somatostatine ou l'enképhaline. Mais la signification fonctionnelle des différents types de varicosité avec ou sans différenciation synaptique n'est pas encore totalement élucidée.

1.2 BIOCHIMIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES^{10,11,12,13,14,15,16,17,18}

1.2.1 Biosynthèse de la noradrénaline

La noradrénaline est formée à partir d'un acide aminé précurseur: la tyrosine. Cet acide aminé provient en grande partie de la circulation sanguine et pénètre par un mécanisme de transport actif dans les neurones catécholaminergiques. Environ 2 % de la tyrosine cérébrale sont convertis en noradrénaline par les neurones qui contiennent les enzymes spécifiques à sa biosynthèse. La première étape de cette biosynthèse (étape clef = étape limitante) est l'hydroxylation de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase conduisant à la formation de la dihydroxyphénylalanine (DOPA). La deuxième étape est la décarboxylation de la DOPA par la DOPA décarboxylase aboutissant à la formation de dopamine (DA). La troisième et dernière étape est l'hydroxylation de la dopamine par la DA beta-hydroxylase conduisant à la formation de noradrénaline. Les deux premières étapes ont lieu dans le cytoplasme alors que la troisième s'effectue dans les vésicules terminales. La figure 2 résume la biosynthèse de la noradrénaline.

1.2.2 Stockage de la noradrénaline

Après sa synthèse et jusqu'à sa libération, la noradrénaline est stockée dans les vésicules synaptiques (500 Å). Elle est ainsi protégée d'une inactivation enzymatique et demeure indispensable à ce processus de libération. La recapture de la noradrénaline dans les vésicules est facilitée par un gradient électrochimique de proton (le pH intravésiculaire est de l'ordre de 5,6) qui est maintenu constant grâce à l'activité d'une ATPase Mg^{++} dépendante, localisée dans la membrane des vésicules dont il existe deux types fonction de leur richesse en DA β hydroxylase (vésicule riche en DA β hydroxylase et vésicule pauvre en DA β hydroxylase).

1.2.3 Inactivation et dégradation de la noradrénaline

La noradrénaline, libérée à partir des varicosités présynaptiques, agit sur les récepteurs. Cette interaction noradrénaline-récepteur est très transitoire car il existe au niveau des synapses noradrénergiques des processus d'inactivation puissants permettant de maintenir des concentrations faibles en noradrénaline dans les espaces extracellulaires. Ces processus sont de deux ordres: l'inactivation par recapture et la dégradation enzymatique.

Un des processus d'inactivation de la noradrénaline libérée dans le milieu extracellulaire est la recapture, c'est à dire la reprise de la noradrénaline dans les vésicules terminales des neurones noradrénergiques présynaptiques: 60 à 80% de la noradrénaline libérée est recapturée par ce mécanisme. Cette recapture a les caractéristiques suivantes:

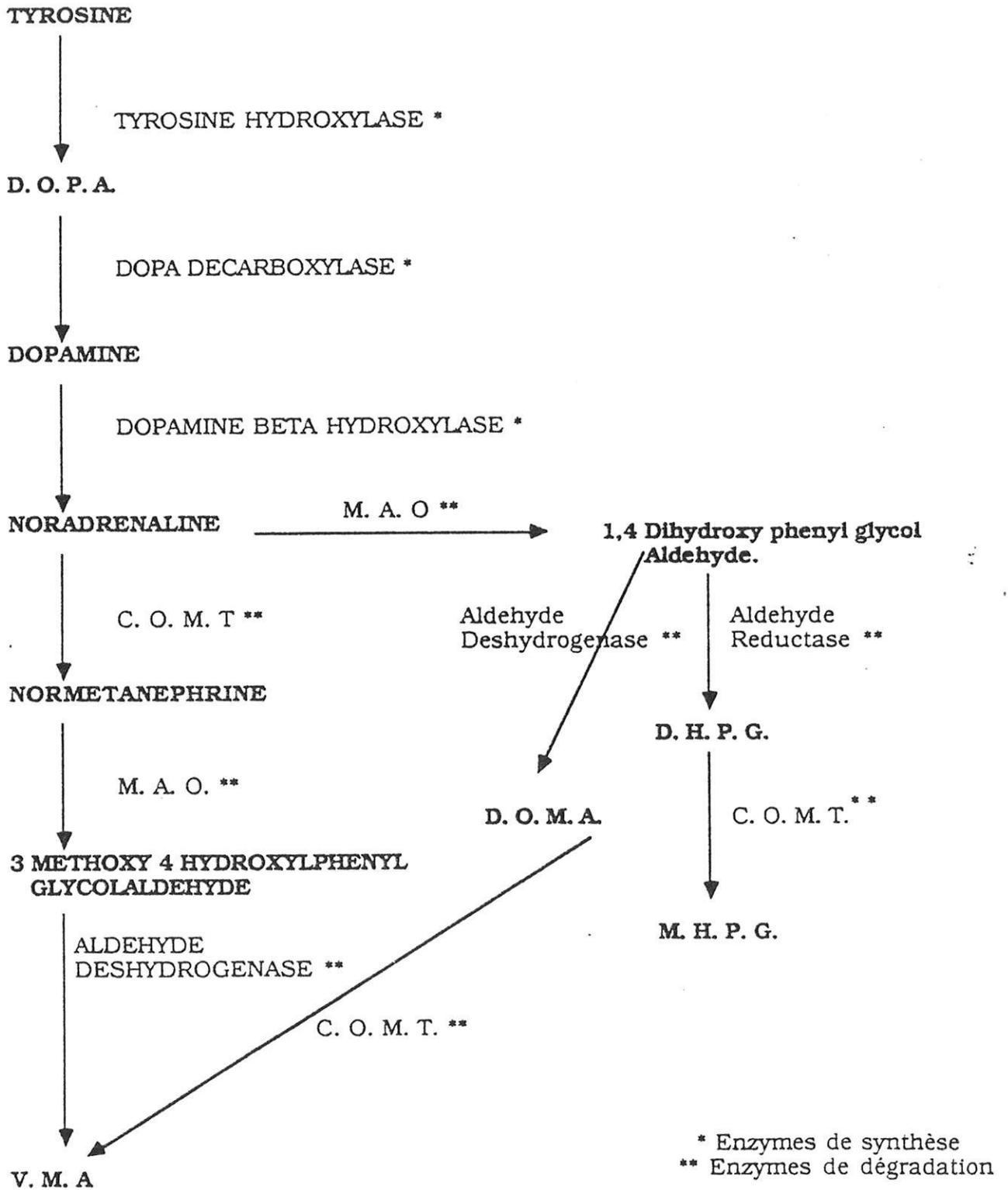
- * est réalisée par un transporteur membranaire spécifique ayant une grande affinité pour son substrat;
- * est saturable, il existe donc un nombre limité de molécules de transporteur;
- * est dépendante de la température;
- * disparaît après lésions des corps cellulaires des neurones noradrénergiques;
- * est inhibée par les antidépresseurs tricycliques et la cocaïne;
- * est inhibée par les inhibiteurs de la synthèse de l'ATP, donc nécessite un apport d'énergie;
- * est dépendante du gradient de sodium. Ce gradient est maintenu constant grâce à l'activité d'une ATPase Na^+-K^+ dépendante;
- * nécessite la présence d'ions Cl^- qui augmentent l'affinité du transporteur et facilitent la translocation du transporteur de la face externe à la face interne de la membrane.

L'inhibition du transport transmembranaire de la noradrénaline induit une augmentation de sa concentration intrasynaptique; cependant ceci peut déclencher des mécanismes de rétroaction qui tendront à s'opposer à cet effet.

Une fois recaptée par les neurones, la noradrénaline est soit à nouveau stockée dans les vésicules soit dégradée dans les neurones par la mono-amine-oxydase (MAO) qui est un enzyme localisé dans la membrane externe des mitochondries. L'inactivation par cet enzyme est une désamination oxydative conduisant à la formation d'aldéhydes désaminés qui sont ensuite soit oxydés en acides par l'aldéhyde déshydrogénase ou réduits en alcools correspondants par l'aldéhyde réductase. L'inactivation de la noradrénaline est aussi réalisée dans la fente synaptique par un second enzyme la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT). Cet enzyme conduit à la formation de normétanéphrine par méthylation de la noradrénaline, mais également à la formation de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique (VMA) et du 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MOPEG) par méthylation des dérivés préalablement désaminés par la MAO.

FIGURE 2:

RESUME DU METABOLISME DE LA NORADRENALINE



1.3 REGULATION DE LA NORADRENALINE

1.3.1 Régulation de la biosynthèse de la noradrénaline

La régulation de la biosynthèse de la noradrénaline peut se faire par deux mécanismes:

- * la régulation à long terme assurant une adaptation des neurones à de nouvelles situations telles que celles provoquées par des lésions partielles ou des réductions importantes des réserves neuronales en noradrénaline. Ce phénomène est interprété comme un mode de régulation faisant intervenir une induction de la synthèse de la tyrosine hydroxylase qui constitue l'étape limitante dans la synthèse de la noradrénaline.
- * la régulation rapide à court terme par inhibition rétroactive ou par stimulation de la synthèse permet d'ajuster la biosynthèse en fonction de l'utilisation du neuromédiateur.

L'inhibition rétroactive assure une régulation rapide de la tyrosine hydroxylase lorsque les taux de noradrénaline sont augmentés (par exemple lors d'un traitement par IMAO). Cette inhibition résulte d'une compétition entre la noradrénaline et le cofacteur tétrahydrobiopterine. Il est possible d'antagoniser cet effet en administrant du cofacteur. Inversement, si il y a une hyperstimulation du neurone et donc une nécessité d'une plus grande production de noradrénaline cette inhibition est levée et la biosynthèse de la noradrénaline est stimulée. Dans ce cas, l'affinité de la tyrosine hydroxylase pour le substrat est accrue et parallèlement la noradrénaline est moins efficace pour inhiber l'enzyme.

Cependant, il est apparu ces dernières années que l'activation de la synthèse de la noradrénaline résulte d'un processus plus complexe faisant intervenir une activation de la tyrosine hydroxylase. Cette activation résulte de la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase par, d'une part, une protéine kinase AMP cyclique dépendante et d'autre part par une protéine kinase calmoduline dépendante. Yamauchi^{12,13,14} proposa un schéma d'activation de la tyrosine hydroxylase tenant compte des différentes données des autres équipes. Après stimulation, les terminaisons noradrénergiques se dépolarisent provoquant une pénétration d'ions Ca^{++} qui, d'une part, facilite la libération de noradrénaline et, d'autre part, active la synthèse de noradrénaline en favorisant la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase. Les ions Ca^{++} se fixent sur la calmoduline et le complexe active à son tour une protéine kinase responsable de la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase. A cette

première phosphorylation fait suite une seconde qui est catalysée par une protéine kinase AMPc dépendante. Cette seconde phosphorylation s'effectue sur des sites différents de la protéine et entraîne un abaissement du Km de l'enzyme pour le cofacteur et la tyrosine. Cette deuxième étape prolongerait l'activation de l'enzyme. Le retour à une activité plus réduite se ferait par déphosphorylation de l'enzyme par une phosphodiesterase spécifique dépendante aussi probablement des taux d'AMPc ou de Ca^{++} (Figure 3).

1.3.2 Régulation de la libération de la noradrénaline

La régulation de la libération de la noradrénaline est locale au niveau des terminaisons, mais se fait aussi par action au niveau du corps cellulaire des neurones noradrénergiques.

Au niveau des terminaisons, il existe deux types de modulation:

- * **Une rétroinhibition par la noradrénaline elle-même** en agissant sur les récepteurs présynaptiques alpha 2, dénommés autorécepteurs. Leur stimulation induit une inhibition de la libération de la noradrénaline par la terminaison concernée en modulant la libération de noradrénaline Ca^{++} dépendante. Ce mécanisme physiologique, dépendant probablement d'une entrée d'ions Ca^{++} , agit probablement par exocytose. En revanche les processus de libération induits par des drogues psychotropes telles que: l'amphétamine, le méthylphénidate, la tyramine, augmentent massivement la libération de noradrénaline par des processus indépendants du Ca^{++} .
- * **Une modulation par d'autres substances.** L'acétylcholine en agissant sur la membrane présynaptique du neurone noradrénergique par la stimulation d'un récepteur muscarinique induit une inhibition de la libération locale de noradrénaline. Des récepteurs GABA non sensibles à la bicuculline (typeB) seraient aussi situés sur la membrane présynaptique et le GABA, ou un agoniste comme le baclofen, inhiberaient la libération de noradrénaline par la terminaison.

La régulation de la libération par action au niveau du corps cellulaire (soma) des neurones noradrénergiques du locus coeruleus est schématisée Figure 4. Ce corps cellulaire apparaît porteur de plusieurs types de récepteurs qui modulent son activité et par là, la libération de noradrénaline. Ainsi il y aurait des récepteurs alpha 2 par lesquels un neurone noradrénergique inhiberait un autre neurone noradrénergique. Il existerait des récepteurs ayant une action inhibitrice pour la sérotonine, le GABA (récepteur GABA A), les endorphines ou une action stimulatrice (récepteur à la substance P).

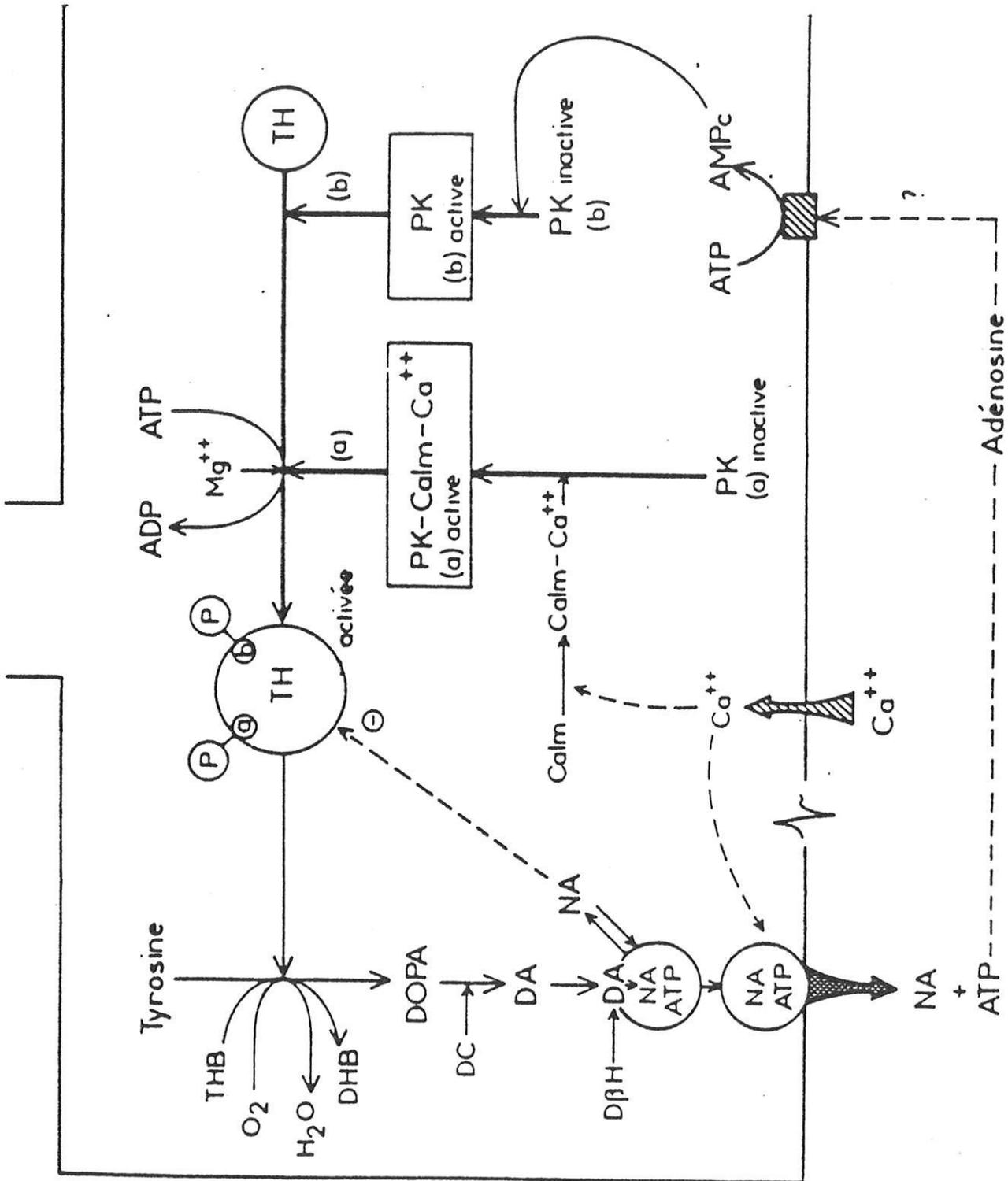
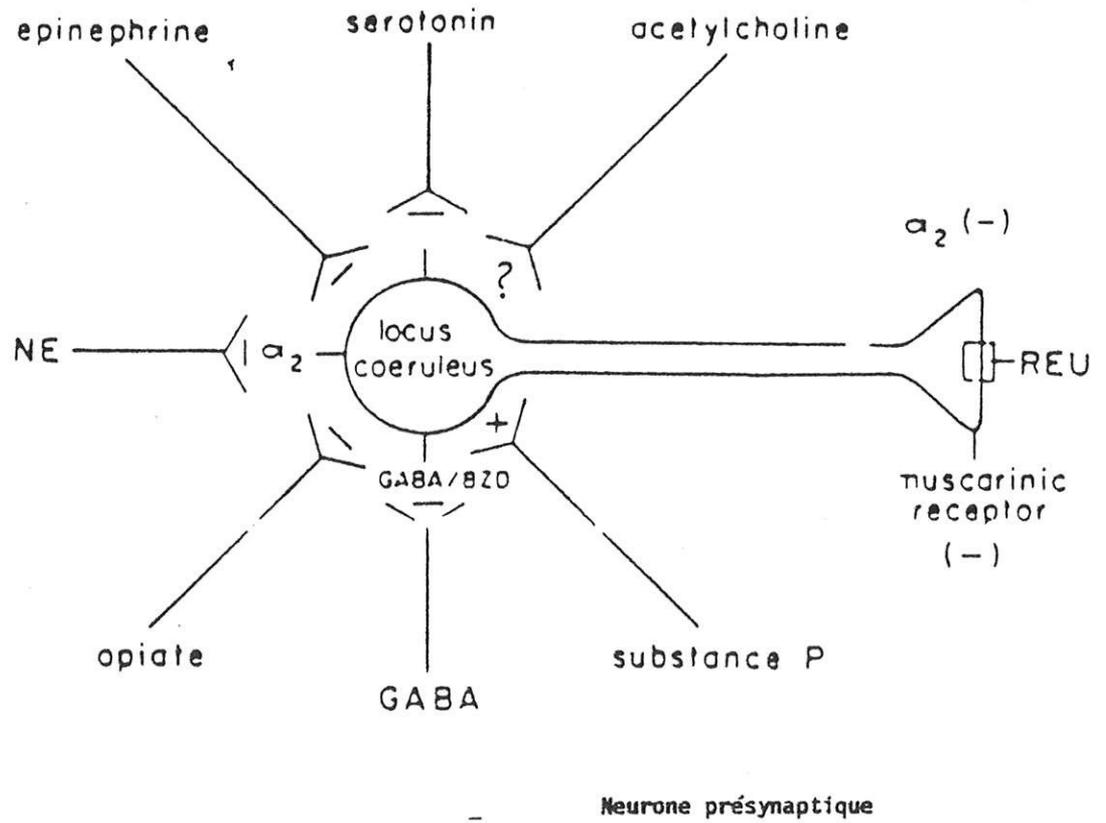


FIGURE 3:

Mécanismes possibles de régulation de la biosynthèse de la NA dans une terminaison noradrénergique.

FIGURE 4:

REGULATION DE LA LIBERATION PAR ACTION AU NIVEAU DU CORPS
CELLULAIRE DU NEURONE NORADRENERGIQUE



NE : Noradrénergique
REU : Recapture

1.4 RAPPELS SUR LES RECEPTEURS ALPHA CENTRAUX

Il existe au moins deux classes de récepteurs adrénergiques au niveau du système nerveux central: les récepteurs alpha et bêta; qui se subdivisent eux-même en alpha 1, alpha 2, bêta 1 et bêta 2. Dans ce chapitre seuls les récepteurs concernés par le développement du SDZ NVI 085, c'est-à-dire les récepteurs alpha seront décrits.

1.4.1 Identification des récepteurs noradrénergiques ^{19,20,21}

Les récepteurs alpha se caractérisent par une forte affinité pour l'adrénaline et la noradrénaline, une faible affinité pour l'isoprotérénol et l'existence d'antagonistes spécifiques telles que la phentolamine ou la phénoxibenzamine.

L'analyse des récepteurs alpha est principalement basée sur la détermination de la fixation spécifique de ligands radioactifs. La [³H]-dihydro-ergocryptine se fixe sur l'ensemble des récepteurs alpha mais il existe des ligands sélectifs des récepteurs alpha 1 et alpha 2. La [³H]-prazosine et le [³H]-WB4101 sont des antagonistes alpha 1; la [³H]-clonidine et la [³H]-paraaminoclonidine sont des agonistes alpha 2 et enfin la [³H]-yohimbine est un antagoniste alpha 2.

Les récepteurs alpha 1 et alpha 2 sont respectivement stimulés par la méthoxamine et la clonidine, et respectivement antagonisés par la prazosine et la yohimbine. L'ensemble des agonistes et antagonistes alpha est résumé aux tableaux I et II.

1.4.2 Répartition des récepteurs alpha noradrénergiques centraux ²⁰

Dans le cerveau du rat, on trouve des sites marqués par des ligands des récepteurs alpha dans l'ensemble des structures cérébrales. Les densités des récepteurs alpha sont résumées sur le tableau III (le striatum > le cortex cérébral > le thalamus > l'hippocampe > l'hypothalamus > le cervelet). Ces densités ne sont pas corrélées avec la densité en axones et terminaisons noradrénergiques d'une structure cérébrale.

