



université  
**PARIS**  
PARIS 7  
**DIDEROT**

L2 - UE3, Mars 2017

# Pharmacologie de l'histamine

Jean-Jacques Kiladjian

Centre d' Investigations Cliniques

Hôpital Saint Louis

*Hôpital Saint-Louis*  
centre hospitalo-universitaire et de recherche

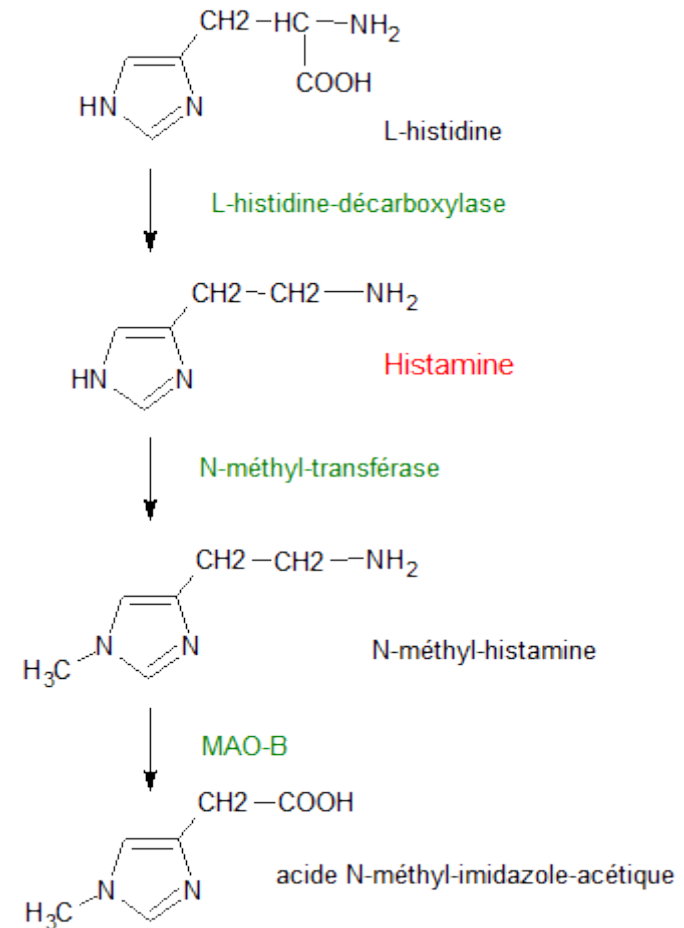


# Introduction

- ✓ Histamine (et sérotonine) : amines biogènes
- ✓ Autacoïde
- ✓ Rôle important dans:
  - Réaction allergique
  - Réaction inflammatoire
  - Sécrétion acide gastrique
  - Neuromédiateur et neuromodulateur

# Pharmacologie fondamentale

- ✓ Existe dans plantes, composant de venin, sécrétions urticantes
- ✓ très peu excrétée:
  - soit emmagasinée
  - soit rapidement inactivée
- ✓ Excrétion ↗
  - pathologies avec augmentation des mastocytes ou basophiles (mastocytose systémique et urticaire pigmentaire, LMC, Carcinoïdes)



# Pharmacologie fondamentale

- ✓ **Stockage de l'histamine: Mastocytes et basophiles**
  - Sequestrée dans les granules, inactive, liée à un complexe héparine-protéine
  - Libération → amine active → actions sur les tissus environnants
  - abondants dans zones de « à risque » de lésions tissulaires :
    - Nez, bouche, pied
    - Surfaces internes
    - Vaisseaux sanguins (surtout points de pression et bifurcations)

# Pharmacologie fondamentale

## Stockage de l'histamine:

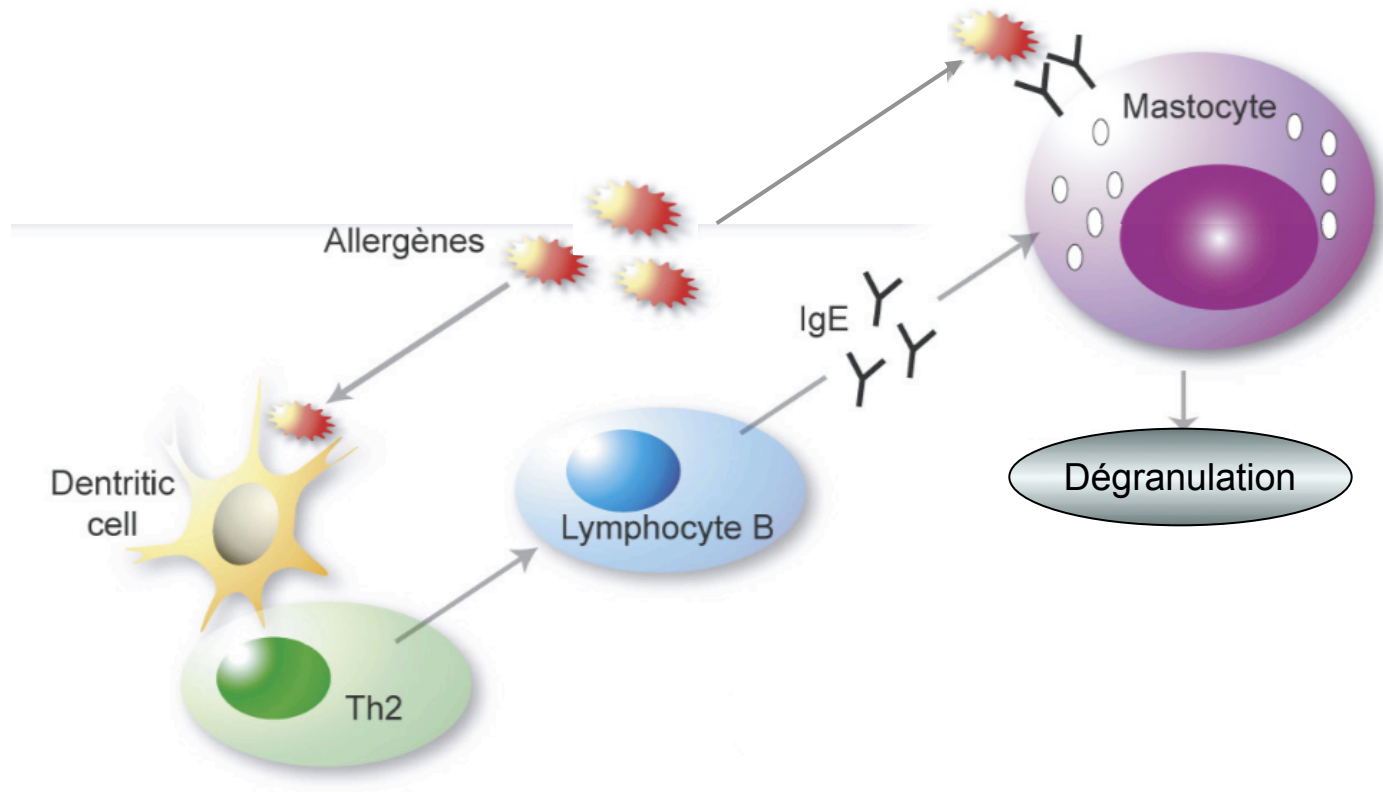
### ✓ Histamine tissulaire non-mastocytaire:

- Cerveau: fonction de neuromédiateur (*neurones histaminergiques*)
  - contrôle d'éveil+++
  - régulation thermique et pondérale
  - régulation cardio-vasculaire
  - contrôle endocrinien
- Cellules entérochromaffines (ECL) de l'estomac (fundus)
  - stimule la sécrétion d'acide par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique de voisinage

# Mécanismes de libération

## Libération immunologique

- ✓ Mécanisme le + important



# Mécanismes de libération

## Libération immunologique

- ✓ Mécanisme le + important
  - Cellules sensibilisées par Ac IgE à leur surface :  
dégranulation si exposition à Ag approprié

# Mécanismes de libération

## Libération immunologique

- ✓ Mécanisme le + important
  - Cellules sensibilisées par Ac IgE à leur surface :  
dégranulation si exposition à Ag approprié
  - Dégranulation simultanée d'ATP + autres substances  
contenues dans les granules
  - Action autocrine et paracrine sur la dégranulation
  - Médiateur des réactions allergiques immédiates (type I)



