



# SÉROTONINE ET DÉGÉNÉRESCENCE VALVULAIRE CARDIAQUE

## De la valvulopathie carinoïde aux atteintes médicamenteuses

**Roland Lawson\***, **Estelle Ayme-Dietrich\***, **Laurent Monassier\*** (Laboratoire de neurobiologie et pharmacologie cardiovasculaire (LNPCV), Faculté de médecine, Université de Strasbourg)

### Introduction

La sérotonine et les substances qui stimulent ses récepteurs ont été suspectées d'induire des phénomènes dégénératifs valvulaires cardiaques. Cette hypothèse repose sur un faisceau d'arguments observationnels basé sur la similitude des lésions de la valvulopathie carinoïde et de celles observées au décours de l'emploi de substances ayant en commun d'activer un sous-type de récepteurs sérotoninergiques, le 5-HT<sub>2B</sub>. En effet, les lésions se présentent sous la forme de plaques riches en myofibroblastes et en protéoglycanes. Elles sont rétractiles, épaississent les feuillets et conduisent souvent à la coexistence de fuites et de sténoses. De plus, l'intensité de la stimulation est probablement reliée à l'importance des lésions puisqu'on met en évidence une corrélation entre l'importance des lésions dégénératives et les concentrations sanguines de sérotonine d'une part et d'autre part entre la dose et la durée d'emploi des agonistes sérotoninergiques. Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires sont encore très imparfaitement élucidés. Cette compréhension constituerait une véritable clé dans le développement de nouvelles stratégies pour la prévention des lésions carinoïdes et l'identification des substances exposant à un risque valvulaire aussi bien en pharmacologie de sécurité que pour la surveillance des médicaments après leur commercialisation.

### LA SÉROTONINE ET SES RÉCEPTEURS

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine endogène produite dans le système nerveux central (10 %) et en périphérie (90 %) à partir du L-tryptophane sous le contrôle

de la tryptophane hydroxylase (Tph), enzyme limitante de cette synthèse. En périphérie, elle est majoritairement produite par les cellules entérochromaffines intestinales (95 %), et accessoirement par les neurones sérotoninergiques myentériques (5 %),

puis stockée dans les plaquettes sanguines qui s'en chargent grâce à l'expression du transporteur membranaire (SERT) à leur surface (Fig. 1). Dans le système nerveux central, la production est assurée par les corps cellulaires des neurones du raphé. La 5-HT interagit avec 16 récepteurs différents répartis en sept classes (5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>) et SERT qui favorise son passage de l'espace extracellulaire vers l'intérieur de la cellule où elle est, soit dégradée, soit recyclée dans les vésicules de sécrétion. Le nombre important de récepteurs différents permet à la 5-HT de réguler finement de nombreuses fonctions physiologiques vitales. Dans le système nerveux central, elle intervient notamment dans la thermorégulation, la nociception, le cycle veille/sommeil, la prise alimentaire et, en périphérie, dans la régulation de l'hémostase primaire, la motilité gastro-intestinale, les fonctions hémodynamiques, l'hématopoïèse, la cicatrisation et le maintien de l'homéostasie squelettique. Son élimination se fait par un métabolisme oxydatif dépendant de la monoamine oxy-

dase A (MAO-A) essentiellement dans le foie et les poumons.

## LA CARDIOPATHIE CARCINOÏDE

### LES TUMEURS CARCINOÏDES

Les tumeurs neuroendocrines carcinoïdes sont développées aux dépens des cellules entérochromaffines. Elles peuvent prendre de nombreuses localisations mais sont le plus classiquement retrouvées dans le tractus gastro-intestinal. Elles présentent un potentiel métastatique vers le foie et les poumons et sont découvertes soit de manière fortuite soit au décours du classique « syndrome carcinoïde » qui associe des diarrhées et des bouffées vasomotrices du visage. Ces tumeurs sont relativement rares, touchant 1 à 2 personnes pour 100 000 individus. Elles produisent de nombreux médiateurs (somatostatine, chromogranine A, histamine, kallikréine, corticotropine) mais surtout des quantités importantes de sérotonine (1) et se compliquent d'une cardiopathie mortelle réduisant la survie des patients à 1,6 ans contre 4,6 ans en absence d'atteinte cardiaque (2).

