

Année 2020

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 15 octobre 2020

par

Cannelle CHAPRON

née le 26 octobre 1993 à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

Président du jury : M. Philippe GRIMBERT

1^{er} Assesseur : M. Matthias KOHLHAUER

2nd Assesseur : M. Patrick VERWAERDE

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Maître de Conférences à l'EnvA

Professeur à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny



Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benchechroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambron Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier
--	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mûmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimaud-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew Rattachée DPASP - Dr Wolgast Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Pr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Maignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée	Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauser Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié
---	---

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommage respectueux.

Au docteur Matthias KOHLHAUER, Maître de conférences à l'EnvA,
Pour son implication, ses conseils avisés, et ses nombreuses relectures minutieuses.
Sincères remerciements.

Au Professeur Patrick VERWAERDE, Professeur à l'EnvA,
Qui a accepté d'être l'assesseur de cette thèse.
Sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Première partie : Physiologie du système sérotoninergique	13
1. Synthèse, stockage et catabolisme de la sérotonine	13
A. Synthèse de la sérotonine.....	13
B. Répartition de la sérotonine.....	14
a. Au niveau périphérique.....	14
b. Au niveau central	15
C. Métabolisme et élimination de la sérotonine	15
2. Mécanisme d'action moléculaire de la sérotonine	15
A. Les récepteurs à la sérotonine	15
a. Les récepteurs métabotropes	16
b. Les récepteurs ionotropes	17
B. Description des différentes familles de récepteurs.....	17
a. Les récepteurs 5-HT ₁	18
b. Les récepteurs 5-HT ₂	20
a. Les récepteurs 5-HT ₃	20
b. Les récepteurs 5-HT ₄	21
c. Les récepteurs 5-HT ₅	21
d. Les récepteurs 5-HT ₆	21
e. Les récepteurs 5-HT ₇	21
3. La transmission sérotoninergique.....	22
A. Recapture de la sérotonine par le transporteur de la sérotonine	23
B. Régulation de l'activité sérotoninergique par les autorécepteurs	23
4. Les effets physiologiques de la sérotonine.....	23
A. La sérotonine et troubles comportementaux	26
a. Implication de la sérotonine dans les troubles anxieux	26
b. Implication de la sérotonine dans l'agressivité	27
c. Implication de la sérotonine dans la dépression.....	28
d. Implication de la sérotonine dans les troubles alimentaires	29
B. Sérotonine et fonction gastro-intestinale	30
a. Innervation du tractus gastro-digestif	30
b. Implication de la sérotonine au sein du tractus gastro-intestinal	31
• Action de la sérotonine sur les IPANs sous muqueux.....	32
• Action de la sérotonine sur les IPANs myentériques.....	33
• Action de la sérotonine au niveau gastrique	33
• Rôle de la sérotonine dans le vomissement.....	33
• Sérotonine et troubles digestifs	34
C. Rôle de la sérotonine au niveau du système sanguin et cardio-vasculaire.....	35
a. Rôle dans l'agrégation plaquettaire	35
b. Action de la sérotonine dans l'appareil cardio-vasculaire.....	36
• Au niveau vasculaire	36
• Au niveau cardiaque.....	36

D. Sérotonine et douleur	38
a. Action modulatrice de la sérotonine en périphérie	38
b. Action modulatrice de la sérotonine au niveau central	39
c. Cas particulier des douleurs neuropathiques	41
Deuxième partie : Pharmacologie du système sérotoninergique	43
1. Augmentation de la synthèse de sérotonine	43
A. Complémentation en tryptophane	43
B. Complémentation en hydroxytryptophane	44
2. Inhibition de la recapture de la sérotonine	44
A. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	44
a. Pharmacocinétique des ISRS	45
b. Indications des ISRS	46
c. Effets secondaires et contre-indications des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	46
d. Posologie et efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	47
B. Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)	48
a. Pharmacocinétique du tramadol	49
b. Indications du tramadol	49
c. Effets secondaires et contre-indications du tramadol	50
d. Posologie du tramadol	50
C. Les antidépresseurs tricycliques	50
a. Pharmacocinétique de la clomipramine	51
b. Indications de la clomipramine	51
c. Effets secondaires et contre-indications de la clomipramine	52
d. Posologie et efficacité de la clomipramine	53
D. Les opiacés	53
a. Les opiacés analgésiques	53
• Pharmacocinétique des opiacés analgésiques	53
• Indications des opiacés analgésiques	54
• Effets secondaires et contre-indications des opiacés analgésiques	54
• Posologie et efficacité des opiacés analgésiques	54
b. Le dextrométhorphan, un antitussif	55
3. Inhibition du métabolisme de la sérotonine	55
A. La sélégiline	56
a. Pharmacocinétique de la sélégiline	57
b. Indications de la sélégiline	57
c. Effets secondaires et contre-indications de la sélégiline	58
d. Posologie de la sélégiline	58
B. La procarbazine	58
4. Agonistes des récepteurs sérotoninergiques ; exemple de la buspirone	59
A. Pharmacocinétique de la buspirone	59
B. Indications de la buspirone	59
C. Effets secondaires et contre-indications de la buspirone	60
D. Posologie et efficacité de la buspirone	60
5. Augmentation de la libération de sérotonine	60
A. Pharmacocinétique de la mirtazapine	61
B. Indications et effets secondaires de la mirtazapine	61
C. Posologie de la mirtazapine	62
Troisième partie : Le syndrome sérotoninergique en médecine vétérinaire	63

1. Définition du syndrome sérotoninergique	63
2. Physiopathologie du syndrome sérotoninergique.....	63
3. Importance en médecine vétérinaire	64
4. Étiologie du syndrome sérotoninergique	65
<i>A. Monothérapie.....</i>	<i>66</i>
• Suite à un surdosage	66
• Suite à une ingestion accidentelle.....	66
<i>B. Association médicamenteuse.....</i>	<i>67</i>
5. Manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique.....	68
6. Diagnostic clinique du syndrome sérotoninergique	70
<i>A. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique</i>	<i>71</i>
a. Diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après les critères de Sternbach.....	72
a. Diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après les critères d'Hunter	73
<i>B. Examens complémentaires</i>	<i>75</i>
<i>C. Diagnostic différentiel</i>	<i>76</i>
7. Prise en charge thérapeutique et pronostic du syndrome sérotoninergique	77
<i>A. La prise en charge thérapeutique du syndrome sérotoninergique</i>	<i>77</i>
a. Traitement symptomatique	77
b. Traitement spécifique	79
• La cyproheptadine.....	79
• La chlorpromazine.....	79
• Les intralipides	79
<i>B. Pronostic du syndrome sérotoninergique.....</i>	<i>80</i>
Conclusion	81
Liste des références bibliographiques	83

Liste des figures

Figure 1: Biosynthèse de la sérotonine à partir du tryptophane d'après (Brunton <i>et al.</i> , 2006).....	14
Figure 2 : Représentation de la transmission synaptique de la sérotonine au niveau d'un neurone sérotoninergique d'après (David et Gardier, 2016).....	22
Figure 3 : Représentation schématique du cerveau en coupe sagittale montrant l'arborisation ascendante et descendante des axones sérotoninergiques des noyaux du raphé d'après (Tritschler <i>et al.</i> , 2018).....	25
Figure 4 : Coupe parasagittale d'un cerveau de singe montrant la localisation des composants des ganglions de la base d'après (Lanciego <i>et al.</i> , 2012)	26
Figure 5 : Action des antidépresseurs et du BDNF sur la concentration en sérotonine.	29
Figure 6 : Représentation schématique des systèmes nerveux du tractus gastro-intestinal d'après (Mawe et Hoffman, 2013)	30
Figure 7 : Micrographie électronique d'une cellule entérochromaffine d'un iléum de souris d'après (Gershon et Tack, 2007).....	32
Figure 8 : Schéma représentant les différents rôles de la sérotonine en fonction de la localisation des récepteurs d'après (Spiller, 2007 ; Sikander <i>et al.</i> , 2009).....	33
Figure 9 : Désordres intestinaux induit par les taux anormaux de sérotonine lors de maladies humaines d'après (Spiller, 2007)	35
Figure 10 : Schéma résumant les différentes actions de la sérotonine au niveau cardio-vasculaire d'après (Ramage et Villalon, 2008).....	38
Figure 11 : Implication de la sérotonine dans la douleur au niveau périphérique d'après (Martins, 2019).....	39
Figure 12 : Schéma représentant l'action des différentes voies descendantes modulant la nociception d'après (Millan, 2002).	40
Figure 13 : Effet du traitement à base ISRS sur la synapse sérotoninergique d'après (David et Gardier, 2016).....	45
Figure 14 : Effet des inhibiteurs de la monoamine oxydase sur le métabolisme de la sérotonine d'après (Finkel <i>et al.</i> , 2015).	56
Figure 15 : Associations pouvant induire un syndrome sérotoninergique d'après (Foong <i>et al.</i> , 2018)	68
Figure 16 : Sévérité du syndrome sérotoninergique en fonction des signes cliniques	69

Figure 17 : Liste des substances pouvant induire un syndrome sérotoninergique	71
Figure 18 : Critères de Sternbach pour le diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après (Sternbach, 1991)	72
Figure 19 : Arbre décisionnel d'après les critères d'Hunter d'après (Dunkley <i>et al.</i> , 2003)	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Type de récepteurs et localisation des différentes familles des récepteurs sérotoninergiques	18
Tableau 2 : Localisation et rôle fonctionnel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT ₁ d'après (Hannon et Hoyer, 2008 ; Pytliak et al., 2011 ; Bordet et al., 2019)	19
Tableau 3 : Localisation et rôle fonctionnel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT ₂ d'après (Hannon et Hoyer, 2008 ; Pytliak <i>et al.</i> , 2011 ; Bordet <i>et al.</i> , 2019)	20
Tableau 4 : Rôles physiologiques de la sérotonine au niveau central et périphérique d'après (David et Gardier, 2016 ; Bordet <i>et al.</i> , 2019)	24
Tableau 5 : Récapitulatif des récepteurs mis en jeu dans le comportement alimentaire.....	29
Tableau 6 : Posologie des différents inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine d'après (Crowell-Davis <i>et al.</i> , 2019).....	48
Tableau 7 : Récapitulatif des études portant sur le syndrome sérotoninergique chez le chien et le chat	65
Tableau 8 : Doses ingérées pour les chiens (CN) et les chats (CT) symptomatiques et asymptomatiques.....	67
Tableau 9 : Diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique d'après (Boyer et Shannon, 2005)	76
Tableau 10 : Posologie des molécules anti-convulsivantes	78

Liste des abréviations

5-HIAA : Acide 5-Hydroxy-indole-acétique

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

8-OH : : 8-OH mirtazapine

AC : Adénylate cyclase

Ach : Acétylcholine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

CGRP : Peptide relié au gène calcitonine

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CN : Chien

CRI : Constant rate infusion

CT : Chat

CTZ : Chemoreceptor trigger zone

DAG : Diacylglycérol

DIAA : Décarboxylase des acides aminés aromatiques

DMR : Dimetilmirtazapine

ECG : Électrocardiogramme

ENK : Enképhaline

EPM : Elevator Plus Maze

FAP : Fibres afférentes primaires

GABA : acide γ -aminobutyrique

HS-HA : Hypersensibilité-hyperactivité

IM : Injection intramusculaire

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IP3 : Inositol-1,4,5-triphosphate

IPAN : Nerf primaire intrinsèque afférent

IRSN : Inhibiteur non sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : Injection intraveineuse

KO : Knock-out

LNAAs : large neutral amino acids

LCS : Liquide cérébro-spinal

MAO-A : Monoamine oxydase A

MAO-B : Monoamine oxydase B

NGF : Nerve growth factor

NK : Natural killer

NO : Oxyde nitrique

PKA : Protéine kinase A

SC : Injection sous-cutanée

SERT : Transporteur de la sérotonine

SS : Syndrome sérotoninergique

TCA : Antidépresseur tricyclique

TPH : tryptophane hydroxylase

VIP : Peptide vaso intestinale

VMAT : Transporteur vésiculaire des monoamines

Introduction

Dans l'imaginaire collectif, la sérotonine correspond à « l'hormone du bonheur », cependant, ses fonctions au sein de l'organisme sont bien plus vastes et complexes. La sérotonine est avant tout un neuromédiateur important du système nerveux central et périphérique qui joue un rôle dans la régulation cardiovasculaire, gastro-intestinale, endocrinienne ou dans la modulation de la douleur et des troubles émotionnels. Depuis quelques années, de nombreux médicaments sérotoninergiques ont été développés et sont aujourd'hui prescrits afin de corriger certaines dysfonctions physiologiques ; vomissements, nausées, anorexie, douleurs et troubles émotionnels, *etc.* Parmi les modificateurs de la fonction sérotoninergique, on retrouve notamment les molécules utilisées comme antidépresseurs chez l'Homme ou pour la réduction de l'anxiété ou de l'agressivité chez les carnivores domestiques.

En lien avec l'utilisation élargie des molécules capable d'accroître la concentration ou les effets de la sérotonine, une nouvelle entité physiopathologique dénommée « syndrome sérotoninergique » a été décrite chez l'Homme. Ce syndrome a été découvert en 1960, par Oates et Sjoerdsma, et il est la conséquence directe d'une concentration trop importante de sérotonine dans le système nerveux central (Oates et Sjoerdsma, 1960). Cela se manifeste notamment par des troubles nerveux comme de l'hyperréflexie, des convulsions ou de la confusion, accompagnée de troubles cardiovasculaires et d'hyperthermie. En médecine vétérinaire, cette entité est aujourd'hui émergente en raison de l'administration directe de modificateurs du système sérotoninergique ou lors d'intoxications accidentelles. Néanmoins, son importance reste aujourd'hui relativement mal connue des vétérinaires praticiens et ce syndrome est probablement sous-diagnostiqué. En médecine vétérinaire, la connaissance de ce syndrome est cependant importante pour établir un diagnostic précis, écarter d'autres entités pathologiques potentielles et d'établir le traitement adéquat.

Cette thèse bibliographique a pour objectif de récapituler les connaissances actuelles sur la pharmacologie des modificateurs de la sérotonine ainsi que sur physiopathologie et les traitements du syndrome sérotoninergique en médecine vétérinaire.

La première partie sera consacrée à l'étude de la physiologie de la sérotonine, et, à la description de ces récepteurs qui sont à l'origine des multiples fonctions remplies par la sérotonine. La seconde partie traitera des substances pro-sérotoninergiques susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique. On y évoquera alors la pharmacologie et les indications des substances dites « antidépresseurs » ou encore des analgésiques. La troisième et dernière partie abordera le syndrome sérotoninergique afin de comprendre son étiologie et de mieux reconnaître ses manifestations cliniques permettant un diagnostic correct de syndrome sérotoninergique et un traitement adapté.

Première partie : Physiologie du système sérotoninergique

La sérotonine, également appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une amine présente en grande quantité dans l'organisme. Elle présente une très large activité physiologique, liée à la grande variété de ses récepteurs. Le système sérotoninergique joue ainsi un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la modulation de l'humeur, les émotions, le comportement alimentaire, la cognition ou encore la nociception. Elle est aussi impliquée dans un certain nombre de fonctions périphériques mettant en jeu le tonus vasculaire ou encore les sécrétions et la motricité digestive.

1. Synthèse, stockage et catabolisme de la sérotonine

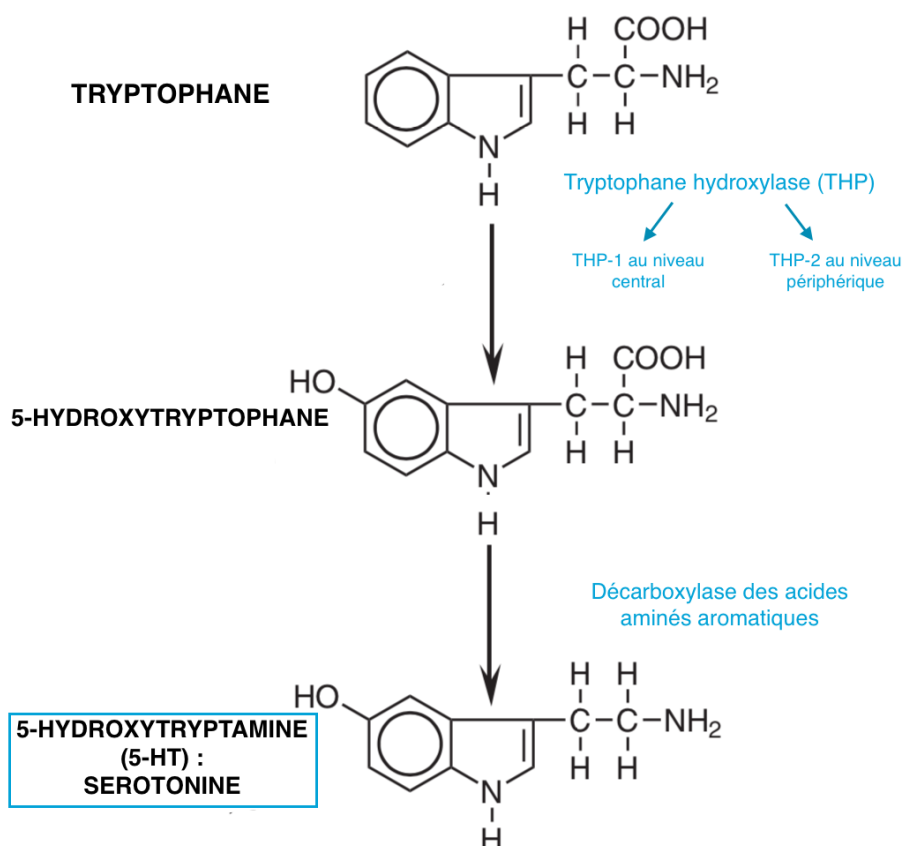
A. Synthèse de la sérotonine

Dans le système nerveux central ou périphérique, la sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel provenant de l'alimentation. La majorité de la sérotonine est produite au niveau périphérique et on estime que 95 % de la sérotonine est synthétisée dans les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal. Il s'agit de cellules endocrines-paracrines du tube digestif participant au contrôle de la sécrétion digestive ou du péristaltisme. Le reste de la production périphérique de la sérotonine est assuré par les neurones sérotoninergiques du plexus myentérique présent dans la paroi intestinale (Gershon et al., 1965).

Il existe aussi une synthèse au niveau central de sérotonine à partir de tryptophane circulant et qui a franchi la barrière hématoencéphalique *via* le transporteur d'acides aminés neutre à longues chaînes. Cette synthèse se réalise au sein des neurones sérotoninergiques du système nerveux central (Tyce, 1990).

Les étapes de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane sont identiques au niveau central et au niveau périphérique (Figure 1). Le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane grâce à l'action de la tryptophane hydroxylase (TPH) dont il existe 2 isoformes : TPH-1, essentiellement périphérique, et TPH-2, que l'on retrouve uniquement au niveau central (Walther, 2003). Cette étape d'hydroxylation est l'étape limitante de la synthèse de sérotonine. La deuxième étape est une réaction de décarboxylation, par la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, du 5-hydroxytryptophane en sérotonine ou 5-hydroxytryptamine.

Figure 1: Biosynthèse de la sérotonine à partir du tryptophane d'après (Brunton *et al.*, 2006)



B. Répartition de la sérotonine

La sérotonine ne peut pas franchir la barrière hématoencéphalique. En conséquence, cette molécule est compartimentée entre le système nerveux central et périphérique, avec des fonctions physiologiques différentes selon sa localisation. La sérotonine centrale est synthétisée et stockée *in situ*, par les neurones sérotoninergiques. Elle joue un rôle de neurotransmetteur. La sérotonine périphérique est principalement synthétisée par les cellules entérochromaffines et joue un rôle paracrine au niveau du tube digestif ou humoral au niveau vasculaire (David et Gardier, 2016).

a. Au niveau périphérique

Au niveau périphérique, la sérotonine est synthétisée dans les cellules entérochromaffines puis libérée dans la circulation sanguine. Cette sérotonine est dite « sérotonine circulante ». Après son relargage par les cellules entérochromaffines, la sérotonine est captée par les plaquettes, *via* le transporteur à la sérotonine (SERT) et stockée dans des granules denses par le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT-2). On estime ainsi que 90 % de la sérotonine périphérique est ainsi stockée dans les plaquettes. Il n'existe aucune voie de synthèse plaquettaire puisque celles-ci sont dépourvues d'activité TPH (Morrissey *et al.*, 1977). Lors du phénomène d'agrégation

plaquettaire, la sérotonine est libérée par les plaquettes activées, dans la circulation générale (David et Gardier, 2016).

La sérotonine périphérique est aussi présente en faible quantité (5 à 10 %) dans les cellules mononuclées et une petite partie (1 à 2 %) est simplement liée à l'albumine (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012). Une faible quantité de sérotonine est également présente au niveau des reins, du cœur, de la rate ou de la thyroïde (Tyce, 1990).

b. Au niveau central

La sérotonine présente au niveau central ne représente qu'une petite partie (1 à 2 %) de la sérotonine totale de l'organisme. Elle joue un rôle de neuromédiateur (Crowell-Davis *et al.*, 2019). Après avoir été synthétisée par les neurones sérotoninergique, elle est captée par les transporteurs vésiculaires des monoamines, VMAT-1 et VMAT-2 et stockée dans les vésicules synaptiques (Bordet *et al.*, 2019). Ces transporteurs sont des transporteurs passifs couplés à une pompe H⁺-ATPase et un gradient de protons permet donc l'entrée de la sérotonine dans les vésicules (David et Gardier, 2016).

C. Métabolisme et élimination de la sérotonine

La sérotonine est métabolisée selon un processus de déamination oxydative sous l'action de la monoamine-oxydase (MAO). Cette enzyme présente au niveau du cerveau, du tractus gastro-intestinal, des plaquettes ou encore du foie, existe sous 2 formes ; MOA-A et MOA-B. La sérotonine est majoritairement catabolisée par MOA-A. Cependant, dans les plaquettes, MOA-B est la forme prédominante (Sandler *et al.*, 1981).

Le principal métabolite de la sérotonine, formé par son catabolisme via la MOA, est l'acide hydroxyindolacétique (5-HIAA) qui est principalement excrété par les urines. Il a été montré que l'excrétion de la majorité de 5-HIAA apparaît moins de 24 heures après l'administration de tryptophane exogène, le métabolisme de la sérotonine *via* la MAO est donc un métabolisme rapide (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

Une seconde voie de métabolisation de la sérotonine a lieu dans l'épiphyse. La sérotonine y est acétylée par la sérotonine N-acétyltransférase, puis méthylée pour former la mélatonine qui joue un rôle majeur dans le cycle circadien (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

Une faible partie de la sérotonine peut également subir une glucurono-conjugaison ou une sulfoconjugaison de son groupement hydroxyle. Cette transformation a lieu dans le foie, les reins et les poumons (Tyce, 1990).

2. Mécanisme d'action moléculaire de la sérotonine

A. Les récepteurs à la sérotonine

La sérotonine possède de nombreux récepteurs qui sont classés en 7 groupes numérotés de 5-HT₁ à 5-HT₇. Certains groupes sont subdivisés en de nombreux sous-types, ce qui porte leur nombre

total à quatorze. Il existerait un 8^e groupe de récepteurs, représenté par le 5-HT_{1P}, dans le système nerveux entérique, la peau et les organes lymphoïdes (Branchek *et al.*, 1988). Ce récepteur est très peu cité dans la littérature. Certains auteurs parlent de récepteur orphelin dont la structure n'a pas été caractérisée (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012). En conséquence, son rôle, mal connu, ne sera pas détaillé ici.

Au sein de la famille des récepteurs à la sérotonine, on distingue les récepteurs métabotropes et ionotropes.

a. Les récepteurs métabotropes

Les récepteurs métabotropes sont des protéines transmembranaires qui changent de conformation entraînant une cascade de réactions intracellulaires en réponse à la liaison de leur ligand.

Les récepteurs métabotropes sérotoninergiques sont couplés à une protéine G qui est intracellulaire. La fixation de la sérotonine sur un de ces récepteurs induit son changement de conformation qui permet l'activation de la protéine G. Cette dernière se détache du récepteur pour agir sur une protéine effectrice différente selon le type de protéine G mis en jeu (Katzung et Trevor, 2015).

- Couplage avec une protéine G_s : activation de l'adénylate cyclase (AC) stimulant la production d'AMP cyclique (AMPc). L'AMPc est un second messenger qui active la protéine kinase A (PKA). La PKA induit l'expression de gènes aboutissant à une modification prolongée des réponses cellulaires (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012). L'AMPc peut aussi être responsable d'une inhibition des canaux potassiques membranaires qui contrôlent l'influx calcique et l'excitabilité membranaire (Hamon et Gozlan, 1993).
- Couplage avec une protéine G_{q/11} : activation de la phospholipase C qui induit la production d'inositol triphosphate (IP₃) et de diacylglycérol (DAG). L'IP₃ agit en tant que messenger secondaire au niveau de récepteurs spécifiques des vésicules intracellulaires. Il induit le relargage des ions Ca²⁺ du contenu vésiculaire vers le cytosol qui vont jouer un rôle dans la contraction musculaire vasculaire et lisse. La DAG, par la phosphorylation des protéines, module l'activité protéique. Le couplage avec une protéine G_{q/11} induit également la fermeture des canaux potassiques.
- Couplage avec une protéine G_{i/o} : inhibition de l'adénylate cyclase (AC) provoquant la diminution de la synthèse d'AMPc et donc l'inhibition des cascades d'activation cellulaire ainsi que la dépolarisation de la membrane par ouverture des canaux potassiques (Hamon et Gozlan, 1993 ; Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012)
- Couplage avec une protéine G_{12/13} : leur voie de signalisation n'est pas encore claire mais il semblerait que ces protéines soient associées à la prolifération cellulaire et à la transformation maligne (Iwasa *et al.*, 2018).

b. Les récepteurs ionotropes

Les récepteurs ionotropes sont des protéines trans-membranaires constituées de plusieurs sous-unités qui traversent la membrane plasmique et forment un canal. La fixation du ligand provoque le changement de conformation et ensuite l'ouverture du canal. Cela permet le passage de différents ions au travers de la membrane plasmique. Ces récepteurs sont à l'origine d'une réponse rapide et brève.

Parmi les familles de récepteurs à la sérotonine, seule les récepteurs 5-HT₃ sont des récepteurs ionotropes. Ils sont pentamériques et sont perméables aux ions Ca²⁺, Na⁺ et K⁺ (Purves *et al.*, 2015).

B. Description des différentes familles de récepteurs

Dans le système nerveux central et périphérique, les récepteurs sérotoninergiques sont essentiellement présents sur les neurones post-synaptiques. On les nomme alors hétérorécepteurs car ils modulent la libération d'autres neurotransmetteurs. Certains d'entre eux (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}) sont cependant également présents sur les neurones présynaptiques et modulent la libération de sérotonine. Ce sont donc des autorécepteurs. Ces récepteurs sont également présents en dehors du système nerveux, au niveau sanguin, gastro-intestinal, cardiaque, *etc.*

Globalement, on peut distinguer des caractéristiques communes aux différents récepteurs sérotoninergiques suivant leur famille, comme présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Type de récepteurs et localisation des différentes familles des récepteurs sérotoninergiques

Famille	Type de récepteur	Localisation
5-HT ₁	Métabotrope couplé à une protéine G _i	SNC et tube digestif
5-HT ₂	Métabotrope couplé à une protéine G _q (peut-être couplé aussi à une protéine G _{12/13})	SNC, plaquettes et vaisseaux
5-HT ₃	Ionotrope (canal Ca ²⁺ , Na ⁺ et K ⁺)	SNC et neurones sensitifs du tube digestif (IPAN)
5-HT ₄	Métabotrope couplé à une protéine G _s	SNC, tube digestif et neurones respiratoires
5-HT ₅	Métabotrope couplé à une protéine G _i	SNC
5-HT ₆	Métabotrope couplé à une protéine G _s	SNC
5-HT ₇	Métabotrope couplé à une protéine G _s	SNC, vaisseaux et tube digestif

a. Les récepteurs 5-HT₁

Les récepteurs 5-HT₁ sont les plus affins pour la sérotonine (Hamon et Gozlan, 1993). Ces récepteurs sont couplés à une protéine G_i qui inhibe l'adénylate cyclase. Ils réduisent ainsi la concentration d'AMPc et favorisent l'ouverture des canaux potassiques membranaires à l'origine d'un flux sortant d'ions K⁺ et d'une hyperpolarisation membranaire. L'hyperpolarisation induit une période réfractaire relative qui empêche la propagation des messages nerveux. La sérotonine agit donc comme un inhibiteur de l'activité électrique. Les sous-types, au nombre de 5, agissent *via* la même voie de signalisation mais diffèrent par leur distribution au sein de l'organisme et leurs effets biologiques. Le tableau 2 résume les localisations et les effets des différents récepteurs. Le récepteur 5-HT_{1C} ayant été reclassé récemment en 5-HT_{2C}, cette sous-famille n'existe pas.

