

ce mécanisme. Ces nouvelles couches de croûte océanique voyagent sur les couches externes du manteau terrestre et forment avec elles la lithosphère rigide. Cette dernière réintègre le manteau dans les zones de subduction, qui laissent des cicatrices sur les fonds océaniques sous la forme de fosses profondes. En ces lieux, la plaque qui s'enfonce entraîne avec elle du basalte, ainsi que des sédiments marins gorgés d'eau.

À une profondeur d'environ 80 kilomètres, la chaleur expulse l'eau et les autres composés volatiles des sédiments vers le manteau sus-jacent. Ces substances abaissent le point de fusion des matériaux environnants, de sorte que les magmas produits remontent à la surface, où ils provoquent de violentes éruptions volcaniques. Les éruptions du volcan Pinatubo et du mont Saint Helens sont deux exemples récents de ces catastrophes géologiques. Les grandes chaînes de volcans – comme les Andes –, alimentées par ces fluides bouillants, ajoutent en moyenne deux kilomètres cubes de laves et de cendres aux continents chaque année.

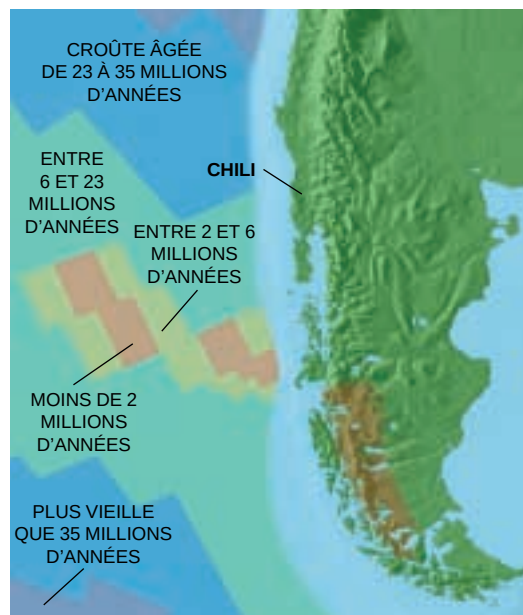
Cependant, le volcanisme résultant de la subduction n'est pas l'unique source de roches granitiques. L'accumulation de chaleur dans les profondeurs de la croûte continentale elle-même peut provoquer la fusion et la migration du magma vers la surface. La décomposition des éléments radioactifs est une source de chaleur, mais elle est plus faible que la convection qui remonte des magmas basaltiques jusque sous la couverture granitique : les roches fondues sont comme une plaque électrique sous une poêle à frire.

Les poussées de croissance

Si la formation de la croûte continentale a notablement changé à la fin de l'ère archéenne, il y a 2,5 milliards d'années, elle a également varié au cours des temps géologiques : des quantités importantes de croûte sont apparues il y a 2 à 1,7 milliards d'années, puis il y a 1,7 à 1,3 milliard d'années, et il y a 500 à 300 millions d'années. Ces poussées sont surprenantes : pourquoi la croûte continentale se forme-t-elle de façon discontinue, alors que la génération de chaleur interne par les éléments radioactifs et son évacuation par le recyclage de la croûte océanique sont continues ?

Une compréhension plus fine de la tectonique des plaques aide à résoudre cette énigme. Pendant le Permien (il y

Un instantané du passé



Les granites riches en sodium sont caractéristiques de l'ère archéenne, une époque au cours de laquelle le moteur de la tectonique des plaques était plus efficace qu'aujourd'hui. Ces granites riches en sodium, les tonalites-trondjemites-granodiorites, ne se forment que lorsque de la croûte océanique jeune pénètre dans le manteau, provoquant des réactions de fusion partielle à faible profondeur. Ces conditions existent aujourd'hui dans la partie méridionale des côtes du Chili : de la croûte océanique jeune plonge sous la plaque américaine. Les régions où affleurent des granites riches en sodium sont en brun.

a environ 250 millions d'années), les grandes masses continentales de la Terre ont convergé pour créer un énorme continent nommé la Pangée (voir *La Terre avant la Pangée*, par Ian Dalziel, *Pour la Science*, mars 1995). Au cours des temps géologiques, la formation de tels continents géants semble s'être reproduite à intervalles irréguliers d'environ 600 millions d'années. Les cycles tectoniques majeurs qui écartent, puis rapprochent les continents ont été étudiés jusqu'au Protérozoïque ancien, et il est probable que le premier continent géant ait été formé au cours de l'Archéen.

De tels cycles tectoniques modulent le rythme de la création de croûte continentale. Lorsqu'un continent se brise, la croûte océanique est ancienne et peut donc former plus facilement de la nouvelle croûte continentale après sa subduction. Lorsque les continents isolés se rapprochent, les arcs volca-

niques (les chaînes de volcans qui naissent près des zones de subduction) percutent les continents. De la nouvelle croûte se forme par l'accrétion de ces roches aux marges des continents.

Depuis plus de quatre milliards d'années, les continents errants se sont assemblés et séparés de multiples façons. Nous avons, enfouis sous nos pieds, les derniers témoignages de l'histoire de notre Terre. Il aura fallu du temps pour reconstituer cette histoire à partir de l'étude des roches, mais notre connaissance de l'origine de la croûte terrestre et de son évolution est maintenant suffisante pour affirmer que la Terre est bien une planète exceptionnelle. Par une bonne fortune de la nature – la capacité de maintenir une tectonique des plaques –, une seule planète a été capable de créer des volumes de croûte continentale stable où nous pouvons vivre.

Ross TAYLOR travaille à l'Institut australien de recherche en sciences physiques. Scott MCLENNAN est professeur à l'Université Stony Brook, de New York.

Claude ALLÈGRE, *12 clés pour la géologie*, collection Regards sur la Science, Éditions Belin.

S. Ross TAYLOR et Scott M. MCLENNAN, *The Continental Crust : Its Composition and Evolution*, Blackwell Scientific Publications, 1985.

Preston CLOUD, *Oasis in Space : Earth History from the Beginning*, W.W. Norton, 1988.

S. Ross TAYLOR et Scott M. MCLENNAN, *The Geochemical Evolution of the Continental Crust*, in *Reviews of Geophysics*, vol. 33, n° 2, pp. 241-265, mai 1995.

Roberta L. RUDNICK et David M. FOUNTAIN, *Nature and Composition of the Continental Crust : A Lower Crustal Perspective*, in *Reviews of Geophysics*, vol. 33, n° 3, pp. 267-309, août 1995.

Un agent multiple : la sérotonine

MARIE-HÉLÈNE THIÉBOT • MICHEL HAMON

La sérotonine participe à diverses fonctions physiologiques. Quand son fonctionnement est perturbé, elle est responsable de dépression, d'anxiété, de migraine ou encore de vomissements. Des médicaments agissant sur des cibles spécifiques pallient ces anomalies.