### LES LÉSIONS

L'implication physiopathologique de la 5-HT dans la survenue des lésions cardiaques est fortement suggérée par la corrélation entre les concentrations de 5-HT libre circulante et la gravité de la pathologie (3). Les lésions cardiaques prédominent du côté droit, du fait du drainage sanguin veineux digestif et hépatique qui achemine les substances actives produites par la tumeur vers cette partie du cœur. Les atteintes cardiaques gauches sont très rares du fait de la dégradation de la 5-HT dans

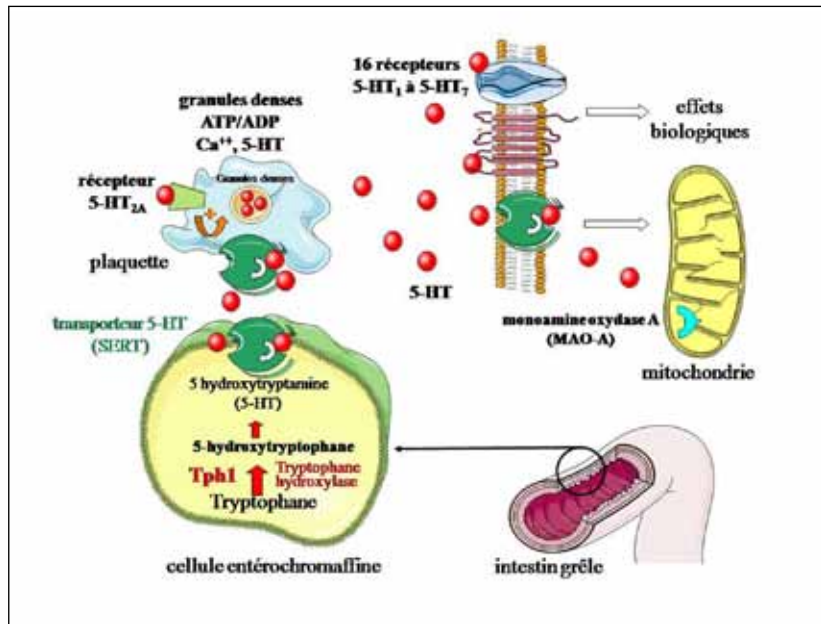


Figure 1 - Synthèse, stockage, effets biologiques et métabolisme périphérique de la sérotonine.

les poumons. On peut néanmoins trouver des atteintes gauches lors de l'existence d'un shunt droite-gauche dont l'ouverture est favorisée par la fréquente coexistence d'une augmentation des pressions pulmonaires (4). Ces lésions se caractérisent par la formation de plaques carcinoïdes localisées surtout sur la face d'aval des feuillets tricuspides et des sigmoïdes de l'artère pulmonaire et plus rarement sur l'endocarde auriculaire, la veine cave supérieure et l'abouchement du sinus coronaire. Ces plaques s'apparentent à des lésions fibromyxoides composées de cellules musculaires lisses, de fibroblastes et de myofibroblastes entourées d'un stroma de collagène et de mucopolysaccharides (5). Du fait de leur grande richesse en cellules contractiles, les plaques carcinoïdes ont la propriété de se rétracter conduisant ainsi à un raccourcissement de la longueur des feuillets valvulaires. On trouve principalement des fuites tricuspides et l'association de fuites et de sténoses pour la

valve de l'artère pulmonaire. Cette atteinte conduit à une progressive insuffisance cardiaque droite en l'absence de remplacement valvulaire.

### PRISE EN CHARGE

Au-delà de l'étiologie tumorale primitive, la prise en charge des lésions cardiaques constitue un sérieux défi. Les différentes thérapies antitumorales et l'utilisation des analogues synthétiques de la somatostatine (octréotide) pour contrôler la prolifération et la sécrétion tumorale n'ont pas démontré leur capacité à prévenir ou à faire régresser les lésions cardiaques. A ce jour, la seule option thérapeutique est la chirurgie de remplacement valvulaire. Lorsque le choix se porte sur des valves bioprothétiques, un processus dégénératif, similaire à ce qui était observé dans les valves natives, va se mettre en place, conduisant à une réduction massive de la durée de vie de ces prothèses à seulement 18 mois en moyenne. Les différents mécanismes expliquant ces

effets de la sérotonine de même que les récepteurs potentiellement impliqués restent encore à décrypter.

## LES VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES : VERS UNE APPROCHE MÉCANISTIQUE

Dans les valves cardiaques humaines, nous avons pu mettre en évidence l'expression de trois récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) et de SERT.