Tableau 2 : Localisation et rôle fonctionnel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁ d'après (Hannon et Hoyer, 2008 ; Pytliak et al., 2011 ; Bordet et al., 2019)

Sous types de récepteurs	Distribution		Rôles
	<i>Centrale</i>	<i>Périphérique</i>	
5-HT_{1A}	Noyaux du raphé, aire limbique (surtout dans l'hippocampe)	Plexus mésentérique	Agressivité, anxiété, addiction, appétit, mémoire, humeur, nociception, sommeil, thermorégulation, comportement sexuel Péristaltisme
5-HT_{1B}	Cortex frontal, ganglions de la base	Muscles lisses des vaisseaux	Anxiété, agressivité, mémoire comportement, stress, migraine Vasoconstriction des artères
5-HT_{1D}	Noyaux du raphé dorsal, terminaisons nerveuses, ganglions autonomes et trigéminaux	Cœur	Locomotion, anxiété, vasoconstriction
5-ht_{1E}	Cortex frontal, ganglions de la base (putamen, noyaux caudés)		Mémoire ? <i>Rôle encore mal défini, d'où l'appellation en minuscule</i>
5-ht_{1F}	Cortex cérébral, ganglions de la base	Utérus, artères coronaires	Vasoconstriction, anxiété <i>Rôle encore mal défini, d'où l'appellation en minuscule</i>

Le récepteur 5-HT_{1A} est le récepteur de la sérotonine le plus largement présent dans le système nerveux central. Il agit en tant qu'autorécepteur dans les noyaux du raphé et en tant qu'hétérorécepteur au niveau des structures limbiques où il est présent à la fois sur les neurones sérotoninergiques et non sérotoninergiques. D'autres récepteurs, les 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, sont à la fois des autorécepteurs et des hétérorécepteurs. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont principalement des autorécepteurs et sont concentrés dans les noyaux de la base. Cependant, 5-HT_{1B} peut également

agir comme un hétérorécepteur inhibant la libération d'autres neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, le glutamate, la dopamine, la noradrénaline et l'acide γ -aminobutyrique. Le récepteur 5-HT_{1D}, très proche structurellement de 5-HT_{1B}, agit principalement comme un autorécepteur au niveau du noyau du raphé dorsal (Pytliak *et al.*, 2011).

b. Les récepteurs 5-HT₂

Les récepteurs 5-HT₂ sont présents sur les neurones sérotoninergiques postsynaptiques et sont couplés à une protéine G_{q/11}. Cette protéine active la voie de la phospholipase C et de l'inositol triphosphate qui aboutit à une augmentation des concentrations intracellulaires en calcium. On distingue 3 sous-types de récepteurs 5-HT₂ présentés dans le tableau 3. Ces récepteurs seraient également couplés aux protéines G_{12/13} qui auraient un rôle dans les changements structuraux prolongés (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Tableau 3 : Localisation et rôle fonctionnel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ d'après (Hannon et Hoyer, 2008 ; Pytliak *et al.*, 2011 ; Bordet *et al.*, 2019)

Sous types de récepteurs	Distribution		Effets physiologiques
	<i>Centrale</i>	<i>Périphérique</i>	
5-HT _{2A}	Cortex frontal, tronc cérébral, ganglions de la base	Plaquettes et muscles lisses de vaisseaux	Comportement, agrégation plaquettaire, contraction muscle lisse
5-HT _{2B}	Cervelet, amygdales, hippocampe, hypothalamus	Muscles lisses de l'estomac, cellules endothéliales de vaisseaux, cœur	Anxiété, vasorelaxation, morphologie cardiaque, contraction gastrique
5-HT _{2C}	Plexus choroïde, structure limbique (hippocampe, amygdale, etc.), noyaux thalamiques, ganglions de la base (substance noire et noyaux sous thalamiques).		Migraine, anxiété, comportement alimentaire

a. Les récepteurs 5-HT₃

Les récepteurs 5-HT₃ sont les seuls récepteurs de monoamines appartenant à la famille des récepteurs ionotropiques. Ils possèdent 5 domaines transmembranaires. Leur stimulation entraîne une dépolarisation rapide et la genèse d'un potentiel d'action par un influx de Na⁺ et de Ca²⁺ et un efflux de K⁺ (Spreux-Varoquaux, 2012). La désensibilisation est brève.

Au niveau central, ces récepteurs sont situés au niveau du complexe vagal dorsal (noyaux du tractus solitaire, chemoreceptor trigger zone de l'area postrema, noyaux dorsaux moteurs de nerf vague) et jouent donc un rôle dans le vomissement. On retrouve également ces récepteurs au niveau de l'hippocampe. Les 5-HT₃ sont aussi impliqués dans l'anxiété, la dépression, la mémoire, etc. (Pytliak *et al.*, 2011)

Au niveau périphérique, les récepteurs 5-HT₃ sont présents dans le tractus gastro-intestinal et dans le système cardiovasculaire (Barnes et Sharp, 1999 ; Hoyer *et al.*, 2002). Ces récepteurs sont impliqués dans la réponse émétisante en conjonction avec les récepteurs de la chemoreceptor trigger zone (CTZ).

b. Les récepteurs 5-HT₄

Les récepteurs 5-HT₄ sont des récepteurs qui exercent un effet excitateur grâce à leur couplage avec une protéine G_s qui active l'adénylate cyclase et par une cascade de réaction ferme les canaux K⁺ ce qui induit une dépolarisation et ainsi une augmentation de l'excitabilité des neurones.

Les récepteurs 5-HT₄ se trouvent au niveau central dans les structures limbiques (septum, hippocampe...) et les ganglions de la base (striatum, substance noire...). Dans le cortex, l'amygdale et l'hippocampe, ces récepteurs sont localisés sur les neurones glutamatergiques et sur les neurones cholinergiques où ils stimulent la libération d'acétylcholine. Dans le striatum et le noyau accumbens, ils sont situés sur les neurones GABA intrinsèque mais aussi sur les neurones glutamatergiques (King *et al.*, 2008). On les retrouve également sur les neurones respiratoires du complexe de pre-Boetzing. Ces récepteurs sont également présents au niveau périphérique avec une localisation préférentielle dans le tractus gastro-intestinal et au niveau du cœur (Hoyer *et al.*, 2002).

c. Les récepteurs 5-HT₅

Les récepteurs 5-HT_{5A} et 5-HT_{5B}, comme les récepteurs 5-HT₁, sont couplés à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase et exerce un effet postsynaptique inhibiteur. Ils sont situés au niveau des neurones du cortex cérébral, de l'hippocampe et du cervelet. Le récepteur 5-HT_{5A} joue un rôle dans la locomotion et le sommeil. Le rôle de 5-HT_{5B} n'a pas encore été clairement défini, d'où son écriture en minuscule (Hoyer *et al.*, 2002).

d. Les récepteurs 5-HT₆

Ces récepteurs sont localisés au niveau central, principalement dans le striatum, les noyaux accumbens, les tubercules olfactifs et le cortex et en quantité plus modérée dans l'amygdale et l'hippocampe. Les récepteurs 5-HT₆ sont couplés avec une protéine G_s qui active l'adénylate cyclase et exercent, ainsi, un effet excitateur sur les neurones postsynaptiques. Ces récepteurs jouent un rôle dans la cognition et l'apprentissage.

e. Les récepteurs 5-HT₇

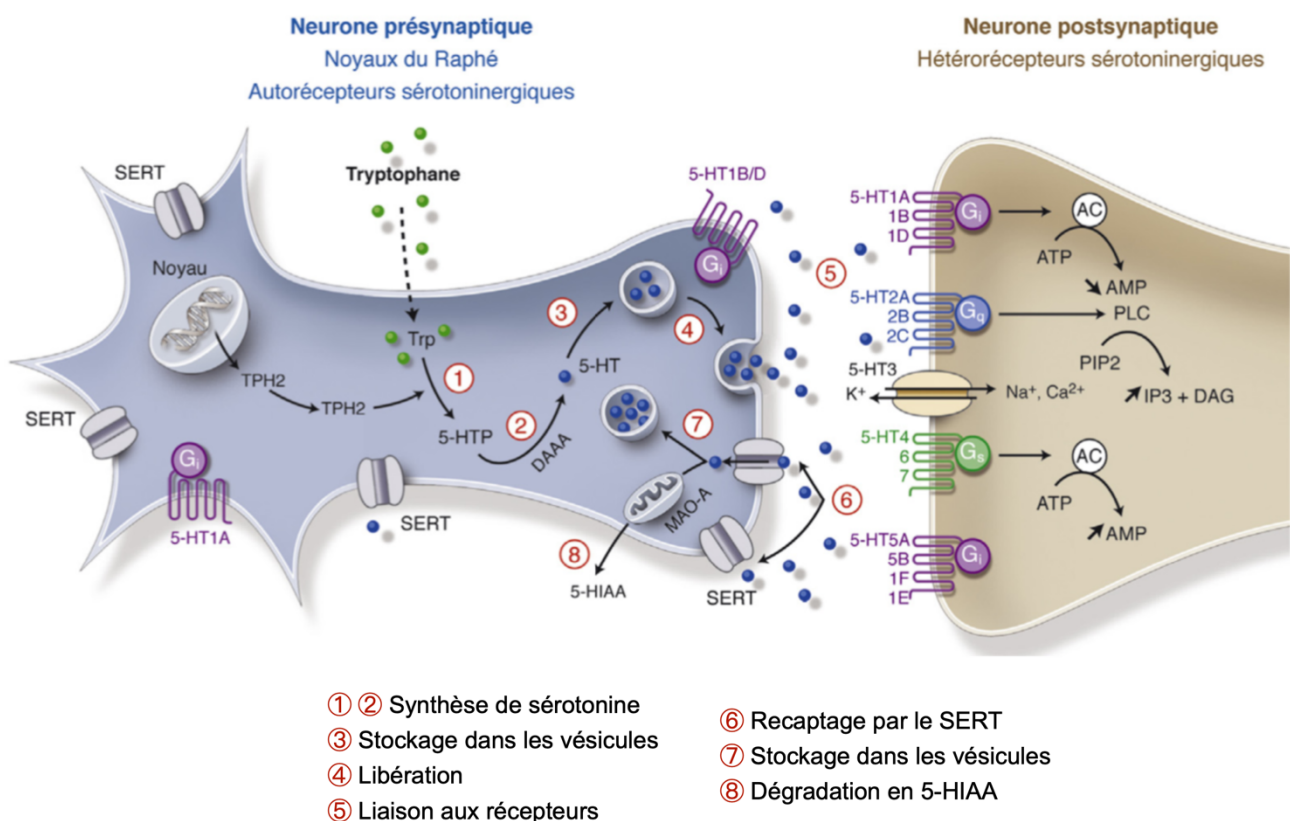
Les récepteurs 5-HT₇, agissent par la même voie de signalisation que les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₄ et 5-HT₆, en activant l'adénylate cyclase et en exerçant ainsi un effet excitateur sur les neurones

postsynaptiques. On retrouve ces récepteurs en grande quantité au niveau vasculaire mais ils sont également très présents au niveau central dans les régions limbiques et thalamiques. Ces récepteurs jouent un rôle dans la mémoire, le sommeil, les comportements affectifs mais également dans la régulation du tonus vasculaire.

3. La transmission sérotoninergique

Dans les neurones sérotoninergiques, l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du neurone présynaptique conduit à la libération de sérotonine dans la fente synaptique. La sérotonine peut ensuite se lier aux hétérorécepteurs présents sur le neurone postsynaptique ou aux autorécepteurs présents sur le neurone présynaptique comme les 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ou 5-HT_{1D} (Figure 2). La sérotonine ayant une plus grande affinité pour 5-HT₁ que pour les autres groupes, elle se lie préférentiellement à ces récepteurs. En raison de leur couplage avec les protéines G_i les récepteurs 5-HT₁ et les récepteurs 5-HT₅ jouent donc un rôle d'inhibition de l'activité électrique des neurones tandis que les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ exercent une action excitatrice.

Figure 2 : Représentation de la transmission synaptique de la sérotonine au niveau d'un neurone sérotoninergique d'après (David et Gardier, 2016)



Comme pour chaque neurotransmetteur, il existe des mécanismes qui permettent de réguler les concentrations de sérotonine dans la fente synaptique. Il peut s'agir d'une modulation de la recapture ou de la libération de sérotonine dans la fente synaptique (Scotton *et al.*, 2019).

A. Recapture de la sérotonine par le transporteur de la sérotonine

Le premier mécanisme permettant la régulation de l'activité sérotoninergique est la modulation de la recapture de la sérotonine par le transporteur membranaire à la sérotonine, le SERT. Ce transporteur est présent sur les terminaisons présynaptiques (Figure 4) et il peut capter 80 % de la sérotonine libérée dans la fente synaptique (David et Gardier, 2016). Il est retrouvé dans le système nerveux central, dans le tractus gastro-intestinal, dans le système vasculaire pulmonaire et périphérique et sur la membrane des plaquettes.

Une fois recapturée par le neurone présynaptique, la sérotonine peut être métabolisée lorsqu'elle se trouve dans le cytoplasme, ou être simplement stockée dans les vésicules présynaptiques.

B. Régulation de l'activité sérotoninergique par les autorécepteurs

Le second mécanisme modulant la transmission sérotoninergique est l'inhibition par les autorécepteurs 5-HT₁ (Figure 4).

Les autorécepteurs 5-HT_{1A} sont somatodendritiques. Couplés avec une protéine G_{i/o}, ils agissent en provoquant une hyperpolarisation neuronale qui inhibe l'excitation neuronale et ainsi la libération de sérotonine dans la fente synaptique (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Les autorécepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} sont terminaux et inhibent directement la libération de sérotonine (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

4. Les effets physiologiques de la sérotonine

La sérotonine est impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques, que ce soit au niveau central ou périphérique comme le montre le tableau 4.

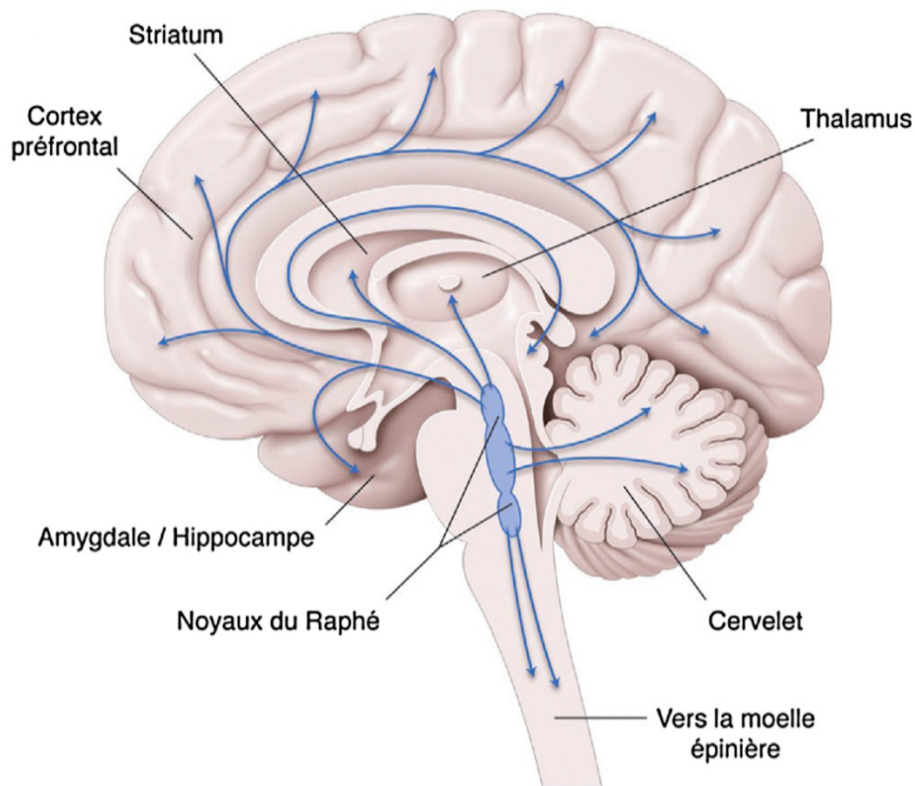
Tableau 4 : Rôles physiologiques de la sérotonine au niveau central et périphérique d'après (David et Gardier, 2016 ; Bordet et al., 2019)

<i>Rôles physiologiques</i>		
Au niveau central		Humeur
		Anxiété
		Agressivité
		Apprentissage et mémoire
		Thermorégulation
		Comportement alimentaire
		Sommeil
		Nociception
		Vomissement
Au niveau périphérique	<i>Système cardio-vasculaire</i>	Contractilité cardiaque Tonus vasculaire
	<i>Système sanguin</i>	Hémostase Vasoconstriction
	<i>Muscles lisses</i>	Contractions
	<i>Système gastro-intestinal</i>	Péristaltisme Sécrétion

Il est toutefois compliqué de déterminer le rôle exact de la sérotonine dans la modulation de ces fonctions du fait du grand nombre de récepteurs qui portent son action ainsi que de la diversité de leur localisation.

Au niveau central, les neurones sérotoninergiques sont regroupés dans les noyaux du raphé (numérotés de B1 à B9), le long du pont et du bulbe. Ces neurones émettent des projections dans l'encéphale, le cervelet ou la moelle épinière (Figure 3).

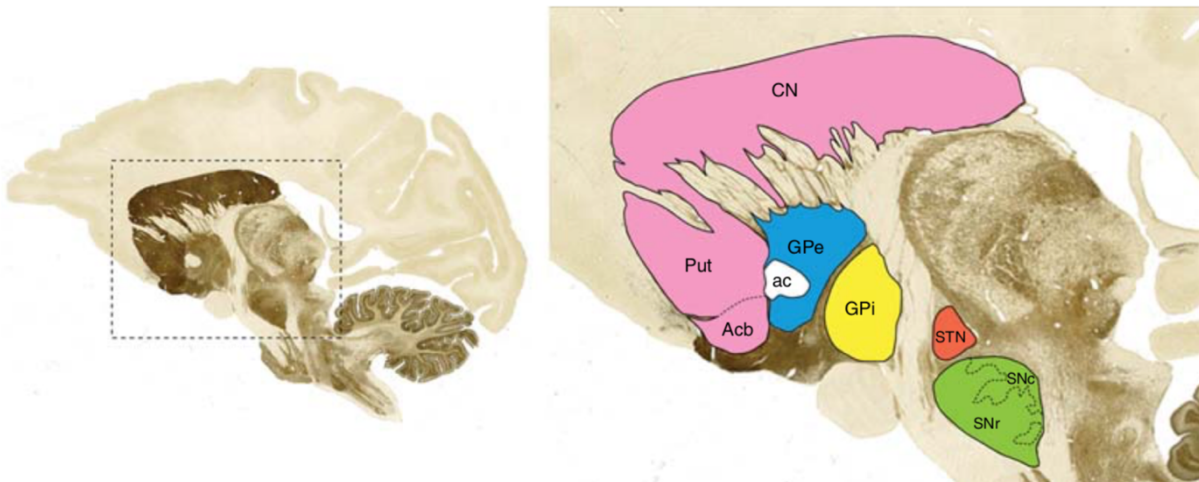
Figure 3 : Représentation schématique du cerveau en coupe sagittale montrant l'arborisation ascendante et descendante des axones sérotoninergiques des noyaux du raphé d'après (Tritschler *et al.*, 2018)



Les neurones du système sérotoninergique caudal (noyaux du raphé magnus, pallidus et obscurus) envoient des projections vers le cervelet et la moelle épinière. Ils sont impliqués dans la régulation de l'activité motrice, des processus autonomes et des processus de la nociception (Bordet *et al.*, 2019).

Les neurones du système sérotoninergique rostral (noyaux du raphé dorsal et médian) interviennent, par voie ascendante, au niveau du cortex préfrontal et des structures limbiques composées de l'hippocampe, l'hypothalamus, du striatum, du septum et des noyaux amygdaliens (Tritschler *et al.*, 2018). Ils jouent un rôle dans la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et des processus d'apprentissages et de mémoire. Les noyaux rostraux du raphé innervent également les ganglions de la base qui sont composés de la substance noire, du striatum (noyau caudé et putamen), du globus pallidus, des noyaux sous-thalamiques, des noyaux accumbens et du tubercule olfactif (Figure 4). Ils jouent un rôle fondamental dans la motricité volontaire mais aussi dans l'apprentissage, la mémoire et les émotions (Fazl et Fleisher, 2018).

Figure 4 : Coupe parasagittale d'un cerveau de singe montrant la localisation des composants des ganglions de la base d'après (Lanciego et al., 2012)



CN : noyau caudé ; Put : putamen ; Abc : noyaux accumbens ; GPe : segment externe du globus pallidus ; GPi : segment interne du globus pallidus ; ac : ; STN : noyaux sous-thalamiques ; SNr : substance noire pars reticula ; SNc : substance noire pars compacta.

A. La sérotonine et troubles comportementaux

Les neurones du système sérotoninergique rostral innervent les structures limbiques et assurent ainsi un rôle modulateur dans l'humeur, les émotions, l'anxiété, la prise alimentaire, etc.

a. Implication de la sérotonine dans les troubles anxieux

L'anxiété est une réaction émotionnelle correspondant à un état de tension causé par la perception d'un danger imminent, une anticipation de ce danger ou encore un sentiment d'impuissance face à ce danger. Les situations aversives inévitables, de nouveauté, de changement, de frustration, ou encore les situations conflictuelles peuvent induire de l'anxiété (Bridou et Aguerre, 2012).

L'anxiété est liée à un dysfonctionnement dans l'assimilation de l'information au sein du système nerveux central. En plus du système sérotoninergique d'autres réseaux neuronaux sont impliqués dans l'anxiété : l'axe hypothalamo-hypophysaire, le système GABAergique, le système dopaminergique, etc. En ce qui concerne le système sérotoninergique, les mécanismes d'actions sur l'anxiété sont complexes et mal définis. De nombreuses études tentent de clarifier le rôle joué par la sérotonine dans les états anxieux. Ces études reposent notamment sur l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et sur l'utilisation de tests comportementaux permettant d'évaluer l'anxiété sur des souris modifiées génétiquement.

Plusieurs études ont réalisé des tests comportementaux sur des souris délétées (« *Knock-out* », KO) pour le gène codant pour les récepteurs 5-HT_{1A} en comparaison avec des souris de type sauvage. Les souris KO pour le récepteur 5-HT_{1A} semblent présenter une élévation des niveaux de stress dans les différents tests comportementaux. En effet, la comparaison de ces tests a révélé que les souris KO pour le récepteur 5-HT_{1A} passaient significativement moins temps dans les bras

ouverts du EPM que les souris de type sauvage. Les mêmes constatations ont été retrouvées avec le test Open-Field où les souris KO passaient moins de temps au centre de ce test que les souris « sauvage » (Heisler *et al.*, 1998 ; Ramboz *et al.*, 1998). Le récepteur 5-HT_{1A} semble donc jouer un rôle anxiolytique. L'utilisation d'agonistes du récepteur 5-HT_{1A} après la survenue d'une situation stressante permet aux souris de retrouver un comportement normal d'exploration des tests comportementaux, ce qui confirme le rôle anxiolytique du récepteur 5-HT_{1A} (Graeff *et al.*, 1996).

À l'inverse les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} semblent être associés au développement de l'anxiété et l'utilisation d'antagonistes 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} lors de la réalisation de tests comportementaux semble être anxiolytique (Mora *et al.*, 1997). L'étude de Heisler *et al.* (2007) montre également le rôle anxiogène des récepteurs 5-HT_{2C} ; les souris KO pour 5-HT_{2C} passent plus de temps dans les bras ouverts de l'EPM et au centre de l'Open Field (Heisler *et al.*, 2007). De plus, les glucocorticoïdes produits lors de stress chronique ou aigu augmentent le nombre de récepteurs 5-HT₂ (Graeff *et al.*, 1996).

Plus récemment, le rôle anxiogène du récepteur 5-HT₃ a été mis en évidence. Les souris KO pour le récepteur 5-HT₃ présentent, dans le test de l'EPM, un nombre d'entrées dans les bras ouverts augmenté par rapport aux souris de type sauvage (Martin *et al.*, 2017).

Ainsi, globalement, la sérotonine semble être un acteur majeur de l'anxiété, *via* les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃. Certaines hypothèses tendent à suspecter qu'un hypofonctionnement du système sérotoninergique pourrait induire une sensibilisation des récepteurs 5-HT₂ et serait associé à un effet anxiogène (Bordet *et al.*, 2019).

b. Implication de la sérotonine dans l'agressivité

L'implication du système sérotoninergique dans le comportement agressif a été décrite par de nombreuses études. Plusieurs études ont mis en évidence le lien entre le comportement agressif et une faible concentration de 5-HIAA, le premier métabolite de la sérotonine, dans le liquide cébrospinal (LCS) (Brown *et al.*, 1979 ; Linnoila *et al.*, 1983 ; Kruesi, 1990). Ces études ont permis de montrer que le comportement agressif est lié à une baisse de l'activité sérotoninergique. D'autres études vont dans ce sens ;

- L'étude de Mosienko *et al.* (2012), montre que des souris KO pour le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (SERT) présentent des comportements agressifs atténués par rapport aux souris témoins (Mosienko *et al.*, 2012). Ces souris KO pour le SERT présentent un taux de recapture plus faible et donc une concentration de sérotonine plus importante dans la fente synaptique. De plus, l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, la fluoxétine, réduit le comportement agressif des patients présentant des troubles du comportement (Coccaro *et al.*, 1990).
- L'étude de Heiming *et al.* (2013), met en évidence que les souris KO pour le gène codant pour une enzyme permettant la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane, étaient plus agressives que les souris témoins (Heiming *et al.*, 2013).

- Une étude a également montré que les chiens supplémentés en tryptophane, le précurseur de la sérotonine, par l'alimentation étaient moins agressifs que les chiens n'ayant pas reçu la complémentation en tryptophane (DeNapoli *et al.*, 2000)
- L'étude de León *et al* (2012) comparant les concentrations sériques et plasmatiques en sérotonine de chiens agressifs et de chiens non agressifs a montré que les chiens agressifs avaient une concentration en sérotonine dans le sang et dans le plasma plus faible que les chiens non agressifs. (León *et al.*, 2012)

Toutes ces études tendent à converger vers le fait que la sérotonine agit comme un inhibiteur de l'agressivité. De fait, une diminution de l'activité sérotoninergique lors de déficit en sérotonine, favorise l'apparition des comportements agressifs. Les récepteurs sérotoninergiques semblent également jouer un rôle dans le comportement ; 5-HT_{1B} agit comme un inhibiteur du comportement agressif tandis que 5-HT_{2A} est impliqué dans la survenue du comportement agressif. Le rôle de 5-HT_{1A} est controversé, dans certaines études ce récepteur possède un rôle anti-agressif tandis que d'autres études montre son implication chez les sujets agressifs (Olivier, 2015 ; Rosell et Siever, 2015).

c. Implication de la sérotonine dans la dépression

La dépression constitue un trouble mental courant chez l'Homme, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.

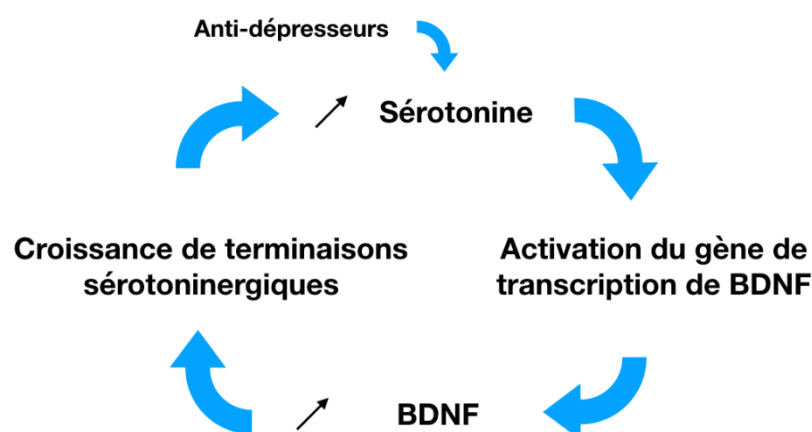
Le déficit en sérotonine au niveau central constitue l'une des principales causes de la dépression. En effet, comme pour l'agressivité, des études ont montré l'association entre un déficit en tryptophane et la présence de troubles dépressifs (Ogawa *et al.*, 2014). La présence d'un taux faible de 5-HIAA dans le LCS a été également retrouvée chez les personnes déprimées (Jayamohananan *et al.*, 2019). Une augmentation de la concentration en sérotonine au niveau central associée à une diminution des troubles dépressifs est observée lors d'utilisation de molécules dites « antidépresseur ». Ces molécules inhibent la recapture de la sérotonine par le transporteur SERT ou encore inhibent la monoamine oxydase, et ainsi le catabolisme de la sérotonine (David et Gardier, 2016).

De plus, des études pharmacologiques ont permis de mettre en évidence le rôle de certains récepteurs dans la dépression. Les hétérorécepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} auraient une activité anti-dépressive tandis que les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ ont un rôle favorisant la dépression (David et Gardier, 2016).

La diminution de la neuroplasticité, c'est-à-dire du processus impliquant la production de nouvelles cellules nerveuses, le développement de l'arborisation neurone et des connexions synaptiques, sont responsables d'une dépression majeure. Un des acteurs de cette neuroplasticité est le « Brain Derived Neurotrophic Factor » (BDNF). Le BDNF stimule les différentes étapes de prolifération, de survie et de maturation des neurones de l'hippocampe. Lors de traitement antidépresseur entraînant une élévation de la concentration de sérotonine, l'activation des

récepteurs sérotoninergiques induit l'activation du facteur de transcription du gène BDNF. Le BDNF peut ainsi stimuler la croissance des neurones sérotoninergiques et, de fait, une libération accrue de sérotonine (Figure 5). C'est un cercle vertueux (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Figure 5 : Action des antidépresseurs et du BDNF sur la concentration en sérotonine.



Le système noradrénergique et dopaminergique ainsi que des troubles endocriniens, comme des concentrations élevées de glucocorticoïdes plasmatiques, modulent également les troubles dépressifs (Rubin *et al.*, 1987 ; Bordet *et al.*, 2019).

d. Implication de la sérotonine dans les troubles alimentaires

La sérotonine est impliquée dans les troubles alimentaires comme la boulimie ou l'anorexie. La boulimie est caractérisée par des phases impulsives d'ingestion répétée d'une importante quantité d'aliment. À l'inverse, l'anorexie est le refus de s'alimenter. Ces troubles alimentaires peuvent être associés à des épisodes d'anxiété et de dépression. Lors d'anorexie mentale, la sérotonine a un effet inhibiteur sur la faim lors de l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2C} (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012). L'excès ou la stimulation du récepteur 5-HT₄ dans le noyau accumbens serait, également, à l'origine d'un effet anorexigène chez les souris pourtant privées de nourriture au préalable (Jean *et al.*, 2007). Les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₄, jouent un rôle dans la conduite hypophagique lors d'un stress (Tableau 5). À l'inverse, l'activation du récepteur 5-HT_{1A} augmente la consommation alimentaire (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Tableau 5 : Récapitulatif des récepteurs mis en jeu dans le comportement alimentaire.