# Mécanismes de libération

## Libération immunologique

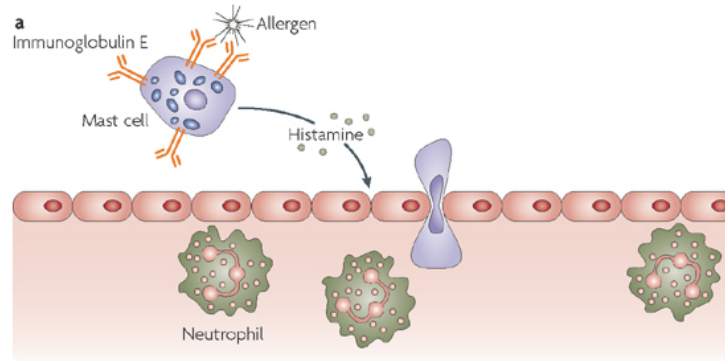
- ✓ Mécanisme le + important
- ✓ Régulation :
  - Histamine module sa propre libération par rétro-contrôle négatif (via récepteurs de type H<sub>2</sub>)
  - Permet de limiter l'intensité de la réaction allergique (sang, peau)
- ✓ Rôle dans réaction inflammatoire aigue :
  - Vasodilatation locale, fuite de plasma contenant des médiateurs de l'infl. aigue (complément, CRP) et de Ac
  - Histamine : chimiotactique pour cell. inflammatoires (PNN, PNEo, baso, mono, lympho)

# Mécanismes de libération

## Libération chimique et mécanique

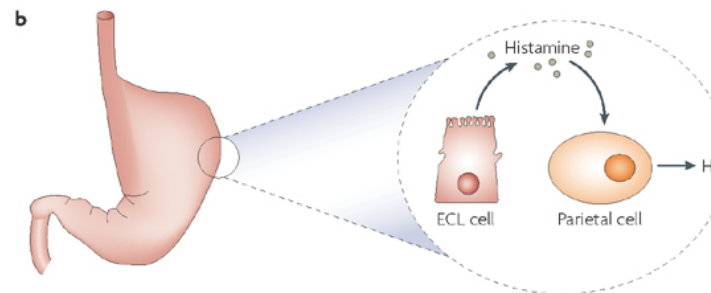
- ✓ Certaines substances (morphine, antibiotiques, produits de contraste...) peuvent déplacer histamine du complexe héparine-protéine, directement et sans sensibilisation préalable
- ✓ Ce type de libération ne nécessite pas d'énergie ni de dégranulation
- ✓ Les **lésions** mécaniques ou chimiques des mastocytes induisent une dégranulation

# Pharmacodynamie

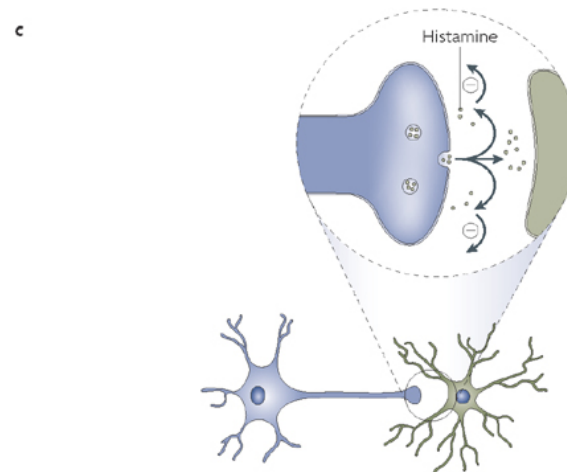


**Inflammation  
Allergie**

3 principaux rôles  
physiologiques  
de l'histamine



**Secrétion acide  
gastrique**



**Neurotransmetteur  
(SNC et périph.)**

# Pharmacodynamie

## ✓ Mécanismes d'action de l'histamine

- Effets biologiques par liaison à des récepteurs spécifiques

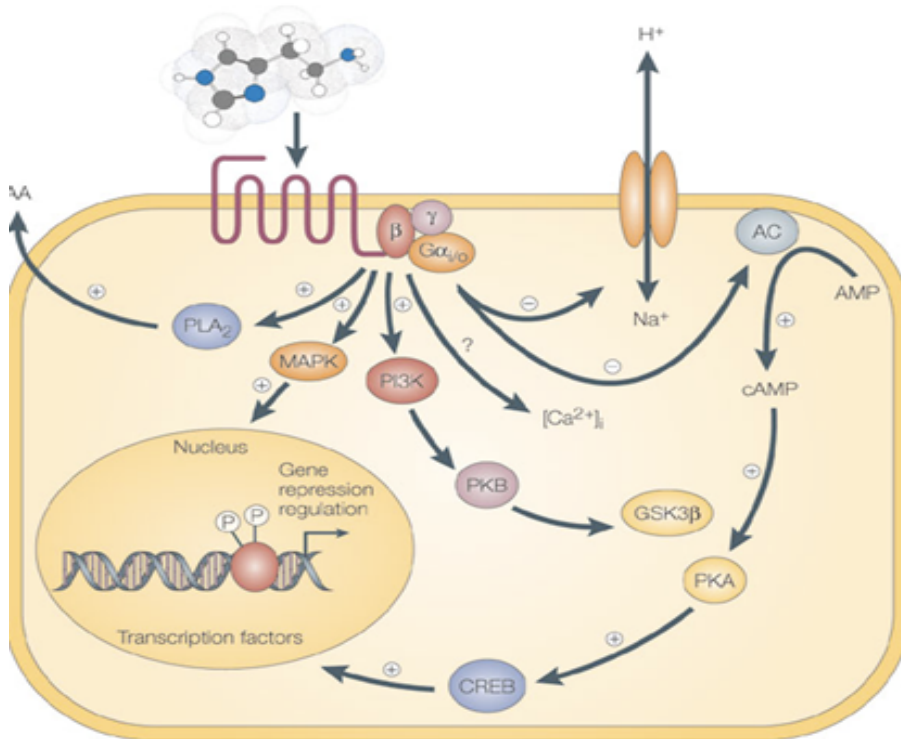
### Les quatre types de récepteurs histaminiques

Type	Localisation	Fonction
H <sub>1</sub>	muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction
	endothélium	vasodilatation, séparation des cellules endothéliales, responsable de l'urticaire et des douleurs dues aux piqures d'insectes
	système nerveux central	maintien de l'état de veille
H <sub>2</sub>	paroi de l'estomac (+ coeur)	régulation de la sécrétion de l'acide de l'estomac (+ effets cardiaques)
H <sub>3</sub>	autorécepteurs présynaptiques des neurones centraux	inhibe la libération de l'histamine, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...
H <sub>4</sub>	cellules hématopoïétiques périphériques et de la moelle osseuse	- Chimiotaxie des éosinophiles et mastocytes à l'histamine - libération d'IL-16 des lymphocytes T CD8

# Pharmacodynamie

## ✓ Mécanismes d'action des récepteurs

- Appartiennent à famille des R à 7 domaines transmembranaires, associés aux protéines G



H1 Prot Gq PLC → voie phosphatidyl inositol

H2 Prot Gs AC → AMPc

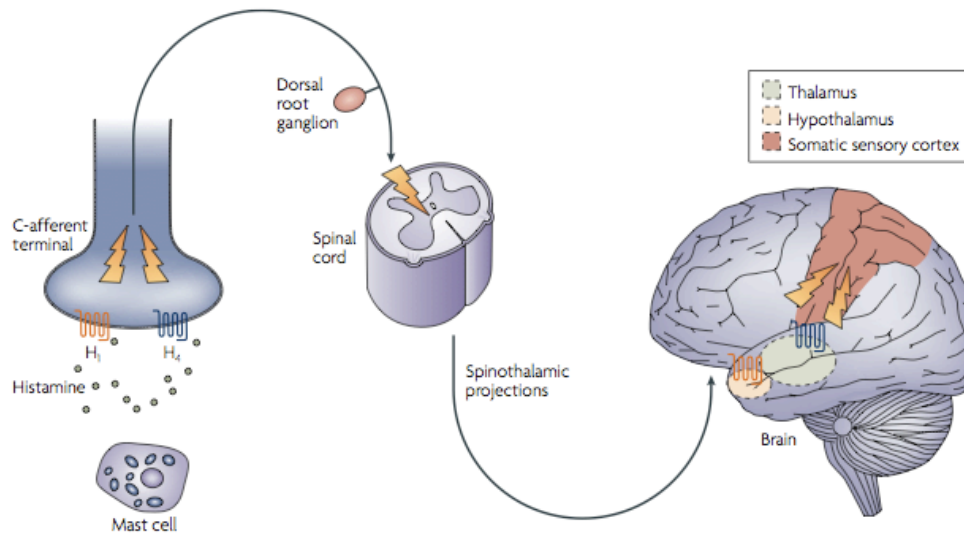
# Pharmacodynamie

## Effets sur le système nerveux peripheriques

✓ Puissant stimulant terminaisons nerveuses sensibles ( $H_1$ )

➤ *Douleur*

➤ *Prurit*



✓ Composante importante de la réponse urticarienne et des réactions aux piqûres d'insectes ou d'orties

