

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme d'Etudes Supérieures en
Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : Biochimie

Thème

**Les inhibiteurs de la recapture de la
sérotonine en psychopharmacologie**

Présenté par :

Ait ABDELMALEK Warda et HADIOUCHE Toukfa

Devant le Jury :

Président : M^r TACHERFIOUT M. (M.A.B)

Examineur : M^r BRIBI N. (M.A.A)

Promoteur : M^r BOUGUEZZA Y. (M.A.A)

Promotion 2011-2012

Introduction

Chapitre I

Généralités sur la sérotonine

Chapitre II

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Chapitre III

Rôle des ISRS en psychopharmacologie

Conclusion

Références bibliographiques



REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir accordé santé et volonté pour accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier infiniment notre promoteur M^r BOUGUEZZA.Y pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et ses orientations.

Nous adressons également nos remerciements aux membres de jury M^r TACHREFIOU.T.M et M^r BRIBI.N d'avoir accepté de présider et d'examiner ce modeste travail.

Nous tenons à remercier tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce modeste travail.





Dédicaces
Je dédie ce travail à :

*A mon cher père, qui m'a encouragé toujours d'aller loin et d'avancer
qui m'a aidé par tous les moyens, ce qui m'a permis d'avoir confiance en soi.*

*A ma très chère mère, qui m'a offert tous l'amour dont j'avais besoin,
qui m'a toujours souhaité que du bien et de bonheur.*

A ma seule et chère sœur Yasmina

*A mes deux très chers frères : Yacine, Lyes et sa femme Djouhra,
et notre ange Wassim.*

*A mon cher fiancé Farid qui m'a soutenue, encouragé et surtout qui m'a
donné toute la confiance*

*A mes beaux parents, ma belle sœur; mes beaux frères ainsi Kahina et
Louiza*

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines

A toute mes copines : Naima, Hadjila, Sofiana, Wiza, Linda, Sabrina,

Yamina ainsi toute mes copines de chambre : Wiza, Razika, Marina,

Thiziri et Macissilia



*AIT ABDELMALEK
WARDA*



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A mes précieux parents qui ont éclairé mon chemin, qui m'ont
soutenu et encouragé tout au long de mes études.*

*Je souhaite qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance
et mon amour pour eux,*

Je tiens à faire part de mes remerciements à ma grande mère.

A mes très chers frères et sœur : Md Saïd, Mehdi, et Yasmina.

*A mon mari qui a toujours été là pour moi pour son aide exemplaire
et sa compréhension.*

A mes chers beaux parents.

A mes oncles, mon adorable tante, cousins et cousines.

*C'est bel et bien grâce à mes très chères copines : Sabrina, Kamélia,
Nabila, Saby, Sonia, Halima, Souad, Syla, Sofiana.*



Hadiouche Toukfa

Liste des abréviations

CYP : Cytochrome P.

DCI : Dénomination commune internationale.

5-HT : 5-Hydroxytryptamine.

5-HIAA : 5-hydroxyindolacétique.

5-HTOL : 5-hydroxytryptophol.

5-HTP: 5-hydroxytryptophane.

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

SERT : Transporteur de la recapture de la sérotonine.

SLC6 : Porteur de corps dissous 6.

SPT : Stress post traumatique.

TCA: Antidépresseurs tricycliques.

TOC : Trouble obsessionnel compulsif.

VMAT-2 : Transporteur vésiculaire monoamine 2.

Liste des figures et de tableaux

Figure 1 : Structure chimique de la sérotonine.....	02
Figure 02: Représentation schématique des voies de sérotonine dans le système nerveux central.....	03
Figure 03: Métabolisme de la sérotonine	04
Figure 04: Rôle des divers récepteurs de la sérotonine	06
Figure 05: Topologie du transporteur de la sérotonine -SERT-.....	07
Figure 06: Mécanisme actuel du transport de la sérotonine par SERT.....	08
Figure 07 : Modulation allostérique négative des ISRS au niveau du SERT	09
Figure 08: Structure chimique de fluoxétine	11
Figure 09: Structure chimique de la fluvoxamine.....	12
Figure 10: Structure chimique de paroxétine.....	13
Figure 11: Structure chimique de la sertraline.....	13
Figure 12: Structure chimique de citalopram.....	14
Figure 13: Les rapports de sélectivité des ISRS.....	14
Tableau I: Caractéristiques pharmacologiques des ISRS disponibles	11

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures et tableaux

Glossaire

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur la sérotonine

I.1. Généralités	02
I.2. Métabolisme de la sérotonine	03
I.3. Rôles de la sérotonine	05
I.3.1. Rôles centraux.....	05
I.3.2. Rôles périphériques.....	05
I.4. Récepteurs de la sérotonine	06

Chapitre II : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

II.1. Généralités sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT)	07
II.2. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	08
II.2.1. Mode d'action.....	08
II.2.2. Efficacité.....	09
II.2.3. Effets secondaires.....	10
II.2.4. Pharmacocinétique des ISRS	10
II.2.4.1. Fluoxétine.....	11
II.2.4.2. Fluvoxamine.....	12
II.2.4.3. Paroxétine.....	12
II.2.4.4. Sertaline.....	13
II.2.4.5. Citalopram.....	14

Chapitre III : Rôles des ISRS en psychopharmacologie

III.1. Généralités.....	16
III.1.1. Dépression.....	16
III.1.2. Anxiété généralisée.....	17
III.1.3. Trouble obsessionnel compulsif (TOC).....	17
III.1.4. Phobie sociale.....	18
III.1.5. Attaque de panique.....	18
III.1.6. Troubles alimentaires.....	19
III.1.7. Stress post traumatique (SPT).....	19
Conclusion.....	21

Références bibliographiques

Résumé

Introduction :

Les maladies psychiatriques tendent à augmenter de plus en plus au niveau mondial. A titre d'exemple un quart des médicaments utilisés aux USA sont des anxiolytiques !!. Un certain nombre de drogues sont utilisées pour contrôler ces maladies. La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur qui intervient dans nombreux processus, tels que l'humeur, le sommeil, la thermorégulation, le comportement alimentaire, le comportement sexuel, la motricité, la motilité gastro-intestinale, le processus inflammatoire (**Stahl, 1998**); et neuropathologiques tels que les différents désordres psychiatriques, l'agressivité, ainsi que les maladies d'Alzheimer et Parkinson. Un dérèglement qui touche le taux de la 5-HT au niveau d'une région spécifique du cerveau explique l'un ou l'autre de ces affections psychiatriques. (**Verge et Calas, 2000**).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent la première classe des drogues thérapeutiques rationnellement conçues en psychiatrie. Leurs actions thérapeutiques sont diverses s'étendant pour plusieurs désordres psychiatriques tels que la dépression, l'anxiété généralisée, le trouble obsessionnel compulsif...etc. Il existe actuellement cinq familles d'ISRS qui sont : la fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram et paroxétine qui ont un profil de sureté très favorable avec moins d'effets secondaires. (**Hiemke et Harter, 2000**).

Les ISRS agissent spécifiquement sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT) empêchant la recapture de cette dernière au niveau synaptique et de ce fait s'échappe du catabolisme. Cette dernière augmente au niveau synaptique et compense le manque causé par la diminution de ce neurotransmetteur au niveau synaptique lors d'une affection psychiatrique. (**Stahl, 2010**).

Bien que le mécanisme de l'attachement de ces ISRS sur le SERT ne sont pas encore élucidé, notre travail vise à élucider l'ensemble des drogues ISRS ainsi que leur importance en psychopharmacologie. Notre premier chapitre donne brièvement un aperçu général sur le système sérotoninergique, ensuite nous passeront dans le deuxième chapitre à décrire plusieurs aspects concernant les ISRS et nous terminant par exposer le rôle de ces ISRS en psychopharmacologie.

I.1. Généralités

Depuis sa découverte il y a plus de 60 ans, la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) s'est avérée être l'un des neuromédiateurs centraux les plus universels (**Verge et Calas, 2000**). C'est un neurotransmetteur monoamine qui se trouve aussi bien au niveau central qu'au niveau périphérique (**Patricia, 2001**). On la trouve au niveau des cellules sérotoninergiques du cerveau, dans les cellules entérochromaffines et au niveau des plaquettes sanguines (**Charles, 2010**). Environ 95% de la sérotonine du corps se trouve dans la région gastro-intestinale; dont 90% se situe au niveau des cellules entérochromaffines et 5% dans des neurones sérotoninergiques du plexus mésentérique. Le reste de la sérotonine de 5% se trouve au niveau du cerveau (**Arbab et al, 2009**).

La sérotonine intervient dans nombreux processus aussi bien normaux, tels que l'humeur, le sommeil, la thermorégulation, le comportement alimentaire, le comportement sexuel, la motricité, la motilité gastro-intestinale (**Stahl, 1998**), le processus inflammatoire (**Paul et al., 2010**) que neuropathologiques tels que les troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, comportement alimentaire, aussi bien que des affections neurodégénératives comprenant les maladies d'Alzheimer et Parkinson (**Verge et Calas, 2000**).

