

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

Mémoire

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

Option : Biochimie

Thème

**Drogues anorectiques agissant sur le
système sérotoninergique**

Présenté par :

Riah Khalida

Devant le Jury :

Président : M^{lle} KHETTAL B. (M.C.B)

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

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

Promotion 2010-2011

Remerciement

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant qui m'a donné de la volonté pour achever ce travail.

Je tiens à remercier mon promoteur M^{er} BOUGUEZZA Y. d'avoir accepté de m'encadrer, sans oublier de remercier les membres de jury pour avoir accepté d'examiner et de juger ce modeste travail:

M^{elle} KHETTAL B. pour l'honneur qu'elle me fait d'avoir accepté de présider le jury ;

M^r TACHERFIOUT M. pour l'honneur qu'il me fait d'examiner mon mémoire.

Dedicace

Je dédie ce travail à mes chers parents aux quels je témoigne ma profonde gratitude et reconnaissance qui m'ont soutenu tout le long de mes études.

A mes frères: khaled; Alla addin; Hicheme; et Omar

A mon âme sœur: Sabiha

A mes chères amies : Nacera ; Hafssa ; Wahiba ; Faroudja; Djidji ; Souad; Khoukha; Rokaia; Nozha; Dahou ;Yasmine ;Sofi.

A mes chères fleurs: Karima; Sara; Hadjer; Hannen; Wiaam; Sabrina; Nassima; Malika

A mes copines de chambre D16 : Lilya ; Zina ; Hafssa ; Kahina ;

A mon oncle que j'admire: Samir

Et a toute la famille Riah et Manadi

khalida

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur l'obésité

I.1. Définition 03	03
I.2. Tissu adipeux 03	03
I.2.1. Les multiples fonctions du tissu adipeux 04	04
I.3. Complication de l'obésité 04	04
I.4. Structures cérébrale et contrôle du comportement alimentaire 05	05

Chapitre II : Système sérotoninergique et obésité

II.1. La sérotonine 07	07
II.1.1 Métabolisme de la sérotonine 08	08
II.1.1.1. Biosynthèse 08	08
II.1.1.2. Stockage et dégradation 08	08
II.1.1.3. Récepteurs de la sérotonine 09	09
II.2. Sérotonine et nutrition 10	10
II.2.1. Contrôle de la nutrition par la sérotonine 11	11
II.2.2. Récepteurs 5-HT et obésité 12	12
II.2.2.1. Récepteurs 5-HT_{2B} et obésité 13	13
II.2.2.2. Récepteurs 5-HT_{2C} et obésité 13	13
II.2.2.3. Récepteurs 5-HT₆ et obésité 14	14

Chapitre III : Un modèle cellulaire pour les drogues ISRS

III.1. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)..... 18	18
III.1.1. Structure du transporteur SERT..... 18	18
III.2. Les plaquettes sanguines comme modèle cellulaire pour les drogues anti-obésité de type ISRS 18	18

Conclusion et perspectives 22

Listes des références bibliographiques

Liste des abréviations :

5-HT : 5-Hydroxytryptamine.
5-HIAC : 5-hydroxyindole-acétaldéhyde.
5-HIAA : Acide 5-hydroxyindole acétique.
5-HTOL: 5-hydroxytryptophol.

AgRP : Agouti-Related Peptide.
IMC : Index de masse corporel.
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.
MAO : Monoamine oxydase.
NPY : Neuropeptide Y.
NST : Noyau du Tractus Solitaire.
OMS : Organisation mondiale de la santé.
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1
POMC : pro-opiö-mélanocortine

RCPG : Récepteur couplé à une protéine-G.

SERT : Sérotonine transporter.
SNC : Système Nerveux Central.
TGI : Tractus Gastro-Intestinal.
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .

α -MSH: α -Melanocyte Stimulating Hormone.

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'hypothalamus : (A) Section frontale montrant les positions respectives des différents noyaux. (B) Section sagittale	05
Figure 02: (A). Structure chimique de la sérotonine; (B). Distribution dans le cerveau humain des neurones contenant de la sérotonine	07
Figure 03: Biosynthèse de la sérotonine	08
Figure 04: Métabolisme de la sérotonine	09
Figure 05: Description des mécanismes putatifs par lesquels la modulation des récepteurs de la sérotonine réduit l'ingestion de la nourriture	12
Figure 06: Détails de la structure du SERT	19
Figure 07 : Transport et stockage de la sérotonine plasmatique par les plaquettes sanguines	19
Figure 08: Effet de la réserpine (1µg/ml) et de la tetrabenazine (20µg/ml) sur le contenu 5-HT plaquettaire et le plasma à 37°C	20

Liste des Tableaux

Tableau I : Quelques drogues en stade de développement à effet anti-obésité agissant sur les récepteurs 5-HT_{2C}.....**15**

Tableau II : Quelques drogues en stade de développement à effet anti-obésité agissant sur les récepteurs 5-HT₆.....**17**

Expert PDF Evaluation

Introduction

Expert PDF Evaluation

Introduction

L'obésité est devenue une épidémie d'ampleur mondiale. Il est largement admis que l'obésité va devenir l'un des principales causes de morbidité et de mortalité pour les générations futures. Les estimations suggèrent qu'il ya plus d'un milliard de personnes dans le monde qui sont considérés comme cliniquement en surpoids (indice de masse corporelle de 25 kg/m² ou plus) ou obèses (indice de masse corporelle de 30 kg/m² ou plus) et ce nombre continue d'augmenter (**Haslam and James, 2005**).

Un certain nombre d'approches pharmacologiques sont utilisées pour contrôler le surpoids et l'obésité. Plusieurs mécanismes périphériques généraux impliquent une modulation des niveaux d'hormone intestinale comme GLP-1 ou de ses récepteurs (**Field et al., 2009**). Le développement de médicaments dans cette voie pose un défi car c'est extrêmement difficile d'identifier oralement des composés disponibles agissant directement sur les récepteurs hormonaux de l'intestin. D'autres approches périphériques impliquent l'inhibition de l'absorption des graisses alimentaires, via l'inhibition de la lipase (par exemple *l'orlistat*). Cependant, ces mécanismes souffrent d'effets secondaires désagréables et embarrassants limitant l'utilité de ces médicaments (**Torgerson et al., 2004**).

Les traitements pharmacologiques disponibles aux patients qui sont en surpoids ou obèses sont actuellement limités. Ainsi, la nécessité d'un coffre-fort, bien toléré et efficace pour des agents anti-obésité est de grande importance. La modulation des récepteurs de la sérotonine dans le cerveau offre une occasion d'aborder ces lacunes. Trois des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆) ont été impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et de poids corporel.

Il est bien connu que les plantes sont également employées dans le traitement de l'obésité, de telles plantes peuvent avoir des actions sur la réduction de poids corporel. Plusieurs drogues anorectiques issus des plantes sont prescrits par les médecins et qui ont une action sur le système catecholaminergique et /ou sérotoninergique au niveau du SNC. Mazindol, phenproporex, phentermine, diethylpropion, phenylpropanolamine et sibutramine sont des exemples de ces substances (**Silverstone, 1992**).

Notre travail vise à élucider l'ensemble des drogues agissant sur le système sérotoninergique et qui ont un effet anti-obésité ainsi que leur mécanisme d'action. Nous avons également proposé un modèle cellulaire pour les drogues anti-obésité de type ISRS

(inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine) et qui va nous permettre de tester nos extraits de plantes afin de parvenir à de nouvelles substances actives à effet anti-obésité et qui possèdent des propriétés anorectiques.

Notre premier chapitre donne très brièvement un aperçu sur l'obésité en générale et les structures cérébrales qui contrôlent le comportement alimentaire ensuite nous passeront dans le deuxième chapitre à décrire le système sérotoninergique et ainsi que leur contrôle de la prise alimentaire en s'articulant surtout sur les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆ qui sont les trois cibles potentielles pour des agents anti-obésité et nous terminant par proposer un modèle cellulaire pour les drogues anti-obésité de type ISRS.

Expert PDF Evaluation

Chapitre I

Généralités sur l'obésité

Expert PDF Evaluation

I. Généralités sur l'obésité

I. 1. Définition

Selon l'OMS, l'obésité se définit comme un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. Son estimation se fait par le calcul de l'index de masse corporelle IMC (BMI en anglais) : poids en kilogramme/taille en mètre au carré. L'obésité correspond à un BMI ≥ 30 , l'obésité morbide \geq à un BMI ≥ 40 (Caramella *et al.*, 2004). L'excès de masse grasse peut résulter d'une hyperplasie des adipocytes (augmentation du nombre de cellules), d'une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) ou d'une combinaison des deux phénomènes. Lors d'un apport lipidique accru sur le long terme, l'accumulation de lipides dans l'adipocyte ne pouvant excéder un certain volume (hypertrophie) et sous l'effet de l'activation par les acides gras de certains facteurs de transcription régulant la différenciation adipocytaire, il y a recrutement de nouveau adipocytes (hyperplasie). Le problème est qu'apparemment cette hyperplasie est irréversible même si la quantité de lipides à stocker diminue en cas de perte pondérale. Ce sont sans doute ce phénomène et l'activité endocrine de l'adipocyte qui concourent à la résistance à la perte pondérale (De Bandt, 2004).

