

Pharmacologie de la sérotonine

PCEM 2
Faculté de Médecine Paris 7

Vincent Lévy
CIC Hôpital Saint Louis

Introduction

- Sérotonine = 5 hydroxytryptamine = 5HT
- Historique
 - Formation caillot libération substance vasoconstrictive = sérotonine
 - Entéramine = stimulance du muscle lisse intestinal
 - 1951 : 5-HT = sérotonine = entéramine = métabolite du 5-hydroxytryptophane

Chimie et PK

- Sérotonine largement répandue du plantes, tissus animaux, venins, piqûres d'insecte
- Précurseur : AA L- tryptophane
- Dégradation : en général par une mono-amine oxydase

Chimie et PK (2)

- Localisation de la sérotonine
 - 90% dans TD (© entérochromaffines)
 - Précurseur de la mélatonine dans la glande pinéale (stimulation du mélanocyte)
 - Sang : sur les plaquettes
 - SNC : noyaux du raphé. Neurones sérotoninergiques impliqués dans
 - Humeur, sommeil, appétit, T°, perception douleur, régulation TA et vomissements

Chimie et PK (3)

- Métabolisation

- Par la monoamine oxydase puis aldéhyde deshydrogénase

- 5 -HIAA (5-

- hydroxyindolacétaldéhyde)

- Dosage de l'excrétion 5-HIAA : reflet de la synthèse de sérotonine

- Dosage urinaire 24h test pour tumeurs carcinoïdes

- Attention : quelques aliments contiennent de grandes quantité (banane)

Pharmacodynamie

- Mécanismes d'action
 - Grand nombre de récepteurs identifiés (n=7)
 - 6 = récepteur couplés à protéine G, 1 canal ionique
 - Fonction non connue pour tous

Récepteur	Distribution	Mécanisme
5-HT1		
1A	SNC	Prt G, ↓AMPc
1B	SNC	Prt G, ↓AMPc
1D	SNC	Prt G, ↓AMPc
1E-F	SNC + périphérique	Prt G, ↓AMPc
5-HT2		
2A	PI, muscle, cortex	Prt G, ↑ IP3
2B	Fundus	Prt G, ↑ IP3
2C	SNC	Prt G, ↑ IP3
5-HT3	SNC + entérique	Canal Na ⁺ /K ⁺
5-HT4	SNC, muscle lisse	Prt G, ↑ AMPc
5-HT5 (A, B)	SNC	↓AMPc
5-HT6-7	SNC	Prt G, ↑ AMPc

Effets sur les organes (1)

- SNC
 - Médiateur majeur du SNC
 - Précurseur de la mélatonine
 - Rôle dans la fonction du SN entérique
 - Puissant stimulant de la douleur et de la sensibilité à la piquûre des terminaisons nerveuses
- Voies aériennes
 - Effet faible de stimulation des fibres musculaires lisses

Effets sur les organes (2)

- **Système cardio vasculaire**
 - Puissant vasconstricteur périphérique (sauf muscle strié et coeur)
 - En partie lié à l'exposition des cellules endothéliales (coronaires)
 - Bradychardie par stimulation des chémorecepteurs
- **Tube digestif**
 - Stimulant du muscle lisse intestinal (↑ péristaltisme par action sur les récepteurs 5-HT₂)

Effets sur les organes (3)

- Muscles striés
 - Role des récepteurs 5-HT₂ dans le muscle strié non élucidé

Pharmacologie clinique

- Agonistes sérotoninergiques
 - Pas d'utilisation de la sérotonine comme médicament
 - Agonistes
 - 5-HT1D
 - IRS

Pharmacologie clinique

- Agonistes 5-HT_{1D} (Tryptans)
 - Agonistes sélectifs de 5-HT_{1D} et 5-HT_{1B}
 - Récepteurs présents sur Vx cérébraux et méningés
 - Stimulation → vasoconstriction
 - Efficaces ++ dans le traitement de la migraine
 - Plusieurs types (biodisponibilité, 1/2 vie et mode d'administration)
 - 15-80%
 - SC, spray, oral
 - 2-25h

Pharmacologie clinique

- Agonistes 5-HT_{1D} (Tryptans)
 - Effets secondaires : fourmillement, vertige, douleur THX, faiblesse musculaire, douleur nuque
 - CI : Coronaropathie (spasme coronaire)
 - Limite = coût, durée d'action (parfois < durée de la migraine)

Pharmacologie clinique

- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (antidépresseur, IRS)
 - Avantages
 - tolérance cardiaque bonne (par comparaison aux imipraminiques) et donc une utilisation sans problème chez la personne âgée
 - que leur seul effet central soit l'action sur la dépression
 - Effets secondaires (fréquents chez la personne âgée)
 - digestifs : directement liés à la stimulation sérotoninergique, (nausées, vomissements), surtout en début de traitement; disparaissent assez vite.
 - tremblements et fasciculations, avec des sueurs : parfois très intense.
 - agitation et confusion
 - akathisie (jambes sans repos), troubles sexuels plus fréquents chez l'homme
 - exacerbation de l'anxiété, à n'importe quel moment du traitement
- Les produits
 - même magnitude d'effet antidépresseur, les mêmes effets indésirables
 - Ils diffèrent PK +++ de la paroxétine (Deroxat®) demi-vie de l'ordre de 1 j, à la fluoxétine (Prozac®) demi-vie de l'ordre de la semaine
 - certains effets inhibiteurs des cytochromes

Pharmacologie clinique

- Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques
 - Nombreux médicaments ayant une action sur d'autres récepteurs (α adrénergique, H1...) sont également des IRS
 - Antagonistes 5-HT₃ (sétrons...)

Pharmacologie clinique

- Antagonistes 5-HT₃
 - Anti-émétiques puissants
 - Action par blocage périphérique du récepteur 5-HT₃ sur les afférences vagales intestinales
 - + action centrale sur « zone gachette » chimiosensible
 - 3 médicaments
 - Ondansétron
 - Granisétron
 - Dolasetron

Pharmacologie clinique

- Antagonistes 5-HT₃
 - Existe PO ou IV
 - $\frac{1}{2}$ vie longue (1 – 2 administration /j)
 - Bio transformation hépatique
 - Elimination hépatique et rénale
 - Profil toxicité excellent (céphalées constipation)
 - Interaction médicamenteuses : RAS