

UE 3 Fiche Cours 6 : Pharmacologie de l'histamine et de la sérotonine

	<u>Histamine</u>	<u>Sérotonine = 5 Hydroxy-tryptamine = entéramine</u>
Présentation Amines biogènes, autacoïdes, dérivés d'AA essentiels	<ul style="list-style-type: none"> • synthétisée à partir de l'histidine (certain nombre d'enzymes) • 2 devenir possibles : emmagasinée de manière + ou - stable et + ou - longtemps (longtemps dans mastocyte/ demi vie courte dans les neurones) OU excrétée et rapidement éliminée • dégradée par la MAO • Rôle dans la réaction allergique +++ et inflammatoire, la sécrétion acide gastrique, neuromédiateur/neuromodulateur de fonction cérébrale (SNC et SNP) 	<ul style="list-style-type: none"> • agent vasoconstricteur favorisant la coagulation + facteur stimulant les muscles lisses digestifs • synthétisée à partir du tryptophane • stockée puis rapidement dégradée par la MAO • dégradée par la MAO : peut être métabolisée en acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) dont le dosage dans urines → reflet de l'activité de la sécrétion de sérotonine
Lieux de stockage :	<p>→ Les mastocytes (et basophiles)+++ (complexe stabilisateur histamine/héparine) L'activation des mastocytes entraîne leur dégranulation → libération de l'histamine sous forme d'amine active (séparée de l'héparine) qui va agir sur les tissus environnants</p> <p>→ Les neurones histaminergiques dans le SNC : neuromédiateur (maintien à l'éveil du cerveau +++ et régulation thermique, pondérale, CV, endocrinienne)</p> <p>→ Les cellules entérochromaffines de l'estomac : favorise la sécrétion par les cellules pariétales des muqueuses d'acide gastrique</p>	<p>→ Dans les cellules entérochromaffine du tube digestif : importance quantitative, action modérée sur la motilité intestinale</p> <p>→ Dans les neurones cérébraux : importance qualitative</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ glande pinéale : précurseur de la mélatonine ▪ raphé (synthèse, sécrétion, libération) : le bulbe (innerve la moelle épinière) et dans le pont et le mésencéphale (innervent le cerveau). Rôles ds l'humeur, le sommeil, l'appétit, la température, la douleur, la PA et les vomissements <p>→ Dans les plaquettes : très peu</p>
Mécanisme de libération :	<p>→ Immunologique : le plus important+++ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ allergène → Rép. immunitaire → Synthèse IgE (rôle de sensibilisation) → Mastocytes (sensibilisés) ❖ Dégranulation lors 2^{de} rencontre avec allergène → Action locale, médiateur des réactions allergiques immédiates (type I) ❖ Rôle dans l'inflammation aiguë : vasodilatation + chimiotactisme (PPN, PNEo...) ❖ Rétrocontrôle négatif par l'histamine : bloque activation des mastocytes par l'allergène (via les récepteurs H2) : limiter l'intensité de la réaction allergique <p>→ Mécanique : Ecrasement ou compression de mastocytes → dégranulation</p> <p>→ Chimique : Substances qui déplacent la fixation de l'histamine a l'héparine directement et sans sensibilisation préalable</p>	

<p style="text-align: center;">La pharmacodynamie :</p>	<p>→ <u>Les récepteurs de l'histamine</u> : ≠ types de récepteurs allant de H1 à H4, couplés aux protéines G</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ récepteurs H1 → protéine Gq (activation de la PLC) ○ récepteurs H2 → protéine Gs (activation de l'adénylate cyclase) <p>→ <u>SNP</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un puissant stimulant des terminaisons nerveuses sensibles via les récepteurs H1 • sensations de douleurs et prurit • composante importante de la réponse urticarienne et des réactions aux piqûres d'insectes ou d'orties <p>→ <u>Système cardio vasculaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypotension, tachycardie directe et reflexe (entraînée par la chute de tension) via des effets des vasodilatateurs artériolaires (récepteurs H1 et H2) → céphalées et rougeurs au visage (flush) • ↑ de la perméabilité des vaisseaux (extravasation des facteurs de l'inflammation) → œdèmes • ↑ de la vasodilatation par la stimulation par l'histamine de la libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales • ↑ de la contractilité et de la FC via les récepteurs H2 ≠ ↓ de la contractilité via les récepteurs H1 • Choc histaminique : rougeur, œdème, hypotension et tachycardie. <p>→ <u>Muscles lisses bronchiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • effet bronchoconstricteur variable selon les patients (peu d'effet chez sujets sains) alors que chez les patients asthmatiques qui ont une hyperréactivité à l'histamine → crise d'asthme) <p>→ <u>Appareil digestif</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • récepteurs H1 du muscle lisse de la paroi intestinale : stimulation du péristaltisme qui peut entraîner des diarrhées à forte dose. • Sur les récepteurs H2 à la surface des cellules entérochromaffines (sous l'effet de la gastrine): stimulation des cellules pariétales qui entraîne l'excrétion de pepsine et d'ions H⁺ ce qui favorise l'acidité gastrique 	<p><u>Les récepteurs de la sérotonine</u> : ≠ types de récepteurs couplés au protéines G, avec ≠ sous types</p> <p>→ <u>Système nerveux</u> : <i>effets nombreux et complexes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'humeur : rôle dans la dépression • Le sommeil : en lien avec la mélatonine • Les vomissements : lésion de la paroi digestive → sécrétion de sérotonine → fixation sur les récepteurs des terminaisons nerveuses dans l'estomac → stimulation de voies afférentes aux centres de contrôle des vomissements → stimulation de voies efférentes qui induisent un signal de vomissement • La douleur et le prurit <p>→ <u>Cardio vasculaire</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction par effet direct sur les muscles lisses • Vasodilatation sur le muscle squelettique et le cœur • Veinoconstriction. • Effets directs chronotrope et inotrope positifs • Bradycardie réflexe via le 5-HT₃ des terminaisons vagales situées dans le lit vasculaire coronarien <p>→ <u>Effet plaquettaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • favorise l'agrégation plaquettaire via le 5-HT₂ <p>→ <u>Effets sur le tube digestif</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • puissant stimulant des muscles lisses digestifs, ↑ péristaltisme et les sécrétions digestives en favorisant la libération d'autres neurotransmetteurs du système nerveux digestif (acétylcholine)
--	--	--