I.2. Tissu adipeux

Le tissu adipeux blanc est composé d'une variété de cellules: des adipocytes matures, des précurseurs adipocytaires, des cellules endothéliales, des macrophages, des vaisseaux et des nerfs, des lymphatiques, du tissu de soutien. Le tissu adipeux est un organe endocrine et paracrine d'une remarquable plasticité. L'augmentation de la masse grasse résulte d'une augmentation de la taille des adipocytes par accumulation de triglycérides (hypertrophie). Au-delà d'une certaine taille, la cellule adipeuse ne grossit plus, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules (hyperplasie). L'adipogenèse implique un processus de prolifération des cellules souches et leur différenciation. Une fois différenciées, les cellules ne retournent pas au stade de précurseurs. Elles restent disponibles pour stocker. Cela explique pourquoi le niveau minimum de masse grasse qu'il est possible d'atteindre est limité par le nombre des adipocytes. La physiologie des réserves énergétiques ne se limite pas à la question d'une balance entre entrées et sorties mais doit tenir compte des capacités cellulaires de stockage (Basdevant, 2008).

I.2.1. Les multiples fonctions du tissu adipeux

Longtemps considéré comme simple cellule de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides, l'adipocyte est en fait une cellule endocrine à part entière. Il produit en effet différents médiateurs comme la *leptine*, inhibiteur de la prise alimentaire et activateur de la dépense énergétique, certaines cytokines (plus particulièrement le *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) et l'interleukine-6) impliquées dans la réduction de la sensibilité à l'insuline, un facteur prothrombotique (le PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor-1*), la résistine ou encore l'adiponectine, qui stimulerait la sensibilité à l'insuline. Les travaux récents n'ont pas établi de façon convaincante le rôle d'une augmentation de la synthèse de la résistine dans le développement de l'obésité (Fève *et al.*, 2006). En revanche, l'adiponectine, dont l'expression diminue au cours de l'obésité, semble une voie de recherche prometteuse. Cette protéine active l'oxydation des acides gras, diminue la triglycéridémie, améliore l'homéostasie glucidique en augmentant la sensibilité à l'insuline et exerce des effets anti-inflammatoires et peut être antiathérogènes. Par ailleurs, l'adipocyte est susceptible d'exprimer de façon notable la 11 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme responsable de la réactivation des stéroïdes, c'est-à-dire la re-synthèse du cortisol à partir de ses dérivés cétoniques inactifs (De Bandt, 2004).

I.3. Complications de l'obésité

L'obésité est associée à une grande variété de complications. Pendant les périodes d'agression, en dehors de l'aggravation des anomalies métaboliques (insulino-résistance, diabète), les problèmes les plus importants sont liés aux conséquences de l'obésité sur la fonction cardiorespiratoire. La ventilation alvéolaire, le débit cardiaque, les volumes circulatoires sont perturbés chez les sujets présentant une obésité morbide afin de compenser l'augmentation des besoins métaboliques due à l'augmentation de la masse grasse. Le retentissement de l'obésité sur la fonction pulmonaire conduit à une hypoxémie. Un syndrome d'hypoventilation, un syndrome d'apnée du sommeil peuvent aggraver la situation et conduire à une hypercapnie et à une hypertension artérielle pulmonaire. La surveillance et la prise en charge des désordres ventilatoires, circulatoires et des échanges gazeux sont une priorité chez l'obèse « agressé » (Basdevant, 1998).

I.4. Contrôle du comportement alimentaire par les structures cérébrales

Le modèle classique proposé par Stellar en 1954 expliquait le contrôle de la prise alimentaire par le fonctionnement antagoniste d'un centre hypothalamique de faim (hypothalamus latéral) et d'un centre de satiété (hypothalamus ventromédian) (Stellar E, 1954). Ce modèle s'est avéré trop simple ; les recherches récentes (Halford *et al.*, 2003) révèlent le rôle important du noyau arqué et des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, et celui du noyau du tractus solitaire (NST) comme structure d'entrée des signaux émanant du tractus gastro-intestinal (TGI) et relayés à l'hypothalamus (Fig.1).

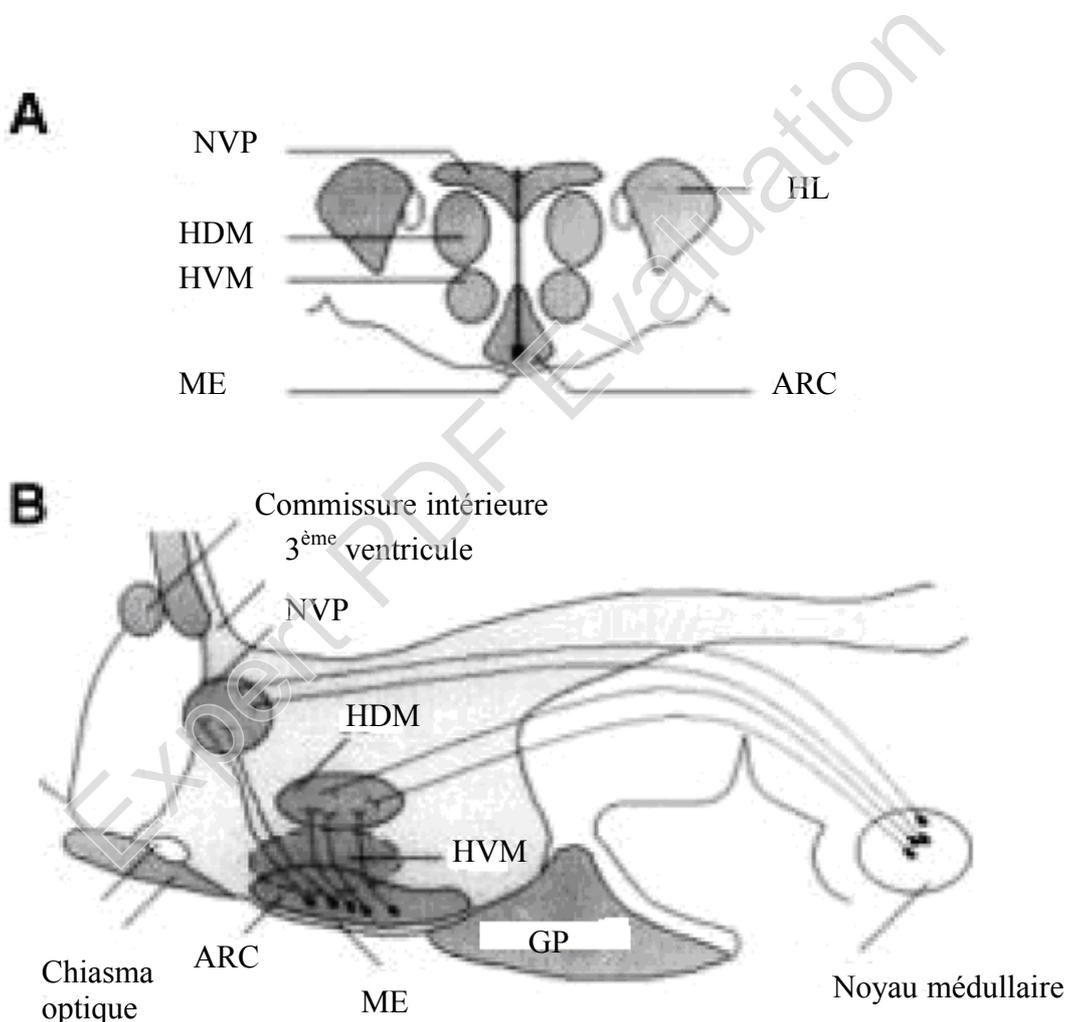


Figure 1 : Anatomie de l'hypothalamus : (A) Section frontale montrant les positions respectives des différents noyaux. (B) Section sagittale (Daddoun et Romon, 2004). NVP : Noyau paraventriculaire ; HVM : Hypothalamus ventromédiale ; HDM : Hypothalamus dorsomédial ; ARC : Noyau arqué ; GP : Glande pituitaire ; HL : Hypothalamus latéral.

Dans le noyau arqué, les signaux périphériques concernent les réserves et les besoins métaboliques. Deux populations de cellules impliquées dans l'homéostasie énergétique y ont été identifiées. Le neuropeptide Y (NPY) est un agent orexigène puissant synthétisé surtout dans des neurones de la partie ventromédiane du noyau arqué. Ces cellules répondent au besoin énergétique. Les mélanocortines (α -MSH), issues de la POMC, qui antagonisent l'action du NPY, sont produites dans les régions dorsolatérales du noyau arqué. La perte de poids augmente le NPY et diminue l'activation des mélanocortines dans l'hypothalamus : un tel mécanisme serait à l'origine des réponses adaptatives comportementales et autonomes qui favoriseraient la récupération des réserves adipeuses (**Daddoun et Romon, 2004**).

Un antagoniste endogène du récepteur aux mélanocortines, le peptide AgRP stimule la prise alimentaire. Il est synthétisé dans les neurones NPY du noyau arqué. Comme celle du NPY, l'activation de l'AgRP est stimulée par un bilan énergétique négatif. Les neurones NPY/AgRP exercent également un effet direct d'inhibition des neurones POMC adjacents. L'insuline et la leptine inhibent l'activité des cellules à NPY et activent celle des cellules à POMC. Un petit groupe de neurones de l'hypothalamus latéral produit les orexines. En plus de ces influences permettant l'homéostasie énergétique, il est maintenant reconnu que des mécanismes non homéostatiques, dont le substrat nerveux du plaisir, influencent la commande à court terme de la prise alimentaire (**Hellström et al., 2004**).