Comportement alimentaire	Récepteurs activés par la sérotonine
Réduction de la prise alimentaire	5-HT _{1B} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} et 5-HT ₄
Augmentation de la prise alimentaire	5-HT _{1A}

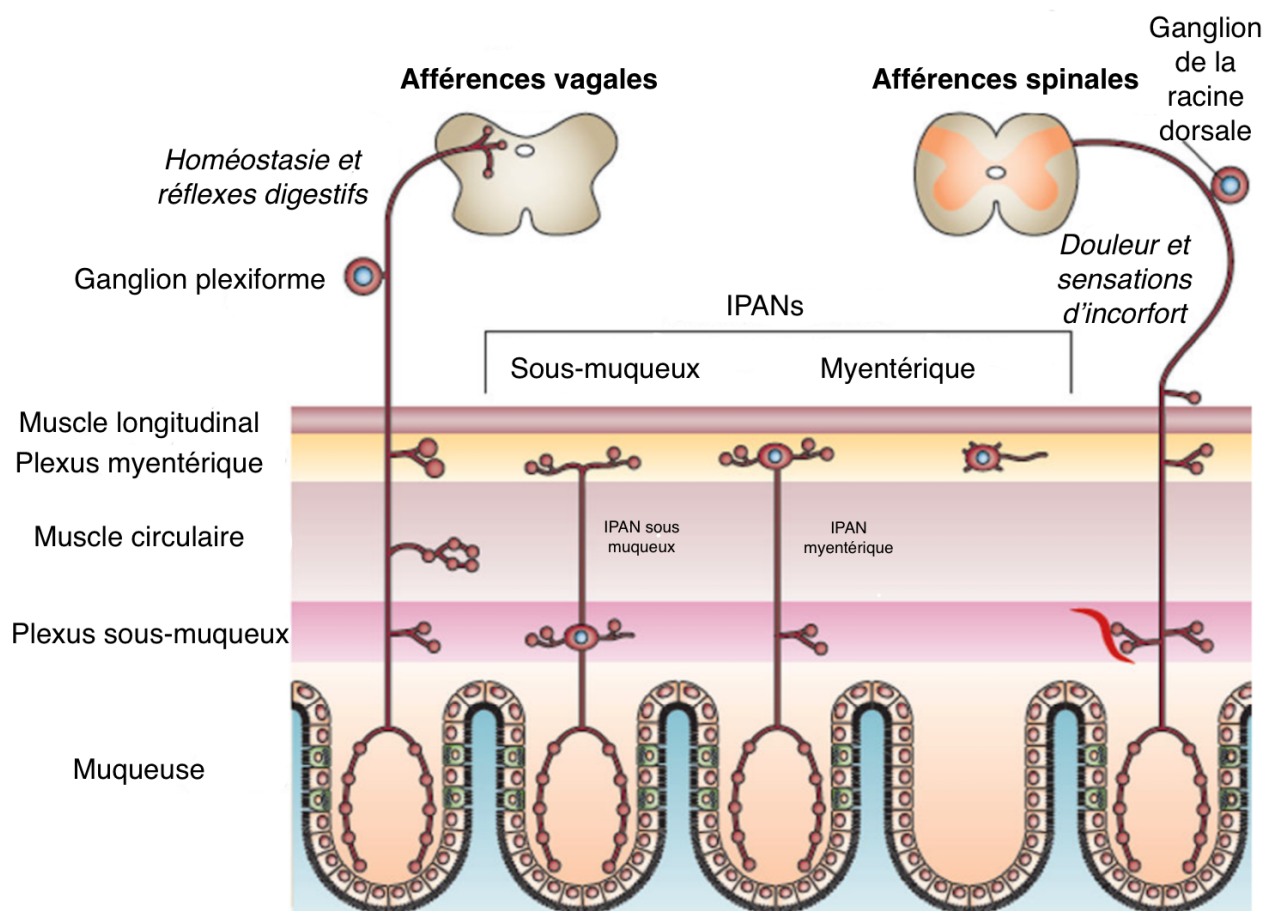
B. Sérotonine et fonction gastro-intestinale

a. Innervation du tractus gastro-digestif

Le tractus gastro-intestinal est innervé par deux systèmes nerveux ; par le système nerveux extrinsèque, correspondant au système nerveux périphérique avec ces fibres parasympathiques et orthosympathiques, et par le système nerveux entérique, formé de neurones situés dans la paroi intestinale.

Le système nerveux entérique interagit avec le système nerveux central mais il fonctionne de façon autonome (Gershon, 2004). Le système nerveux entérique est composé de 2 plexus ; le plexus myentérique, situé entre les muscles longitudinaux et les muscles circulaires, et le plexus sous-muqueux, se trouvant dans la sous-muqueuse. Ces plexus sont composés de nerfs primaires intrinsèques afférents (IPAN) qui reçoivent l'information sensitive et régulent l'activité des motoneurones et des interneurones (Figure 6). Ces deux plexus communiquent entre eux mais également avec le cerveau. Ils contiennent majoritairement des fibres cholinergiques (Gershon, 1999a).

Figure 6 : Représentation schématique des systèmes nerveux du tractus gastro-intestinal d'après (Mawe et Hoffman, 2013)



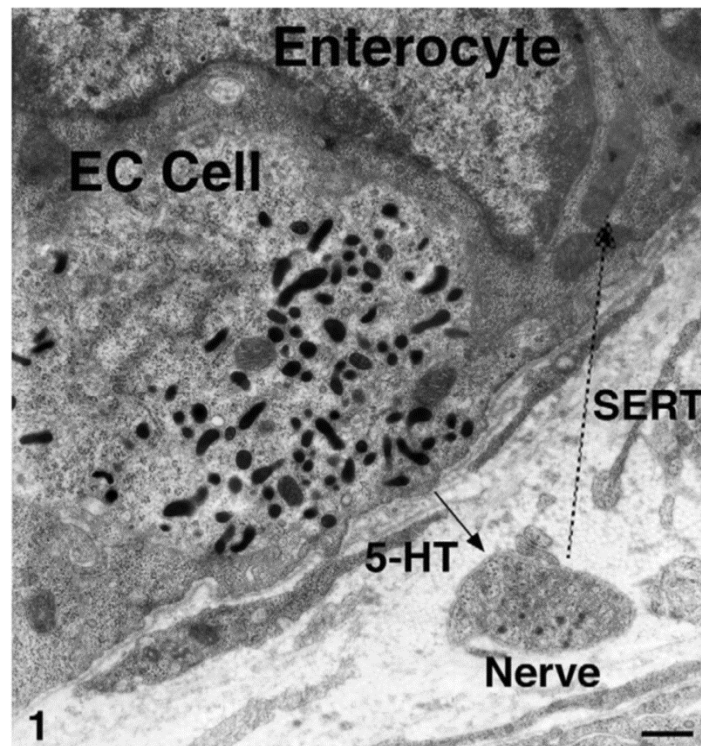
b. Implication de la sérotonine au sein du tractus gastro-intestinal

Au sein du tractus gastro-intestinal, la sérotonine exerce une fonction motrice et une fonction sensorielle. Elle initie de diverses réponses telles que le vomissement, la sécrétion intestinale ou encore le péristaltisme. Cependant son rôle n'est pas encore complètement compris en raison de la présence de nombreux récepteurs sérotoninergiques entrant en jeu au sein du tractus gastro-intestinal (Gershon, 1999b).

Comme présenté précédemment, la majeure partie de la sérotonine est synthétisée par les cellules entérochromaffines. En réponse à un stimulus, nerveux, mécanique ou chimique, celles-ci libèrent la sérotonine dans la *lamina propria* de la muqueuse de la paroi intestinale (Gershon, 2004). La sérotonine joue alors un rôle paracrine en diffusant de la *lamina propria* jusqu'aux nerfs situés à distance des cellules entérochromaffines (Figure 7) (Gershon et Tack, 2007). La sérotonine peut alors activer les récepteurs des neurones afférents (neurones extrinsèques, IPAN myentériques et IPAN sous-muqueux), et induire une variabilité de réponses selon les neurones et les récepteurs impliqués.

Une fois que la sérotonine s'est distribuée depuis les cellules entérochromaffines jusqu'aux nerfs, il est nécessaire qu'elle soit recapturée pour terminer l'effet. En effet, il n'existe pas d'enzymes extracellulaires catabolisant la sérotonine. De plus, la sérotonine étant basique à pKa ~9, elle est chargée positivement à pH physiologique, elle pénètre donc mal à travers la membrane lipidique (Gershon et Tack, 2007). La recapture de la sérotonine s'effectue donc grâce au transporteur de la sérotonine, le SERT, qui est présent sur la membrane des entérocytes et sur les neurones du système nerveux entérique (Figure 7) (Sikander *et al.*, 2009). La sérotonine est ensuite dégradée par les voies métaboliques vu précédemment.

Figure 7 : Micrographie électronique d'une cellule entérochromaffine d'un iléum de souris d'après (Gershon et Tack, 2007).



Granules noires : sérotonine (5-HT), EC cell : cellule entérochromaffine, Nerve : nerf, SERT : le transporteur de la sérotonine

- *Action de la sérotonine sur les IPANs sous muqueux*

Les IPANs sous-muqueux sont activés par plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques et sont impliqués dans le réflexe péristaltique et de sécrétion. Il a été montré que la sérotonine sécrétée par les cellules entérochromaffines est suffisante mais pas nécessaire pour initier le réflexe péristaltique (Keating et Spencer, 2010 ; Gershon, 2013). Le récepteur 5-HT_{1P} et le récepteur 5-HT₇ activent les IPANs sous-muqueux qui initient le réflexe péristaltisme et sécrétoire par la libération d'acétylcholine et de CGRP. Le réflexe péristaltique est amplifié par la libération d'acétylcholine suite à l'activation du récepteur 5-HT₄ présent sur le neurone présynaptique (Gershon et Tack, 2007).

En plus d'être impliquée dans le péristaltisme intestinal, la sérotonine permet également la sécrétion d'électrolytes permettant de diluer le contenu luminal, de le neutraliser et d'éliminer les pathogènes luminaux. Une fois libérée par les cellules entérochromaffines, la sérotonine agit sur récepteurs 5-HT_{1P}, 5-HT₄ et 5-HT₃ des IPAN sous muqueux qui activent les neurones sécrétomoteurs ce qui provoque la libération d'acétylcholine (Ach) et du peptide intestinal vasoactif (VIP). Ces 2 molécules entraînent une sécrétion de Cl⁻ et de HCO₃⁻ par les cellules épithéliales. La sérotonine libérée peut également stimuler, de façon directe paracrine, la sécrétion intestinale des entérocytes voisins en activant le récepteur 5-HT₂ (Figure 8) (Spiller, 2007 ; Mawe et Hoffman, 2013).

- *Action de la sérotonine sur les IPANs myentériques*

Les IPANs myentériques sont activés par les récepteurs 5-HT₄ et 5-HT₃ ce qui induit la libération d'acétylcholine par les motoneurones excitateurs cholinergiques et sont ainsi impliqués dans la contraction musculaire des muscles lisses (Sikander *et al.*, 2009). Lorsque les récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A} et 5-HT₄ des motoneurones inhibiteurs nitrinergiques sont activés, il y a une relaxation des muscles lisses liée à la libération de NO (Figure 8) (Sikander *et al.*, 2009 ; Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

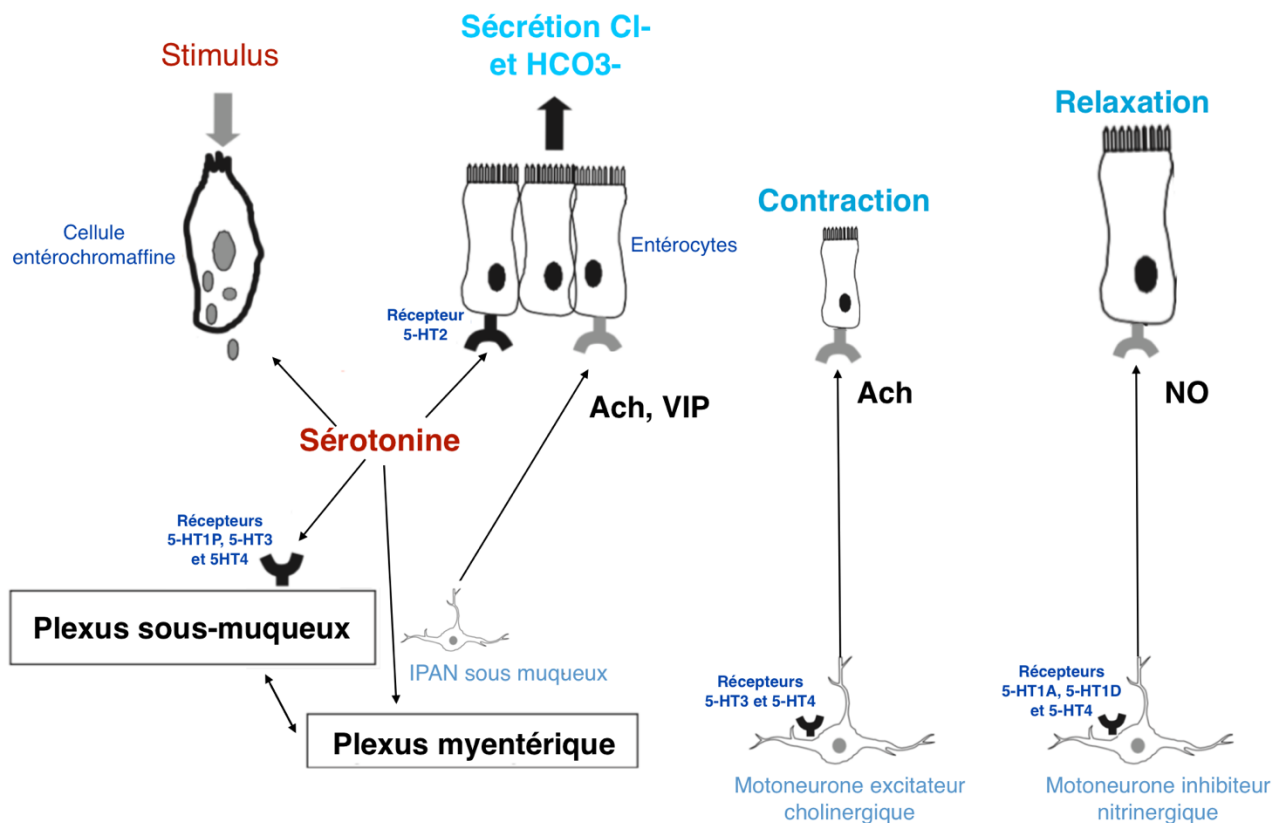


Figure 8 : Schéma représentant les différents rôles de la sérotonine en fonction de la localisation des récepteurs d'après (Spiller, 2007 ; Sikander *et al.*, 2009)

- *Action de la sérotonine au niveau gastrique*

Le rôle de la sérotonine dans l'estomac est mal défini. Il semblerait, que chez les souris et les rats, les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} induisent une augmentation du tonus stomacal tandis que les récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans la relaxation du fundus. Cependant, ces effets ne semblent pas être retrouvés chez l'Homme où le sumatriptan, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, provoque lui aussi la relaxation du fundus (Galligan et Parkman, 2007).

- *Rôle de la sérotonine dans le vomissement*

De nombreux neurotransmetteurs excitateurs comme la dopamine, l'histamine et notamment la sérotonine sont impliqués dans le mécanisme du vomissement. La nausée ou le vomissement est le résultat d'un réflexe complexe faisant intervenir le centre du vomissement et plusieurs afférences :

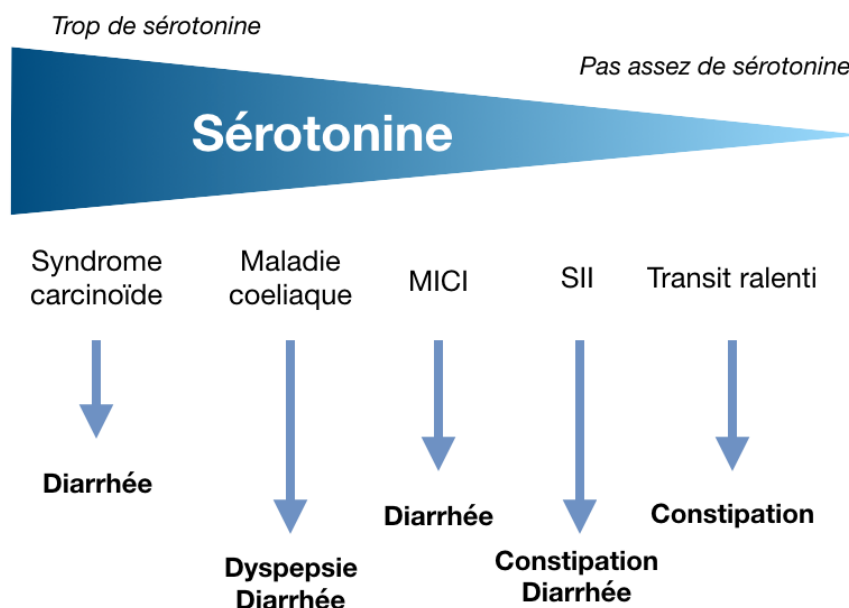
- Le centre du vomissement intègre les informations de la Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), du système digestif, du système nerveux central et du système vestibulaire. De plus, certains neurotransmetteurs excitateurs peuvent activer le centre du vomissement (sérotonine, acétylcholine et histamine). Ils déclenchent le réflexe de vomissement.
- La Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) située dans l'area postrema du tronc cérébral, est activée par de nombreux stimuli chimiques (médicaments, toxines bactériennes, troubles métaboliques, radiothérapie, ect) mais également par l'activation des récepteurs sérotoninergique 5-HT₃, dopaminergique D2, ou encore des récepteurs de la substance P.
- Le système digestif stimule le centre du vomissement au travers des nerfs vagues et sympathiques lors de l'activation des récepteurs 5-HT₃, des récepteurs D2, des mécanorécepteurs ou des chimiorécepteurs.
- Lors d'atteinte du système vestibulaire ou de mal de transport, l'activation des récepteurs histaminiques peut induire des vomissements.
- Le cortex cérébral peut activer le centre du vomissement lors d'hypertension intracrânienne ou lors de stress, d'anxiété ou encore de douleur. La sérotonine jouant un rôle dans ces troubles comportementaux, elle est indirectement impliquée dans l'activation du centre de vomissement par le cortex cérébral.

La sérotonine agissant à plusieurs niveaux, elle constitue une des cibles des antiémétiques avec l'utilisation d'antagonistes 5-HT₃ comme l'ondansétron (Pirovino et Straumann, 2001 ; Sikander *et al.*, 2009 ; Marteau et Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2012). Cette molécule a d'ailleurs été utilisée avec un bénéfice équivalent au maropitant lors de vomissements sévères chez le chien (Sullivan *et al.*, 2018) .

- *Sérotonine et troubles digestifs*

L'activité neuromusculaire de la sérotonine associée au réflexe péristaltique facilite le transit au sein du tractus gastro-intestinal. La sérotonine module les contractions intestinales et le transit en agissant sur différents sous-types de récepteurs, elle joue donc un rôle important dans la digestion. Cependant, des taux anormaux de sérotonine dans le sang ou au sein du tractus gastro-intestinal peuvent induire des troubles digestifs (Figure 9) (Spiller, 2007).

Figure 9 : Désordres intestinaux induits par les taux anormaux de sérotonine lors de maladies humaines d'après (Spiller, 2007)



MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin, SII : Syndrome de l'Intestin Irritable.

C. Rôle de la sérotonine au niveau du système sanguin et cardio-vasculaire

a. Rôle dans l'agrégation plaquettaire

La sérotonine, synthétisée et sécrétée par les cellules entérochromaffines, est essentiellement concentrée dans les plaquettes. En effet, plus de 90% de la sérotonine circulante est plaquettaire. La sérotonine est captée par les plaquettes en 2 étapes. D'abord par passage de la membrane plasmique grâce au transporteur de la sérotonine (SERT) puis par l'internalisation dans des granules denses via la seconde isoforme du transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT-2) (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

La sérotonine joue un rôle important dans l'agrégation plaquettaire via le récepteur 5-HT_{2A} présent sur la membrane plaquettaire (Figure 10). Lorsqu'elle est sécrétée lors de l'activation plaquettaire (exocytose des granules ou via le transporteur SERT), elle se fixe sur le récepteur 5-HT_{2A} et permet l'amplification, de manière autocrine, des effets des agents pro-thrombotiques (Li *et al.*, 2010). La sérotonine permet également la vasoconstriction pendant l'hémostase (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008). L'administration de médicaments, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peut être à l'origine de troubles de l'agrégation plaquettaire. En raison de l'inhibition du transporteur SERT la concentration en sérotonine dans les plaquettes devient très faible. Lors d'activation plaquettaire le relargage de sérotonine est diminué et le temps de saignement peut donc s'en trouver augmenté (Scotton *et al.*, 2019).

b. Action de la sérotonine dans l'appareil cardio-vasculaire

Les effets cardiovasculaires de la sérotonine sont complexes, notamment à cause du grand nombre de récepteurs entrant en jeu au niveau périphérique mais également au niveau central. Les effets vasculaires diffèrent en fonction du type de récepteurs mis en jeu et de leur localisation dans les tissus. La sérotonine peut, ainsi, induire une vasoconstriction ou bien une vasodilatation, une tachycardie ou une bradycardie. L'origine vasculaire de la sérotonine est mal connue, elle pourrait venir des plaquettes ou de la libération nerveuse.

La figure 10 présente la répartition et le rôle des récepteurs sérotoninergiques au niveau du système cardio-vasculaire. Les sous parties suivantes décrivent plus précisément l'implication de la sérotonine au sein de l'appareil cardio-vasculaire.

- ***Au niveau vasculaire***

Dans la paroi artérielle, les cellules endothéliales expriment les récepteurs 5-HT_{2B} tandis que les cellules des muscles lisses expriment les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ et dans certaines situations 5-HT_{2B} (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Lorsque la sérotonine circulante active le 5-HT_{2A}, présent au niveau des muscles lisses, elle induit la contraction des muscles lisses des vaisseaux de la cavité abdominale, des reins, des poumons et du cerveau. De plus, la sérotonine amplifie la réponse contractile des vaisseaux sanguins à la noradrénaline, à l'angiotensine II et à l'histamine (Vanhoutte, 1987). Les récepteurs 5-HT_{1B} joueraient également un rôle dans la vasoconstriction de la carotide externe et de la saphène externe chez le chien.

À l'inverse, en activant le récepteur 5-HT_{2B} présent au niveau de l'endothélium des vaisseaux des muscles squelettiques et des coronaires, la sérotonine provoque une vasodilatation, par la stimulation de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) et de prostaglandines ainsi que par le blocage de la libération de noradrénaline par les nerfs sympathiques (Katzung et Trevor, 2015). L'activation du récepteur 5-HT₇ induit également une relaxation directe des muscles lisses vasculaires (Ramage et Villalon, 2008). L'action vasodilatatrice de la sérotonine est amplifiée par les autorécepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} présents dans le ganglion sympathique qui inhibent la transmission sympathique ganglionnaire et la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses.

Malgré son action sur le tonus vasomoteur, la sérotonine contribue peu à la régulation de la pression artérielle chez les individus sains. Cependant, chez les individus hypertendus, son implication est plus importante. Cela s'explique par le fait que lors d'hypertension, le récepteur 5-HT_{2B} devient surexprimé chez les patients et change de fonction ; chez les individus hypertendus, ils induisent une hypertension. La sérotonine étant plus affine pour 5-HT_{2B} ; cette dernière augmente alors plus la pression artérielle lors d'hypertension (Watts et Fink, 1999).

- ***Au niveau cardiaque***

La sérotonine régule différents aspects de la fonction cardiaque allant de la conduction électrique à la fermeture des valves.

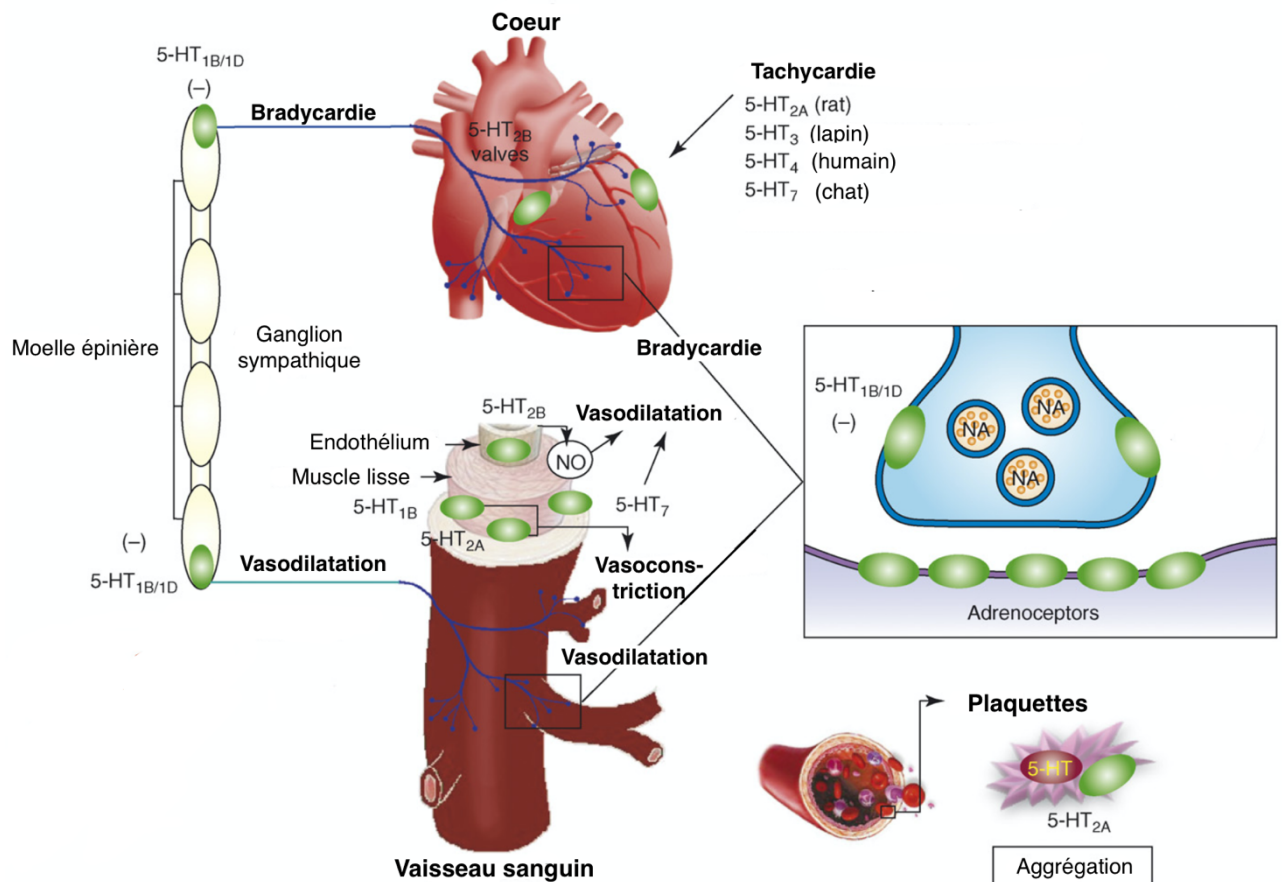
La sérotonine a un léger effet chronotrope et isotrope positif sur le cœur, cependant cet effet soit est sans répercussion clinique car il est probablement freiné par la stimulation simultanée des nerfs afférents des chémorécepteurs et barorécepteurs (Brunton *et al.*, 2006). La tachycardie provoquée par la sérotonine est induite par l'activation de récepteurs différents selon les espèces ; 5-HT_{2A} chez le rat, 5-HT₃ chez le chien, 5-HT₄ chez le porc, l'homme et le rat et 5-HT₇ chez le chat. La sérotonine induirait également une tachycardie par la libération d'adrénaline via l'activation des récepteurs 5-HT₂ présents sur la médullosurrénale (Ramage et Villalon, 2008).

La bradycardie est provoquée par l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} qui inhibent la transmission synaptique ganglionnaire et la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses du cœur (Ramage et Villalon, 2008).

La sérotonine est également impliquée dans le remodelage cardiaque. En effet, des études sur les souris, ont montré que les souris knock-out pour le récepteur 5-HT_{2B} présentaient une cardiomyopathie dilatée (Nebigil et Maroteaux, 2003) tandis que les souris sur exprimant le récepteur 5-HT_{2B} présentaient une hypertrophie ventriculaire (Nebigil *et al.*, 2003). Le récepteur 5-HT_{2B} situé au niveau des valves, joue donc un rôle dans le remodelage cardiaque, en induisant une hyper-prolifération mitochondriale (Nebigil et Maroteaux, 2003).

Un autre récepteur agit également sur le cœur, le récepteur 5-HT₄ qui est présent au niveau des oreillettes et du ventricule gauche. Il pourrait être impliqué dans l'apparition de la fibrillation atriale chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'augmentation de 5-HT₄ lors de défaillance ventriculaire pourrait, également, jouer un rôle dans le remodelage ventriculaire (Berger *et al.*, 2009).

Figure 10 : Schéma résumant les différentes actions de la sérotonine au niveau cardio-vasculaire d'après (Ramage et Villalon, 2008).



NO : Oxyde nitrique, NA : Noradrénaline.

D. Sérotonine et douleur

La sérotonine est un important neuromodulateur de la nociception à différents niveaux de l'élaboration du message douloureux. Ces actions sont complexes et dépendent d'un grand nombre de facteurs tels que le site d'action, le type cellulaire ou encore le type de récepteurs mis en jeu. Ainsi, en fonction de tous ces facteurs mais également du contexte, la sérotonine est impliquée dans des phénomènes d'hyperalgésie ou d'analgésie (Sommer, 2010).

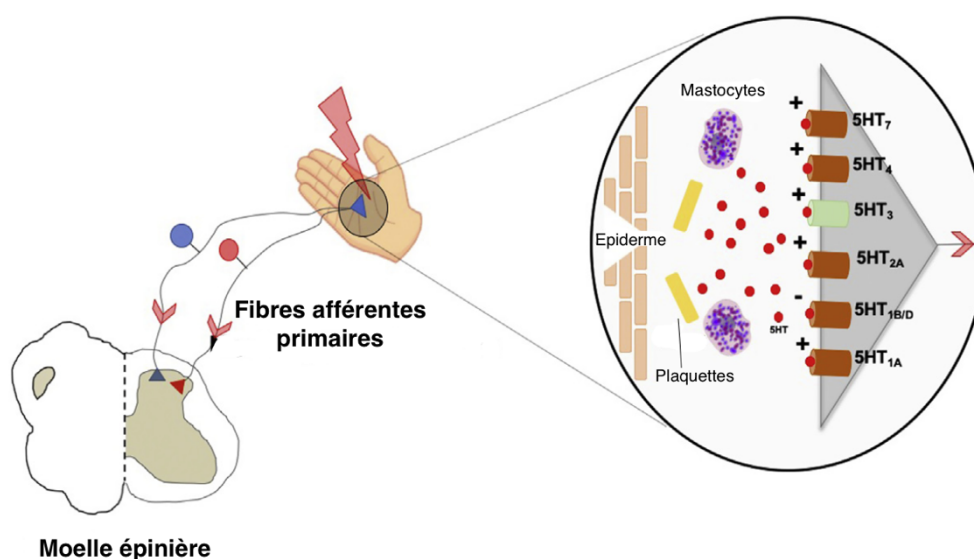
a. Action modulatrice de la sérotonine en périphérie

Lors de processus inflammatoire ou de lésions cutanées ou viscérales, la sérotonine est libérée en grande quantité par les plaquettes et les mastocytes. En se liant aux nombreux récepteurs $5-HT_3$ présents sur les nerfs des Fibres Afférentes Primaires (FAP) mais également aux récepteurs $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_4$ et $5-HT_7$ des FAP, la sérotonine active les fibres C et permet la genèse du message douloureux ainsi que sa transmission au système nerveux central (Figure 11).