# Pharmacodynamie

## Effets sur le système cardio-vasculaire

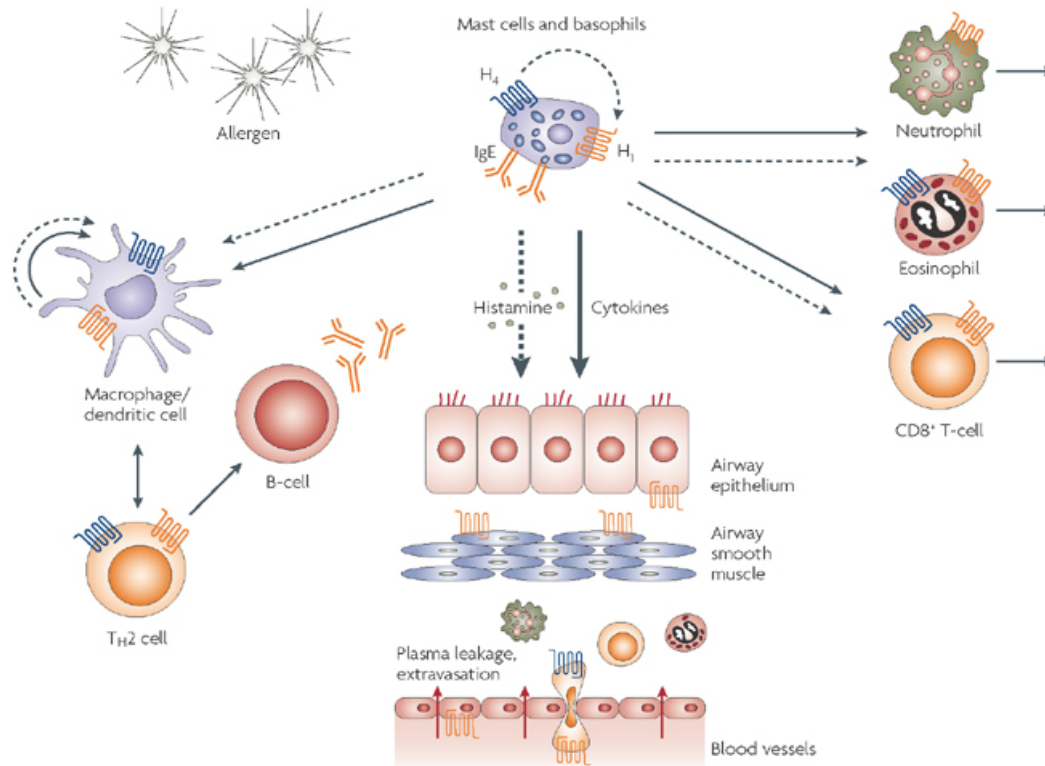
- ✓ Administration d'histamine:  $\downarrow$  TA +  $\uparrow$  FC (récepteurs  $H_1$  et  $H_2$ )
  - Par effet vasodilatateur direct sur artérioles
  - Tachycardie : réflexe et stimulation directe
  - Rougeur visage, céphalées
- ✓ Œdème ( $H_1$  de la microcirculation)
  - $\uparrow$  perméabilité capillaire
  - Stimule libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales (vasodilatation)
- ✓ Effets sur le cœur:
  - $\nearrow$  contractilité et la fréquence cardiaque ( $H_2$ ) ou  $\searrow$  contractilité ( $H_1$ )



# Pharmacodynamie

## Effets sur le muscle lisse bronchiolaire

- ✓ Bronchoconstriction ( $H_1$ )
- ✓ principalement chez asthmatiques, hypersensibilité à l'histamine





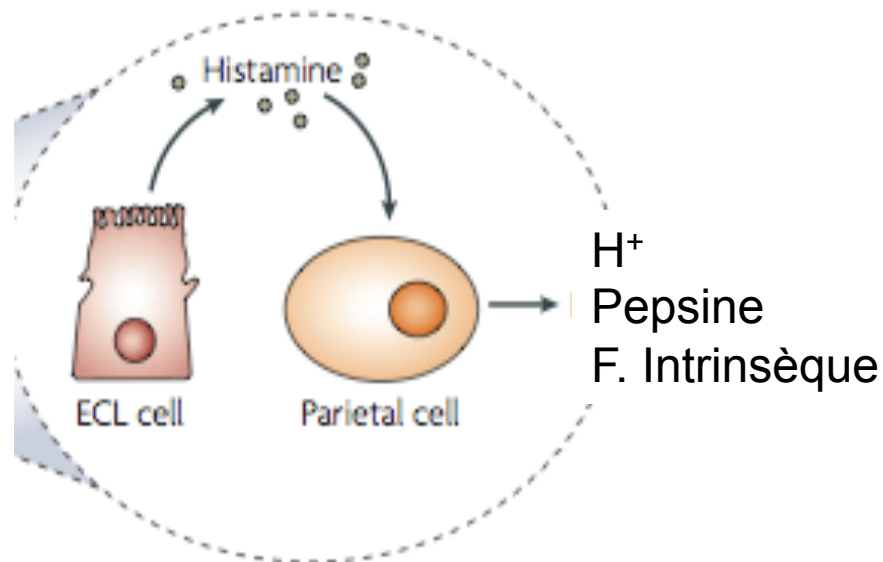
# Pharmacodynamie

## Effets sur l'appareil digestif

### ✓ Muscle lisse

- Stimule péristaltisme, à forte dose diarrhée ( $H_1$ )

### ✓ Estomac ( $H_2$ )



# Pharmacodynamie

## Effets sur l'appareil digestif

- ✓ **Muscle lisse**
  - Stimule péristaltisme, à forte dose diarrhée ( $H_1$ )
- ✓ **Estomac ( $H_2$ )**

## Effets sur d'autres muscles lisses

- Non significatif sur œil et tractus urinaire
- Femme enceinte: contractions

# Pharmacodynamie

## ✓ Intoxication histaminique

- pseudo-allergie alimentaire
- Intoxication chimique liée à l'ingestion de fortes doses d'histamine préformée dans les aliments
- Incubation très courte (qqes min à qqes heures)
- Effet vasodilatateur: flush visage et cou avec rougeur, œdème, bouffées de chaleur...
- sensation de brûlure dans la gorge, goût de poivre dans la bouche
- Signes généraux: céphalées, palpitations
- Symptômes digestifs: diarrhée, douleurs abdo, mais pas de nausées, vomissements
  
- Aliments: chocolat, fromages (roquefort), poissons marinés, gibiers, aliments fermentés, levure de bière...

- ✓ Dues à la conversion de l'histidine en histamine dans des denrées alimentaires décomposées (poisson notamment) par des décarboxylases microbiennes

# Pharmacologie clinique de l'histamine

## Utilisation clinique

- ✓ En pratique : aucune
  - EFR (hyper-réactivité bronchique)

## Intérêt des antagonistes de l'histamine

- ✓ Antagonistes physiologiques: adrénaline (agissent via récepteurs différents, effets opposés)
- ✓ Inhibiteurs de la libération d'histamine (↓ dégranulation immunologique IgE/Ag): cromoglycate (asthme)
- ✓ Antagonistes des récepteurs de l'histamine

# Antagonistes récepteurs H1

## ✓ Effets « H<sub>1</sub> »

- Réaction allergique et urticaire
- Bronchoconstriction
- Contraction intestinale
- Augmentation de la vigilance

# Antagonistes récepteurs H1

## Pharmacologie fondamentale

- ✓ 2 catégories: 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération
- ✓ Distinction clinique : effet sédatif 1<sup>ère</sup> génération
- ✓ Moindre 2<sup>ème</sup> génération car moindre distribution SNC
- ✓ Non spécifiques (bloquent autres R: muscariniques)
- ✓ PO, rapidement résorbés, pic en 1-2 h
- ✓ Durée d'action 4-6h (1<sup>ère</sup> gen), 12-24h (2<sup>ème</sup>)
- ✓ Métabolisme hépatique +++ (cyt P450)
- ✓ Antagonisme compétitif, réversible
- ✓ Effet négligeable sur H2

# Antagonistes récepteurs H1

## Pharmacodynamie

- ✓ Mais certains effets ne sont pas liés au blocage du récepteur de l'histamine
  - **Sédatif**: 1<sup>ère</sup> gén: Prométhazine (Phénergan<sup>®</sup>), Dexchlorphéniramine (Polaramine<sup>®</sup>)
    - Variable suivant les composés et les sujets
    - Parfois excitation (enfant, surdosage)..convulsions
  - **Antiémétique**
    - Mal des transports
    - Grossesse
  - Anesthésique local, Anti-Parkinsonien, etc..
- ✓ Effets dus à la structure des médicaments qui ont une action sur les R. muscariniques, de la sérotonine,  $\alpha$ -adrénergiques...

