

Le système sérotoninergique ... et ses médicaments

DFGSM2

2017-2018

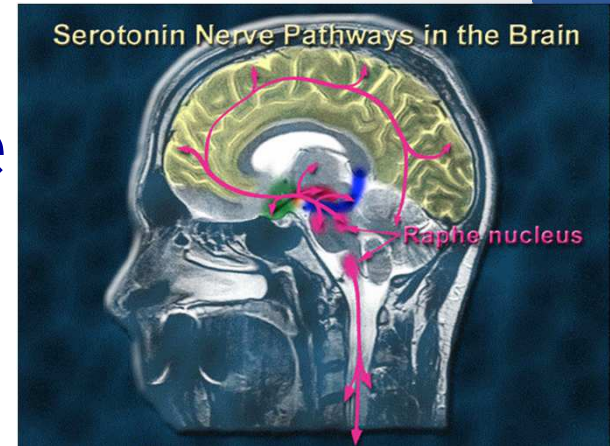
Marie-Clémence Verdier, Laboratoire de Pharmacologie

Le domaine sérotoninergique

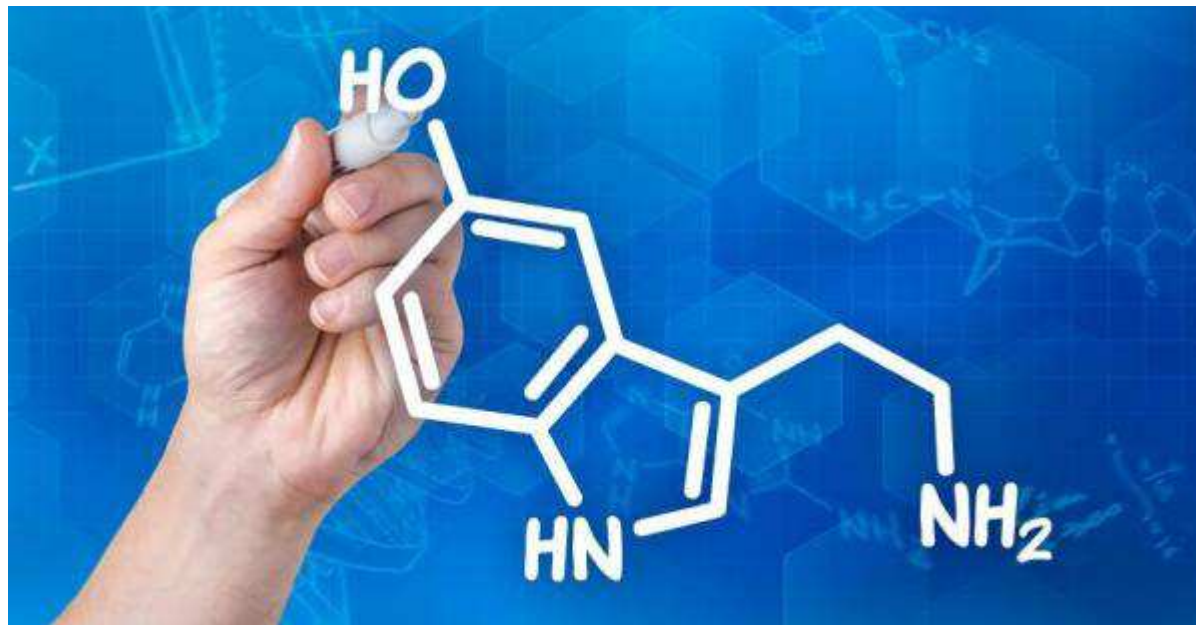
- Domaine sérotoninergique
= Domaine tryptaminergique

Ensemble des cellules susceptibles de libérer de la sérotonine

- **Neuromédiateur dans le SNC**
 - mésencéphale
 - épiphyse
- **Hormone locale**
 - Cellules entérochromaffines (EC)
 - paroi intestinale (80%), thyroïde, pancréas, voie biliaires
 - Plaquettes riches en sérotonine
 - Non synthétisée