La sérotonine intervient dans de multiples fonctions : l'alternance de la veille et du sommeil, l'appétit et la prise alimentaire, le rythme cardiaque, la perception de la douleur, la température corporelle, le comportement sexuel, ou encore les capacités d'apprentissage, l'attention et la mémoire. En effet, toutes ces fonctions sont partiellement commandées par les neurones qui libèrent la sérotonine.

La transmission assurée par ce messager chimique est perturbée dans certaines maladies neurologiques, telle la migraine, dans des maladies psychiatriques, notamment plusieurs pathologies dépressives et anxieuses, certains troubles de la personnalité, ou encore des maladies neurodégénératives, telles la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson. En agissant sur les cibles de la sérotonine, on soulage certaines de ces pathologies.

Comment une seule et unique molécule peut-elle avoir cette multitude d'effets ? Parce qu'elle agit dans plusieurs sous-réseaux de neurones et qu'elle dispose de récepteurs spécifiques sur plusieurs cibles : selon les récepteurs activés ou inhibés, la sérotonine déclenche des effets notablement différents.

La sérotonine a d'abord été identifiée en dehors du système nerveux : en 1933, Vittorio Erspamer et ses collègues italiens ont isolé, dans certaines cellules de l'intestin (les cellules entérochromaffines), une molécule nouvelle, qu'ils ont nommée entéramine. En 1948, aux États-Unis, M. Rapport a isolé dans

les plaquettes sanguines (les cellules qui participent aux mécanismes de coagulation), une substance qui déclenche la contraction des vaisseaux, la sérotonine. Les biologistes ont alors découvert que l'entéramine d'Erspamer est la même molécule que la sérotonine de Rapport, la 5-hydroxytryptamine. Présente chez l'homme, la sérotonine l'est aussi dans le venin de crapaud, d'abeille ou de scorpion, tout comme chez des végétaux et dans des bactéries.

En 1953, aux États-Unis, Irwin Page a émis l'hypothèse que la sérotonine, présente dans le système nerveux central, participe à la transmission des messages entre neurones : les neurones dits sérotoninergiques synthétisent, stockent et libèrent la sérotonine. Aujourd'hui, on dénombre neuf groupes de neurones sérotoninergiques. Certaines aires du cerveau, les noyaux du raphé magnus, pallidus et obscurus, contiennent des neurones dont les axones (les longs prolongements) se terminent dans la moelle épinière.

Les fibres issues des noyaux du raphé dorsal et médian représentent quasiment la seule source de sérotonine des parties antérieures du système nerveux central : le cortex cérébral (le cerveau que l'on dit aussi « associatif »), les ganglions de la base (des structures qui participent au contrôle du mouvement) et les structures limbiques (le cerveau dit « affectif »), c'est-à-dire le cortex préfrontal, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et les noyaux amygdaliens (voir la figure 2).

La libération de la sérotonine

Les neurones transmettent l'information vers des destinations parfois très éloignées. Toute pensée est le résultat de conversations entre les milliards de neurones du cerveau. L'information est transmise par l'axone du neurone, le câble qui relie le neurone d'où part le message jusqu'à sa destination. Les neurones qui ont leur corps cellulaire dans le cerveau et qui sont reliés à l'extrémité inférieure de la moelle épinière ont des axones longs de plus de un mètre.

Comment se transmet le message ? L'intérieur d'un neurone au repos est électriquement négatif par rapport à l'extérieur ; en phase d'excitation, la différence de potentiel électrique entre les deux faces de la membrane s'annule, voire s'inverse : alors, un afflux massif d'ions sodium en un point de l'axone change les propriétés électriques locales du point voisin et y déclenche également un afflux d'ions sodium : la dépolarisation se propage le long de l'axone.

1. LA SÉROTONINE est un neuromédiateur qui participe à de nombreuses fonctions physiologiques. Lorsque certains circuits de neurones libérant la sérotonine fonctionnent anormalement, des troubles apparaissent : par exemple, les migraines, des troubles du comportement alimentaire, une agressivité exacerbée ou encore des dépressions. Des médicaments qui potentialisent ou, au contraire, inhibent des circuits spécifiques de neurones sérotoninergiques calment ces pathologies.

Lorsque le message parvient aux terminaisons de l'axone, il doit ensuite être transmis au neurone adjacent ou à la cellule cible : cette transmission est assurée par les neuromédiateurs qui agissent sur des récepteurs. Les neuromédiateurs sont synthétisés dans les neurones, puis stockés dans des vésicules synaptiques d'où ils sont libérés. En fait, la sérotonine est libérée non seulement à partir des terminaisons axonales, mais également à partir des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques.

La libération de la sérotonine par le corps cellulaire est indépendante de l'activité électrique du neurone. Au contraire, la libération par les terminaisons axonales dépend de la

fréquence des potentiels d'action émis par le neurone. Elle est déclenchée par les ions calcium qui affluent lors de l'arrivée des potentiels d'action.

Après avoir été libéré dans la fente synaptique (l'espace qui sépare le neurone présynaptique «émetteur» et le neurone postsynaptique «récepteur»), le neuromédiateur agit sur ses récepteurs postsynaptiques, puis il est dégradé par des enzymes, ou bien est recapté par le neurone présynaptique.

Dès 1957, John Gaddum et Z. Picarelli montraient qu'il existe au moins deux types de récepteurs pour la sérotonine, mais, depuis, l'application des techniques de la biologie moléculaire a permis d'identifier une quinzaine de

récepteurs répartis en sept classes distinctes. Ce sont tous des protéines insérées dans la membrane des cellules cibles et sensibles à l'action de la sérotonine.

Les récepteurs de la sérotonine

Les récepteurs de la classe 5-HT₁ sont caractérisés par une affinité élevée pour la sérotonine : quelques nanomoles de sérotonine (quelques milliardièmes de mole) se fixant sur ces récepteurs suffisent à déclencher la réaction cellulaire commandée par ces récepteurs.

Lorsque la sérotonine se lie à un récepteur 5-HT_{1A}, cette molécule



change de configuration, et la modification active une protéine G, la protéine qui transmet les informations de l'extérieur vers l'intérieur des cellules. L'activation de la protéine G entraîne l'ouverture d'un canal potassium, inséré dans la membrane (voir la figure 3) : les ions potassium quittent en masse la cellule, ce qui augmente la charge négative du milieu intracellulaire ; la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane neuronale croît, ce qui correspond à une hyperpolarisation de la membrane.

Cette hyperpolarisation empêche la décharge neuronale de se produire et bloque la propagation des messages : la sérotonine agit alors comme un neuromédiateur inhibiteur. Elle se comporte de la même façon sur les récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}. De plus, lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs inhibent aussi la synthèse de l'AMP cyclique, lequel active normalement diverses enzymes.