TABLEAU I:

SUBSTANCES ALPHA AGONISTES

SUBSTANCE	ACTIVITES ALPHA AGONISTES	
	ALPHA 1	ALPHA 2
Guanfacine	+	++++
Tramazoline	+	+++
Clonidine	+	+++
Alpha méthylnoradrénaline	+	+++
Oxymétazoline	+	+++
Naphtazoline	++	++
Adrénaline	++	++
Noradrénaline	+++	+++
Phényléphrine	++	+
Métaraminol	+++	+

Langer, Pharmacol. Review 1981, 32,337. (23).

F.Lhoste., D. Malegue. Revue du prat. XXXI n° 37. Aout 1981 page 2634 (20).

Plouin, Francoual, Tugaye et Menard. Revue du prat. XXXI n°37. 1981 page 2640 (24).

TABLEAU II:

SUBSTANCES ALPHA ANTAGONISTES

SUBSTANCE	ACTIVITES ALPHA ANTAGONISTES	
	ALPHA 1	ALPHA 2
Prazosine	+++	+
Labétolol	+++	+
Phénoxybenzamine	++	+
Phentolamine	++	++
Nicergoline	++	++
Dihydroergocryptine	++	++
Tolazoline	+	++
Piperoxane	+	++
Yohimbine	+	+++
Rauwolscine	+	++

Langer, Pharmacol. Review 1981, 32,337. (23).

F.Lhoste., D. Malegue. Revue du prat. XXXI n° 37. Aout 1981 page 2634 (20).

Plouin, Francoual, Tugaye et Menard. Revue du prat. XXXI n°37. 1981 page 2640 (24).

TABLEAU III:

**DISTRIBUTION REGIONALE DE LA FIXATION
SPECIFIQUE DE LIGANDS MARQUES DANS LE
CERVEAU DU RAT**

STRUCTURE	Fixation spécifique du 3 H-DHE Sites alpha 1 et alpha 2 En pmoles/ g de tissu
CORTEX CEREBRAL	6,7 ± 0,6
STRIATUM	9,4 ± 0,9
CERVELET	1,8 ± 0,5
HIPPOCAMPE	4,8 ± 0,9
HYPOTHALAMUS	4,2 ± 0,6
THALAMUS	5,3 ± 0,7

1.4.3 Transmission de l'information par les récepteurs alpha ^{17,19,21,22}

Ces différents types de récepteurs lorsqu'ils sont activés par la noradrénaline entraînent l'activation de la synthèse d'un second messager intracellulaire ou sa libération de son lieu de stockage par l'intermédiaire d'une protéine de transduction. Ce second messager se fixe de façon spécifique sur certains enzymes membranaires ou certaines régions de la chromatine nucléaire. Cette fixation provoque une modification de la conformation de la protéine fixatrice qui la rend active ou inactive selon les cas. Lorsque le second messager se fixe sur plusieurs protéines il en coordonne les activités. Souvent plusieurs seconds messagers agissent simultanément de façon coordonnée, parfois antagoniste, réalisant des systèmes d'amplification, de contrôle réciproque, de rétro-contrôle et de limitation des effets dans le temps.

Le système de couplage entre le premier et le second messager fut décrit pour les récepteurs bêta; il comprend principalement trois protéines:

- * Le récepteur: est une molécule protéique située dans la membrane plasmique qui fixe spécifiquement la molécule informative.
- * La protéine G: est une protéine de transduction GTP dépendante, située sur la face interne de la membrane plasmique et possédant une activité enzymatique GPTase (hydrolyse du GTP en GDP + Phosphate). Cette protéine G est constituée de trois sous-unités alpha, bêta et gamma.
- * L'adényle cyclase: est une protéine de synthèse du second messager, qui est activée par les deux protéines sus citées et qui synthétise l'AMP cyclique à partir de l'ATP. L'AMP cyclique agit comme second messager en activant des protéines cellulaires spécifiques les protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique.

FIGURE 5:

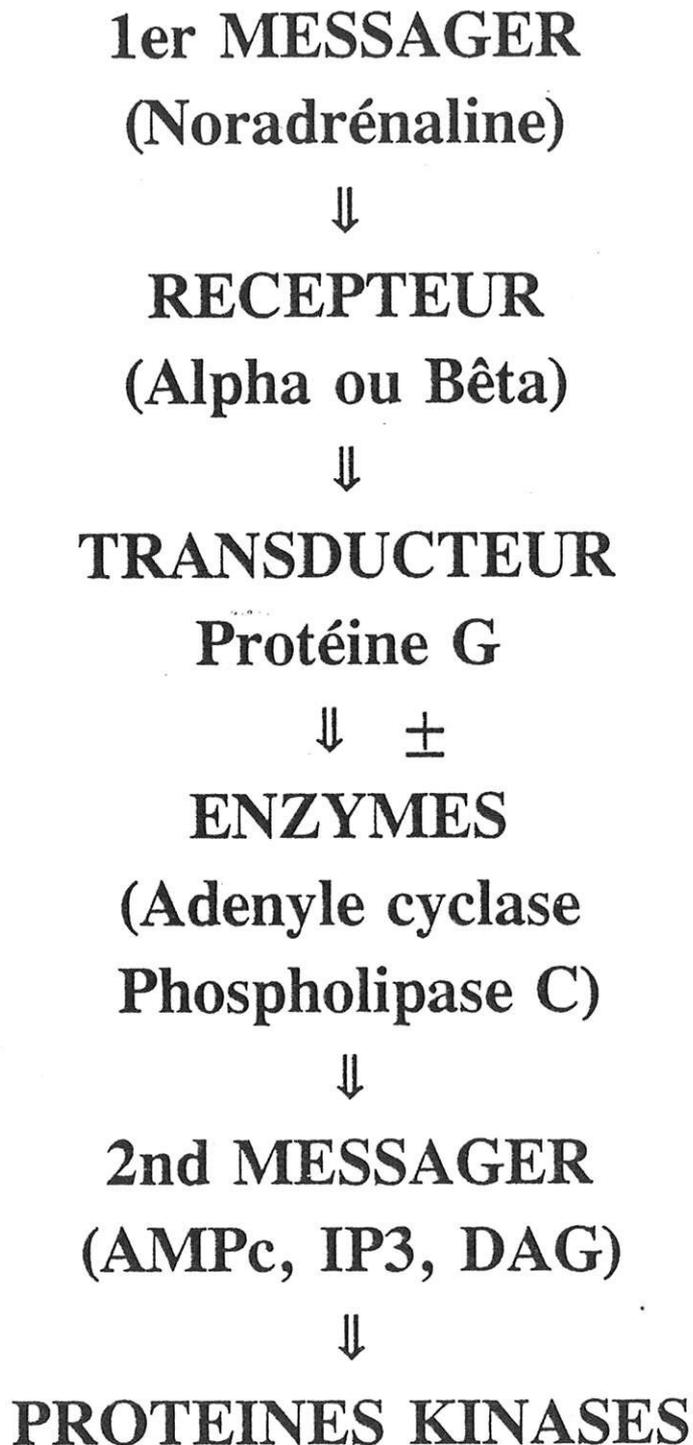
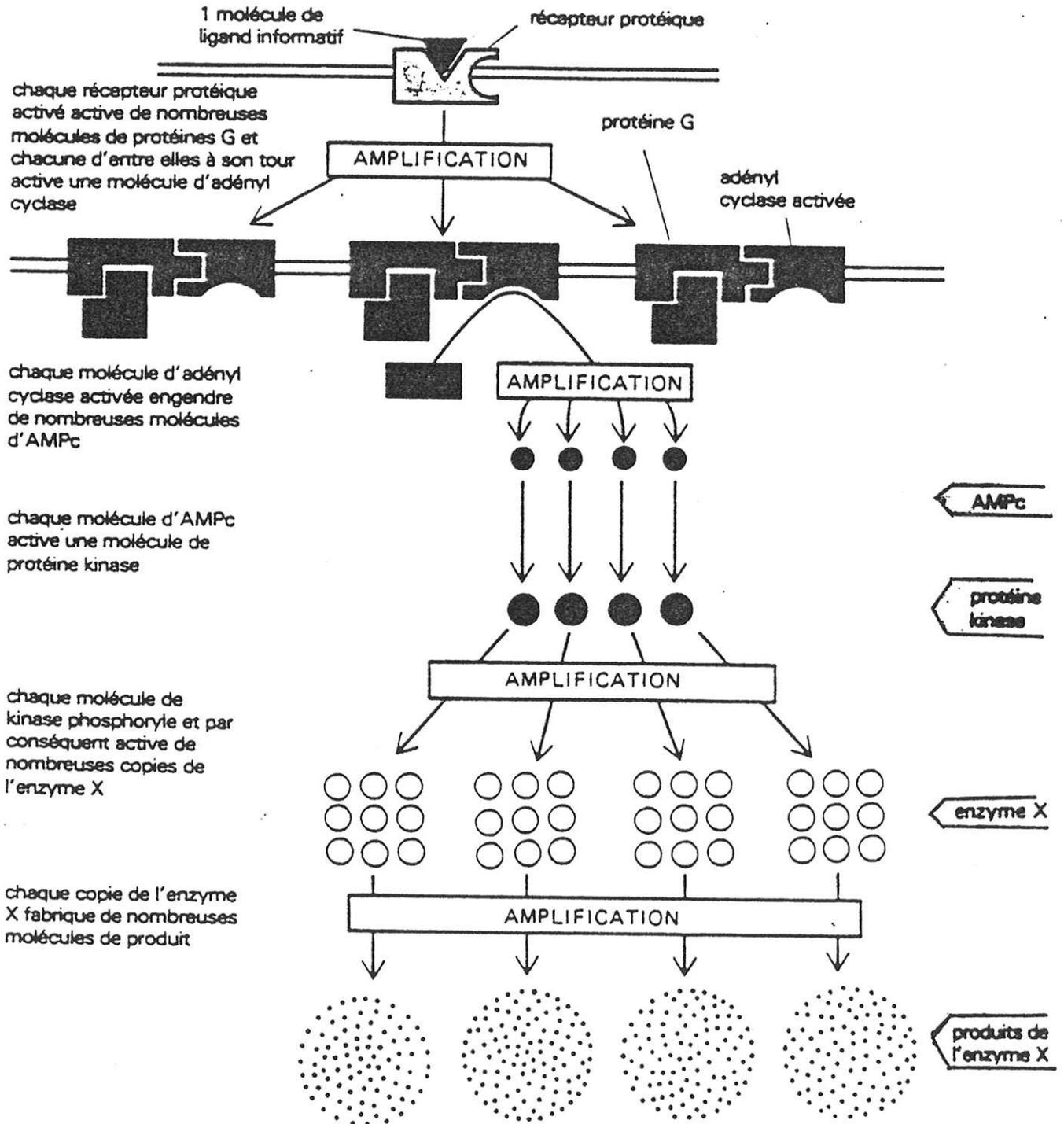


FIGURE 6:

MODE DE TRANSMISSION
AMPLIFICATION DU SIGNAL



L'action en cascade de ces protéines permet la traduction du message extracellulaire en un signal intracellulaire et une amplification du message (figure 5 et 6). On a montré que les différents types de récepteurs noradrénergiques font intervenir différemment les seconds messagers. Les récepteurs alpha 1 stimulent l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4-5 diphosphate par la phospholipase C et déclenchent une augmentation de la teneur calcique cytoplasmique avec une activation de certains enzymes calcium dépendants. Les récepteurs alpha 2, quant à eux, sont inhibiteurs de l'adénylate cyclase qui est une protéine de synthèse du second messenger. Il est à noter que cette inhibition ne signifie pas systématiquement une absence de stimulation des systèmes enzymatiques; l'absence de phosphorylation par des protéines kinases AMP cyclique dépendantes ou même une déphosphorylation par une phosphodiesterase conduisent à l'activation d'autres systèmes enzymatiques. Les mécanismes d'action des différents récepteurs noradrénergiques ne sont pas encore élucidés.

1.4.4 Pharmacologie des récepteurs alpha ^{16,21}

Les tableaux I et II résument les principales substances connues agonistes ou antagonistes des récepteurs alpha 1 et alpha 2.

1.4.5 Les récepteurs alpha 2 noradrénergiques ¹⁷

Les récepteurs alpha 2 sont localisés à différents niveaux sur les neurones.

- * Les récepteurs alpha 2 noradrénergiques post synaptiques sont les récepteurs qui vont dans l'hypothalamus conduire à la stimulation de l'hormone de croissance GH via la libération de LH RH.
- * Les récepteurs alpha 2 noradrénergiques post synaptiques inhibiteurs sont localisés sur le corps cellulaire des neurones noradrénergiques. Leur stimulation conduit à l'inhibition du neurone.
- * Les récepteurs alpha 2 noradrénergiques présynaptiques inhibiteurs ou autorécepteurs sont situés sur la terminaison synaptique d'un des prolongements du neurone. Leur stimulation aboutit à une inhibition de la libération de la noradrénaline localement sans affecter le fonctionnement global du neurone.
- * Les hétérorécepteurs alpha 2 présynaptiques sont situés et agissent sur une terminaison d'un neurone non adrénérgique.

Vu cette grande variété de localisation neuronale des récepteurs alpha 2, il est difficile d'interpréter les réactions in vivo des agents pharmacologiques agissant sur ces récepteurs.

1.4.6 Les récepteurs noradrénergiques alpha 1 ^{22,23,24,25,26,27}

Les récepteurs noradrénergiques alpha 1 font partie d'un système membranaire faisant intervenir la libération simultanée de deux second messagers: l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) et le 1,2 diacylglycerol (DG) à partir d'un précurseur unique le phosphatidyl-inositol-4,5-diphosphate par un enzyme la phospholipase C.

Entre le récepteur alpha 1 noradrénergique et la phospholipase C, il existerait une protéine G de transduction fixant le GTP comme pour l'adénylate cyclase. La fixation de la noradrénaline sur le récepteur alpha 1 modifierait la conformation de celui-ci provoquant le changement de conformation de la protéine intermédiaire à condition que celle-ci soit porteuse de GTP. Ce changement de conformation transmis à la phospholipase C l'activerait.

La phospholipase C agit en scindant le phosphatidyl-inositol-4,5-diphosphate en IP3 et DG en présence de Ca^{++} . L'IP3 est hydrosoluble et passe dans le cytoplasme pour exercer son action de second messager. S'il n'est pas fixé sur une de ses protéines réceptrices, il est rapidement inactivé par hydrolyse de ses radicaux phosphates. Cette déphosphorylation par des phosphomonoestérases se fait en trois étapes successives très rapides évitant donc l'accumulation du second messager. L'inositol-1-phosphatase est inhibée par l'ion lithium.

Le DG est phosphorylé en acide phosphatidique par une diacylglycerol kinase. L'acide phosphatidique va réagir avec le CTP formant du CDP diacylglycerol. Ces deux réactions ont lieu au niveau de la membrane plasmique. L'inositol libéré par l'inactivation de l'IP3 et le CDP Diacylglycerol provenant de la transformation du DG sont rapidement réutilisés pour former du phosphatidyl-inositol. Celui-ci est transformé par deux kinases en phosphatidyl-inositol-4,5-diphosphate.

Le rôle principal du DG est d'activer la protéine kinase C au niveau de la membrane cellulaire qui va à son tour phosphoryler des protéines dont certaines vont être activées et d'autres inhibées. Celui de l'IP3 est de libérer le calcium des vésicules du réticulum endoplasmique via un récepteur spécifique de l'IP3 et un canal ionique activé par lui (cf Figure 7).

L'existence de sous-groupes de récepteurs alpha 1 reste très controversée en l'absence d'argument convaincant sur le plan moléculaire comme pharmacologique.

1.5 REGULATION DES RECEPTEURS ALPHA ^{28,29,30,31,32,33}

La régulation de ce système peut se faire à différents niveaux:

- * au niveau des récepteurs eux-mêmes,
- * au niveau des systèmes de transduction,
- * au niveau de la dégradation des seconds messagers,
- * au niveau des protéines kinases.

La régulation au niveau du récepteur peut se faire par désensibilisation homologue ou hétérologue du récepteur. La désensibilisation homologue dépend directement de l'activation du récepteur par un agoniste. La fixation d'un agoniste sur le récepteur entraîne l'activation d'enzyme qui phosphoryle la chaîne protéique du site récepteur à la face endocellulaire de la membrane entraînant le découplage du récepteur avec la protéine G et sa migration à l'intérieur de la cellule (son internalisation). La déphosphorylation par une phosphatase cytoplasmique permet au récepteur de reprendre sa place dans la membrane cellulaire et de redevenir activable par un agoniste. La désensibilisation hétérologue se fait par l'intermédiaire du second messenger qui active une protéine kinase; celle-ci va phosphoryler le récepteur et diminuer ainsi son affinité pour son ligand naturel. Inversement quand cette protéine kinase n'est plus stimulée, une phosphatase va déphosphoryler le récepteur le rendant de nouveau sensible.

La dynamique des récepteurs doit être envisagée en fonction des conditions de l'environnement cellulaire. Lors d'une forte stimulation par les agonistes, les récepteurs sont désensibilisés par phosphorylation sous l'action de divers enzymes, ce qui aboutit à une diminution de leur affinité pour les ligands et leur découplage de la protéine G suivi de leur internalisation avec une baisse du nombre de récepteurs disponibles sur la membrane cellulaire. Ce phénomène est appelé "down-regulation". Inversement lorsque la stimulation par les agonistes est faible ou que le site de reconnaissance est bloqué par un antagoniste, des phosphatases vont déphosphoryler les récepteurs qui vont redevenir stimulables et dont le nombre va augmenter sur la membrane cellulaire. Ce phénomène est appelé "up regulation". Par ces deux mécanismes la densité et la sensibilité des récepteurs dans la membrane cellulaire varient en fonction du degré de stimulation des récepteurs par des agonistes ou du degrés de blocage par des antagonistes.

La complexité du fonctionnement des systèmes récepteurs noradrénergiques et celle de leur régulation ne sont pas encore élucidées. Les récepteurs et les seconds messagers ne

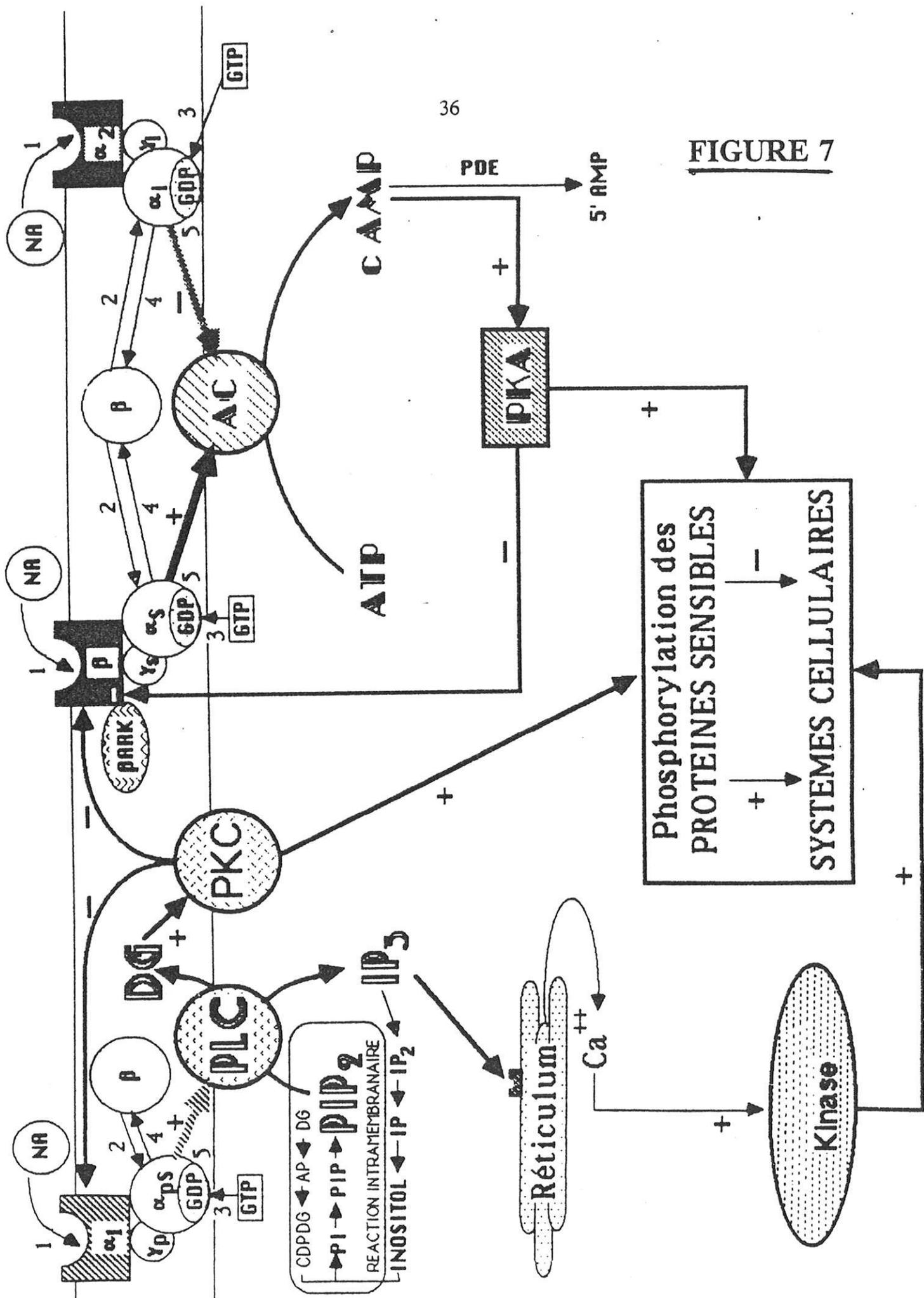
fonctionnent pas isolément mais ont des rôles dans un ensemble de mécanismes dont les effets sont concertés. Ces phénomènes sont encore mal connus mais on remarque le triple contrôle de l'adénylate cyclase schématisé à la Figure 7. Celle-ci est activée par le récepteur bêta mais également par le système Ca^{++} calmoduline qui est activé par l'IP3 après l'activation des récepteurs alpha 1 tandis qu'elle est inhibée par l'intermédiaire des récepteurs alpha 2.