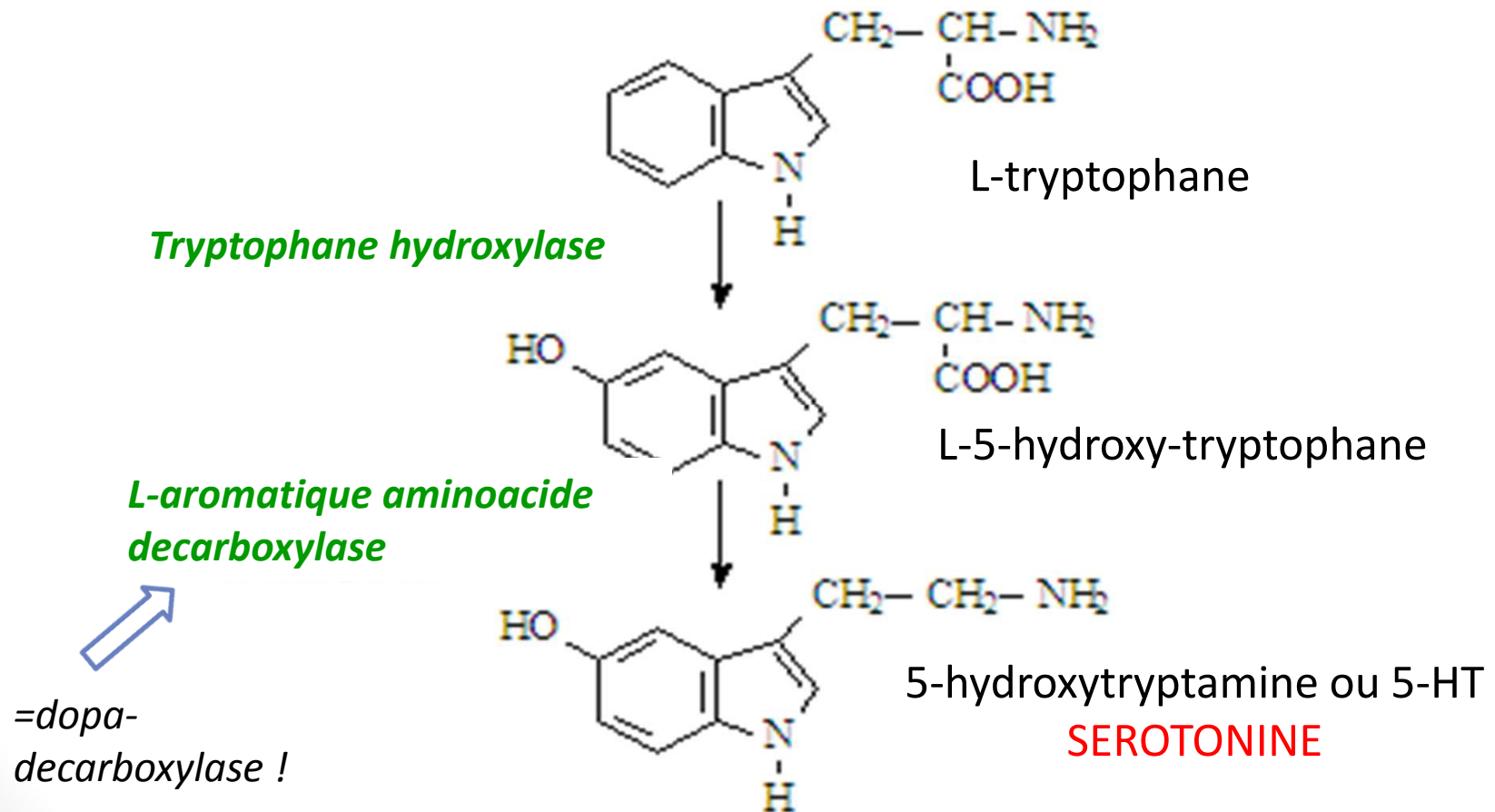


Sérotonine



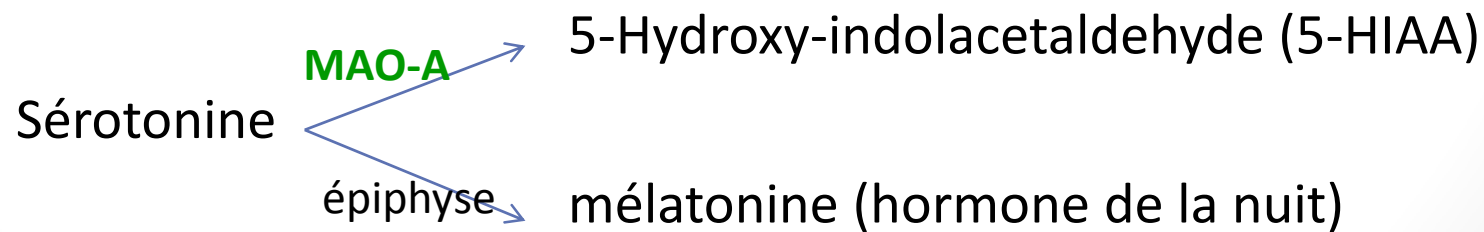
D'où elle vient...