L'affinité de la sérotonine pour ses autres récepteurs est moindre : le neuromédiateur se fixe d'abord sur ses récepteurs 5-HT₁, puis, lorsque ceux-ci sont saturés (pour des concentrations en sérotonine supérieures à un millionième de mole), le neuromédiateur se lie aux autres récepteurs,

notamment 5-HT₄. Dans ce cas, la production de l'AMP cyclique augmente et les canaux potassium se ferment : les ions potassium s'accumulent dans le neurone, la différence de potentiel transmembranaire diminue, de sorte que le neurone peut décharger plus facilement.

La cellule est dépolarisée, les messages sont émis plus souvent, le seuil d'excitation est abaissé. Le système sérotoninergique sous la dépendance des récepteurs 5-HT₄ est excitateur. C'est également le mode de fonctionnement des récepteurs 5-HT₂, mais, dans ce cas, l'AMP cyclique n'intervient pas. Ces récepteurs contrôlent la production d'autres seconds messagers dérivés de constituants de la membrane (des lipides membranaires).

Parmi les autres types de récepteurs, citons les 5-HT₃ : contrairement aux récepteurs précédemment décrits, qui sont des molécules transmembranaires couplées à des protéines G, le récepteur 5-HT₃ est un canal ionique (voir la figure 3). Lorsque la sérotonine se lie à ce récepteur, les ions sodium s'engouffrent dans la cellule, la différence de potentiel transmembranaire diminue, ce qui dépolarise le système, lequel est excitateur. Seul le récepteur 5-HT₃ est

un «récepteur-canal ionique», tous les autres sont des récepteurs couplés à une protéine G.

Lorsque la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ ou 5-HT₄, les réactions sont déclenchées en quelques fractions de seconde, tandis que les réactions déclenchées par la fixation sur le récepteur-canal ionique 5-HT₃ est quasi immédiate (il suffit de quelques millisecondes). Dans le cas de cette réaction rapide, la sérotonine joue le rôle d'un neuromédiateur : elle transmet un signal susceptible de déclencher la propagation d'un nouveau train de potentiels d'action.

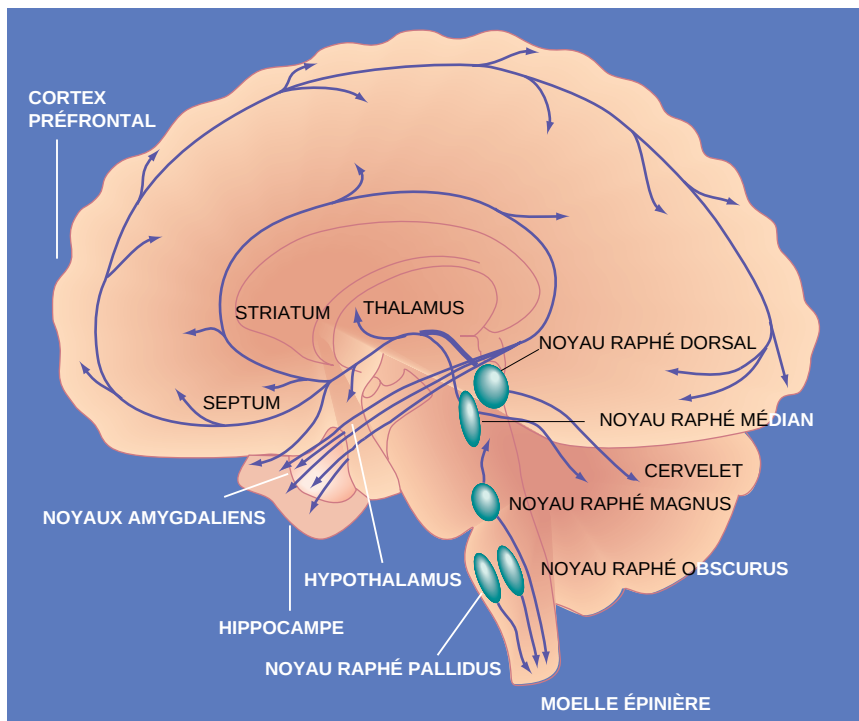
Au contraire, lorsque les réactions sont déclenchées plus lentement et que la chaîne de protéines activées est complexe, le signal n'engendre pas de potentiels d'action, mais il modifie la polarisation membranaire ; la sérotonine est alors un neuromodulateur. Globalement la sérotonine est davantage un neuromodulateur qu'un neuromédiateur.

Les tissus périphériques contiennent aussi des neurones sérotoninergiques. Leurs cellules cibles sont alors des fibres musculaires lisses ou des cellules endocrines, qui portent toutes des récepteurs de la sérotonine. Enfin, les neurones sérotoninergiques eux-mêmes portent des récepteurs de la sous-classe 5-HT₁ sur les corps cellulaires, sur les dendrites et sur les terminaisons axonales ; on les nomme autorécepteurs, et nous en examinerons ultérieurement le rôle.

Les données de la pharmacologie

Comment a-t-on mis en évidence les propriétés des récepteurs de la sérotonine ? Tous ces récepteurs ont été clonés, et leurs séquences en acides aminés sont maintenant connues. À mesure que l'on a identifié et cloné les récepteurs, on a synthétisé des composés (des ligands) qui s'y lient spécifiquement et avec une affinité élevée, ce qui a permis aux neuropharmacologues de préciser les fonctions physiologiques de ces récepteurs.

Ces ligands sont soit des agonistes (ils reproduisent l'effet de la sérotonine), soit des antagonistes (ils s'opposent à son action). Ils permettent soit d'imiter l'action de la sérotonine, soit de l'inhiber en bloquant ses récepteurs.



2. LES CIRCUITS des neurones sérotoninergiques ont tous leur origine dans un noyau du raphé (en vert) : le raphé pallidus, le raphé obscurus, le raphé magnus, le raphé dorsal et le raphé médian sont les plus importants. Les axones des neurones issus des raphés obscurus, magnus et pallidus se projettent dans la moelle épinière, tandis que ceux des raphés dorsal et médian innervent les parties antérieures du cerveau.

Ces ligands sont d'abord des «outils» d'analyse chez l'animal, puis chez l'homme ; ils deviennent parfois des «outils» thérapeutiques, acquérant le statut de médicaments.