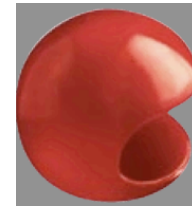
# Antagonistes récepteurs H1

## Pharmacologie clinique

### ✓ Utilisation thérapeutique

#### ➤ Réaction allergique +++

- Prévention et traitement de la rhinite et l'urticaire
- 2<sup>ème</sup> génération aussi efficace moins de ↓ vigilance





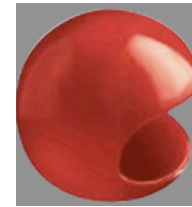
# Antagonistes récepteurs H1

## Pharmacologie clinique

### ✓ Utilisation thérapeutique

#### ➤ Réaction allergique +++

- Prévention et traitement de la rhinite et l'urticaire
- 2<sup>ème</sup> génération aussi efficace moins de ↓ vigilance



➤ *Inefficaces dans l'asthme*

➤ *Mal des transports + , troubles vestibulaires +/-*

➤ *Nausées et vomissements de la grossesse +/-*

# Antagonistes récepteurs H1

## Pharmacologie clinique

### ✓ Toxicité

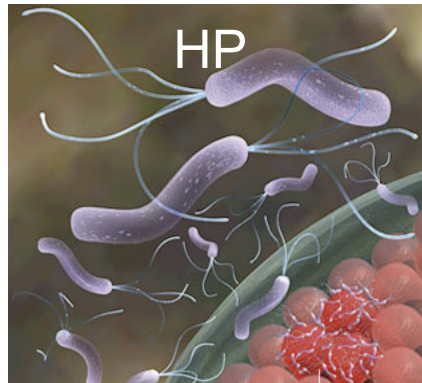
- Principaux: sédation, effets de type atropiniques

### ✓ Interactions médicamenteuses

- Risque avec tous les médicaments interférant avec CYP3A4 = kétoconazole, itraconazole, macrolides, pamplemousse (inhibition)
- Biotransformation trop lente, augmentation des taux plasmatiques, risque d'arythmie cardiaque (allongement QT)

# Antagonistes récepteurs H2

- ✓ But initial : action sur la sécrétion gastrique d'acide
- ✓ Une des classe médicamenteuse les plus prescrites aux USA
- ✓ Mais, l'heure de gloire est passée...



+



© Ivan Josifovic - Fotolia.com

# Antagonistes récepteurs H<sub>2</sub>

## Pharmacologie fondamentale

- ✓ PK : biodisponibilité variable (30 – 100%)
- ✓  $T_{1/2}$  : 1 à 4 h
- ✓ Élimination essentiellement rénale

# Antagonistes récepteurs H2

## Pharmacodynamie

- ✓ Compétition avec récepteurs H2, réversible, spécifique
- ✓ Effets sécrétion et motilité estomac
  - ↓ sécrétion acide
  - ↓ volume sécrétion gastrique et ↓ pepsine
  - Peu d'effet sur le muscle gastrique
- ✓ Autres effets : peu (en particulier CV)

# Antagonistes récepteurs H2

## Pharmacologie clinique

- ✓ Utilisation clinique (ex: ranitidine, famotidine)
  - UGD
  - Reflux /oesophagite
  - États d'hypersécrétion ( $\Sigma$  de Zollinger Ellison)
  
- ✓ Toxicités
  - 1-2% sans gravité (diarrhée, vertige, somnolence, céphalées, exanthème)
  - SNC (confusion, délire)
  - Gynécomastie, galactorrhée
  - Cytopénies
  - Toxicité hépatique, grossesse

# Antagonistes récepteurs H2

## Pharmacologie clinique

- ✓ Interactions médicamenteuses
  - Inhibition P450
  - Attention à la fonction rénale



université  
**PARIS**  
DIDEROT  
PARIS 7

L2 - UE3, Mars 2017

# Pharmacologie de la sérotonine

Jean-Jacques Kiladjian

Centre d'Investigations Cliniques

Hôpital Saint Louis





# Introduction

- ✓ Sérotonine : 5-hydroxy-tryptamine (5-HT)
- ✓ Nommée sérotonine avant son identification: pendant la coagulation, facteur vasoconstricteur (tonique) libéré par le caillot dans le sérum
- ✓ En parallèle: découverte d'un facteur stimulant les muscles lisses digestifs: entéramine
- ✓ Synthèse de 5-HT en 1951: sérotonine = entéramine = métabolite du 5-OH-Tryptophane

# Pharmacologie fondamentale (1)

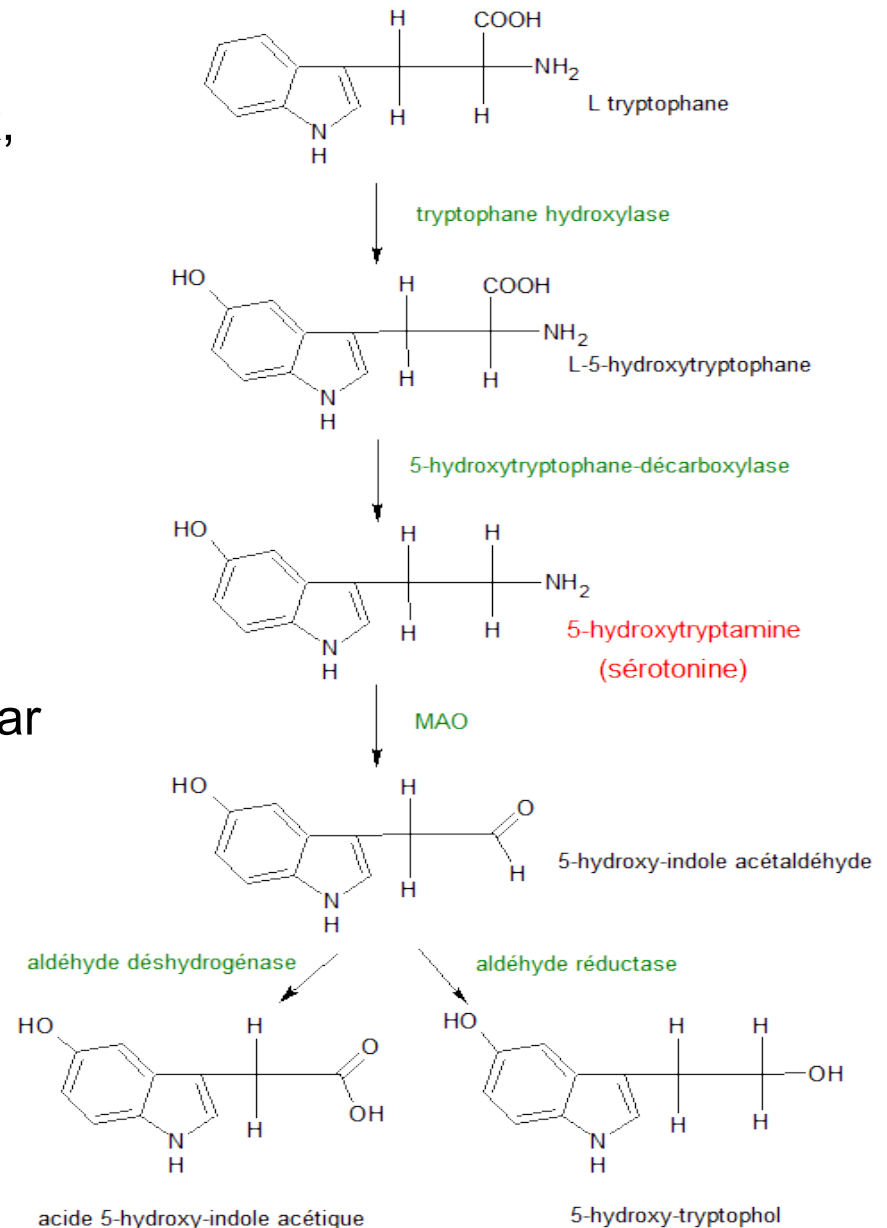
✓ Existe dans plantes, tissus animaux, venins, piqûres d'insectes

✓ Après synthèse:

✓ Stockée

✓ Rapidement dégradée

✓ Inactivation : Oxydation catalysée par la **mono amine oxydase (MAO)**



# Pharmacologie fondamentale (2)

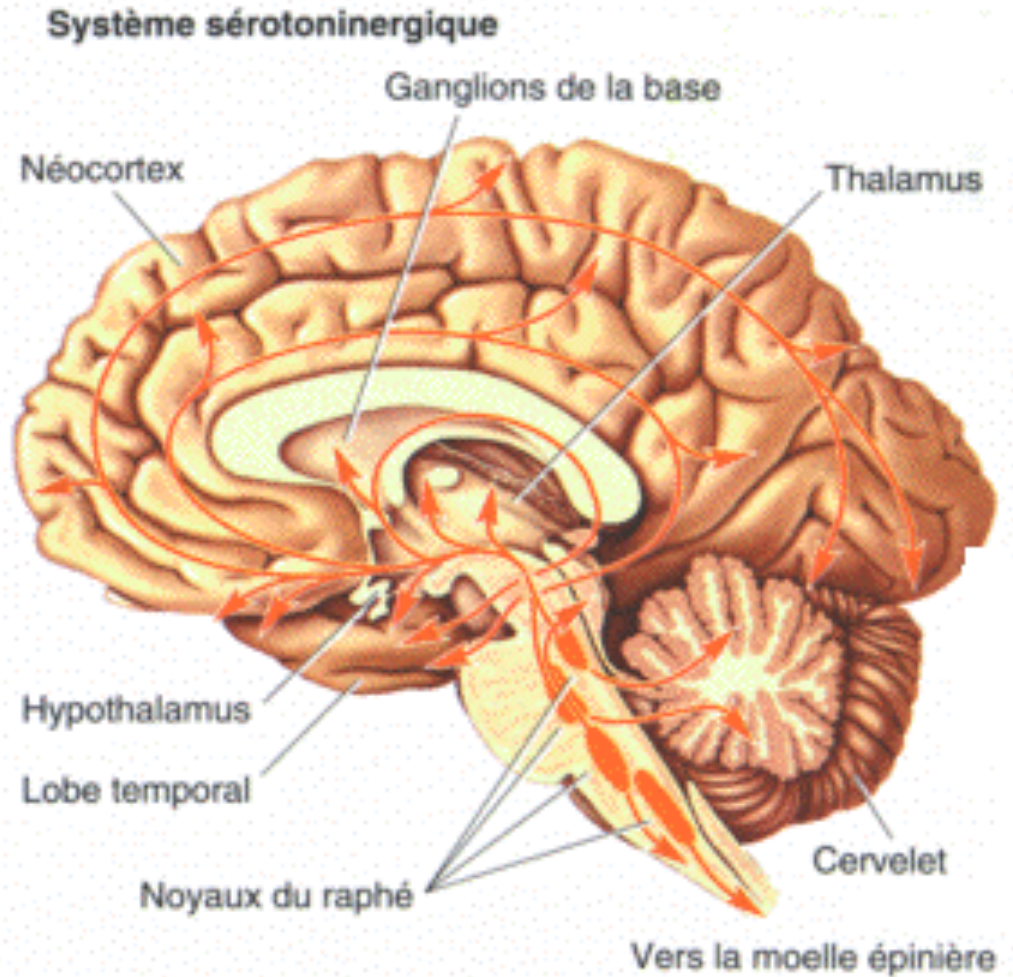
## ✓ Production et Stockage:

- 90% dans cellules entérochromaffines du tractus digestif; rôle peu clair : synthèse, stockage et libération (stimulus mécanique ou neuronal) → motilité intestinale
- Plaquettes sanguines (concentrent la 5-HT par mécanisme de transport actif)
- Cerveau:
  - noyaux du raphé → lieu de synthèse, stockage et libération de la 5-HT neurotransmetteur
  - Glande pinéale → précurseur de la mélatonine

# Pharmacologie fondamentale (3)

## Noyaux du raphé

- ✓ Structures sous-corticales
- ✓ Pont et mésencéphale: innervent le cerveau
- ✓ Bulbe: moelle épinière
  
- ✓ Rôles:
  - Humeur
  - Sommeil
  - Appétit
  - Température
  - Douleur
  - PA
  - Vomissement



# Pharmacologie fondamentale (4)

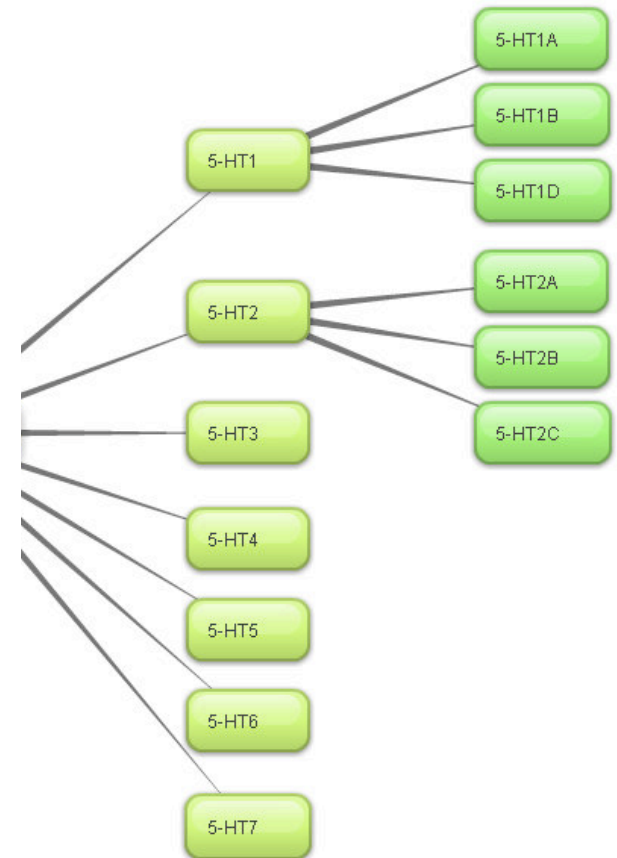
## Métabolisme

- ✓ **Monoamine oxydase**
- ✓ Métabolite: acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA)
- ✓ Excrétion de la 5-HIAA est une mesure de la synthèse de 5-HT
- ✓ Excrétion urinaire des 24h de 5-HIAA test diagnostic pour tumeurs synthétisant 5-HT (carcinoïdes)

# Pharmacodynamie 5-HT

## Mécanisme d'action

- ✓ Médiée par un grand nombre de R membranaires
- ✓ 7 familles de 5-HT-R identifiées, dont 6 couplées aux protéines G, et 1 canal ionique activé par un ligand (5-HT3)
- ✓ Chaque famille contient plusieurs sous-types de R
- ✓ Plusieurs de fonction physiologique inconnue



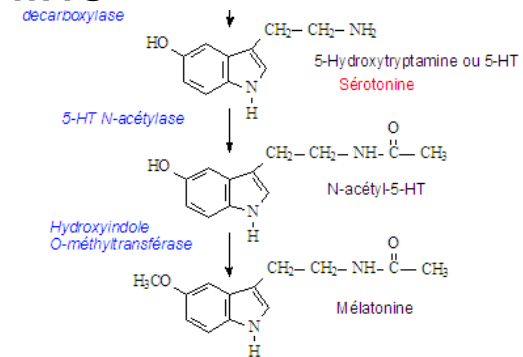
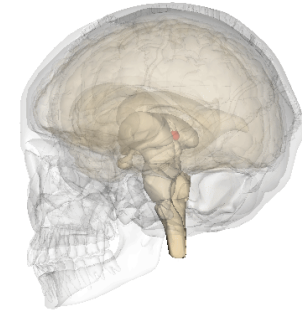
# Pharmacodynamie 5-HT

Sous-type de récepteur	Distribution	Mécanisme post-récepteur
5-HT <sub>1A</sub>	Noyau du raphé, hippocampe	Multiple, le couplage G <sub>i</sub> domine
5-HT <sub>1B</sub>	Substance noire, <i>globus pallidus</i> , ganglions de la base	G <sub>i</sub> , ↓ AMPc
5-HT <sub>1Da,b</sub>	Cerveau	G <sub>i</sub> , ↓ AMPc
5-HT <sub>1E</sub>	Cortex, putamen	G <sub>i</sub> , ↓ AMPc
5-HT <sub>1F</sub>	Cortex, hippocampe	G <sub>i</sub> , ↓ AMPc
5-HT <sub>1P</sub>	Système nerveux entérique	G <sub>o</sub> , ralentit EPSP
5-HT <sub>2A</sub>	Plaquettes, muscle lisse, cortex cérébral, muscle strié	G <sub>q</sub> , ↑ IP <sub>3</sub>
5-HT <sub>2B</sub>	Fundus gastrique	G <sub>q</sub> , ↑ IP <sub>3</sub>
5-HT <sub>2C</sub>	Choroïde, hippocampe, substance noire	G <sub>q</sub> , ↑ IP <sub>3</sub>
5-HT <sub>3</sub>	<i>Area postrema</i> , nerfs sensitivo-sensoriels et entériques	Le récepteur est un canal ionique Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup>
5-HT <sub>4</sub>	SNC et neurones myentériques, muscle lisse	G <sub>s</sub> , ↑ AMPc
5-HT <sub>5A,B</sub>	Cerveau	↓ AMPc
5-HT <sub>6,7</sub>	Cerveau	G <sub>s</sub> , ↑ AMPc