LEGENDE FIGURE 7:

FONCTIONNEMENT ET REGULATION DES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES

- 1: Activation du récepteur par son ligand.
- 2: Fixation de la sous unité β à la sous unité α de la protéine G.
- 3: Fixation du GTP.
- 4: Libération de la sous unité β et changement de conformation de la sous unité α .
- 5: Inactivation de la sous unité α suite à l'hydrolyse du GTP en GDP.

FIGURE 7



PARTIE II

ETUDES PHARMACOTOXICOLOGIQUES DU SDZ NVI 085

CHIMIE

PROFIL PHARMACOLOGIQUE

EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

EFFETS ENDOCRINIENS

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

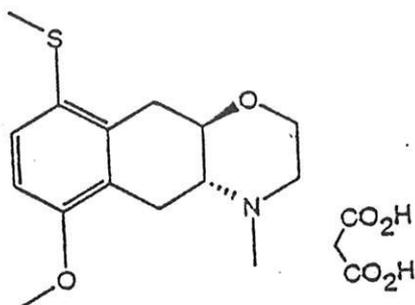
TOXICOLOGIE

PHARMACOCINETIQUE

2 ETUDES PHARMACOTOXICOLOGIQUES DU SDZ NVI 085

2.1 CHIMIE ³⁴

Structure:



Nom:

(-)-(4aR,10aR)-3,4,4a,5,10,10a-hexahydro-6-methoxy-4-methyl-9-methylthio-2H-naphth(2,3-b)-1,4-oxazine-hydrogenmalonate

Formule moléculaire:

$C_{15}H_{21}NO_2S \cdot C_3H_4O_4$

Poids moléculaire:

383,4

Point de fusion:

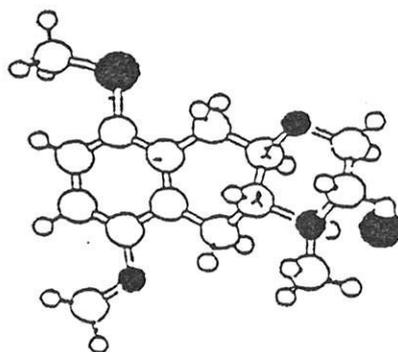
124-125°C

Rotation optique:

$(\alpha)_{D20} -102,0^\circ (c=0,50, CH_2Cl_2 : CH_3OH, 1:1),$
e.e > 99,5% (RMN)

Configuration absolue:

La configuration R,R a été mis en évidence par radiographie:



Sel:

Manolate d'hydrogène.

2.2 EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

2.2.1 BIOCHIMIE

2.2.1.1 IN VITRO

2.2.1.1.1 Etudes de liaisons physicochimiques aux récepteurs

Les études de liaisons physicochimiques aux récepteurs ^{35,36,37,38,39} montrent que le SDZ NVI 085 a une affinité modérée pour les sites de liaisons sérotoninergiques (5-HT_{1a} et 5-HT_{1c}), moindre pour les adrénérgiques et négligeable pour les dopaminergiques. Il ne possède aucune affinité pour les bêta 1 et bêta 2, ni pour l'acétylcholine ou l'histamine. En l'absence d'existence de ligand spécifique agoniste des sites alpha 1, la sélectivité du SDZ NVI 085 pour ces sites de liaison ne peut pas être mise en évidence dans ce type de test.

2.2.1.1.2 Effets sur la libération et la recapture des monoamines

Les études in vitro utilisant la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine tritiées montrent que le SDZ NVI 085 n'a aucun effet sur la libération ni sur la recapture des monoamines tritiées. Il est donc peu probable que le mécanisme d'action du SDZ NVI 085 soit un mécanisme noradrénergique indirect.

2.2.1.1.3 Hydrolyse des phospholipides inositol (PI)

L'hydrolyse des phospholipides inositol est stimulée in vitro par les agonistes alpha 1 adrénérgiques (noradrénaline et phényléphrine) et inhibée par les antagonistes sélectifs des récepteurs alpha 1 (prazosine). En revanche l'isoprénaline, agoniste bêta, n'a aucune action sur cette hydrolyse et la stimulation induite par la phényléphrine n'est pas inhibée par le propranolol qui est un antagoniste bêta.

Le SDZ NVI 085 est un stimulant majeur de l'hydrolyse des PI. Le plateau d'activité maximale est obtenu avec des concentrations d'ordre molaire. On retrouve cependant aux concentrations plus élevées une activité supérieure à la réponse maximale initiale qui pourrait refléter une réponse non spécifique ou une interaction éventuelle avec les récepteurs autres que alpha 1. Cette stimulation induite par les faibles doses (< 100 µM) de SDZ NVI 085 est

complètement inhibée par la prazosine. En revanche aux doses supérieures à 10^{-4} M les effets de la prazosine sont négligeables. La rauwolscine, antagoniste alpha 2, est totalement inactive sur la stimulation de l'hydrolyse des PI induite par le SDZ NVI 085.

Ces résultats permettent de conclure que le SDZ NVI 085 agit directement au niveau des récepteurs alpha 1.

2.2.1.2 IN VIVO

Effet sur le métabolisme des monoamines chez le rat

Des rats mâles OFA furent décapités à différents temps après l'injection de SDZ NVI 085 et les amines biogènes et leurs métabolites furent dosés dans le tissu cérébral. Le turnover de la noradrénaline fut étudié après inhibition de la dopamine-bêta-hydroxylase en injectant 15 minutes après l'administration de SDZ NVI 085 du diethylcarbamate (DDC). La noradrénaline et son métabolite le MHPG furent dosés 60 et 120 minutes plus tard par spectrométrie de masse.

Les doses uniques orales de 3 à 100 μ g/kg de SDZ NVI 085 n'entraînent aucune modification significative du métabolisme de la dopamine (striatum), ni de la sérotonine (cortex, hippocampe et striatum).

Le SDZ NVI 085 augmente modérément les concentrations de MHPG au niveau du cortex, de l'hypothalamus et de la région ponto-médullaire. Cette augmentation dose dépendante est maximale une heure après la prise. Le SDZ NVI 085 n'a aucun effet sur la déplétion de noradrénaline induite par le DDC au niveau hypothalamique.

Les études *in vitro* montrent que le SDZ NVI 085 est un agoniste alpha 1, ayant une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, mais *in vivo* aucun argument biochimique ni comportemental en faveur de propriété sérotoninergique n'a été retrouvé. Le SDZ NVI 085, comme la méthoxamine (agoniste alpha 1), a *in vivo* une action modérée sur le métabolisme de la noradrénaline, cependant ces résultats suggèrent qu'il n'agit pas nécessairement par un mécanisme d'action majeur sur le turnover de la noradrénaline.

2.2.2 ANIMAUX SAINS NORMAUX

2.2.2.1 SOURIS

Comportement spontané

Méthode:

Les effets comportementaux du SDZ NVI 085 ont été étudiés sur des souris mâles OF1 conformément aux méthodes décrites par Irwin⁴⁰. Le comportement des animaux fut observé toutes les quinze minutes pendant sept heures. Trois souris furent utilisées pour chaque dose (3,2 - 100 mg/kg per os) et un groupe témoin reçut le même solvant que celui du SDZ NVI 085.

Résultats:

A partir de 32 mg/kg per os, le SDZ NVI 085 diminue l'activité motrice et entraîne une piloérection. Une augmentation de la réaction aux stimuli acoustiques témoignant d'un abaissement du seuil sensoriel fut observée de façon concomitante sans perte de la coordination motrice.

Test de la cage d'escalier (Staircase test)

Méthode:

Cette expérience utilisa la méthode décrite par Simiand⁴¹ qui consiste à placer une souris naïve dans une cage d'escalier close et d'observer le nombre de marches gravies et le nombre de redressements sur les pattes postérieures effectués par celle-ci, pendant une durée de trois minutes. Huit souris par groupe de dose (0,625 - 5 mg/kg i.p.) et un groupe témoin participèrent à cette étude.

Résultats:

A partir de la dose de 1,25 mg/kg i.p. le SDZ NVI 085 entraîne une diminution du nombre de redressements sur les pattes postérieures sans modifier significativement le nombre de marches gravies. A l'exception de l'amphétamine, les seules substances pouvant diminuer sélectivement le nombre de redressements sur les pattes postérieures lors ce test ont toutes une activité anxiolytique clinique ou dans d'autres tests. Par analogie il est donc possible que le SDZ NVI 085 ait des propriétés anxiolytiques.

2.2.2.2 RAT

Comportement spontané

Méthode:

Les modifications comportementales induites par le SDZ NVI 085 (3, 10 et 30 mg/kg per os et i.p) furent étudiées chez le rat mâle OFA (3 animaux par groupe de dose et un groupe témoin). Les animaux furent placés dans des tambours séparés en plexiglas de 30 cm de diamètre et furent observés toutes les 15 minutes pendant les 2 premières heures puis toutes les 30 minutes jusqu'à la 7ème heure conformément à la méthode décrite par Costall ⁴². Après 20 minutes d'adaptation au nouvel environnement ils reçurent le SDZ NVI 085 ou le solvant. La réaction des animaux fut testée en éteignant toutes les 30 minutes la lumière blanche et en allumant pendant 20 secondes une lumière rouge. Ce test permet d'étudier la réponse de l'animal à un stimuli environnemental imprévu. Le comportement stéréotypé fut évalué par l'échelle de Costall ³⁷.

Résultats:

Le comportement des animaux se modifia considérablement par rapport au groupe témoin et immédiatement après l'administration de SDZ NVI 085 à partir de la dose de 10 mg/kg. On observa une baisse de l'excitation, normalement observée pendant la phase initiale d'exploration, chez les animaux traités qui restèrent plus calmes mais attentifs aux stimuli externes. Une à deux heures après l'administration, les animaux témoins devinrent somnolents et s'assoupirent, par contre les animaux traités restèrent les yeux grands ouverts, vigilants mais immobiles et calmes avec la persistance d'une excellente réaction aux stimuli externes. Cet effet dura au minimum six heures sans différence qualitative ou quantitative entre les deux voies d'administration. A la dose de 30 mg/kg on observa une piloérection et une exophtalmie modérées et chez certains animaux une hypersialorrhée intense. On ne retrouva aucun comportement stéréotypé en faveur d'effet dopaminergique ou sérotoninergique même aux doses les plus élevées.

Cycle veille/sommeil chez le rat

Méthode:

Cette étude fut effectuée sur des rats mâles Wistar ayant des électrodes corticales implantées en permanence ⁴³. Les animaux (5 par groupe de dose) furent placés dans des cages séparées à température constante de 22°C avec un éclairage à la lumière blanche douze heures par

jour. L'enregistrement fut effectué pendant deux jours: l'ECoG (électrocorticogramme) et EMG furent enregistrés pendant 20 heures en débutant 15 minutes après l'administration de solvant per os le premier jour et dans les mêmes conditions après l'administration de SDZ NVI 085 le deuxième jour. Chaque animal fut son propre témoin.

Résultats:

L'administration de SDZ NVI 085, à partir de la dose unique de 3 mg/kg, entraîne pendant les deux premières heures une diminution de la durée du sommeil paradoxal et ensuite une augmentation de celle-ci pendant deux à trois heures. Cet effet dure au moins six heures; son intensité et sa durée sont dose-dépendantes et augmentent avec les doses de 10 et 30 mg/kg.

Cette diminution de la durée de sommeil paradoxal s'accompagne d'une augmentation des phases d'éveil calme. Ce phénomène est aussi observé avec les antidépresseurs classiques. Contrairement à l'amphétamine, le SDZ NVI 085 comme les antidépresseurs classiques n'a pas d'effet majeur sur le système moteur et n'induit pas d'excitation motrice.

Le traitement per os avec 10 mg/kg/jour de SDZ NVI 085 pendant 10 jours a entraîné les mêmes effets sur le sommeil du rat qu'après dose unique, sans tachyphylaxie ni accoutumance.

Fonctions cognitives du rat normal

Méthode:

Le labyrinthe de Lashley est constitué de deux compartiments (départ/arrivée) reliés par quatre couloirs (150 x 20 cm)⁴⁴. Durant les cinq jours précédents le test, les rats Wistar (6 à 8 animaux par groupe de dose) ne reçoivent de l'eau qu'une heure par jour. Les animaux sont placés dans le labyrinthe une fois par jour afin de retrouver de l'eau placée dans le compartiment arrivée du labyrinthe. Le temps mis pour parcourir le chemin entre les compartiments départ et arrivée et surtout les erreurs de trajet sont relevés.

Résultats:

Le SDZ NVI 085 améliore la vigilance du rat en augmentant les réactions aux stimuli externes mais diminue l'activité motrice pendant la phase initiale d'exploration. Cette diminution pourrait être simplement la conséquence d'une sédation qui entraînerait donc une altération des fonctions cognitives. L'intérêt du test du labyrinthe de Lashley est d'étudier l'effet du SDZ NVI 085 sur les capacités d'apprentissage des rats normaux. Aux doses de 3 et 10 mg/kg per os, le SDZ NVI 085 n'a pas modifié les performances des rats normaux: la réduction progressive des erreurs (fonctions cognitives) et le temps mis pour atteindre l'eau

(fonction motrice) étaient identiques dans les groupes recevant le SDZ NVI 085 et le groupe témoin.

2.2.2.3 CHAT

Comportement spontané

Méthode:

Cette étude a été réalisée sur des chats mâles à qui on a implanté en permanence des électrodes au niveau du sulcus ectosylvius antérieur, du noyau réticulaire mésencéphalique, du corps géniculé latéral et dans différentes aires corticales. Les chats peuvent se déplacer librement dans leur cage et leur comportement est observé à l'aide d'une caméra vidéo. Deux stimuli acoustiques identiques sont émis toutes les deux minutes pendant trente minutes. L'EEG est enregistré au niveau du cortex frontal, du noyau réticulaire mésencéphalique, du corps géniculé latéral; les potentiels évoqués auditifs sont enregistrés au niveau du sulcus ectosylvius antérieur. Le SDZ NVI 085 et le solvant sont administrés par un cathéter jugulaire permettant d'injecter plusieurs doses sans perturber le comportement des animaux. Quatre chats furent utilisés pour cette expérience; chaque animal fut son propre témoin.

Résultats:

À partir de la dose de 0.5 mg/kg le SDZ NVI 085 modifia de manière évidente le comportement des chats: les animaux devinrent plus vigilants, en position du sphinx, les yeux grands ouverts, les oreilles dressées, observant leur environnement mais restant calmes. Ces observations suggèrent que le SDZ NVI 085 augmente l'attention sans entraîner d'excitation motrice. Cette hypothèse est confirmée par les enregistrements électroencéphalographiques concomitants à ces modifications du comportement qui montrent une augmentation des ondes thêta après injection de SDZ NVI 085. On retrouve aussi une augmentation des ondes thêta spécialement au niveau de l'hippocampe sur des chats spontanément attentifs.

Réaction aux stimulations externes

Méthode: Identique à celle décrite ci-dessus.

Résultats:

Le SDZ NVI 085 entraîna une baisse de l'amplitude et un allongement de la latence des

potentiels évoqués auditifs enregistrés au niveau du sulcus ectosylvius antérieur après deux stimuli auditifs. Cet effet fut plus marqué au niveau de l'onde négative de la réponse au deuxième stimulus.

Maintien de la vigilance

Méthode:

Les chats (quatre par groupe) furent utilisés dans les mêmes conditions que les expériences décrites précédemment. Les deux stimuli auditifs furent émis toutes les deux minutes. Après une période de six heures d'adaptation les chats reçurent en IV 0,2 mg/kg de SDZ NVI 085 ou de solvant. Les potentiels évoqués auditifs continuèrent à être enregistrés au niveau du sulcus ectosylvius antérieur pendant deux heures après l'injection.

Résultats:

L'amplitude des potentiels évoqués diminua chez les chats ayant reçu le solvant. Cette diminution peut être interprétée comme une baisse de la vigilance. Le SDZ NVI 085 comme l'amphétamine s'oppose à cet effet.

2.2.2.4 SINGE

Comportement spontané

Méthode:

Les singes saimiri furent maintenus sur un siège dans une cabine de 2m³ insonorisée avec une fenêtre. Le comportement des animaux fut observé avant l'administration de SDZ NVI 085 et pendant la première heure dans une cage normale puis après l'administration à la 1ère heure dans la cabine d'observation, à la 2, 3 et 4ème heure dans la cage normale, à la 5ème heure dans la cabine d'observation et enfin 5^{1/2}ème heure ils ont rejoint leur cage normale. Les réponses aux stimulations induites par les autres singes furent évaluées uniquement dans la cage normale en présence des autres singes de la colonie. Chaque animal (5 par groupe de dose) fut son propre témoin en étant évalué une semaine avant l'administration.

Résultats:

A partir de la dose de 0,3 mg/kg per os le SDZ NVI 085 entraîne une nervosité modérée et une augmentation de la réponse aux stimuli externes (bruits, changement de lumière). Ces effets sont dose-dépendants et s'accroissent aux doses de 1 et 3 mg/kg per os.

Ces différentes études permettent de conclure que le SDZ NVI 085 améliore le maintien de la vigilance et abaisse les seuils sensoriels chez la souris, le rat, le chat et le singe sans entraîner d'activité motrice anormale. Ces effets sont dose-dépendants et durent au moins six heures. Il n'a pas été mis en évidence de phénomènes d'accoutumance ni de tachyphylaxie.

2.2.3 ANIMAUX AYANT DES LESIONS

2.2.3.1 ALTERATION DE LA TRANSMISSION NORADRENERGIQUE INHIBITION DE LA DOPAMINE-BETA-HYDROXYLASE

Activité motrice chez la souris

Méthode:

L'activité motrice de souris mâles NMRI (45 pour chaque dose) fut évaluée dans des cages grâce à des cellules photoélectriques à rayon infrarouge ⁴⁵. Les animaux furent placés chacun dans une cage cinq minutes après l'administration de SDZ NVI 085 ou de solvant et leur activité motrice fut enregistrée automatiquement. Les animaux reçurent du DDC (diéthyl-diethio-carbamate inhibiteur de la dopamine hydroxylase) 10 minutes avant l'administration de SDZ NVI 085.

Résultat:

Le SDZ NVI 085 diminue la sédation induite par le DDC sans altérer la fonction motrice. Cet effet est plus marqué pendant les trois premières heures qui correspondent à l'action maximale du DDC.

Activité chez le rat

Méthode:

L'activité des animaux (6 rats par groupe) a été évaluée par un score sur une échelle d'activité globale (de 0 à 4 points). Les rats reçurent per os le SDZ NVI 085 ou du solvant et on leur administra une heure après cette prise 300 mg/kg i.p. de DDC puis on nota leur activité pendant les deux heures suivantes.

Résultat:

Le DDC à la dose de 300 mg/kg i.p. entraîne chez le rat une courte phase d'excitation (de 15 minutes) suivie d'une sédation majeure. L'administration per os de 30 mg/kg de SDZ NVI 085 une heure avant l'injection de DDC supprime cette phase d'excitation initiale et empêche l'apparition de la sédation induite par le DDC. La dose de 10 mg/kg de SDZ NVI 085 est insuffisante pour antagoniser les effets entraînés par 300 mg/kg de DDC.

Rétention d'information acquise**Méthode:**

Les rats mâles OFA devaient apprendre à éviter un choc électrique en allant sur une partie du plancher de leur cage dès qu'ils entendent un signal sonore. Après une phase d'apprentissage de deux essais (un par jour), les animaux (6 rats par groupe) reçurent du DDC+du solvant, du DDC+SDZ NVI 085, du SDZ NVI 085 seul ou du solvant seul. La rétention de l'information acquise fut évaluée cinq jours plus tard (c'est-à-dire à J7).

Résultat:

Les animaux du groupe contrôle (ayant reçus uniquement du solvant), ont une bonne mémorisation de l'information acquise et voire même une amélioration de 12% de leur performance. Chez les animaux traités par DDC seul on note une baisse des performances par contre le traitement par SDZ NVI 085 seul entraîne une légère amélioration de 2,5% de celles-ci. Le traitement concomitant par le DDC et le SDZ NVI 085 n'entraîne pas de déficit avec des performances comparables à celle du groupe témoin. Ceci permet de conclure que le SDZ NVI 085 antagonise complètement le déficit d'apprentissage induit par le DDC à des doses qui ne détériorent pas les performances du rat intact.

2.2.3.2 DEFICITS INDUITS PAR LESION HYPOTHALAMIQUE**Méthode:**

L'injection bilatérale de 6-OHDA dans la région antéro-latérale de l'hypothalamus entraîne chez le rat mâle une hypokinésie sévère. Cette lésion entraîne une baisse importante de la noradrénaline au niveau de l'hypothalamus (80%), du noyau caudé (60%), du cortex et du cervelet ainsi qu'une baisse modérée de la dopamine au niveau du noyau caudé et du cortex. Cette akinésie est antagonisée par l'imipramine et les agonistes dopaminergiques; cependant il est nécessaire d'utiliser les agonistes dopaminergiques à des doses qui induisent une hyperlocomotion chez le rat normal.

La locomotion des rats fut enregistrée dans des cages munies de cellules à rayon infrarouge. Les rats (6 par groupe) furent placés dans des cages individuelles après avoir reçu du SDZ NVI 085 ou du solvant.

Résultat:

Le SDZ NVI 085 antagonise l'akinésie induite par une lésion hypothalamique. Cet effet est spécifique car il est obtenu à des doses (ED_{50} est de 2 mg/kg per os) n'ayant aucun effet sur l'activité motrice des animaux intacts.