- Sérotonine = 5-hydroxytryptamine = 5-HT



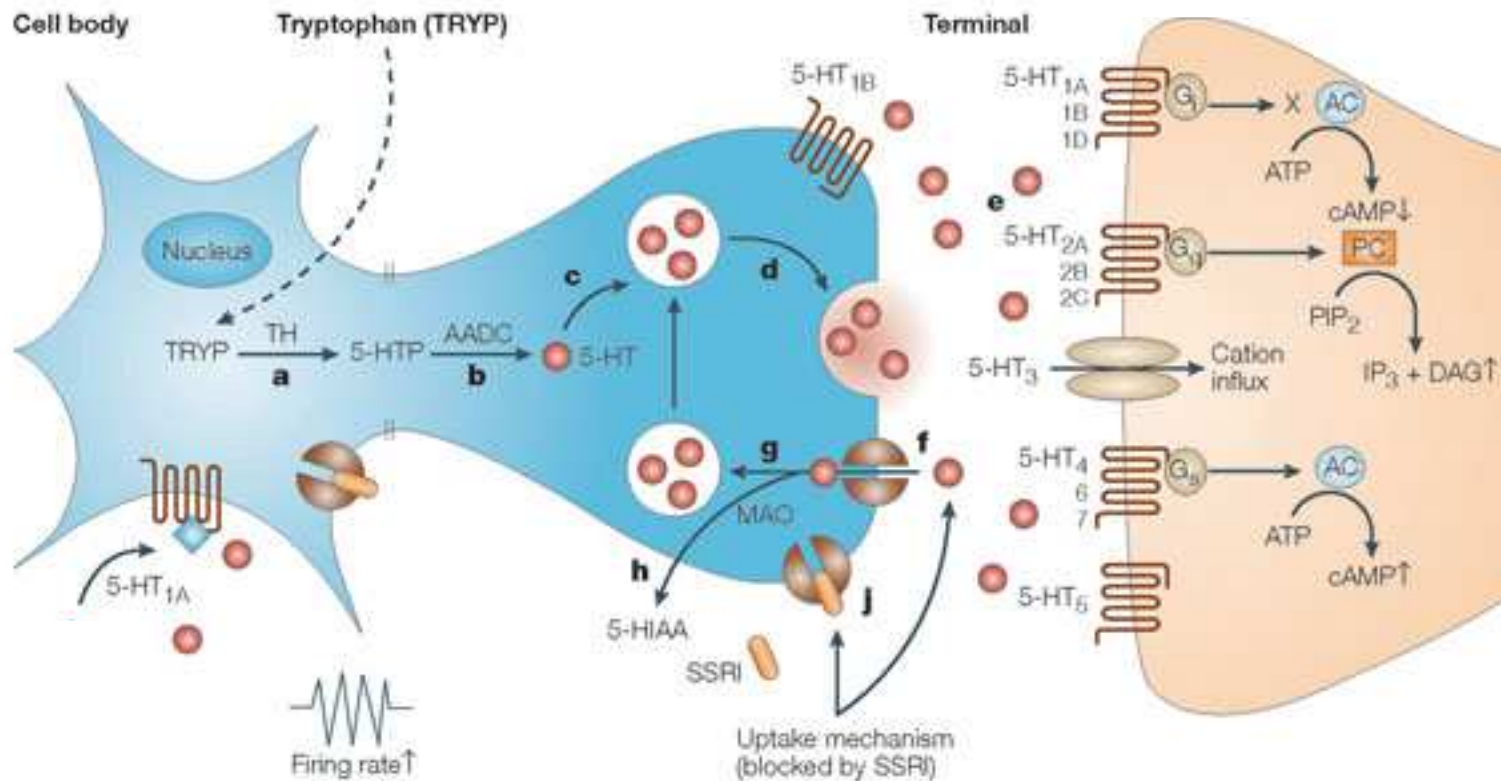
Où elle va...