La sérotonine sensibilise également les nocicepteurs aux autres molécules algogènes libérées lors de l'inflammation en activant principalement les récepteurs 5-HT_{2A}, et dans une moindre mesure, les récepteurs 5-HT_{1A} (Mick, 2006).

La sérotonine induit alors un effet excitateur direct et indirect sur les FAP, elle a donc un rôle pronociceptif. Cependant dans le système trigéminé, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} inhibe la libération de neurotransmetteurs excitateurs; la sérotonine possède alors un discret rôle anti-nociceptif périphérique (Sommer, 2006).

Figure 11 : Implication de la sérotonine dans la douleur au niveau périphérique d'après (Martins, 2019)



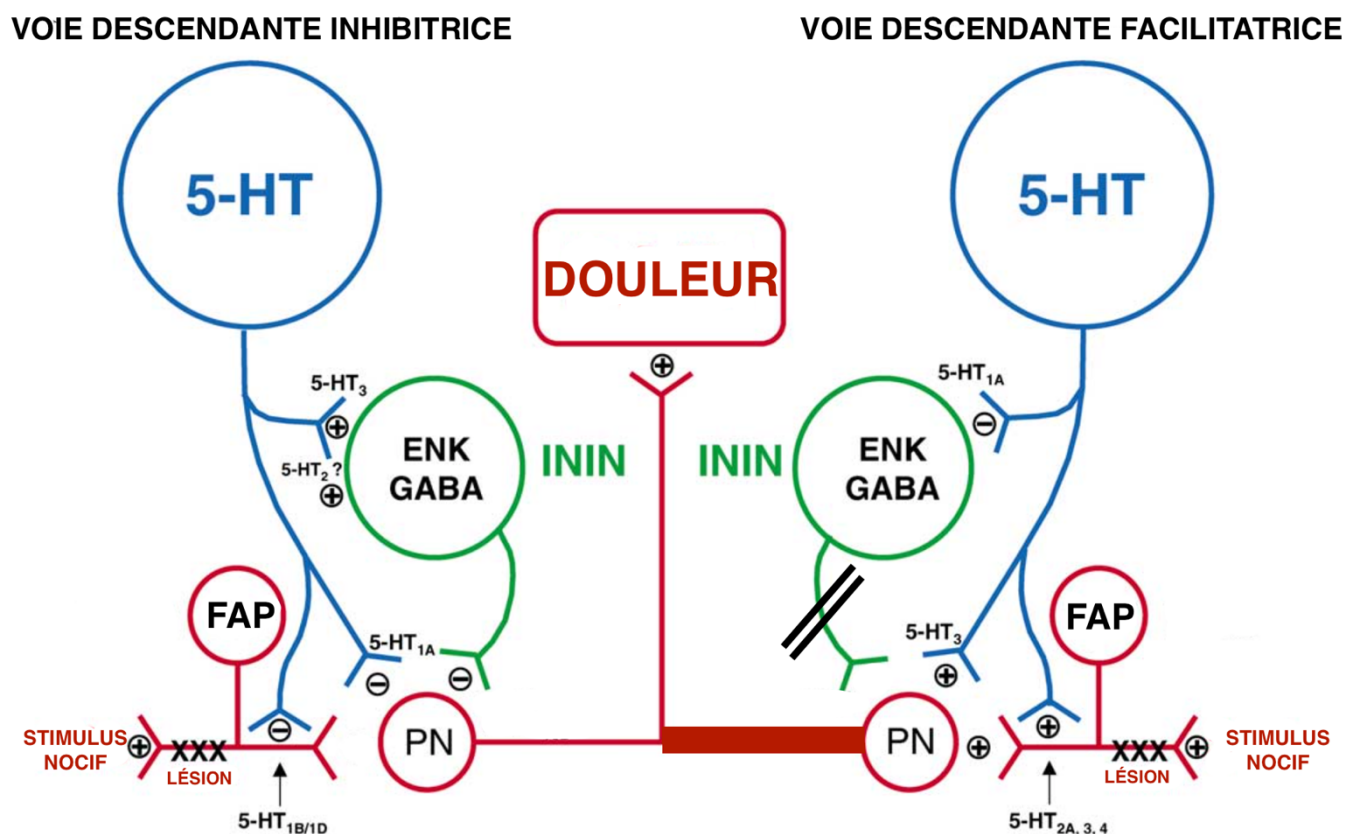
b. Action modulatrice de la sérotonine au niveau central

Au niveau central, l'implication de la sérotonine dans la modulation du message douloureux est plus complexe. En effet, les voies sérotoninergiques descendantes qui modulent la nociception peuvent être à la fois facilitatrices ou inhibitrices de la nociception en fonction du contexte (douleur intense ou non, douleur neuropathique, etc.). Ces voies sérotoninergiques descendantes proviennent du raphé magnus. Elles sont activées lors de stimulus nocifs et agissent sur les récepteurs sérotoninergiques présents (Martins, 2019) :

- À la terminaison des FAP ; en fonction de la famille du récepteur sérotoninergique impliqué, une diminution ou une augmentation de la libération de peptides excitateurs (glutamate, calcitonin gene-related peptide, substance P, etc.) dans la fente synaptique a lieu.
- Sur les projections des neurones ascendants induisant une augmentation ou une diminution de l'activité neuronale.
- Sur les interneurons inhibiteurs ; l'activation de la libération de GABA et d'enképhaline diminue l'excitabilité des neurones ascendants.

Les différents effets inhibiteurs ou activateurs des voies descendantes facilitatrices ou inhibitrices sur les récepteurs sérotoninergiques sont détaillés sur la figure 12. La voie descendante inhibitrice inhibe la transmission du message par les FAP (fibres afférentes primaires) mais également par les projections neuronales ascendantes (PN). Les PN sont également inhibées par la stimulation des interneurones inhibiteurs libérant GABA et l'enképhaline (ENK). La transmission au cerveau de la nociception est atténuée. La voie descendante facilitatrice active la transmission du message par les FAP mais également par les PN. Les interneurones inhibiteurs sont inhibés. La transmission au cerveau de la nociception est donc renforcée.

Figure 12 : Schéma représentant l'action des différentes voies descendantes modulant la nociception d'après (Millan, 2002).



Ainsi, par l'action de ces voies sérotoninergiques descendantes, le message douloureux est modulé, pouvant être totalement supprimé lors de douleur aiguë intense ou au contraire amplifié lors de douleur chronique, par l'atténuation de la voie descendante inhibitrice (Ossipov *et al.*, 2014).

Seulement 20% des voies descendantes sont sérotoninergiques, les autres voies descendantes sont noradrénergiques, dopaminergiques, GABAergiques, glutaminergiques, cholinergiques, *etc.* De fait, la modulation du message douloureux fait intervenir de multiples systèmes (Potrebic *et al.*, 1994).

c. Cas particulier des douleurs neuropathiques

Lors de douleur neuropathique, et notamment lorsque les fibres C sont lésées, la concentration en sérotonine dans ces fibres devient importante. La sérotonine peut alors atteindre le milieu extracellulaire et, ainsi, agir sur les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₂ présents sur la membrane des fibres lésées mais également sur les fibres voisines indemnes. La forte activation de ces récepteurs provoque un phénomène d'hyperalgésie. Une diminution des voies descendantes inhibitrices est également observée. La sérotonine participe donc à l'entretien du phénomène d'hypersensibilité lors de douleur neuropathique (Mick, 2006 ; Martins, 2019).

Deuxième partie : Pharmacologie du système sérotoninergique

Le système sérotoninergique intervient dans de nombreuses fonctions de l'organisme allant de la régulation des émotions à la digestion ou encore à la nociception, *etc.* Ainsi, de nombreux traitements modifiant le système sérotoninergique existent afin d'agir sur les troubles émotionnels, les troubles digestifs ou encore sur la douleur. Ces médicaments modulant l'activité sérotoninergique aboutissent à une augmentation de l'activité sérotoninergique ou au contraire à une diminution de cette activité. Une grande partie des médicaments agissant sur l'activité sérotoninergique sont des anxiolytiques ou des antidépresseurs, mais il y a également des analgésiques, des antiémétiques, des anti-cancéreux, *etc.* Dans cette partie nous allons uniquement nous intéresser aux médicaments, utilisés chez les animaux de compagnie, qui induisent une augmentation de l'activité sérotoninergique car ce sont principalement ces médicaments qui sont associés au syndrome sérotoninergique qui sera développé dans la partie suivante.

1. Augmentation de la synthèse de sérotonine

A. Complémentation en tryptophane

Lors de troubles du comportement du chien ou du chat, notamment des troubles anxieux, le tryptophane qui est le précurseur de la sérotonine est utilisé afin d'augmenter la synthèse de sérotonine par l'organisme. Templeman *et al.* (2018), dans leur étude comparant le comportement envers les inconnus des chiens ayant reçu une supplémentation en tryptophane avec celui des chiens n'ayant pas reçu cette supplémentation, montre des différences dans certains paramètres comportementaux entre les deux groupes cependant cette différence n'est pas significative. À l'inverse, DeNapoli *et al.* (2000), ont montré que les chiens ayant reçu une alimentation complétement en tryptophane et pauvre en protéines étaient significativement moins agressifs que ceux n'ayant reçu cette complémentation. Cette divergence dans les résultats de ces 2 études peut s'expliquer par la présence d'un faible ratio tryptophane/LNAA (Large Neutral Amino Acid) dans l'étude de Templeman *et al.* (2018), alors que le régime alimentaire pauvre en protéine de l'étude de DeNapoli *et al.* (2000), induit un plus fort ratio tryptophane/LNAA. En effet, les LNAA sont en compétition avec le tryptophane lors du passage de la barrière hémato-encéphalique (DeNapoli *et al.*, 2000 ; Templeman *et al.*, 2018).

La complémentation en tryptophane se fait sous la forme de croquettes (Royal Canin Calm[®]) ou bien par des aliments complémentaires sous forme de comprimé (Adaptil Express[®], Ceva) ou de gélules (Qalmil[®], Vetexpert) (Laizeau, 2017). La supplémentation en tryptophane doit être de 10 mg/kg deux fois par jour pour les chiens (Horwitz *et al.*, 2009).

B. Complémentation en hydroxytryptophane

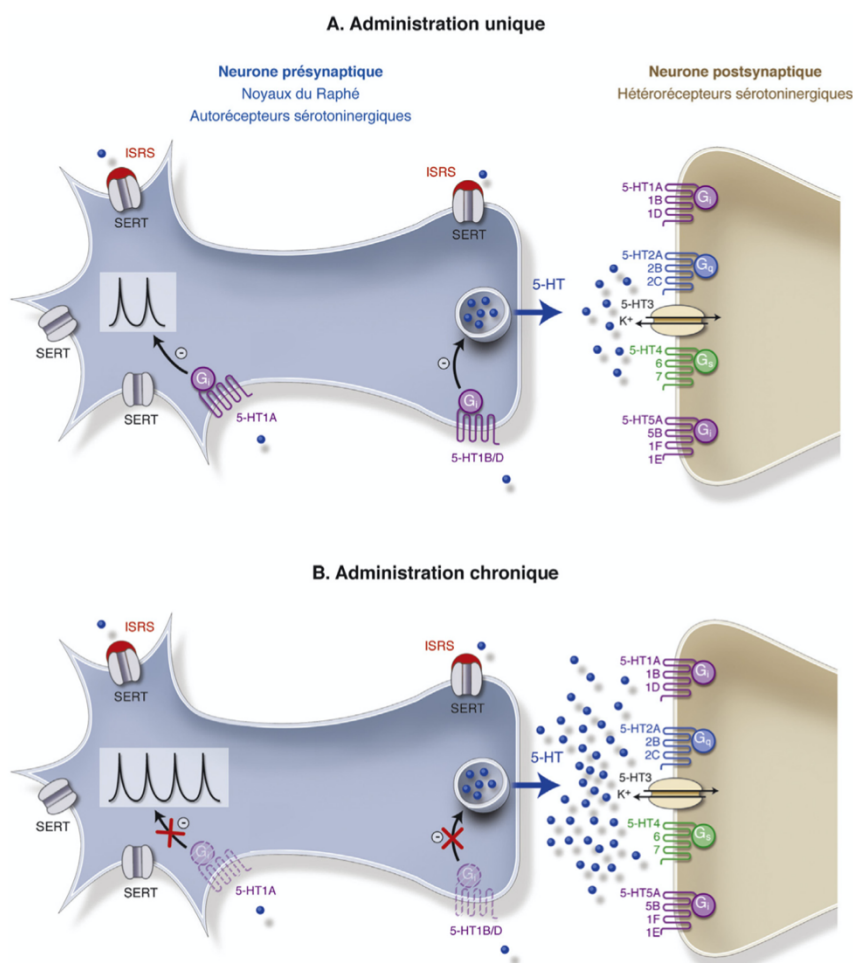
Il est également possible d'utiliser du 5-hydroxytryptophane (5-HTP), qui est également un précurseur de la sérotonine. Chez l'Homme, la phytothérapie avec l'utilisation de *Griffonia simplicifolia*, à base de 5-hydroxytryptophane, aurait des bienfaits sur les troubles émotionnels modérés à légers. L'efficacité de *Griffonia simplicifolia* est peu étudiée chez les animaux de compagnie. Cependant une étude, dans le cadre d'une thèse vétérinaire, a comparé les effets du *Griffonia simplicifolia* et de la fluoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) sur le syndrome hypersensibilité-hyperactivité (HS-HA) du chien. Cette étude portant sur 2 chiens ayant reçu de la fluoxétine et 4 chiens ayant reçu du *Griffonia simplicifolia* a montré l'efficacité de la fluoxétine pour l'HS-HA mais les résultats concernant *Griffonia simplicifolia* semblent plus mitigés. Le syndrome HS-HA ferait intervenir à la fois le système sérotoninergique et le système dopaminergique, ce qui pourrait expliquer les résultats non concluants de cette étude. Néanmoins, une réduction du déficit sérotoninergique a été noté chez tous les animaux ayant reçu *Griffonia simplicifolia* (Sambugaro, 2018).

2. Inhibition de la recapture de la sérotonine

A. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les antidépresseurs de référence tant en médecine humaine que vétérinaire. Ils inhibent le transporteur présynaptique pour la sérotonine (SERT) ce qui induit une augmentation de la concentration en sérotonine dans la fente synaptique et, par conséquent une augmentation de l'activité sérotoninergique. Les effets bénéfiques des ISRS ne seront visibles qu'après plusieurs semaines de traitement. Dans un premier temps, la présence d'un rétrocontrôle négatif par les récepteurs présynaptiques 5-HT₁ induit une diminution de la décharge neuronale qui sera observée au début du traitement. L'administration quotidienne de ISRS permet de désensibiliser les récepteurs présynaptiques 5-HT₁ qui ne jouent plus leur rôle d'inhibiteur (Figure 13). L'inhibition sélective du SERT et l'inhibition du rétrocontrôle négatif médiées par l'autorécepteur 5-HT₁ provoquent une augmentation de la concentration en sérotonine dans la fente synaptique et prolonge son action (David et Gardier, 2016). L'ISRS le plus fréquemment utilisé chez le chien et le chat est la fluoxétine, mais la paroxétine est aussi utilisée.

Figure 13 : Effet du traitement à base ISRS sur la synapse sérotoninergique d'après (David et Gardier, 2016).



a. Pharmacocinétique des ISRS

Les ISRS sont bien absorbés par voie orale avec un pic de plasmatique survenant entre 2 et 8 heures après l'administration. La prise d'un ISRS au cours d'un repas ralentit légèrement son absorption (van Harten, 1993 ; Maddison et al., 2008). Les ISRS se fixent aux protéines plasmatiques et sont largement distribués dans l'organisme avec une concentration essentiellement dans les poumons et le foie. Des concentrations d'ISRS sont également retrouvées dans le système nerveux (Maddison et al., 2008). La biodisponibilité orale est relativement bonne pour le citalopram et la fluoxétine (100 et 72 % respectivement), cependant pour d'autres molécules comme la paroxétine elle n'est que de 50 % (van Harten, 1993).

Les ISRS sont métabolisés dans le foie où ils subissent des réactions de déméthylations, désaminations ou de méthylations selon les molécules. Le métabolite de la fluoxétine, la norfluoxétine, est le seul métabolite des ISRS à être actif et à agir comme un ISRS.

L'élimination des métabolites de la fluoxétine et de la fluvoxamine se fait par voie urinaire tandis que les métabolites de la paroxétine et de la sertraline sont excrétés par voie fécale (Lôo et al., 2004).

Lors d'administration unique par voie orale, la demi-vie de la paroxétine et de la fluvoxamine est de 15 heures tandis que celle de la fluoxétine est de 2 jours. L'administration de fluoxétine est donc

Lorsque l'administration d'ISRS est chronique, les demi-vies augmentent passant de 2 jours à 6 jours pour la fluoxétine ou de 10 heures à 21 heures pour la paroxétine (Bergstrom et al., 1988 ; Kaye et al., 1989). Lorsque l'administration de fluoxétine est chronique, son métabolite actif, la norfluoxétine, a une demi-vie comprise entre 7 à 15 jours (Lôo et al., 2004)..

b. Indications des ISRS

Chez le chien, la fluoxétine est utilisée en médecine vétérinaire pour traiter l'anxiété de séparation ; l'étude de Simpson *et al.* (2007) portant sur 242 chiens présentant de l'anxiété de séparation a montré une réduction de cette anxiété chez les chiens ayant reçu de la fluoxétine (72% d'amélioration contre 50 % chez les chiens ayant reçu un placebo) (Simpson *et al.*, 2007). La fluoxétine et la paroxétine agissent également sur l'anxiété généralisée, comme le montre l'étude de Reisner (2003) où 67% des chiens sous ISRS ont présenté une réduction de cette anxiété (Reisner, 2003). La fluoxétine permet aussi de traiter l'agressivité interspécifique et intraspécifique et est également utilisée chez les chiens peureux ou des chiens sujets à des phobies (Maddison *et al.*, 2008 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Les études de Rapoport *et al.* (1992) et de Wynchank et Berck (1998) ont montré l'efficacité de la fluoxétine et de la sertraline sur les dermatites de léchages chez le chien où une diminution significative du comportement de léchage et des lésions a été mise en évidence chez les chiens recevant de la fluoxétine (Rapoport *et al.*, 1992 ; Wynchank et Berk, 1998).

Chez le chat, la fluoxétine est utilisée lors de malpropreté urinaire, comme le montre l'étude de Pryor *et al.* (2001), en permettant une réduction significative de la fréquence d'épisodes de malpropreté après 8 semaines de traitement (Pryor *et al.*, 2001). La paroxétine permet également de traiter la malpropreté urinaire.

L'effet de la fluoxétine sur le chat est sensiblement le même que chez le chien, avec une action sur l'agressivité et l'anxiété. Elle est également utilisée lors d'alopécies extensives félines qui sont dues à un comportement répétitif de léchage (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

D'autres molécules comme la fluvoxamine, la paroxétine et le citalopram permettent essentiellement de traiter l'anxiété et les comportements agressifs chez les chiens et les chats. (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

c. Effets secondaires et contre-indications des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les effets secondaires existants sont mineurs : une sédation dans la majorité des cas, de la nausée, de la constipation ou de la diarrhée, une diminution de l'appétit et de l'insomnie. Ces effets

secondaires se manifestent lors des premières semaines du traitement puis s'atténuent. Comme autre conséquence des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, on peut également citer une baisse de libido. Des troubles du tractus urinaire sont également rapportés (incontinence ou rétention urinaire) (Maddison *et al.*, 2008 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Enfin, les ISRS abaissent le seuil épiléptogène, c'est donc une contre-indication pour les animaux épileptiques car ils peuvent provoquer des convulsions lors d'une administration à très forte dose.

La fluoxétine étant une molécule hyperglycémiant, il convient de moduler la dose d'insuline chez les animaux diabétiques lors du traitement à base de fluoxétine (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

L'association des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) avec les ISRS est contre-indiquée. Il est conseillé de réaliser un sevrage de 2 semaines si on souhaite passer d'un ISRS à un IMAO. Ce sevrage devra être de 5 semaines pour la fluoxétine. Il convient également d'éviter toute association avec un traitement visant à augmenter l'activité sérotoninergique afin d'éviter l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (Horwitz *et al.*, 2009 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine inhibent certains cytochromes (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19), ce qui ralentit le métabolisme de certains médicaments et augmentent leur taux plasmatique. Ainsi lors d'utilisation des ISRS avec des antidépresseurs tricycliques, des benzodiazépines, la carbamazépine, ou tout autre médicament métabolisé par ces cytochromes, la dose de ces derniers devra être diminuée (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

L'administration d'ISRS est contre-indiquée chez les animaux présentant une insuffisance hépatique ou rénale et chez les femelles gestantes ou en lactation (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

d. Posologie et efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne présentent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le chien et le chat. Selon les molécules, la dose à administrer diffère comme le montre le tableau 6.

Tableau 6 : Posologie des différents inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine d'après (Crowell-Davis et al., 2019)

	Posologie	
	Chiens	Chats
Fluoxétine <i>Nom déposé : Prozac ® (LILLY) ou Fluoxétine ® (Générique)</i>	1 à 2 mg/kg 1 fois par jour	0,5 à 2 mg/kg 1 fois par jour
Paroxétine <i>Nom déposé : Deroxat ® (GSK), Divarius ® (CHIESI), Paroxétine ® (Générique)</i>	1 à 1,5 mg/kg 1 fois par jour	0,5 à 1,5 mg/kg 1 fois par jour
Citalopram <i>Nom déposé : Seropram ® (LUNDBECK), Citalopram ® (Générique)</i>	0,5 à 1 mg/kg 1 fois par jour	
Sertraline <i>Nom déposé : Zoloft ® (PFIZER), Sertraline ® (Générique)</i>	0,5 à 4 mg/kg 1 fois par jour	0,5 à 1,5 mg/kg 1 fois par jour
Fluvoxamine <i>Nom déposé : Floxyfral ® (MYLAN), Fluvoxamine ® (Générique)</i>	1 à 2 mg/kg 1 fois par jour	0,25 à 0,5 mg/kg 1 fois par jour

Une faible dose d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sera prescrite lors de comportement anxieux ou dépressif alors qu'une dose plus forte sera prescrite lors d'agressivité ou d'impulsivité (Horwitz et al., 2009).

Les effets des ISRS apparaissent lentement, de fait, un traitement en continu de 4 à 6 semaines est nécessaire afin de pouvoir juger de leur efficacité (Crowell-Davis et al., 2019).

Un arrêt progressif est recommandé, notamment lorsque les ISRS ont été donnés pendant plusieurs mois, à raison d'une diminution de 25% de la dose par semaine (Crowell-Davis et al., 2019).

B. Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) agissent en inhibant la recapture de la sérotonine par le SERT et de la noradrénaline par le NET qui sont présents sur le neurone présynaptique. La sérotonine s'accumule alors dans la fente synaptique, ce qui aboutit, après la désensibilisation des récepteurs présynaptiques, à une augmentation de la transmission sérotoninergique. Ils augmentent également la transmission noradrénergique (Katzung et Trevor, 2015). Les IRSN sont principalement connus pour leur action antidépressive chez l'Homme au travers de la venlafaxine, la duloxétine et du milnacipran (Vidal 2019, 2019). Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisé en phytothérapie, peut également être prescrit chez les patients dépressifs (Ng et al., 2017). Cependant, ces molécules ne sont pas utilisées chez les animaux de compagnie. Récemment, une nouvelle molécule utilisée chez l'Homme ainsi que les chiens et chats s'est ajoutée à cette famille ; le tramadol. Anciennement classé comme un opiacé,

le tramadol inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par le neurone présynaptique, c'est également un très faible agoniste des récepteurs μ . Du fait de sa très faible affinité avec le récepteur μ , il est aujourd'hui considéré comme un inhibiteur non sélectif de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (Kohlhauer et Tissier, 2019).

a. Pharmacocinétique du tramadol

Le tramadol est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal, cependant, chez les chiens, la biodisponibilité du tramadol est faible et très variable ($65 \pm 38 \%$) (KuKanich et Papich, 2004). Cette variation importante de la biodisponibilité est due à la présence d'un premier passage hépatique et à la grande variabilité du métabolisme des cytochromes. Chez les chats la biodisponibilité est plus importante ($93 \pm 7 \%$) (Pypendop et Ilkiw, 2007). Le pic de concentration est atteint en 1 heure chez le chien et en 25 minutes chez le chat (KuKanich et Papich, 2004 ; Pypendop et Ilkiw, 2007).

Une trentaine de métabolites sont synthétisés dans le foie à partir du tramadol dont le O-desméthyltramadol (M1) qui présente une affinité plus importante pour le récepteur μ que le tramadol lui-même. Les effets analgésiques du tramadol sont donc surtout liés au métabolite M1. Chez le chien, on retrouve de faibles concentrations de métabolite M1 mais des concentrations plus importantes de N-desméthyltramadol (M2) et de N-O didesméthyltramadol (M5), très peu affins pour le récepteur μ (Egger et al., 2014). À l'inverse chez le chat, le principal métabolite synthétisé est le métabolite M1 (Pypendop et Ilkiw, 2007).

L'élimination du tramadol et de ses métabolites se fait par voie urinaire. Cette élimination est rapide. Chez le chien, le temps de demi-vie du tramadol injectable (IV) est de 0,80 heures et de 1,71 heures pour le tramadol *per-os*. Le métabolite M1 présente un temps de demi-vie plus long que le tramadol ; 1,69 heures quand le tramadol est injecté en IV et 2,18 heures lorsque le tramadol est *per-os* (KuKanich et Papich, 2004).

Le temps de demi-vie est plus long chez le chat, avec une demi-vie moyenne du tramadol injectable (IV) de 2,23 heures et une demi-vie moyenne du tramadol *per-os* de 3,4 heures. Le métabolite M1 a une demi-vie moyenne de 4,5 heures ; elle est légèrement plus longue lorsque le tramadol est donné en *per-os* (Pypendop et Ilkiw, 2007).

b. Indications du tramadol

Le tramadol est un analgésique indiqué lors de douleur modérée chronique ou aigue tels que le traitement à domicile des douleurs post-opératoires, de l'arthrose, des douleurs neuropathiques (en association avec de la gabapentine), ou des douleurs cancéreuses, etc. (Egger et al., 2014).

Malgré ces nombreuses indications pour la gestion de la douleur, de nombreuses études mettent en cause l'efficacité du tramadol dans l'analgésie chez le chien. L'étude de Budsberg *et al.* (2018) montre que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont plus efficaces que le tramadol dans la gestion de la douleur chez le chien arthrosique (Budsberg *et al.*, 2018). D'autres études montrent que les opiacés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens possèdent un pouvoir analgésique supérieur au tramadol dans les douleurs post-opératoires (Cardozo *et al.*, 2014 ; Delgado *et al.*,

2014). Cependant d'autres études montrent l'efficacité du tramadol ; dans l'étude de Mastrocinque et Fantoni (2003), lors d'ovariohystérectomie suite à un pyomètre, le tramadol présente un effet analgésique identique à la morphine (Mastrocinque et Fantoni, 2003). De même l'étude de Teixeira *et al.* (2013), montre que le tramadol seul est efficace pour réduire la douleur post-opératoire des ovariohystérectomies (Teixeira *et al.*, 2013). Cette variabilité d'efficacité dans l'analgésie chez le chien est à relier à la biodisponibilité qui est inconstante selon les individus, et, à la faible concentration de métabolite M1 qui est l'unique métabolite actif vis-à-vis du récepteur μ .

Chez le chat, une étude a montré que le tramadol était plus efficace qu'un morphinique de palier III dans la gestion de la douleur après une ovariohystérectomie (Evangelista *et al.*, 2014). Une seconde étude montre l'efficacité du tramadol dans la gestion de la douleur arthrosique (Monteiro *et al.*, 2017). L'effet analgésique du tramadol chez le chat semble moins controversé, en effet, le chat possède une très bonne biodisponibilité du tramadol et le métabolise principalement en M1.

c. Effets secondaires et contre-indications du tramadol

Le tramadol est une molécule avec une large marge thérapeutique, cependant quelques effets secondaires peuvent apparaître, tels qu'une sédation, de l'anxiété et de l'agitation. Le tramadol est à proscrire chez les animaux épileptiques car il abaisse le seuil épileptogène (Egger *et al.*, 2014).

L'administration du tramadol en association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine est contre-indiquée (Maddison *et al.*, 2008).

d. Posologie du tramadol

Le tramadol possède une AMM uniquement chez le chien, l'administration chez le chat se fait hors AMM. Le tramadol est commercialisé sous le nom de Tralieve® (Dechra) ou Tramadog® (TVM).

Le tramadol est une molécule permettant de continuer ou de mettre en place un traitement analgésique à base de morphine au domicile. Une dose variant entre 4 et 10 mg/kg est à faire avaler toutes les 6 heures à l'animal. Le tramadol peut également être injecté par voie IM ou IV à une dose comprise entre 2 et 4 mg/kg (Ruel et Steagall, 2019).

C. Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) constituent la plus ancienne famille d'antidépresseurs utilisée. Ils inhibent les transporteurs présynaptiques SERT (pour la sérotonine) et NET (pour la noradrénaline) ce qui inhibe la recapture de la sérotonine et la noradrénaline et a pour effet d'augmenter la transmission sérotoninergique et noradrénergique. Comme pour les ISRS, on observe une désensibilisation des récepteurs présynaptiques. À ceci s'ajoute une action antimuscarinique, anticholinergique et antihistaminique. Les antidépresseurs tricycliques sont également des antagonistes α_1 -adrénergiques. Chez l'Homme, différentes molécules existent (amitriptyline, clomipramine, doxépin, imipramine, nortriptyline) et sont utilisés lors de traitements

antidépresseurs. Chez le chien, une seule molécule possède une AMM : la clomipramine. Il n'y a pas d'AMM pour le chat (Maddison *et al.*, 2008).

a. Pharmacocinétique de la clomipramine

La clomipramine est absorbée dans sa quasi-totalité par le tractus gastro-intestinal, elle se fixe ensuite aux protéines plasmatiques (> 97%), néanmoins du fait du premier passage hépatique qu'elle subit, la biodisponibilité de la clomipramine n'est que de 22% (Balant-Gorgia *et al.*, 1991 ; Fauchier *et al.*, 2015). Toutefois, la biodisponibilité augmente de 25% lorsque la clomipramine est prise avec un repas (Crowell-Davis *et al.*, 2019). Par sa nature lipophile, la clomipramine est largement distribuée dans tous les tissus de l'organisme, cependant, elle présente une plus forte affinité pour les cellules myocardiques, les hépatocytes, le tissu pulmonaire et le cerveau (Maddison *et al.*, 2008). Le pic plasmatique est atteint entre 2 et 8 heures après l'absorption, parfois 12 heures.

La clomipramine est métabolisée dans le foie où de nombreuses réactions ont lieu : déméthylation, N-oxydation ou hydroxylation suivies de glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le métabolite actif de la clomipramine est la déméthylclomipramine, qui, à l'inverse de l'Homme, présente une plus faible concentration sanguine que la clomipramine chez le chien. En médecine vétérinaire cela permet une plus grande sécurité d'emploi que chez l'Homme car la déméthylclomipramine est un inhibiteur noradrénergique et est associée à de nombreux effets indésirables (Maddison *et al.*, 2008 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019). Hewson *et al.* (1998) et King *et al.* (2000) rapportent une importante variation des concentrations sanguines de clomipramine et de déméthylclomipramine selon les chiens ; cette variation serait liée aux variations génétiques (Hewson *et al.*, 1998 ; J. N. King *et al.*, 2000).

Tandis que chez l'Homme, l'élimination de la clomipramine se réalise par la voie urinaire, la principale voie d'excrétion chez le chien est la voie biliaire. Le temps de demi-vie est de 6,4 heures pour la clomipramine et de 3,6 heures pour la déméthylclomipramine (Fauchier *et al.*, 2015)

b. Indications de la clomipramine

En médecine vétérinaire, on utilise la clomipramine lors d'anxiété généralisée et d'anxiété de séparation. L'étude réalisée par King *et al.* (2000) sur l'utilisation de la clomipramine chez des chiens présentant de l'anxiété de séparation a montré une réduction des épisodes de destructions, de défécations et d'émission d'urine chez les chiens ayant reçu de la clomipramine comparé à ceux ayant reçu un placebo (J. King *et al.*, 2000). Une autre étude portant sur 24 chiens présentant divers troubles du comportement (troubles compulsifs, anxiété de séparation, phobies) a montré l'efficacité de la clomipramine pour la résolution de ces troubles comportementaux. L'amélioration voire la résolution totale des troubles a été obtenue chez 79 % des chiens suite à l'administration de clomipramine (Seksell et Lindeman, 2001).

Chez le chien, la clomipramine a aussi montré son efficacité dans le traitement des phobies et de la peur comme le prouve l'étude de Crowell-Davis *et al.* (2003) où 93 % des chiens ayant reçu de la clomipramine et de l'alprazolam ont présenté une réduction des signes associés à la phobie des orages (Crowell-Davis *et al.*, 2003).

La clomipramine est également prescrite lors des dermatites de léchage chez le chien (Rapoport et al., 1992 ; Crowell-Davis et al., 2019).

Chez le chat, de nombreuses études, comme celle de Dehasse (1997), d'Hart *et al.* (2005) ou encore de Landsberg et Wilson (2005), ont montré l'efficacité de la clomipramine dans le traitement de la malpropreté urinaire avec des chats sous clomipramine qui présentaient entre 75 et 80 % d'amélioration de la périurie (Dehasse, 1997 ; Hart et al., 2005 ; Landsberg et Wilson, 2005).

Sawyer *et al.* (1999) montre l'efficacité de la clomipramine dans le traitement de l'alopecie extensive féline induite par léchage compulsif. Dans son étude, une amélioration significative du comportement et des lésions de léchage a été mise en évidence chez les chats recevant de la clomipramine (Sawyer et al., 1999). Cependant une étude plus récente ne met pas en évidence de différence significative entre le groupe clomipramine et le groupe placebo, néanmoins, plus de la moitié des propriétaires de chat ayant reçu de la clomipramine ont noté une amélioration de la qualité du pelage ainsi qu'une réduction du comportement de léchage (Mertens et al., 2006).

La clomipramine est également indiquée lors de douleurs neuropathiques chroniques (Poitte et Zilberstein, 2019).

c. Effets secondaires et contre-indications de la clomipramine

La clomipramine est une molécule présentant de nombreux effets secondaires qui sont notamment liés aux propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et $\alpha 1$ -antagoniste de cette molécule. Les effets secondaires apparaissent en début de traitement et tendent à disparaître par la suite.

On retrouve comme effets secondaires : une sédation, de l'ataxie, de la constipation ou de la diarrhée, un changement alimentaire, une sécheresse buccale, de la tachycardie et des troubles du rythme cardiaque, une mydriase, des convulsions, une hypotension et de la rétention urinaire (Maddison *et al.*, 2008).

De fait, la clomipramine est contre-indiquée chez les animaux ayant des antécédents ou présentant de l'épilepsie, des troubles du rythme cardiaque, un glaucome à angle fermé, de la rétention urinaire ou de la constipation (Crowell-Davis et al., 2019). La clomipramine ne doit pas être utilisée chez la femelle gestante ou en lactation et chez le mâle reproducteur, car elle induit une hypoplasie testiculaire (Fauchier *et al.*, 2015).

La clomipramine est excrétée par la voie biliaire, il conviendra d'effectuer un bilan sanguin afin d'évaluer la fonction hépatique lors de la mise en place du traitement et régulièrement au cours du traitement.

Il est contre-indiqué d'associer un inhibiteur de la monoamine-oxydase avec un TCA. La clomipramine potentialise les effets des anti-arythmiques, des anticholinergiques, des benzodiazépines ou encore des anesthésiants (Fauchier *et al.*, 2015).

d. Posologie et efficacité de la clomipramine

La clomipramine dispose d'une AMM vétérinaire pour le chien et est commercialisée sous le nom de Clomicalm® (Elanco). Il n'y a pas d'AMM pour le chat. Elle est distribuée sous forme de comprimés de 5, 20 et 80 mg. Le traitement ne devra être initié que si l'animal ne présente aucune contre-indication, soit âgé de plus de 6 mois et pèse plus de 1,5 kg (Fauchier *et al.*, 2015).

Chez le chien, la dose recommandée varie de 1 à 3 mg/kg à faire avaler deux fois par jour (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Chez le chat, la dose à administrer est de 0,25 à 0,5 mg/kg en une prise quotidienne (Laizeau, 2017).

Les premiers effets ne seront visibles qu'après 3 à 4 semaines de traitement, cependant une durée de 2 à 3 mois est nécessaire pour juger si la clomipramine est efficace contre les troubles comportementaux de l'animal (Fauchier *et al.*, 2015).

Un sevrage progressif devra être effectué en cas d'arrêt du traitement Clomicalm® si celui-ci a été administré pendant plusieurs mois.

D. Les opiacés

a. Les opiacés analgésiques

Chez l'Homme comme chez le chien et le chat, les dérivés morphiniques sont utilisés à des fins analgésiques. Ce sont des analgésiques centraux qui agissent sur 3 types de récepteurs (μ , δ , κ) et permettent l'augmentation des voies inhibitrices descendantes et l'activation des interneurons inhibiteurs. Certains agonistes purs des récepteurs μ agissent également sur la transmission sérotoninergique en inhibant faiblement la recapture de sérotonine par le neurone présynaptique. C'est le cas notamment du fentanyl et de la méthadone (Gillman, 2005 ; Foong *et al.*, 2018).

- **Pharmacocinétique des opiacés analgésiques**

L'absorption orale, intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée du fentanyl et de la méthadone est bonne. Contrairement autres opiacés, la méthadone présente une bonne biodisponibilité lors d'administration orale chez les humains, aucune étude concernant la biodisponibilité de la méthadone n'a été faite chez les animaux de compagnie (Maddison *et al.*, 2008). Du fait de leur caractère lipophile, les opiacés se fixent aux protéines et s'accumulent dans de nombreuses cellules (Fauchier *et al.*, 2015). Par ces propriétés physico-chimiques, le fentanyl, peut être administré par voie transdermique.

La méthadone et le fentanyl sont métabolisés dans le foie. Le fentanyl subit un premier passage pulmonaire et peut être métabolisé par des voies extra-hépatiques (Sano *et al.*, 2006).

L'élimination de la méthadone se fait par voie rénale. Chez le chien, le temps de demi-vie de la méthadone varie en fonction de la voie d'administration, elle est plus longue lors d'administration par voie sous-cutanée (10,7 heures) que lorsque l'injection est réalisée en intraveineuse (3,9 heures)

(Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). Le temps de demi-vie est plus long chez le chat, variant de 6 à 15 heures (Fauchier *et al.*, 2015).

Le fentanyl est également éliminé par voie rénale. Lors d'une administration unique par voie intraveineuse le temps de demi-vie du fentanyl est de 2,5 heures chez le chat mais elle n'est que de 45 minutes chez le chien. Lors d'administration par perfusion continue, la demi-vie varie entre 2,5 et 3 heures (Lee *et al.*, 2000 ; Sano *et al.*, 2006). Le fentanyl utilisé en patch transdermique, a une demi-vie d'élimination très longue (environ 72h) chez le chien (Savides *et al.*, 2012).

- *Indications des opiacés analgésiques*

La méthadone et le fentanyl sont des analgésiques de palier III, ce sont des morphiniques forts agissant contre les douleurs sévères.

La méthadone est indiquée pour la gestion des douleurs en péri-opératoire et post-opératoire mais également pour tous types de douleur aigue (pancréatite, cholangite, traumatisme, pyélonéphrite, etc.). Des études montrent que son efficacité est supérieure à celle d'autres opiacés (morphine et buprénorphine) lors de la gestion des douleurs viscérales et orthopédiques (Hunt *et al.*, 2013 ; Raillard *et al.*, 2017 ; Shah *et al.*, 2019). Elle est également utilisée en prémédication d'une anesthésie générale (Maddison *et al.*, 2008).

Le fentanyl est également utilisé pour l'analgésie péri-opératoire, ainsi, que pour la gestion de la douleur en post-opératoire. (Fauchier *et al.*, 2015).

- *Effets secondaires et contre-indications des opiacés analgésiques*

Le fentanyl et la méthadone peuvent induire une détresse respiratoire et une bradycardie. D'autres effets secondaires plus modérés sont observés : respiration rapide, halètement, miction, défécation, vocalisation, protrusion de la langue, tremblements musculaires, vomissement et sédation (Fauchier *et al.*, 2015).

Ces deux opiacés présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs du système nerveux central et d'autres analgésiques. Une surveillance plus renforcée devra être réalisée lors de l'association entre ces morphiniques et des molécules augmentant la transmission sérotoninergique (Fauchier *et al.*, 2015).

- *Posologie et efficacité des opiacés analgésiques*

La méthadone, commercialisée sous le nom de Comfortan® (Dechra) possède une AMM vétérinaire pour le chien et le chat.

La quantité de méthadone à administrer varie entre 0,1 mg/kg et 0,5 mg/kg en fonction du score de douleur de l'animal. L'injection de méthadone est à faire toutes les 4 heures par voie sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

Le fentanyl injectable, commercialisé sous le nom de Fentadon® (Dechra), possède uniquement une AMM pour le chien, l'administration chez le chat se fait hors AMM.

Le fentanyl est une molécule dont l'effet analgésique s'observe très rapidement mais qui ne dure pas dans le temps (entre 20 minutes et 40 minutes). Il est donc recommandé de réaliser un bolus en IV de 5 à 10 µg/kg suivi d'une perfusion à débit constant de 12 à 24 µg/kg/h lors de la chirurgie puis de passer à un débit constant de 6 à 10 µg/kg/h en post-opératoire (Fauchier *et al.*, 2015). Cependant, afin de faciliter la gestion de la douleur en post-opératoire et de s'affranchir de la gestion d'une perfusion à débit constant, un patch de fentanyl peut être mis en place à la dose de 5 µg/kg, son efficacité peut durer jusqu'à 72 heures. Néanmoins.

b. Le dextrométhorphan, un antitussif

Le dextrométhorphan est un dérivé morphinique d'action central qui inhibe le stimulus tussigène au niveau du centre de la toux mais ne possède aucun effet analgésique. Le dextrométhorphan modifie également l'activité sérotoninergique car il agit comme un faible inhibiteur de la recapture de sérotonine (Gillman, 2005 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Aucune étude sur la pharmacocinétique du dextrométhorphan n'a été réalisée chez le chien ou le chat. Néanmoins chez les humains, le dextrométhorphan, bien absorbé par le tractus gastro-intestinal peut passer la barrière hémato-encéphalique pour agir sur le centre de la toux. La métabolisation du dextrométhorphan se fait dans le foie et conduit à la synthèse de dextrophane qui est un métabolite actif contre la toux. Le temps de demi-vie du dextrométhorphan est de 2 à 4 heures et elle est de 3,5 à 6 heures pour le dextrophane (OMS). L'excrétion se fait par les urines.

Chez l'Homme ainsi que chez les chiens et les chats, il est prescrit lors de la prise en charge de la toux sèche de courte durée. Aucune étude n'a montré son efficacité contre la toux chez les animaux de compagnie.

Le dextrométhorphan peut provoquer de légers effets indésirables comme des vomissements, de la nausée, de la diarrhée et une légère sédation.

Il est recommandé de ne pas associer le dextrométhorphan aux antidépresseurs modifiant l'activité sérotoninergique afin de ne pas induire de syndrome sérotoninergique (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

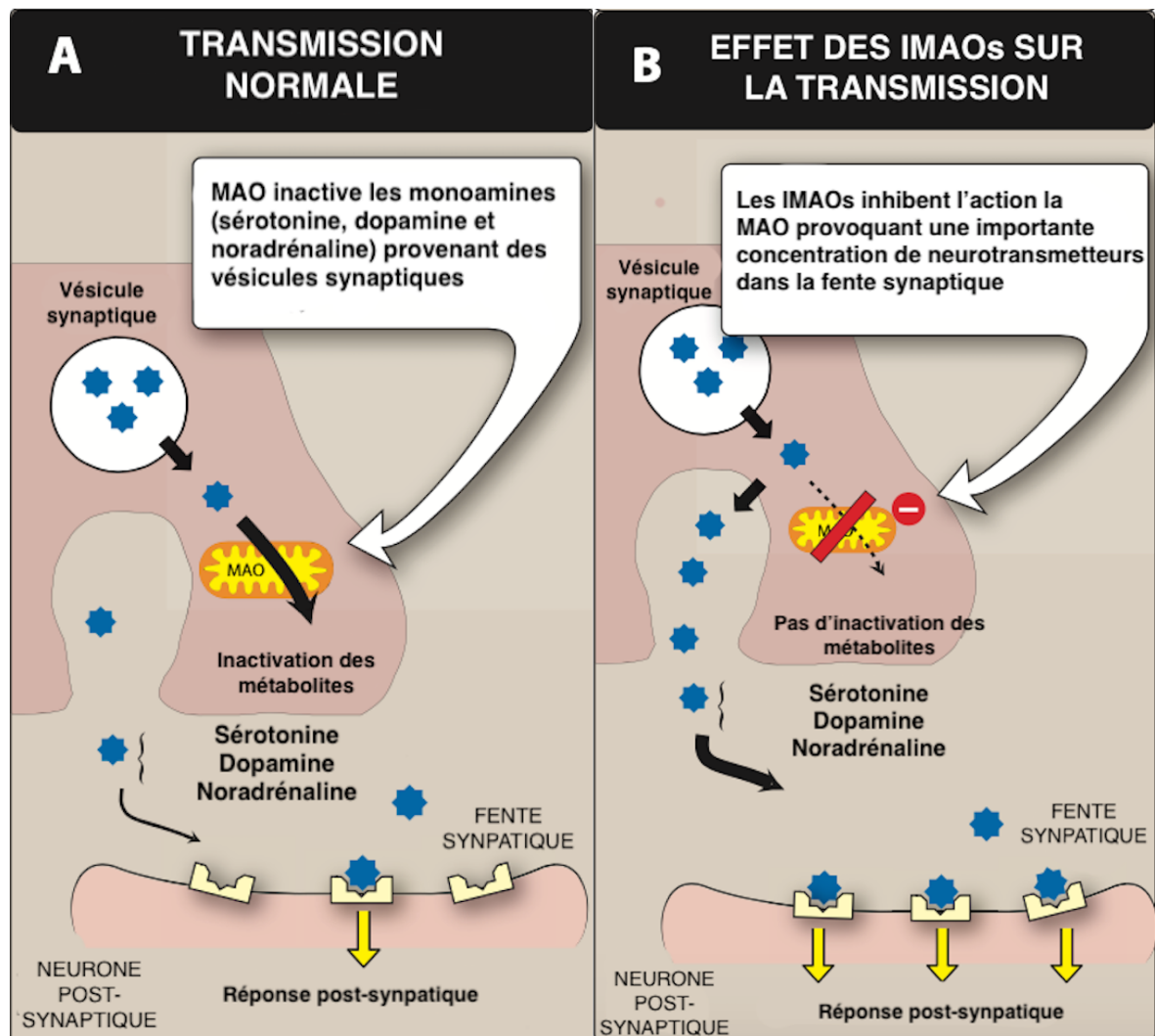
Le dextrométhorphan ne possède pas d'AMM pour le chien et le chat. Chez le chien et le chat, le dextrométhorphan doit être administré à une dose de 1 à 2 mg/kg par voie orale toutes les 6 à 8 heures (Maddison *et al.*, 2008 ; Crowell-Davis *et al.*, 2019).

3. Inhibition du métabolisme de la sérotonine

L'administration d'inhibiteurs du métabolisme de la sérotonine, tels que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), inhibent de façon réversible ou irréversible la monoamine-oxydase ce qui empêche la dégradation de certains neurotransmetteurs, comme la sérotonine, la dopamine ou encore la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs, dont la sérotonine, s'accumulent dans le neurone présynaptique ce qui permet une plus grande sécrétion de sérotonine lors de décharge neuronale (Figure 14) (Finkel *et al.*, 2015). Chez les animaux de compagnie, les IMAO sont essentiellement

utilisés comme antidépresseurs, avec la sélégiline, ou lors de chimiothérapie avec la procarbazine. Chez les humains, on retrouve de nombreux traitements à base d'IMAO comme les antiparkinsoniens, les antibiotiques, les antituberculeux, le bleu de méthylène, etc. (Spreux-Varoquaux, 2013)

Figure 14 : Effet des inhibiteurs de la monoamine-oxydase sur le métabolisme de la sérotonine d'après (Finkel et al., 2015).



A. La sélégiline

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine-oxydase agissant essentiellement sur la monoamine-oxydase B mais possédant, également, un rôle inhibiteur sur la monoamine-oxydase A à de fortes doses (Katzung et Trevor, 2015). En plus d'empêcher la dégradation de sérotonine et d'autres neurotransmetteurs, la sélégiline inhibe également la recapture de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline (Crowell-Davis et al., 2019). La sélégiline a un effet neuroprotecteur en réduisant le stress oxydatif et en augmentant l'élimination des radicaux libres (Crowell-Davis et al., 2019).

a. Pharmacocinétique de la sélégiline

La sélégiline est absorbée par le tractus gastro-intestinal. D'après le RCP, la biodisponibilité orale de la sélégiline est comprise entre 65 et 95%, mais selon l'étude de Mahmood *et al.* (1994), la biodisponibilité ne serait que de 8,5%, le faible nombre d'étude sur la pharmacocinétique chez le chien et le chat ne nous permettent pas de statuer sur la biodisponibilité réelle (Mahmood *et al.*, 1994). La sélégiline se distribue dans de nombreux tissus et passe la barrière hémato-encéphalique pour aller se fixer aux récepteurs cérébraux. Le pic de concentration est atteint 25 min après son administration (Mahmood *et al.*, 1994).

La sélégiline est métabolisée dans le foie en 3 métabolites : desméthylsélégiline, L-amphétamine et L-métamphétamine. A dose thérapeutique chez le chien, ces 3 métabolites sont inactifs.

Le temps de demi-vie de la sélégiline est court (60 minutes) (Plumb, 2015). La sélégiline est éliminée par les urines et les fèces.

b. Indications de la sélégiline

Chez le chien, la sélégiline est indiquée lors de troubles du comportement tels que l'anxiété la dépression, le syndrome hypersensibilité-hyperactivité, le syndrome de privation ou encore la présence de phobies (Maddison *et al.*, 2008). L'étude de Pobel et Caudrillier (1997) portant sur 141 chiens présentant divers troubles comportementaux dont l'anxiété a montré que la sélégiline permettait une amélioration de ces troubles dans 80 % des cas (Pobel et Caudrillier, 1997).

Chez le chat, la sélégiline est utilisée pour traiter l'anxiété, la dépression, les phobies, les stéréotypies et le comportement agressif (Maddison *et al.*, 2008).

Malgré ses nombreuses indications la sélégiline n'est pas le traitement de choix lors de troubles comportementaux. Elle n'est prescrite que lorsqu'une intolérance, une allergie ou une inefficacité des autres molécules antidépressive est mise en évidence (Finkel *et al.*, 2015).

Cependant, la sélégiline présente des indications thérapeutiques différentes des autres antidépresseurs. En effet, la sélégiline est efficace dans la prise en charge thérapeutique du syndrome de dysfonctionnement cognitif (SDC) du chien et du chat âgés ; l'étude de Campbell *et al.* (2001) a montré que 77,2% des 641 chiens atteints de SDC et ayant reçu de la sélégiline pendant 60 jours ont présenté une amélioration clinique (Campbell *et al.*, 2001).

Mills et Ledger (2001), dans leur étude portant sur 22 chiens ayant reçu soit de la sélégiline soit un placebo, ont montré que la sélégiline facilite l'apprentissage chez les jeunes chiens (âgés de 1 à 7 ans) (Mills et Ledger, 2001). La sélégiline aurait également un effet sur la longévité des chiens âgés (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Aux États-Unis, la sélégiline possède également une AMM pour le traitement de la maladie de Cushing d'origine hypophysaire (Riviere et Papich, 2009)

c. Effets secondaires et contre-indications de la sélégiline

La sélégiline est une molécule présentant une grande sécurité d'emploi, de rares effets secondaires comme de l'agitation, de la désorientation, de la diarrhée ou des vomissements sont rapportés (Crowell-Davis *et al.*, 2019). Il ne faut cependant pas utiliser la sélégiline chez les femelles gestantes car elle inhibe la synthèse de prolactine.

La sélégiline est une molécule qui présente de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les antidépresseurs tricycliques ou encore les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, provoquant un syndrome sérotoninergique qui peut être fatal. De fait, il est nécessaire de faire un sevrage de 15 jours si l'on souhaite changer de molécule psychotrope.

Il convient également de ne pas donner des aliments contenant de la tyramine, comme le fromage, car cette molécule est inactivée par la monoamine-oxydase. Le défaut métabolique de la tyramine peut induire une tachycardie, une hypertension, une arythmie, *etc.* (Finkel *et al.*, 2015).

d. Posologie de la sélégiline

Chez le chien, la sélégiline possède une AMM et est commercialisée sous le nom de Selgian® (CEVA). La prescription de sélégiline chez le chat se fait hors AMM (Laizeau, 2017).

Chez le chien et le chat, la dose recommandée est de 0,5 mg/kg à 1 mg/kg, en une seule prise quotidienne, de préférence le matin (Horwitz *et al.*, 2009).

Le traitement doit être donné pendant au moins un mois pour juger de l'efficacité de la sélégiline et il peut être donné à vie (Horwitz *et al.*, 2009).

B. La procarbazine

La procarbazine est une molécule anticancéreuse qui a un effet cytostatique et qui inhibe également la monoamine-oxydase. La procarbazine est utilisée lors de polychimiothérapie en association avec la lomustine ou la méchlorethamine, la vincristine et la prednisolone lors de protocoles dit LOPP ou MOPP. Ces protocoles sont préconisés pour le traitement du lymphome chez le chien. La fréquence d'administration de la procarbazine diffère selon les protocoles mais le dosage de 50 mg/m² reste le même. Les effets secondaires sont des effets classiquement retrouvés lors de chimiothérapie comme les troubles digestifs, une leucopénie, une thrombocytopénie une toxicité rénale ou hépatique, *etc.* (Northrup *et al.*, 2009 ; Brown *et al.*, 2018).

De nombreuses interactions médicamenteuses existent ; il est recommandé de ne pas associer la procarbazine à un traitement antidépresseur à base d'autres IMAO, de TCA, d'ISRS, à des molécules comme la mirtazapine, le dextrométhorphan ou tout autre traitement augmentant la concentration en sérotonine dans l'organisme.

4. Agonistes des récepteurs sérotoninergiques ; exemple de la buspirone

Chez le chien et le chat, la seule molécule agoniste des récepteurs sérotoninergiques utilisée est la buspirone. Cependant, cette molécule ne possède pas d'AMM pour les animaux de compagnie.

La buspirone est une azapirone qui agit comme un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques et postsynaptiques. Lors d'administration aiguë un premier temps, en raison de son action agoniste 5-HT_{1A} présynaptique, la buspirone diminue la libération de sérotonine dans l'espace synaptique. Lors d'administration chronique, la buspirone induit une diminution progressive de la quantité de récepteurs présynaptiques, par internalisation, sans désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. Ce phénomène d'internalisation entraîne donc une forme d'accoutumance présynaptique lors d'administration chronique. Progressivement, il y a une baisse du rétrocontrôle négatif de la libération synaptique de sérotonine. L'activité sérotoninergique est augmentée. Cela est encore exacerbé par l'apparition d'une hyperactivation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques (Crowell-Davis *et al.*, 2019). La buspirone se lie également aux récepteurs D₂ du système dopaminergique où elle agit comme un antagoniste (Maddison *et al.*, 2008). Chez l'Homme, d'autres molécules agonistes des récepteurs à la sérotonine permettent une augmentation de l'activité sérotoninergique ; ce sont les antimigraineux (les « triptans »).

A. Pharmacocinétique de la buspirone

La pharmacocinétique de la buspirone est peu décrite chez le chien et le chat. Chez les humains, la buspirone est rapidement et entièrement absorbée par le tractus gastro-intestinal, cependant elle subit un important premier passage hépatique, sa biodisponibilité est donc faible (5%). D'après Visy *et al.* (1997), le pic de concentration serait atteint en 1 heure chez le chien (Visy *et al.*, 1997). La buspirone est métabolisée dans le foie en plusieurs métabolites, dont le 1-(2-pyrimidyl)-pipérazine qui est actif (Plumb, 2015).

Chez l'Homme, le temps de demi-vie est de 2 à 4 heures. Une étude réalisée sur 2 chiens a trouvé un temps de demi-vie de 3,06 heures et 3,91 heures, comparable aux données humaines (Visy *et al.*, 1997). L'excrétion de la buspirone et de ses métabolites se fait par voie urinaire.

B. Indications de la buspirone

Chez le chien et le chat, la buspirone possède le même effet anxiolytique que les benzodiazépines avec l'avantage ne pas induire de sédation et de dépendance (Finkel *et al.*, 2015). Chez le chien, la buspirone est également utilisée pour le traitement des phobies et des manifestations agressives liées à la peur (Crowell-Davis *et al.*, 2019). Overall (1995) a montré l'efficacité de la buspirone sur la peur dans son étude portant sur un chien peureux envers les étrangers et pour lequel l'administration de buspirone lui a permis de résoudre cette peur et de devenir familier envers les étrangers (Overall, 1995). Néanmoins, la buspirone est peu utilisée chez le chien en raison de son prix élevé.

Chez le chat, l'étude d'Hart *et al.* (2005) portant sur 62 chats présentant du marquage urinaire a montré que 52 % des chats ont arrêté ce marquage sous buspirone mais à l'arrêt du traitement 50 % d'entre eux ont récidivé (Hart *et al.*, 2005). La buspirone permet également de résoudre les peurs et les phobies chez le chat. Dans une étude portant sur un chat présentant une phobie aux bruits, aux mouvements ainsi qu'envers les inconnus, l'administration de buspirone a permis la résolution de ses peurs. Cependant à l'arrêt du traitement, une récurrence a été observée (Ogata, 2013).

C. Effets secondaires et contre-indications de la buspirone

Les rares effets secondaires de la buspirone sont modérés ; on peut voir apparaître des troubles digestifs, de la tachycardie, des vertiges ou des maux de tête, *etc.* (Katzung et Trevor, 2015). En inhibant le comportement peureux de certains chiens ou chats, la buspirone peut provoquer ou augmenter les manifestations agressives (Maddison *et al.*, 2008).

Du fait des interactions médicamenteuses, il est important de ne pas administrer les inhibiteurs de la monoamine-oxydase en synergie avec la buspirone. Lors de prescription de buspirone associée à un antidépresseur tricyclique ou un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, les doses doivent être diminuées (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

D. Posologie et efficacité de la buspirone

Il n'y a pas de spécialité vétérinaire à base de buspirone, elle doit donc être prescrite sous la forme destinée à l'Homme commercialisée sous le nom de Buspirone® (Mylan ou Sandoz)

La buspirone est prescrite une dose de 0,5 à 2 mg/kg pour le chien et à une dose de 0,5 à 1 mg/kg chez le chat. La buspirone doit être administrée, par voie orale, toutes les 8 à 12 heures. La buspirone met 2 à 4 semaines à montrer une efficacité (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

5. Augmentation de la libération de sérotonine

Chez l'Homme, ce sont essentiellement les stupéfiants, tels que les amphétamines ou encore l'ecstasy, qui provoquent une augmentation importante de la libération de sérotonine dans la fente synaptique. Néanmoins un antidépresseur atypique, la mirtazapine, induit également une libération accrue de sérotonine (Thanacoody, 2007).

La mirtazapine est qualifiée d'antidépresseur atypique car sa structure est semblable à celle des antidépresseurs tétracycliques mais son mécanisme d'action est différent. L'effet antidépresseur de la mirtazapine est associé à une augmentation de l'activité noradrénergique et sérotoninergique ;

- En bloquant les autorécepteurs inhibiteurs α_2 adrénergiques des neurones adrénergiques la mirtazapine induit une augmentation de libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

- En bloquant les hétérorécepteurs α_2 adrénergiques présents sur les neurones sérotoninergiques, la mirtazapine augmente la libération de sérotonine dans l'espace synaptique.