2.2.3.3 DEFICITS COGNITIFS INDUITS PAR L'INHIBITION DE LA RECAPTURE DE LA NORADRENALINE PAR LE DSP₄

Méthode:

Le N-2-chloroethyl-2-bromobenzylamine (DSP₄) inhibe sélectivement la recapture de la noradrénaline dans le cerveau du rat (-90% au niveau de l'hippocampe et du cortex après 50 mg/kg i.p.). Cette neurotoxine n'a aucun effet sur le métabolisme de la dopamine ni de la sérotonine. Le DSP₄ entraîne une diminution massive des performances aux tests d'apprentissage, qui est antagonisée par l'imipramine.

L'apprentissage chez les rats mâles OFA (10 par groupe) fut étudié par la même méthode que celle décrite précédemment dans l'étude de la rétention de l'information acquise. Après un prétraitement de 20 jours par SDZ NVI 085 10 mg/kg p.o. (ou solvant), les animaux eurent à J0 une injection de 55 mg/kg i.p. de DSP₄. Après cette injection un groupe continua à recevoir du SDZ NVI 085 pendant 11 jours à la même dose. Les animaux furent évalués à J7, J8, J9 et J10 puis à J48 et J 49.

Résultat:

Le SDZ NVI 085 inhibe le déficit d'apprentissage induit par le DSP₄. Vu que le SDZ NVI 085 seul aux doses utilisées n'a aucun effet sur l'apprentissage, sa propriété antagoniste du DSP₄ est spécifique. Cet effet antagoniste protecteur persiste jusqu'à 28 jours après la dernière prise de SDZ NVI 085 (c.a.d. J49).

2.2.3.4 DEFICITS INDUITS PAR LA RESERPINE ETUDIES SUR LES POTENTIELS EVOQUES CHEZ LE CHAT

Méthode:

Les conditions de l'étude furent identiques à celles de l'étude de la réaction aux stimuli externes. Les chats reçurent 0,25 mg/kg i.p. de réserpine 20 heures avant le début du test. Vingt heures après l'injection de réserpine, les chats étaient somnolents avec une hyperactivité à l'électrocorticogramme. La réserpine altère les paramètres des potentiels évoqués et plus particulièrement l'amplitude des potentiels après le premier stimulus acoustique.

Résultat:

Le SDZ NVI 085 à partir de la dose de 0,05 mg/kg i.v. antagonise le sédation induite par la réserpine et diminue les effets de la réserpine sur les potentiels évoqués. Cet effet est caractéristique pour les antidépresseurs.

2.2.3.5 SYNDROMES INDUITS PAR LA TETRABENAZINE

Antagonisme de la catalepsie et du ptosis chez le rat

Méthode:

L'injection intrapéritonéale de 10 mg/kg de tétrabénazine induit chez le rat mâle un ptosis et une catalepsie. Le SDZ NVI 085 ou son solvant furent administrés une heure avant l'injection de tétrabénazine. L'inhibition de la catalepsie et du ptosis fut évaluée 40 minutes après l'injection de tétrabénazine en observant les animaux (3 rats par groupe de dose) après avoir mis leurs pattes antérieures sur un bloc en bois.

A la dose de 10 mg/kg la tétrabénazine induit un ptosis majeur et une catalepsie. La catalepsie est considérée comme étant dopaminergique dépendante et le ptosis noradrénergique dépendant.

Résultat:

Le SDZ NVI 085 à la dose de 20 mg/kg i.p. et per os est sans effet sur la catalepsie mais inhibe à 100% le ptosis. Ces résultats confirment la sélectivité noradrénergique du SDZ NVI 085.

2.2.3.6 BLOCKAGE DES RECEPTEURS ALPHA 1 CENTRAUX

Antagonisme de l'allongement des potentiels paroxystiques induits par la prazosine à l'EEG chez le rat.

Méthode:

Cette étude fut conduite sur des rats femelles (4 par groupe de dose) sans contrainte. L'EEG fut enregistré par des électrodes fixées sur le cortex occipital, l'os frontal et sur le muscle de la nuque. La durée d'enregistrement d'EEG fut de trois heures. Pendant cette période, les rates furent réveillées chaque demi-heure en les déplaçant d'un coin à l'autre de leur cage afin de relancer l'activité pointe onde qui est observée lors de la phase d'éveil calme. La durée des potentiels paroxystiques à l'EEG pendant les trois heures fut calculée chez un groupe d'animaux témoins ayant reçu du solvant et fut fixée comme valeur de référence 100%. On administra respectivement aux animaux 20 et 5 minutes avant le début de l'enregistrement le SDZ NVI 085 (3,2 à 32 mg/kg per os) et la prazosine (3,2 mg/kg per os).

Résultat:

A partir de la dose de 10 mg/kg per os le SDZ NVI 085 antagonise à 60% les effets induits par la prazosine. Cet antagonisme est sélectif car le SDZ NVI 085 seul ne diminue pas la durée des potentiels paroxystiques.

Le SDZ NVI 085 corrige donc les déficits induits par une altération du métabolisme noradrénergique. Cette propriété a été observée non seulement sur le comportement des animaux mais aussi sur les paramètres électroencéphalographiques.

2.2.4 ALTERATIONS DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE

Modèle d'Ungerstedt

Méthode:

Une injection de 6-OHDA fut faite au niveau de la substance noire à l'aide d'un appareil de stéréotaxie chez des rats. Une semaine plus tard les rats furent sélectionnés en fonction de

leur réponse à une injection sous cutanée d'apomorphine: les animaux (3 par groupe de dose) ayant une réponse adéquate à l'apomorphine reçurent deux semaines plus tard le SDZ NVI 085 (3 à 30 mg/kg per os).

Résultat:

Le SDZ NVI 085 est inactif sur ce modèle. On n'observa des rotations controlatérales uniquement à la dose de 30 mg/kg: on enregistra à cette dose 171 ± 87 tours pendant 7 heures (la bromocriptine entraîne par exemple à la même dose plus de 2000 rotations).

2.3 EFFETS ENDOCRINIENS

PROFIL ENDOCRINIEN CHEZ LE RAT

Le SDZ NVI 085 (0,32; 3,2 et 32 mg/kg per os) n'a eu aucun effet significatif sur les taux de prolactine chez les rats Tuttlinger mâles. Jusqu'à la dose de 32 mg/kg, les études n'ont mis en évidence aucune modification majeure des taux plasmatiques de corticostérone, d'hormones thyroïdiennes, des androgènes ou d'estradiol après l'administration d'une dose unique de SDZ NVI 085.

Cette absence d'effet endocrinien n'est pas surprenante car le SDZ NVI 085 n'agit pas in vivo sur les récepteurs dopaminergiques ni sérotoninergiques ni cholinergiques qui sont impliqués dans la régulation des hormones hypothalamo-hypophysaires.

2.4 EFFETS SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

2.4.1 IN VITRO

Le SDZ NVI 085 entraîne une élévation modérée de la pression artérielle chez le rat décérébré ⁴⁶. Cependant cette augmentation est deux fois moins importante que celle induite sur le même modèle par la méthoxamine (agoniste alpha 1 périphérique). Cet effet est inhibé sélectivement par la prazosine (antagoniste alpha 1) et non par la rauwolscine (antagoniste alpha 2) ni par le désétil (antagoniste 5-HT).

Sur des coeurs de rats isolés le SDZ NVI 085 a un effet inotrope positif, mais contrairement à la méthoxamine il n'entraîne pas de vasoconstriction coronarienne et ne modifie pas le débit des artères coronaires. La méthoxamine a un effet inotrope positif trois fois plus puissant que le SDZ NVI 085.

Les études in vitro sur les artères cérébrales moyennes de chat montrent que le SDZ NVI 085 a une forte affinité pour les récepteurs vasculaires alpha 1 du système nerveux central alors que la méthoxamine n'a qu'une faible affinité pour ces mêmes récepteurs.

2.4.2 IN VIVO

Après l'administration intraduodénale de 10 mg/kg à des rats anesthésiés on observa une augmentation de la pression artérielle de 9% après la première heure et une baisse de celle-ci de 8% après la troisième heure. Les études chez le chat anesthésié ne retrouvent pas cet effet hypertenseur mais au contraire un effet hypotenseur après perfusion des chats avec du SDZ NVI 085. La méthoxamine sur les mêmes modèles d'animaux a un effet hypertenseur dose dépendant.

Le SDZ NVI 085 entraîne chez le rat normotendu immobilisé sans anesthésie une hypertension (+37%) non dose dépendante s'accompagnant d'une bradycardie (-26%). Cet effet est fugace et d'apparition rapide (30 min après l'administration i.p.). La clonidine, médicament antihypertenseur, induit sur ce modèle paradoxalement comme le SDZ NVI 085 une hypertension.

Chez le chien normotendu le SDZ NVI 085 (0,1 et 0,3 mg/kg per os) entraîne une légère tachycardie et une élévation modérée de la pression artérielle. Cette élévation tensionnelle apparaît uniquement pendant la première heure et seulement à la dose la plus forte.

L'administration per os de SDZ NVI 085 (0,3; 1 et 3 mg/kg) n'entraîne pas d'hypertension artérielle chez le singe. On observe à la dose de 3 mg/kg per os une légère baisse de la pression artérielle avec une tachypnée modérée.

Le SDZ NVI 085 a in vivo les propriétés cardiovasculaires caractéristiques d'un agoniste alpha 1 et entraîne donc une hypertension artérielle chez le rat décérébré. La stimulation des récepteurs alpha centraux induisant une hypotension artérielle il est impossible de prédire les propriétés pharmacodynamiques du SDZ NVI 085 à partir de ce modèle où la contrerégulation exercée par le système nerveux central est supprimée.

Les effets du SDZ NVI 085 sur des animaux intacts sont contradictoires: une faible hypotension artérielle chez le chat et le singe et une hypertension artérielle modérée chez le rat et le chien. Cependant la probabilité que le SDZ NVI 085 induise une hypertension artérielle chez l'homme est minime si l'on compare les résultats obtenus à ceux de la clonidine et la phényléphrine (cf Tableau IV).

2.5 TOXICOLOGIE ⁴⁷

2.5.1 TOXICITE AIGUE (14 jours)

La toxicité après l'administration per os et i.p. de dose unique de SDZ NVI 085 a été étudiée chez la souris et le rat pendant une période d'observation de 14 jours. La dose létale 50 pour les deux espèces est respectivement de 160/490 mg/kg après administration orale et de 85/275 mg/kg après administration intrapéritonéale.

2.5.2 TOXICITE CHRONIQUE (26 semaines)

2.5.2.1 Rat

Trois doses (3; 30 et 90 mg/kg/jour) ont été administrées par voie orale pendant vingt six semaines. On observa à toutes les doses un redressement sur les pattes postérieures, une baisse de l'activité motrice, une hypersialorrhée et une piloérection. Aux doses de 30 et 90mg/kg/jour on nota un état mixte de l'activité motrice, un amaigrissement minime et une salivation rosée. On retrouva uniquement à la dose de 90 mg/kg/jour une hypersensibilité tactile.

Les taux de mortalité furent de 3/25 (uniquement des femelles) à la dose de 30 mg/kg/jour. La mortalité à la dose de 90 mg/kg/jour fut de 10/25 pour les femelles et de 9/25 pour les mâles. On observa à ces deux doses une perte de poids et une baisse de la prise alimentaire. A la dose la plus élevée une baisse de la glycémie et une augmentation des leucocytes furent notées. Les études histopathologiques n'ayant mis en évidence aucune toxicité spécifique induite par le SDZ NVI 085 sur les organes, les décès sont probablement attribuables à un excès des effets pharmacodynamiques centraux. Le seuil de non toxicité chez le rat a été établi à 3 mg/kg/jour.

TABLEAU IV:

EFFETS DU SDZ NVI 085, DE LA PHENYLEPHRINE ET DE LA CLONIDINE SUR
LA PRESSION ARTERIELLE CHEZ LES ANIMAUX ET CHEZ L'HOMME

	SDZ NVI 085	Phényléphrine	Clonidine
Rat immobilisé	+	?	+
Chat anesthésié	-	+	--
Chien	+	+	+
Singe	-	+	--
Homme	?	+	--

2.5.2.2 Chien

Les groupes de chiens ont été traités pendant vingt six semaines par trois doses de SDZ NVI 085: 0,08; 0,4 et 4 mg/kg/jour. Les différents signes observés sont résumés dans le tableau V. La mydriase observée à toutes les doses est un effet pharmacodynamique du SDZ NVI 085. L'anémie, l'augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire et des alpha 1 globulines observées avec la dose de 4 mg/kg/jour permettent de penser que les organes lymphoïdes et hématopoïétiques sont des organes cibles potentiels pour le SDZ NVI 085. Les études histopathologiques n'ont mis en évidence aucune toxicité spécifique attribuable au traitement. La dose maximale tolérée est d'environ 4 mg/kg/jour et le seuil de non toxicité de 0,4 mg/kg/jour.

2.5.3 MUTAGENICITE

Les résultats obtenus au test d'Ames sur des salmonella typhimurium montrent que le SDZ NVI 085 n'a aucun potentiel mutagène en se basant sur les critères standards de mutagénicité.

2.5.4 TERATOGENICITE

La tératogénicité fut étudiée chez le rat et le lapin. On ne retrouva aucun effet tératogène du SDZ NVI 085 jusqu'aux doses toxiques pour les mères. Aucune toxicité foetale ni maternelle ne fut observée chez le rat et le lapin respectivement à la dose de 2 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour.

Le SDZ NVI 085 est donc bien toléré chez le rat et le chien avec un seuil de non toxicité de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 0,4 mg/kg/jour chez le chien. Aucune toxicité organique spécifique attribuable au SDZ NVI 085 n'a pu être mise en évidence dans les espèces étudiées. Cependant les résultats hématologiques chez le chien suggèrent que les systèmes hématopoïétiques et immunologiques sont d'éventuels organes cibles du SDZ NVI 085. Ces résultats ont permis de poursuivre le développement du SDZ NVI 085 chez l'homme. La prazosine, antagoniste alpha 1 spécifique, peut être utilisé comme antidote en cas d'effet secondaire grave induit par le SDZ NVI 085.

TABLEAU V:

**TOXICITE DU SDZ NVI 085 CHEZ LE CHIEN
OBSERVEE PENDANT 26 SEMAINES DE
TRAITEMENT PAR VOIE ORALE**

DOSE	0,08 mg/kg/jour	0,4 mg/kg/jour	4,0 mg/kg/jour
Mydriase	+	+	+
Perte de poids			+
Pression artérielle		+	+
Salivation			+
Polypnée		+	+
Baisse Hb, Hct, et des érythrocytes			+
Augmentation VS			+
Augmentation alpha 1 globulines			+
Augmentation taux de cholestérol			+

2.6 PHARMACOCINETIQUE ⁴⁸

Les études pharmacocinétiques du SDZ NVI 085 ont été effectuées chez le rat et le chien en marquant le SDZ NVI 085 au ¹⁴ C. L'absorption après administration orale est rapide, complète chez les deux espèces avec un taux d'absorption de 95-100% et une T_{max} moyenne de 1 à 2 heures indépendante de la dose et du sexe. Il n'existe pas de différence significative des taux plasmatiques de SDZ NVI 085 après une prise unique et des prises multiples, le traitement pendant 26 semaines montrent qu'il n'y a pas d'accumulation. Le plateau plasmatique est atteint en 1-2 jours.

La relation dose -biodisponibilité est de type linéaire. En dépit d'une bonne absorption, la biodisponibilité est faible chez le rat (12%) et moyenne chez le chien (35%). Le volume de distribution de 3,26 l/kg peut témoigner d'une distribution tissulaire rapide. Les concentrations de radioactivité les plus fortes sont retrouvées dans les organes d'excrétion mais aussi dans la rate, les surrénales, la moëlle osseuse et la thyroïde.

L'absence de SDZ NVI 085 dans les urines et les selles montre qu'il est quasi entièrement métabolisé sous forme de métabolites complexes avant d'être excrété chez les deux espèces étudiées. Son élimination est rapide avec une **demi-vie terminale de 4,4 heures** (7-10 heures chez le rat et 2-5 heures chez le chien). Après administration orale et intraveineuse, 50% sont excrétés dans les urines en 24 heures et 60% en 96 heures. L'excrétion totale (0-96 heures) est de 20% après administration orale et de 30% après administration intraveineuse. La totalité de la radioactivité administrée a été éliminée en moins de 96 heures.

Les résultats pharmacocinétiques chez l'animal préconisent une administration du SDZ NVI 085 en deux ou trois prises par jour chez l'homme.

PARTIE III

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SDZ NVI 085

ROLES DES RECEPTEURS ALPHA ET DE LA NORADRENALINE DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

INTRODUCTION.

**METHODES D'INVESTIGATION DES RECEPTEURS
NORADRENERGIQUES ALPHA CHEZ L'HOMME.**

TROUBLES DE L'HUMEUR.

TROUBLES DE LA VIGILANCE ET DU SOMMEIL.

**LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AUX PATHOLOGIES
NEURODEGENERATIVES.**

3 DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SDZ NVI 085. ROLES DES RECEPTEURS ALPHA ET DE LA NORADRENALINE DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

3.1 INTRODUCTION

Les propriétés anatomiques, histologiques, biochimiques et physiologiques du système noradrénergique décrites dans la première partie de cette thèse en font une véritable interface entre le monde extérieur et le système nerveux central pour le traitement cognitif et l'analyse de l'information en améliorant le rapport signal sur bruit de fond et en sélectionnant les stimulations significatives.

Les études consacrées aux systèmes noradrénergiques chez les patients atteints de pathologie neuropsychiatrique cherchent, depuis la découverte des catécholamines centrales, à mettre en évidence des corrélations entre noradrénaline cérébrale et troubles observés chez ces patients. La noradrénaline participerait à différentes fonctions cérébrale telles que: l'éveil, la vigilance, l'agressivité, l'apprentissage, la mémoire, l'humeur, la locomotion, les contrôles neuroendocriniens, la plasticité cérébrale et la neuroprotection. L'ensemble de ces fonctions pouvant être altéré lors de diverses pathologies neuropsychiatriques, l'étude des récepteurs dans ces populations permet une approche physiopathologique du système noradrénergique central. Il est plus ou moins impliqué dans la neurobiologie et la clinique du vieillissement cérébral (le ralentissement idéo-moteur, les troubles cognitifs, l'adaptation comportementale), des pathologies neurodégénératives (démence sénile de type Alzheimer, maladie de Parkinson), de certaines dépressions et des pathologies accompagnées de troubles de la vigilance (traumatismes crâniens, séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, les démences sous-corticales).

Le rôle des récepteurs alpha 1 dans les troubles neuropsychiatriques est indirectement mis en évidence par les traitements psychotropes: il existe une forte corrélation entre l'affinité pour les récepteurs alpha 1 des antidépresseurs tricycliques et des neuroleptiques et leur potentiel sédatif^{49,50}. L'hypothèse noradrénergique dans les pathologies neuropsychiatriques repose aussi sur les modifications des récepteurs noradrénergiques après traitement antidépresseur. On observe chez le rat une diminution des récepteurs bêta associée à une augmentation de l'AMPC induite par la noradrénaline après un traitement chronique par les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamineoxydase (IMAO) ou par

électrosismothérapie ^{51,52}, cependant un traitement de courte durée n'entraîne pas ces modifications. On note aussi quelquefois une baisse de la densité et de l'activité fonctionnelle des récepteurs alpha 2 après un traitement chronique par les antidépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la monoamineoxydase (IMAO) ^{53,54}. Une hypersensibilité, une augmentation de l'affinité des récepteurs alpha 1 thalamiques pour leur ligand naturel et une augmentation de l'activité des récepteurs alpha 1 sont décrites après traitement antidépresseur ^{55,56,61,62}. Les résultats concernant la densité des récepteurs alpha 1 après traitement antidépresseur sont contradictoires: certaines études retrouvent une augmentation d'autres l'absence de modification ^{52,56,57,58,61}. Ces résultats pouvant être corrélés au délais d'apparition de l'efficacité des antidépresseurs (2 à 4 semaines) ont certes un intérêt clinique, mais bien que des modifications des récepteurs noradrénergiques sont aussi rapportées chez des patients sous antidépresseurs ^{59,60} elles ne permettent pas de conclure qu'il existe un dysfonctionnement des récepteurs antérieur au traitement vu qu'elles sont induites par ce dernier. Malheureusement les études cliniques sur le rôle des récepteurs dans les troubles neuropsychiatriques sont beaucoup plus complexes que dans les autres spécialités médicales de part les difficultés à étudier directement le nombre et la distribution des récepteurs centraux et la subtilité de l'ambiguïté diagnostique en psychiatrie. Après un bref rappel des méthodes d'investigations des récepteurs noradrénergiques chez l'homme, les hypothèses concernant leurs rôles et celui de la noradrénaline dans les troubles neuropsychiatriques seront exposées.

3.2 METHODES D'INVESTIGATION DES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES ALPHA CHEZ L'HOMME

Les études anatomopathologiques post-mortem sur les coupes de cerveau constituent l'approche la plus directe pour étudier la densité et l'affinité des récepteurs noradrénergique centraux. Cependant celles-ci comportent certains biais méthodologiques: les diagnostics et les traitements utilisés sont parfois difficiles à évaluer rétrospectivement, en cas de décès par suicide les hémorragies et/ou les surdosages peuvent rapidement entraîner une modification de la régulation des récepteurs qu'il est impossible d'estimer. Il semble peu probable que l'on puisse comparer par ces méthodes les récepteurs chez les sujets normaux et les malades neuropsychiatriques si les circonstances de décès ne sont pas comparables. De plus, bien que les récepteurs soient plus stables que les neurotransmetteurs, leurs modifications entre le moment du décès et l'étude de liaison (binding) ne peuvent pas être parfaitement contrôlées.