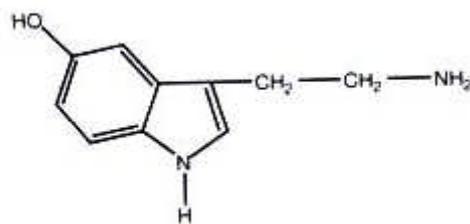


Figure 01 : Structure chimique de la sérotonine (**Moulin et Coquerel, 2002**).

Les neurones sérotoninergiques sont situés au niveau des noyaux du raphé dans le tronc cérébral; puis des projections se font dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière, voir la :(**Fig.02**). (**Vaubourdolle, 2009**).

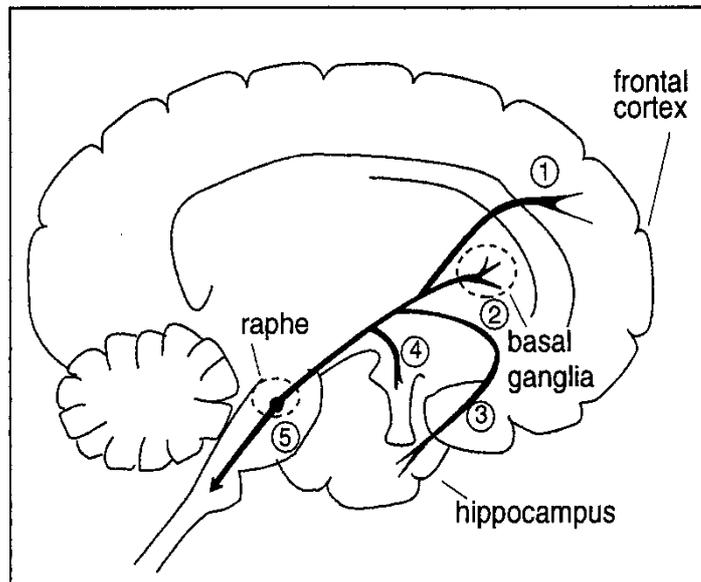


Figure 02 : Représentation schématique des voies de sérotonine dans le système nerveux central. Cinq voies sont indiquées, y compris des projections de raphés vers : le cortex préfrontal (1) ; ganglions basiques (2) ; hippocampe (3), hypothalamus (4), et moelle épinière(5) (Stahl, 1998).

I.2. Métabolisme de la sérotonine

La synthèse de la sérotonine s'effectue à partir du tryptophane, transporté par le plasma vers le cerveau où il est transformé en précurseur 5-HT, deux enzymes de synthèse transforment ensuite le tryptophane en sérotonine (Stahl, 2002). Le tryptophane est un acide aminé exogène, fournie par l'alimentation. Le L-tryptophane est hydroxylé en position 5 par la 5-tryptophane hydroxylase pour donner le 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Ce dernier est ensuite dicarboxylé en sérotonine grâce à la 5-HTP décarboxylase en présence de vitamine B6 (Jacquot, 1989). Après sa synthèse, la 5-HT est stockée dans des vésicules synaptiques via un transporteur vésiculaire des monoamines, le VMAT-2 (Vesicular Monoamin Transporter 2) jusqu'à son utilisation durant la neurotransmission (Stahl, 2010).

La sérotonine neuronale ou plasmatique (périphérique), est recaptée par les neurones, ou les plaquettes par un transporteur membranaire sélectif SERT pour terminer son effet et la dégrader. Les plaquettes sanguines ne synthétisent pas la sérotonine mais la stockent

Chapitre I : Généralités sur la sérotonine

seulement à partir du plasma sanguin, par contre, les cellules entérochromaffines synthétisent et stockent 90% de la sérotonine du tractus gastro-intestinal (Landry et Gies, 2011). La dégradation de la sérotonine se fait ensuite par une monoamine oxydase de type A puis par une aldéhyde déshydrogénase, ce qui conduit à la formation d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA). Secondairement une réductase conduit à la formation de 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) (Fig.3) (Webster, 2001 ; Bohlen and Dermietzel, 2006).

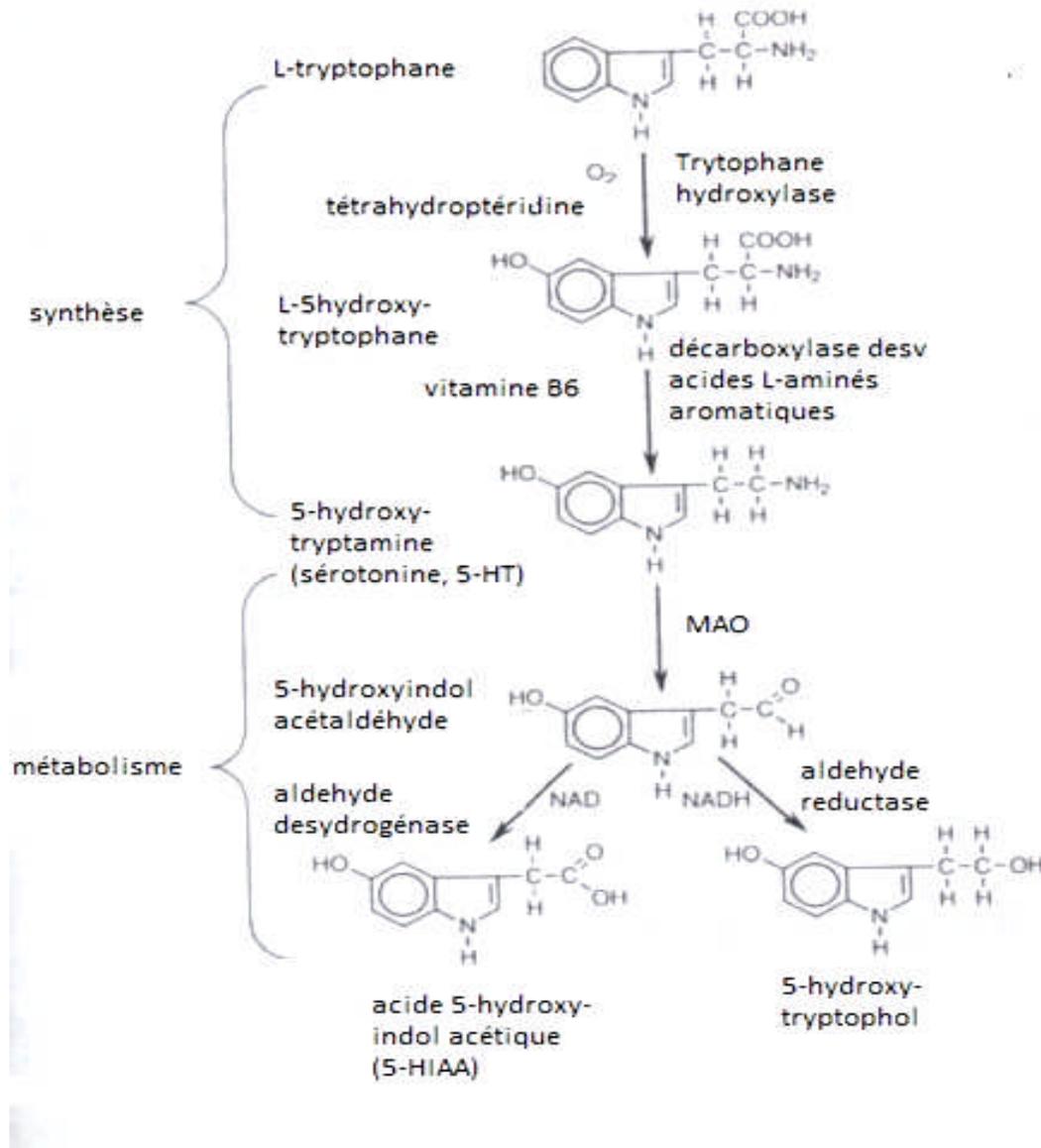


Figure 03 : Métabolisme de la sérotonine (Moulin et Coquerel, 2002).

Une autre voie de dégradation mineure mène à la N-acétyl sérotonine par une N-acétyltransférase puis à la mélatonine par une hydroxyindol-O-méthyl transférase. Les différentes étapes sont illustrées sur la figure(03). (**Jacquot, 1989**).

I.3. Rôles de la sérotonine

La 5-HT est un neurotransmetteur qui intervient dans une variété de fonctions aussi bien au niveau du système nerveux central, qu'au niveau périphérique :

I.3.1. Rôles centraux

- La sérotonine est impliquée dans le mécanisme du sommeil, elle déclenche l'endormissement en agissant sur le centre anti-éveil de l'hypothalamus antérieur (**Cohen et Jacquot, 2008**).
- Elle joue un rôle dans le développement du cerveau, tel que les dendrites y compris sa longueur et la formation d'épines, ainsi la 5HT règle la maturation des zones cibles (**Patricia, 2001**).
- La 5HT contrôle la sensibilité douloureuse, elle intervient aussi dans le contrôle de la sensation de faim (**Bourin et al, 1993**).
- Elle stimule les récepteurs 5HT₄ au niveau du cerveau jouant un rôle dans la mémorisation (**Jacquot, 2008**). Son augmentation diminue l'agression et augmente les comportements affiliatifs. (**Kent et al, 2002**).