Chapitre II

Systeme sérotoninergiques et obésité

II.1. La sérotonine

La 5-HT ou 5-Hydroxytryptamine (**Fig.2**) est un neurotransmetteur majeur pour l'ensemble des vertébrés et invertébrés qui intervient dans plusieurs processus physiologiques (**Asif et al., 2009**). Ses circuits cérébraux interviennent dans le contrôle de divers mécanismes notamment ceux du sommeil, la thermorégulation, l'agressivité (**Pol D, 2002**) et dans la régulation de l'humeur (**Purves et al., 2005**). La sérotonine est impliquée dans plusieurs pathologies parmi lesquelles la dépression, l'anxiété, la phobie sociale, la schizophrénie, le trouble obsessionnel compulsif et les troubles paniques. En outre, elle intervient dans la migraine, l'hypertension, l'hypertension pulmonaire (**Daniel et al., 2002**), ainsi que dans la régulation de la prise alimentaire (**Bruce and Alan, 2011**). Appartenant à la famille des amines biogènes, elle est présente dans le système nerveux central (SNC) et dans divers organes notamment dans le tube digestif et la circulation sanguine où elle est sécrétée par les plaquettes sanguines. Dans le SNC, des neurones sérotoninergiques présents dans les noyaux du raphé du tronc cérébral, projettent leur axones vers l'hypothalamus et le système limbique (**Pol D, 2002**).

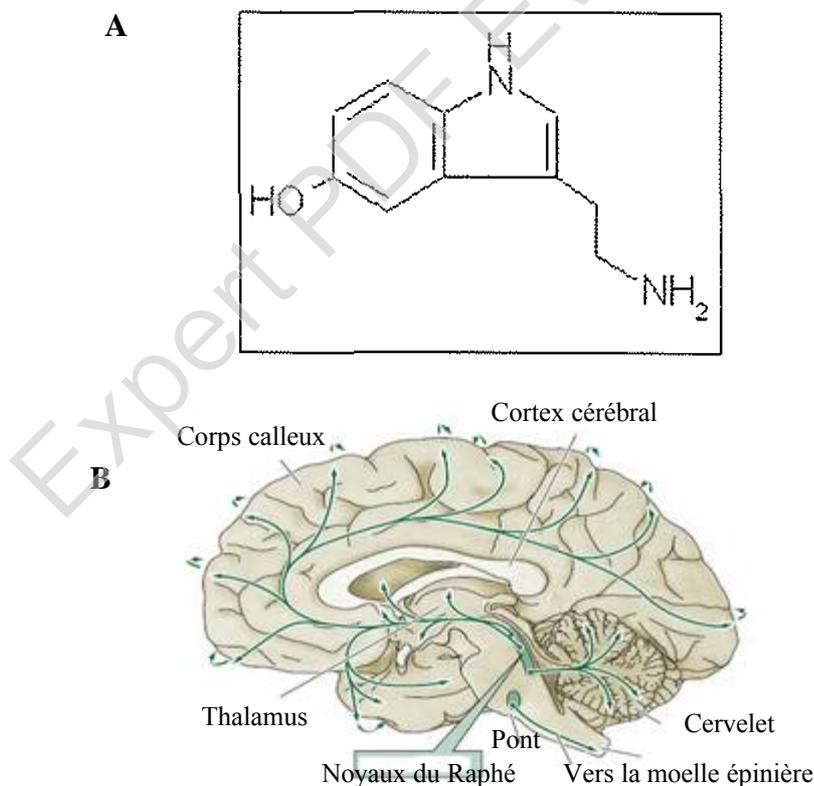


Figure 02: (A). Structure chimique de la sérotonine (**Pol D, 2002**) ; (B). Distribution dans le cerveau humain des neurones contenant de la sérotonine (**Purves et al., 2005**).

II.1.1. Métabolisme de la sérotonine

II.1.1.1. Biosynthèse

A la périphérie, la synthèse de la sérotonine (**Fig.3**) s'effectue dans les cellules entérochromaffines intestinales. Au niveau cérébral, la sérotonine ne passant pas la barrière hémato-encéphalique est synthétisée *in situ* par certains neurones.

La synthèse de la sérotonine s'effectue à partir du tryptophane, acide aminé exogène, fourni par l'alimentation. Le L-tryptophane est hydroxylé en position 5 par la 5-tryptophane hydroxylase pour donner le 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Ce dernier est ensuite décarboxylé en sérotonine grâce à la 5-HTP décarboxylase en présence de vitamine B₆ (**Jacquot, 1989**).

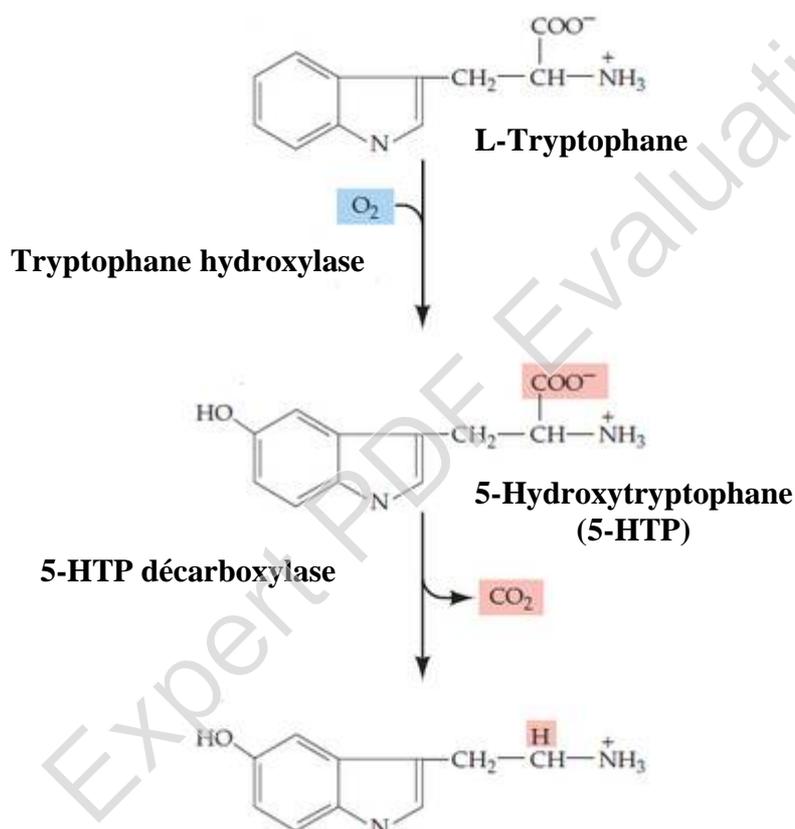


Figure 03: Biosynthèse de la sérotonine (**Purves et al., 2005**).

II.1.1.2. Stockage et Dégradation

Après sa synthèse, la 5-HT est capturée par un transporteur vésiculaire des monoamines, le VMAT2 (*Vesicular Monamine Transporter 2*) dans des vésicules synaptique ou elle est stockée jusqu'à son utilisation durant la neurotransmission (**Stahl, 2010**). La dégradation

principale de la sérotonine s'effectue par la monoamino-oxydase A (MAO A), puis par une aldéhyde déshydrogénase, ce qui conduit à la formation d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA). Secondairement une réductase conduit à la formation de 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) (**Webster, 2001 ; Bohlen and Dermietzel, 2006**). Une autre voie de dégradation mineure mène à la N-acétyl sérotonine par une N-acétyltransférase puis à la mélatonine par une hydroxyindol O-méthyl transférase(**Fig4**) (**Jacquot, 1989**).

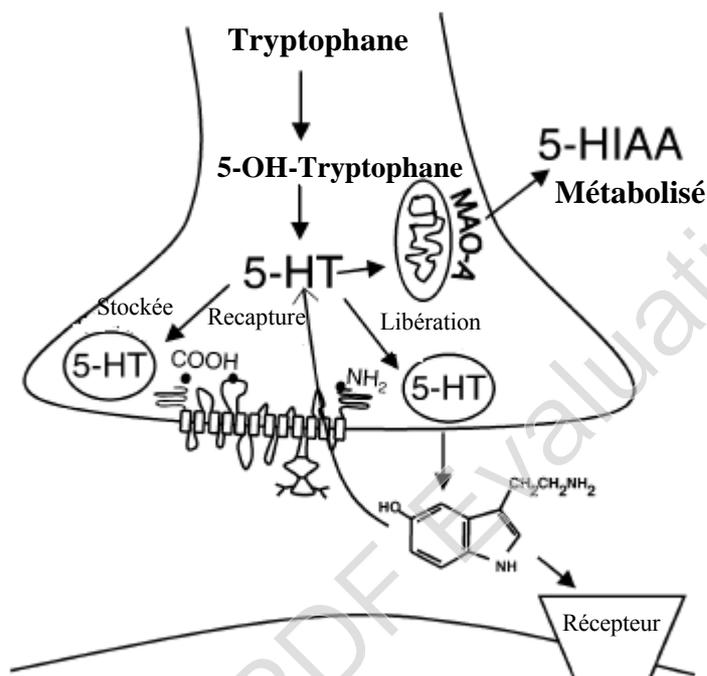


Figure 04: Métabolisme de la sérotonine (*Murphy and Lesch, 2008*).