De plus, la mirtazapine possède une action antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Ainsi, la transmission sérotoninergique est essentiellement médiée par 5-HT₁, cela explique l'effet antidépresseur de la mirtazapine (Anttila et Leinonen, 2001). Par action antagoniste sur le récepteur 5-HT₃, la mirtazapine est antiémétisante. L'effet orexigène de la mirtazapine est permis par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, qui augmentent la prise alimentaire, et le blocage des récepteurs 5-HT₂, qui tendent à diminuer la prise alimentaire (Papich, 2016).

A. Pharmacocinétique de la mirtazapine

L'absorption de la mirtazapine par le tractus gastro-intestinal est complète et rapide. Chez l'Homme sa biodisponibilité est de 50%, il n'y a pas de données sur la biodisponibilité chez les animaux de compagnie. La mirtazapine se lie à 70% aux protéines plasmatiques. Le pic de concentration est atteint en 1 heure 30 chez le chien et le chat.

Elle est ensuite métabolisée dans le foie en deux métabolites : 8-OH mirtazapine (8-OH) et dimetilmirtazapine (DMR). Le DMR est un métabolite actif et correspond à 10 % de l'activité de la mirtazapine (Quimby et al., 2011 ; Giorgi et Yun, 2012). Le DMR est ensuite métabolisé par glucuronoconjugaison. Chez les chats, le déficit en enzyme capable de glucuronoconjuguer les phénols empêche la réalisation de cette étape, ce qui a pour effet de prolonger la demi-vie d'élimination chez cette espèce (Plumb, 2015). Ainsi le temps de demi-vie varie entre 9,2 heures et 15,9 heures chez le chat (pour une dose de 1,88 mg par chat et de 3,75 mg par chat, respectivement) contre 6,17 heures chez le chien (pour une dose de 20 mg par chien) (Quimby et al., 2011 ; Giorgi et Yun, 2012). L'excrétion se fait majoritairement par voie urinaire. Une petite partie de la mirtazapine est excrétée par les fèces (Plumb, 2015).

B. Indications et effets secondaires de la mirtazapine

Chez les chiens et les chats, la mirtazapine est utilisée à des fins antiémétique et orexigène. L'étude de Quimby et Lunn (2013) montre l'efficacité de la mirtazapine pour ces deux indications. Ils ont comparé l'appétit, la fréquence des épisodes de vomissements et l'activité des chats insuffisants rénaux ayant reçu soit de la mirtazapine, soit un placebo ; les chats ayant reçu de la mirtazapine présentaient une augmentation significative de l'appétit (associée à une prise de poids) et de l'activité ainsi qu'une diminution significative de la fréquence des vomissements (Quimby et Lunn, 2013). L'administration de mirtazapine est intéressante lors de maladie rénale chronique chez le chat, puisqu'elle permet une prise de poids, une augmentation de l'activité physique et une amélioration de l'état corporel (Papich, 2016).

Chez le chat, l'utilisation de la mirtazapine à dose orexigène présente quelques effets indésirables comme une hyperactivité ou des vocalisations.

C. Posologie de la mirtazapine

Il n'existe pas de présentation vétérinaire de la mirtazapine. Elle est disponible en pharmacie humaine sous le nom de Mirtazapine ® (Biogaran) ou Norset ® (MSD) sous la forme de comprimé de 15, 30 ou 45 mg. Chez le chat, une dose entre 2 et 3,5 mg/chat est à faire avaler tous les 3 jours. Chez le chien, la posologie est de 0,5 mg/kg à faire avaler tous les jours (Desfontis et Mallem, 2016 ; Papich, 2016).

Malgré son utilisation bénéfique lors de maladies chroniques, il convient d'ajuster la dose lors d'insuffisance hépatique ou rénale (diminution de 30 à 50%). De plus, on évitera d'associer la mirtazapine avec une ISRS ou un IMAO du fait des interactions médicamenteuses pouvant aboutir à un syndrome sérotoninergique.

Troisième partie : Le syndrome sérotoninergique en médecine vétérinaire

Chez l'Homme ainsi que chez les animaux de compagnie, différents traitements visent à augmenter l'activité du système sérotoninergique en modifiant la concentration, le transport et le métabolisme de la sérotonine. Ces modifications ont pour objectif de fournir un effet antidépresseur, anxiolytique, analgésique, orexigène, *etc.* Les indications des médicaments qui augmentent l'activité sérotoninergique sont nombreuses et différentes familles de médicaments peuvent être utilisées (ISRS, TCA, IMAO, INRS, *etc.*).

Néanmoins, en augmentant l'activité sérotoninergique centrale et périphérique, l'ensemble de ces familles de molécules peuvent conduire à une intoxication par excès de sérotonine au niveau des synapses. Cette intoxication se manifeste sous une forme sévère nommée syndrome sérotoninergique (SS). Ce syndrome a été pour la première fois décrit en 1960 chez l'Homme mais ce n'est qu'en 2000 que les premières études sur le syndrome sérotoninergique apparaissent chez le chien. Le syndrome sérotoninergique en médecine vétérinaire est récent et peu décrit. Cette troisième partie vise à exposer les différents aspects de ce syndrome afin de mieux le reconnaître et d'adapter sa prise en charge thérapeutique.

1. Définition du syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une réaction médicamenteuse pouvant être fatale et liée à une concentration excessive de sérotonine dans le système nerveux central et périphérique (Boyer et Shannon, 2005). Dans la plupart des cas, le syndrome sérotoninergique est causé par l'association de médicaments augmentant la sérotonine ou par une surdose des médicaments agissant sur la sérotonine. Comme vu dans la deuxième partie, ces médicaments peuvent soit augmenter la synthèse de sérotonine (précurseurs), diminuer le métabolisme de la sérotonine (IMAO), augmenter la libération de sérotonine (mirtazapine), inhiber la recapture de la sérotonine (ISRS ou INRS) ou encore agir comme agonistes de récepteurs 5-HT_{1A} (buspirone). Le syndrome sérotoninergique est souvent décrit comme une triade de signes cliniques caractérisés par une altération de l'état mental, une hyperactivité du système neuromusculaire et du système nerveux autonome. La gravité du syndrome sérotoninergique est très variable, allant des formes les plus bénignes aux formes graves pouvant entraîner la mort (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

2. Physiopathologie du syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une interaction ou d'un surdosage médicamenteux induisant un excès de sérotonine dans le système nerveux central et périphérique. Cet excès de sérotonine induit une hyperactivation des récepteurs sérotoninergiques ce qui provoque des signes nerveux, gastro-intestinaux et neuromusculaires.

Des études réalisées sur des modèles animaux suggèrent que les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} du système nerveux central sont particulièrement impliqués dans la mise en place du syndrome sérotoninergique. En effet, l'utilisation d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} provoque des symptômes similaires à ceux retrouvés lors de syndrome sérotoninergique tandis que l'utilisation d'antagonistes de ces récepteurs a un effet préventif sur la survenue des symptômes du syndrome sérotoninergique (Yamada *et al.*, 1989 ; Nisijima *et al.*, 2001 ; Geoffrey K Isbister et Buckley, 2005).

Certains signes cliniques peuvent être expliqués par la sur-stimulation de ces récepteurs. Les symptômes graves comme l'hypertonie ou l'hyperthermie seraient médiés par l'activation du récepteur 5-HT_{2A}. Le récepteur 5-HT_{1A}, qui présente une forte affinité pour la sérotonine et donc une fixation plus importante à faible dose, induirait plutôt des symptômes plus légers comme de l'anxiété ou de l'hyperactivité (Geoffrey K. Isbister et Buckley, 2005).

L'excès de sérotonine au niveau périphérique provoque des troubles digestifs comme des vomissements, par la sur-stimulation des récepteurs 5-HT₃, et de la diarrhée. L'hypertension, pouvant être présente lors de syndrome sérotoninergique, est expliquée par la stimulation intense des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2A} ainsi que par la forte libération de noradrénaline induite par la sérotonine (Scotton *et al.*, 2019).

La survenue du syndrome sérotoninergique est individu dépendant. Il existe des populations plus à risque, chez qui, des variations génétiques touchant la monoamine-oxydase ou encore le transporteur de la sérotonine sont observées. De plus, le cytochrome P450 joue un rôle dans l'apparition du syndrome sérotoninergique par son polymorphisme génétique modifiant le métabolisme des xénobiotiques chez un individu à l'autre et en raison de la variation individuelle (Jurek *et al.*, 2019).

D'autres systèmes de neurotransmetteurs semblent également impliqués dans le syndrome sérotoninergique ; il existe un lien entre le syndrome sérotoninergique et une hyperactivité du système noradrénergique ; la sérotonine activerait la libération de noradrénaline ce qui provoquerait une hyperexcitabilité du système nerveux central. Lors d'utilisation d'ISRS, le système sérotoninergique interagit également avec le système dopaminergique en l'inhibant. Lorsque les concentrations en sérotonine sont trop importantes, l'inhibition du système dopaminergique est forte et un effet extrapyramidal apparaît avec notamment des dyskinésies que l'on retrouve lors de syndrome sérotoninergique mais également lors de syndrome neuroleptique malin (Ames et Wirshing, 1993). D'autres neurotransmetteurs comme le GABA ou le NDMA ont un lien avec le syndrome sérotoninergique mais leur rôle est mal défini (Scotton *et al.*, 2019).

3. Importance en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, le syndrome sérotoninergique est peu décrit, de fait, les données concernant le syndrome sérotoninergique chez les chiens et les chats sont, en partie, extrapolées des données de médecine humaine. Néanmoins, un petit nombre d'études rétrospectives et de case report permettent de mieux caractériser le syndrome sérotoninergique chez les animaux de

compagnie. Le tableau 7 récapitule les études sur le syndrome sérotoninergique présentes actuellement dans la littérature vétérinaire.

Tableau 7 : Récapitulatif des études portant sur le syndrome sérotoninergique chez le chien et le chat

Auteurs	Animaux	Molécules impliquées	Sources
Études rétrospectives			
Gwaltney-Brant <i>et al.</i> (2000)	21 chiens	5-HTP	(Gwaltney-Brant <i>et al.</i> , 2000)
Thomas <i>et al.</i> (2012)	313 chiens	ISRS	(Thomas <i>et al.</i> , 2012)
Mohammad-Zadeh <i>et al.</i> (2008)	197 chiens	ISRS (189), IMAO (4), Millepertuis (4)	(Mohammad-Zadeh <i>et al.</i> , 2008)
Pugh <i>et al.</i> (2013)	33 chats	ISRS (21), IRSN (12)	(Pugh <i>et al.</i> , 2013)
Ferguson <i>et al.</i> (2016)	84 chats	Mirtazapine	(Ferguson <i>et al.</i> , 2016)
Cases reports			
Hopkins <i>et al.</i> (2017)	1 chien	5-HTP	(Hopkins <i>et al.</i> , 2017)
Indrawirawan et McAlees (2014)	1 chat	Tramadol	(Indrawirawan et McAlees, 2014)

4. Étiologie du syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est la conséquence d'un excès de sérotonine dans l'organisme. Cet excès est causé par une importante administration de substances pro-sérotoninergiques. En médecine humaine la principale cause de syndrome sérotoninergique est l'association de 2 agents pro-sérotoninergiques, mais ce syndrome peut également être induit par un surdosage (volontaire ou non) d'un de ces agents ou par l'utilisation de drogues récréatives (LSD, MDMA, *etc.*) (Jurek *et al.*, 2019). Le syndrome sérotoninergique reste rare chez les animaux de compagnie, en effet, de nombreux animaux restent asymptomatiques après une ingestion en excès de substance sérotoninergique. Dans les études de Thomas *et al.* (2012) et Pugh *et al.* (2013) sur l'ingestion accidentelle d'ISRS en excès, 76% des chiens et des chats étaient asymptomatiques (Thomas *et al.*, 2012 ; Pugh *et al.*, 2013).

A. Monothérapie

En médecine vétérinaire, d'après les données extraites des études rétrospectives et des cas cliniques publiés, la principale cause d'intoxication aux molécules pro-sérotoninergiques serait l'ingestion accidentelle d'un seul médicament. Les deux principales causes d'ingestion accidentelle sont soit une erreur de dosage de la part des propriétaires soit une ingestion des médicaments destinés aux propriétaires (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000 ; Pugh *et al.*, 2013 ; Indrawirawan et McAlees, 2014 ; Ferguson *et al.*, 2016 ; Hopkins *et al.*, 2017).

- *Suite à un surdosage*

Deux études traitent des intoxications liées à un surdosage ; l'étude de Ferguson *et al.* (2016) concernant la mirtazapine et le cas clinique d'Indrawirawan et McAlees (2014) évoquant l'intoxication au tramadol. Ces traitements sont liés à une pathologie chronique, en effet, la mirtazapine peut-être donné lors d'anorexie chez les chats insuffisants rénaux tandis que le tramadol est souvent prescrit pour les douleurs articulaires. Ces traitements sont donc plus souvent utilisés chez l'animal âgé pouvant présenter des facteurs de risque d'apparition comme l'insuffisance rénale ou hépatique. La majeure partie des chats ayant présenté des symptômes d'intoxication à la mirtazapine avaient plus de 10 ans dans l'étude sur la mirtazapine. Dans le cadre de l'intoxication au tramadol, le chat décrit était âgé de 18 ans (Indrawirawan et McAlees, 2014 ; Ferguson *et al.*, 2016).

Dans l'étude Ferguson *et al.* (2016) sur la mirtazapine, les principales causes de surdosage étaient soit une augmentation de la dose soit une augmentation de la fréquence d'administration. Des signes de toxicité étaient présents pour des doses allant de 30 mg à 1.88 mg avec 50 % des chats ayant ingéré 15 mg, soit 4 fois la dose thérapeutique. Ce fort pourcentage de chat ayant ingéré 15 mg est à relier au fait, qu'aux États-Unis, les comprimés de mirtazapine sont dosés à 15 mg. Le chat du cas clinique d'Indrawirawan et McAlees (2014) avait ingéré deux fois la dose de 80 mg/kg en une journée, la dose était donc fortement augmentée. La posologie recommandée pour le tramadol est de 4 à 10 mg/kg toutes les 6 heures. Ce chat a présenté des signes de syndrome sérotoninergique sévère.

- *Suite à une ingestion accidentelle*

Concernant l'ingestion accidentelle des médicaments destinés aux propriétaires, la littérature rapporte l'implication de 4 familles d'antidépresseurs : les ISRS, les INRS (la venlafaxine), les IMAO et le 5-HTP (précurseur de la sérotonine) (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000 ; Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008 ; Thomas *et al.*, 2012 ; Pugh *et al.*, 2013 ; Hopkins *et al.*, 2017). Ce sont des substances antidépresseurs couramment utilisées en médecine humaine ce qui explique leur prévalence dans le syndrome sérotoninergique chez les animaux mais aussi chez les humains. Contrairement aux intoxications suite à un surdosage, les animaux principalement touchés dans ce contexte, sont les animaux jeunes qui sont plus susceptibles de présenter un comportement exploratoire à l'origine de l'ingestion accidentelle.

Le tableau 8 expose les différentes doses de 5-HTP, d'ISRS et de venlafaxine ingérées par les animaux symptomatiques et asymptomatiques. Certains animaux sont asymptomatiques à de très fortes doses tandis que d'autres sont symptomatiques à de faibles doses. Cette variabilité de

réponses selon les individus peut être expliquée une variabilité dans la prise en charge thérapeutique mais également par la présence concomitante de maladies métaboliques, par les variations génétiques touchant la monoamine-oxydase et le cytochrome P450.

Tableau 8 : Doses ingérées pour les chiens (CN) et les chats (CT) symptomatiques et asymptomatiques

Substance ingérée	Dose toxique minimale	Dose toxique moyenne	Dose toxique minimale associée à des symptômes sévères	Dose létale minimale	Dose maximale ingérée n'ayant pas induit de symptômes	Sources
5-HTP	23,6 mg/kg (CN)			128 mg/kg (CN)	222 mg/kg (CN) (décontamination précoce)	(Gwaltney-Brant <i>et al.</i> , 2000)
ISRS <i>Fluoxétine</i>	1,3 mg/kg (CN) 6,3 mg/kg (CT)	15,9 mg/kg (CN)	10 mg/kg (CN)		57 mg/kg (CN) 4,7 mg/kg (CT)	(Mohammad-Zadeh <i>et al.</i> , 2008 ; Thomas <i>et al.</i> , 2012)
<i>Paroxétine</i>	0,3 mg/kg (CN)	7,7 mg/kg (CN)	3 mg/kg (CN)		8,8 mg/kg (CN)	
<i>Sertraline</i>	0,4 mg/kg (CN)	11,6 mg/kg (CN)	8 mg/kg (CN)		196 mg/kg (CN)	
<i>Citalopram</i>	1,1 mg/kg (CN)	4,3 mg/kg (CN)	1,1 mg/kg (CN)		140 mg/kg (CN) 8,9 mg/kg (CT)	
<i>Escitalopram</i>	0,5 mg/kg (CN)	4,4 mg/kg (CN)			11 mg/kg (CN) 16,7 mg/kg (CT)	
INRS <i>Venlafaxine</i>	4,6 mg/kg (CT)					(Pugh <i>et al.</i> , 2013)

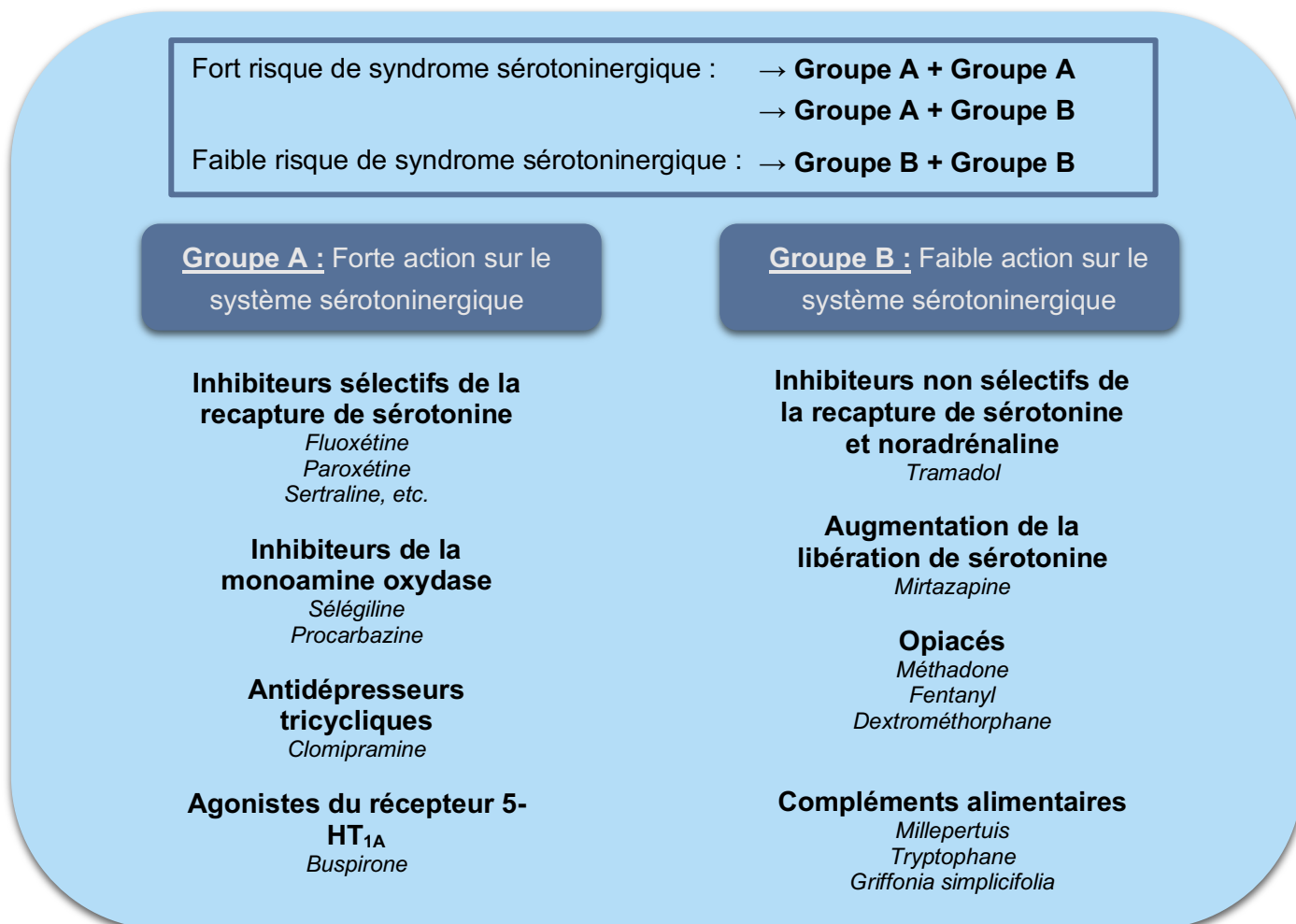
Cependant, même si la littérature vétérinaire n'évoque pas l'implication des TCA, de la buspirone ou d'autres molécules pro-sérotoninergiques dans le syndrome sérotoninergique, ces molécules, administrées seules ou en association, sont probablement susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique chez le chien et le chat.

B. Association médicamenteuse

La survenue d'un syndrome sérotoninergique suite à l'association de 2 substances pro-sérotoninergiques n'est pas décrite dans la littérature vétérinaire. En effet, dans les études rétrospectives vues précédemment sur la toxicité d'une substance sérotoninergique, les animaux ayant ingéré plusieurs médicaments étaient exclus de l'étude. Il convient de porter une vigilance plus particulière aux chiens et chats recevant 2 types de substances pro-sérotoninergiques. Certaines associations sont plus à risque de provoquer un syndrome sérotoninergique que d'autres. La figure 15 expose uniquement les médicaments prescrits chez les animaux de compagnie pouvant

induire un syndrome sérotoninergique, il est en effet rare que les animaux ingèrent 2 médicaments pro-sérotoninergiques destinés aux propriétaires.

Figure 15 : Associations pouvant induire un syndrome sérotoninergique d'après (Foong et al., 2018)



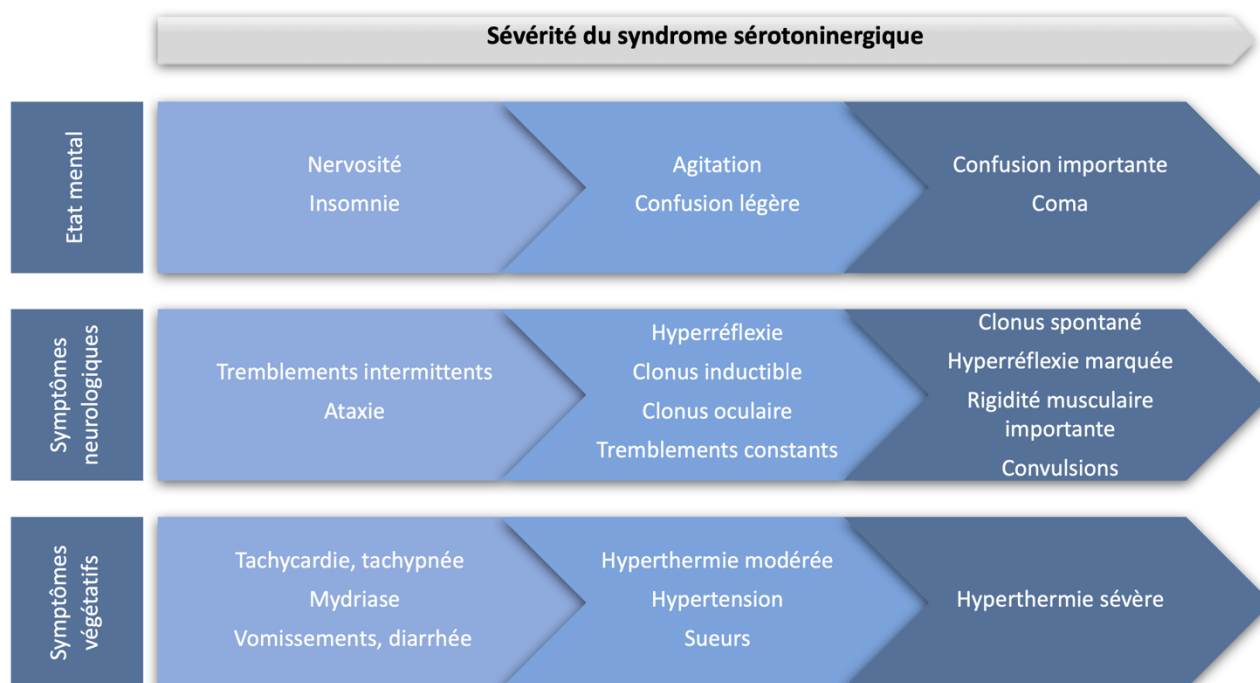
Un syndrome sérotoninergique peut également se produire lors de l'administration concomitante d'une substance pro-sérotoninergique avec un médicament qui inhibe le cytochrome P450 comme le kétoconazole ou la cimétidine chez l'Homme. Quoique probable, cette situation n'a pas été décrite en médecine vétérinaire.

5. Manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique

Les manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique apparaissent très rapidement, la plupart des animaux présentent des signes cliniques dans l'heure suivant l'ingestion. Lors d'intoxication sévère et en absence d'une prise en charge adéquate, l'état de l'animal peut fortement se dégrader au bout de quelques heures (Indrawirawan et McAlees, 2014 ; Hopkins et al., 2017).

Chez l'Homme, en fonction des signes cliniques présents, il existe 3 formes de syndrome sérotoninergique ; une forme légère, une forme modérée et une forme grave. Les symptômes de ces différentes formes sont décrits dans la figure 16.

Figure 16 : Sévérité du syndrome sérotoninergique en fonction des signes cliniques



Au cours d'études rétrospectives sur le syndrome sérotoninergique chez les animaux, des similitudes ont été retrouvées entre les signes cliniques chez les humains et ceux observés chez les carnivores domestiques.

Dans les études de Gwaltney-Brant *et al.* (2000) et de Jennifer *et al.* (2017) portant sur des chiens présentant un syndrome sérotoninergique secondaire à l'ingestion de 5-HTP, les signes gastro-intestinaux, avec des vomissements et de la diarrhée, et les signes nerveux prédominaient. Les signes neurologiques étaient représentés par de l'abattement, une désorientation, une altération de l'état mental, des tremblements, de l'ataxie, des crises convulsives, une cécité transitoire et un coma pour certains chiens. L'origine de la cécité transitoire est inconnue et n'est pas un symptôme retrouvé chez les humains. L'une des hypothèses pour expliquer cette cécité serait que les chiens sont toujours voyants mais présenteraient une altération à la réponse à la lumière du fait de leur état mental. Le dernier symptôme à disparaître est la cécité lorsqu'elle est présente.

Contrairement à la médecine humaine, l'hyperréflexie est peu décrite chez les animaux, une explication serait que l'ataxie et les tremblements présents seraient également associés à une hyperréflexie qui n'a pas été mise en évidence (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000). Des symptômes végétatifs étaient également présents avec une hyperthermie (jusqu'à 42,2°C), de la tachycardie, de l'hypertension et la présence d'une mydriase bilatérale (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000 ; Hopkins *et al.*, 2017). Chez les chiens et les chats, un pyalisme important est également rapporté.

Des études portant sur la survenue d'un syndrome sérotoninergique à la suite d'une ingestion de ISRS ou encore d'un IMAO chez le chien, montrent des symptômes identiques aux études sur le 5-HTP

avec des signes neurologiques, des signes gastro-intestinaux et signes végétatifs associé à une altération de l'état mental (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008 ; Thomas *et al.*, 2012).

Chez le chat, les études sur la mirtazapine, le tramadol, les ISRS, et la venlafaxine rapportent des symptômes similaires à ceux du chien avec des signes neurologiques (vocalisations, agitation, hyperréflexie, tremblements), des signes gastro-intestinaux avec une prédominance de vomissements, des signes cardiovasculaires (tachycardie et hypertension) associée à une hyperthermie et une forte altération de l'état mental pouvant aller jusqu'au coma (Pugh *et al.*, 2013 ; Indrawirawan et McAlees, 2014 ; Ferguson *et al.*, 2016).

L'existence d'un lien entre la gravité des symptômes et la dose ingérée est controversée. Dans leur étude, Mohammad-Zadeh *et al.* (2008) et Ferguson *et al.* (2016), montrent que plus la dose d'ISRS et de mirtazapine ingérée est importante plus les signes cliniques sont graves (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008 ; Ferguson *et al.*, 2016). Dans l'étude de Thomas *et al.* (2012), la fluoxétine est la seule molécule de la famille des ISRS pour laquelle le lien entre doses et symptômes a été démontré (Thomas *et al.*, 2012). À l'inverse, les études de Gwaltney-Brant *et al.* (2000) et d'Indrawirawan et McAlees (2014) réfutent l'hypothèse d'un lien entre dose ingérée de 5-HTP et d'ISRS et la gravité des symptômes (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000 ; Thomas *et al.*, 2012).

6. Diagnostic clinique du syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique doit être suspecté dès lors que l'anamnèse indique que l'animal pourrait ou a ingéré un ou plusieurs agents pro-sérotoninergiques. La figure 17 liste tous les agents susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique. Cette liste concerne également les substances utilisées en médecine humaine car les animaux peuvent les ingérer accidentellement.

