

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.

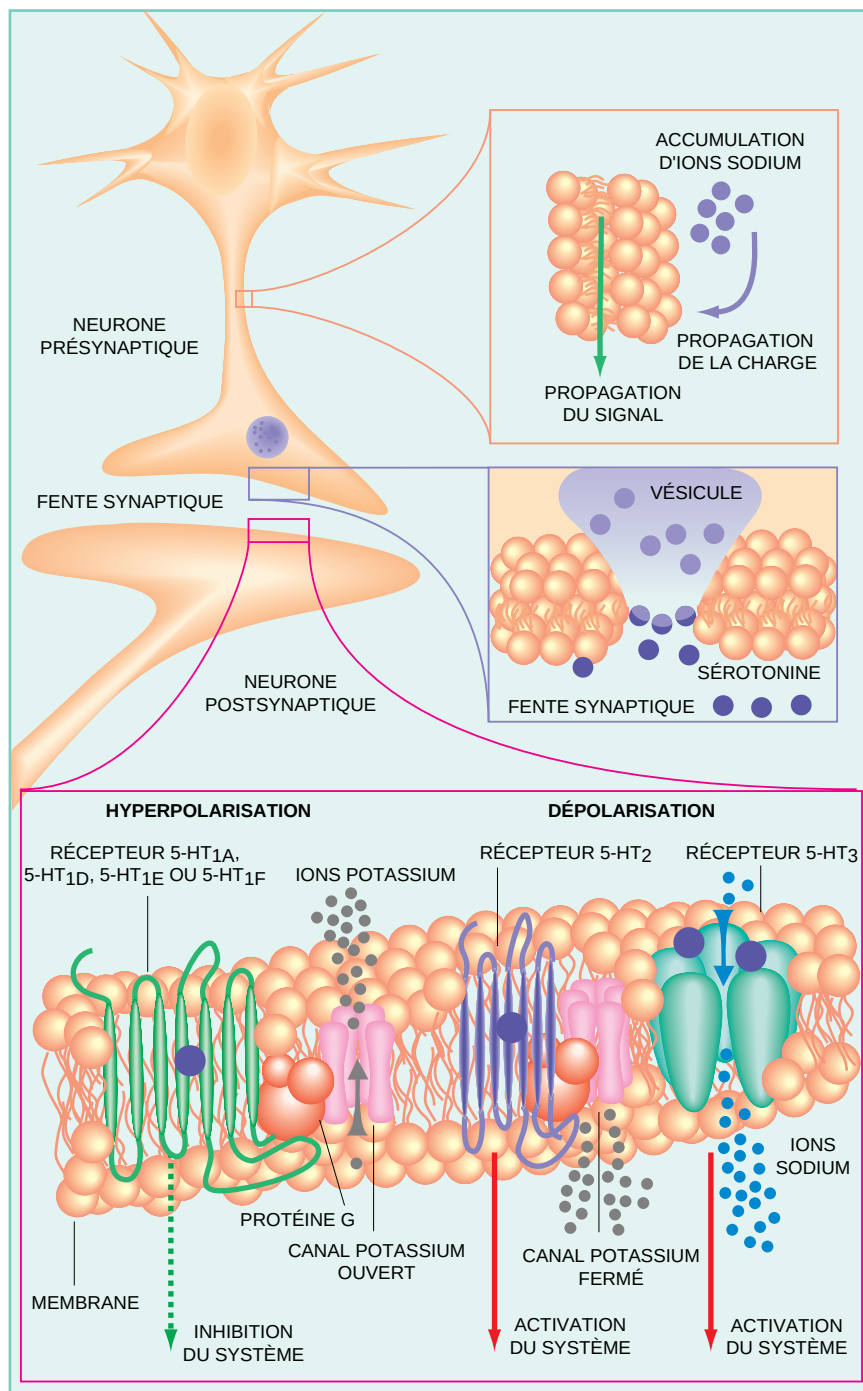
À l'évidence, on ne peut évaluer les fonctions sérotoninergiques centrales chez l'homme sain ou malade par des méthodes directes d'analyse. De façon indirecte, on peut soit mesurer la concentration du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le liquide céphalo-rachidien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

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

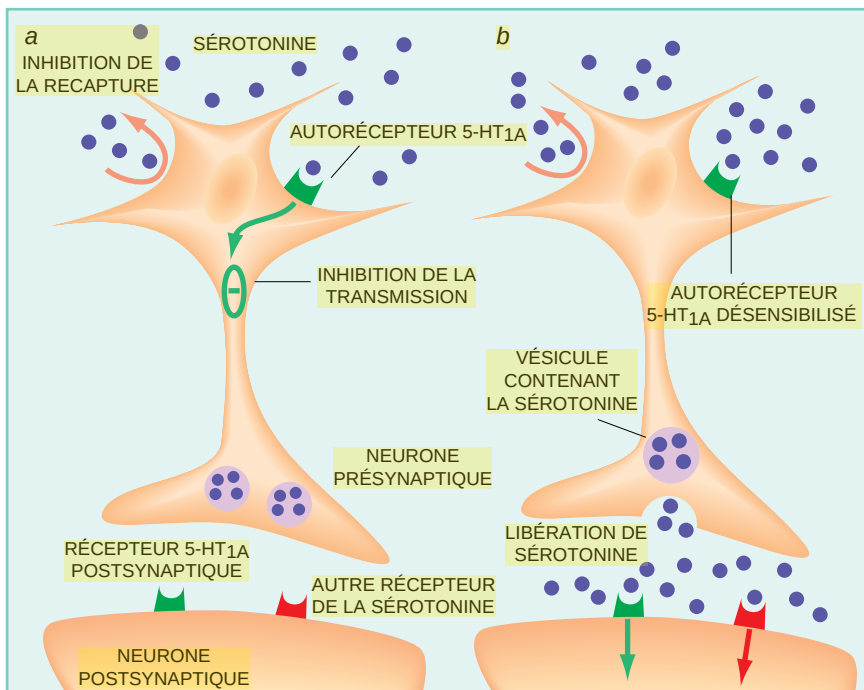
libération de la sérotonine par le neurone présynaptique, et la concentration en sérotonine que l'on cherche à augmenter reste stable. L'état dépressif des patients traités ne s'améliore pas. En outre, cette action sur l'autorécepteur supprime les inhibitions comportementales. Dans le cas des patients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