### LA CIBLE MOLÉCULAIRE

Des travaux déjà anciens ont tenté d'identifier la cible moléculaire de composés ayant tous en commun de pouvoir provoquer des atteintes dégénératives valvulaires. C'est ainsi qu'on a pu mettre en évidence que tous ces produits avaient en commun de se lier avec une forte affinité sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2B</sub>. Des substances se liant sur ces récepteurs peuvent être identifiées dans plusieurs secteurs de la pharmacopée et une petite synthèse est proposée dans le **tableau 1**. Une molécule de ce type, le pergolide, a récemment été retirée du marché français (mai 2011) en raison de l'induction de valvulopathies. Ces atteintes correspondent à un épaississement des feuillets valvulaires, surtout à leur extrémité distale par dépôt de matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et en collagènes avec la présence de cellules positives pour l'alpha-actine de muscle lisse. Elles partagent donc de nombreuses similitudes sur le plan anatomopathologique avec celles de la valvulopathie carinoïde. Dans un travail récent de notre équipe, nous avons rapporté que des lésions en tous points similaires pouvaient s'observer dans la valve aortique native mais aussi

sur le matériel biologique d'une bioprothèse mitrale, finalement comme dans le cas des atteintes carinoïdes (6).

### LE RÉCEPTEUR 5-HT<sub>2B</sub>

Le récepteur 5-HT<sub>2B</sub>, probablement en cause dans la survenue des lésions, appartient à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à une protéine Gq. Sur le plan cardiovasculaire, sa surexpression est souvent observée en

tion mitochondriale. Le blocage spécifique des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> chez la souris prévient l'hypertrophie cardiaque en réduisant fortement le stress oxydant (7). De plus, chez les souris KO-5-HT<sub>2B</sub><sup>-/-</sup>, la production de cytokines puissamment fibrosantes et inflammatoires par les fibroblastes induite par une stimulation β-adrénérique chronique (isoprotérénol) est prévenue en dépit d'une réponse chronotrope majeure (8).

## AU-DELÀ DE L'ÉTIOLOGIE TUMORALE PRIMITIVE, LA PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS CARDIAQUES CONSTITUE UN SÉRIEUX DÉFI.

condition pathologique. A partir des travaux réalisés in vivo chez la souris, on a pu comprendre que le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est indispensable à la morphogénèse cardiaque normale. A ce titre, les souris invalidées pour les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> (KO-5-HT<sub>2B</sub><sup>-/-</sup>) présentent une cardiomyopathie dilatée sans hypertrophie compensatrice et, à l'inverse, la surexpression de ce récepteur dans les cardiomyocytes entraîne une hypertrophie ventriculaire gauche associée à une dysfonc-

### QUEL MÉCANISME D'ACTION ?

L'hypothèse actuelle est que les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> agiraient en favorisant la prolifération et/ou la différenciation de cellules (résidentes ou progénitrices) portant ces récepteurs, ainsi que l'activation de voies de signalisation impliquant la production de cytokines (TGF-β, IL-1β, IL-6) et de matrice extracellulaire (protéoglycanes et collagènes) (**Fig. 2**). La seule contribution de ce sous-type reste encore discutée puisque la plupart des substances agonistes

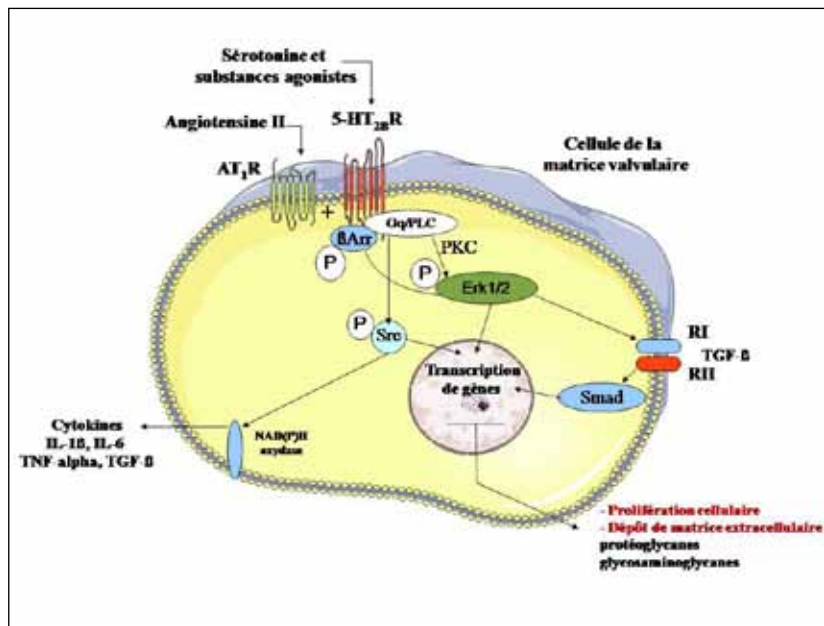
**Tableau 1 - Liste non exhaustive des substances ou de leurs métabolites qui présentent des effets agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et qui exposent à un risque d'induction d'une valvulopathie médicamenteuse.**