Afin d'éviter les biais des études post-mortem, certains chercheurs ont préconisé d'étudier les récepteurs noradrénergiques périphériques chez les malades neuropsychiatriques. Ces études étant prospectives, elles permettent donc un meilleur contrôle des changements de diagnostic, des traitements et des méthodes d'analyse. Par ailleurs, l'étude longitudinale d'un même patient permet d'analyser les différents états de ces récepteurs pendant les phases de rémission et de rechute. Mais le problème majeur de cette approche est lié à l'extrapolation des modifications observées au niveau des récepteurs périphériques aux récepteurs centraux. Cette approche repose sur la probable similarité des sites de recapture des amines au niveau des thrombocytes et des synapses neuronales, mais aussi sur l'existence de récepteurs alpha 2 dans ces cellules dont la régulation est similaire à celle des récepteurs alpha 2 centraux. Cependant, les récepteurs des plaquettes sont exposés aux catécholamines périphériques dont la régulation est totalement différente par rapport aux catécholamines centrales. Il n'existe aucune étude sur les récepteurs alpha 1 périphériques chez les malades neuropsychiatriques car ces récepteurs ne sont pas retrouvés sur les différentes cellules hématologiques.

L'approche pharmacologique se base sur des investigations cliniques en étudiant les modifications physiologiques, endocriniennes et comportementales chez un patient après l'administration d'agoniste ou d'antagoniste noradrénergique. Par exemple, l'augmentation de l'hormone de croissance induite par la clonidine (agoniste alpha 2) est moins importante chez les malades psychiatriques, ce qui laisserait supposer que ces malades ont des récepteurs alpha 2 hyposensibles ou en moins grand nombre, mais la régulation de la sécrétion de

l'hormone de croissance ne dépend pas uniquement du système noradrénergique. Les hormones hypophysaires étant régulées par différents neuromédiateurs et neuropeptides il est impossible de considérer le cerveau de façon homogène et de corrélérer la sensibilité des récepteurs d'une aire cérébrale contrôlant la pression artérielle ou l'hormone de croissance avec la sensibilité du même type de récepteur situé dans une région régulant la thymie ou les fonctions cognitives. Cependant cette approche permet d'avoir des informations physiologiques sur la sensibilité des récepteurs centraux et reste encore intéressante pour étudier les rôles des récepteurs chez les malades psychiatriques.

L'approche la plus prometteuse est certainement la visualisation directe grâce à des ligands spécifiques des récepteurs cérébraux par PET scanner (Tomodensitométrie par émission de positrons). Cette méthode permet de visualiser directement l'activité des récepteurs, leurs modifications physiologiques et leurs altérations en fonction des différentes pathologies, ainsi que sous traitement. Cependant ces techniques demeurent encore très expérimentales pour devenir de réels outils diagnostiques.

3.3 TROUBLES DE L'HUMEUR.

Les relations entre le système noradrénergique, les dépressions et le mode d'action des antidépresseurs furent étudiées dès 1965 par Schildkraut ⁶³, Bunney et Davis ⁶⁴ qui développèrent la première hypothèse catécholaminergique de la dépression en postulant un déficit noradrénergique. A la même époque, Dahlström et Fuxe ^{2,3} établirent la cartographie des voies monoaminergiques encéphaliques, en particulier celles des voies noradrénergiques, montrant qu'elles étaient impliquées dans les activités cognitives, le contrôle et l'expression des états émotionnels. Plus tard d'autres auteurs ont repris, puis modifié mais toujours confirmé l'hypothèse d'un trouble des fonctions modulatrices noradrénergiques dans la dépression.

3.3.1 HYPOTHESES SUR LES DYSFONCTIONNEMENTS NORADRENERGIQUES

3.3.1.1 Théorie catécholaminergique de Schildkraut, Bunney et Davis ^{63,64}.

Cette hypothèse repose essentiellement sur des arguments pharmacologiques établis initialement à partir de l'observation de syndrome dépressif chez 15% des hypertendus traités autrefois par la réserpine et à partir d'une meilleure connaissance des mécanismes d'action des antidépresseurs tricycliques et IMAO. Cette hypothèse postule que:

- * Les troubles dépressifs sont associés à un déficit absolu ou relatif en noradrénaline au niveau des synapses noradrénergiques qui sont importantes sur le plan fonctionnel.
- * Les épisodes maniaques seraient liés à un excès absolu ou relatif de noradrénaline au niveau de ces mêmes synapses.

Cette théorie associe donc les états dépressifs à une "hyponoradréergie" et les états maniaques à une "hypenoradréergie" au niveau synaptique. Ainsi la théorie prévoit ce que l'expérience confirme: les substances qui augmentent la transmission noradrénergique vont être antidépressives et vice-versa celles qui diminuent la disponibilité noradrénergique au niveau synaptique auront des propriétés antimaniaques. Les molécules antidépressives telles que les IMAO bloquent la dégradation de la noradrénaline et provoquent son accumulation au niveau des synapses centrales; les antidépresseurs tricycliques et la viloxazine entraînent un accroissement de la disponibilité de la noradrénaline au niveau synaptique par inhibition de sa recapture; en revanche la réserpine qui diminue la noradrénaline au niveau synaptique présente des potentialités antimaniaques.

Parallèlement les observations cliniques de patients dépressifs sont venues étayer cette hypothèse en interprétant en faveur d'une déplétion noradrénergique certains symptômes du syndrome dépressif, par exemple: le ralentissement psychomoteur, l'aboulie, l'apragmatisme qui caractérisent le déprimé jusque dans son comportement moteur avec une amimie et une économie de mouvements. De plus on retrouve chez les patients dépressifs des troubles cognitifs avec une difficulté et une lenteur à effectuer une opération cognitive dès qu'elle nécessite un effort d'attention. Cette atteinte cognitive peut-être comparée à celle des démences sous-corticales qui accompagnent certaines maladies neurologiques touchant préférentiellement les structures catécholaminergiques d'éveil et se compliquant elles-mêmes fréquemment de dépression. Dans la dépression endogène les processus mnésiques semblent être respectés mais la stratégie décisionnelle semble très affectée. Cette atteinte cognitive résulterait du déficit de la vigilance et de l'attention sélective, fonctions qui seraient contrôlées par la noradrénaline.

Enfin, les perturbations du cycle veille-sommeil sont quasi constantes dans la dépression, avec en particulier une diminution de la latence de la survenue du sommeil paradoxal. Cette anomalie est la plus constante des troubles du sommeil chez le malade dépressif, elle peut être interprétée comme la conséquence d'un déficit noradrénergique.

Cependant la mise au point d'antidépresseurs agissant sur d'autres neurotransmetteurs, comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont remis en cause la théorie d'"hyponoradréergie" dans la dépression ainsi que l'unicité du mécanisme physiopathologique.

3.3.1.2 L'hypothèse de dérégulation catécholaminergique de Siever ^{65,66,67}

Siever a inversé le postulat de départ. Dans son modèle on aurait dans la dépression une hyperactivité noradrénergique consécutive à une altération des mécanismes régulateurs de la libération noradrénergique conduisant à une diminution de l'efficacité de ces systèmes pour répondre à une stimulation spécifique. Le modèle explicatif de Siever, qui est un modèle dynamique basé sur une dysrégulation des fonctions noradrénergiques, repose sur six critères:

1. Le système noradrénergique est dérégulé et présente une altération d'un ou plusieurs mécanismes régulateurs. D'une manière générale un système biologique fluctue en réponse à des informations variées autour d'un niveau basal maintenu stable grâce à des mécanismes régulateurs. L'altération de ces mécanismes induit des réponses moins cohérentes en raison de l'instabilité basale. Selon ce modèle, dans les circonstances normales, une dérégulation n'est pas assez importante pour entraîner un syndrome dépressif, mais dans les situations nécessitant une importante intervention de ces mécanismes régulateurs, le syndrome dépressif peut apparaître. Le rôle des facteurs environnementaux déclenchants (le stress par exemple) pourrait être ainsi expliqué. Il en est de même des anomalies biologiques (telle la réponse en hormone de croissance GH au test à la clonidine plus faible), qui persistent malgré la rémission du syndrome dépressif, traduction permanente de cette dérégulation alors que la symptomatologie clinique ne paraît que lorsque les capacités de régulation sont dépassées pour des raisons encore inexplicées.
2. L'instabilité du niveau basal de la libération de noradrénaline expliquerait les variations observées du taux de MHPG dans les différentes études faites chez des patients dépressifs ainsi que leur variabilité en fonction de l'état du patient.

3. Une désynchronisation des rythmes circadiens de la noradrénaline (laquelle suit les cycles repos-activité) ainsi que la perturbation d'autres rythmes biologiques sont induites par cette dérégulation du système noradrénergique. Il existe effectivement une instabilité des rythmes ultradiens de la libération de la noradrénaline dans la dépression qui se manifeste par une avance de la phase de la libération perturbée par rapport au rythme basal. Le système noradrénergique joue probablement le rôle de modulateur de la fonction de l'oscillateur principal du noyau suprachiasmatique et son instabilité entraînerait donc un déséquilibre de tous les autres systèmes biologiques liés à cet oscillateur.
4. L'altération de mécanismes régulateurs conduit à une diminution de la spécificité des réponses du système noradrénergique aux stimuli environnementaux, qui expliquerait la diminution de la résistance des patients dépressifs aux agressions extérieures tels que stress ou stimulations nociceptives.
5. L'altération des mécanismes régulateurs des systèmes noradrénergiques entraîne une diminution de la capacité à retrouver l'état basal après une perturbation.
6. Les substances pharmacologiques comme les antidépresseurs ont pour but de restaurer une régulation adéquate. L'hypothèse de Siever est qu'un antidépresseur augmente l'efficacité du système noradrénergique en diminuant la fréquence de décharge "basal firing" du locus coeruleus tout en préservant voir même en augmentant le "signal" en réponse à une stimulation spécifique en accroissant la quantité de noradrénaline. Les antidépresseurs amplifieraient le signal présynaptique tout en modifiant la réponse des récepteurs post-synaptiques dans le sens d'une plus grande efficacité.

3.3.1.3 Le modèle de Lipinsky ⁶⁸

Cette hypothèse postule que les molécules antimaniaques et antidépressives agissent via les récepteurs alpha 1 noradrénergiques soit par action directe sur ces récepteurs et leurs second messenger soit par action indirecte par l'intermédiaire d'autres récepteurs noradrénergiques voir d'autres neurotransmetteurs qui modulent et régulent l'activité des récepteurs alpha 1. Ces actions s'effectuent sur les corps cellulaires des neurones noradrénergiques, sur les récepteurs présynaptiques et post-synaptiques.

Actions des médicaments sur les corps cellulaires des neurones noradrénergiques et sur les

récepteurs présynaptiques:

Plusieurs neurotransmetteurs agissent sur les corps cellulaires des neurones noradrénergiques en augmentant ou inhibant leur activité. Comme cela est décrit dans la première partie de cette thèse, il existe une autorégulation de la noradrénaline par les récepteurs alpha 2 situés sur les corps cellulaires des neurones noradrénergiques du locus coeruleus qui ont une action inhibitrice sur l'activité cellulaire et aussi par les récepteurs alpha 2 présynaptiques qui inhibent la libération de la noradrénaline. La yohimbine, antagoniste alpha 2, a un effet antidépresseur discret et inversement la clonidine, agoniste alpha 2 noradrénergique a un effet antimaniaque. L'arrêt brutal de la clonidine peut provoquer des épisodes maniaques chez certains patients, ceci peut être interprété comme une augmentation de l'activité noradrénergique consécutive à la désensibilisation des récepteurs alpha 2 présynaptiques couplée éventuellement à l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques induite par le traitement à la clonidine. Les résultats à ce sujet sont cependant contradictoires.

Cependant au niveau présynaptique des neurones noradrénergiques il existe aussi des récepteurs muscariniques dont la stimulation entraîne une diminution de la libération de la noradrénaline. Aussi la physostigmine, inhibiteur central de l'acétylcholinestérase, est un agoniste indirect des récepteurs cholinergiques qui a une efficacité rapide en 15 à 20 minutes sur les états maniaques pouvant même induire un syndrome dépressif dose dépendant. Lipinsky pense que ce phénomène serait lié à la diminution brutale de la libération de la noradrénaline. Les substances anticholinergiques, antagonistes des récepteurs muscariniques, seraient donc antidépressives or elles produisent (comme par exemple la trihexiphenidine) une euphorie que certains patients recherchent par l'abus de telles substances.

Plusieurs antidépresseurs tricycliques ont des propriétés antimuscariniques et un traitement prolongé par les antidépresseurs conduit à une "up regulation" des récepteurs muscariniques, mais la caractéristique principale des antidépresseurs tricycliques est d'inhiber la recapture de la noradrénaline et d'entraîner ainsi une augmentation globale de la libération de la noradrénaline.

Actions sur les récepteurs post-synaptiques.

Lipinsky et coll. postulent que les substances qui augmentent le signal au niveau des récepteurs noradrénergiques alpha 1 ont un effet antidépresseur et celles qui le diminuent ont un effet antimaniaque.

Les neuroleptiques et le lithium qui diminuent le signal au niveau des récepteurs

noradrénergiques alpha 1 ont une efficacité prouvée dans le traitement des états maniaques. Il est à souligner que tous les neuroleptiques sont des antagonistes des récepteurs noradrénergiques alpha 1 à un degré plus ou moins important. De plus la clozapine, neuroleptique atypique intéressant vu son affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_1 est un bon antagoniste des récepteurs noradrénergiques alpha 1. L'efficacité de cette substance dans le traitement des états maniaques suggère que le blocage des récepteurs alpha 1 noradrénergiques peut être un élément important dans le mécanisme d'action antimaniaque des neuroleptiques.

La densité des récepteurs alpha 1 noradrénergiques augmente chez les rats après un traitement chronique de quatre semaines par différents neuroleptiques alors que la densité des récepteurs dopaminergiques D_2 reste inchangée. Ceci conduit Lipinsky et coll. à conclure que tout neuroleptique antimaniaque est d'abord un antagoniste des récepteurs alpha 1 noradrénergiques avant d'être un antidopaminergique.

Néanmoins il n'existe pas de corrélation entre l'effet antimaniaque d'un neuroleptique et sa puissance d'antagonisme des récepteurs alpha 1 noradrénergiques. La diminution du signal au niveau de ces récepteurs semble nécessaire mais non suffisante, car en effet les neuroleptiques agissent aussi sur les récepteurs alpha 2 noradrénergiques et sur les récepteurs muscariniques. Les auteurs posent l'hypothèse qu'un neuroleptique sera d'autant plus antimaniaque s'il est un antagoniste puissant des récepteurs alpha 1 noradrénergiques et un antagoniste faible des récepteurs alpha 2 noradrénergiques et muscariniques.

L'étude des constantes de dissociation effectuée pour quatorze neuroleptiques utilisés dans le traitement des états maniaques conforte cette hypothèse et montre que la dose efficace est inversement proportionnelle à leur effet alpha 1 antagoniste alors qu'elle est proportionnelle aux effets sur les récepteurs alpha 2 noradrénergiques et muscariniques. L'halopéridol serait le meilleur antimaniaque selon les résultats de cette étude car il est le plus antagoniste alpha 1 et un mauvais antagoniste alpha 2 et muscarinique; ce qui est effectivement vérifié en clinique.

Le lithium, qui est un bon antimaniaque, interfère à dose thérapeutique avec le système des seconds messagers des récepteurs alpha 1 noradrénergiques par inhibition de l'enzyme catalysant la déphosphorylation de l'inositol phosphate, bloquant ainsi le cycle de l'inositol phosphate et inhibant la neurotransmission médiée par les récepteurs alpha 1 noradrénergiques. Par ailleurs le lithium augmente la densité des récepteurs alpha 1 noradrénergiques et diminue celle des récepteurs bêta noradrénergiques, mais n'a aucune action sur celle des récepteurs dopaminergiques.

L'hypothèse inverse de celle des antimaniaques est proposée par Lipinsky pour le mode d'action des antidépresseurs. Un traitement prolongé par des antidépresseurs tricycliques entraînerait une "down regulation" et une hyposensibilité au niveau des récepteurs bêta et alpha 2 noradrénergiques. Ceci peut être interprété comme une réponse compensatrice à l'augmentation de la noradrénaline disponible au niveau synaptique induite par les médicaments. Par contre les antidépresseurs tricycliques entraînent une hypersensibilité et une "up regulation" au niveau des récepteurs alpha 1 noradrénergiques que l'on n'observe pas au cours d'un traitement aigu et qui suit l'amélioration clinique du patient. Ces différences de réponse en fonction du type de récepteur peuvent être expliquées par les deux points suivants:

- * Le fait que les antidépresseurs tricycliques bloquent faiblement les récepteurs alpha 1 noradrénergiques peut expliquer l'absence de "down regulation" et d'hyposensibilité au niveau de ces récepteurs induite par l'augmentation de la noradrénaline synaptique.
- * L'autre facteur important est la grande réserve disponible en récepteurs alpha 1 noradrénergiques qui peut expliquer la capacité de ces récepteurs à avoir une "up regulation", ce qui n'est pas le cas pour les récepteurs alpha 2 noradrénergiques.

Ainsi pour Lipinsky, une substance antidépressive doit augmenter la concentration synaptique en noradrénaline et être un antagoniste partiel des récepteurs alpha 1 noradrénergiques tout en induisant une "up regulation" et une hypersensibilité des récepteurs alpha 1 noradrénergiques. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi les amphétamines et le méthylphénidate qui augmentent fortement la noradrénaline au niveau synaptique, sans être des antagonistes partiels des récepteurs alpha 1 noradrénergiques, induisent probablement une "down regulation" et une hyposensibilité de ces récepteurs et entraînent cliniquement une aggravation de la dépression.

Ces trois hypothèses physiopathologiques de la dépression admettent toutes comme mécanisme de base du syndrome dépressif des perturbations des fonctions noradrénergiques centrales et comme mécanisme d'action des antidépresseurs le rééquilibrage de ce système. La démarche de ces auteurs est cohérente mais elle diffère dans l'hypothèse de départ et chacune d'entre elle recouvre un aspect différent du problème: il existe dans la dépression une diminution de l'efficacité de la transmission noradrénergique selon Schildkraut, liée à une dérégulation du système noradrénergique selon Siever, induisant des défauts de transmission entre autre du signal médié par les récepteurs noradrénergiques alpha 1 selon Lipinsky.

3.3.2 PERTURBATIONS NORADRENERGIQUES DANS LA DEPRESSION

La grande variabilité des taux de noradrénaline et de ses métabolites aussi bien dans les urines, le plasma que dans le liquide céphalorachidien est telle qu'aucune étude n'a jamais pu confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une augmentation ou d'une diminution des fonctions noradrénergiques dans les troubles thymiques.

3.3.2.1 Etudes de la noradrénaline et de ses métabolites

Au niveau urinaire, les études de la noradrénaline et de ses métabolites sont très contradictoires pour les raisons suivantes:

- * Les prélèvements étant périphériques, on ne peut affirmer que les métabolites urinaires soient le reflet de la noradrénaline centrale même en dosant le methoxy hydroxy phenyl glycol (MHPG) pourtant considéré comme le plus "central" des métabolites de la noradrénaline ⁶⁹.
- * Le locus coeruleus considéré comme la zone anatomique prépondérante dans les troubles affectifs représente 70% de la noradrénaline centrale; mais les 30% restant ne sont pas négligeables or un dosage périphérique serait le reflet de la totalité ⁷⁰.
- * Enfin il existe une grande variabilité intra et inter patients liée à différents facteurs tels que l'âge, le sexe, le régime alimentaire, l'activité physique, l'absorption des méthylxanthines ⁷⁰.

Ces différentes études concluent que:

- le MHPG urinaire est plus élevé chez les patients maniaques que chez les patients déprimés ^{71,72};
- les dépressifs unipolaires auraient des taux de MHPG urinaires supérieurs à ceux des dépressifs bipolaires ^{72,73,74};
- les dépressifs bipolaires ont un taux bas de MHPG urinaire en phase aiguë et récupèrent un taux normal lors de la guérison ⁷⁵;

- les patients résistants aux antidépresseurs ont des taux de MHPG urinaires supérieurs à ceux des patients sensibles aux antidépresseurs⁶⁵;
- il existe une avance du rythme circadien de l'excrétion de MHPG chez les patients dépressifs par rapport aux sujets sains⁷⁶.

Au niveau plasmatique, la concentration en noradrénaline reflète l'activité du système sympathique périphérique, or cette activité ne dépend pas seulement du système noradrénergique central mais aussi des systèmes sérotoninergiques et cholinergiques bien que les résultats de certains travaux^{65,77} laissent penser que les systèmes noradrénergiques périphériques et centraux soient régulés en parallèle. Les différentes études concluent que:

- Les dépressifs majeurs ont une augmentation des taux de noradrénaline plasmatique^{78,79};
- Les dépressifs bipolaires ont des taux de noradrénaline plasmatique plus bas que les unipolaires et les témoins sains⁶⁵;
- Les dépressifs unipolaires "dexaméthasone non supprimeur" ont des taux de noradrénaline plasmatique plus élevés que les autres patients dépressifs⁶⁵;
- La concentration de MHPG libre plasmatique des patients dépressifs n'est pas significativement différente de celle des témoins sains^{80,81};
- La grande variabilité des taux de MHPG plasmatiques chez les patients dépressifs permet de penser qu'il existe deux sous-populations de patients, l'une ayant un taux bas et l'autre un taux élevé⁸¹;
- Les dépressifs ont une modification du rythme circadien du MHPG total plasmatique avec l'apparition de pics aberrants⁸².

Au niveau du liquide céphalorachidien, les résultats sont contradictoires avec des études montrant que les patients dépressifs ont des taux de noradrénaline supérieurs⁷¹, identiques⁸³ ou inférieurs⁸⁴ à ceux des témoins.

3.3.2.2 Etude des récepteurs noradrénergiques

Il semble évident que les études effectuées sur les récepteurs noradrénergiques périphériques, dont les résultats sont par ailleurs contradictoires, ne peuvent pas être extrapolés aux récepteurs noradrénergiques centraux: les récepteurs alpha 2 plaquettaires et bêta lymphocytaires ou fibroblastiques ne sont pas nécessairement liés dans leurs réactivités fonctionnelles aux récepteurs centraux dans des conditions pathologiques comme la dépression.