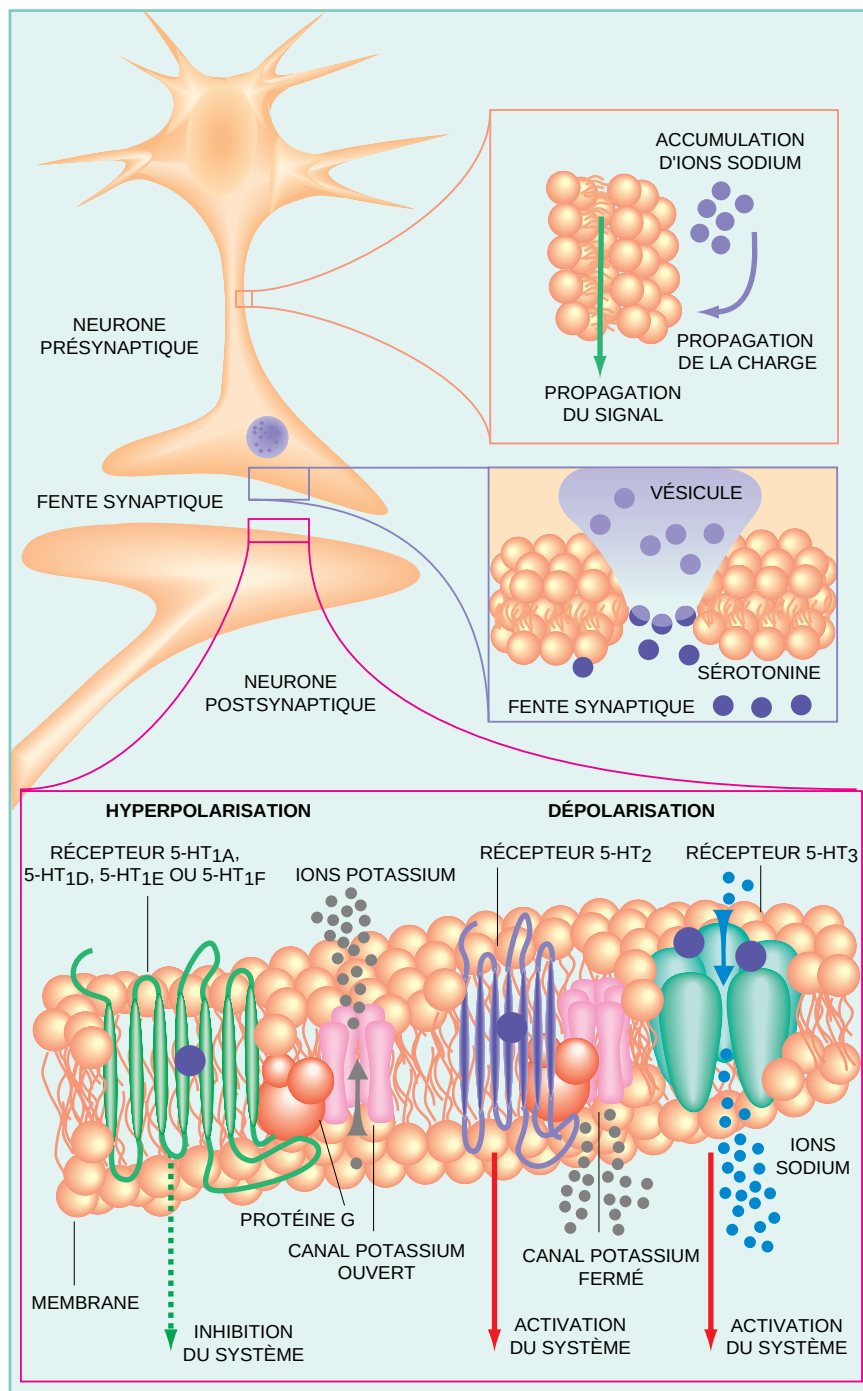
À l'évidence, on ne peut évaluer les fonctions sérotoninergiques centrales chez l'homme sain ou malade par des méthodes directes d'analyse. De façon indirecte, on peut soit mesurer la concentration du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire, soit évaluer des index périphériques, c'est-à-dire des paramètres physiologiques (des concentrations sanguines en hormones, par exemple) qui sont sous la dépendance du système sérotoninergique central. On évalue ainsi approximativement les variations du fonctionnement du système sérotoninergique d'une personne à l'autre.

Les études *post mortem* permettent d'explorer les variations locales des concentrations des neurotransmetteurs et de leurs métabolites, de la densité ou de la sensibilité des récepteurs associées à certaines pathologies. Toutefois, l'imprécision du diagnostic, les traitements médicamenteux suivis avant le décès, le délai séparant la mort et le prélèvement limitent l'intérêt de telles mesures.

La tomographie par émission de positons permet de visualiser le fonctionnement dynamique du cerveau, à condition de disposer de molécules qui se fixent sur les récepteurs des circuits neuronaux étudiés : lorsque l'on disposera de ligands spécifiques du système sérotoninergique, on pourra en préciser les fonctions chez l'homme. Aujourd'hui, force est de constater que l'essentiel des résultats acquis sur les fonctions de la sérotonine résultent des études pharmacologiques.

Sérotonine et dépression

Vers 1960, la réserpine, utilisée un temps pour lutter contre la schizophrénie, fut abandonnée, car elle entraînait une baisse trop marquée de la pression artérielle. En revanche, elle devint l'un des antihypertenseurs les plus prescrits. Malheureusement, à mesure que la tension artérielle se normalisait, les patients devenaient moroses, dépressifs, voire suicidaires : les symptômes accompagnant l'administration de réserpine étaient ceux



3. LA TRANSMISSION DES MESSAGES DANS LES NEURONES commence dans le neurone présynaptique : une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane se transmet de proche en proche jusqu'à ce que le neuromédiateur, ici la sérotonine, stockée dans des vésicules, soit libérée dans la fente synaptique qui sépare le neurone présynaptique et le neurone postsynaptique. Les différents récepteurs de la sérotonine (*en bas*) ont des actions variées. Les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} (*en vert, à gauche*) ont une action inhibitrice : lorsque la sérotonine se lie à son récepteur, il change de forme et active une protéine G membranaire, qui commande l'ouverture d'un canal potassium. Des ions potassium quittent en masse le neurone postsynaptique, ce qui augmente la charge négative intracellulaire ; la différence de potentiel augmente de part et d'autre de la membrane du neurone, et cette hyperpolarisation empêche la décharge neuronale de se produire : le système est mis au repos. Au contraire, lorsque la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT₂ (*en violet, au centre*), le canal potassium se ferme, les ions potassium s'accumulent et la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane diminue : le seuil d'excitation du neurone est abaissé et les décharges facilitées ; le système est activé. C'est également le cas lorsque la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT₃ (*en vert, à droite*) : sous l'action du neuromédiateur, ce canal qui est un canal sodium s'ouvre, des ions sodium affluent dans le neurone, la différence de potentiel transmembranaire diminue et le système est activé.

de la dépression grave. La réserpine abaisse les concentrations cérébrales en sérotonine notamment, et cette expérience dramatique a montré qu'un déficit en sérotonine (ainsi qu'en dopamine et en noradrénaline) peut déclencher un état mental dépressif.

