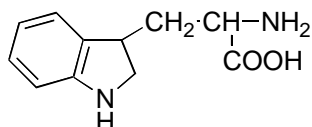


*Item 176 : Prescription et surveillance des Psychotropes*

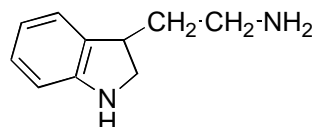
*Item 262 : Migraine et algies de la face*

**La sérotonine et les médicaments interférant avec les systèmes sérotoninergiques**

**1. La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT).**



Tryptophane



Sérotonine

Elle est synthétisée à partir du L-tryptophane en deux étapes. La première conduit au 5-hydroxytryptophane et la seconde à la sérotonine. Celle-ci peut elle-même être transformée en mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine. La première étape met en jeu la tryptophane hydroxylase, la seconde une décarboxylase.

Le tryptophane provient de l'alimentation et sa forme non liée est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. La transformation de sérotonine en mélatonine a lieu surtout dans la glande pinéale ou épiphyse. La concentration de cette substance dans la glande pinéale augmente la nuit; elle subit donc des variations circadiennes et est impliquée dans la régulation veille-sommeil.

La sérotonine se distribue principalement dans les cellules entérochromaffines du tube digestif (95%) et dans le système nerveux central, en particulier dans le tronc cérébral et dans le cortex. Elle joue là le rôle d'un neuromédiateur.

La sérotonine est stockée dans les plaquettes sanguines qui n'en synthétisent pas. Les plaquettes peuvent libérer leur contenu en sérotonine dans certaines circonstances ; un tel phénomène semble contribuer la physiopathologie de la migraine.

La sérotonine est transformée en métabolites inactifs par désamination oxydative en faisant intervenir une mono-amine oxydase et par glucuro-conjugaison ou sulfo-conjugaison.

Trois grands types de récepteurs à la sérotonine ont été décrits : 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>. Dans la dernière période, les récepteurs 5HT-<sub>1</sub> ont été subdivisés en 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> et les récepteurs

5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub> ont été isolés. Ils sont tous associés à des protéines G sauf le récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui est canalaire.

## **2. Les effets de la sérotonine**

Les actions cardiovasculaires sont dépendantes de nombreux facteurs (dose, espèce, voie d'administration...). La sérotonine contracte les artères rénales saines, en revanche elle dilate les artères coronaires normales mais contracte les artères coronaires athéromateuses. Parce-qu'elle contracte les veines et qu'elle est proagrégante plaquettaire, elle favorise la survenue de thromboses veineuses. Elle augmente aussi la perméabilité capillaire.

Les récepteurs vasculaires de la sérotonine semblent être essentiellement du type 5-HT<sub>2</sub>.

Elle a des effets chronotropes et inotropes positifs qui semblent impliquer des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> cardiaques. En conséquence de ces effets cardiaques et vasculaires complexes, la sérotonine a des effets tensionnels qu'il n'est pas possible de systématiser ou de prévoir.

Elle contracte les muscles lisses intestinaux, utérins, bronchiques et urétéraux. Elle augmente donc la motilité intestinale et provoque des diarrhées que l'on observe en particulier au cours du syndrome carcinoïdien. Les récepteurs intestinaux semblent être aussi de type 5-HT<sub>4</sub>. La sérotonine a des effets émétisants d'origine centrale et périphérique. Des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> se trouvent sur les terminaisons vagues du tube digestif et dans l'area postrema qui est une zone du cerveau non protégée par la barrière hémato-encéphalique jouant le rôle d'un centre du vomissement. Elle est par ailleurs ulcérogène à fortes doses. Elle est broncho-constrictrice et utéro-tonique.

La sérotonine plaquettaire est libérée lors des manifestations allergiques et inflammatoires ; la sérotonine joue un rôle critique dans la migraine et semble aggraver l'ischémie myocardique lorsqu'elle est libérée à partir des plaquettes.

Les tumeurs des cellules entérochromaffines secrètent diverses substances dont la sérotonine. Dans la symptomatologie du syndrome carcinoïdien, on trouve une diarrhée, des flushes, une dyspnée et parfois des atteintes cardiaques.