Les tests d'exploration dynamique des récepteurs noradrénergiques les plus reproductibles sont les tests neuroendocriniens de stimulation ou de freinage de la sécrétion hormonale (hormone de croissance, cortisol, mélatonine) sous le contrôle des récepteurs noradrénergiques.

Les résultats des études faites sur l'hormone de croissance chez les dépressifs permettent de penser que leurs récepteurs alpha 2 sont hyposensibles, cette caractéristique étant un marqueur du trait dépressif c'est-à-dire de la susceptibilité à être dépressif et non un marqueur de la phase dépressive car les anomalies observées au niveau des récepteurs alpha 2 noradrénergiques persistent même lorsque la symptomatologie dépressive s'amende ^{85,86,87,88}.

L'effet de la noradrénaline sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien est complexe et comprendrait une influence stimulatrice et inhibitrice médiée respectivement par les récepteurs alpha 1, bêta et alpha 2 noradrénergiques. Cet effet inhibiteur ne serait notable que lorsque le cortisol plasmatique basal est élevé ^{85,86, 89,90}.

L'étude des taux nocturnes de mélatonine, hormone pinéale dont la libération est stimulée par la noradrénaline via les récepteurs bêta, procure un index de l'activité bêta noradrénergique. L'effondrement de la sécrétion de mélatonine chez les malades dépressifs par rapport aux témoins peut être interprété comme résultant d'une baisse de l'activité noradrénergique chez les patients dépressifs ⁹¹.

L'ensemble des perturbations neuroendocriniennes observées au cours de la dépression oriente vers une perturbation de la balance entre les récepteurs alpha 1 et alpha 2 noradrénergiques d'une part et entre les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques d'autre part. Il est difficile de schématiser clairement et simplement les interactions entre les différents systèmes de récepteurs pour obtenir une vue cohérente de l'ensemble des résultats

des explorations biologiques effectuées dans la dépression. Néanmoins l'origine de cette pathologie semblerait liée à une ou plusieurs perturbations de la cascade d'interactions entre les messagers intracellulaires avec en particulier une altération du fonctionnement de la protéine kinase dépendante de l'AMPc. Cette altération pouvant être induite par une réduction de la quantité de noradrénaline dans la fente synaptique, une modification de la sensibilité des récepteurs couplés à la protéine G, une perturbation du couplage récepteur - protéine G - adénylate cyclase ou par une hyperactivité de la phosphodiesterase induisant un hypercatabolisme de l'AMPc. L'ensemble de ces altérations conduit à une baisse de l'efficacité des fonctions du système noradrénergique avec une perturbation de sa balance régulatrice au niveau des axes neuroendocriniens.

L'ensemble des données actuelles suggère qu'une drogue sera antidépressive si elle augmente la disponibilité en monoamines au niveau de la fente synaptique, interagit avec le système des protéines kinases AMPc dépendantes et modifie ainsi les phosphorylations protéiques (processus essentiel pour la fonction neuronale), et entraîne par ces mécanismes une cascade de modifications adaptatives des différents systèmes de récepteurs. L'ensemble de ces phénomènes aboutit à un nouvel équilibre permettant une meilleure efficacité de la transmission noradrénergique ^{92,93,94}.

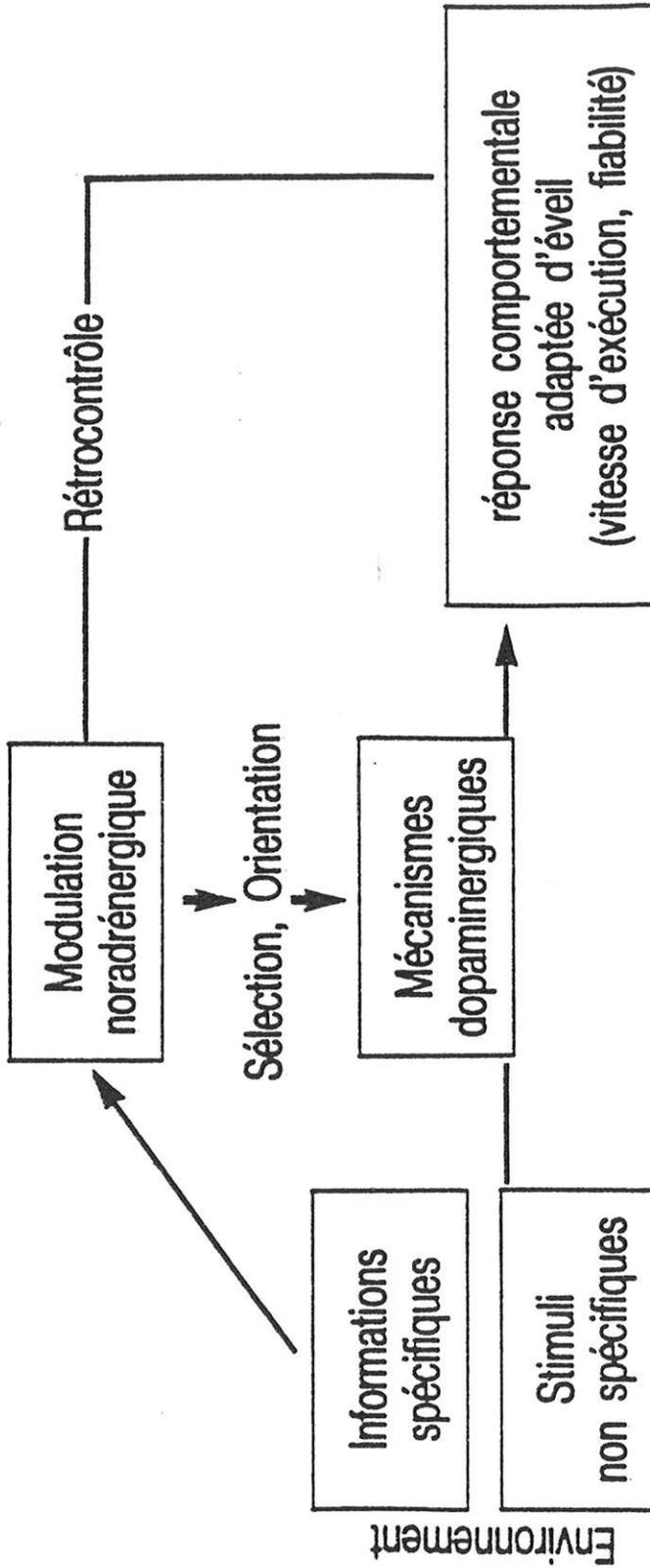
La mise en évidence d'un polymorphisme de restriction de l'ADN chez des déprimés de la communauté Amish au niveau d'un site chromosomique proche du gène codant la synthèse de la tyrosine hydroxylase, sur le bras court du chromosome 11 est un argument récent en faveur du rôle de la noradrénaline car la tyrosine hydroxylase en contrôle directement la synthèse et un déficit latent de sa synthèse pourrait être un facteur favorisant ^{95,96}.

L'hypothèse noradrénergique initialement appliquée aux mélancolies et dépressions endogènes s'élargit actuellement à l'ensemble des dépressions. Le système noradrénergique lors de stimulations anxigènes étant sollicité de façon excessive perdrait ses capacités d'adaptation et de réactivité normale à l'environnement avec apparition de la symptomatologie dépressive. Le ralentissement des opérations mentales dénominateur commun des états dépressifs, les troubles du sommeil quasi constants avec un raccourcissement de la latence de survenue du sommeil paradoxal peuvent être reliés au déficit noradrénergique. L'utilisation du SDZ NVI 085 ayant un impact central spécifiquement noradrénergique peut, par un effet positif sur les capacités d'attention et d'action contribuer à la désinhibition d'un sujet dépressif.

3.4 TROUBLES DE LA VIGILANCE ET DU SOMMEIL

Selon Pryse-Phillips⁹⁷, la vigilance est la capacité physiologique du système nerveux central à détecter des modifications aléatoires spécifiques de l'environnement afin d'y répondre de façon appropriée. Cette caractéristique globale, diffuse mais quantifiable de l'activité cérébrale varie pendant le cycle veille-sommeil. Lorsque la vigilance se concentre sur un stimulus précis elle devient "attention"; et plus l'objectif est précis plus l'attention est "sélective". Cette activité est quantifiable au moyen de tests psychomoteurs⁹⁸ qui tentent d'évaluer les composantes comportementales élémentaires entrant en jeu dans les mécanismes de la vigilance. L'évaluation des fonctions d'attention doit inclure des tests d'attention (la mesure des temps de réaction simple, la fréquence critique de fusion), des tests de concentration (test de barrage, Zazzo), et des tests de dépistage mental. La vigilance est donc une réponse spécifique d'un réseau de neurones essentiellement monoaminergiques⁹⁹, adaptée à un stimulus précis à un instant donné dépendant d'une équation espace - temps - intensité.

Le maintien de l'état de veille dépend des trois systèmes noradrénergique, dopaminergique et cholinergique dont le rôle a été bien mis en évidence par les expériences de destruction ou de stimulation. Il est sous le contrôle de la formation réticulée pontine à forte innervation noradrénergique et catécholaminergique, du locus coeruleus à innervation noradrénergique et des voies dopaminergiques. Jouvett a montré que la destruction du locus coeruleus n'affectait pas seulement l'état de veille mais supprimait aussi le sommeil paradoxal chez l'animal¹⁰⁰. Les voies dopaminergiques n'interviennent que dans les aspects moteurs de l'éveil et leur destruction ne supprime pas les signes électroencéphalographiques par contre elles permettent d'obtenir une réponse mieux adaptée à un stimulus en contrôlant l'activité noradrénergique (cf figure 8⁹⁹). La noradrénaline intervient en synergie avec la dopamine et l'acétylcholine pour déterminer l'éveil et s'opposer à l'action sédatrice de neurotransmetteurs comme l'acide gamma-amino-butérique (GABA) et la sérotonine dont la sécrétion pendant l'état de veille provoque la libération d'un neuropeptide inducteur de sommeil¹⁰⁰.



Régulation hiérarchisée du niveau d'attention et de vigilance
Rôle de la noradrénaline.

FIGURE 8: 99

Le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité électrique corticale rapide proche de celle de l'état de veille et par la survenue des ondes ponto-géniculo-occipitales. La survenue rythmique du sommeil paradoxal nécessite l'activité préparatrice des neurones sérotoninergiques suivie de la mise en jeu successive des neurones cholinergiques et noradrénergiques. Les ondes ponto-géniculo-occipitales sont spécifiques du sommeil paradoxal et dépendent en partie des neurones noradrénergiques. Une atteinte de ces neurones, comme chez le sujet âgé ou leur nombre diminue de moitié, peut entraîner un morcellement du cycle veille-sommeil biphasique avec apparition diurne de séquence d'hypersomnie voire d'activité onirique identique à celle du sommeil paradoxal avec des hallucinations pouvant expliquer certains états confuso-oniriques du sujet âgé ¹⁰¹.

Le rôle des récepteurs noradrénergiques alpha 1 dans la physiopathologie de la vigilance n'est pas clairement établi; cependant les données actuelles apportent des arguments en faveur de leur implications dans les troubles de la vigilance diurne et plus particulièrement dans la narcolepsie ^{102,103}. Les traitements pharmacologiques utilisés jusqu'à présent dans cette maladie se basent sur l'hypothèse d'une inhibition inadéquate des systèmes monoaminergiques induisant les attaques de sommeil paradoxal et ont pour objectif d'améliorer l'activité monoaminergique. L'amphétamine et les autres stimulants qui furent parmi les premières thérapeutiques préconisées dans la narcolepsie augmentent le taux intrasynaptique de noradrénaline et abolissent le sommeil paradoxal. Les antidépresseurs tricycliques, prescrits habituellement dans les attaques de cataplexie, inhibent la recapture des monoamines. La diminution des attaques de cataplexie par les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique et noradrénergique suggèrent que les voies cholinergiques participent à l'atonie et la cataplexie lors des épisodes de sommeil paradoxal et qu'elles peuvent être inhibées soit en augmentant l'activité sérotoninergique du noyau du raphé dorsal ou en augmentant l'activité noradrénergique du locus coeruleus ¹⁰². L'aggravation chez l'homme de la cataplexie par la prazosine, antagoniste noradrénergique alpha 1, est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'une inhibition des récepteurs alpha 1 dans le contrôle des attaques de cataplexie ^{104,105}. Certaines études ^{106,107} rapportant une amélioration des attaques de sommeil et de cataplexie lors de traitement par la L-tyrosine(précurseur des monoamines) reforcent l'hypothèse d'un déficit monoaminergique dans les troubles de la régulation du sommeil paradoxal. Cependant la baisse des concentrations de dopamine et d'acide homovanillique dans le liquide céphalorachidien des patients narcoleptiques oriente vers une hypoactivité dopaminergique chez ces patients pouvant être éventuellement responsable des mouvements périodiques anormaux fréquemment observés chez ces malades; ces mouvements répondent bien au traitement par les agonistes dopaminergiques comme la L-dopa ¹⁰². Mamelak postule qu'il existe dans la narcolepsie un déficit de neurotransmission noradrénergique au niveau des synapses ayant des récepteurs alpha 1, ce déficit induirait une

augmentation du turnover de la noradrénaline et de la sérotonine qui entraînerait dans un premier temps une diminution de l'activité des neurones de la région pédonculopontine et secondairement une "up-regulation" des récepteurs muscariniques et dopaminergiques respectivement au niveau du pont et de la substance nigrostriée¹⁰².

Bien que les études épidémiologiques montrent que 4 à 5 % de la population souffrent d'accès de sommeil diurne, la vigilance diurne reste encore une valeur à reconnaître. Il semble cependant opportun d'étudier l'effet d'un alpha 1 agoniste noradrénergique chez les patients souffrant de maladies accompagnées troubles de la vigilance diurne comme la narcolepsie, le syndrome d'apnée du sommeil et l'hypersomnie idiopathique pour les raisons suivantes:

Vu les limites des modèles animaux utilisés en recherche préclinique, détaillées dans la partie discussion de cette thèse, ces pathologies peuvent être utilisées comme des modèles cliniques des troubles de la vigilance pour étudier les propriétés psychostimulantes d'une nouvelle molécule.

L'étude du SDZ NVI 085, alpha 1 agoniste noradrénergique, dans ces indications permettra en raison de sa spécificité d'action une meilleure compréhension du rôle des récepteurs noradrénergiques alpha 1 dans les troubles de la vigilance, et peut être l'obtention de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérés; ou au moins l'orientation des recherches vers des traitements plus adaptés.

3.5 LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AUX PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES

Le ralentissement et la perte de la capacité d'adaptation à l'environnement caractérisent les processus dégénératifs susceptibles d'affecter les fonctions supérieures du sujet âgé. Ce ralentissement signant une baisse de la vigilance et des capacités d'attention s'accompagne souvent de perturbation du cycle veille - sommeil et pourrait traduire une altération du système noradrénergique. La baisse des capacités d'adaptation intellectuelle mise en évidence par les tests psychométriques montre un fléchissement du raisonnement déductif, des capacités de décodage et de programmation et de la souplesse des choix stratégiques. Ces troubles sont parfois difficiles à mettre en évidence au début de la maladie, mais ils deviennent caricaturaux lorsque le malade est extrait de son cadre de vie habituel du fait des

difficultés d'adaptation ou lors d'hospitalisation ou de placement institutionnel du fait de l'appauvrissement des stimulations externes. Ces altérations orientent vers une atteinte des voies noradrénergiques qui sont un facteur déterminant dans la plasticité neuronale et comportementale ⁹⁹.

Vijayashankar et Brody ¹⁰⁸ furent les premiers à rapporter une baisse significative des neurones du locus coeruleus dans les cerveaux de sujet normal âgé; Bondareff et coll. ¹⁰⁹ décrivent ensuite sur les cerveaux de malades souffrant de démence de type d'Alzheimer (DTA) une diminution de ces neurones largement plus importante que chez le sujet âgé normal. Ils ont défini deux groupes de patient atteints de DTA: l'un à début précoce ayant des déficits cognitifs majeurs et une dégénérescence à 80% des neurones du locus coeruleus, l'autre à début tardif avec des troubles cognitifs moins graves et une dégénérescence moins marquée du locus coeruleus.

Mann et coll. ¹¹⁰ ont comparé la dégénérescence neuronale et la diminution de volume du noyau basal de Meynert et du locus coeruleus de patients atteints de DTA et de sujets âgés normaux et concluent que chez les malades de moins de 80 ans atteints de DTA la dégénérescence et les lésions observées au niveau du locus coeruleus (80%) étaient plus importantes que celles retrouvées au niveau du noyau de Meynert (30%). La perte neuronale d'environ 30% au niveau du noyau de Meynert et le déficit en acétylcholine dans la même région de 90% permettent à certains auteurs de postuler qu'il existe dans les DTA une atrophie des neurones cholinergiques avec des modifications de type régénératif suggérant une réaction plastique de ces neurones plutôt qu'une perte neuronale. Ce déficit de 90% n'a jamais été mesuré directement: il est calculé par extrapolation à partir de la baisse de l'activité de l'acétylcholine-transférase. Certaines études concluent à une corrélation entre la sévérité des troubles cognitifs dans les DTA et la dégénérescence du locus coeruleus ¹¹¹; or l'importance de la dégénérescence neurofibrillaire, des plaques séniles, de l'angiopathie amyloïde et des corps d'Hirano (inclusions éosinophiles ovoïdes dans les neurones et l'oligodendrogliose) évolueraient parallèlement à la sévérité des troubles cognitifs. Les résultats de Steven et Zornetzer ¹¹¹ renforcent l'hypothèse d'un déficit fonctionnel noradrénergique du locus coeruleus avec l'âge probablement directement impliqué dans les troubles cognitifs bénins de la sénescence et intervenant dans l'aggravation des troubles des fonctions supérieures dans les DTA.

Différents auteurs rapportent une baisse de la dopamine - bêta - hydroxylase (tyrosine hydroxylase), une baisse des taux du MHPG (métabolite de la noradrénaline) dans l'hippocampe et plusieurs aires corticales associées à une importante baisse du taux de noradrénaline endogène ¹¹¹ et une augmentation de l'enzyme monoamine oxydase B

éventuellement due à la prolifération gliale ¹¹². Les études histologiques retrouvent une raréfaction des axones noradrénergiques au niveau de l'hippocampe et du cortex associée au voisinage des plaques séniles à des segmentations et des renflements au niveau des neurones restants ¹¹².

Bien que les arguments utilisés dans l'hypothèse cholinergique des DTA soient analogues point par point à ceux de l'hypothèse noradrénergique comme le montre le tableau VI celle-ci reçue une plus grande attention et la phase initiale des recherches a considéré les DTA comme un déficit de l'innervation cholinergique du cortex. Actuellement il est admis que plusieurs systèmes de neurotransmetteurs sont affectés de façon privilégiée: les systèmes à projection diffuse (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique), les neurones corticaux de projection (synthétisant les acides aminés excitateurs comme le glutamate) et certaines catégories d'interneurones corticaux (ceux contenant le GABA et la somatostatine). La multiplicité des déficits est liée à l'âge de début de la maladie, l'atteinte d'un système de neurotransmetteur unique étant d'autant plus probable et plus sévère que la maladie a eu un début précoce.

Les mécanismes d'atteinte de ces systèmes restent encore obscurs; l'interprétation d'un éventuel déficit noradrénergique dans les DTA semble complexe; mais tenter de comprendre les causes de ces altérations rapproche des étiologies des DTA et permet de tester des cibles potentielles pour des traitements pharmacologiques. La stimulation du système noradrénergique par un alpha 1 agoniste central semble avoir sa place en améliorant peut être la vigilance, l'attention et l'adaptation comportementale dès le début des troubles avant que la dégénérescence irréversible ne soit étendue. Les récepteurs alpha 1 et alpha 2 seraient abaissés dans certains territoires corticaux et sous corticaux. Ce sont les éléments présynaptiques les plus affectés, les récepteurs post-synaptiques sont préservés du moins au début de la maladie ¹¹³ et restent donc accessibles à une stimulation par un agoniste noradrénergique alpha 1.

TABLEAU VI:**Hypothèses cholinergique et noradrénergique dans les démences de type Alzheimer.**

	Système noradrénergique	Système cholinergique
Perte neuronale + plaques séniles + dégénérescence neurofibrillaire.	Locus coeruleus (80% de perte).	Noyau de Meynert (30% de perte) + Septum médian.
Diminution du neurotransmetteur dominant.	La noradrénaline.	L'acétylcholine.
Topographie du déficit.	Cortex cérébral + Hippocampe.	Cortex cérébral + Hippocampe.
Déficit enzymatique.	Dopaminebêtahydroxylase	Acétylcholinestérase.
Différence nosologique entre forme à début précoce et à début tardif.	précoce = déficit massif en NA. tardif = déficit moindre en NA.	précoce = déficit massif en ChAT. tardif = déficit moindre en ChAT.
Corrélation entre le déficit en neurotransmetteur et autres paramètres.	Déficit en NA serait corrélé à la sévérité des troubles cognitifs.	Déficit en ChAT est corrélé avec le nombre de plaques mais pas avec la sévérité clinique. Déficit en ACh est corrélé avec la sévérité clinique mais pas avec la perte neuronale du noyau de Meynert.

**PARTIE IV
DISCUSSION**

**DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE ALPHA 1
NORADRENERGIQUE.**

**INTERETS ET LIMITES DES MODELES ANIMAUX POUR LE
DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES.**

4 DISCUSSION

4.1 DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE NORADRENERGIQUE ALPHA 1

4.1.1 ARGUMENTS DU DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE NORADRENERGIQUE

La noradrénaline est impliquée dans les troubles de la vigilance, les troubles cognitifs, et les troubles de l'humeur. Les arguments ayant conduit au développement de l'agoniste central SDZ NVI 085 sont résumés ci-dessous.