# Pharmacodynamie 5-HT

## Effets système nerveux

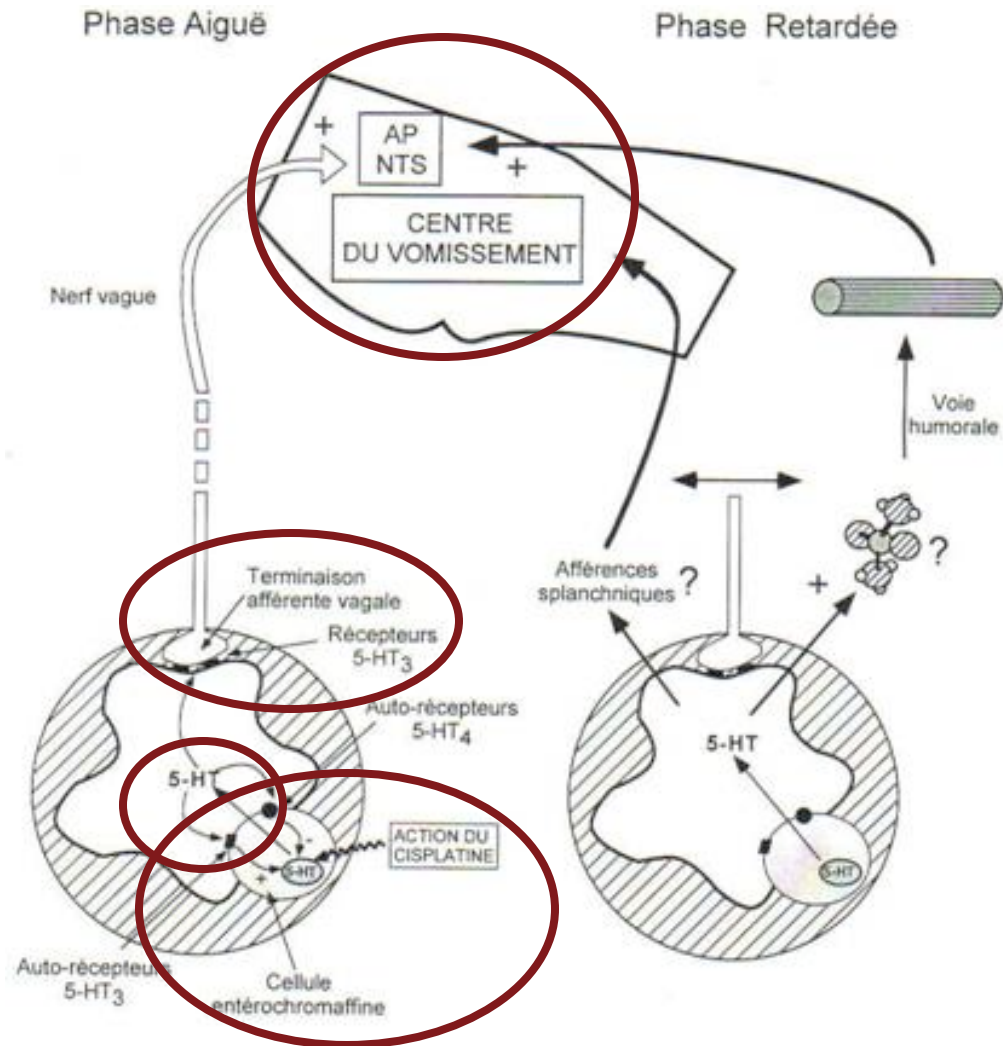
- ✓ Nombreux et complexes
- ✓ Humeur, dépression
- ✓ Sommeil, 5-HT = précurseur de la mélatonine



- ✓ Vomissements (R 5-HT<sub>3</sub> du tube digestif et chimio)



# Pharmacodynamie 5-HT



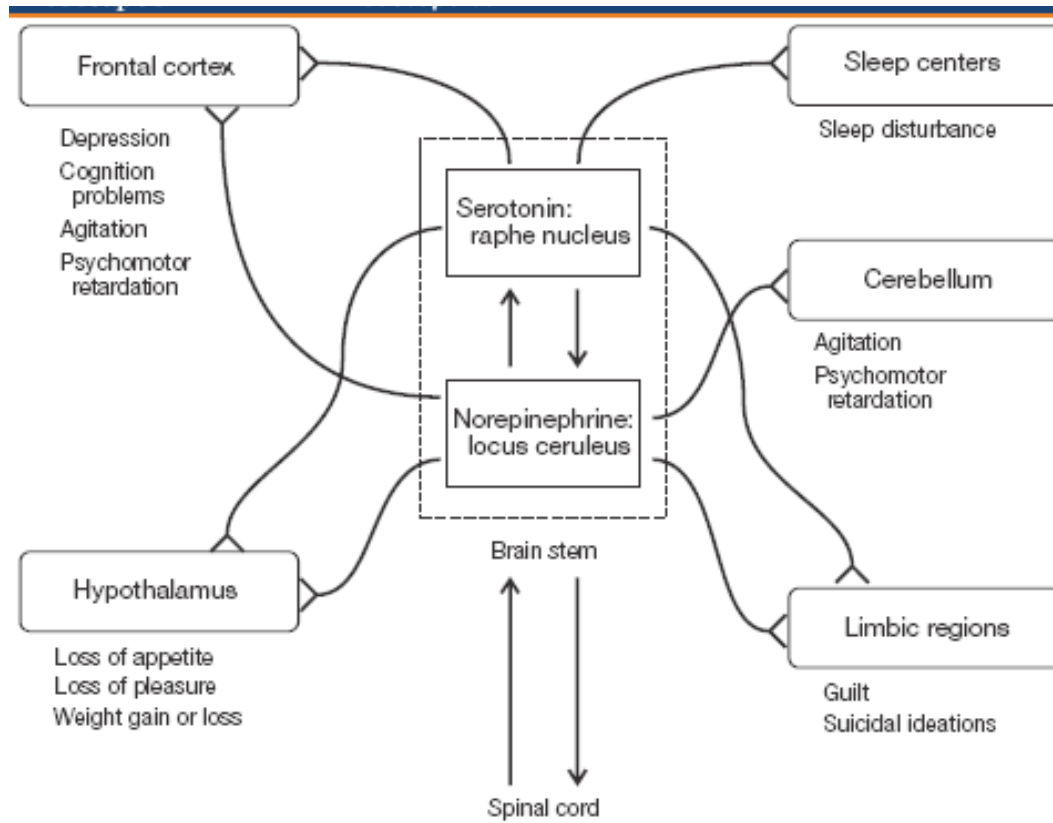
# Pharmacodynamie 5-HT

## Effets système nerveux

- ✓ Nombreux et complexes
- ✓ Humeur, dépression
- ✓ Sommeil, 5-HT = précurseur de la mélatonine produite par la glande pinéale
- ✓ Vomissements (R 5-HT<sub>3</sub> du tube digestif et chimio)
- ✓ Douleur et prurit

# Pharmacodynamie 5-HT

## Effets système nerveux



# Pharmacodynamie 5-HT

## Effets système cardio-vasculaire

- ✓ Effets différents voire opposés en agissant via R différents en des sites différents
- ✓ Vasoconstriction effet direct cellules musc. lisse (5-HT<sub>2</sub>)
- ✓ Sauf dans le muscle squelettique et le cœur: Vasodilatation (en présence de cellules endothéliales)
- ✓ Dans l'endothélium vasculaire et via les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> elle stimule la libération de médiateurs vasodilatateurs (EDRF, prostacycline)
- ✓ Bradycardie réflexe *via* 5-HT<sub>3</sub> des terminaisons vagales dans le lit vasculaire coronarien

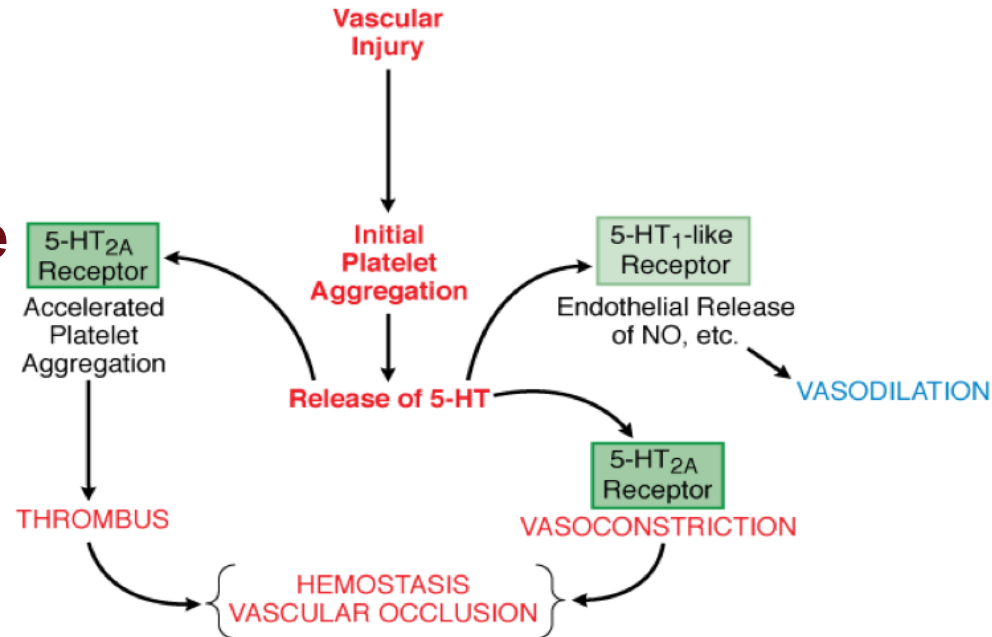
# Pharmacodynamie 5-HT

## Effets système cardio-vasculaire (2)

- ✓ Veinoconstriction (flush)
- ✓ Effets directs chronotrope et inotrope positifs
- ✓ Bradycardie réflexe *via* 5-HT<sub>3</sub> des terminaisons vagues dans le lit vasculaire coronaire