I.3.2. Rôles périphériques

- La sérotonine n'est pas limitée au SNC, elle joue un rôle important dans l'innervation entérique (**Verge, 1999; Calas, 2000**).
- L'activation de récepteurs de 5-HT₂ de la périphérie par la sérotonine provoque la contraction des fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'intestin et de l'utérus, et l'agrégation plaquettaire : l'excès de sérotonine dans le plasma peut augmenter l'agrégation des plaquettes provoquant ainsi l'hypertension artérielle (**Charles et al, 2010**).
- Comme elle joue un rôle dans la thermorégulation et un rôle dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique sur les vaisseaux et le cœur (**Bourin et Jolliet, 1999**).

- La sérotonine induit la sécrétion intestinale, elle participe également à une voie vagale menant à la relaxation de l'estomac, selon les conditions, la 5-HT peut agir sur la contraction ou la détente, cela se fait par l'activation de 5-HT des neurones moteurs entériques excitatrices (Arbab *et al*, 2009).
- Elle est également impliquée dans la libération de certaines hormones digestives de nature polypeptidiques (Bourin *et al*, 1993).

I.4. Récepteurs de la sérotonine

La sérotonine est le médiateur dont les récepteurs distincts sont les plus nombreux. Au moins 14 gènes codent ces récepteurs 5-HT qui sont répartis en 7 familles en fonction des analogies structurales de leurs gènes (Yves et Jean- pierre, 2011). Multiples sous-types de récepteurs sérotoninergiques ont été récemment identifiés, ces récepteurs sont: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 et 5-HT7 (Arbab, 2009). Tous les récepteurs sont couplés à une protéine G à l'exception de 5-HT3 qui est couplé à un canal calcique (Hoffman, 1999). La sérotonine agit sur une gamme de récepteurs répandus dans tout le cerveau et en périphérie dont certains fonctionnent dans des rôles duels, centraux et périphériques (Gordon et Hen, 2004) et dont la figue 03 résume les différentes fonctions d'une telle variété de récepteurs.

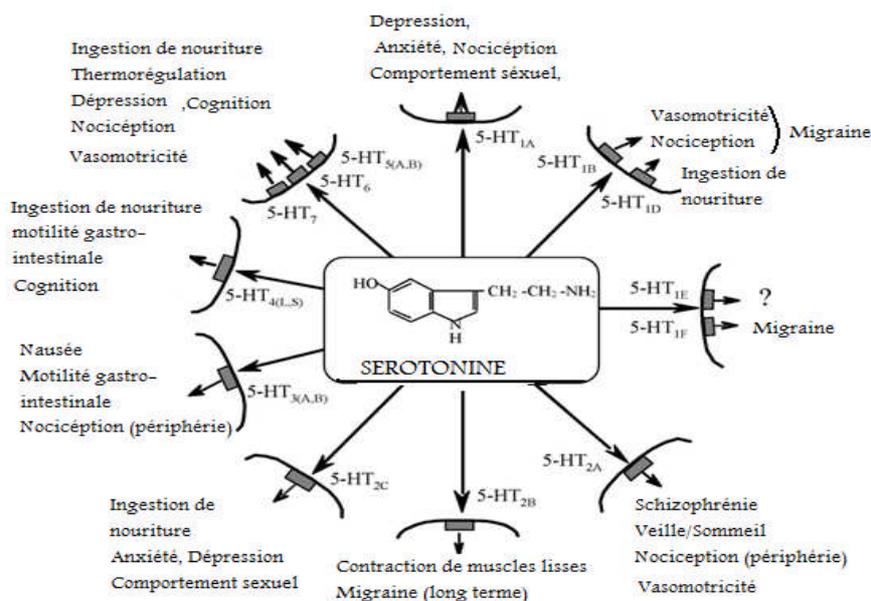


Figure 04: Rôle des divers récepteurs de la sérotonine (Lanfumeu *et al*, 2008).

II.1. Généralités sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT)

Le transporteur de la sérotonine SERT est un transporteur qui appartient à une super famille de protéines à douze segments transmembranaires cela signifie qu'il serpente 12 fois dans la membrane (**Fig.7**) (**Sthal, 2010**). Il est codé par un gène sur le chromosome 17 (17q11) qui se compose de 14 exons et qui codent 630 acides aminés (**Sikander et al., 2009**).

Le transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT) est un membre de la famille SLC6 (Solute Carrier 6 ou porteur de corps dissous 6) (**Rudnick, 2006 ; Mercado et Kilic, 2010**), il transporte sélectivement la 5-HT ainsi que Na^+ et Cl^- et, dans la même réaction, transporte un ion de K^+ hors de la cellule (système symport-antiport) (**Rudnick, 2006**).

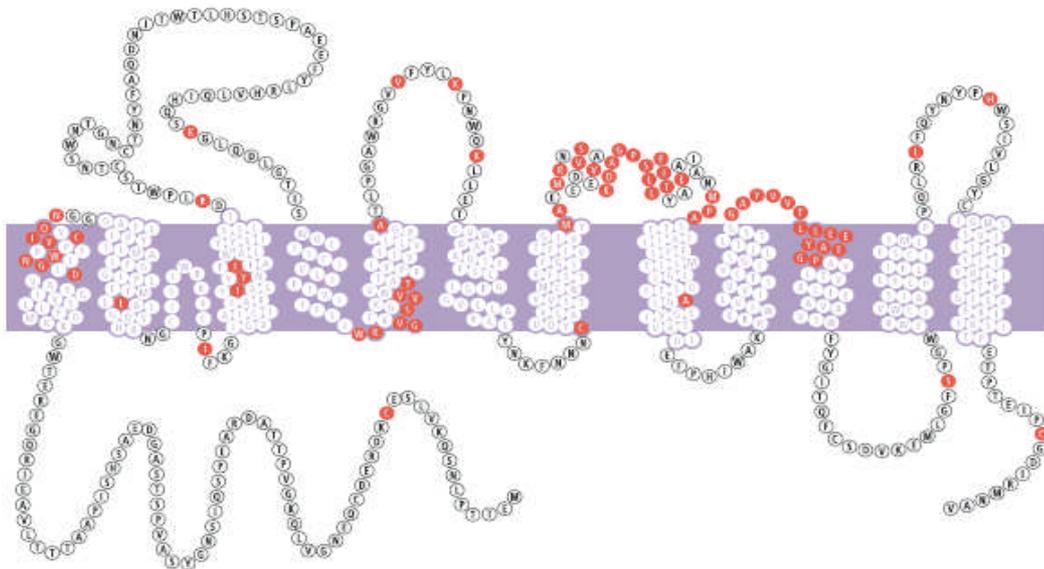


Figure 05 : Topologie du transporteur de la sérotonine -SERT- (**Rudnick, 2006**).

Ce transport est caractérisé par une stœchiométrie de 1:1:1 ; une première étape se produit lorsque Na^+ se lie à la protéine porteuse de la sérotonine dans sa forme protonée (5HT^+), suivie par Cl^- . Le complexe de départ sérotonine- Na^+ - Cl^- crée un changement conformationnel de la protéine transporteuse qui se déplace vers une conformation où le neurotransmetteur et des ions sont libérés dans le cytoplasme du neurone. Cette conformation permet au K^+ intracellulaire de se lier alors au SERT pour promouvoir la réorientation de la protéine porteuse pour un autre cycle de transport. Le K^+ sera libéré hors de la cellule et le site de liaison non occupé de l'ensemble sérotonine- Na^+ - Cl^- devient à nouveau exposé à

l'extérieur de la cellule. SERT catalyse un symport d'ion potassium et un antiport de réaction complexe. La dissociation du K^+ permet au transporteur de retourner à sa conformation originale, les étapes se montrent sur la (Fig.06). (Rudnick, 2006 ; Mercado et Kilic, 2010 ; Sthal, 2010).