Figure 17 : Liste des substances pouvant induire un syndrome sérotoninergique

Augmentation de la synthèse de sérotonine	Tryptophane Compléments alimentaires 5-HTP <i>Griffonia simplicifolia</i>				
Inhibition de la recapture de sérotonine	ISRS Fluoxétine Paroxétine Sertraline Citalopram Fluvoxamine Escitalopram	IRSN Tramadol Duloxétine Venlafaxine Millerpertuis	TCA Clomipramine Imipramine Amitriptyline Doxepine Nortrytiline	Opiacés Méthadone Fentanyl Dextrométhorphan Citalodoxépinpram Péthidine Mépéridine	
Inhibition du métabolisme de la sérotonine	IMAO Sélégiline Tranylcypromine Procarbazine Moclobemide Linezolid Isocarboxazide Isoniazide Isoniazide Bleu de méthylène Phenelzine				
Stimulation du récepteur 5-HT	Buspirone Triptans Lithium LSD				
Augmentation de la libération de sérotonine	Mirtazapine Cocaïne MDMA Amphétamines				

En gras : molécules utilisées en médecine vétérinaire

A. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique

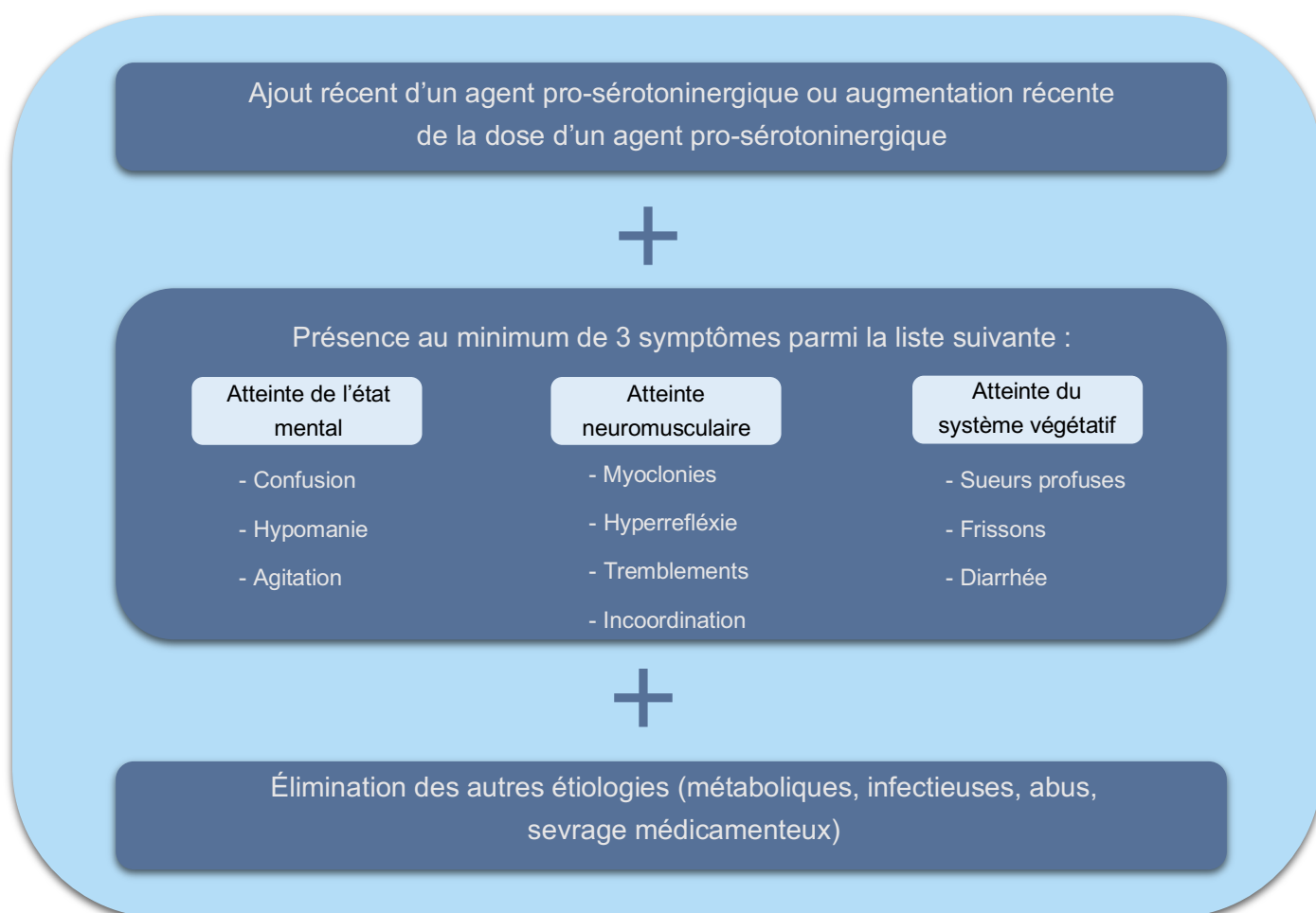
Le diagnostic de syndrome sérotoninergique est difficile à établir, en effet, les signes cliniques ne sont pas spécifiques et le tableau clinique peut ressembler à d'autres syndromes qui seront évoqués dans la partie 5.C. Il est d'autant plus compliqué de poser un diagnostic de syndrome sérotoninergique lorsque les signes cliniques sont dits légers. Chez l'Homme, une étude réalisée en

Angleterre, montre que 85% des médecins généralistes ne diagnostiqueraient pas cliniquement le syndrome sérotoninergique, notamment, lorsque les signes cliniques sont légers (Mackay *et al.*, 1999). Cependant, savoir reconnaître un syndrome sérotoninergique est très important pour réaliser une prise en charge adéquate, en effet, si le vétérinaire se trompe dans le diagnostic d'un syndrome sérotoninergique, le traitement pro-sérotoninergique n'est pas stoppé et l'état de l'animal va s'aggraver (Indrawirawan et McAlees, 2014). Afin de faciliter le diagnostic de syndrome sérotoninergique, certains auteurs ont établi des critères cliniques et paracliniques.

a. Diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après les critères de Sternbach

Sternbach, en 1991, fut le premier à suggérer des critères cliniques et paracliniques afin de diagnostiquer le syndrome sérotoninergique (Sternbach, 1991). Ce sont ces critères qui sont le plus fréquemment utilisés en médecine vétérinaire. La figure 18 expose ces critères.

Figure 18 : Critères de Sternbach pour le diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après (Sternbach, 1991)



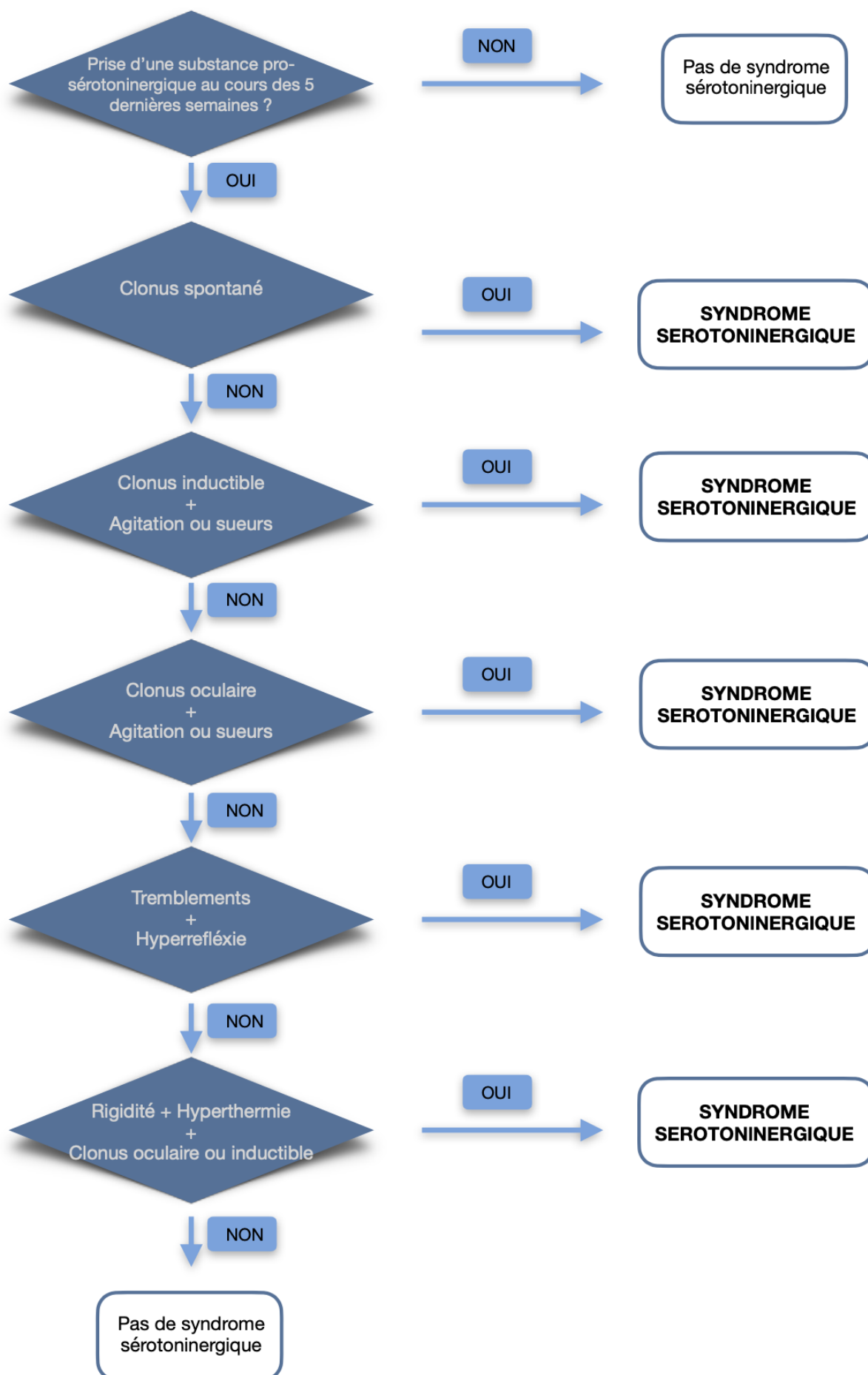
Cette grille de critères présente cependant quelques limites ; les signes cliniques sont peu spécifiques car ils dépendent de l'état mental du patient, de plus, de nombreux signes cliniques sont en commun avec d'autres réactions médicamenteuses (syndrome malin neuroleptique, toxicité anticholinergique, *etc.*). D'autre part, ces critères ne sont pas réellement adaptés pour le diagnostic

du syndrome sérotoninergique léger ou modéré, en effet, ces critères ne prennent en compte que les signes cliniques dits graves du syndrome et excluent les signes cliniques les plus discrets. En utilisant ces critères il y a un fort risque de sous diagnostiquer le syndrome sérotoninergique.

a. Diagnostic du syndrome sérotoninergique d'après les critères d'Hunter

En 2003, Dunkley *et al.* (2003), ont établi de nouveaux critères nommés « Critères de Hunter ». Ces critères diagnostiques sont plus sensibles (84% vs 75%) et plus spécifiques (97% vs 96%) que les critères de Sternbach (Dunkley *et al.*, 2003). Ces critères diagnostiques sont exposés sous la forme d'un arbre décisionnel ce qui facilite le diagnostic (Figure 19).

Figure 19 : Arbre décisionnel d'après les critères d'Hunter d'après (Dunkley *et al.*, 2003)



Les critères de l'arbre décisionnel d'Hunter sont, aujourd'hui, les critères les plus précis pour diagnostiquer le syndrome sérotoninergique. Néanmoins, ces critères présentent quelques lacunes car ils ont été établis à partir d'une étude sur des humains ayant fait une overdose d'ISRS, ainsi, ces critères ne sont potentiellement pas généralisables au syndrome sérotoninergique induit par des doses thérapeutiques d'ISRS ou par d'autres agents pro-sérotoninergiques (Aboukarr et Giudice, 2018).

B. Examens complémentaires

L'analyse toxicologique est le seul examen complémentaire permettant de confirmer le diagnostic de syndrome sérotoninergique. Il peut se faire à partir des urines et du sang, et, doit être envoyé à un laboratoire spécialisé. Le résultat n'étant pas immédiat, l'analyse toxicologique n'est pas réalisée en pratique.

Cependant, la réalisation d'examens complémentaires est nécessaire afin d'investiguer de possibles complications du syndrome sérotoninergique.

Un bilan biochimique est réalisé afin d'évaluer la fonction rénale, pouvant être altérée par l'intoxication. Une hypoglycémie peut être présente chez les chiens et les chats avec des convulsions. Une augmentation des ASAT, marqueur de la cytolyse hépatique et musculaire, peut également être retrouvée (Hopkins *et al.*, 2017). De plus, il est également intéressant de réaliser un bilan biochimique lors de l'admission de l'animal afin de mettre en évidence une éventuelle insuffisance organique (insuffisance hépatique, rénale, *etc.*) pouvant être antérieure à l'intoxication et qui pourrait expliquer la survenue d'un syndrome sérotoninergique.

Il conviendra d'effectuer un bilan électrolytique afin de corriger d'éventuels désordres électrolytiques. Une analyse des gaz du sang pourra également être réalisée afin de voir si l'animal présente une hypoventilation consécutive à la rigidité des muscles de la paroi thoracique.

Lors de syndrome sérotoninergique, on observe également une élévation de la créatine kinase révélant une souffrance musculaire (Hachelaf *et al.*, 2006). Une analyse urinaire pourra également être réalisée afin de mettre en évidence une myoglobulinurie consécutive à la rhabdomyolyse et pouvant provoquer une insuffisance rénale aigue.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une complication de l'hyperthermie et se traduit biochimiquement par une augmentation des temps de coagulation (TQ et TCA).

Une réévaluation des paramètres sanguins devra être de nouveau réalisée au cours de l'hospitalisation et à la sortie afin de s'assurer de la normalisation de ces paramètres.

Afin de diagnostiquer des troubles cardio-vasculaires, un électrocardiogramme (ECG) doit être mis en place pendant la durée de l'hospitalisation pour intervenir rapidement lorsque des troubles du rythme cardiaque apparaissent. Une mesure de la pression artérielle doit également être réalisée fréquemment afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

C. Diagnostic différentiel

Avant d'établir le diagnostic de syndrome sérotoninergique, il convient d'investiguer les autres étiologies infectieuses (méningite et encéphalite notamment), métabolique et neurologique (*status epilepticus* sans convulsions) en fonction des signes cliniques et de l'anamnèse (Crowell-Davis et Poggiagliolmi, 2008). D'autres syndromes induits par divers médicaments et notamment les psychotropes provoquent une présentation clinique similaire à celle du syndrome sérotoninergique. Il s'agit du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome anticholinergique et de l'hyperthermie maligne. Le tableau 9 expose les différences entre le syndrome sérotoninergique et ces différentes affections. Du fait de leur présentation clinique similaire au syndrome sérotoninergique, il est important de réaliser un examen clinique complet et une anamnèse exhaustive.

Tableau 9 : Diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique d'après (Boyer et Shannon, 2005)

	Substance responsable	Délai d'apparition	Signes vitaux	État mental	Pupilles	Muqueuses	Peau	Signes neuromusculaires
Syndrome sérotoninergique	Agent pro-sérotoninergique	< 12 heures	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie marquée	Agitation, coma	Mydriase	Très humides	Sueurs profuses	Hypertonie, tremblements, convulsions, hyperréflexie, clonus
Syndrome anticholinergique	Agent anticholinergique	< 12 heures	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie moyenne	Agitation, délire	Mydriase	Sèche	Érythème, sèche	Normal, normoréflexie
Syndrome malin des neuroleptiques	Antagoniste dopaminergique	1 à 3 jours	Hypertension, tachycardie, hyperthermie marquée	Stupeur, mutisme, état d'alerte, coma	Normales	Très humides	Sueurs profuses	Rigidité en « tuyau de plomb », bradykinésie, hyporéflexie
Hyperthermie maligne	Anesthésiant inhalé	30 minutes à 24 heures	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie (jusqu'à 46°C)	Agitation	Normales	Humides	Légère sueur	Rigidité majeure, hyporéflexie

L'hyperthermie maligne est une myopathie pharmacogénétique. Il s'agit d'une réponse hypermétabolique qui apparaît quelques minutes à 24 heures après l'inhalation d'un anesthésiant gazeux halogéné. Cet état d'hypermétabolisme est dû à une hypersensibilité des canaux calciques ce qui entraîne une contraction musculaire généralisée (Clarke *et al.*, 2014). L'hyperthermie maligne est une affection rare et héréditaire. Certaines races de chiens y sont prédisposées : Colley à poils long, Border Collie, English Springer Spaniel, Epagneul Breton, Greyhound, Lévrier Irlandais, Labrador, Pointer Anglais et Saint Bernard. On retrouve également l'hyperthermie maligne chez le chat. Le pronostic de cette affection est réservé, une évolution spontanée vers le décès de l'animal est possible.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction idiopathique qui survient à des doses thérapeutiques de neuroleptiques, et concerne, en particulier les antagonistes dopaminergiques. Ce syndrome peut survenir après une longue durée de traitement aux neuroleptiques ou suite à l'ajout d'un second neuroleptique. L'association des neuroleptiques et des substances pro-sérotoninergique, lors de la gestion des troubles émotionnels, rend la distinction entre le syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques compliquée. Les symptômes du syndrome malin des neuroleptiques sont d'apparition lente et évoluent pendant plusieurs jours contrairement aux symptômes du syndrome sérotoninergique. Cependant, le syndrome malin des neuroleptiques

est rare chez les humains et n'est pas décrit dans la littérature vétérinaire (Spreux-Varoquaux *et al.*, 2012).

Le syndrome anticholinergique survient à la suite de l'utilisation en excès d'une substance anticholinergique qui provoque un blocage des récepteurs cholinergiques. L'acétylcholine, principal neuromédiateur du système nerveux central et périphérique, est inhibée ce qui est à l'origine d'effets atropiniques centraux et périphériques. Les patients âgés semblent plus sensibles que les autres aux effets des anticholinergiques (Hachelaf *et al.*, 2006). Le syndrome anticholinergique n'est pas décrit chez les animaux de compagnie.

7. Prise en charge thérapeutique et pronostic du syndrome sérotoninergique

A. La prise en charge thérapeutique du syndrome sérotoninergique

La prise en charge thérapeutique tient sur 3 axes : le premier et le plus important est l'arrêt immédiat du traitement à base de substances sérotoninergiques, le second repose sur une prise en charge symptomatique et le dernier est la mise en place d'un traitement spécifique du syndrome sérotoninergique (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

a. Traitement symptomatique

La prise en charge thérapeutique du syndrome sérotoninergique consiste principalement en un traitement symptomatique des symptômes présents ainsi qu'à une surveillance rapprochée afin de détecter de possibles nouvelles complications.

En l'absence d'altération de l'état de vigilance et de troubles neurologiques, il est conseillé de faire vomir l'animal, à condition que l'ingestion a eu lieu moins de 30 minutes avant la prise en charge, à l'aide d'apomorphine (20-40 µg/kg IV, 40 à 100 µg/kg IM, SC) chez le chien et de xylazine (0,44 à 1,1 mg/kg, IM, SC) chez le chat. Il convient ensuite d'administrer du charbon actif à la dose de 2 à 4 g/kg toutes les 4 à 6 heures afin de limiter l'absorption des molécules. Le traitement émétique et l'administration de charbon actif toutes les 6 heures permettent de prévenir ou de limiter les signes cliniques, néanmoins, il est rigoureusement contre-indiqué sur des animaux en convulsions ou dont l'état général est altéré à cause du risque de fausse déglutition.

Une fluidothérapie est mise en place afin de corriger les désordres électrolytiques, de soutenir la fonction rénale et de compenser les pertes digestives. La fluidothérapie aide également à réduire la température lors d'hyperthermie. Un soluté isotonique est utilisé.

Si l'animal présente des convulsions, il faudra lui administrer des benzodiazépines en bolus, ou, par perfusion continue (CRI) s'il n'y a pas d'amélioration suite à l'administration du bolus. En cas d'échec des benzodiazépines pour le traitement des convulsions, une administration de phénobarbital devra être réalisée. Si les convulsions persistent malgré les benzodiazépines et le phénobarbital, un bolus suivi d'une perfusion continue de propofol devra être mis en place. Le tableau 10 expose les différentes posologies de ces molécules.

Tableau 10 : Posologie des molécules anti-convulsivantes

Benzodiazépines	→ Midazolam	IM : 0,2 mg/kg IV : 0,1 à 0,3 mg/kg CRI : 0,05 à 0,4 mg/kg/h
	→ Diazépam	IV : 0,5 à 1 mg/kg IR : 1 à 2 mg/kg
Barbituriques	→ Phénobarbital	IV : 3 à 5 mg/kg à effet
Anesthésiques	→ Propofol	IV : 2 à 6 mg/kg à effet CRI : 0,1 à 0,4 mL/kg/min

En cas de tremblements, on pourra utiliser du méthocarbamol à la dose de 55 à 220 mg/kg à effet en IV lente. De l'acépromazine à faible dose pourra également être utilisé si l'animal est très agité (Fitzgerald et Bronstein, 2013).

L'hyperthermie est la complication la plus fatale du syndrome sérotoninergique. Des mesures de refroidissement passive et active devront être effectuées sur les animaux en hyperthermie afin d'éviter une CIVD par rhabdomyolyse ainsi qu'une défaillance multi-organiques. Il conviendra de faire diminuer la température à 39-39,5 °C en moins d'une heure à l'aide de bains d'eau froide, de pains de glace placés sur le tronc et l'utilisation de ventilateurs. Lors d'hyperthermie sévère, il est également possible de placer l'animal sous anesthésie générale afin de réduire l'activité musculaire responsable de cette hyperthermie.

Les troubles de la pression artérielle doivent également être pris en charge. L'hypotension devra être gérée par des sympathomimétiques comme la noradrénaline. Les animaux hypertendus devront être mis sous β -bloquants. Le propranolol à la dose de 0,02 à 1 mg/kg en IV lente peut être utilisé chez le chien et le chat car il agit également comme un antagoniste 5-HT_{1A}. Néanmoins sa durée d'action est longue et peut induire une hypotension et un état de choc, il est donc recommandé d'utiliser des β -bloquants à durée d'action rapide comme l'esmolol (200 à 500 μ g/kg IV suivi d'une perfusion continue au débit de 25 à 200 μ g/kg/min) (Silverstein et Hopper, 2015).

Lors d'hypertonie et d'une importante rigidité, une hypoventilation, liée à la rigidité de la paroi thoracique, peut apparaître. Il faut alors mettre l'animal sous oxygène mais pour certains cas, une anesthésie générale et une intubation orotrachéale sont nécessaires afin de protéger les voies respiratoires et de permettre une ventilation mécanique (Geoffrey K Isbister et Buckley, 2005).

La surveillance rapprochée de l'animal est très importante afin de s'assurer qu'il ne se dégrade pas ou qu'il ne présente pas de nouveaux symptômes. Cette surveillance doit être continuée même si l'animal présente une amélioration après la mise en place des premiers traitements. Il conviendra de mettre l'animal sous électrocardiogramme (ECG) afin de repérer rapidement les troubles du rythme cardiaque. Un examen clinique devra être réalisé régulièrement afin de contrôler la pression artérielle, d'évaluer son statut mental, de vérifier l'absence de CIVD, etc. Il faut également contrôler la fréquence respiratoire de l'animal et réaliser une analyse des gaz

du sang régulièrement afin de s'assurer que l'animal ne présente pas une hypoventilation consécutive à la rigidité musculaire.

b. Traitement spécifique

Le traitement spécifique du syndrome sérotoninergique repose sur l'administration d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques ou sur l'utilisation d'intralipides.

- *La cyproheptadine*

La cyproheptadine est un antagoniste du récepteur H1 mais également un antagoniste non spécifique du récepteur 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} ; qui sont les 2 récepteurs incriminés dans le syndrome sérotoninergique. Elle permet une saturation de 85 à 95 % de ces récepteurs chez l'Homme (Jurek *et al.*, 2019). Une étude réalisée sur des rats présentant un syndrome sérotoninergique grave a montré qu'une forte dose de cyproheptadine (10 mg/kg) réduisait le taux de mortalité alors qu'une faible dose (5mg/kg) n'avait aucun impact sur la mortalité (Nisijima *et al.*, 2001). Néanmoins, en médecine humaine, la cyproheptadine est efficace à de plus faible dose (8 à 12 mg par personne) (Boyer et Shannon, 2005).

La cyproheptadine est très utilisée en médecine vétérinaire lors de syndrome sérotoninergique, cependant aucune étude sur son efficacité n'a été réalisée. La dose recommandée chez les chiens est de 1,1 mg/kg et chez le chat de 2 à 4 mg par chat toutes les 4 à 6 heures par voie orale. Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale, lorsque l'état mental de l'animal est dégradé ou si du charbon actif vient d'être administré, il est possible d'écraser le comprimé et de l'administrer par voie rectale. La cyproheptadine doit être administrée jusqu'à la résolution des signes cliniques (Silverstein et Hopper, 2015).

- *La chlorpromazine*

La chlorpromazine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ mais également des récepteurs dopaminergiques, adrénergiques et histaminergiques. La chlorpromazine a été utilisée avec succès pour le traitement du syndrome sérotoninergique en médecine humaine. En médecine vétérinaire, la chlorpromazine peut également être utilisée à des fins antiémétiques, ainsi, si les vomissements et les nausées font partie du tableau clinique de l'animal, il peut être intéressant d'utiliser cet antagoniste. La chlorpromazine aurait également un effet sur l'activité musculaire et l'hypertension, en effet cette molécule est hypotensive et sédative. Cependant, la cyproheptadine est plus efficace que la chlorpromazine lors de syndrome sérotoninergique (Nisijima *et al.*, 2001).

La dose recommandée chez le chien et le chat est de 0,2 à 0,5 mg/kg par voie IV, IM ou SC toutes les 6 heures (Silverstein et Hopper, 2015).

- *Les intralipides*

Les intralipides sont des émulsions lipidiques composés d'acides gras. Les intralipides agiraient en formant un compartiment lipidique dans la circulation sanguine ce qui attirerait les substances lipophiles et donc empêcherait l'apparition d'effets toxiques. Chez l'Homme, ils sont indiqués dans le traitement des intoxications aux anesthésiques locaux mais plusieurs études montrent que leur

usage pourrait probablement être élargi à d'autres molécules liposolubles. Dans le cas du syndrome sérotoninergique en médecine humaine, l'efficacité des d'intralipides a été décrite dans quelques cas (Dagtekin *et al.*, 2011 ; Castanares-Zapatero *et al.*, 2012). En médecine vétérinaire, aucune utilisation d'intralipides chez des animaux présentant un syndrome sérotoninergique n'a été décrite. Cependant, les intralipides possédant une réelle efficacité pour certaines intoxications aux antiparasitaires liposolubles (moxidectine, ivermectine, perméthrine, *etc.*) et ne présentant peu d'effets secondaires chez les animaux, il pourrait être intéressant de les utiliser dans les cas graves de syndrome sérotoninergique.

Afin de mettre en place un traitement à base d'intralipides, il convient de réaliser un bolus en IV de 1,5 mL/kg de Lyposin 20% sur 10 minutes suivi d'une perfusion continue au débit de 0,25 mL/kg/h de Lyposin 20% pendant 1 heure. L'administration d'intralipides peut être réitérée si des symptômes sont toujours présents (Silverstein et Hopper, 2015).

B. Pronostic du syndrome sérotoninergique

Le pronostic du syndrome sérotoninergique dépend de nombreux facteurs ; la quantité ingérée, les signes cliniques, le délai entre l'ingestion et la prise en charge et la réponse au traitement.

Les animaux présentant des signes cliniques légers à modérés ont généralement un bon pronostic. À l'inverse, lors de cas grave de syndrome sérotoninergique avec la présence en synergie de plusieurs signes cliniques comme les signes neurologiques, les signes neuromusculaires, les troubles cardio-vasculaires et l'hyperthermie, le pronostic est plus réservé. En effet, ces symptômes sont généralement associés à de nombreuses complications ; troubles du rythme cardiaque, CIVD, rhabdomyolyse, dépression respiratoire, *etc.* venant assombrir le pronostic. Cependant, sur les différentes études uniquement 3 chiens sont décédés des suites du syndrome sérotoninergique (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000 ; Thomas *et al.*, 2012 ; Pugh *et al.*, 2013 ; Indrawirawan et McAlees, 2014 ; Ferguson *et al.*, 2016 ; Hopkins *et al.*, 2017).

Cependant lorsque la prise en charge est immédiate et adéquate, le pronostic est bon avec une résolution complète des signes cliniques en 24 à 36 heures. Le dernier symptôme à disparaître est la cécité (Gwaltney-Brant *et al.*, 2000). Lorsque le syndrome sérotoninergique est sévère, avec des animaux comateux le plus souvent, le rétablissement de l'animal est long et des signes cliniques comme de l'ataxie peuvent perdurer pendant 15 jours. Cependant, même lors de cas graves, les animaux ne semblent pas garder de séquelles visibles (Indrawirawan et McAlees, 2014).

Reconnaître un syndrome sérotoninergique passe par la connaissance des différents médicaments incriminés et de la variété des symptômes présents lors de syndrome sérotoninergique. Le diagnostic précoce d'un syndrome sérotoninergique permet d'adapter au mieux la prise en charge médicale afin d'obtenir un bon pronostic pour l'animal. La connaissance du syndrome sérotoninergique chez les animaux de compagnie permet également de mieux prévenir ce syndrome en utilisant la dose efficace la plus faible, en évitant les associations de substances pro-sérotoninergiques ou encore en réalisant un bilan biochimique afin de vérifier la fonction hépatique.

Conclusion

Le système sérotoninergique est un système complexe qui intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques au niveau central et périphérique. La diversité des fonctions remplies par la sérotonine est liée au grand nombre de récepteurs sérotoninergiques présents dans l'organisme. Ainsi, la sérotonine est une molécule modulant de nombreux systèmes comme le système cardiovasculaire, le système gastro-intestinal ou encore le système nerveux avec son implication dans les troubles émotionnels ou la douleur, *etc.* De nombreuses classes thérapeutiques visant à augmenter l'activité sérotoninergique sont donc utilisées afin de gérer les troubles comportementaux et gastro-intestinaux ou afin de gérer la douleur, *etc.* L'augmentation de l'activité sérotoninergique est médiée par différents mécanismes ; inhibition de la recapture de la sérotonine, inhibition du métabolisme de la sérotonine, utilisation d'agonistes et de précurseur de la sérotonine et augmentation de la libération de sérotonine. Cependant, cette augmentation de sérotonine dans l'organisme n'est pas sans risque et son excès peut conduire à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

La principale cause de syndrome sérotoninergique chez les animaux de compagnie est l'ingestion en excès d'une substance pro-sérotoninergique suite à une erreur de dosage ou à une ingestion accidentelle. L'association médicamenteuse de deux agents pro-sérotoninergiques est fréquent en médecine humaine mais n'est pas décrite dans la littérature vétérinaire. Le syndrome sérotoninergique est un syndrome peu connu en médecine vétérinaire, et de fait, le syndrome sérotoninergique peut être sous-diagnostiqué. La difficulté du diagnostic du syndrome sérotoninergique repose essentiellement sur l'absence de spécificité des signes cliniques qui reposent sur 3 atteintes majeures : altération de l'état mental, hyperactivité du système neuromusculaire et hyperactivité du système nerveux autonome. La connaissance des médicaments pro-sérotoninergiques et des signes cliniques permettent un diagnostic correct du syndrome sérotoninergique, et ainsi, une prise en charge thérapeutique adaptée. Une prise en charge rapide permet de limiter la progression du syndrome vers une forme grave. Le plan thérapeutique du syndrome sérotoninergique repose sur l'arrêt immédiat de l'administration de la substance sérotoninergique, sur l'élimination du toxique dans la mesure du possible, sur le traitement des signes cliniques présents (hyperthermie, hypertension, troubles neurologiques, *etc.*) et sur l'administration d'antagonistes sérotoninergiques. La gravité et la prise en charge du syndrome sérotoninergique influencent le pronostic de l'animal.