## Effet agrégant plaquettaire

- ✓ *via* 5-HT<sub>2</sub>



# Pharmacodynamie 5-HT

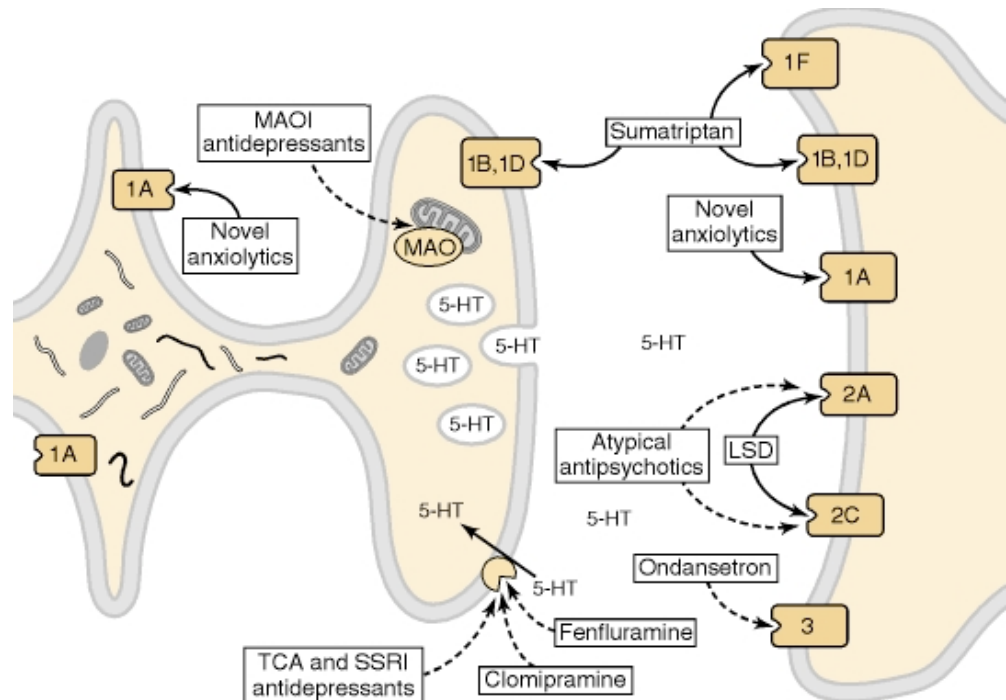
## Effets tube digestif

- ✓ Puissant stimulant des muscles lisses digestifs
- ✓ 5-HT<sub>4</sub>, en collaboration avec d'autres R 5-HT augmente péristaltisme et les sécrétions digestives en favorisant la libération d'autres neurotransmetteurs du système nerveux digestif (acétylcholine)

# Pharmacologie Clinique

## Agonistes de la sérotonine

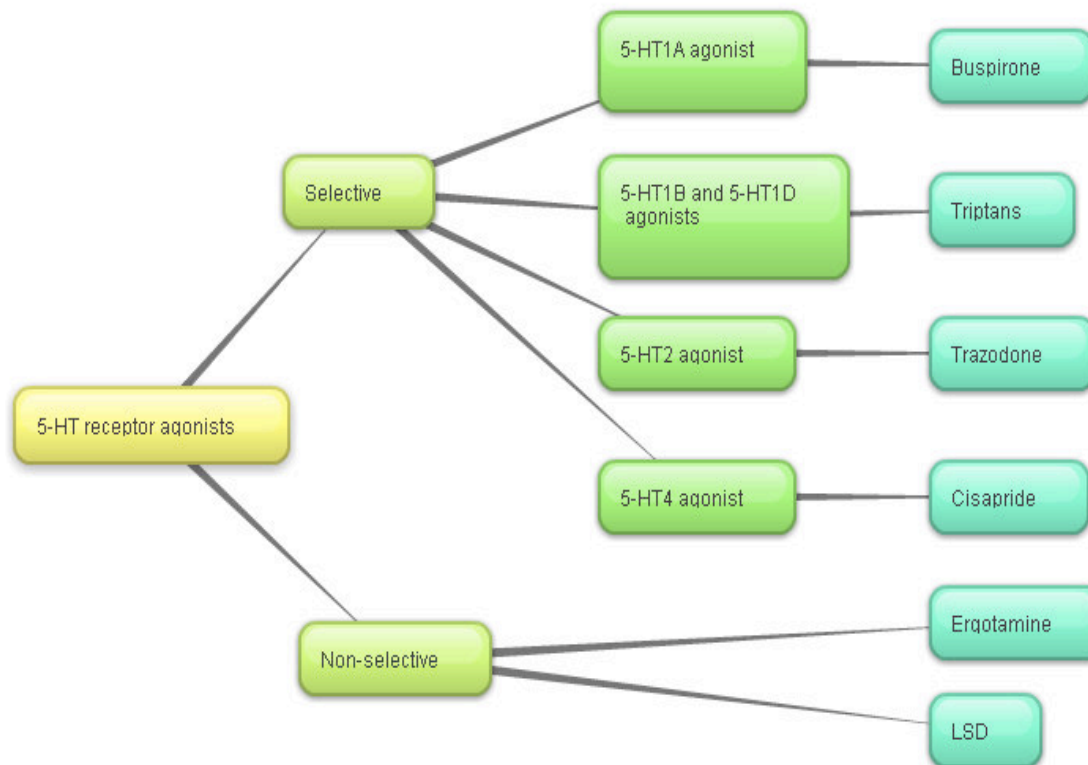
- ✓ 5-HT non utilisée en clinique comme médicament
- ✓ Possibilités pour « mimer » les effets de 5-HT
  - agonistes sélectifs de sous-types de récepteurs 5-HT
  - Inhiber recapture 5-HT
  - Inhiber catabolisme



# Pharmacologie Clinique

## Agonistes de la sérotonine

- ✓ 5-HT non utilisée en clinique comme médicament
- ✓ Possibilités pour « mimer » les effets de 5-HT
  - agonistes sélectifs de sous-types de récepteurs 5-HT