Une autre preuve des effets néfastes d'un déficit en sérotonine est apportée par les conséquences d'un régime carencé en tryptophane, l'acide aminé que l'organisme utilise pour synthétiser la sérotonine. Quand un patient est traité par un antidépresseur, son état s'améliore, mais si l'on supprime l'apport alimentaire de tryptophane, la concentration en sérotonine dans le système nerveux central diminue et l'état du patient se détériore malgré l'antidépresseur.

Ainsi, la sérotonine est un neuro-médiateur lié aux troubles de l'humeur, notamment à la dépression. Tandis qu'une baisse de la sérotonine risque d'entraîner un état dépressif, les inhibiteurs de la recapture qui augmentent la concentration en sérotonine dans la fente synaptique combattent les états

dépressifs. C'est par exemple le cas de la fluoxétine (Prozac®).

En bloquant les mécanismes de la recapture neuronale, les antidépresseurs augmentent la concentration extracellulaire en sérotonine. Nous avons rappelé que le neuro-médiateur est libéré tant par le corps cellulaire que par la terminaison, et la recapture a également lieu sur toute la membrane. Quand on bloque la recapture de la sérotonine, la molécule agit sur tous ses récepteurs, notamment sur l'autorécepteur somato-dendritique 5-HT_{1A} porté par le corps cellulaire (voir la figure 4). Le seuil de concentration en sérotonine qui stimule ce récepteur est rapidement atteint ; or, l'autorécepteur 5-HT_{1A} est inhibiteur de la transmission sérotoninergique. Sa stimulation bloque l'émission des potentiels d'action, de sorte que le neurone présynaptique ne libère plus de sérotonine dans la fente synaptique.

Ainsi, paradoxalement, au début de traitement, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine bloque la

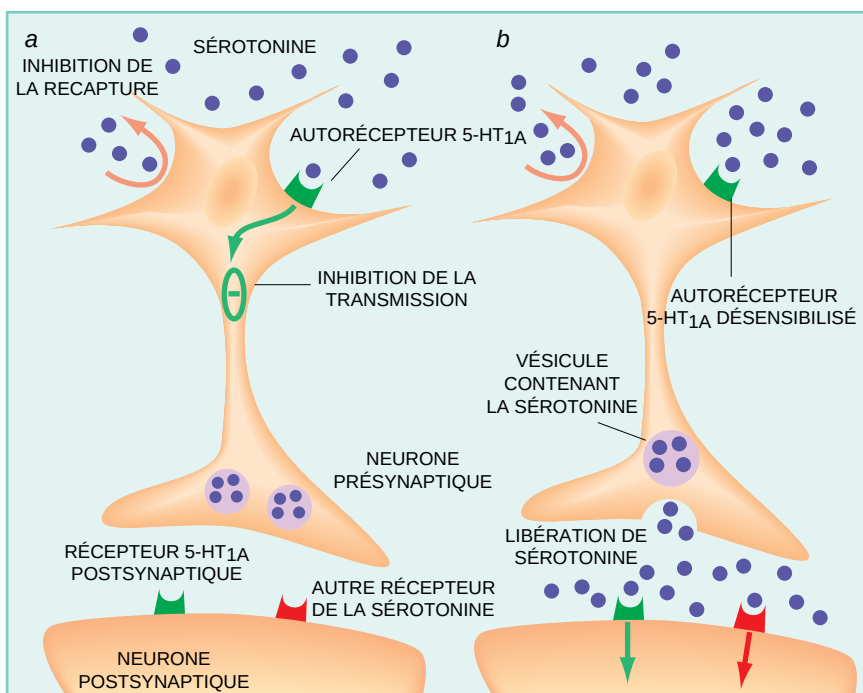
libération de la sérotonine par le neurone présynaptique, et la concentration en sérotonine que l'on cherche à augmenter reste stable. L'état dépressif des patients traités ne s'améliore pas. En outre, cette action sur l'autorécepteur supprime les inhibitions comportementales. Dans le cas des patients déprimés ainsi traités, le risque de suicide peut augmenter.

Heureusement, au bout de quelques jours, leur état s'améliore : nous avons montré que l'autorécepteur, trop stimulé, finit par être désensibilisé, c'est-à-dire qu'il faut des concentrations de plus en plus élevées en sérotonine pour l'activer. Son action s'estompe, les potentiels d'action recommencent à être réémis, la sérotonine est à nouveau libérée par le neurone présynaptique. Ce délai d'action semble compatible avec le laps de temps que met un tel antidépresseur à agir (une quinzaine de jours).

Ces constatations ont abouti à la mise au point d'une combinaison de médicaments qui semble très efficace. C'est ainsi que Francesc Artigas et ses collègues de Barcelone ont associé un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et un antagoniste de l'autorécepteur. Comme cet antagoniste bloque l'autorécepteur, la sérotonine ne s'y fixe pas, et le frein présynaptique ne fonctionne pas. Effectivement cette combinaison améliore l'humeur des patients déprimés bien plus efficacement et plus rapidement que des traitements antidépresseurs qui inhibent seulement la recapture de la sérotonine.

De surcroît, elle semble même agir chez les patients dépressifs qu'aucun autre antidépresseur n'a soulagés. En coordonnant deux molécules qui agissent dans le même sens, on peut diminuer les doses, augmenter la sélectivité de l'action (si les quantités sont faibles, seuls les récepteurs qui ont la plus forte affinité pour la molécule sont occupés ; en revanche, quand les doses augmentent, même les récepteurs dont l'affinité est moindre finissent par être activés). Dans tous les cas, des molécules qui augmentent la transmission des messages interneuronaux assurée par la sérotonine ont un effet antidépresseur.

Toutefois, l'équilibre est délicat à atteindre : quand la concentration en sérotonine est trop élevée, les récepteurs 5-HT_{1A} inhibiteurs sont saturés, et la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT₂ qui exercent une



4. ON TRAITE LA DÉPRESSION par des substances qui augmentent la concentration de la sérotonine dans le cerveau. Pour ce faire, on utilise des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : normalement une partie de la sérotonine est détruite par des enzymes, une autre est recaptée par le neurone et réutilisée. Un inhibiteur de la recapture augmente la concentration extracellulaire en sérotonine, laquelle agit d'abord sur l'autorécepteur 5-HT_{1A} porté par le corps cellulaire du neurone présynaptique. Toutefois, ce récepteur est inhibiteur du système sérotoninergique, de sorte que la libération de la sérotonine est bloquée (a). Ainsi, dans un premier temps, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine empêche la libération du neuro-médiateur dont la concentration n'augmente pas. Toutefois, au bout de quelques jours, l'autorécepteur est désensibilisé, le neurone présynaptique est activé et la sérotonine est libérée dans la fente synaptique (b). La transmission sérotoninergique est alors fortement augmentée.

action opposée à celle des récepteurs 5-HT_{1A}. On risque alors de déclencher un effet inverse de celui que l'on recherche.