- Stockage dans des vésicules synaptiques
- Après sa libération
 - Captée au niveau post-synaptique
 - Recaptée en pré-synaptique
 - Captée par neurones ou plaquettes
 - Détruite
- Catabolisme :



La synapse sérotoninergique

Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

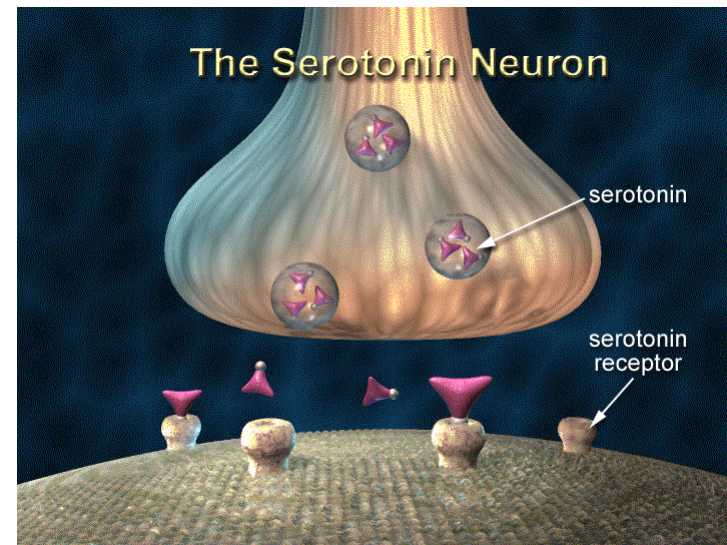


TH: tryptophane hydroxylase; AADC: aromatic amino-acid decarboxylase
 f: 5-HT transporter; i: activation auto-recepteur pré-synaptique; j: inhibition du 5HT transporter par les anti-dépresseurs inhibiteurs de la recapture de la 5HT;
 AC: adenylate cyclase; PIP2 phosphatidyl inositol bisphosphate; IP3 inositoltrisphosphate

Transmission serotonergique

■ Fonctionnement

- Libération par l'influx nerveux
- Libération par certains peptides
 - Somatostatine
 - Substance P
- Action sur les récepteurs
- Fin d'action par recapture présynaptique



Somatostatine: hormone inhibant les sécrétions hormonales digestives (gastrine, glucagon, insuline) et la libération d'hormone de croissance.