II.1.1. 3. Récepteurs de la sérotonine

Les récepteurs de la sérotonine sont très variés, on compte jusqu'à le moment 14 types de récepteurs (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, 5HT_{1F}, 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT_{5A}, 5HT_{5B}, 5HT₆, 5HT₇). Le génome humain contient 18 gènes qui codent pour ces récepteurs qui sont de deux familles. Un parmi eux est le 5HT₃ qui est un récepteur ionotropique et qui possède une structure typique semblable aux canaux ioniques et une deuxième famille qui rassemble le reste de ces récepteurs qui sont de nature métabotropique couplés à une protéine-G (RCPG) (**Shpakov, 2009**).

II.2. Sérotonine et nutrition

Les propriétés anorectiques de la sérotonine ont été identifiées la première fois dans les années 70 par l'observation que l'augmentation des niveaux de sérotonine du cerveau a menée à l'augmentation de la satiété (**Blundell, 1977**). Des souris « Knockout » et transgéniques concernant les transporteurs de la sérotonine ont été depuis développées pour valider le rôle de la sérotonine dans la régulation du poids corporel. Les souris « Knockout » exhibent une augmentation significative du poids corporel à travers une variété de ces types de souris (**Murphy and Lesch, 2008**) tandis que les souris transgéniques surexprimant le transporteur de la sérotonine sont plus maigre que les souris contrôles (**Pringle et al., 2008**).

Il est donc bien établi que l'augmentation de la transmission sérotoninergique dans le cerveau régule le comportement alimentaire en provoquant de l'hypophagie (diminution de la prise alimentaire) (**Rothman et al., 2003**). Fenfluramine et D-fenfluramine deux drogues qui stimule la sécrétion de la sérotonine et bloque sa recapture au niveau des synapses diminuent la quantité de la prise alimentaire pour les rats et les humains (**Blundell, 1988 ; Goodall and Silverstone, 1988**) potentiellement par l'augmentation de la satiété (**Rowland and Carlton, 1986**).

Des études complémentaires ont été entreprises en utilisant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les ISRS sont prévu pour réduire l'ingestion de la nourriture en augmentant les niveaux synaptiques de la sérotonine par le blocage de la pompe de recapture SERT. Cela a été démontré dans un certain nombre de travaux précliniques et cliniques ; en effet, le fluoxétine par exemple, un ISRS a montré une suppression de l'ingestion de nourriture chez les rats (**Wang et al., 1988**).

Bien que son efficacité à long terme s'est avérée discutable sur des souris génétiquement obèse (**Dubuc and Peterson, 1990**) cette drogue fonctionne en diminuant l'ingestion de la nourriture et en augmentant la satiété (**Halford et al., 1998**).

L'effet du fluoxétine sur l'ingestion de la nourriture a été également évalué en 16 semaines par des études cliniques chez des individus obèses, où la réduction de l'ingestion de la nourriture a dérivé des graisses, des hydrates de carbone et des protéines qui ont été accompagnés d'une réduction significative du poids corporel dans les 7 premières semaines. Cependant, le suivant poids perdu a été regagné pendant le reste de l'expérience, ce qui

suggère que l'utilisation seule des ISRS est limitée comme solution à long terme pour la diminution du poids corporel (**Ward et al., 1999**).

La sibutramine, une drogue commercialisée cause également une augmentation des niveaux synaptiques de la sérotonine par l'inhibition du SERT, bien que le sibutramine empêche également le transporteur de la norépinephrine et, à un moindre degré, celui de la dopamine ce qui contribue de manière significative de ses effets anorectiques *in vivo* (**Balcioglu and Wurtman, 2000 ; Wellman, 2000**).

II.2.1. Contrôle de la nutrition par la sérotonine

Plusieurs drogues anorectiques issus des plantes sont prescrits par les médecins et qui ont une action sur le système catecholaminergique et /ou sérotoninergique au niveau du SNC. Mazindol, phenproporex, phentermine, diethylpropion, phenylpropanolamine et sibutramine sont des exemples de ces substances (**Silverstone, 1992**).

Il est bien connu que les plantes sont également employées dans le traitement de l'obésité, de telles plantes peuvent avoir des actions directes ou indirectes sur la réduction de poids corporel. Les plantes à action directe sont ceux dont les effets sont faits par la modulation d'appétit et/ou par l'augmentation de dépense énergétique par contre ceux qui ont une action indirecte en réduisant le poids en favorisant la diurèse, la défécation, la sédation ou même l'effet sur l'anxiété (**Moro and Basile, 2000**).

Le mécanisme réel par lequel la sérotonine contrôle la nutrition n'est pas encore élucidé mais semble complexe bien qu'il y ait d'évidence pour suggérer que le contrôle implique la voie de signalisation accrue au récepteur 4 de la mélanocortine (MC4) qui est connu pour être fortement impliqué dans le contrôle de l'ingestion au niveau de l'hypothalamus (**Fig.5**). L'effet a été attribué à l'agonisme au niveau récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2C} du noyau arqué. Récemment, un autre récepteur sérotoninergique (5-HT₆) a été impliqué dans le contrôle de l'ingestion. Le mécanisme potentiel de l'action impliquant tous ces trois récepteurs est montré dans le diagramme imagé sur la figure 5 (**Bruce and Alan, 2011**).

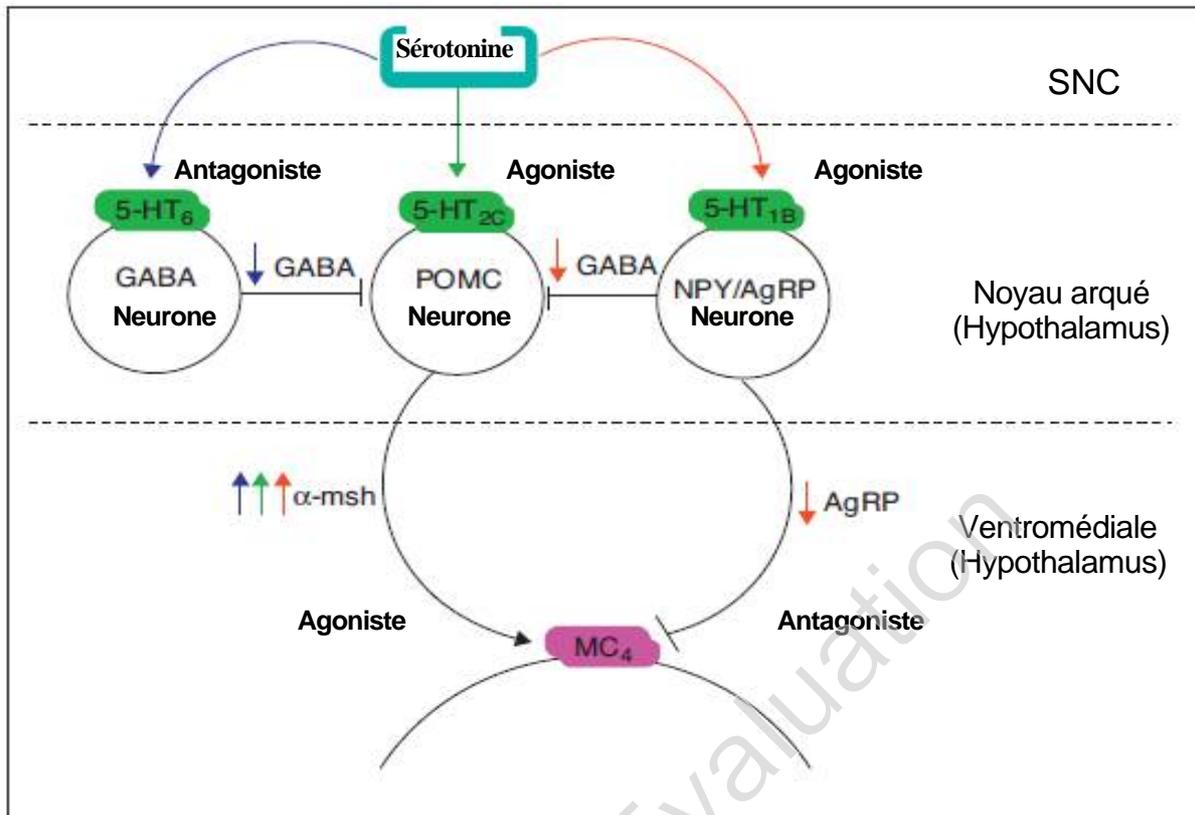


Figure 05: Description des mécanismes putatifs par lesquels la modulation des récepteurs de la sérotonine réduit l'ingestion de la nourriture. L'agonisme du récepteur 5-HT_{1B} provoque une réduction des taux de l'antagoniste AgRP (Agouti-Related Peptide) du récepteur MC₄, tandis qu'également augmentant le taux des agonistes α -msh (melanocyte stimulating hormone) du récepteur MC₄ via l'inhibition de la signalisation GABA au niveau des neurones POMC (flèches rouges). Ceci mène à une augmentation de l'activation des récepteurs MC₄, réduisant ainsi l'ingestion de nourriture. L'agonisme du récepteur 5-HT_{2C} sur des neurones du POMC mène à une augmentation directe du taux de α -msh et par conséquent une réduction de l'ingestion (flèches vertes). L'antagonisme du récepteur 5-HT₆ bloque l'activation du récepteur sérotoninergique via les neurones GABAergique, ce qui diminue la signalisation GABA au niveau des neurones POMC et puisque le GABA a un effet inhibiteur sur les neurones POMC, l'effet net est une augmentation dans du taux α -msh et la diminution de l'ingestion (flèches bleues) (Bruce and Alan, 2011).

