

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.

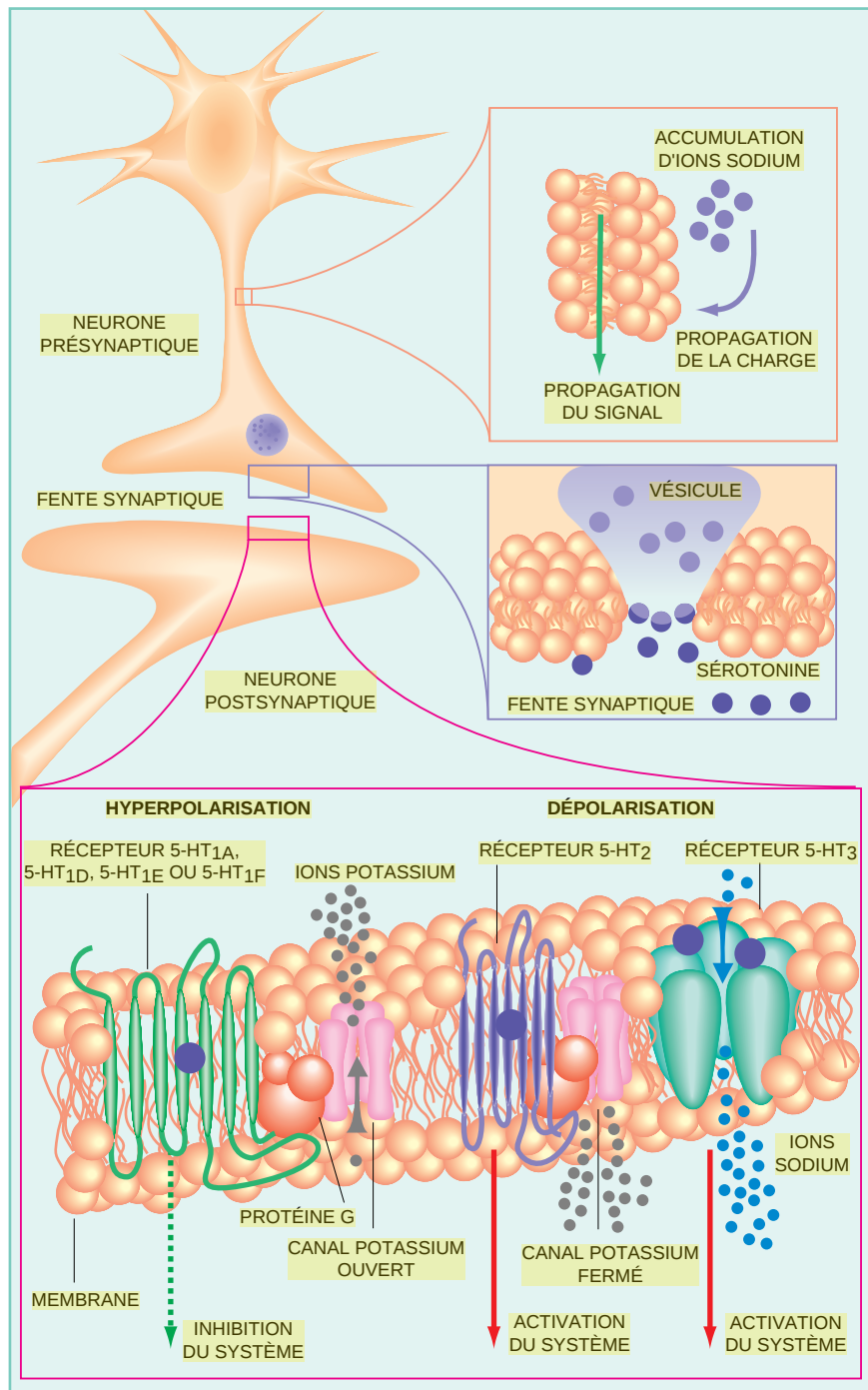
À l'évidence, on ne peut évaluer les fonctions sérotoninergiques centrales chez l'homme sain ou malade par des méthodes directes d'analyse. De façon indirecte, on peut soit mesurer la concentration du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le liquide céphalo-rachidien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