Où elle se fixe

- **Les récepteurs sérotoninergiques**
- 7 familles et plus de 30 sous types
- Couplage
 - Récepteurs 5-HT₁, 2, 4, 5, 6, 7
 - Récepteurs couplés à une protéine G
 - Augmentation ou diminution du PA
 - Récepteurs 5-HT₃
 - Récepteurs-canaux à perméabilité cationique
 - Dépolarisation rapide et génération PA

Les récepteurs sérotoninergiques

Récepteurs	Localisation	Mode d'action	Agonistes	Antagonistes	Effet sur
5-HT1A	SNC	Inhibition présynaptique	Buspirone		sommeil Satiété Thermorégulation Humeur Vasoconstr cérébrale
5HT1B/1D/1F	SNC	Inhibition présynaptique	Triptans Dihydroergotamine		Migraine
5-HT2A	Plaquettes Muscles lisses cortex	Stimulation postsynaptique	LSD psylocibine		Hallucinogènes
5-HT3	SNC Centre du vomissement	Stimulation postsynaptique		sétrons	Vomissements douleur
5-HT4	Hippocampe Cœur, vessie Tube digestif (muscles lisses)	Stimulation postsynaptique	« <i>Cisapride</i> » (retiré du marché) prucalopride		reflux gastro-oesophagien

Qu'est-ce que ça fait?

- **Muscles lisses viscéraux**

- Estomac et intestin : ↗ péristaltisme; effet émétisant

- **Vaisseaux**

- Vasoconstriction artères et veines (5-HT_{2A})
- Vasodilatation des artérioles
- Augmentation de la perméabilité capillaire

- **Plaquettes**

- Libération 5-HT: agrégation plaquettaire, hémostase

- **SN périphérique**

- Douleur inflammatoire

- **SN central**

- Comportement alimentaire
- Régulation humeur, émotions, veille/sommeil, contrôle douleur
- Effets comportementaux (hallucinations)
- Régulation température

Et concrètement?