4.1.1.1 L'éveil et la vigilance

- * La noradrénaline participe au maintien de l'éveil, augmente la perception d'un nouveau stimuli spécifique et les phases d'exploration chez les animaux de laboratoire.
- * L'injection intraventriculaire directe de noradrénaline entraîne une augmentation de l'exploration et améliore l'autostimulation; ces réponses sont antagonisées par les antagonistes noradrénergiques de synthèse comme le DDC (Diethyl-diethio-carbamate).
- * L'inhibition de la synthèse de la noradrénaline par le DDC ou le disulfiram n'entraîne aucun effet sur l'activité motrice mais diminue les phases d'éveil et d'exploration.
- * La noradrénaline est essentielle pour le maintien d'un niveau normal de vigilance chez l'animal: elle augmente à l'EEG les ondes alpha et diminue les ondes bêta.

4.1.1.2 Les Fonctions cognitives

- * La déplétion noradrénergique induite par la réserpine ou l'inhibition de la synthèse de la noradrénaline par l'alpha - methyl - p - tyrosine entraînent une impossibilité

temporaire d'effectuer une tâche correctement apprise (à l'exception des réponses conditionnées).

- * Le déficit de synthèse de la noradrénaline par inhibition de la dopamine - bêta - hydroxylase est accompagné d'une altération mnésique.
- * La noradrénaline serait essentielle pour les processus de consolidation de la mémoire.
- * L'amnésie induite par la puromycine est corrigée par les molécules adrénergiques.

4.1.1.3 L'humeur

- * La déplétion noradrénergique entraîne une dépression aussi bien sur les modèles animaux que chez l'homme.
- * L'activation du système noradrénergique par des mécanismes indirects (inhibition de la recapture de la noradrénaline, inhibition de la monoamineoxydase) entraîne l'amélioration des troubles dépressifs.

4.1.2 LE CHOIX D'UN AGONISTE ALPHA 1

Le choix de développer préférentiellement un alpha 1 agoniste spécifique et non un alpha 2 agoniste fut orienté par les observations suivantes.

La dégénérescence neuronale entraîne la disparition des récepteurs pré-synaptiques. Les récepteurs alpha 2 étant localisés en pré et post-synaptique sont donc altérés en cas de dégénérescence contrairement aux récepteurs alpha 1 qui sont respectés car ils sont uniquement localisés en post synaptique.

Les récepteurs alpha 2 ont un rôle de rétrocontrôle, leur stimulation par la noradrénaline entraîne une diminution de la libération de celle-ci. Une molécule ayant une affinité pour les récepteurs alpha 2 agit sur les récepteurs pré et post-synaptiques et entraîne donc deux types d'effet. En agissant sur le récepteur alpha 1 l'effet obtenu sera uniquement post-synaptique.

Le test à la clonidine chez le vieux singe ne retrouve aucun effet sur les fonctions cognitives mais met en évidence de façon constante un effet antidépresseur. Les doses auxquelles apparaît cet effet antidépresseur ne peuvent pas être utilisées chez l'homme en raison des troubles cardiovasculaires qu'elles entraînent.

La modulation cérébrale cognitive et l'apprentissage chez l'animal sont inhibés par la prazosine alors qu'ils ne le sont que partiellement par les antagonistes alpha 2.

4.2 INTERETS DU DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE ALPHA 1

Le SDZ NVI 085 est la première molécule ayant un mécanisme d'action direct non basé sur l'inhibition de la recapture ou l'inhibition du métabolisme de la noradrénaline. Cet effet agoniste direct est indépendant de la synthèse noradrénergique qui peut être altérée en cas de dégénérescence des neurones noradrénergiques.

Par ce mécanisme d'action direct, la possibilité d'un délai d'action plus court est envisageable et cette molécule permettrait éventuellement de raccourcir la durée d'hospitalisation des patients dépressifs. Cependant l'effet désinhibiteur pourrait être obtenu isolément sans amélioration de la thymie avec une majoration du risque de passage à l'acte. Un épuisement de l'effet stimulant après quelques jours de traitement pourrait survenir selon l'hypothèse d'internisation des récepteurs en situation d'hyperstimulation. Mais l'amplification des signaux intracellulaires induite par la stimulation des récepteurs non internalisés est peut être suffisante pour obtenir une réponse clinique satisfaisante sans épuisement de l'effet.

Les réponses à ces questions seront apportées par les études cliniques en cours dont les résultats permettront probablement une meilleure connaissance du rôle des récepteurs noradrénergiques alpha 1 dans la pathologie dépressive.

Le SDZ NVI 085 pourrait être abusivement comparé au modafinil, actuellement commercialisé en France par les laboratoires Lafon qui est présenté comme un agoniste noradrénergique alpha central.

La seule propriété biochimique de la molécule mère du modafinil qui a été démontrée est l'augmentation de la recapture de la dopamine (Albert ENZ). Cette molécule a un effet amphétamine-like confirmé par une tolérance croisée avec l'amphétamine. Certaines observations rapportent des hallucinations chez les patients parkinsoniens sous modafinil par augmentation probable de la sensibilité de leurs récepteurs dopaminergiques ¹¹⁴.

Il n'existe aucune démonstration in vitro de son affinité pour les récepteurs alpha 1. L'hyperlocomotion provoquée par le modafinil est inhibée par la prazosine or aux doses utilisées dans cette étude la prazosine est elle même sédative et donc on ne peut pas conclure à un antagonisme sélectif. Ainsi le modafinil et l'adrafinitil ne peuvent pas être considérés comme des agonistes des récepteurs noradrénergiques alpha 1.

Sous adrafinitil, l'EEG chez le rat montre des effets analogues à ceux de l'amphétamine sur le cycle veille-sommeil: une augmentation de l'éveil excité entraînant une réduction de toutes les phases de sommeil. Le modafinil n'a aucun effet sur l'endormissement en sommeil paradoxal.

Le modafinil augmenterait les performances aux tests psychométriques en mettant en jeu les capacités d'attention mais l'effet de l'apprentissage est supérieur à celui du modafinil qui n'a par ailleurs aucun effet sur le test de fusion, sur l'empan verbal, ni sur les fonctions mnésiques ¹¹⁴.

Ces remarques et les propriétés précliniques du SDZ NVI 085 montrent que les mécanismes d'action de ces deux substances ne sont pas similaires.

La noradrénaline participerait à la régulation des phases veille/sommeil, la vigilance, l'apprentissage, la mémoire, l'humeur et la locomotion. La mise au point du premier alpha 1 agoniste utilisable chez l'homme permettra de préciser le rôle largement méconnu des récepteurs alpha 1 noradrénergiques et de vérifier l'exactitude et les limites de l'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal à l'homme.

4.3 INTERETS ET LIMITES DES MODELES ANIMAUX POUR LE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES.

La psychopharmacologie élabore des modèles sur les animaux basés sur des hypothèses provenant de la connaissance, même partielle, des pathologies mentales de l'homme pour déterminer l'activité thérapeutique potentielle de nouvelles molécules et mieux comprendre ces pathologies. La place de ces modèles reste controversée par le problème central qu'ils posent: leur validité par rapport aux pathologies mentales qu'ils sont supposés modéliser. Mc Kinney ¹¹⁵ a proposé quatre critères majeurs pour valider ces modèles:

- * Similitude de conditions inductrices;
- * Similitude de l'état comportemental produit;
- * Similitude des mécanismes neurobiologiques sous-jacents;
- * Similitude de réponse aux traitements médicamenteux ou autres.

Ces différents critères correspondent à une similitude comportementale, à une communauté étiologique et pharmacologique. Il est nécessaire d'adjoindre au critère "identité pharmacologique" des sous-conditions: l'activité pharmacologique des médicaments sur le comportement animal doit être soumise au même jeu d'agonisme et d'antagonisme que leur efficacité clinique; les délais d'action, les variations d'activité (phénomène de tolérance) doivent chez l'animal être comparables à ceux observés en clinique. Un point important est la pharmacocinétique des médicaments chez l'animal. Ainsi est appelé traitement chronique chez l'animal une suite d'administrations aiguës isolées. Par ailleurs les relations entre les doses administrées, les taux plasmatiques et les délais d'action ne sont jamais établies entre l'animal et l'homme. Un modèle de la dépression animal doit-il être sensible aux antidépresseurs classiques seulement après répétition des administrations? Les modèles actuels sont-ils à rejeter car ils répondent en général aux administrations uniques alors que l'effet thérapeutique des antidépresseurs apparaît en deux à trois semaines ? Quelles relations peut-on établir entre une activité thérapeutique (référant humain) et une activité pharmacologique (référant animal) ?

Le modèle idéal combinerait l'homologie (identité de causalité avec la pathologie étudiée), l'isomorphisme (traduction symptomatique similaire à celle de la maladie) et la valeur prédictive qui permettrait de repérer et de caractériser l'activité d'un groupe de substances sur une affection donnée. Les obstacles au niveau de l'homologie et de l'isomorphisme viennent de la faiblesse de nos connaissances actuelles sur les facteurs causaux des maladies mentales. Ne sachant à quels niveaux placer l'identité causale entre le modèle et le modélisé la recherche se fait au niveau génétique, environnemental, neurochimique, immunologique....Malgré le concours des éthologistes, des similitudes comportementales pertinentes de nombreux exemples confirment le seuil de l'homologie entre le modèle animal et la pathologie humaine. On peut se demander si le meilleur modèle n'est pas encore le modèle humain devant l'absence actuelle de thérapeutique satisfaisante.

L'autre problème de ces modèles est la réponse aux traitements médicamenteux. Le médicament permet d'étudier les corrélations entre des changements comportementaux et des changements neurochimiques ou électrophysiologiques avec une version humaine mal connue et une version animale où la neurobiologie est plus complète pour des raisons de facilités d'expérimentation. Montrer que toutes les substances cliniquement actives sur une pathologie

donnée sont actives sur le modèle ne suffit pas, il faudrait confirmer que les substances non actives ne le sont pas non plus sur le modèle. Malgré l'utilisation de médicaments de plus en plus spécifiques, on ne peut sans argument assimiler la régression d'un trouble comportemental, qu'il soit humain ou animal, sous l'action d'un médicament dont le mécanisme est plus ou moins connu à une image en miroir du mécanisme ayant présidé ou maintenant le trouble. D'autre part ces modèles peuvent générer des résultats faussement positifs et/ou négatifs et du fait qu'ils sont validés par leurs réponses aux thérapeutiques existantes et basés sur les hypothèses actuelles ils ne sont peut-être pas adaptés pour l'étude de nouvelles molécules et ne peuvent donc pas générer de nouvelles hypothèses sur la physiopathologie des maladies mentales.

Les médicaments psychotropes utilisés touchent pratiquement tous une ou plusieurs voies neuronales (monoaminergiques, Gabaergiques). Ces voies impriment un certain niveau de fonctionnement cérébral dont une dimension fondamentale est l'économie psychique et comportementale. Dans les modèles animaux, ce sont les comportements spécifiques qui sont atteints (alimentaire, sexuel, agressivité, approche, évitement...) et restaurés par le médicament. Cette approche a permis de dégager de nouvelles dimensions comme "la capacité d'attente" (cible d'action privilégiée des benzodiazépines), "le ralentissement idéomoteur" (cibles des imipraminiques). La recherche de ces dimensions fondamentales, en prenant du recul par rapport au cadre nosographique, pourrait peut-être permettre d'améliorer les correspondances entre neurobiologie, comportement et pathologie. L'implication d'une population neuronale identifiée dans différents types de pathologie psychiatrique (exemple les neurones sérotoninergiques dans la dépression), n'a pas donné les résultats escomptés. Mais il y a tout lieu de penser que ces populations neuronales jouent un rôle dans des dimensions fondamentales (Sérotonine: capacité à ménager et à tolérer un temps d'attente entre une sollicitation, un besoin, un désir et un acte?) traversant différentes catégories nosographiques et associables de manière privilégiée et probablement non exclusive à l'activité d'un système neuronal individualisé.

Enfin les modèles animaux ne laissent pas de place aux différences de réactivité individuelle: le meilleur modèle est-il celui pour lequel le même changement est observé chez tout les animaux ou celui pour lequel celui-ci n'est objectivable que chez certains animaux ?

Le besoin fondamental d'une théorie de la maladie mentale amènera peut-être le développement de modèles cliniques humains permettant après l'identification de nouvelles molécules (screening) et les études de toxicologie un passage plus rapide à des essais cliniques sur ces modèles dont la validité et la valeur prédictive seront indiscutables.

CONCLUSION

5 CONCLUSION

Dès 1965, les pathologies neuropsychiatriques sont mise en relation avec les systèmes noradrénergiques. Plusieurs hypothèses ont émergées depuis en vue de mieux comprendre les phénomènes biologiques à la base des troubles de l'humeur, de la vigilance, et des fonctions cognitives.

Après l'élaboration de modèle monoaminergique, posant par exemple comme postulat que la dépression serait liée à un défiscit de noradrénaline au niveau des synapses centrales, l'évolution des connaissances dans le domaine de la neurotransmission a permis de faire progresser les idées vers des conceptions plus subtiles des altérations noradrénergiques, par exemple, les mécanismes régulateurs du système noradrénergique, ses interactions avec les autres systèmes de neurotransmetteurs et les perturbations de la cascade d'interactions entre les seconds messenger intracellulaires.

La complexité du système noradrénergique, véritable interface entre le monde extérieur et le système nerveux central, permet de réguler le traitement cognitif et l'analyse de l'information en modulant la transmission synaptique des structures cérébrales impliquées dans différentes fonctions. La noradrénaline participe à la régulation des cycles veille/sommeil, de l'humeur, l'apprentissage, la mémoire, l'agressivité, la locomotion. Elle est impliquée dans les pathologies dépressives, les hypersomnies, les démences dégénératives. L'ensemble de ces pathologies s'accompagnant probablement de l'atteinte des autres systèmes monoaminergiques, il serait utopique d'attendre qu'une molécule spécifiquement active sur un seul système monoaminergique puisse traiter la totalité des ces troubles. En revanche l'apport de nouvelles molécules ayant des mécanismes d'action de plus en plus spécifiques peut aider à une meilleure compréhension de la neurobiologie des troubles neuropsychiatriques.

Le rôle des récepteurs alpha 1 dans les troubles neuropsychiatriques est indirectement mis en évidence par les traitements psychotropes. Le SDZ NVI 085, agoniste noradrénergique alpha 1, a un mécanisme d'action direct sur les récepteurs alpha 1. Les observations cliniques qui seront faites lors des études avec cette nouvelle molécule apporteront des renseignements sur les modifications induites par une stimulation des récepteurs alpha 1. Celles-ci aboutiront, au mieux, à la découverte d'une nouvelle famille thérapeutique, et au moins, à une meilleure connaissance du rôle des récepteurs alpha 1 afin d'orienter les recherches ultérieures vers des thérapeutiques mieux adaptées.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Lindvall O., Björklund A.
Organisation of catecholamine neurons in the rat central nervous system.
Handbook of psychopharmacology, (eds.L.L.Iversen,S.D.Iversen, S.H.Snyder),
Plenum press, New-york, Vol.9 : 139-231, 1978.
- 2 Dahlström A.,Fuxe K.
Evidence for existence of monoamine containing neurons in the central nervous system I. Demonstration of monoamine in the cell bodies of brainstem neurons.
Acta Physiol. Scand., 62 suppl. 232 : 1-55, 1964.
- 3 Dahlström A.,Fuxe K.
Evidence for existence of monoamine containing neurons in the central nervous system II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron system.
Acta Physiol. Scand., 64 suppl. 247 : 7-36, 1965.
- 4 Besson M.J.
Systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques centraux.
Confrontations psychiatriques N° 22: 11-51. 1983.
- 5 Jones B.E., Moore R.Y.
Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study.
Brain Res., 127: 23-53, 1977.
- 6 Morison J.H., Molliver M.E., Grzanna R., Coyle J.T.
The intracortical trajectory of the coeruleo-cortical projection in the rat: a tangentially organized cortical afferent.
Neuroscience, 6: 139-158, 1981.
- 7 Mason S.T., Fibiger M.C.
Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase.
J. Comp. Neur., 187:703-724, 1979.
- 8 Bloom F.E., Aghajanian G.K.

An electron microscopic analysis of large granular synaptic vesicles of the brain in relation to monoamine content.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 159:261-273, 1978.

- 9 Descarries L., Lapierre Y.
Noradrenergic axon terminal in the cerebral cortex of rat I. Radioautographic visualization after topical application of DL 3H-norepinephrine.
Brain Res., 51:141-160, 1973.
- 10 Iversen L.L.
Neurotransmitters and CNS disease: introduction.
Lancet, 2: 914-918, 1982.
- 11 Cooper J.R., Bloom F.M., Roth R.H.
The biochemical basis of neuropharmacology
Oxford University Press, New York, pp.101-222, 1978.
- 12 Yamauchi T., Fujisaw H.
Most of the Ca^{++} dependent endogenous phosphorylation of rat brain cytoxi proteins requires Ca^{++} dependent regulator protein.
Biochem. biophys. Res. Comm. 90: 1172-1178, 1979.
- 13 Yamauchi T., Fujisaw H.
In vitro phosphorylation of bovine adrenal thyroxine hydroxylase by adenoxine 3'5' monophosphate dependent protein kinase.
J. Biol. Chem. 254: 503-507, 1979.
- 14 Yamauchi T., Nakata H., Fujisaw H.
A new activator protein that activates tryptophan 5 monooxygenase and tyroxine 3 monooxygenase protein kinase. Purification and characterization.
J. Biol. Chem. 256: 5404-5409, 1981.
- 15 Langer S.Z.
Presynaptic regulation of the release of catecholamines.
Pharmacol. Rev. 32: 338-362, 1981.
- 16 Langer S.Z.
Presynaptic receptors and modulation of neurotransmission: pharmacologic

implications and therapeutics relevance.
Trends in Neurosc. 3: 110-112, 1980.

- 17 John P.M.Finberg.
Antidepressant drugs and down-regulation of presynaptic receptors.
Biochemical Pharmacology, Vol. 36, n° 21, pp 3557-3562, 1987.
- 18 Pin J.P.
Mécanismes et pharmacologie de la libération des neurotransmetteurs.
In: Interaction chimie biologie, bases moléculaires, applications; relais intracellulaires des signaux externes (eds. INSERM) Vol 182, n°3, pp 201-210, 1989.
- 19 Ahlquist R.P.
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol, 154: 586-600, 1948.
- 20 Greenberg D.A., Snyder S.H.
Pharmacological properties of 3H-dihydroergokryptine binding sites associated with alpha 1 noradrenergic receptors in rat brain membranes.
Mol. Pharmacol. 14: 38-49, 1978.
- 21 Plouin, Francoual, Tugaye, Menard.
Les récepteurs alpha adrénergiques.
Rev. du Prat. Vol 31, n°37 p.2640, 1981.
- 22 Bockaert J.
Rôle des protéines dans la transduction membranaire des signaux externes.
In: Interaction chimie-biologie, bases moléculaires applications, relais intracellulaires des signaux externes; (eds. INSERM) Vol 182, n°3, pp 1-20, 1989.
- 23 Bockaert J., Homberger V., Roudt B.
GTP binding proteins: a key role in biological communication.
Biochimie, 69: 329-338, 1987.
- 24 Pfeuffer T.
GTP binding protein in membranes and the control of adenylyl cyclase activity.
J. Biol. Chem, 252: 7224-7234, 1977.

- 25 Nishizukay Y.
Studies and perspectives of protein kinase C.
Science, 233: 305-312, 1986.
- 26 Berridge M.J., IRVINE R.F.
Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction.
Nature, 312: 315-321, 1984.
- 27 Grath M.J., Wilson V.
Alpha - Adrenoreceptor, subclassification by classical and response-related methods:
same question, different answers.
T.I.P.S, Vol.9: pp 162-165, May 1988.
- 28 Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D.
In: Biologie moléculaire de la cellule (eds Flammarion Médecine Sciences), pp. 733-
765, 1986.
- 29 Borel J.P., Randoux A., Maquart F.X., Le Peuch C., Valeyre J.
In: Biochimie dynamique (eds Maloine Decarie), pp. 437-453, 1987.
- 30 Landry Y., Gies J.P.
In: Pharmacologie moléculaire. Mécanisme d'action des médiateurs et des
médicaments, pp. 493-510, 1990.
- 31 Bouvier M., Leeb - Lundberg L.M., Benovic J.L., Caron M.G., Lefkowitz R.J.
Regulation of adrenergic receptor function by phosphorylation. II. Effect of agonist
occupancy on phosphorylation of alpha 1 and beta 2 adrenergic receptors by protein
kinase C and the cyclic AMP - dependent protein kinase.
J. Biol. Chem., 262/ 3160-3113, 1987.
- 32 Homburger V.
Modulation de la réceptivité cellulaire: désensibilisation, hétérorégulation.
In: Interaction chimie biologie, bases moléculaires, applications; relais intracellulaires
des signaux externes (eds. INSERM). vol 182, n°3, pp 259-278, 1989.
- 33 Leeb - Lundberg L.M., Cotecchia S., DE Basu A., Caron M.G., Leefkowitz R.J.
Regulation of adrenergic-receptor function by phosphorylation.
J. Biol. Chem., 262: 3098 - 3105, 1987.