II.2.2. Récepteur 5-HT et obésité

La sérotonine est connue pour avoir un effet anorectique par des mécanismes d'action centrale. Trois récepteurs sont impliqués pour ces effets : 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et récemment 5-HT₆. Des effets hypophagiques sont obtenus par l'agonisme des deux premiers récepteurs tandis que l'antagonisme du 5-HT₆ semble avoir des effets anorectiques. Ces trois cibles sont validées par des travaux sur des souris « Knockout » et par des ligands sélectifs.

L'action anti-obésité sur la cible 5-HT_{1B} a été limitée à cause de leurs effets secondaires tandis que les agonistes du 5-HT_{2C} souffrent de leur spécificité en agissant sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}. Les antagonistes du récepteur 5-HT₆ semblent offrir de grandes promesses, si bien que les mécanismes par lesquels ces derniers provoquent la réduction de la prise alimentaire et le poids corporel ne sont pas entièrement compris (**Bruce and Alan, 2011**).

II.2.2.1. Récepteurs 5-HT_{1B} et obésité

Le récepteur 5-HT_{1B} semble être une excellente cible pour le traitement de l'obésité. On a déjà spéculé sur son mécanisme hypophagique de ses agonistes dans la **Figure 5** et d'ailleurs les souris knockout de ce récepteur sont caractérisées par une prise alimentaire accrue et du poids corporel, comparativement au type sauvage (**Bouwknicht et al., 2001**). En effet des études ont montré que les agonistes sélectives du récepteur 5-HT_{1B} produisent une hypophagie qui est atténuée par l'administration d'un antagoniste de ce même récepteur (**Halford and Blundell, 1996**). En outre, il a été rapporté que le sumatriptan, agoniste du récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} provoque une réduction de la prise alimentaire chez des volontaires sains (**Boeles et al., 2001**), qui est probablement médiée par le récepteur 5-HT_{1B}. Le développement des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B} de l'obésité n'a pas été largement poursuivi, éventuellement en raison des effets secondaires basée sur le mécanisme associé à cette approche. Le récepteur 5-HT_{1B} est peut être impliqué dans le processus de récompense, pour améliorer le renforcement de la cocaïne (**Parsons et al., 2001**). En outre, il est à craindre que la modulation des récepteurs 5-HT_{1B} peut conduire à des effets cardiovasculaires indésirables tels que l'hypertension artérielle pulmonaire grâce à une vasoconstriction (**Keegan et al., 2001**). Pour ces raisons, l'exploration sélective des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} pour le traitement de l'obésité n'a pas été intensivement poursuivie.

II.2.2.2. Récepteurs 5-HT_{2C} et obésité

L'agonisme du récepteur 5-HT_{2C} est une approche très importante dans le contrôle de la prise alimentaire et la réduction du poids corporel. Les souris knockout touchant ce récepteur sont hyperphagiques le long de leur vie et développent une obésité (**Tecott et al., 1995**). L'effet est médié probablement par des récepteurs 5-HT_{2C} exprimés sur les neurones POMC, où l'agonisme du récepteur conduit à une augmentation des niveaux α -msh et donc une augmentation de la signalisation des récepteurs MC4(**Fig.5**) (**Smith et al., 2006**). Des

études préclinique, ont montré qu'un certain nombre d'agonistes du récepteur 5-HT_{2C} réduit la prise alimentaire dans des modèles animaux et que cet effet est atténué par l'administration des antagonistes de ce récepteur (**Tecott et al., 2006**). Une preuve supplémentaire est que les effets sur l'amélioration de la satiété causée par la sibutramine sont, en partie, due à l'augmentation synaptique des niveaux de la sérotonine en stimulant les récepteurs 5-HT_{2C} (**Higgs et al., 2006**). Mais, le progrès dans la recherche sur les agonistes du récepteur 5-HT_{2C} pour le traitement de l'obésité a été limité compte tenu de l'affinité de ces substances en agissant sur d'autres sous-types des récepteurs 5-HT₂, en particulier le 5-HT_{2B}, agonisme connu pour augmenter le risque d'hypertension pulmonaire et la valvulopathie cardiaque (**Rothman et al., 2000**).

II.2.2.3. Récepteurs 5-HT₆ et l'obésité

Le récepteur 5-HT₆ a été découvert récemment dans les années 1990 grâce aux techniques de la biologie moléculaire (**Monsma et al., 1993 ; Kohen et al., 1996**). C'est un récepteur métabotropique couplé positivement à une adénylate cyclase (**Sebben et al., 1994**). Il est exprimé exclusivement dans le SNC, et par conséquent, les drogues agissant sur ce récepteur ont peu d'effets secondaires périphériques. Le récepteur 5-HT₆ constitue une cible potentielle pour les drogues à effet anti-obésité (**Vickers and Dourish, 2004**).

La distribution et la pharmacologie du récepteur 5-HT₆ dans le cerveau de la souris est plutôt inhabituel en ce qu'elle est nettement différente de celle des rats et humains (**Hirst et al., 2003**). Chez la souris, il ya de faibles niveaux d'expression des ARN_m (5-HT₆) et du récepteur 5-HT₆ comparé aux deux autres espèces (rat et homme) où la plus haute densité du récepteur et l'expression des ARN_m sont trouvés dans le striatum. Fait intéressant, les niveaux au sein de l'hypothalamus sont beaucoup inférieure dans les deux rat et humain, il n'est donc pas inconcevable que les densités de récepteurs sont beaucoup plus proches dans les trois espèces dans la région du cerveau les plus susceptibles d'être impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire (**Schwartz et al., 2000**).

Les premières études ont montrées que l'administration chronique de d'oligonucléotides antisens spécifique pour ce récepteur réduit considérablement la prise alimentaire et le poids corporel chez le rat (**Bentley et al., 1997**). Des études *in vivo* montrent également le rôle joué par les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₆ dans la régulation de la prise alimentaire : Ro 04-6790, drogue anti-obésité administré par injection

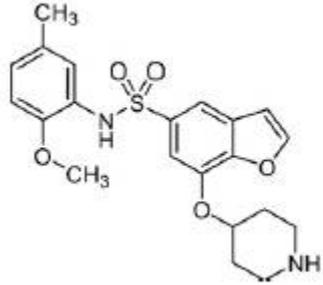
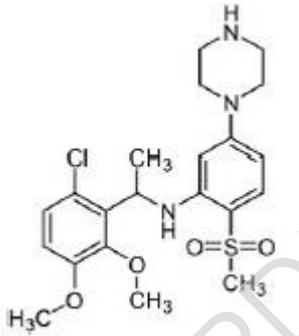
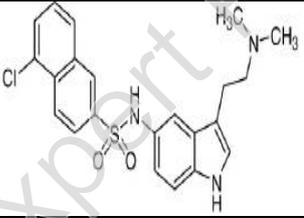
intrapéritoniale pendant trois jours à une dose de 30mg/Kg facilite la réduction du poids corporel (Woolley *et al.*, 2001). Beaucoup d'autres molécules antagonistes ciblant le 5-HT₆ ont été développées. Le récepteur 5-HT₆ semble donc être une stratégie très prometteuse pour la gestion de l'obésité et actuellement au moins une société pharmaceutique (Biovitrum) a signalé le développement d'antagonistes sélectifs de ces récepteurs à effet anti-obésité (Davies *et al.*, 2005).

Tableau I : Quelques drogues en stade de développement à effet anti-obésité agissant sur les récepteurs 5-HT_{2C} (Dutton and Barnes, 2006).

Drogue	Structure	Stade de développement	Caractéristiques	Société pharmaceutique
APD356	3-Benzazepine	Phase IIb complétée	Perte de poids chez les personnes obèses	Arena
IL639	Indoline tetracyclique	Préclinique	Agoniste partiel Perte de poids chez le rat	Bristol Myers Squibb
LY448100	Arylpiperazine	Préclinique	Agoniste total Perte de poids chez le rat à obésité induite	Eli Lilly
Ro60-0175	derivé d'Isotryptamine	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat normale	Organon/Hoffmann-La Roche
Ro60-0332	Derivé du 1,4-Dihydroindeno [1,2-b] pyrrole	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat normale	Organon/Hoffmann-La Roche
VER2692	1-(1-Pyrrolo (iso)	Préclinique	Agoniste total Diminution de la	

	quinoliny) -2-propylamine		prise alimentaire chez le rat privé de nourriture	Vernalis/Roche
VER3323	1-(1-Indoliny) -2-propylamine	Préclinique	Agoniste partiel Diminution de la prise alimentaire chez le rat privé de nourriture	Vernalis/Roche
VER5384	1-(1-Indoliny) -2-propylamine	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat privé de nourriture	Vernalis/Roche
VER5593	1-(1-Indoliny) -2-propylamine	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat privé de nourriture	Vernalis/Roche
WAY161503	Quinoxalinone	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat à jeun, le rat normale et Zucker à obésité induite	Wyeth
WAY163909	derivé du Diazepinoindoline	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat	Wyeth
WAY629	Benzodiazepinoindole	Préclinique	Agoniste total Diminution de la prise alimentaire chez le rat	Wyeth

Tableau II : Quelques drogues en stade de développement à effet anti-obésité agissant sur les récepteurs 5-HT₆ (Heal *et al.*, 2008).

