

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.

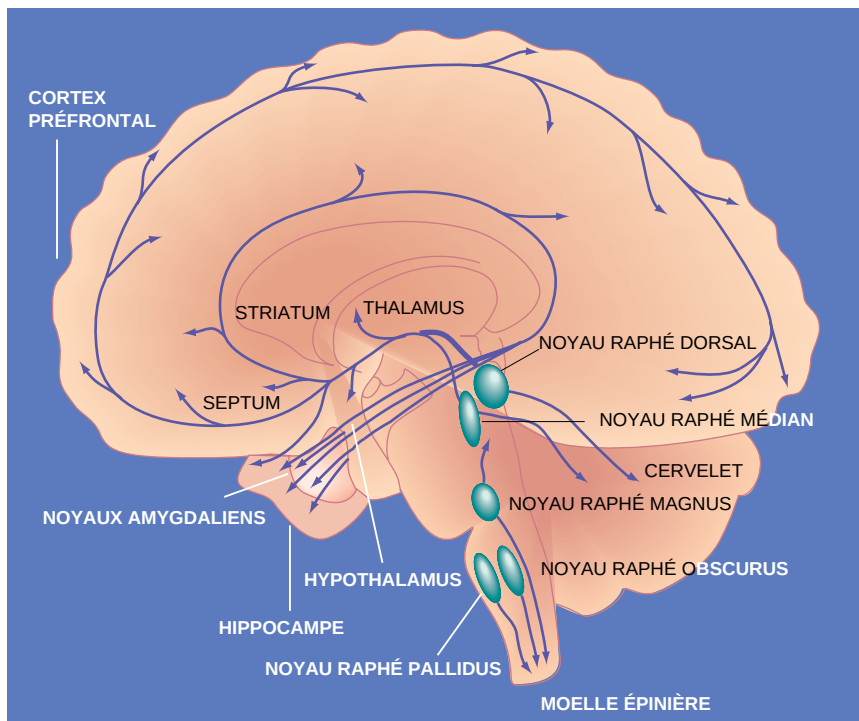
Au contraire, lorsque les réactions sont déclenchées plus lentement et que la chaîne de protéines activées est complexe, le signal n'engendre pas de potentiels d'action, mais il modifie la polarisation membranaire ; la sérotonine est alors un neuromodulateur. Globalement la sérotonine est davantage un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

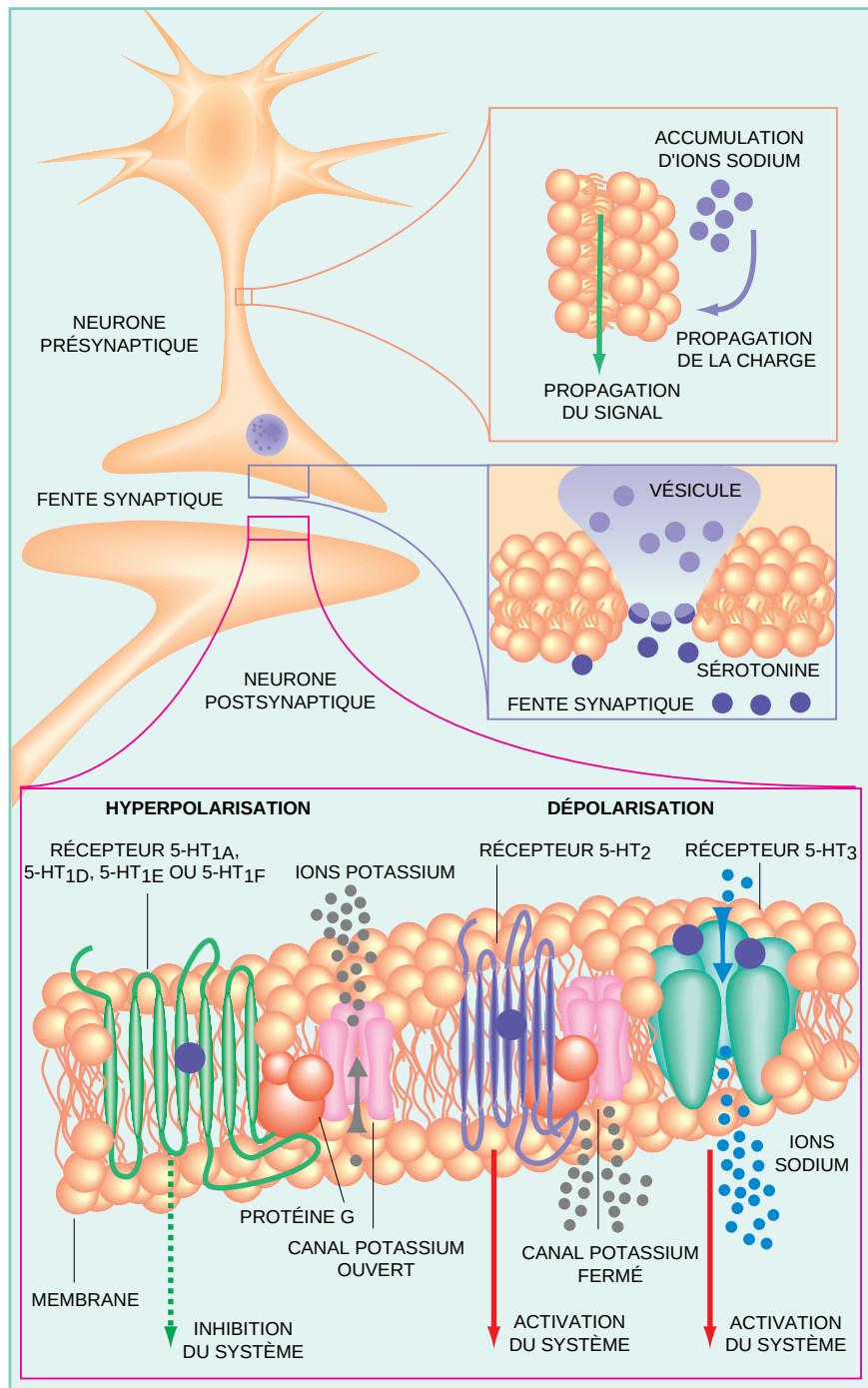
À l'évidence, on ne peut évaluer les fonctions sérotoninergiques centrales chez l'homme sain ou malade par des méthodes directes d'analyse. De façon indirecte, on peut soit mesurer la concentration du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le liquide céphalo-rachidien 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 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.