Au sein du système nerveux central, la sérotonine intervient dans le contrôle du sommeil, de l'humeur, de la température et de l'appétit. Elle est antidépressive et anorexigène. Le rôle qu'elle joue dans la genèse de certains symptômes de la schizophrénie par l'intermédiaire d'une stimulation excessive de récepteurs 5-HT<sub>2</sub> est encore discuté.

## **3. Les médicaments agonistes directs des récepteurs de la sérotonine**

Parmi ces médicaments, on trouve la famille des triptans dont le chef de file est le sumatriptan (Imigrane\*, Imiject\*). Ce sont des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et B. Ils contractent les vaisseaux cérébraux, en particulier les anastomoses artério-veineuses carotidiennes. Cette action n'est cependant pas spécifique des vaisseaux cérébraux et peut se produire dans d'autres territoires vasculaires, en particulier les artères coronaires. Les triptans sont utilisés dans le traitement des crises

migraineuses et des crises d'algies vasculaires de la face. Ils ne constituent en aucun cas des traitements préventifs ou étiologiques de la migraine.

Les maladies coronariennes, l'infarctus du myocarde, sont des contre-indications à l'emploi des triptans. Ceux-ci peuvent en outre provoquer des convulsions. Ils ne doivent pas être associés à d'autres médicaments vasoconstricteurs utilisés dans le traitement de la migraine comme les dérivés de l'ergotamine. Le naratriptan (Naramig\*) et le zolmitriptan (Zomig\*) seraient plus sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> respectivement.

Les effets indésirables les plus fréquents des triptans sont : nausées, vertiges, somnolence, sensations de chaleur, asthénie et sécheresse de la bouche. Des myalgies, des paresthésies et des dysesthésies ont également été décrites. Des tachycardies et des augmentations de la pression artérielle sont également possibles.

#### **4. Les médicaments agonistes indirects des récepteurs de la sérotonine.**

Ils peuvent augmenter la synthèse de la sérotonine, inhiber sa recapture ou son catabolisme. Le tryptophane lui-même et le 5-hydroxytryptophane augmentent la synthèse de sérotonine, ils ne sont plus utilisés en thérapeutique en raison d'effets indésirables sévères et parfois inexplicables.

Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine sont des anti-dépresseurs. Il existe un délai pour l'instant inexplicable entre leur effet pharmacologique qui est d'installation très rapide et leur effet thérapeutique qui met plusieurs semaines à débiter. Ils sont en outre indiqués dans les troubles obsessionnels et les crises de panique. Certains ont des propriétés anorexigènes.

Lorsque la recapture de la sérotonine est inhibée au sein du système nerveux central par des terminaisons nerveuses, non seulement une quantité plus grande de médiateur est disponible dans la synapse pour activer les récepteurs spécifiques postsynaptiques mais il y a aussi une activation accrue de récepteurs présynaptiques, en particulier du type 5-HT<sub>1A</sub> ; cette action présynaptique vise à inhiber la libération de sérotonine et limite donc les conséquences de l'inhibition de la recapture.

Le chef de file des inhibiteurs de la recapture de sérotonine est la fluoxétine (Prozac\*). Ce produit métabolisé en norfluoxétine également active. La demi-vie plasmatique de la fluoxétine est de quelques jours et celle de son métabolite d'une dizaine de jours. Ces demi-vies sont susceptibles de grandes variations interindividuelles. La fluoxétine est aussi anorexigène. Elle peut provoquer des nausées, des insomnies, de l'excitation.

Des analogues de la fluoxétine sont désormais disponibles : la fluvoxamine (Floxyfral\*), la paroxétine (Déroxat\*), le citalopram (Séropam\*) et la sertraline (Zoloft\*).

Il existe également des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Tous ces médicaments seront étudiés en détail dans la pharmacologie du système nerveux central.

#### **5. Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (MAO)**

La mise en œuvre de la MAO-A permet le catabolisme de la sérotonine par des aminations oxydatives. Il existe des inhibiteurs non spécifiques de la MAO-A et de la MAO-B, le chef de file en est

l'antidépresseur, iproniazide (Marsilid\*). Ce type de produits a perdu une grande partie de son intérêt en raison des très nombreux effets indésirables qu'ils provoquent.