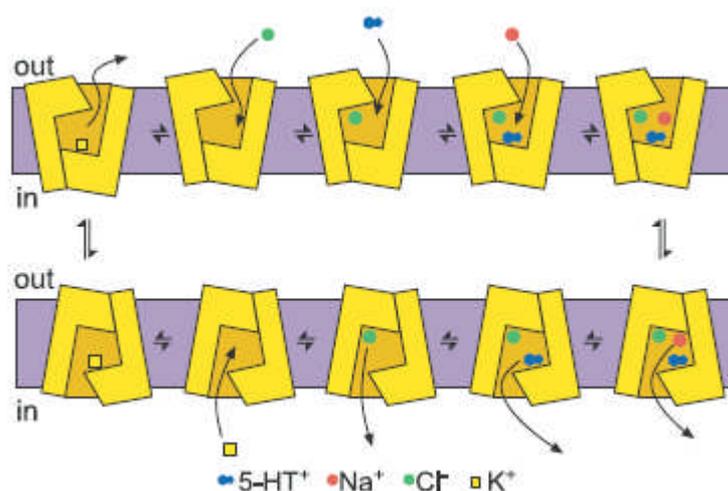


Figure 06 : Mécanisme actuel du transport de la sérotonine par SERT (Rudnick, 2006)

II.2. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS agissent sur un ensemble de désordres psychiatriques et ils sont plus efficaces que les anciennes générations de psychotropes, tel que les tricycliques, qui présentent une faible sélectivité avec beaucoup d'effets secondaires malgré leur efficacité comparable aux ISRS. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constituent la première classe des drogues thérapeutiques rationnellement conçues en psychiatrie (Hiemke et Härter, 2000). Leurs actions thérapeutiques sont diverses s'étendant pour plusieurs désordres psychiatriques. Il existe cinq actuellement familles d'ISRS qui sont : la fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram et paroxétine (Nutt *et al.*, 1999 ; Vaswani *et al.*, 2003) qui ont un profil de sureté très favorable avec moins d'effets secondaires. (Richard, 1998).

II.2.1. Mode d'action

Les détails biochimiques de l'action des ISRS sur le SERT ne sont pas encore élucidés jusqu'à le moment, c'est pour cette raison qu'on ne donne ici que le mode d'action probable décrit par les scientifiques.

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

L'emplacement des ISRS sert à diminuer l'attachement de la sérotonine c'est à dire l'ISRS liant a son emplacement sur la molécule diminue l'affinité de transporteur pour la sérotonine. Ce phénomène est qualifié par modulation allostérique négative, empêchant ainsi la sérotonine à se lier à son transporteur. La figure suivante montre les sites de fixation de Na⁺, de l'ISRS et de 5HT. La fluoxétine se fixe sur le site de la 5HT en empêchant sa fixation sur son site actif. (Stahl, 2010).

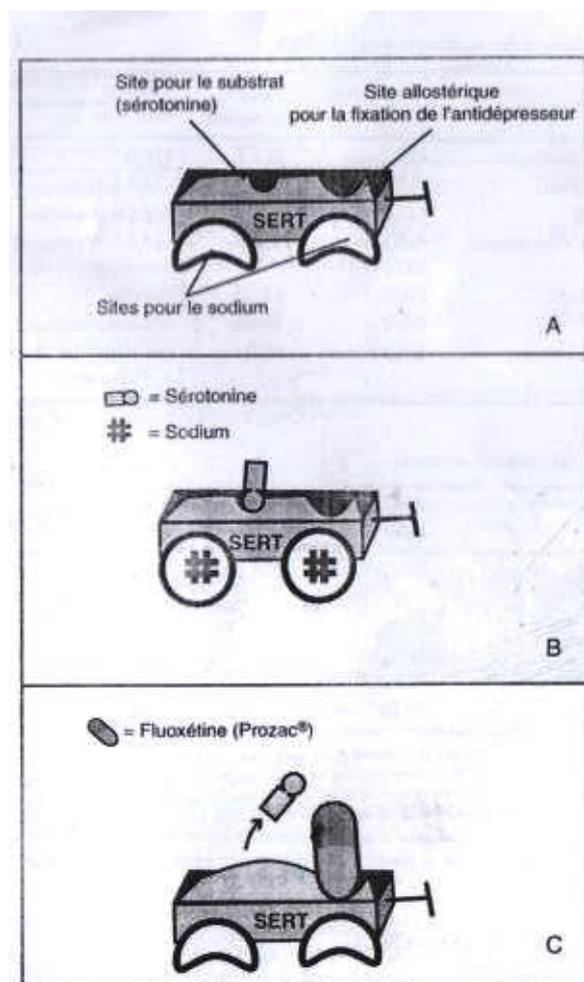


Figure 07: Modulation allostérique négative des ISRS au niveau du SERT (exemple représentatif –la fluoxétine-) (Stahl, 2010)

Le transporteur de sérotonine est organisé comme composant d'un complexe moléculaire qui inclut plusieurs accepteurs. Les accepteurs sont pour la sérotonine elle-même, pour l'ion de sodium et chlore et pour les ISRS (Figure A). Ces accepteurs servent à augmenter l'attachement de

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

sérotonine (l'emplacement de sodium et chlore) ou à diminuer l'attache de sérotonine (l'emplacement des ISRS). Le transporteur de sérotonine dans fig. 6 montre les accepteurs pour la sérotonine, l'ISRS, le Sodium et le chlore.

Sur la molécule SERT l'augmentation de l'affinité de transporteur pour la sérotonine (modulation allostérique positive), permettant à la sérotonine de lier au transporteur suivie de la fixation de Na et Cl (Figure B). Cependant, ISRS liant à son emplacement sur la molécule diminue l'affinité de transporteur pour la sérotonine (appelée la modulation allostérique négative) (Figure C), empêchant la fixation de la sérotonine sur le transporteur SERT. (Stahl, 1998).

II.2.2. Efficacité

Les ISRS sont la première classe de drogues thérapeutiques rationnellement conçues en psychiatrie. Ils sont considérés moins complexe par rapport aux tricycliques (TCA) qui représentent les anciens ISRS non spécifiques, car le métabolisme de ces derniers mène aux métabolites multiples avec des propriétés pharmacologiques différentes de celle de la drogue mère (Hiemke et Harter, 2000). L'évaluation des ISRS pendant quatre semaines montre une régression des symptômes dans 70% des cas (Somogyi et Brosse, 2008).

Les ISRS agissent tous sur le système sérotoninergique et leur point commun est une meilleure tolérance (Gazengel, 2000). Cette tolérance est facilitée par l'absence d'activité anti cholinergique (Hoffman, 1999) ce qui fait que la prescription d'ISRS est favorisée en raison de la faible cardiotoxicité. En effet tous les ISRS sont efficaces contre la dépression ainsi le traitement avec ces derniers pourra être prolongée s'il est bien supporté (Calop *et al.*, 2008). L'ISRS le plus puissant est le citalopram suivi dans l'ordre par la paroxétine, fluoxétine, sertraline, et en dernier la fluoxamine (Hoffman, 1999).

II.2.3. Effets secondaires

Les effets secondaires apparaissent chez 5 à 30% des patients traités ; parmi lesquelles des effets digestifs comme des vomissements qui sont attribués à l'action sur les récepteurs 5-HT₃ (Moulin et Coquerel, 2002), des nausées, sont fréquent au début du traitement qui sont dues à la stimulation hypothalamique (centre de contrôle du vomissement, il en résulte des sensations de nausées) (Somogy et Brosse, 2008). Des migraines, probablement induites par l'action sur le récepteur 5-HT₂ central, mais les effets indésirables les plus fréquents sont les syndromes sérotoninergiques (Vaubourdolle, 2007).

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

D'autres effets tels que l'asthénie ou la fatigue intense, l'anxiété, la perte de poids, une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, une somnolence, une hypertension artérielle ont été observés mais ces symptômes disparaissent en principe en quelques jours (**Mégarbane et Delahaye, 2003**). Des hémorragies digestives et cérébrales sont observées dans de rares cas chez certains patients (**Calop et al., 2008**). La fluoxétine déclenche des idées suicidaires chez les personnes de jeune âge (**Bonnet, 1997**). Les Céphalées ou les maux de tête peuvent être provoqué et empêché par les ISRS, vraisemblablement dus à des interactions avec des récepteurs de la sérotonine sur la vascularisation cérébrale, particulièrement les sous types des récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT₂ (**Stahl, 1998**). Le surdosage des ISRS peut causer des effets toxiques (**Nash et Nutt, 2007**).

II.2.4. Pharmacocinétique des ISRS

Les cinq ISRS : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, et citalopram, diffèrent dans leurs propriétés pharmacocinétiques. Sous des concentrations équilibrées, leurs demi-vies diffèrent (**Hiemke et Härtter, 2000**). Ils sont actuellement parmi les agents thérapeutiques les plus souvent prescrits en médecine (**Vaswani et al., 2003**). Ce sont des inhibiteurs sélectifs présynaptiques, sans effet sur la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (**Mégarbane et Delahaye, 2003**).

Tableau I: Caractéristiques pharmacologiques des ISRS disponibles (**Mégarbane et Delahaye,2003**).

Nom Commercial	Dénomination commune internationale (DCI)	Formes galéniques	Dosages (mg)
Déroxat ®	Paroxétine	Cp; buv	20; 300
Floxyfral®	Fluvoxamine	Cp	50; 100
Prozac®	Fluoxétine	Cp (Lp); gél; buv	20; 20; 280
Séropram®	Citalopram	Cp; buv ; IV	20; 600
Zoloft®	Sertraline	gél	50

Cp: comprimés; gél: gélules; buv: solution buvable; IV: intraveineux; LP: libération prolongée.