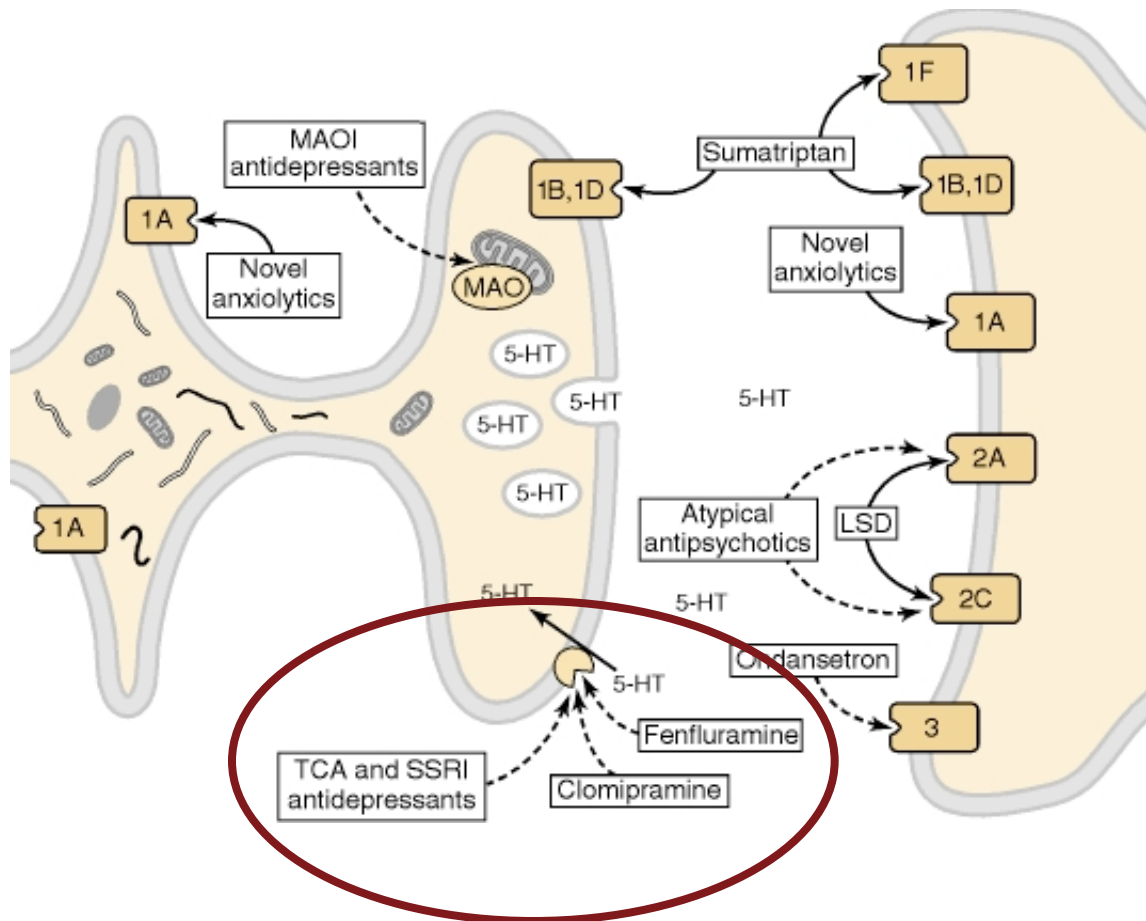
# Pharmacologie Clinique

## Agonistes des récepteurs de la sérotonine

- ✓ BUSPIRONE (agoniste 5-HT<sub>1A</sub>)
  - Anxiolytique non benzodiazépinique
  
- ✓ Les « triptans » (agonistes 5-HT<sub>1B</sub> et D)
  - Ces R entraînent une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et méningés
  - Actifs migraines, algies vasculaires de la face (sumatriptan)
  - Biodisponibilité: 15 à 80% -> PO, SC, sprays
  - Contre-indications: cardiopathies ischémiques, angor, maladies vasculaires; insuff rénale, hépatique sévères
  - Interactions: ergotamine; IMAO

# Pharmacologie Clinique

## Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine



# Pharmacologie Clinique

## **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine**

### 1. Antidépresseurs tricycliques = imipraminiques

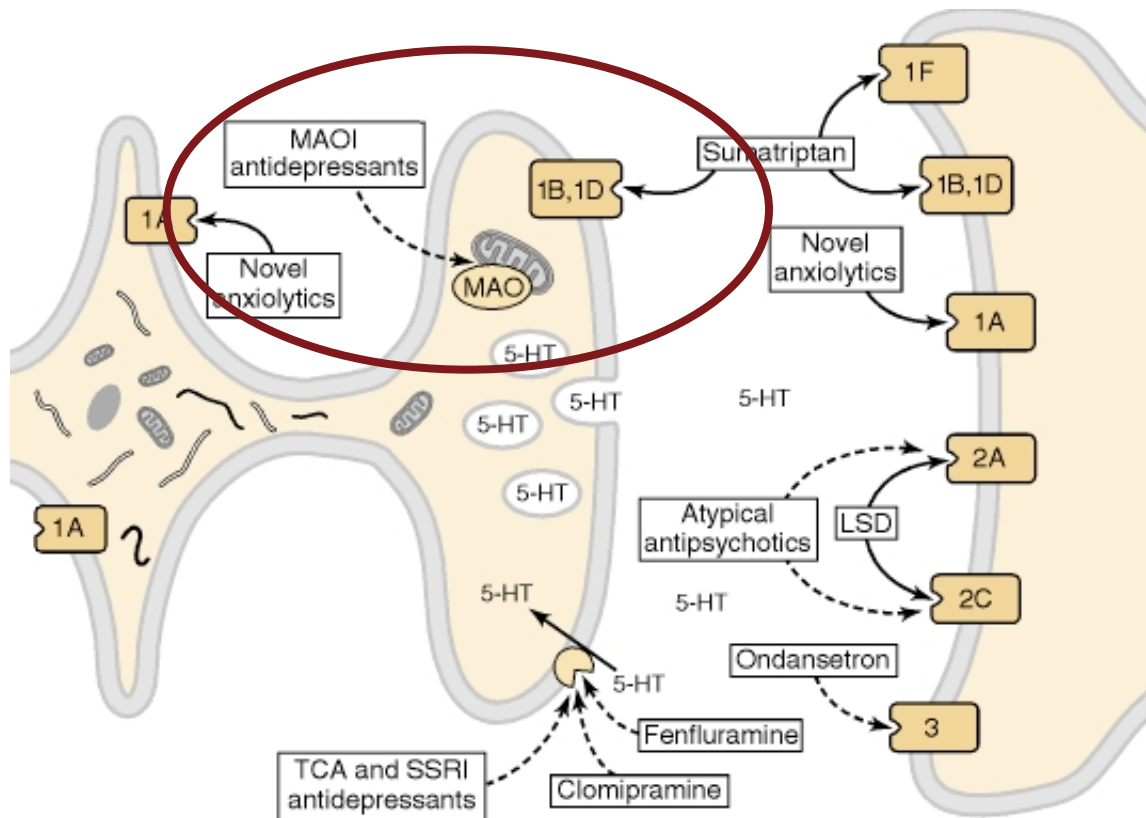
- Inhibe la recapture NA et sérotonine
- Imipramine, amitryptiline, clomipramine

### 2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- Fluoxetine, paroxetine, citalopram

# Pharmacologie Clinique

## Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)



# Pharmacologie Clinique

## Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)

- ✓ MAO-A: sérotonine, noradrénaline, tyramine;
- ✓ MAO-B: dopamine
  
- ✓ Augmentent les stocks des monoamines, sensibilisent les patients aux sympathomimétiques (ou sympatho+ indirects: tyramine dans fromages et boissons fermentés)
  
- ✓ Indication: dépression (parkinson pour IMAO-B)
- ✓ Interaction avec les autres sérotoninergiques +++: syndrome sérotoninergique

# Pharmacologie Clinique

- ✓ **Syndrome sérotoninergique**
- ✓ **Forme bénigne**
  - nausées, agitation, comportement agressif, paresthésies
  - Evolution favorable en quelques heures après arrêt de l'ISRS

# Pharmacologie Clinique

- ✓ **Syndrome sérotoninergique**
- ✓ Forme bénigne
- ✓ Forme grave : ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives :

## Tableau 6 : Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique

---

<b>Signes cliniques</b>	Confusion ; hypomanie ; agitation ; myoclonies ; hyperréflexie ; sueurs abondantes ; frissons ; fièvre ; tremblements ; diarrhée ; incoordination.
-------------------------	--

---

# Pharmacologie Clinique

- ✓ **Syndrome sérotoninergique**
- ✓ Forme bénigne
- ✓ Forme grave : ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives :

## **Tableau 6 : Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique**

**Anamnèse** L'apparition du syndrome coïncide avec l'introduction ou l'augmentation des doses d'un agent « pro-sérotoninergique » et d'au moins trois des signes cliniques qui suivent.

**Signes cliniques** Confusion ; hypomanie ; agitation ; myoclonies ; hyperréflexie ; sueurs abondantes ; frissons ; fièvre ; tremblements ; diarrhée ; incoordination.



# Pharmacologie Clinique

## Syndrome sérotoninergique

- ✓ Forme bénigne
- ✓ Forme grave : ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives :

### **Tableau 6 : Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique**

**Anamnèse** L'apparition du syndrome coïncide avec l'introduction ou l'augmentation des doses d'un agent « pro-sérotoninergique » et d'au moins trois des signes cliniques qui suivent.

**Signes cliniques** Confusion ; hypomanie ; agitation ; myoclonies ; hyperréflexie ; sueurs abondantes ; frissons ; fièvre ; tremblements ; diarrhée ; incoordination.

**Diagnostic différentiel** Les diagnostics différentiels étant écartés (infection, troubles métaboliques ou neurologiques), le syndrome survient sans introduction ou modification récente de la posologie d'un ISRS.

# Pharmacologie Clinique

## Syndrome sérotoninergique

- ✓ Prise en charge
  - Symptomatique
  - Benzodiazépines si agitation, convulsions, rigidité
  - Ventilation, curarisation si nécessaire
- ✓ Pas d'antidotes pour tous ces antidépresseurs
- ✓ Epuration extra-rénale peu utile (vol. distribution important, forte liaison aux protéines)
- ✓ En général, évolution favorable en 24 à 48h, mais potentiellement mortel

# Pharmacologie Clinique

## Antagonistes du récepteur de la sérotonine

- ✓ Beaucoup d'autres médicaments agissant sur d'autres récepteurs ( $\alpha$ -adrénergiques, histamine H1...) ont aussi un effet bloquant le R 5-HT

# Pharmacologie Clinique

## Antagonistes du récepteur de la sérotonine

- ✓ ONDANSETRON  
(antagoniste 5-HT<sub>3</sub>)

Prototype d'une famille, prévention des nausées et vomissements chimio-induits