Drogue	Structure	Stade de developpement	Caractéristiques	Société Pharmaceutique
BVT 74316		Phase I	antagoniste	Biovitrum
PRX-07034		Phase I	antagoniste	Epix
E-6837		Préclinique	agoniste	Esteve
SUVN 503/SUVN 504	-	En recherche	antagoniste	Suven

Chapitre III

Un modèle cellulaire pour les drogues ISRS

Expert PDF Evaluation

III.1. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La sérotonine est impliquée dans le contrôle du comportement alimentaire. Des études ont montrées que les niveaux synaptiques de cette dernière affectent la prise alimentaire à ce que des niveaux élevés de sérotonine cérébrale augmente la satiété et donc des effets anorectiques (**Blundell, 1977**).

Une fois libérée dans la fente synaptique, la sérotonine est recapturée afin de mettre fin à ces effets post-synaptiques. Ces effets cessent donc avec son retour dans les terminaisons nerveuses, retour assuré par un transporteur présynaptique spécifique, le SERT (**Purves et al., 2005**). Plusieurs drogues à effet anti-obésité sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les deux exemples les plus connus des ISRS sont la fluoxétine et la sibutramine. La fluoxétine fonctionne en diminuant la prise alimentaire et en augmentant la satiété (**Halford et al., 1998**). La sibutramine, cause également une augmentation des niveaux synaptiques de la sérotonine par l'inhibition du SERT, bien que le sibutramine empêche également le transporteur de la norépinephrine et, à un moindre degré, celui de la dopamine ce qui contribue de manière significative de ses effets anorectiques *in vivo* (**Balcioglu and Wurtman, 2000 ; Wellman, 2000**).

III.1.1. Structure du transporteur SERT

Le transporteur de la sérotonine SERT est un transporteur moléculaire qui appartient à la superfamille des protéines à douze segments transmembranaires. Récemment, les chercheurs découvrent de nouveaux détails sur la structure de ce transporteur (**Fig.6**) qui finalement appartient à une sous-classe, qui comprend les transporteurs couplés aux ions sodium et également appelée « famille génétique de transporteurs de solutés SLC6 » (**Stahl, 2010**).

III.2. Les plaquettes sanguines comme modèle cellulaire pour les drogues anti-obésité de type ISRS

La sérotonine est présente dans le système nerveux central (SNC), dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et également sécrétée par les plaquettes sanguines (**Pol D, 2002**). Plusieurs preuves montrent que la 5-HT plasmatique est directement liée à l'hypertension systémique (**Kamal et al., 1984 ; Watts, 2005 ; Brenner et al., 2008**). Sa

puissance activité vasoconstrictrice est synergique avec celle de l'adrénaline (**Yildiz et al., 1998**).

Par ailleurs certains antagonistes 5-HT peuvent abaisser la tension artérielle (**Woittiez et al., 1985**). Après avoir été transporté par les SERT de la membrane des plaquettes sanguines, la sérotonine est séquestrée dans des granules denses via les transporteurs des monoamines VMAT (**Fig.7**)

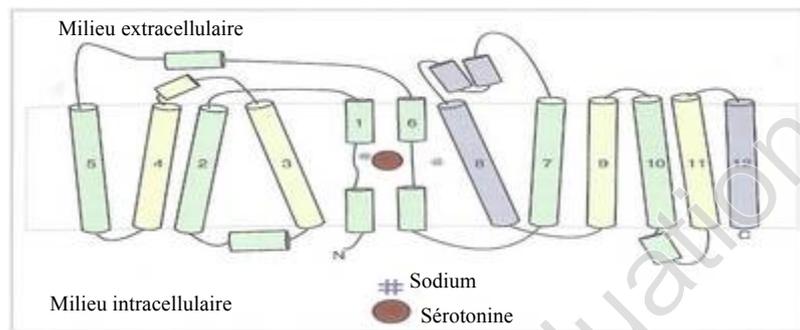


Figure 06: Détails de la structure du SERT (**Stahl, 2010**).

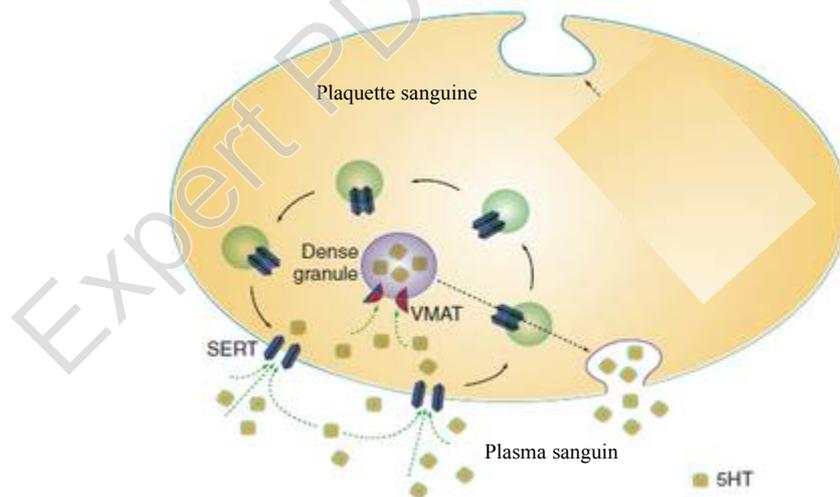


Figure 07 : Transport et stockage de la sérotonine plasmatique par les plaquettes sanguines (**Mercado and Kilib, 2010**).

Les plaquettes sanguines humaines sont largement utilisées comme un modèle extracérébrale pour les neurones sérotoninergiques (Pletscher, 1991). L'idée d'utiliser les plaquettes sanguines comme modèle expérimentale pour la neuropharmacologie a commencé depuis l'année 1955 avec la réserpine, un alcaloïde indolique issu de *Rauwolfia serpentina*. Cette drogue qui a été employé dans les troubles mentaux (Schizophrénie par exemple) s'est avérée causer une déplétion de la 5-HT dans le cerveau des lapins. Quelques années avant cette découverte, il a été rapporté que les plaquettes sanguines contiennent de la sérotonine. La suggestion qui a été faite est qu'elles pourraient être utiles pour élucider le mode d'action des alcaloïdes de *Rauwolfia*. En effet, il a été montré que la réserpine causait une diminution du contenu 5-HT plaquettaire *in vivo* (Shore *et al.*, 1956) et *in vitro* (Paasonen and Pletscher, 1959).

Des expériences *in vitro* ont démontré que cette diminution du 5-HT est due à une libération du contenu sérotoninergique cellulaire. Plus tard, diverses drogues synthétiques non reliées aux alcaloïdes de *Rauwolfia* se sont avérés causer une diminution de 5-HT cérébral, et tous ces composés ont également libéré la 5-HT des plaquettes. Tetrabenazine, un dérivé qui appartient au groupe 1.2.3.4.6.7-11 bH-benzo(a)quinolizines, était le premier dérivé synthétique qui exhibait cet effet (Fig.8) (Paasonen and Pletscher, 1959).

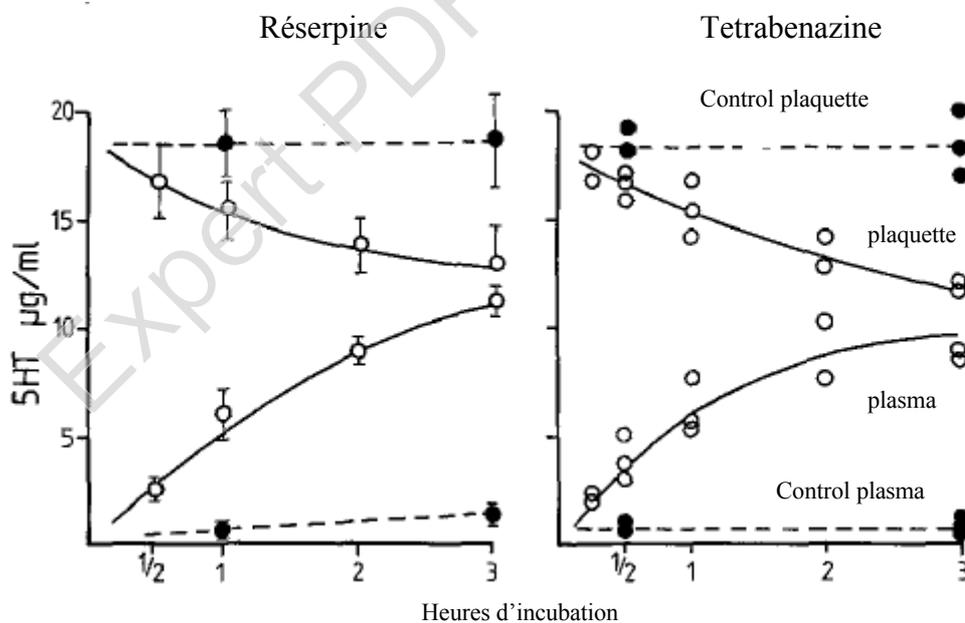


Figure 08: Effet de la réserpine (1µg/ml) et de la tetrabenazine (20µg/ml) sur le contenu 5-HT plaquettaire et le plasma à 37°C (Pletscher, 1988).

Puisque la membrane plaquettaire semble avoir une similitude avec celle du neurone sérotoninergique, les plaquettes sanguines ont été proposées dès lors comme modèle cellulaire pour les neurones sérotoninergiques (**Pletscher, 1991**).

Les substances qui exhibent une activité anti-obésité et qui appartiennent au groupe des ISRS peuvent être donc testées au préalable par ce système expérimentale.