II.2.4.1. Fluoxétine

Le fluoxétine était parmi les premier ISRS qui sont devenu disponible pour l'usage clinique. La figure08 représente sa structure chimique. Après administration par voie orale, il est presque totalement absorbé. En raison du métabolisme du premier passage hépatique, son excrétion se fait par les reins et son accumulation est plus haute au niveau des poumons et inférieur au niveau du cerveau (**Hiemke et Härtter, 2000 ; Vaswani *et al.*, 2003**).

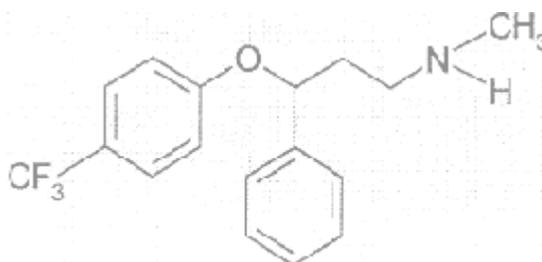


Figure 08: Structure chimique de fluoxétine (**Hiemke et Härtter, 2000**)

La Fluoxétine a la plus longue demi-vie des ISRS, grâce à la longue demi-vie de son métabolite actif (7-15 jours) (**Nutt *et al.*, 1999**) ; il subit une conversion métabolique étendue menant au norfluoxétine qui représente le métabolite actif (**Vaswani *et al.*, 2003**). L'élimination quasi totale de la fluoxétine et de son métabolite actif, peut atteindre sept semaines, ce qui explique un délai de guérison parfois long (deux mois) (**Nelva *et al.*, 2000**).

II.2.4.2. Fluvoxamine

La fluvoxamine est un ISRS efficace qui a peu ou pas d'effet sur d'autres mécanismes de recapture de monoamine sa structure chimique est représentée dans la figure 09. (**Vaswani *et al.*, 2003**); il facilite la transmission sérotoninergique par inhibition efficace et sélective de recapture de sérotonine dans les neurones présynaptiques (**Hiemke et Härtter, 2000**). La durée de vie de la molécule mère est de 9 à 28 heures (**Stahl, 2007**). Après prise orale de fluvoxamine, plus de 90% de la drogue est absorbé, et en raison de la métabolisation lors d'un premier passage hépatique rapide et étendue; l'accumulation au niveau du cerveau est plus importante que pour le fluoxétine. Par conséquent, des conditions parfois équilibrées ne peuvent être atteintes avant 10 jours de traitement continu avec le fluvoxamine (**Hiemke et**

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Härtter, 2000). Le fluvoxamine s'est avéré également être un inhibiteur de CYP450 3A4, CYP450 1A2, CYP450 2C9 et 2C19 (Stahl, 2007).

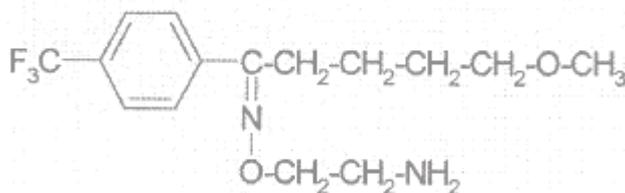


Figure 09: Structure chimique de la fluvoxamine (Hiemke et Härtter, 2000).

II.2.4.3. Paroxétine

Autorisé pour le traitement des désordres de l'anxiété et comme antidépresseur (Nash et Nutt, 2007), la paroxétine est administré oralement et sa dose efficace habituelle est de 20 mg/jour. Elle est efficacement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (mais aisément métabolisée pendant son premier passage. Son excrétion urinaire est très rapide et un dysfonctionnement hépatique peut réduire son dégagement (Hiemke et Härtter, 2000; Vaswani *et al.*, 2003). La paroxétine possède une demi-vie d'environ 1 jour (Nutt *et al.*, 1999). La paroxétine est un substrat de cytochrome CYP 2D6 (Hiemke et Härtter, 2000). Sa structure chimique est représentée dans la figure 10.

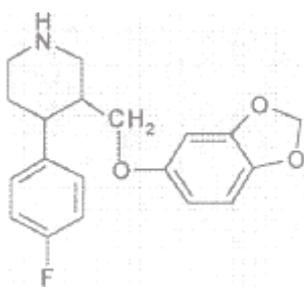


Figure 10: Structure chimique de paroxétine (Hiemke et Härtter, 2000).

II.2.4.4. Sertraline

Sertraline, un dérivé de naphthylamine, c'est un ISRS employé couramment qui a montré une efficacité comme antidépresseur et comme anxiolytique (Vaswani *et al.*, 2003). C'est le seul ISRS qui lie au transporteur de la dopamine. Bien que le métabolisme hépatique soit la voie d'élimination la plus importante, 0.2% d'une dose orale étant excrétée sans changement dans

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

l'urine. Chez des patients présentant la cirrhose du foie, le dégagement du sertraline est nettement réduit. La demi-vie de la molécule mère est de 22-36 heures alors que la demi-vie du métabolite est de 62-104 heures. Sertraline est un substrat de cytochrome CYP450 3A4 (Hiemke et Härtter, 2000). La structure chimique de sertraline est représentée dans la figure 11.

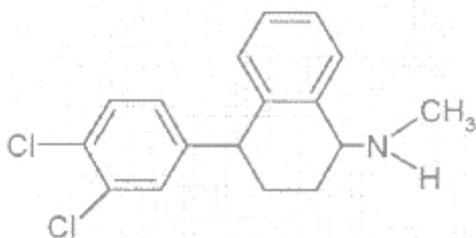


Figure 11: Structure chimique de la sertraline (Hiemke et Härtter, 2000).

II.2.4.5. Citalopram

C'est le seul ISRS pris par injection intraveineuse (Vaswani *et al.*, 2003). Le délai d'action du citalopram est en moyenne de 3 à 7 jours (Beis, 1998). La demi-vie de la molécule mère est de 23 à 45 heures; c'est un inhibiteur faible de l'enzyme CYP450 2D6 (Stahl, 2007). Le métabolite principal du citalopram, mesurable dans le plasma, est le N-desmethylocitalopram. la deméthylation du N-desmethylocitalopram est principalement catalysé par CYP450 2D6 l'absorption du citalopram au niveau du tractus gastro-intestinal est presque complète (Hiemke et Härtter, 2000 ; Vaswani *et al.*, 2003). La structure chimique de citalopram est représentée dans la figure 12.

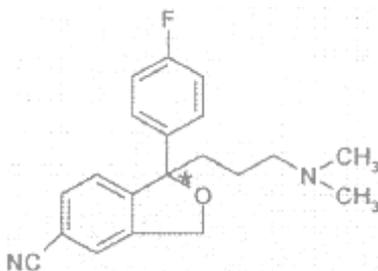


Figure 12: Structure chimique de citalopram (Hiemke et Härtter, 2000).

Chapitre II : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La figure montre l'ordre de sélectivité pour la famille ISRS pour la sérotonine ainsi que les drogues possédant une sélectivité des transporteurs noradrénergique.

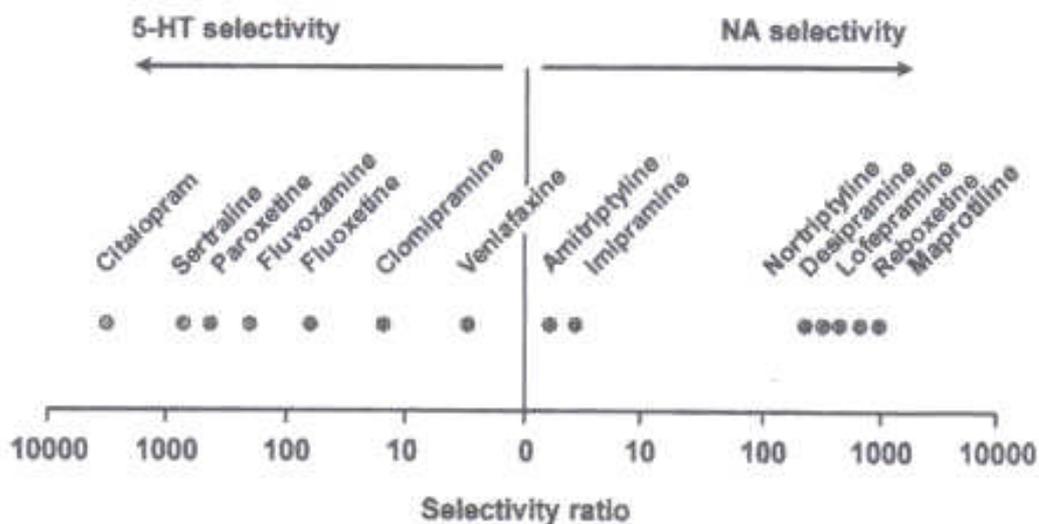


Figure 13: Les rapports de sélectivité des ISRS (Nutt, 1999).

Il y a des différences entre les ISRS en termes de sélectivité, l'attache de récepteur, et la pharmacocinétique qui peut être d'importance dans le traitement dépressif et d'autres désordres psychiatriques.

