

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

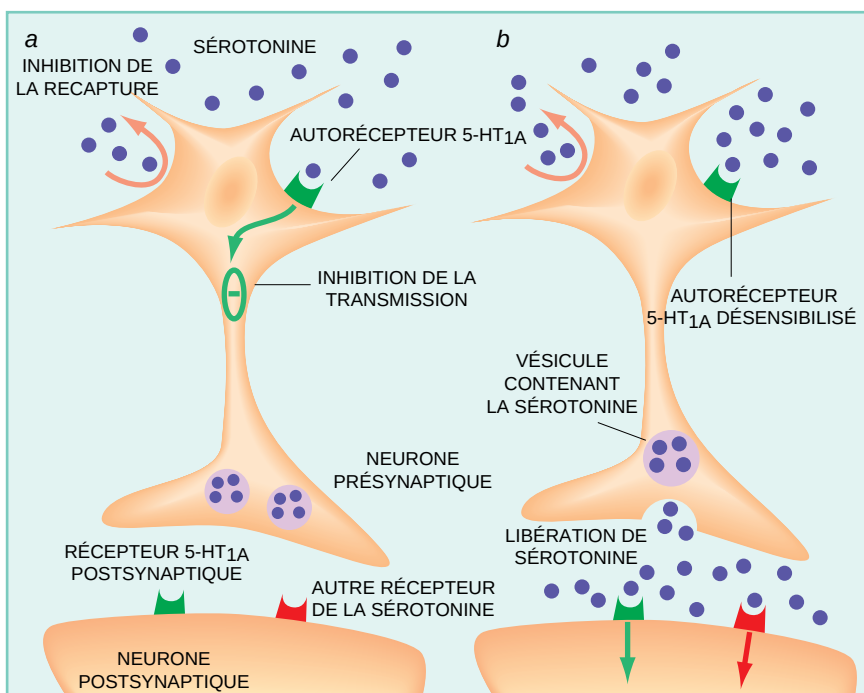
libération de la sérotonine par le neurone présynaptique, et la concentration en sérotonine que l'on cherche à augmenter reste stable. L'état dépressif des patients traités ne s'améliore pas. En outre, cette action sur l'autorécepteur supprime les inhibitions comportementales. Dans le cas des patients 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-HT_2 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 et les joueurs pathologiques. 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

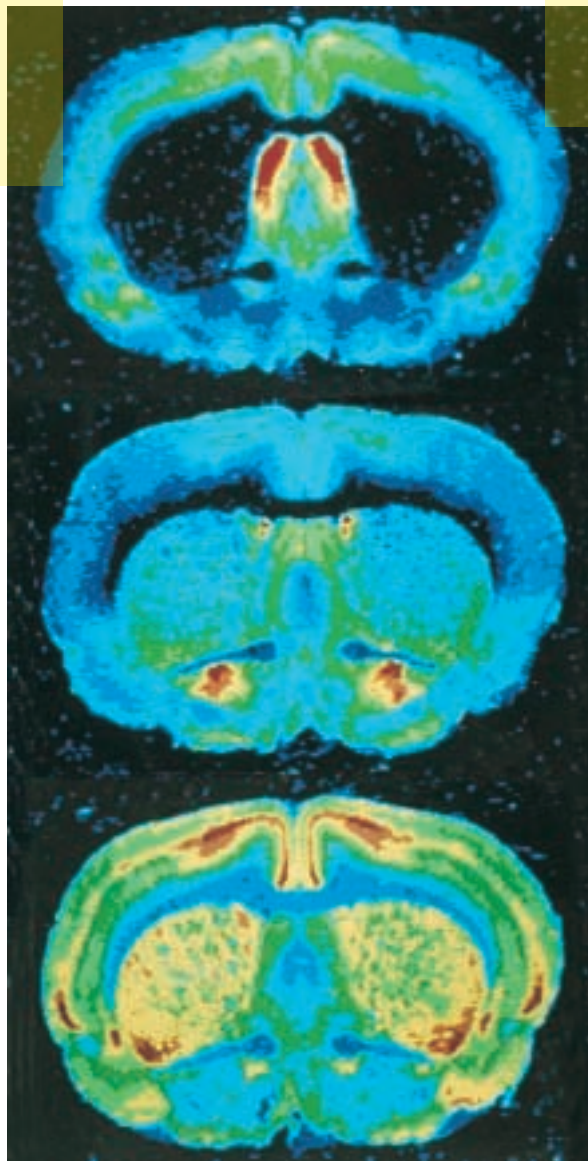
des résultats similaires avec des antagonistes 5-HT_2 - 5-HT_3 .

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-HT_1), 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.