Expert PDF Evaluation

Conclusion

Expert PDF Evaluation

Conclusion

La sérotonine est connue pour avoir des propriétés anorectiques à travers des mécanismes d'action centrale. Trois récepteurs sérotoninergiques sont impliqués pour ces effets: 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆. Les effets hypophagiques sont obtenus par agonisme de deux premiers récepteurs, alors que l'antagonisme des récepteurs 5-HT₆ semble avoir un effet anorexigène. Toutes les trois cibles ont été validées par des études approfondies, y compris les souris « knockout » et l'évaluation par des ligands sélectifs. Les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} ont une utilité limitée en raison des effets secondaires de leur mécanisme d'action, alors que les agonistes des récepteurs 5-HT_{2C} souffrent de défis associés à la sélectivité qui est étroitement liée aux récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}. Les antagonistes des récepteurs 5-HT₆ semblent être très prometteuses, bien que les mécanismes à travers lesquels ils réduisent l'apport alimentaire et le poids corporel ne soient pas entièrement compris. En plus de ces substances s'ajoutent les ISRS qui possèdent des effets anorectiques.

Les substances qui exhibent une activité anti-obésité et qui appartiennent au groupe des ISRS peuvent être donc testées à partir d'un modèle cellulaire que nous avons proposé et qui représente un axe à développer dans le futur.

Références bibliographiques

Expert PDF Evaluation

A

Asif A, Hyunah C, Yong S.C, Woo-Kyu P and Ae N.P (2009) -Identification of novel serotonin 2C receptor ligands by sequential virtual screening- *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 4559–4568.

B

Balcioglu A and Wurtman R.J (2000) -Sibutramine, a serotonin uptake inhibitor, increases dopamine concentrations in rat striatal and hypothalamic extracellular fluid- *Neuropharmacology*, 39: 2352-2359.

Basdevant A (1998) -Complications de l'obésité- *Nutr Clin Métabol*; 12: 211-5.

Basdevant A (2008) -Obésité : évolution des conceptions physiopathologiques- *Revue du Rhumatisme*, 75 : 935–936.

Bentley J.C, Sleight A.J, Marsden C.A, and Fone K.C.F (1997) -5-HT₆ antisense oligonucleotide i.c.v. affects rat performance in the water maze and feeding- *J. Psychopharmacol*, 11: A64.

Blundell J.E (1977) -Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? - *Int J Obesity*, 1:15-42.

Blundell, J.E (1988) -Serotonin manipulations and the structure of feeding Behaviour- *Appetite*, 7: 39–56

Boeles S, Williams C, Campling G.M, Goodall E.M, Cowen P.J (1997) -Sumatriptan decreases food intake and increases plasma growth hormone in healthy women- *Psychopharmacology*, 129:179-182.

Bohlen O.V and Dermietzel H.R (2006) -Neurotransmitters and neuromodulators- *Second Edition WILEY-VCH*, p: 134-135.

Bouwknicht J.A, van der Gugten J, Hijzen T.H, Maes R.A, Hen R and Oliver B (2001) - Male and female 5HT(1B) receptor knockout mice have higher body weights than wild types- *Physiol Behav*,74:507-516.

Brenner B, Harney J.T, Ahmed B.A, Jeffus B.C, Unal R, Mehta J.L, and Kilic F (2007) - Plasma serotonin level and the platelet serotonin transporter- *J Neurochem* 102: 206-216.

Bruce J.S and Alan J.H (2011) -Targeting 5-HT receptors for the treatment of obesity- *Current Opinion in Pharmacology*, 11:52–58.

C

Caramella A, Grimaud A, Chevallier P, Dausse F, Novellas S et Bruneton J-N (2004) - Imagerie de la chirurgie de l'obésité- *Feuillets de Radiologie*, 44, n° 1, 57-67.

Carlini E.A (2003) -Plants and the central nervous system- *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75: 501–512

D

Daddoun F et Romon M (2004) -Régulation physiologique du comportement alimentaire- *Cah. Nutr. Diét*, 39 (6): 422-428.

Daniel H, Jason P.H and Graeme R.M (2002) -Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors- *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71: 533-554.

Davies S., Silvestre J.S., Guitart X. (2005) -Drug discovery targets: 5-HT₆ receptor- *Drugs of the Future*, 30: 479–495.

De Bandt J-P (2004) - Nutrition et Obésité - *Nutrition clinique et métabolisme*,18: 147–155.

Dubuc P.U and Peterson C.M (1990) -Ineffectiveness of parenteral fluoxetine or RU-486 to alter long-term food intake, body weight or body composition of genetically obese mice- *J Pharmacol Exp Ther*, 255:976-979.

Dutton A.C and Barnes N.M (2006) - Anti-obesity pharmacotherapy: Future perspectives utilising 5-HT_{2C} receptor agonists- *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 3 (4): 577-583.

F

Fève B, Bastard J.P, Vidal H (2006) -Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes- *C. R. Biologies*, 329: 587–597.

Field B.C.T, Chaudhri O.B, Bloom S.R (2009) -Obesity treatment: novel peripheral targets- *Br J Clin Pharmacol*, 68: 830-843.

G

Goodall, E and Silverstone, T (1988) -The interaction of metergoline, a 5-HT receptor blocker, and dexfenfluramine in human feeding- *Clin.Neuropharmacol*, 11: S135–S138

H

Halford J.C, Blundell J.E (1996) -The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence- *Physiol Behav*, 60: 933-939.

Halford J.C, Cooper G.D, Dovey T.M, Lishi Y, Rodgers J and Blundell J.E (2003) -The psychopharmacology of appetite: targets for potential anti-obesity agents- *Curr Med Chem-Central nervous System Agents*; 3: 283-310.

Halford J.C, Wanninayake S.C.D and Blundell J.E (1998) -Behavioural satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake- *Pharmacol Biochem Behav*, 61:159-168.

Haslam D.W, James W.P (2005) -Obesity- *Lancet*, 366:1197-1209.

Heal D.J, Smith S.L, Fisas A, Codony X, Buschmann H (2008) -Selective 5-HT₆ receptor ligands: Progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders- *Pharmacology & Therapeutics*, 117: 207–231.

Hellström P.M, Geliebter A, Näslund E, Schmidt P.T, Yahav E.K, Hashim S.A (2004) - Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects- *Br J Nutr*, 92: S47–57.

Henegar C, Tordjman J, Achard V, Lacasa D, Cremer I et Guerre-Millo M (2008) - Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity- *Genome Biol*; 9 1: 1-5.

Higgs S, Cooper A and Barnes, N (2007) -Reversal of sibutramine-induced anorexia with a selective 5-HT_{2C} receptor antagonist- *Psychopharmacology*.

Hirst W.D, Abrahamsen B, Blaney F.E, Calver A.R, Aloj L, Price G.W, Medhurst A.D (2003) -Differences in the central nervous system distribution and pharmacology of the mouse 5-hydroxytryptamine-6 receptor compared with rat and human receptors investigated by radioligand binding, site-directed mutagenesis, and molecular modelling- *Mol Pharmacol*, 64:1295-1308.

J

Jacquot C. (1989) -Sérotonine. Dans: Pharmacologie fondamentale- *Edition Marketing*, pp :47-50.

K

Kamal L.A, Le Quan-Bui K.H, and Meyer P (1984) -Decreased uptake of 3H-serotonin and endogenous content of serotonin in blood platelets in hypertensive patients- *Hypertension* 6: 568-573.

Keegan A, Morecroft I, Smillie D, Hicks M.N and MacLean M.R (2001) -Contribution of the 5-HT_{1B} receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension- *Circ Res*, 89:1231-1239.

Kohen R, Metcalf M.A, Khan N, Druck T, Huebner K, Lachowicz J.E, Meltzer H.Y, Sibley D.R, Roth B.L, Hamblin M.W (1996) -Cloning, characterisation, and chromosomal location of human 5-HT₆ serotonin receptor- *J. Neurochem*, 66 : 47–56.

M

Mercado C.P and Kilic F (2010) -Molecular mechanisms of SERT in platelets: Regulation of Plasma Serotonin Levels- *molecular interventions*, 10 (4): 231-241.

Monsma F.J, Shen Jr.Y, Ward R.P, Hamblin M.W and Sibley D.R (1993) -Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs- *Mol. Pharmacol*, 43: 320–327

Moro C.O and Basile G (2000) -Obesity and medicinal plants- *Fitoterapia*; 71: 73– 82.

Murphy D.L and Lesch K.P (2008) -Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology- *Nat Rev Neurosci*, 9:85-96.

P

Paasonen M.K and Pletscher A (1959) -Increase of free 5-hydroxytryptamine in blood plasma by reserpine and a benzoquinolizine derivative- *Experientia*, 15 477 479.

Parsons L.H, Weiss F, Koob G.F (2001) -Serotonin1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement- *J Neurosci*, 18:10078-10089.

Pletscher A (1988) -Platelets as models: Use and limitations- *Experientia*, 44: 152-155.

Pletscher A (1991) -Platelets as peripheral models for neuropsychiatry: a brief review- *Biol Psychiatry*; 2: 354-356.

Pol D (2002) -Sérotonine: Dans -Dictionnaire des drogues- *Edition Ellipse*, pp : 211-212.

Pringle A, Jennings K.A, Line S, Bannerman D.M, Higgs S and Sharp T (2008) -Mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter show no alterations in feeding behaviour and increased nonfeeding responses to fenfluramine- *Psychopharmacology*, 200: 291-300.