Tandis que leur action pharmacologique principale est l'inhibition de la recapture de la sérotonine, les différents ISRS ont une affinité variable pour des emplacements de recapture de la sérotonine. La figure 5 montre des rapports de sélectivité pour la prise de sérotonine et de noradrénaline par les ISRS et d'autres antidépresseurs. Le Citalopram, sertraline et paroxetine sont les plus sélectifs des ISRS pour la prise de sérotonine. Le Fluoxetine est le moins sélectifs, et cette drogue a des métabolites qui ont une faible affinité pour l'emplacement de prise de noradrénaline. (Nutt, 1999).

III.1. Généralités

L'utilisation des ISRS se prolonge de la dépression à d'autres désordres psychiatriques qui sont également suggérés pour être associés à un état dysfonctionnel du système sérotoninergique, ceci les troubles l'anxiété tel que le trouble obsessionnel compulsif (**Hiemke et Harter, 2000**) ; phobie sociale, attaque de panique, et le stress post traumatique . La réponse au traitement avec des ISRS est plus rapide avec la dépression et plus lent avec le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (jusqu'à 12 semaines), comme il existe des différences à propos des doses exigées pour une réponse thérapeutique, la dépression et la phobie sociale répondent aux doses semblables que le désordre de panique et le TOC qui exige des doses plus élevées (**Nutt et al., 1999**).

III.1.1. Dépression

Elle se définit comme une maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. Les idées de suicide sont plus au moins présente dans tous les états dépressifs. 30 à 35% des suicidés sont des déprimés. Ce qui concerne les ISRS, il a été montré avec la fluoxétine que ces traitements entraîne une perte de poids très importante chez les personnes âgées, toutes fois les ISRS sont efficaces dans les dépressions, de plus la fluoxétine déclenche les idées suicidaires chez les personnes de jeune âge (**Bonnet, 1997**). Dans cette pathologie, les ISRS ont des effets sur le cortex préfrontal (**Stahl, 1998**).

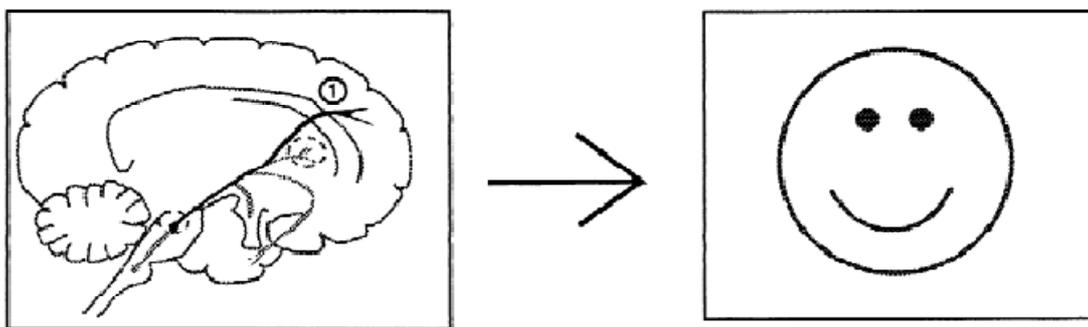


Figure 14: Les projections du noyau du raphé vers le cortex préfrontal sont supposés responsables de l'activité antidépressive par les ISRS (**Stahl, 1998**).

III.1.2. Anxiété généralisée

L'anxiété est une sensation de tension intérieure de danger, elle concerne le futur, le sujet à peur de l'arrivée d'un événement négatif. L'anxiété devient pathologique lorsqu'elle perturbe la vie du sujet d'une manière non négligeable. Ses symptômes sont : la crainte, l'angoisse, les tremblements, sueur et gorge serrée (**Palazzolo, 2007**). Les ISRS amplifient les niveaux de sérotonine diminuant ainsi l'anxiété (**Gerdon et Hen, 2004**). L'effet de la paroxétine agit principalement sur des symptômes psychiques de l'anxiété. Dans cette pathologie, les ISRS ont des effets sur ganglions basiques (**Stahl, 1998**).

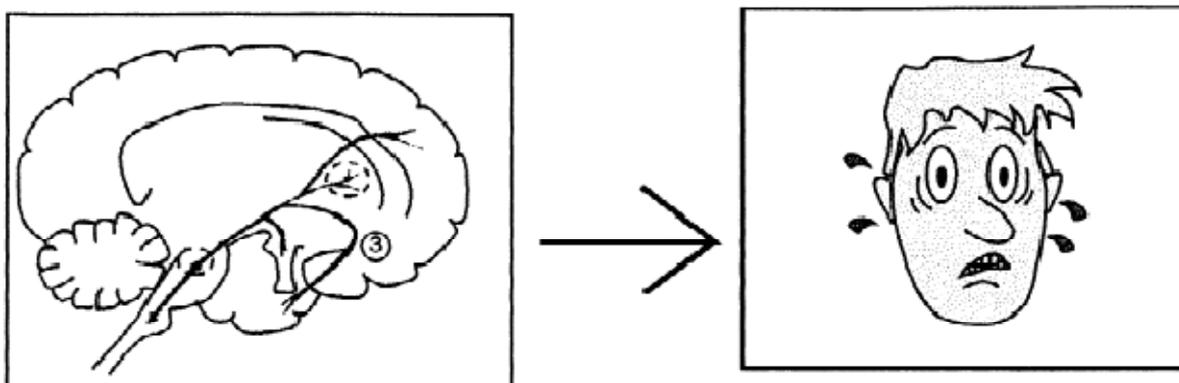


Figure 15: Les projections du Raphé vers les ganglions basaux sont supposés responsables de l'activité anti-anxiété par les ISRS (**Stahl, 1998**).

III.1.3. Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est un état psychiatrique caractérisé par des pensées affligées récurrentes et des rituels réitérés (contraintes). Les affaiblissements dans l'exécution neuropsychologique ne sont pas répandus mais peuvent être vus principalement dans des fonctions exécutives choisies telles que des capacités inhibitrices cognitives de flexibilité et de réponse (**Morein-Zamir et al., 2010**). Les ISRS sont efficaces pour le TOC, l'amélioration ne survenant qu'au bout de deux à trois mois, la sertraline bénéficie d'une indication durant 6 ans (**Vaubourdolle, 2007**).

Le fluoxétine est l'ISRS le plus efficace pour le traitement du TOC à une dose de 40 à 60 mg/jour, mais durant une période très longue (3ans), et le cilatopram de 40 à 60 mg/jour efficace dans 75% des sujets du TOC (**M.Vaswani 2007**). Dans cette pathologie, les ISRS ont des effets sur ganglions basiques (**Stahl, 1998**).

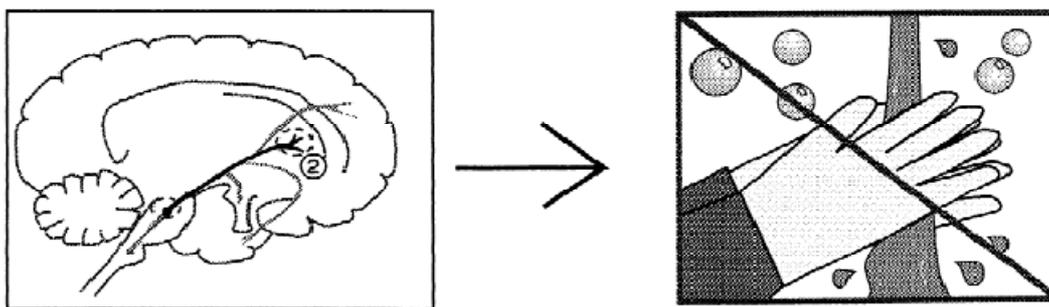


Figure 16: Les projections du Raphé vers les ganglions basaux sont supposés responsables de l'activité anti-TOC par les ISRS (Stahl, 1998).

III.1.4. Phobie sociale

La phobie sociale (également connue sous le nom de «l'anxiété sociale») est caractérisée par une crainte. Les patients peuvent également devenir socialement isolent, déprimés, et démoralisés, et certains peuvent se tourner vers l'alcool. Certain degré d'inquiétude dans des situations sociales ne sont ni atypique ni pathologique (Stein, 1998). La fluoxamine est la plus efficace, après la prise du traitement huit mois sont nécessaire pour l'amélioration clinique mais le traitement doit continuer au moins un an (Vaswani, 2007).

III.1.5. Attaque de panique

Le désordre de panique implique une crainte primordialement d'être en danger sans aucune raison. Les symptômes physiologiques tels que la douleur cardiaque, transpiration, tremblement, nausée, vertige et sentiments de l'irréel caractérise ce trouble (Keeley, 2009). L'hippocampe est une voie explorée par des actions thérapeutiques des ISRS. La fluvoxamine, paroxétine, citalopram, sertraline, et fluoxétine ont toutes une efficacité dans le traitement d'attaque de panique, mais le fluvoxamine est plus efficace. Généralement le citalopram et la paroxétine qui sont indiqués au traitement de ce trouble, sont prescrits sur une durée supérieure à six mois et peuvent être associés au début du traitement à un anxiolytique (Calop *et al.*, 2008). Les ISRS agissent dans ce cas sur l'hippocampe et au cortex limbique (Stahl, 1998).