- 34 Nozulak J., Vigouret J.M., Jatton A.L., Dravid A.R., Weber H.P., Kalkman H.O., Walkinshaw M.D.
Centrally acting Alpha 1 Adrenoreceptor agonist based on hexahydronapht[2,3-b]-1,4-oxazines and octahydrobenzo[g]quinolines.
Journal of Medicinal Chemistry, 35. 480-489, 1992.
- 35 Burt D.R., Creese I., Snyder S.H.
Properties of [³H]-haloperidol and [³H]-dopamine binding associated with dopamine receptors of calf brain membranes.
Mol. Pharmacol., 12: 800-812, 1976.
- 36 Creese I., Schneider R. and Snyder S.H.
[³H]-spiroperidol labels dopamine receptors in pituitary and brain.
Eur. J. Pharmacol., 46: 377-381, 1977.
- 37 Trans V.I., Chang R.S., Snyder S.H.
Histamine-H₁ receptor identified in mammalian brain membranes with [³H]-mepyramine.
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)., 75: 6290-6294, 1978.
- 38 U'Prichard D.C., Greenberg D.A., Snyder S.H.
Binding characteristics of a radiolabelled agonist and antagonist at central nervous system alpha adrenergic receptors.
Mol. Pharmacol., 13: 454-473, 1977.
- 39 Wastek G.J., Yamamura H.I.
Biochemical characterization of the muscarinic cholinergic receptor in human brain: alteration in Huntington's disease.
Mol. Pharmacol., 14: 768-780, 1978.
- 40 Irwin S.
Drug screening and evaluated procedures.
Science, 136, 123, 1962.
- 41 Simiand J., Keane P.E., Morre M.
Psychopharmacology, 84, 48, 1984.
- 42 Costall B., Naylor R.J., Olley J.E.

Stereotypies and cataplectic activities of amphetamine after intracerebral injection.
Europ. J. Pharmacol., 18, 83, 1972

- 43 Vigouret J.M., Buerki H.R., Loew D.M., Jatton A.L., Zueger P.E.
Neurochemical and neuropharmacological investigations with four ergot derivatives;
Bromocriptine, Dihydroergotamine, CF 25-397 and CH 29-712.
Pharmacology. 16, 1, 156, 1978.
- 44 Vigouret J.M., Loew D.M., Jatton A.L., Markstein R.
Actions des dérivés de l'ergot de seigle sur le système nerveux central.
J. Pharmacol. (Paris), 10, 503, 1979.
- 45 Dews P.B.
The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice.
Brit. J. Pharmacol., 8: 46-48, 1953.
- 46 Gillespie A., Muir E.
A method of stimulating the complete sympathetic outflow from the spinal cord to
the blood vessel in the pithed rat.
Brit. J. Pharmacological Chemotherapy., 30: 78-87, 1967.
- 47 Van Ryzin R.J.
SDZ NVI 085: Summary of toxicity data.
Sandoz document 1989.
- 48 Jaffe J.M.
SDZ NVI 085: Summary of pharmacokinetics and biological disposition in animals.
Sandoz document 1989.
- 49 U'Prichard D.C., Greenberg D.A., Sheehan P.P., Snyder S.H.
TRicyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for alpha adrenergic
receptor binding site in brain.
Science 199: 197-198, 1978.
- 50 Peroutka S.J., U'Prichard D.C., Greenberg D.A., Snyder S.H.
Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding sites in rat
brain.
Neuropharmacology 16: 549-566, 1977.

- 51 Vetulani J., Sulser F.
Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in the limbic forebrain of the rat.
Nature 257: 495-496, 1975.
- 52 Rosenblatt J.E., Pert C.B., Tallman J.F., Pert A., Bunney W.E.
The effect of imipramine and lithium on alpha and beta receptor binding in rat brain.
Brain Res. 160: 186-191, 1979.
- 53 Crews F.T., Smith C.B.
Presynaptic alpha receptor subsensitivity after long term antidepressant treatment.
Science 202: 322-324, 1978.
- 54 Cohen R.M., Campbell I.C., Cohen M.R., Torda T., Pickar D., Murphy D.L.
Presynaptic noradrenergic regulation during depression and antidepressant drug treatment.
Psychiatry Res. 3: 93-105, 1980.
- 55 Cohen R.M., Campbell I.C., Dauphin M., Tallman J.F., Murphy D.L.
Changes in alpha and beta receptor densities in rat brain as a result of treatment with monoamine oxidase inhibiting antidepressants.
Neuropharmacology 21: 293-298, 1982.
- 56 Menkes D.B., Kehne J.H., Gallager D.W., Aghajanian G.K., Davis M.
Functional supersensitivity of CNS alpha 1 adrenoceptors following chronic antidepressant treatment.
Life Sci. 33: 181-188, 1983.
- 57 Peroutka S.J., Snyder S.H.
Long term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding.
Science. 210: 88-90, 1980.
- 58 Heal D.J.
Phenylephrine-induced activity in mice as a model of central alpha 1 adrenoceptor function: effects of acute and repeated administration of antidepressant drug and electroconvulsive shock.
Neuropharmacology. Vol 23, N°.11, pp. 1241-1251, 1984.

- 59 Glass I.B., Checkley S.A., Shur E., Dawling S;
The effect of desipramine upon central adrenergic function in depressed patients.
Br. J. Psychiatry. 141: 372-376, 1982.
- 60 Siever L.J., Uhde T.W., Murphy D.L.
Possible subsensitization of alpha 2 adrenergic receptors by chronic monoamine
oxydase inhibitor treatment in psychiatric patients.
Psychiatry Res. 6: 293-302, 1982.
- 61 Maj T., Cracow P.
Antidepressant drug given repeatedly and alpha 1 adrenoreceptors.
Psychopharmacology (Berlin), 96, Suppl.,12, 3260-63, 1988.
- 62 Maj J., Klimek V., Rogoz Z., Skuza G., Cracow P.
Antidepressant drug given repeatedly increase responsiveness of the brain alpha 1
adrenergic system.
Psychopharmacology (Berlin), 96, N°1, S36, 1988.
- 63 Schildkraut J.J.
The catecholamine hypothesis of affective disorder: a review of supporting evidence.
Ann. J. Psychiatry. 122: 509-522, 1965.
- 64 Bunney W.E., Davis J.M.
Norepinephrine in depressive reaction: a review.
Arch. Gen. Psychiatry. 13: 483-494, 1965.
- 65 Siever L.J.
Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of affective disorders.
In: Psychopharmacology: the third generation of progress, Raven Press, New York,
50: 493-504, 1987.
- 66 Siever L.J., Coccaro E.F., Davis K.L.
Noradrenergic dysregulation in depression.
Actualités psychiatriques, N°4, pp 58-65, 1987.
- 67 Siever L.J., Coccaro E.F., Benjamin E., Rubinstein K., Davis K.L.
Adrenergic and serotonergic receptor responsiveness in depression.

In: Depression, antidepressants and receptor supersensitivity, Ciba foundation, symposium. 123: pp 148-169, 1986.

- 68 Lipinski J.F., Cohen B.M., Zubenko G.S., Wateraux C.M.
Minireview, adrenoreceptors and the pharmacology of affective illness: a unifying theory.
Life Sciences, Vol 40, pp 1947-1963, 1987
- 69 Kopin I.J., Gordon E.K., Jimerson D.C.
Relationship of plasma and cerebrospinal fluid levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG): their value as incidence of noradrenergic activity.
Science, 219: 73-75, 1983.
- 70 Potter W.Z., Muscettola G., Goodwin F.K.
Sources of variance in clinical studies of MHPG.
In: Maas JW (eds): Basic mechanisms and psychopathology. New York, academic, pp145-165, 1983.
- 71 Post R.M., Jimerson D.C., Ballenger J.C.
Cerebrospinal fluid norepinephrine and its metabolites in manic-depressive illness.
In: Post R M, Ballenger J.D.(eds): Neurobiology of mood disorder.
- 72 Potter W.Z., Ross R.J., Zavadil H.P.
Norepinephrine in the affective disorder: classic biochemical approaches.
In: Lake C.R., Ziegler M.G. (eds): Catecholamines in psychiatric disorders, Butterworth. Boston, pp 213-233, 1985.
- 73 Schildkraut J.J., Orsulak P.J., Labrie R.A.
Toward a biochemical classification of depressive disorders. II. Application of multivariate discriminant function to analysis of data on urinary catecholamines and metabolites.
Arch. Gen. Psychiatry, 35: 1436-1439, 1978.
- 74 Schildkraut J.J., Orsulak P.J., Schatzberg A.F.
Toward a biochemical classification of depressive disorders.
Arch. Gen. Psychiatry, 35: 1427-1433, 1978.

- 75 Pickard D., Sweeney D.R., Maas J.W.
Primary affective disorder, clinical state change and MHPG excretion: a longitudinal study.
Arch. Gen. Psychiatry, 35: 1378-1383, 1978.
- 76 Wehr T.A., Muscettolac G., Goodwin F.K.
Urinary 3-methoxy-4-hydrophenylglycol circadian rhythm.
Arch. Gen. Psychiatry, 37: 257-263, 1980.
- 77 Kopin I.J., Jimerson D.C., Markey S.P., Ebert M.H., Polinsky R.J.
Disposition and metabolism of MHPG in humans: applications to studies in depression.
Pharmacopsychiatría, 7: 3-8, 1984.
- 78 Lake C.R., Pikard D., Ziegler M.G.
High plasmanorepinephrine levels in patients with major affective disorders.
Ann. J. Psychiatry? 139: 1315-1318, 1982.
- 79 Louis W.J., Doyle A.E., Anavekar S.N.
Plasma noradrenergic concentration and blood pressure in essential hypertension, pheochromocytoma and depression.
Clin. Sci. Molec. Med. 48:2395-2425, 1975.
- 80 Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E., Roth R.H.
Plasma MHPG in depression: effects of acute and chronic desipramine treatment.
Psychiatry Res. 5: 217-229, 1981.
- 81 Siever L.J. Uhde T.W.
New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression: effects of the 2-adrenergic agonist clonidine.
Biol. Psychiatry, 19: 131-156, 1984.
- 82 Demet E.M., Halaris A.E.
Tricyclic antidepressants reduce ultradian MHPG rhythm in depression.
Neurosci. Abstr. 295, 1984.
- 83 Christensen N.J., Vestergaard P., Sirensen T.

- Cerebrospinal fluid adrenaline and noradrenaline in depressed patients.
Acta. Psychiatr. Scand. 61: 178-182, 1980.
- 84 Rudorfer M.V., Lesieur P., Ross R.J.
Norepinephrine in depression up or down.
New Research Abstract of the APA, NR, 46, 1982.
- 85 Arato M., Rihmer Z., Banki C.M., Grof P.
The relationships of neuroendocrine tests in endogenous depression.
Prog. Neuro. Pharmacol. Biol. Psychiatry. 7: 715-718, 1983.
- 86 Anseau M., Frenckell R., Cerfontaine J.L.
Neuroendocrine evaluation of catecholaminergic neurotransmission in mania.
Psychiatry Res. 22: 193-206, 1987.
- 87 Checkley S.A., Corn T.H.
Factors responsible for reduced growth hormone (GH) responses to clonidine in patients with endogenous depression.
In: Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff D, Simpson GM (eds).
Biological psychiatry 1985, Developments in psychiatry, Vol 7.
Proceedings of IV th World Congress of biological psychiatry, Elsevier, Amsterdam, pp 799-801. 1986.
- 88 Martin J.B.
Functions of CNS Neurotransmitters in regulation of GH secretion.
Fed. Proc. 39: 2902-2906, 1980.
- 89 Rees L., Buller P.W.P., Gosling C.
Adrenergic blockage and the corticosteroid and growth hormone response to methylamphetemine.
Nature, 228: 565-566, 1970.
- 90 Sachar E.J., Puig-Antich J., Ryan N.D.
Three tests of cortisol secretion in adult endogenous depression.
Acta. Psychiatry. Scand. 71: 1-8, 1985.
- 91 Vaughan G.M.
Melatonin in humans.

Pineal Research Reviews, 2: 141-201, 1984.

- 92 Grahame Smith O.
Neuropharmacological adaptative phenoma in the action of antidepressant drugs.
Communication in "IIIth International symposium on new concepts in depression".
Castres 18-20 Mars, in compte rendu de l'Association pour la
neuropsychopharmacologie, 1987.
- 93 Wachtel H.
Defective second messenger function in the etiology of endogenous depression: novel
therapeutic approach.
Communication in "IIIth International symposium on new concept in depression".
Castres 18-20 Mars, in compte rendu de l'Association pour la
neuropsychopharmacologie, 1987.
- 94 Racagni G., Perez J., Tinelli D.
Receptor modulation and cAMP dependant phosphorylation system after repeated
antidepressant administration.
Communication XIth International Congress of pharmacology: Amsterdam, 1-6 juin,
in compte rendu de l'Association pour la neuropsychopharmacologie, 1990.
- 95 Gold P.W., Goodwin F.K., Chrousos G.P.
Clinical and biochemical manifestation of depression: relation to the neurobiology of
stress.
N. Engl. J. Med. 319: 348-353, 1988.
- 96 Gold P.W., Goodwin F.K., Chrousos G.P.
Clinical and biochemical manifestation of depression: relation to the neurobiology of
stress.
N. Engl. J. Med. 319: 413-420, 1988.
- 97 Pryse-Phillips W.P.
Depression as neurological disease.
In: Annual course 114 Psychiatry for Neurologists. Am Acad Neurol Cincinnati
(USA); 17: 4.23-4.88; 1988.
- 98 Besset A.
Tester la vigilance?

Bulletin Veille Sommeil, édition spéciale Montpellier, 7: 19-21, sept 1991.

- 99 Jouvét M., Albaredo J.L., Lubin S., Meyrignac C.
Noradrénaline et vieillissement cérébral.
L'Encéphale, XVII, n° 3, 1991.
- 100 Jouvét M.
Neuromédiateurs et facteurs hypnogènes.
Rev Neurol (Paris); 140: 389-400, 1984.
- 101 Kurtz D.
Troubles de la vigilance et états confusionnel? Rôle du vieillissement cérébral.
Sem Hop (Paris).; 62: 2772-2775; 1986.
- 102 Aldrich M.S.
The neurobiology of narcolepsy.
T.I.N.S. Vol 14, N°6: 235-239, 1991.
- 103 Mignot E., Guilleminault C., Bowersox S., Rappaport A., Dement W.C.
Role of alpha 1 adrenoreceptors in canine narcolepsy.
J. Clin. Invest. Vol 82: 885-894, sept 1988.
- 104 Mignot E., Guilleminault C., Bowersox S., Rappaport A., Dement W.C.
Effect of alpha 1 adrenoreceptors blockade with prazosin in canine narcolepsy.
Brain Research, 444: 184-188, 1988.
- 105 Mignot E., Guilleminault C., Aldrich M., Quera-Salva M, Tiberge M., Partinen M.
Prazosin contraindicated in patients with narcolepsy.
The Lancet, August 27: 511, 1988.
- 106 Elwes R.D.C., Chesterman L.P., Jenner P., Crewes H., Summer B., Binnie C.D.
Treatment of narcolepsy with L-tyrosine: double-blind placebo-controlled trial.
The lancet, November 4, 1067-1069, 1989.
- 107 Mouret J., Sanchez P., Taillard J., Lemoine P., Robelin N., Canini F.
Treatment of narcolepsy with L-tyrosine.
The Lancet, December 24/31: 1458-1459, 1988.

- 108 Vijayashankar N., Brody H.
A quantitative study of the pigmental neurons in the nuclei locus coeruleus and subcoeruleus in man as related to aging.
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 38: 490-497, 1979.
- 109 Bondareff W., Mountjoy C.Q., Roth M.
Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus coeruleus) in senile dementia.
Neurology. 32: 164-168, 1982.
- 110 Mann D.M., Yates P.O., Marcynvik B.
A comparison of changes in the nucleus basalis and locus coeruleus in Alzheimer's disease.
Journal of neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 47: 201-203, 1984.
- 111 Appel S.H.,
Brain neurotransmitters and receptors in aging and age related disorder.
In: Alzheimer's disease. S.J. Enna, T. Samorajski & Beer (Eds), New York: Raven Press. 17: pp 183 -189. 1981.
- 112 Zornetzer S.F.
The noradrenergic locus coeruleus and senescent memory dysfunction.
In: Treatment, development, strategie for Alzheimer's disease. Crook T, Bertus R, Ferris S, Gerson S, Eds. Madison: Mark Powley Ass: 337 - 359, 1986.
- 113 Lamour Y.
Les systèmes de neurotransmetteurs cérébraux.
In: Maladie d'alzheimer et autres démences. Signoret J.L, Hauw J.J. Eds. Médecine - Sciences, Flammarion. 13: 155 - 167. 1991.
- 114 Marchand F., Besset A., Roussel B., Lambert R.
Pharmacologie du modafinil.
Communication au congrés somnolence normale et pathologique, Société de neurophysiologie clinique de langue française. Montpellier 30-31 Mai 1991.
- 115 McKinney W.T.
Biobehavioral models of depression in monkeys.

In: *Animal models in psychiatry and neurology*. E. Usdin, I. Hanin (Eds). Pergamon Press, Oxford, pp 117-126, 1977.

TABLE DES MATIERES

	INTRODUCTION	10
1	NEUROBIOLOGIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES	13
	1.1 ANATOMIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES CENTRAUX	13
	1.1.1 Les corps cellulaires noradrénergiques	13
	1.1.2 Distribution des axones noradrénergiques	14
	1.1.3 Morphologie des axones noradrénergiques	16
	1.2 BIOCHIMIE DES SYSTEMES NORADRENERGIQUES	17
	1.2.1 Biosynthèse de la noradrénaline	17
	1.2.2 Stockage de la noradrénaline	18
	1.2.3 Inactivation et dégradation de la noradrénaline	18
	1.3 REGULATION DE LA NORADRENALINE	21
	1.3.1 Régulation de la biosynthèse de la noradrénaline	21
	1.3.2 Régulation de la libération de la noradrénaline	22
	1.4 RAPPELS SUR LES RECEPTEURS ALPHA CENTRAUX	25
	1.4.1 Identification des récepteurs noradrénergiques	25
	1.4.2 Répartition des récepteurs alpha noradrénergiques centraux	25
	1.4.3 Transmission de l'information par les récepteurs alpha	29
	1.4.4 Pharmacologie des récepteurs alpha	32
	1.4.5 Les récepteurs alpha 2 noradrénergiques	32
	1.4.6 Les récepteurs noradrénergiques alpha 1	33
	1.5 REGULATION DES RECEPTEURS ALPHA	34
2	ETUDES PHARMACOTOXICOLOGIQUES DU SDZ NVI 085	38
	2.1 CHIMIE	38
	2.2 EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	39
	2.2.1 Biochimie	39

2.2.1.1	In vitro	39
2.2.1.2	In vivo	40
2.2.2	Animaux sains normaux	41
2.2.2.1	Souris	41
2.2.2.2	Rat	42
2.2.2.3	Chat	44
2.2.2.4	Singe	45
2.2.3	Animaux ayant des lésions	46
2.2.3.1	Altération de la transmission noradrénergique inhibition de la dopamine-bêta-hydroxylase	46
2.2.3.2	Déficits induits par lésion hypothalamique	47
2.2.3.3	Déficits cognitifs induits par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline par le DSP ₄	48
2.2.3.4	Déficits induits par la réserpine étudiés sur les potentiels évoqués chez le chat	49
2.2.3.5	Syndromes induits par la têtabenazine	49
2.2.3.6	Blockage des récepteurs alpha 1 centraux	50
2.2.4	Altérations du système dopaminergique	50
2.3	EFFETS ENDOCRINIENS	51
2.4	EFFETS SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	51
2.4.1	In vitro	51
2.4.2	In vivo	52
2.5	TOXICOLOGIE	53
2.5.1	Toxicité aiguë (14 jours)	53
2.5.2	Toxicité chronique (26 semaines)	53
2.5.2.1	Rat	53
2.5.2.2	Chien	
2.5.3	Mutagénicité	55
2.5.4	Tératogénicité	55
2.6	PHARMACOCINETIQUE	57

3	DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU SDZ NVI 085. ROLES DES RECEPTEURS ALPHA ET DE LA NORADRENALINE DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES	59
3.1	INTRODUCTION	59
3.2	METHODES D'INVESTIGATION DES RECEPTEURS NORADRENERGIQUES ALPHA CHEZ L'HOMME	61
3.3	TROUBLES DE L'HUMEUR.	62
3.3.1	Hypothèses sur les dysfonctionnements noradrénergiques	62
3.3.1.1	Théorie catécholaminergique de Schildkraut, Bunney et Davis	63
3.3.1.2	L'hypothèse de dérégulation catécholaminergique de Siever	64
3.3.1.3	Le modèle de Lipinsky	65
3.3.2	Perturbations noradrénergiques dans la dépression	69
3.3.2.1	Etudes de la noradrénaline et de ses métabolites	69
3.3.2.2	Etude des récepteurs noradrénergiques	71
3.4	TROUBLES DE LA VIGILANCE ET DU SOMMEIL	73
3.5	LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AUX PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES	76
4	DISCUSSION	81
4.1	DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE NORADRENERGIQUE ALPHA 1	81
4.1.1	Arguments du développement d'un agoniste noradrénergique	81
4.1.1.1	L'éveil et la vigilance	81
4.1.1.2	Les Fonctions cognitives	81
4.1.1.3	L'humeur	82
4.1.2	Le choix d'un agoniste alpha 1	82
4.2	INTERETS DU DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE ALPHA 1	83

4.3	INTERETS ET LIMITES DES MODELES ANIMAUX POUR LE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES.	84
5	CONCLUSION	88
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 31

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La naphtoxazine SDZ NVI 085 est le premier agoniste alpha-un ayant une activité spécifique centrale. Cette molécule est actuellement en développement par SANDOZ PHARMA pour le traitement symptomatique des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur et des troubles de la vigilance. Elle abaisse le seuil sensoriel sans entraîner d'activité motrice anormale et corrige les déficits induits par une altération du métabolisme noradrénergique au niveau comportemental et électroencéphalographique.

Après un rappel de la neurobiologie des systèmes noradrénergiques, les résultats des études du SDZ NVI 085 chez l'animal et les hypothèses du rôle des récepteurs alpha-un dans les troubles neuropsychiatriques sont exposés dans cette thèse. La partie discussion porte sur l'intérêt du développement d'un agoniste alpha-un et sur l'extrapolation en clinique humaine des résultats obtenus sur les modèles animaux.

MOTS - CLES

Agoniste alpha-un; Démence; Dépression; Modèle; Neuropsychiatrie; Noradrénaline; SDZ NVI 085; Vigilance.