Purves., Augustine., Fitzpatrick., Hall., LaMantia., McNamara., Williams (2005) - Neurosciences- 3^{ème} Edition- *Bruxelles : De Boeck* ; pp : 575- 609 ; 733-753.

R

Rothman R.B, Baumann M.H, Savage J.E, Rauser L, McBride A, Hufeisen S.J and Roth BL (2000) -Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 102: 2836-2841.

Rothman R.B, Clark R.D, Partilla J.S and Baumann M.H (2003) - (+) - Fenfluramine and its major metabolite (+)-norfenfluramine, are potent substrates for norepinephrine transporters- *J Pharmacol Exp Ther*, 305:1191-1199.

Rowland, N.E. and Carlton, J (1986) -Neurobiology of an anorectic drug: Fenfluramine- *Progr. Neurobiol*, 27: 13–62

S

Schwartz M.W, Woods S.C, Porte D, Seeley R.J, Baskin D.G (2000) -Central nervous system control of food intake- *Nature*, 404: 661-671.

Sebben M, Ansanay H, Bockaert J, Dumuis A (1994) -5-HT₆ receptors positively coupled to adenylyl cyclase in striatal neurones in culture- *Neuroreport*, 5: 2553–2557.

Shore P.A., Pletscher A., Tomich E.G., Kuntzman R and Brodie B.B (1956) -Release of blood platelet serotonin by reserpine and lack of effect on bleeding time- *J. Pharmac. exp. Ther.*, 117: 232 236.

Shpakov A.O (2009) - Structural Functional Characteristic of Neuronal Serotonin Receptors and Molecular Mechanisms of Their Coupling with G-proteins- *Neurochemical Journal*, 26 (1): 5-18.

Silverstone T (1992) -Appetite suppressants- *Drugs*; 43(6): 820– 36.

Smith B.M, Thomsen W.J, Grottick A.J (2006) -The potential use of selective 5-HT_{2C} agonists in treating obesity- *Expert Opin Invest Drugs*, 15: 257-266.

Stahl S.M. (2010) – Psychopharmacologie essentielle- 2^{ème} édition Lavoisier; p: 343.

Stellar E (1954) -The physiology of motivation- *Psychol Rev*; 61:5-22.

T

Tecott L.H, Sun L.M, Akana S.F, Strack A.M, Lowenstein D.H, Dallman MF and Julius D (1995) -Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors- *Nature*, 374:542-546.

Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M, Sjostrom L (2004) -XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients- *Diabetes Care*, 27:155-161.

V

Vickers S.P and Dourish C.T (2004) -Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity- *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 5: 377–388.

W

Ward A.S, Comer S.D, Haney M, Fischman M.W and Foltin R.W (1999) -Fluoxetine-maintained obese humans: effect on food intake and body weight- *Physiol Behav*, 66: 815-821.

Watts S.W (2005) -5-HT in systemic hypertension: foe, friend or fantasy?- *Clin Sci*, 108:399-412.

Webster R.A (2001) –Neurotransmitters, drug and brain function- *First Edition John Wiley and Sons*, p: 196-197.

Wellman P.J (2000) -Norepinephrine and the control of food intake- *Nutrition*, 16: 837-842.

Woittiez A.J, Wenting G.J, Man in't Veld A.J, Boomsma F and chalekamp M.A (1985) - Ketanserin: a possible tool for studying the role of serotonin in hypertension- *J Cardiovasc Pharmacol* 7: S130-136.

Wong D.T, Reid L.R and Threlkeld P.G (1988) -Suppression of food intake in rats by fluoxetine: comparison of enantiomers and effects of serotonin antagonists- *Pharmacol Biochem Behav*, 31: 475-479.

Woolley M.L, Bentley J.C, Sleight A.J, Marsden C.A, Fone K.C (2001) -A role for 5-HT₆ receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze- *Neuropharmacology*, 41: 210–219.

γ

Yildiz O, Smith J.R, and Purdy R.E (1998) -Serotonin and vasoconstrictor synergism- *Life Sci*, 62:1723-1732.

Glossaire

Amine biogène: est un composé organique synthétisé par un organisme, comportant un groupe amine (NH₂).

Anxiété: est un état psychologique et physiologique caractérisé par des composants somatiques, émotionnels, cognitifs, et comportementaux. En l'absence ou présence de stress psychologique, l'anxiété peut créer des sentiments de peur, d'inquiétude, de difficulté et de crainte.

Hypercapnie :L'hypercapnie ou l'hypercarbie est un phénomène qui survient lorsque la pression partielle de CO₂ dans le sang artériel (PaCO₂) normalement voisine de 5,3 kPa ± 0.5 (40 mmHg ± 4) devient trop importante ; on parle alors de surcharge du sang artériel en CO₂.

Hypertension artérielle pulmonaire : L' hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond à un groupe de maladies d'évolution progressive caractérisée par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires, dont le symptôme principal est un essoufflement à l'effort.

Hypoventilation :Une hypoventilation pulmonaire est une inspiration insuffisante d'air par les poumons provoquant une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang et une augmentation de la quantité de dioxyde de carbone et par conséquent une acidification du sang.

Hypoxémie : Est la diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang. La pression partielle en O₂ diminue (synonyme généralement d'un mauvais échange entre les alvéoles pulmonaires et les capillaires sanguins). On parle d'hypoxémie lorsque la pression partielle d'O₂ chute en dessous de PaO₂ < 60 mm Hg (0.08 bar). Une hypoxémie peut notamment conduire à une hypoxie ou à une tachycardie. Lorsqu'aucune cause n'est déterminée, on parle alors d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (dans sa forme sporadique) ou familiale ou encore d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Elle est parfois associée à diverses maladies (maladie auto-immune, infections,...) ou à l'utilisation de drogues (amphétamines anorexigènes...).

Phobie sociale : Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.

Schizophrénie: est une maladie mentale caractérisée par une dissociation de la personnalité, affectant le rapport du malade avec la réalité. Elle se manifeste principalement par des hallucinations auditives, des délires paranoïaques, un discours déconstruit et des schémas de pensée désorganisés. Elle engendre des dysfonctionnements sociaux et comportementaux, allant parfois jusqu'au repli autistique. C'est une psychose généralement chronique, qui survient à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec une prévalence globale d'environ 0,3-0,7% dans la population^{1,2}. Son diagnostic se base principalement sur l'observation du comportement et des expériences rapportées par le patient.

Selon la cause et la gravité, l'hypertension artérielle pulmonaire peut être une maladie sévère avec une tolérance à l'effort très nettement diminuée et une insuffisance cardiaque droite. Il existe également diverses maladies qui s'accompagnent d'une hypertension artérielle pulmonaire, telle l'embolie pulmonaire par exemple.

Syndrome d'Apnées Sommeil : Le Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS) est une maladie respiratoire qui a **des conséquences graves** sur la santé. A chaque apnée, votre cœur et votre cerveau subissent un stress. Nuit après nuit votre sommeil est perturbé, votre qualité de sommeil est altérée.

Trouble obsessionnel compulsif (abrégé **TOC**): est un trouble anxieux caractérisé par l'apparition récurrente de pensées intrusives liées ou non à une phobie. Ces pensées dites obsessions génèrent des angoisses qui, selon certaines théories psychiatriques, seraient la cause des compulsions observés chez ces patients. Ces compulsions sont des séries de gestes reconnus comme irrationnels par le malade mais néanmoins répétés de façon ritualisée et envahissante parfois jusqu'à la mise en danger de sa propre vie. Les symptômes peuvent s'exprimer de façon très variable d'un patient à l'autre (incluant phobie de la saleté, lavage des mains, vérifications, obsessions sexuelles).

Résumé : L'obésité est devenue une épidémie d'ampleur mondiale et plusieurs traitements sont utilisés pour cette maladie en se basant sur de multiples approches. La modulation des récepteurs de la sérotonine au niveau du cerveau est parmi ces dernières. Trois des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆) ont été impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et de poids corporel, en plus de la pompe de recapture de la sérotonine. Plusieurs drogues anorectiques issus des plantes ont une action sur le système sérotoninergique. Les plaquettes sanguines peuvent être utilisées comme modèle cellulaire pour le screening de nouvelles substances de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Abstract: Obesity has become an epidemic of world width and several treatments are used for this disease based on multiple approaches. Modulation of serotonin receptors in the brain is among them. Three of the serotonin receptor (5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} and 5-HT₆) were involved in the control of food intake and body weight, in addition to the pump serotonin reuptake. Many anorectic drugs derived from plants have an effect on the serotonin system. Platelets can be used as cell model to screen new substances type inhibitors serotonin reuptake (SSRI).

تلخيص : أصبحت السمنة وباء ذات أبعاد عالمية وتستخدم العديد من العلاجات لهذا المرض على أساس نهج متعددة. تعديل مستقبلات السيروتونين في الدماغ ومن بينها ثلاثة مستقبلات من السيروتونين (5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₆) في السيطرة على كمية الغذاء ووزن الجسم ، بالإضافة إلى مضخة امتصاص السيروتونين. العديد من المخدرات المشتقة من النباتات لها تأثير على النظام السيروتونين. ويمكن استخدام الصفائح الدموية كنموذج خلوي لايجاد مركبات جديدة و التي لها خاصية تثبيط قناة امتصاص السيروتونين (ISRS).