

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHAÏB Sarah**

Titre de la thèse : « *Exploration du concept pharmacologique de sélectivité fonctionnelle par l'imagerie : applications translationnelles aux récepteurs 5-HT_{1A}* »



Résumé

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} (5-HT_{1AR}) constituent une cible thérapeutique intéressante du fait de leur implication dans divers troubles neurodégénératifs ou psychiatriques. Compte tenu de leur diversité fonctionnelle et de leur vaste distribution, le développement d'« agonistes biaisés » rendrait possible le ciblage précis de certaines régions cérébrales ainsi que des sous-populations préférentielles de 5-HT_{1AR} pré- ou postsynaptiques. En effet, le concept pharmacologique récent de "sélectivité fonctionnelle" suggère que des agonistes hautement spécifiques pourraient diriger préférentiellement la signalisation des récepteurs vers des réponses intracellulaires souhaitées en ciblant les voies de signalisation associées aux effets thérapeutiques tout en évitant les effets secondaires. Le développement de ces molécules en thérapeutique offrirait donc d'importants bénéfices aux patients atteints de troubles neuropsychiatriques impliquant le système sérotoninergique.

L'objectif de ce travail était d'explorer le concept pharmacologique d'agonisme biaisé par des approches translationnelles en imagerie *in vivo*, en étudiant plus spécifiquement l'implication des 5-HT_{1AR} en neuro- et psychopharmacologie à travers deux exemples : les dyskinésies induites par L-DOPA (DIL) dans la maladie de Parkinson ainsi que la dépression résistante aux traitements (DRT).

Dans un premier temps, la physiopathologie des DIL a été étudiée chez un modèle de rat hémiparkinsonien avec deux techniques d'imagerie fonctionnelle : la Tomographie par Emission

de Positons (TEP) au [¹⁸F]FDG d'une part et l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) d'autre part. Un hypermétabolisme glucidique au niveau du cervelet, du tronc cérébral, du raphé et de la région mésencéphalique locomotrice a été révélé alors qu'une diminution de captation de [¹⁸F]FDG a été observée au niveau cortical et striatal. Les effets thérapeutiques du NLX-112 (agoniste biaisé 5-HT_{1A}) ont été décrits de la même façon et le mécanisme d'action de cette molécule semblait être médié par une activation préférentielle des autorécepteurs 5-HT_{1A} au niveau du raphé.

Dans un second temps ont été observés les effets centraux immédiats et retardés de la kétamine, antidépresseur d'action rapide (RAAD) chez le rat sain, montrant que la molécule avait une action sur le métabolisme glucidique cérébral sur le long terme. L'effet de la kétamine a ensuite été comparé à celui du NLX-101 (autre agoniste biaisé 5-HT_{1A}, candidat médicament de type RAAD) chez un modèle de rat anxio-dépressif CORT, toujours au moyen de l'imagerie TEP au [¹⁸F]FDG. Le profil métabolique des rats CORT a montré un métabolisme glucidique diminué, en particulier au niveau du noyau caudé, du cortex cingulaire et du septum latéral. Par ailleurs, les deux RAADs semblaient avoir des voies de signalisation communes au niveau cortical et du septum latéral. Ainsi, la molécule NLX-101 agirait préférentiellement sur les hétérorécepteurs 5-HT_{1A}.

Ces résultats très encourageants ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces deux troubles présentant des enjeux de santé publique majeurs. Ils fournissent des arguments supplémentaires à la mise en place de futures études cliniques. De plus, ils apportent des informations sur un mécanisme d'action pharmacologique innovant qui permettrait d'améliorer le bénéfice aux patients tout en limitant la survenue d'effets indésirables.