<p style="text-align: center;">La pharmacocinétique :</p>	<p>Les agonistes sont peu utilisés, seule utilisation clinique de l'histamine : test d'hyperréactivité bronchique de l'EFR. Mais utilisation d'antagonistes de l'histamine tels que : les antagonistes physiologiques de l'histamine (ttt du choc allergique), les inhibiteurs de la libération d'histamine (ttt de l'asthme), les antagonistes de récepteurs de l'histamine, essentiellement utilisés en clinique ++</p> <p>1) <u>Les antagonistes H1</u> : antagonistes compétitifs, réversibles, et non spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 deux types d'anti H1 : - De 1^{ère} génération : effet sédatif et anticholinergique. Durée d'action de 4h à 6h. - De 2^{ème} génération : passent beaucoup - dans le SNC (effet sédatif moindre → + utilisés). Action plus prolongée : de 12h à 24h. • voie orale à action rapide • pas d'effet H2 collatéral. • indication : réaction allergique++++, en prévention et traitement de la rhinite et l'urticaire, bronchoconstriction, contraction intestinale, ↑ vigilance • effets non liés à la fixation sur les récepteurs H1 comme : l'effet sédatif, antiémétique • toxicité modérée • le risque d'interactions médicamenteuses car fort métabolisme hépatique, notamment lié à l'action du cytochrome P450 <p>2) <u>Les antagonistes H2</u> : antagonistes compétitifs, réversibles et spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • but : diminuer la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine • biodisponibilité variable en fonction des individus (30-100%), demi-vie courte, élimination rénale essentiellement • indications : traitement de l'ulcère gastro duodénal, des œsophagites et reflux ainsi que des états d'hypersécrétion (Syndrome de Zollinger Hellison). • toxicité peu fréquente • interaction médicamenteuse avec les molécules interférant avec le cytochrome P450 • ⚠ prescription chez les insuffisants rénaux (métabolisme rénal) 	<p>Utilisation des agonistes ++ pour la sérotonine (pas utilisée comme médicament donc on utilise des méthodes qui miment son effet sérotoninergique, attention à l'association de ces 3 classes d'agonistes à la sérotonine qui entraîne un effet sérotoninergique trop puissant)</p> <p>1) <u>Les agonistes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → <u>Les agonistes sélectifs de sous types de récepteurs</u> ○ Les agonistes 5-HT_{1A} : anxiolytiques non benzodiazépiniques. ○ Les agonistes 5-HT_{1B} et D : les « triptans » : contre la migraine et les algies vasculaires de la face (vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et méningés) ⚠ CI : cardiopathies ischémiques, angor, maladies vasculaires, insuffisance rénale → <u>L'inhibition de la recapture de la sérotonine</u> libérée dans la synapse: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (+ récents) ou non sélectifs (vieux antidépresseurs tricycliques= imipraminiques) → <u>L'inhibition du catabolisme de la sérotonine par la MAO</u> ○ IMAO A : antidépresseurs. ○ IMAO B indiqués dans la maladie de Parkinson. <p>2) <u>Les antagonistes de la sérotonine</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ lutte contre les vomissements induits par la chimiothérapie ○ médicaments utilisés = SETRON, très efficaces = antagonistes du 5-HT₃ → bloquer l'effet de la sérotonine au niveau de l'estomac
--	---	--

<p>En cas de surdosage</p>	<p><u>Intoxication à l’histamine :</u></p> <p>Pseudo intoxication alimentaire due à l’ingestion de forte concentration d’histamine contenue dans les aliments riches en histidine (poissons, fermentation de fromage, chocolat), bactéries qui synthétisent l’histidine décarboxylase. L’effet est rapide après l’ingestion (généralement 1h) avec un effet vasodilatateur (flush) sur le visage et cou avec rougeur, œdèmes, bouffées de chaleurs), des signes généraux (céphalées, palpitations), des symptômes digestifs (diarrhées, douleurs abdominales mais pas de vomissements ou nausées)</p>	<p><u>⚠ Le syndrome sérotoninergique:</u></p> <p><u>bégnine</u> : évolue rapidement après arrêt des médicaments</p> <p><u>graves</u> avec des manifestations surtout psychique mais aussi motrices : tableau clinique extrêmement grave avec une prise en charge surtout symptomatique (benzodiazépines si agitation, convulsions, rigidité + Ventilation, curarisation si nécessaire), pas d’antidotes, évolution favorable en 24 à 48h, mais potentiellement mortelle</p>
-----------------------------------	--	--