Groupes de composés		Substances pharmacologiques
Dérivés d'ergot de seigle	Antimigraineux	ergotamine dihydroergotamine méthylegonovine (méthysergide)
	Antiparkinsoniens	pergolide
	Antiprolactine	lisuride, cabergoline, bromocriptine
Dérivés amphétaminiques		norfenfluramine (fenfluramine, benfluorex) MDA (ecstasy)

5-HT<sub>2B</sub> sont aussi des inhibiteurs de la recapture de 5-HT et/ou de catécholamines. De plus, de nombreux facteurs associés pourraient participer au déclenchement du processus comme les traitements concomitants d'épargne (inhibiteurs de la recapture de la 5-HT), le terrain génétique, l'environnement (agents toxiques), l'existence d'un stress oxydant ou de troubles métaboliques (diabète) (9).

## LES PERSPECTIVES

Une interaction de la 5-HT (augmentée pathologiquement) ou des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> avec les valves cardiaques semble favoriser le développement de lésions dégénératives. Une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui expliquent la survenue de ces lésions permettrait peut-être l'exploitation de cette cible pharmacologique pour le traitement et/ou la prévention des lésions valvulaires carcénoïdes et pharmaco-induites. De surcroît, la mise au point de modèles précliniques du risque valvulaire médicamenteux sera de nature à améliorer la sécurité de médicaments possédant une liaison significative aux récepteurs sérotoninergiques. En effet, de



**Figure 2 -** Hypothèses actuelles concernant les mécanismes cellulaires impliquant la sérotonine dans le remodelage valvulaire cardiaque.

5-HT<sub>2B</sub>R : récepteur 5-HT<sub>2B</sub> ; AT1R : récepteur AT1 de l'angiotensine II ; P : phosphorylé ; βArr : β-arrestine ; PLC : phospholipase C ; PKC : protéine kinase C ; RI et RII : récepteur type 1 et 2 du TGF-β, TGF-β : *Tumor growth factor-beta* ; TNF : *Tumor necrosis factor* ; IL : interleukines ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

nombreux psychotropes actuels et en développement (antidépresseurs, antipsychotiques) présentent cette propriété.

### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les organismes financeurs des travaux de recherche : *Fondation de France, Fondation pour la recherche*

*médicale, Agence nationale pour la recherche, Université de Strasbourg. Roland Lawson bénéficie d'une bourse de doctorat du ministère de la Recherche et de l'Espace.*

### Mots-clés :

Sérotonine, Valvulopathie carcénoïde, 5-HT<sub>2B</sub>

## BIBLIOGRAPHIE

- Ghevariya V, Malieckal A, Ghevariya N et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *South Med J* 2009 ; 102 : 1032-40.
- Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993 ; 87 : 1188-96.
- Lundin L, Norheim I, Landelius J et al. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988 ; 77 : 264-9.
- Roberts WC, Varughese CA, Ko JM et al. Carcinoid heart disease without the carcinoid syndrome but with quadrivalvular regurgitation and unsuccessful operative intervention. *Am J Cardiol* 2011 ; 107 : 788-92.
- Ferrans VJ, Roberts WC. The carcinoid endocardial plaque; an ultrastructural study. *Hum Pathol* 1976 ; 7 : 387-409.
- Ayme-Dietrich E, Lawson R, Gasser B et al. Mitral bioprosthesis hypertrophic scarring and native aortic valve fibrosis during benfluorex therapy. *Fundam Clin Pharmacol* 2012 ; 26 : 215-8.
- Monassier L, Laplante MA, Jaffré F et al. Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor blockade prevents reactive oxygen species-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertension* 2008 ; 52 : 301-7.
- Jaffré F, Callebert J, Sarre A et al. Involvement of the serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation: control of interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha cytokine production by ventricular fibroblasts. *Circulation* 2004 ; 110 : 969-74.
- Orton EC, Lacerda CM, MacLea HB. Signaling pathways in mitral valve degeneration. *J Vet Cardiol* 2012 ; 14 : 7-17.