Sérotonine et agressivité

On a constaté que les tentatives de suicide violent sont plus nombreuses chez les patients dont les concentrations en métabolite de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien sont faibles. De plus, la densité des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT_{1A} semble supérieure dans le cortex cérébral de personnes qui se sont suicidées : l'activité des neurones sérotoninergiques serait inférieure à la normale avant le décès (la baisse de l'activité des récepteurs de la sérotonine ne serait pas compensée par l'augmentation de leur nombre).

Chez les patients non déprimés qui ont des comportements agressifs, des troubles de la personnalité, tels une instabilité affective, un comportement hostile ou une faible tolérance à la frustration, on constate que les concentrations en métabolite de la sérotonine sont faibles dans le liquide céphalo-rachidien. On a également montré des dysfonctionnements sérotoninergiques dans les troubles du comportement alimentaire (boulimie), dans les troubles obsessionnels compulsifs (les patients ne peuvent s'empêcher de répéter inlassablement une action, se laver les mains, par exemple), chez les alcooliques, les pyromanes, les kleptomane. Malgré la diversité de leur expression, ces pathologies présentent un symptôme commun : tous les patients ont des difficultés à maîtriser leur impulsivité. De plus, elles sont sensibles aux traitements antidépresseurs, notamment aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

C'est par exemple le cas pour les troubles obsessionnels compulsifs qui cèdent à la clomipramine et à d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. De surcroît, la buspirone, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, qui renforce

l'activité inhibitrice du système dépendant de ces récepteurs, semble avoir une action antiobsessionnelle. Des agonistes mixtes, qui agissent à la fois sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1D}, par exemple l'etoprazine, sont nommés «séréniques» (ils restaurent la sérénité) : ils sont en cours de développement pour le traitement de certains troubles de la personnalité, telles l'impulsivité, l'agressivité ou la violence.

Chez les alcooliques, les résultats sont voisins : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine diminuent les accès de prise d'alcool ; on obtient

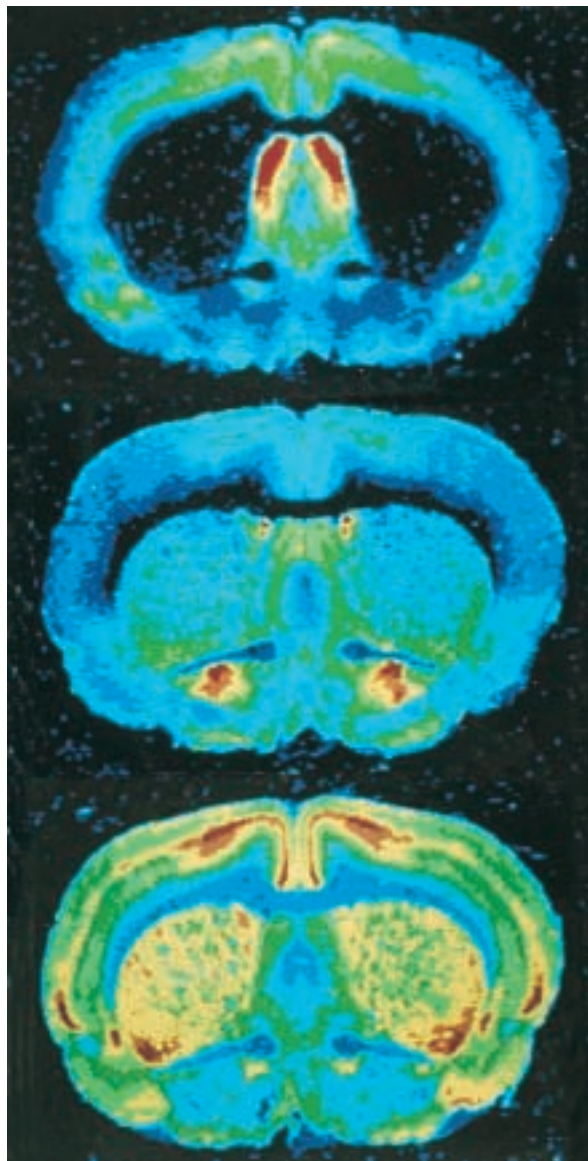
des résultats similaires avec des antagonistes 5-HT₂-5-HT₃.

Chez les personnes souffrant de troubles du comportement alimentaire, les accès de boulimie et les vomissements volontaires diminuent lors de l'administration d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Utilisée dans le traitement de l'obésité, la d-fenfluramine libère de la sérotonine. Elle exerce une activité anorexigène qui semble dépendre de la stimulation des récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT_{2C}. Dans ces pathologies qui prennent souvent des formes diverses, une partie des effets thérapeutiques résulterait de l'amélioration du contrôle de l'impulsivité, laquelle semble dépendre de l'activité des systèmes sérotoninergiques centraux.

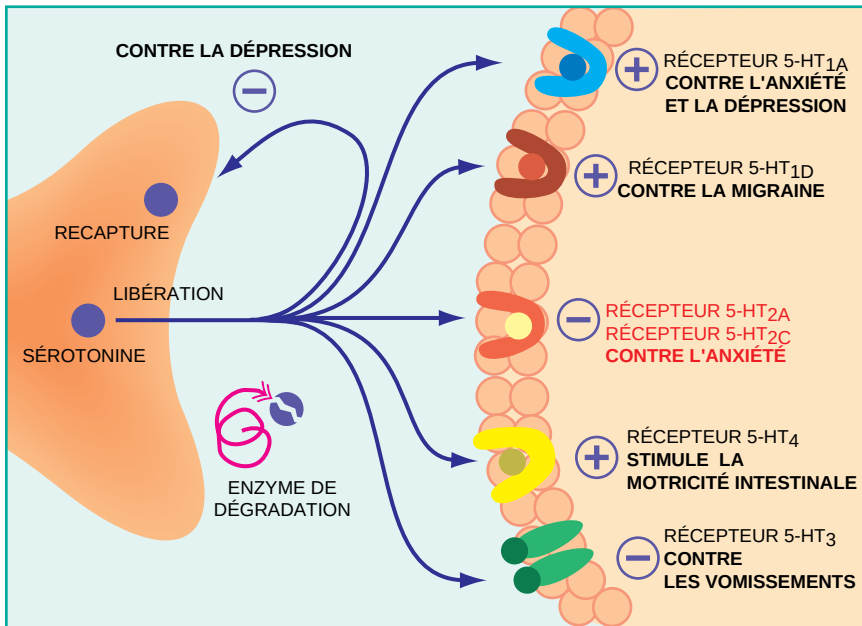
René Hen et ses collègues de l'Université de Strasbourg ont montré que les comportements agressifs sont exacerbés chez des souris transgéniques qui n'expriment pas le récepteur 5-HT_{1B} : ce récepteur équivaut au récepteur 5-HT_{1D} chez l'homme ; il ne s'exprime pas chez les souris dont le gène codant ce récepteur a été modifié. Or, normalement, quand la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT_{1B} (et sans doute aussi aux autres récepteurs 5-HT₁), elle met en jeu les circuits neuronaux qui aboutissent à une inhibition du passage à l'acte. Les souris dépourvues de récepteurs 5-HT_{1B} subissent une désinhibition comportementale et deviennent agressives.