Parmi les inhibiteurs spécifiques de la MAO-A, on dispose de la toloxatone (Humoryl\*) et le moclobémide (Moclamine\*). Ce sont aussi des antidépresseurs; ils ne sont utilisés que comme tels. Ils ont une efficacité analogue à ceux des inhibiteurs de la recapture de sérotonine mais ont des effets indésirables nombreux que l'on réunit sous la terminologie syndrome sérotoninergique. Ce syndrome sérotoninergique est observé en particulier lorsqu'on utilise de doses fortes des substances sérotoninomimétiques ou lorsqu'on les associe à d'autres inhibiteurs d'amine oxydases ou au lithium. Il comprend les manifestations suivantes : confusions ou épisodes maniaques, contractures musculaires, hypertonie musculaire, hyper-réflexivité, tremblements, incoordinations, hyperthermie.

## **6. Les antagonistes de la sérotonine.**

### a) Les antagonistes 5-HT<sub>2</sub>.

Les substances antagonistes sélectives des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont utilisées dans le traitement des symptômes productifs et déficitaires de la psychose. Leur chef de file est la clozapine (Clozapine\*, Léponex\*). Elle n'est cependant pas très sélective des récepteurs à la sérotonine car elle est également antagoniste des récepteurs D<sub>4</sub> de la dopamine. Ces effets indésirables sont nombreux et en limitent l'usage, le plus grave étant la survenue de neutropénies ou d'agranulocytoses. Par ailleurs, ce produit peut provoquer des thrombopénies, des thrombocytoses, de la somnolence, de la fatigue, des crises épileptiques, des hypertensions artérielles, des tachycardies, dépressions respiratoires et des troubles digestifs à type de nausées, vomissements ou constipation.

La rispéridone (Risperdal\*) est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, mais aussi de récepteurs à la dopamine, elle présente même des activités  $\alpha_1$ -bloquantes. Elle n'est donc pas sélective. Elle n'expose pas au risque d'agranulocytose. En dehors de cet aspect, ses effets indésirables sont similaires à ceux de la clozapine. Ses indications sont les mêmes.

L'olanzapine (Zyprexa\*) est un médicament anti-psychotique non spécifique, mais qui exerce son effet antagoniste, entre autres, sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>6</sub>. Il est analogue au précédent sur le plan des indications et des effets indésirables auxquels il faut ajouter l'aggravation des glaucomes à angle fermé en raison de ses activités muscariniques.

### b) Les antagonistes 5-HT<sub>3</sub>

Les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont la capacité de prévenir les vomissements induits par les médicaments anti-cancéreux comme le cisplatine ou la doxorubicine et d'une façon générale de tous les médicaments cyto-toxiques. Ceux-ci libèrent de la sérotonine à partir du tractus digestif. Comme on l'a déjà vu, cette sérotonine induit des nausées et des vomissements par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> situés sur les terminaisons vagues et dans le "centre du

vomissement » (area postréma). Le chef de file de ces médicaments est l'ondansétron (Zophren\*). Ils sont d'une efficacité remarquable et ont modifié considérablement le confort des malades cancéreux traités médicalement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, de l'asthénie, des somnolences, des variations de pression artérielle. Il existe des formes orales et injectables de ce produit.

Le granisétron (Kytril\*) et le Tropicétron (Navoban\*) et le dolasétron (Anzemet\*) sont des médicaments analogues.

### c) Les antagonistes non spécifiques

Des substances qui certes antagonisent les récepteurs sérotonérgiques, en particulier les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, mais sont également anti-histaminiques voire sédatifs sont utilisés depuis des décennies dans le traitement de la migraine.

Les produits de ce type disponibles sont les suivants : le pizotifène (Sanmigram\*), la cyproheptadine (Périactine\*), l'oxétorone (Nocertone\*) et le méthysergide (Desernil\*). La cyproheptadine est par ailleurs orexigène et le méthysergide qui présente des effets indésirables sévères de type vasoconstrictions, fibroses rétropéritonéales, doit être réservé au traitement des migraines qui ne répondent pas aux autres médicaments disponibles. Hormis ces effets indésirables particuliers, on peut observer une somnolence et des états de fatigue, une prise de poids et des nausées, des vertiges et douleurs musculaires.