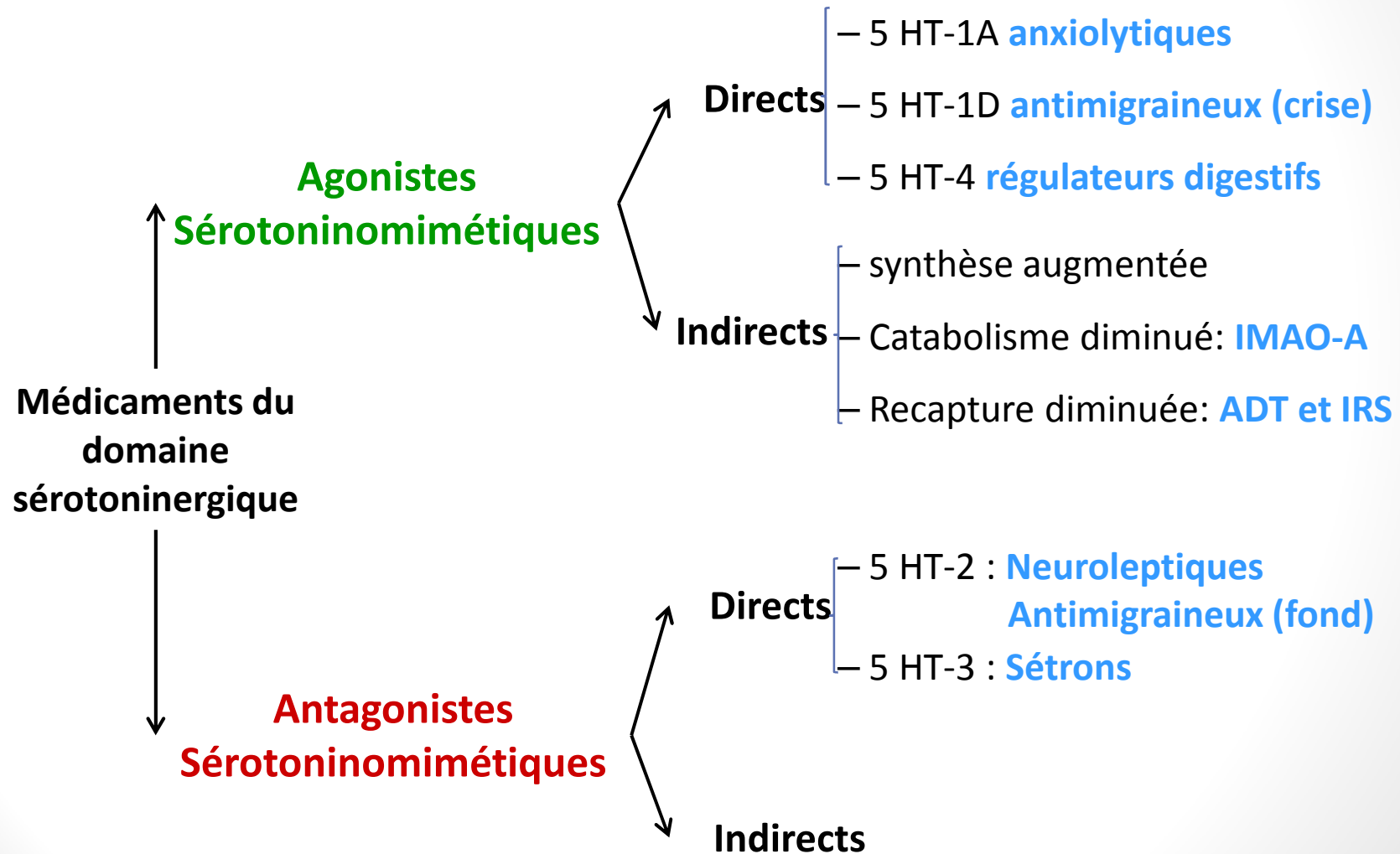
- **Dépression**: hypofonctionnement sérotonine
 - **Vomissements**: stimulation 5-HT₃
 - **Migraine**
 - Vasoconstriction initiale, vasodilatation douloureuse
 - Action de la sérotonine sur la CTZ et la motricité intestinale
 - **Inflammation**
 - Rôle mal éclairci
 - **Hallucination** : stimulation 5-HT₂ (LSD)
 - **Syndrome carcinoïde**
 - Flush cutané, diarrhée, valvulopathie cardiaque
- **Nombreuses interactions médicamenteuses**
- **Nombreux effets indésirables**

Le Syndrome sérotoninergique

= dû à l'accumulation de sérotonine dans l'organisme et/ou à une stimulation excessive des récepteurs sérotoninergiques

- Troubles vasculaires et cutanés : flush
- Troubles psychiques:
 - agitation, confusion, coma
- Troubles moteurs
 - Myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité
- Troubles végétatifs
 - Hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs
- Troubles digestifs
 - Diarrhée, vomissements

Et on agit comment ?



Les agonistes sérotoninergiques

Sérotonine et migraine



- **Migraine**

- « vasodilatation et libération de différents neurotransmetteurs à l'origine de la douleur »
- Libération de 5-HT plaquettaire
 - vasoconstriction artérioles cérébrales puis
 - vasodilatation (substance P, neurokinine A)

- **Médicaments de la crise de la migraine**

= **agonistes** sérotoninergiques directs 5-HT_{1B/D} (+/- sélectifs)

- Triptans: structure de type tryptamine,
- Dérivés de l'ergot de seigle

Vasoconstricteurs cérébraux

Sérotonine et dépression



- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: **ISRS**
 - Augmentent la [] de 5-HT au niveau de la fente synaptique (R 5-HT1B)
 - Pas d'affinité pour les autres récepteurs (α 1, H1...)
- Molécules
 - **Fluoxétine** chef de file (1988)
 - **Paroxétine, fluvoxamine, sertraline...**
- Conçus pour diminuer toxicité des antidepr. tricycliques (effets anticholinergiques)
- **Traitement de 1ère intention** de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modéré ou sévère
- Autre molécule plus récente: **Agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagoniste 5-HT2c**
 - **Agomélatine**