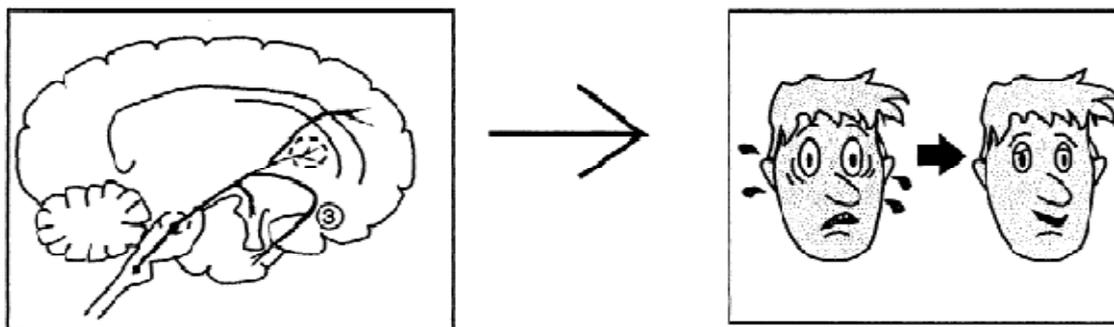


Figure 17: Les projections du Raphé vers l'hippocampe et le cortex limbique sont supposés responsables de l'activité anti-panique par les ISRS (Stahl, 1998).

III.1.6. Troubles alimentaires

L'anorexie et la boulimie sont des désordres caractérisés par un dérèglement du comportement alimentaire et de poids. Des concentrations élevées de l'acide 5-hydroxyindol (5-HIAA) un catabolite du 5-HT dans le liquide céphalorachidien suggère un changement d'activité de 5-HT dans la boulimie. L'activité élevée de 5-HT dans la boulimie, est compatible aux comportements trouvés après rétablissement de la boulimie (Vaswani, 2007). Les ISRS ont des effets sur l'hypothalamus (Stahl, 1998).

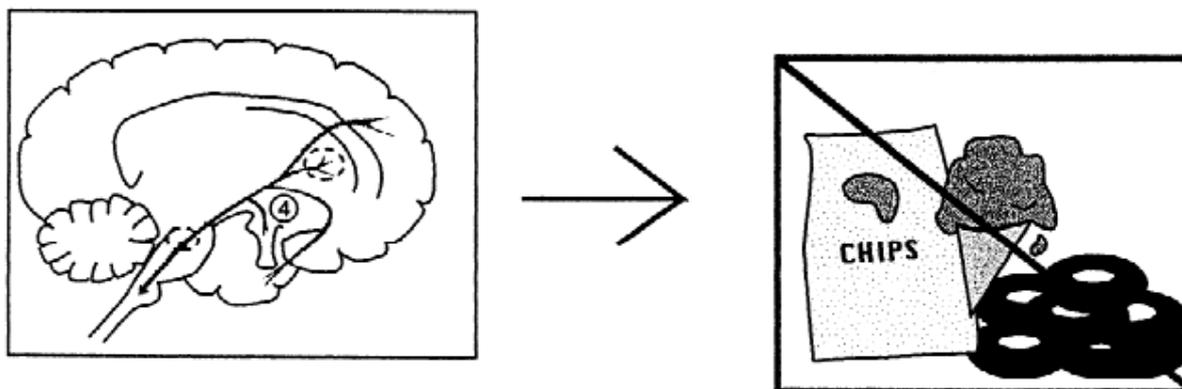


Figure 18: Les projections du Raphé vers l'hypothalamus sont supposés responsables de l'activité anti-boulimique par les ISRS (Stahl, 1998).

III.1.7. Stress post traumatique (SPT)

Est caractérisé par des symptômes récurrents d'inquiétude liés au traumatisme psychique passé. Les symptômes cognitifs, autonomes, et comportementaux de l'inquiétude sont en général impliqués. Les plaintes primaires des jeunes avec SPT en clinique peuvent impliquer

des symptômes physiologiques tels que la difficulté effrayante de dormir. Les parents des jeunes avec SPT peuvent rapporter une association temporelle entre un événement traumatique particulier et le début du comportement atypique tel que l'agression. Il est commun pour les jeunes avec SPT pour être peu disposé au sujet de discuter l'événement traumatique, et leurs descriptions de cet événement manquent souvent d'un examen de leur expérience émotionnelle associée (**Keeley, 2009**). La paroxétine avec une dose de 60mg /jour pendant 12 semaines était très efficace, la même dose pour le fluoxétine pendant 5 semaines (**Vaswani et al., 2003**).

Conclusion

La sérotonine est connue pour avoir des propriétés centrales (cerveau) et périphériques (corps). Cinq régions au niveau du cerveau avec sept familles de récepteurs sérotoninergiques sont impliquées pour une variété de comportements tant normaux que pathologiques. Les ISRS agissent sur un ensemble de désordres psychiatriques et ils sont plus efficaces que l'ancienne génération de psychotropes, tel que les tricycliques, qui présentent une faible sélectivité avec beaucoup d'effets secondaires malgré leur efficacité comparable aux ISRS.

Les cinq familles d'ISRS qui sont : la fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram et paroxétine ont un ordre différent de sélectivité, mais ils agissent de la même manière en bloquant la pompe de recapture de la sérotonine SERT d'une manière sélective sur un autre site par un mécanisme d'allostérie négative. La pharmacocinétique de ces substances a été étudiée intensément pour comprendre leur absorption, biotransformation et élimination afin de mieux prescrire une posologie efficace.

Les ISRS ont une efficacité sur une variété de troubles psychiatriques à savoir la dépression, l'anxiété généralisée, le trouble obsessionnel compulsif, la phobie sociale, l'attaque de panique, les troubles alimentaires ainsi que le stress post-traumatique. Les diverses projections du raphé, lieu de synthèse de la sérotonine vers les différentes régions du cerveau expliquent les effets différents des ISRS sur les différents troubles psychiatriques.

Références bibliographiques

A

- ❖ **Arbab S. Satya V. Kaushal K.P. (2009):**-Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clinica Chimica Acta*; (403) : pp : 47-55.

B

- ❖ **Baulet T. Perone E. (1997) :-** Le syndrome sérotoninergique. *Médecine interne* ;(18): pp: 380-387.
- ❖ **Bertrand P. Pand. Bertrand L. (2010):**-Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience-Basic and Clinical*; (153): pp: 47-57.
- ❖ **Beis J.M. André. Leconte P. Thisse M. Bruggerolle B. (1998) :-** Réadaptation médecine physique. *European europsychopharmacology*; (41): pp: 31-34.
- ❖ **Bourin M. Jolliet P. (1999);-** Connaissance. Médicaments des systèmes nerveux centrales et périphériques. *Pharmacologie générale et pratique*; 3^{ème} édition; pp: 84-90.
- ❖ **Bourin M. Lièvre M. Herve A. (1993) :-**Médicaments psychotropes. *Cours de pharmacologie*; 5^{ème} édition; pp: 82-89.

C

- ❖ **Jacquot C. (1989):**-La sérotonine. *Pharmacologie fondamentale* ; pp : 47-64.
- ❖ **Calop J. Limat S. Fernandez C. (2008):**- Pharmacie chimique et thérapeutique. Pathologie neurologique et psychiatrique. 3^{ème} édition ; pp : 712-718.
- ❖ **Cohen Y. Jacquot C. (2010):** Pharmacologie. 3^{ème} édition ; pp : 618-626.

G

- ❖ **Gazengel J. M. (2000):**-Le préparateur en pharmacie. *Pharmacologie*. 5^{ème} édition. pp :85
- ❖ **Goldber R. J. (1998):**-Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Arch Fam Med*; (7): pp: 78-84.

H

- ❖ **Hiemke C. Harter S. (2000):**- Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology and therapeutics*; (85): pp: 11-28.

Références bibliographiques

J

- ❖ **Joshua A. Gordon and Hen R. (2004)**:-The Serotonergic System and Anxiety. *Neuromolecular medicine*; (5): pp: 27-40.

K

- ❖ **Katzung B G. (2006)**. Pharmacologie fondamentale et clinique; *pharmacodynamie*. 9^{ème} édition. pp : 268-269.
- ❖ **Kent J. Sanyay J. Matheu and Gorman J. (2002)**:- Molecular Targets in the Treatment of Anxiety. *Biological psychiatry*; (52): pp: 1008-1030.
- ❖ **Keely M. L. Storch E.A. (2009)**:- Anxiety Disorders in Youth; (24): pp: 26-40.
- ❖ **Kirkiacharian S. (2010)**:-Guide de chimie médicale et médicaments. *Médicaments du système nerveux central et périphérique*. Edition médicale internationale pp: 626-628.

L

- ❖ **Lanfumey L. Mongeau R. Chasles C. S. Hamon M. (2008)**:-Corticosteroid serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*; (32): pp: 1174 -1184.

M.