Sérotonine et anxiété

Les recherches menées sur les benzodiazépines, tels le diazépam (Valium®) et le lorazépam (Témesta®), qui inhibent l'activité du système sérotoninergique, ont conduit les neuropharmacologues à émettre l'hypothèse que l'activité anxiolytique de ces substances résulterait d'une diminution de l'activité des neurones sérotoninergiques. L'efficacité de la buspirone (un agoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A}) dans l'anxiété généralisée (une anxiété aboutissant



5. LA RÉPARTITION DES RÉCEPTEURS 5-HT_{1A} (en haut), 5-HT_{1B} (au milieu) et 5-HT_{2A} (en bas) a été obtenue sur un cerveau de rat par autoradiographie. Pour ce faire, on a utilisé des molécules marquées qui se fixent spécifiquement sur ces récepteurs. Les zones rouges correspondent aux densités maximales observées. Sur ces coupes, les récepteurs 5-HT_{1A} sont surtout localisés dans le septum et dans le cortex frontal (deux structures limbiques), les 5-HT_{1B} dans la substance noire et les 5-HT_{2A} dans le cortex.



6. PLUSIEURS MÉDICAMENTS agissent sur le système sérotoninergique (en bleu) : des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine soulagent la dépression ; de même, des inhibiteurs de l'enzyme monoamine oxydase A, qui normalement dégrade la sérotonine dans la fente synaptique, augmentent la concentration de ce neuromédiateur et ont un effet antidépresseur. La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} par un agoniste (signe +) peut être efficace contre l'anxiété et / ou contre la dépression (selon la localisation cérébrale de ces récepteurs). La stimulation des récepteurs 5-HT_{1D} (intracrâniens, mais extracérébraux) soulage les crises migraineuses. Le blocage des récepteurs 5-HT₃ par un antagoniste (signe -) supprime les nausées et vomissements déclenchés par les substances anticancéreuses. Enfin, le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} et / ou 5-HT_{2C} par des antagonistes sélectifs (en rouge, en cours de développement) semble réduire certaines anxiétés pathologiques.

à un blocage comportemental), de même que celle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui agissent d'abord sur les autorécepteurs 5-HT_{1A}, dans les troubles paniques (sensation paroxystique de mort imminente) renforcent cette hypothèse.

De nombreuses études animales indiquent que divers types de récepteurs pourraient participer aux troubles anxieux et à leur traitement. D'après les résultats obtenus avec les agonistes partiels 5-HT_{1A}, la stimulation des autorécepteurs, donc la diminution de la transmission sérotoninergique, expliquerait son effet thérapeutique. Les agonistes partiels ont généralement une affinité plus marquée pour l'autorécepteur 5-HT_{1A} (qui inhibe la transmission sérotoninergique) que pour le récepteur 5-HT_{1A} postsynaptique. Toutefois, les agonistes 5-HT_{1A} mettent deux à trois semaines à déclencher un effet thérapeutique dans l'anxiété généralisée, ce qui est proche du délai d'action des antidépresseurs, et qui correspond au temps nécessaire à la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A}.

Dès lors, on s'interroge : l'effet thérapeutique associé à une diminution de la transmission sérotoninergique est-il

dû à un effet présynaptique ou à un effet postsynaptique ? La question reste ouverte, mais on constate que les médicaments qui diminuent la concentration en sérotonine ou l'activité du système sérotoninergique calment l'anxiété et augmentent la résistance au stress.

À la différence des benzodiazépines, la buspirone et les substances apparentées ne sont ni anticonvulsivantes, ni sédatives, ni probablement amnésiantes, comme le sont les benzodiazépines. Elles ne semblent responsables ni d'accoutumance, ni de dépendance, ce qui est un avantage dans les traitements à long terme, même si leur utilisation récente ne permet pas encore de l'affirmer.

Sérotonine et migraine

La sérotonine a des propriétés vasomotrices. Or, une perturbation de la vasomotricité intracrânienne (en périphérie du cerveau) déclencherait les crises de migraine : la vasodilatation entraîne une fuite du plasma et des substances qu'il contient hors des vaisseaux. C'est ainsi qu'une quantité notable de sérotonine plasmatique et de substances qui déclenchent la dou-

leur est libérée ; la sérotonine stimule les fibres nerveuses de la paroi des vaisseaux, lesquelles transmettent des messages douloureux. Aujourd'hui, on dispose notamment de deux médicaments pour soulager les crises de migraine : un ancien, la dihydroergotamine, et un récent, le sumatriptan.

La dihydroergotamine est un dérivé de l'ergot de seigle, une moisissure. Longtemps considéré comme un poison, il était responsable d'ergotisme, une maladie qui se manifestait par une gangrène des bras et des jambes qu'il fallait amputer, et de convulsions parfois fatales. Toutefois, au Moyen Âge, la terrible moisissure était aussi utilisée par les sages-femmes pour augmenter les contractions de l'utérus et accélérer l'accouchement. Purifiée en 1978, la substance active de l'ergot de seigle fut nommée ergotamine. Son dérivé, la dihydroergotamine, est un puissant vasoconstricteur qui agit notamment sur les vaisseaux extracérébraux de la tête.

Après avoir constaté que la concentration du métabolite de la sérotonine augmente dans les urines des patients au cours des crises de migraine, on a montré que l'injection de sérotonine calme les crises. Toutefois, les effets secondaires sont trop importants pour que l'on utilise cette substance à des fins thérapeutiques. Un nouveau composé, le sumatriptan, est un agoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{1D} : cet agoniste déclenche une hyperpolarisation de la membrane, l'excitation de la terminaison diminue, ce qui inhibe la transmission du message douloureux.