En médecine vétérinaire, les connaissances actuelles sur le syndrome sérotoninergique reposent essentiellement sur une extrapolation des données de médecine humaine. En effet, peu d'études décrivent le syndrome sérotoninergique exhaustivement dans la littérature vétérinaire et le diagnostic du syndrome sérotoninergique repose sur des critères de médecine humaine. Pour la plupart de ces études, les données sont obtenues suite à des appels aux différents centres anti-poisons des États-Unis. L'évolution de l'animal et la prise en charge thérapeutique y sont peu décrites. De plus, ces études excluent les animaux ayant ingéré 2 médicaments, aucune information n'est alors donnée sur l'incidence du syndrome sérotoninergique suite à une association

médicamenteuse. Il serait intéressant, par la suite, de réaliser une étude sur le syndrome sérotoninergique à partir des données d'une ou de plusieurs structures vétérinaires.

Liste des références bibliographiques

ABOUKARR A., GIUDICE M. (2018) Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 71(3), 196-207

AMES D., WIRSHING W.C. (1993) Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome--a possible link? *JAMA* 269(7), 869-870

ANTTILA S.A., LEINONEN E.V. (2001) A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS drug reviews* 7(3), 249-264

BALANT-GORGIA A.E., GEX-FABRY M., BALANT L.P. (1991) Clinical pharmacokinetics of clomipramine. *Clinical Pharmacokinetics* 20(6), 447-462

BARNES N.M., SHARP T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38(8), 1083-1152

BERGER M., GRAY J.A., ROTH B.L. (2009) The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine* 60(1), 355-366

BERGSTROM R.F., LEMBERGER L., FARID N.A., WOLEN R.L. (1988) Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *The British Journal of Psychiatry. Supplement* n°3, 47-50

BORDET R., CARTON L., DEGUIL J., DONDAINE T. (2019) Neuropsychopharmacologie. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson

BOYER E.W., SHANNON M. (2005) The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine* 352(11), 1112-1120

BRANCHEK A., MAWE G.M., GERSHON D. (1988) Characterization and Localization of a Peripheral Neural 5Hydroxytryptamine Receptor Subtype (5-HT_{1P}) with a Selective Agonist, 3H-5Hydroxyindalpine. *The Journal of Neuroscience* , 14

BRIDOU M., AGUERRE C. (2012) L'anxiété envers la santé : définition et intérêt clinique d'un concept novateur et heuristique. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 170(6), 375-381

BROWN G.L., GOODWIN F.K., BALLENGER J.C., GOYER P.F., MAJOR L.F. (1979) Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research* 1(2), 131-139

BROWN P.M., TZANNES S., NGUYEN S., WHITE J., LANGOVA V. (2018) LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 16(1), 108-113

BRUNTON L.L., GOODMAN L.S., GILMAN A. (Éd.) (2006) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11^e ed. New York, McGraw-Hill

BUDSBERG S.C., TORRES B.T., KLEINE S.A., SANDBERG G.S., BERJESKI A.K. (2018) Lack of

effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252(4), 427-432

CAMPBELL S., TRETTIEN A., KOZAN B. (2001) A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 2(1), 24-39

CARDOZO L.B., COTES L.C., KAHVEGIAN M.A.P., *et al.* (2014) Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research* 10(1), 194

CASTANARES-ZAPATERO D., WITTEBOLE X., HUBERLANT V., MORUNGLAV M., HANTSON P. (2012) Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. *The Journal of Emergency Medicine* 42(1), 48-51

CLARKE K.W., HALL L.W., TRIM C.M. (2014) *Veterinary anaesthesia*, 11^e ed. Edinburgh ; New York, Saunders/Elsevier

COCCARO E.F., ASTILL J.L., HERBERT J.L., SCHUT A.G. (1990) Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 10(5), 373-375

CROWELL-DAVIS S.L., SEIBERT L.M., SUNG W., PARTHASARATHY V., CURTIS T.M. (2003) Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222(6), 744-748

CROWELL-DAVIS S.L., DANTAS L.M., MURRAY T.F. (2019) *Veterinary psychopharmacology*, 2^e ed. Malden, MA, Wiley-Blackwell

CROWELL-DAVIS S., POGGIAGLIOLMI S. (2008) Understanding behavior: serotonin syndrome. *Compendium (Yardley, PA)* 30, 490-493

DAGTEKIN O., MARCUS H., MÜLLER C., BÖTTIGER B.W., SPÖHR F. (2011) Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Minerva Anestesiologica* 77(1), 93-95

DAVID D.J., GARDIER A.M. (2016) Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale* 42(3), 255-263

DEHASSE J. (1997) Feline urine spraying. *Applied Animal Behaviour Science* 52(3-4), 365-371

DELGADO C., BENTLEY E., HETZEL S., SMITH L.J. (2014) Comparison of carprofen and tramadol for postoperative analgesia in dogs undergoing enucleation. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245(12), 1375-1381

DENAPOLI J.S., DODMAN N.H., SHUSTER L., RAND W.M., GROSS K.L. (2000) Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression, territorial aggression, and hyperactivity in

dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217(4), 504-508

DESFONTIS J.-C., MALLEM Y. (2016) Thérapeutique orexigène dans les maladies chroniques chez le chat. *Le Point Vétérinaire* n°370, 30-32

DUNKLEY E.J.C., ISBISTER G.K., SIBBRITT D., DAWSON A.H., WHYTE I.M. (2003) The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 96(9), 635-642

EGGER C.M., LOVE L., DOHERTY T.J. (Éd.) (2014) Pain management in veterinary practice. Ames, Iowa, Wiley/Blackwell

EVANGELISTA M.C., SILVA R.A., CARDOZO L.B., *et al.* (2014) Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC veterinary research* 10, 252

FAUCHIER N., JASON A., FOURMOND A. (2015) Med'Vet: le recueil des spécialités à usage vétérinaire : 2016. Paris, Med'Com

FAZL A., FLEISHER J. (2018) Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology* 25, 2-9

FERGUSON L.E., MCLEAN M.K., BATES J.A., QUIMBY J.M. (2016) Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006–2011). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18(11), 868-874

FINKEL R., WHALEN K., FINKEL R., PANAVELLI T.A. (2015) Pharmacology, 6^e ed, *Lippincott Illustrated Reviews Series*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins

FITZGERALD K.T., BRONSTEIN A.C. (2013) Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(1), 13-17

FOONG A.-L., GRINDROD K.A., PATEL T., KELLAR J. (2018) Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* 64(10), 720-727

GALLIGAN J., PARKMAN H. (2007) Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility and functional bowel disorders. *Neurogastroenterology & Motility* 19(s2), 1-4

GERSHON M.D., DRAKONTIDES A.B., ROSS L.L. (1965) Serotonin: Synthesis and Release from the Myenteric Plexus of the Mouse Intestine. *Science* 149(3680), 197-199

GERSHON M.D. (1999a) The enteric nervous system: a second brain. *Hospital Practice* 34(7), 31-42

GERSHON M.D. (1999b) Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13 Suppl 2, 15-30

GERSHON M.D. (2004) Review article: serotonin receptors and transporters - roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 20(s7), 3-14

GERSHON M.D. (2013) 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 20(1), 14-21

- GERSHON M.D., TACK J. (2007) The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology* 132(1), 397-414
- GILLMAN P.K. (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *British Journal of Anaesthesia* 95(4), 434-441
- GIORGI M., YUN H. (2012) Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: A pilot study. *The Veterinary Journal* 192(2), 239-241
- GRAEFF F.G., GUIMARÃES F.S., DE ANDRADE T.G., DEAKIN J.F. (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 54(1), 129-141
- GWALTNEY-BRANT S.M., ALBRETSSEN J.C., KHAN S.A. (2000) 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216(12), 1937-1940
- HACHELAF M., CAPELLIER G., DANIEL V. (2006) Les toxidromes. *Réanimation* 15(5), 364-369
- HAMON M., GOZLAN H. (1993) Les récepteurs centraux de la sérotonine. *MS. Médecine/science* 9(1), 10
- HANNON J., HOYER D. (2008) Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research* 195(1), 198-213
- HART B.L., CLIFF K.D., TYNES V.V., BERGMAN L. (2005) Control of urine marking by use of long-term treatment with fluoxetine or clomipramine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226(3), 378-382
- HEIMING R.S., MÖNNING A., JANSEN F., *et al.* (2013) To attack, or not to attack? The role of serotonin transporter genotype in the display of maternal aggression. *Behavioural Brain Research* 242, 135-141
- HEISLER L.K., CHU H.M., BRENNAN T.J., *et al.* (1998) Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(25), 15049-15054
- HEISLER L.K., ZHOU L., BAJWA P., HSU J., TECOTT L.H. (2007) Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes, Brain and Behavior* 6(5), 491-496
- HEWSON C.J., CONLON P.D., LUESCHER U.A., BALL R.O. (1998) The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs: parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily oral doses of clomipramine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21(3), 214-222
- HOPKINS J., PARDO M., BISCHOFF K. (2017) Serotonin Syndrome from 5-Hydroxytryptophan Supplement Ingestion in a 9-Month-Old Labrador Retriever. *Journal of Medical Toxicology* 13(2), 183-186
- HORWITZ D., MILLS D.S., BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION (Éd.) (2009) BSAVA manual of canine and feline behavioural medicine, 2^e ed, *BSAVA manuals series*. Quedgeley, Gloucester [England], British Small Animal Veterinary Association

- HOYER D., CLARKE E., FOZARD R., *et al.* (1994) International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacological Reviews* 46(2), 158-203
- HOYER D., HANNON J.P., MARTIN G.R. (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 71(4), 533-554
- HUMPHREY P.A., HARTIG P., HOYER D. (1993) A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* 14, 233-236
- HUNT J.R., ATTENBURROW P.M., SLINGSBY L.S., MURRELL J.C. (2013) Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. *Journal of Small Animal Practice* 54(8), 418-424
- INDRAWIRAWAN Y., MCALEES T. (2014) Tramadol toxicity in a cat: case report and literature review of serotonin syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16(7), 572-578
- INGVAST-LARSSON C., HOLGERSSON A., BONDESSON U., LAGERSTEDT A.-S., OLSSON K. (2010) Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37(1), 48-56
- ISBISTER Geoffrey K., BUCKLEY N.A. (2005) The Pathophysiology of Serotonin Toxicity in Animals and Humans: Implications for Diagnosis and Treatment. *Clinical Neuropharmacology* 28(5), 205-214
- ISBISTER Geoffrey K., BUCKLEY N.A. (2005) The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clinical Neuropharmacology* 28(5), 205-214
- IWASA J., MARSHALL W.F., KARP G. (2018) Biologie cellulaire et moléculaire de Karp, 4^e ed. Louvain-la-Neuve, De Boeck supérieur
- JAYAMOHANANAN H., MANOJ KUMAR M.K., T P A. (2019) 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 9(3), 374-381
- JEAN A., CONDUCTIER G., MANRIQUE C., *et al.* (2007) Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT₄ receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(41), 16335-16340
- JUREK L., NOURREDINE M., MEGARBANE B., *et al.* (2019) Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* 40(2), 98-104
- KATZUNG B.G., TREVOR A.J. (Éd.) (2015) Basic & clinical pharmacology, 13^e ed, *A Lange medical book*. New York, McGraw-Hill Education
- KAYE C.M., HADDOCK R.E., LANGLEY P.F., *et al.* (1989) A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80(S350), 60-75
- KEATING D.J., SPENCER N.J. (2010) Release of 5-Hydroxytryptamine From the Mucosa Is Not Required for the Generation or Propagation of Colonic Migrating Motor Complexes. *Gastroenterology* 138(2), 659-670
- KING J.N., MAURER M.P., ALTMANN B.O., STREHLAU G.A. (2000) Pharmacokinetics of clomipramine

in dogs following single-dose and repeated-dose oral administration. *American Journal of Veterinary Research* 61(1), 80-85

KING J., SIMPSON B., OVERALL K., *et al.* (2000) Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science* 67(4), 255-275

KING M., MARSDEN C., FONE K. (2008) A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory. *Trends in Pharmacological Sciences* 29(9), 482-492

KOHLHAUER M., TISSIER R. (2019) Principe actif - Le tramadol. *Le nouveau praticien vétérinaire* 16(72), 56-58

KRUESI M.J.P. (1990) Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolites, Aggression, and Impulsivity in Disruptive Behavior Disorders of Children and Adolescents. *Archives of General Psychiatry* 47(5), 419

KUKANICH B., PAPICH M.G. (2004) Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethytramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27(4), 239-246

LAIZEAU H. (2017) Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France 2017, 21^e ed. Maisons-Alfort, Le point vétérinaire

LANCIEGO J.L., LUQUIN N., OBESO J.A. (2012) Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(12), 1-20

LANDSBERG G.M., WILSON A.L. (2005) Effects of clomipramine on cats presented for urine marking. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41(1), 3-11

LEE D.D., PAPICH M.G., HARDIE E.M. (2000) Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats: Animal Handlers. *American Journal of Veterinary Research* 61(6), 672-677

LEÓN M., ROSADO B., GARCÍA-BELENQUER S., *et al.* (2012) Assessment of serotonin in serum, plasma, and platelets of aggressive dogs. *Journal of Veterinary Behavior* 7(6), 348-352

LI Z., DELANEY M.K., O'BRIEN K.A., DU X. (2010) Signaling During Platelet Adhesion and Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30(12), 2341-2349

LINNOILA M., VIRKKUNEN M., SCHEININ M., *et al.* (1983) Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences* 33(26), 2609-2614

LÔO H., POIRIER M.-F., CHAUCHOT F., *et al.* (2004) Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. *EMC - Psychiatrie* 1(4), 260-265

MACKAY F.J., DUNN N.R., MANN R.D. (1999) Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* 49(448), 871-874

- MADDISON J.E., PAGE S.W., CHURCH D.B. (Éd.) (2008) *Small Animal Clinical Pharmacology*, 2^e ed. Edinburgh, Elsevier Saunders
- MAHMOOD I., PETERS D.K., MASON W.D. (1994) The pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline in the dog. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 15(8), 653-664
- MARTEAU P., COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE (2012) *Hépatogastro-entérologie*, 2^e ed, *Les référentiels des collèges*. Issy-les-Moulineaux, Elsevier, Masson
- MARTIN V., RIFFAUD A., MARDAY T., *et al.* (2017) Response of Htr3a knockout mice to antidepressant treatment and chronic stress: 5-HT₃ receptor, antidepressants and mood disorders. *British Journal of Pharmacology* 174(15), 2471-2483
- MARTINS D. (2019) Serotonin and nociception: from nociceptive transduction at the periphery to pain modulation from the brain. In *The Serotonin System*, Eds Tricklebank M.D., Daly E. London, Elsevier, pp 203-224
- MASTROCINQUE S., FANTONI D.T. (2003) A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30(4), 220-228
- MAWE G.M., HOFFMAN J.M. (2013) Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 10(8), 473-486
- MERTENS P.A., TORRES S., JESSEN C. (2006) The Effects of Clomipramine Hydrochloride in Cats With Psychogenic Alopecia: A Prospective Study. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42(5), 336-343
- MICK G. (2006) Sérotonine et processus douloureux. *Douleur et Analgésie* 19(4), 98-105
- MILLAN M.J. (2002) Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 66(6), 355-474
- MILLS D., LEDGER R. (2001) The effects of oral selegiline hydrochloride on learning and training in the dog: a psychobiological interpretation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25(8), 1597-1613
- MOHAMMAD-ZADEH L.F., MOSES L., GWALTNEY-BRANT S.M. (2008) Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31(3), 187-199
- MONTEIRO B.P., KLINCK M.P., MOREAU M., *et al.* (2017) Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PloS One* 12(4), 1-13
- MORA P.O., NETTO C.F., GRAEFF F.G. (1997) Role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes in the two types of fear generated by the elevated T-maze. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 58(4), 1051-1057
- MORRISSEY J.J., WALKER M.N., LOVENBERG W. (1977) The Absence of Tryptophan Hydroxylase Activity in Blood Platelets. *Experimental Biology and Medicine* 154(4), 496-499

- MOSIENKO V., BERT B., BEIS D., *et al.* (2012) Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. *Translational Psychiatry* 2, e122
- NEBIGIL C.G., JAFFRÉ F., MESSADDEQ N., *et al.* (2003) Overexpression of the Serotonin 5-HT_{2B} Receptor in Heart Leads to Abnormal Mitochondrial Function and Cardiac Hypertrophy. *Circulation* 107(25), 3223-3229
- NEBIGIL C.G., MAROTEAUX L. (2003) Functional Consequence of Serotonin/5-HT_{2B} Receptor Signaling in Heart: Role of Mitochondria in Transition Between Hypertrophy and Heart Failure? *Circulation* 108(7), 902-908
- NG Q.X., VENKATANARAYANAN N., HO C.Y.X. (2017) Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 210, 211-221
- NISIJIMA K., YOSHINO T., YUI K., KATOH S. (2001) Potent serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Research* 890(1), 23-31
- NORTHROP N.C., GIEGER T.L., KOSAREK C.E., *et al.* (2009) Mechlorethamine, procarbazine and prednisone for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* 7(1), 38-45
- OATES J.A., SJOERDSMA A. (1960) Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 10, 1076-1078
- OGATA N. (2013) Animal Behavior Case of the Month. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243(5), 641-643
- OGAWA S., FUJII T., KOGA N., *et al.* (2014) Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75(9), e906-915
- OLIVIER B. (2015) Serotonin: A never-ending story. *European Journal of Pharmacology* 753, 2-18
- OSSIPOV M.H., MORIMURA K., PORRECA F. (2014) Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8(2), 143-151
- OVERALL K.L. (1995) Animal behavior case of the month. Periodic aggression toward the owner. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206(5), 629-632
- PAPICH M.G. (2016) Mirtazapine. In *Saunders Handbook of Veterinary Drugs, Small and Large Animal*, 4^e ed. St. Louis, Elsevier, pp 535-537
- PIROVINO M., STRAUMANN A. (2001) Nausée et vomissements. *Swiss Medical Forum* , 15-18
- PLUMB D. (2015) Plumb's veterinary drug handbook. Stockholm, Wiley
- POBEL T., CAUDRILLIER M. (1997) Evaluation of the efficacy of selegiline hydrochloride in treating behavioural disorders of emotional origin in dogs [1997]. In *Proceedings of the First International Conference on Veterinary Behavioural Medicine: Birmingham, UK, 1 and 2 April 1997*. Potters Bar,

POITTE T., ZILBERSTEIN L. (2019) La prise en charge de l'arthrose. *La semaine vétérinaire* n°1812, 28-31

POTREBIC S.B., FIELDS H.L., MASON P. (1994) Serotonin immunoreactivity is contained in one physiological cell class in the rat rostral ventromedial medulla. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14(3 Pt 2), 1655-1665

PRYOR P.A., HART B.L., CLIFF K.D., BAIN M.J. (2001) Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor on urine spraying behavior in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219(11), 1557-1561

PUGH C.M., SWEENEY J.T., BLOCH C.P., *et al.* (2013) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) toxicosis in cats: 33 cases (2004-2010): Selective serotonin reuptake inhibitor toxicosis in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 565-570

PURVES D., AUGUSTINE G.-J., FITZPATRICK D., HALL W.-C. (2015) Neurosciences. *In Neurosciences et cognition*, 5^e ed. Louvain-la-Neuve, Belgique, De boeck université, pp 57-72

PYPENDOP B.H., ILKIW J.E. (2007) Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31(1), 52-59

PYTLIAK M., VARGOVÁ V., MECHÍROVÁ V., FELŠÖCI M. (2011) Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. *Physiological Research* , 15-25

QUIMBY J.M., GUSTAFSON D.L., SAMBER B.J., LUNN K.F. (2011) Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats: Mirtazapine pharmacokinetics and pharmacodynamics in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34(4), 388-396

QUIMBY J.M., LUNN K.F. (2013) Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: A masked placebo-controlled crossover clinical trial. *The Veterinary Journal* 197(3), 651-655

RAILLARD M., MICHAUT-CASTRILLO J., SPREUX D., *et al.* (2017) Comparison of medetomidine—morphine and medetomidine—methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44(1), 17-27

RAMAGE A., VILLALON C. (2008) 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends in Pharmacological Sciences* 29(9), 472-481

RAMBOZ S., OOSTING R., AMARA D.A., *et al.* (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(24), 14476-14481

RAPOPORT J.L., RYLAND D.H., KRIETE M. (1992) Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49(7), 517-521

REISNER I.R. (2003) Diagnosis of canine generalized anxiety disorder and its management with behavioral modification and fluoxetine or paroxetine: a retrospective summary of clinical experience (2001– 2003). *Journal of the American Animal Hospital Association* n°39, 509-512

- RIVIERE J.E., PAPICH M.G. (Éd.) (2009) Veterinary pharmacology and therapeutics, 9^e ed. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell
- ROSELL D.R., SIEVER L.J. (2015) The neurobiology of aggression and violence. *CNS spectrums* 20(3), 254-279
- RUBIN R.T., POLAND R.E., LESSER I.M., *et al.* (1987) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. *Psychological Medicine* 17(3), 609-619
- RUEL H.L.M., STEAGALL P.V. (2019) Adjuvant Analgesics in Acute Pain Management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49(6), 1127-1141
- SAMBUGARO C. (2018) Intérêt de Griffonia simplicifolia dans la prise en charge du syndrome HS-HA chez le chien. Thèse méd. vét. École nationale vétérinaire de Nantes
- SANDLER M., REVELEY M.A., GLOVER V. (1981) Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: a review. *Journal of Clinical Pathology* 34(3), 292-302
- SANO T., NISHIMURA R., KANAZAWA H., *et al.* (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33(4), 266-273
- SAVIDES M.C., POHLAND R.C., WILKIE D.A., *et al.* (2012) The margin of safety of a single application of transdermal fentanyl solution when administered at multiples of the therapeutic dose to laboratory dogs: Margin of safety of transdermal fentanyl solution in laboratory dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35, 35-43
- SAWYER L.S., MOON-FANELLI A.A., DODMAN N.H. (1999) Psychogenic alopecia in cats: 11 cases (1993-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214(1), 71-74
- SCOTTON W.J., HILL L.J., WILLIAMS A.C., BARNES N.M. (2019) Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research* 12, 1-14
- SEKSEL K., LINDEMAN M.J. (2001) Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. *Australian Veterinary Journal* 79(4), 252-256
- SHAH M., YATES D., HUNT J., MURRELL J. (2019) Comparison between methadone and buprenorphine within the QUAD protocol for perioperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21(8), 723-731
- SIKANDER A., RANA S.V., PRASAD K.K. (2009) Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clinica Chimica Acta* 403(1-2), 47-55
- SILVERSTEIN D.C., HOPPER K. (Éd.) (2015) Small animal critical care medicine, 2^e ed. St. Louis, Mo, Saunders, Elsevier

- SIMPSON B.S., LANDSBERG G.M., REISNER I.R., *et al.* (2007) Effects of reconcile (fluoxetine) chewable tablets plus behavior management for canine separation anxiety. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 8(1), 18-31
- SOMMER C. (2006) Is serotonin hyperalgesic or analgesic? *Current Pain and Headache Reports* 10(2), 101-106
- SOMMER C. (2010) Serotonin in Pain and Pain Control. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, pp 457-471
- SPILLER R. (2007) Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterology & Motility* 19(s2), 25-31
- SPREUX-VARQUAUX O., HAMON M., LAZDUNSKI M. (2012) Sérotonine: aspects biologiques et cliniques. Paris, Médecine sciences publications, Lavoisier
- SPREUX-VARQUAUX O. (2013) Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique : étiologies, signes cliniques centraux et périphériques. *L'information psychiatrique* 89(10), 819
- STERNBACH H. (1991) The serotonin syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 148(6), 705-713
- SULLIVAN L.A., LENBERG J.P., BOSCAN P., HACKETT T.B., TWEDT D.C. (2018) Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 54(6), 338-343
- TEIXEIRA R.C., MONTEIRO E.R., CAMPAGNOL D., *et al.* (2013) Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40(6), 641-649
- TEMPLEMAN J.R., DAVENPORT G.M., CANT J.P., OSBORNE V.R., SHOVELLER A.-K. (2018) The effect of graded concentrations of dietary tryptophan on canine behavior in response to the approach of a familiar or unfamiliar individual. *Canadian Journal of Veterinary Research* 82(4), 294-305
- THANACODY R. (2007) Serotonin syndrome. *Medicine* 35(10), 556-557
- THOMAS D.E., LEE J.A., HOVDA L.R. (2012) Retrospective evaluation of toxicosis from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: 313 dogs (2005-2010): SSRI antidepressant toxicosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22(6), 674-681
- TRITSCHLER L., GAILLARD R., GARDIER A.M., DAVID D.J., GUILLOUX J.-P. (2018) Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive. *L'Encéphale* 44(3), 264-273
- TYCE G. (1990) Origin and Metabolism of Serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 16(3), S1-S7
- VAN HARTEN J. (1993) Clinical Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: *Clinical Pharmacokinetics* 24(3), 203-220

VANHOUTTE P.M. (1987) Cardiovascular effects of serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 10 Suppl 3, 8-11

Vidal 2019 : le dictionnaire. (2019). Issy-les-Moulineaux, Vidal

VISY J., MADY G., TAMAS J., *et al.* (1997) Comparative pharmacokinetic pilot study of two buspirone preparations by gas chromatography-mass spectrometry in dogs. *Pharmaceutical Sciences* 3(4), 193-196

WALTHER D.J. (2003) Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science* 299(5603), 76-76

WATTS S.W., FINK G.D. (1999) 5-HT_{2B}-receptor antagonist LY-272015 is antihypertensive in DOCA-salt-hypertensive rats. *The American Journal of Physiology* 276(3), H944-H952

WYNCHANK D., BERK M. (1998) Fluoxetine treatment of acral lick dermatitis in dogs: a placebo-controlled randomized double blind trial. *Depression and Anxiety* 8(1), 21-23

YAMADA J., SUGIMOTO Y., HORISAKA K. (1989) The evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in 5-HT syndrome induced in mice by tryptamine. *The Japanese Journal of Pharmacology* 51(3), 421-424

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS

AUTEUR : Cannelle CHAPRON

RÉSUMÉ :

La sérotonine est une molécule complexe possédant de multiples rôles au sein de l'organisme, que ce soit au niveau central ou au niveau périphérique. De fait, l'utilisation de substances sérotoninergiques agit sur de nombreuses fonctions en modulant la concentration en sérotonine. Cependant, cette modulation n'est pas sans danger car la sérotonine présente une toxicité centrale et périphérique ; le syndrome sérotoninergique en est un exemple. C'est une affection touchant principalement le système nerveux qui peut être fatale mais qui n'est peu connue en médecine vétérinaire. Cette thèse a pour objectif d'établir les connaissances actuelles sur la sérotonine et les agents sérotoninergiques afin de mieux comprendre le syndrome sérotoninergique.

La première partie présente donc la sérotonine (métabolisme, transmission sérotoninergique, *etc.*) ainsi que les récepteurs sérotoninergiques. Ce sont ces nombreux récepteurs qui expliquent la multitude et la complexité des fonctions remplies par la sérotonine au sein de l'organisme (troubles émotionnels, digestion, douleur, agrégation plaquettaire, *etc.*). La deuxième partie porte sur les nombreuses substances pro-sérotoninergiques. L'utilisation de ces substances a pour objectif une augmentation de la concentration en sérotonine par divers mécanismes (inhibition de la recapture de sérotonine, inhibition du métabolisme de la sérotonine, augmentation de la libération ou de la synthèse de sérotonine, agoniste d'un récepteur sérotoninergique). Ces substances pro-sérotoninergiques sont principalement des antidépresseurs et des analgésiques. La troisième et dernière partie traite du syndrome sérotoninergique ; de son étiologie au traitement de ce syndrome en passant par son diagnostic qui n'est pas toujours simple.

MOTS CLÉS : SEROTONINE, SYSTEME NERVEUX, SYNDROME SEROTONINERGIQUE, TOXICITE, ANTI-DEPRESSEUR.

JURY :

Président : Pr GRIMBERT Philippe

1^{er} Assesseur : Dr KOHLHAUER Matthias

2^{ème} Assesseur : Pr VERWAERDE Patrick

SEROTONIN SYNDROME IN DOGS AND CATS

AUTHOR: Cannelle CHAPRON

SUMMARY:

Serotonin is a complex molecule which has diverse role within the body, both centrally and peripherally. Thereby, the use of serotonergic substance has effects on many functions by modulating serotonin concentration. However, this modulation can be hazardous because serotonin has a central and peripheral toxicity; serotonin syndrome is one example. It is a unknown disorder mainly affecting the nervous system which can be fatal. The aim of this thesis is to establish the current knowledge on serotonin syndrome and the serotonergic agent in order to better understand the serotonin syndrome.

The first part introduces the serotonin (metabolism, serotonergic transmission, *etc.*) and its receptors. It is these numerous receptors which explain the multitude and the complexity of the serotonin functions (emotional disorders, digestion, pain, platelet aggregation, *etc.*). The second part is dealing with the many pro-serotonergic substances. These substances are used in order to increase the serotonin concentration by various mechanisms (inhibition of serotonin reuptake, inhibition of serotonin metabolism, increase release or synthesis of serotonin, agonist of a serotonin receptor). These pro-serotonergic substances are mainly antidepressants and analgesics. The final part concerns the serotonin syndrome; from its etiology to the treatment of this syndrome through its diagnosis which can be difficult.

KEYWORDS: SEROTONIN, SYSTEM NERVOUS, SEROTONIN SYNDROME, TOXICITY, ANTIDEPRESSANTS.

JURY:

Chairperson: Pr GRIMBERT Philippe

1st Assessor: Dr KOHLHAUER Matthias

2th Assessor: Pr VERWAERDE Patrick