Antidépresseurs ISRS

- **Contre indications**

- Contrairement aux ADT:
 - pas de contre indication cardiaque, oculaire ou prostatique
- Précautions si IH ou IR

- **Interactions médicamenteuses**

- Syndrome sérotoninergique
 - IMAO A et non sélectifs
 - Tramadol
 - Millepertuis

Sérotonine et douleur

- Tramadol
 - Inhibe la recapture de la sérotonine → contrôle de la transmission nociceptive



Sérotonine et faim

= danger!

fenfluramine (Isomeride®), benfluorex (Mediator®) : 2 scandales récents.

Dérivés amphétaminiques, **agonistes** des récepteurs 5-HT1A.

Retirés du marchés pour valvulopathies, hypertension artérielle pulmonaire en 1997 et 2011.



Sérotonine et hallucinations

▪ LSD 25

- Dérivé de l'ergot de seigle
 - Diethylamide de l'acide lysergique
 - = **Agoniste non sélectif des R 5-HT**
- Synthèse en 1938
- Forme solide ou liquide
- **Effets imprévisibles**
 - Good trip / Bad trip
 - Mydriase, tachycardie, hyperthermie, tremblements, hypertension
 - Hallucinations, distorsion temporelle et de la perception du corps, phénomènes croisés
« entendre les couleurs et voir les sons »
 - Crises de panique, risque de passage à l'acte (défenestration)
 - Réveil douloureux, hébété et « sans souvenir du voyage »



Sérotonine et hallucinations

■ Psilocybine

- Champignons psilocybes ou « magic mushrooms »
- Poussent un peu partout
- Cueillette interdite
- Se mastiquent frais / fumer si séchés
- Effets
 - Hallucinations moins fréquentes que LSD
 - Sensations visuelles et sensorielles psychédéliques: vision kaléidoscopique
 - « tout bouge, tout est coloré »



Les antagonistes sérotoninergiques

Sérotonine et vomissements

- **Antagonistes spécifiques des R 5-HT₃**
= SETRONS (granisétron, ondansétron, palonosétron)
 - Récepteurs 5-HT₃
 - extrémité nerfs vagal et splanchnique
 - PA vers moelle épinière puis centres de contrôle du vomissement
 - Nausées vomissements d'origine centrale
- **Lien entre anticancéreux et vomissements**
 - Forte libération de 5-HT dans la paroi stomacale et intestinale (Cellules EC)
 - Vomissements aigus (dans les 24 h qui suivent la chimiothérapie)
 - Ex: cisplatine +++, cyclophosphamide



Sérotonine et psychoses/schizophrénie

- **antagonistes 5-HT_{2A} et 5HT_{2C} (BHE)**
= antipsychotiques de 2^{ème} génération.
 - clozapine (Leponex[®])
 - loxapine (Loxapac[®])
 - olanzapine (Zyprexa[®])
 - risperidone (Risperdal[®]).
- Action serotoninolytique jouerait sur les symptômes déficitaires
- ↘ des symptômes productifs et déficitaires si antagonistes D₂ peu efficaces

Sérotonine : thérapeutique

Récepteur	Mécanisme	Classe thérapeutique	Exemples
5HT*	antagonistes non spécifiques	antimigraineux	pizotifène, méthysergide
5HT1A	agonistes	anxiolytiques	buspirone
5HT1D	agonistes	antimigraineux	sumatriptan, zolmitriptan
5HT2	antagonistes	antipsychotiques = neuroleptiques "atypiques"	clozapine, risperidone
5HT3	antagonistes	antiémétiques	ondansetron, granisetron
5HT4	agonistes	prokinétiques	tegaserod, cisapride
sérotonino- mimétiques	Inhibiteurs spécifiques recapture 5HT (ISRS)	antidépresseurs	fluoxetine, paroxetine