- ❖ **Moulin M. Cqueerel A. (2002)**:- Connaissance et pratique, *Pharmacologie*;2^{ème} édition; pp: 626-728.
- ❖ **Mercado C. Kilic F. (2010)**:- Regulation of plasma serotonin levels. *Molecular mechanisms of SERT in platelets*; (10): pp: 231-237.
- ❖ **Murray B. Stein. (1998)**:-Neurobiological perspectives on social phobia. *Society of biological psychiatry* ;(44): pp: 1277-1285.
- ❖ **Morein-Zamir S. Sahakian B.J. (2010)**:- Neuroethics and public engagement training needed for neuroscientists; (14): pp: 49-51.

N

- ❖ **Nelva A. Guy C. Tardy B. Beyens M. Ratrema M. Benedetti C. Ollagnier M. (2000)** :- Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). *Médecine interne*; (21): pp: 152-160.

Références bibliographiques

- ❖ **Nutt D. Forchall S. Bell C. Rich A. Sandford J. Nash G. Rargyropoulos S. (1999):-** Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European europsychopharmacology*; (9): pp: 81-86.
- ❖ **Nash J. Nutt D. (2007):-** Psychopharmacology of anxiety. *Epidemyology and psychopharmacology*; (6): pp: 143-148.

P

- ❖ **Patricia M. W. A. (2001):-** Serotonin and brain development. Role in human developmental diseases. *Brain Reasearch Bulletin*; (56): pp: 479-485.
- ❖ **Palazzolo J. (2007) :-** Dépression et anxiété- mieux les comprendre pour mieux les prendre en charge. *Edition Elsevier-Masson SAS* ; pp : 53-65.

R

- ❖ **Rudnick G. (2006):-** Serotonin Transporters Structure and Function. *Journal of membrane biology*; (213): pp: 101-110.

S

- ❖ **Somogyi A. Mérian B. (2008) :-** pharmacologie thérapeutique ; anxiolytiques ; *Elsiever Masson III*. pp : 107-108.
- ❖ **Sthal M.S. (1998):-** Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective disorders*; (51): pp: 215-235.
- ❖ **Sthal M.S. (2002) :-** Psychopharmacologie essentielle neuroscientifique et applications, pp : 210-225.
- ❖ **Sthal M.S. (2007):-** Psychopharmacologie essentielle. *Le guide du prescripteur* ; pp : 360-368.
- ❖ **Sthal M. S. (2010),** Psychopharmacologie essentielle ; pp : 91-122.

V

- ❖ **Vaubourdolle M. (2007):-** Médicament- 3^{ème} édition; pp : 71-81

Références bibliographiques

- ❖ **Vaswani M, Farzana K. L, Ramesh S. (2003):-** Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders. *Progress in neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*; (27): pp: 85-102.
- ❖ **Verge D and Calcas A. (2000):-** Serotonergic neurons and serotonin receptors-gains from cytochemical approaches. *Journal of chiminal neuroanatomy*; (18): pp: 41-56.

Y

- ❖ **Yves L, Gies J. P. (2009);** Pharmacologie – des cibles vers l'indication thérapeutique ; 2^{ème} édition. pp : 75-79.

Glossaire :

Affligée : Personne qui est profondément attristée par un malheur.

Allostérie : propriété d'une enzyme dont l'activité est modifiée lorsque sa structure spatiale tertiaire ou quaternaire est transformée par une molécule organique à un site différent du site actif de l'enzyme.

Anorexie : Diminution ou arrêt de l'alimentation, par perte d'appétit ou refus de se nourrir.

Antagoniste : Substance se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence, en empêchant celle-ci de produire tout ou partie de ses effets habituels

Antidiurétique : Qui s'oppose à la sécrétion urinaire.

Anxiété : étude pénible, tension nerveuse, causée par l'incertitude, l'attente ; angoisse. Trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité.

Boulimie : Trouble du comportement alimentaire caractérisé par un besoin incontrôlable d'absorber de la nourriture en grande quantité chez un sujet qui, habituellement, n'est pas un « gros mangeur »

Bradycardie : Ralentissement des battements du cœur en dessous de 60 pulsations/minutes

Céphalée : Toute douleur de la tête, quelle que soit sa cause.

Cholinergique : Se dit d'un élément (neurone, récepteur d'un neurone) qui agit au niveau du système nerveux ou des muscles grâce à l'acétylcholine.

Cirrhose : Maladie du foie, souvent due à l'alcoolisme, caractérisée par une altération des cellules (hépatocytes), une sclérose et des nodules de régénération

Cognition : faculté de connaître, ensemble des structures et activités psychologiques dont la fonction est la connaissance.

Cytochrome P450 (CYP P450) : identifiée chez l'homme, sont des protéines avec une chaîne simple, situé au niveau de membrane endoplasmique lisse principalement dans les hépatocytes mais également dans le mucoosa d'intestin, reins, poumon, peau et dans le cerveau. Leur rôle est d'oxyder de nombreuses drogues et d'autres produits chimiques étrangers. Parmi ces CYP P450 on a : CYP1A2, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2C9 et CYP 2C19.

Glossaire :

Dicarbonylé : Se dit d'un composé organique contenant deux fois le radical carbonyle CO

Entérique : Qui concerne l'intestin, que ce soit l'intestin grêle ou le côlon

Entrailles : Viscères abdominaux, ensemble des organes contenus dans les cavités abdominale et thoracique

Flot : Masse de liquide ou de matière semi-liquide qui s'écoule.

Ganglion : Petit renflement arrondi ou fusiforme, présent en certains points des vaisseaux lymphatiques (*ganglion lymphatique*) et des nerfs (*ganglion nerveux*).

Maladie d'Alzheimer : Affection neurologique chronique, d'évolution progressive, caractérisée par une altération intellectuelle irréversible aboutissant à un état démentiel.

Maladie de Parkinson : Affection associant un tremblement de repos, une rigidité musculaire et une rareté des mouvements volontaires qui donnent au sujet une attitude figée. (Les lésions qui en sont responsables siègent au niveau du locus Niger et sont à l'origine d'un déficit en dopamine.)

Mélatonine : Hormone sécrétée par l'épiphyse, qui intervient notamment dans la régulation des rythmes biologiques.

Métabolite : Produit de transformation d'un corps organique au sein d'une cellule, d'un tissu ou du milieu sanguin.

Motilité : aptitude à effectuer des mouvements spontanés ou réactionnels constituant l'un des caractères du vivant à toutes les échelles d'observation.

Mucus : sécrétion visqueuse contenant des protéines et des glucides sous forme de mucine produite par les cellules des muqueuses jouant un rôle de protection.

Neurodégénérative : Qui concerne la dégénérescence du système nerveux.

Neurotransmetteur : Médiateur chimique synthétisé et libéré par un neurone, permettant à celui-ci de transmettre des messages en se fixant sur d'autres cellules.

Nociception : perception des stimulations génératrices de douleur.

Glossaire :

Phylogénétique : Succession des espèces animales ou végétales que l'on suppose descendre les unes des autres et qui constituent un *phylum*.

Pléthore : Dans la médecine ancienne, excès des humeurs en général et du sang en particulier.

Précurseur : Composé qui en précède un autre dans une suite de réactions chimiques ou biochimiques.

Somnolence: État intermédiaire entre la veille et le sommeil.

Symptomatique : Se dit des affections dont la constatation conduit à penser qu'elles sont provoquées par une autre maladie.

Sédatif : Se dit d'une substance qui agit contre la douleur, l'anxiété, l'insomnie ou qui modère l'activité d'un organe.

Stoichiométrie : Partie de la chimie qui étudie les proportions suivant lesquelles les corps réagissent.

Vasoconstricteur : produit qui diminue le calibre des vaisseaux sanguins, s'oppose à vasodilatateur.

Vasomotricité : propriété qu'ont les vaisseaux sanguins de changer de diamètre en fonction de modifications du milieu intérieur.

Thérapeutique : Partie de la médecine qui s'occupe des moyens - médicamenteux, chirurgicaux ou autres propres à guérir ou à soulager les maladies. Manière choisie de traiter une maladie ; traitement, thérapie.

Résumé :

La sérotonine ou 5hydroxytryptophane est une substance chimique, impliquée dans plusieurs rôles au niveau du système nerveux central, son dysfonctionnement engendre des troubles psychiatriques tel que : le sommeil, l'émotion, l'appétit, la sexualité, la dépression et autres.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des médicaments psychiatriques agissant sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT) pour équilibrer le taux de la sérotonine au niveau synaptique.

Ces ISRS ont des effets thérapeutiques importants ayant moins d'effets secondaires par rapport à d'autres médicaments psychiatriques.

Abstract :

The serotonin or 5hydroxytryptophane is a chemical substance, involved in several roles at the level of the central nervous system; its dysfunction engenders psychiatric disorders such as: the sleep, the emotion, the appetite, the sexuality, the depression and the others.

The selective inhibitors of the recapture of the serotonin (ISRS) are psychiatric drugs acting on the pump of recapture of the serotonin (SERT) to balance the rate of the serotonin at the synaptique level.

This ISRS has important therapeutic effects having fewer side effects with regard to the other psychiatric drugs.