Le sumatriptan ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau ; il inhibe les fibres sensorielles situées dans la paroi des vaisseaux extracérébraux de la tête. Il a aussi une action vasoconstrictrice directe qui limite la fuite extravasculaire de plasma, responsable de la douleur. Ses deux actions se complètent. Le sumatriptan soulage la crise migraineuse, mais ne la prévient pas. Au contraire, la dihydroergotamine, le méthysergide (Desernil®), la cyproheptadine (Périactine®), le propranolol et le pizotifène sont utilisés en traitement de fond de la migraine.

Ces substances sont toutes des antagonistes des récepteurs excitateurs 5-HT_{2C}, de sorte que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT_{2C} devraient aussi prévenir efficacement les crises migraineuses.

Sérotonine, nausées et vomissements

De nombreuses études cliniques ont mis en évidence l'efficacité des antagonistes 5-HT₃ dans la prévention des nausées et des vomissements déclenchés par les traitements cytotoxiques, telles les chimiothérapies ou la radiothérapie (ils semblent sans effet sur le mal des transports). Le métoclopramide (Primpéran®), antagoniste dopaminergique, est un antiémétique (contre les vomissements) classique, et il a également des propriétés antagonistes 5-HT₃. Toutefois, il provoque des effets secondaires qui empêchent souvent d'administrer les doses élevées nécessaires à l'arrêt des vomissements.

On a donc cherché des antagonistes 5-HT₃ spécifiques, parce que les substances anticancéreuses déclenchent la libération massive de sérotonine par les cellules chromaffines de l'intestin. La sérotonine se fixe sur les récepteurs 5-HT₃ des fibres vagues du tractus gastro-intestinal qui subissent une stimulation notable (le système vagal commande toutes les fonctions végétatives, c'est-à-dire automatiques, tels le rythme cardiaque, la température corporelle, le rythme respiratoire, ou encore le réflexe du vomissement). Lorsqu'un antagoniste se fixe sur les récepteurs excitateurs 5-HT₃ localisés sur les fibres du système vagal, ce dernier est inhibé, et les réflexes nauséeux et les vomissements cessent. En bloquant l'excitation des fibres vagues par la sérotonine, les antagonistes 5-HT₃ agissent tout au début de l'action réflexe.

Un récepteur, une action physiologique

Il serait simpliste de faire correspondre un type de récepteur et un trouble particulier. Toutefois, en restaurant la fonction sérotoninergique, un médicament peut rétablir un équilibre fonctionnel durable et global du système nerveux central. La normalisation du système sérotoninergique rétablit souvent les fonctions des systèmes dopaminergique et noradrénergique (d'autres systèmes essentiels de neuromédiateurs).

Si l'évolution des connaissances est étroitement liée à la découverte de ligands très spécifiques, on ne doit pas

RÉCEPTEUR	PRINCIPALES LOCALISATIONS	MODE D'ACTION DU RÉCEPTEUR	MÉDICAMENT ET INDICATIONS
5-HT _{1A}	Noyaux du raphé, structures limbiques	Inhibiteur	Agoniste partiel : dépression et anxiété
5-HT _{1D}	Structures extrapyramidales	Inhibiteur	Agoniste : migraine
5-HT _{1E}	Tronc cérébral, striatum, hippocampe	Inhibiteur	?
5-HT _{1F}	Cortex frontal - Hippocampe	Inhibiteur	?
5-HT _{2A}	Cortex frontal	Activateur	?
5-HT _{2B}	Périphérie	Activateur	?
5-HT _{2C}	Plexus choroïdes	Activateur	?
5-HT ₃	Bulbe rachidien - Amygdale	Activateur	Antagoniste : vomissements
5-HT ₄	Substance noire - Hippocampe	Activateur	Agoniste : troubles de la motricité gastro-intestinale
5-HT ₅	Habenula, hippocampe	?	?
5-HT ₆	Structures limbiques	(Activateur)	?
5-HT ₇	Hypothalamus, structures limbiques	(Activateur)	?

7. LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS DE LA SÉROTONINE ont été rassemblés, et l'on a indiqué leurs localisations principales, leur mode d'action (inhibiteur ou activateur des neurones qui les portent) et l'indication thérapeutique des médicaments déjà commercialisés (un antagoniste inhibe le récepteur sur lequel il se fixe, tandis qu'un agoniste l'active).

éliminer l'hypothèse selon laquelle les composés les plus efficaces seraient, au contraire, des substances moins spécifiques qui agiraient sur plusieurs récepteurs, voire sur plusieurs systèmes de neuromédiateurs.

L'étude de quelques récepteurs de la sérotonine, notamment les types 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂ et 5-HT₃, a permis aux neuropharmacologues de préciser les mécanismes d'actions de divers psychotropes, notamment des antidépresseurs et des anxiolytiques, et de concevoir de nouveaux médicaments, tels le sumatriptan qui fait cesser la crise migraineuse, l'ondansetron (Zophren®) et le granisetron (Kytryl®) qui évitent les vomissements déclenchés par les traitements anticancéreux.

La découverte de la plupart des récepteurs de la sérotonine est récente, et toutes leurs propriétés n'ont pas encore été élucidées. Ainsi les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ ont une affinité élevée pour certains antipsychotiques et antidépresseurs, mais on ne connaît pas encore les modes d'action de ces récepteurs. De plus, les récepteurs 5-HT₄ semblent jouer un rôle notable dans le contrôle des neurones cholinergiques centraux, qui participent aux fonctions cognitives, notamment à la mémoire.

Par-delà le Prozac® et le sumatriptan, d'autres médicaments efficaces,

issus d'une connaissance approfondie du système sérotoninergique, le système du neuromodulateur aux multiples fonctions, devraient bientôt voir le jour. Enfin, l'intérêt porté aux systèmes sérotoninergiques centraux est renforcé par le fait que certaines drogues, telles que l'Ecstasy, provoquent une dégénérescence réversible des fibres sérotoninergiques, tandis que d'autres, tels le LSD, la cocaïne et l'alcool, modifient durablement le fonctionnement du système sérotoninergique.

Michel HAMON, dirige l'unité INSERM 288, Neurobiologie cellulaire et fonctionnelle, à la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière. Marie-Hélène THIÉBOT y est responsable des études comportementales.

M. Hamon, *La Sérotonine*, in *Neuropeptides et Neuromédiateurs*, coordinateur J. Epelbaum, Laboratoires Sandoz, 1992.

M. HAMON (coordinateur), *Central and Peripheral 5-HT₃ Receptors*, Academic Press, 314 pages, Londres, 1992.

E. ZITA, G. FILLION, *5-Hydroxytryptamine Receptors*, in *Pharmacological Reviews*, 44, pp. 401-458, 1992.

A.M. GARDIER, C. JACQUOT et F. ARTIGAS, *Base neurobiologique du rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques*, in *Médecine/Sciences*, n° 11, pp. 1407-1417, 1995.

