

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

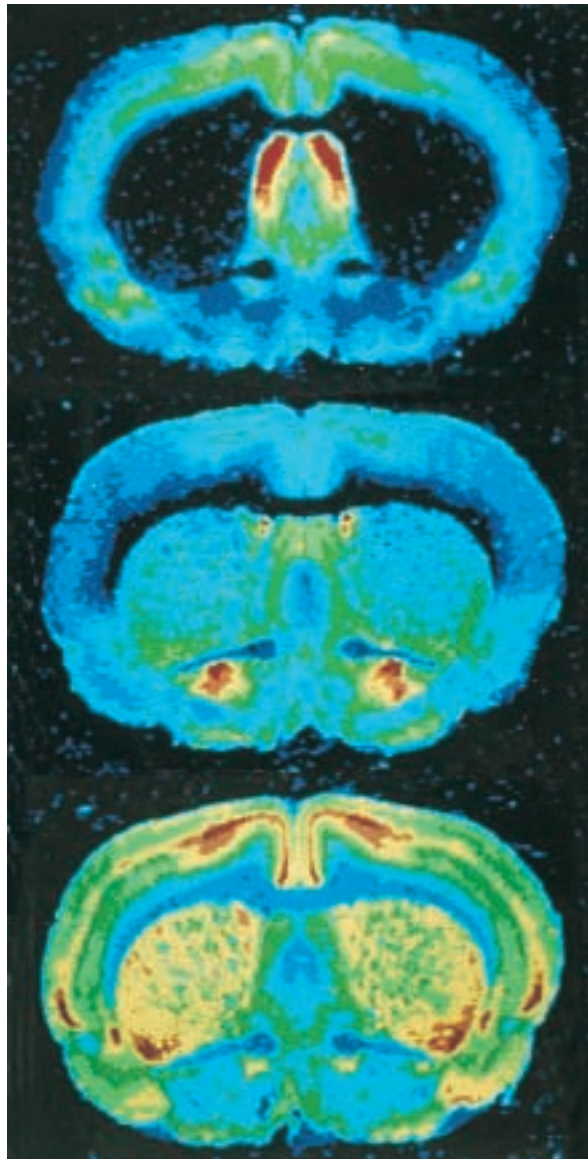
des résultats similaires avec des antagonistes 5-HT₂-5-HT₃.

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.

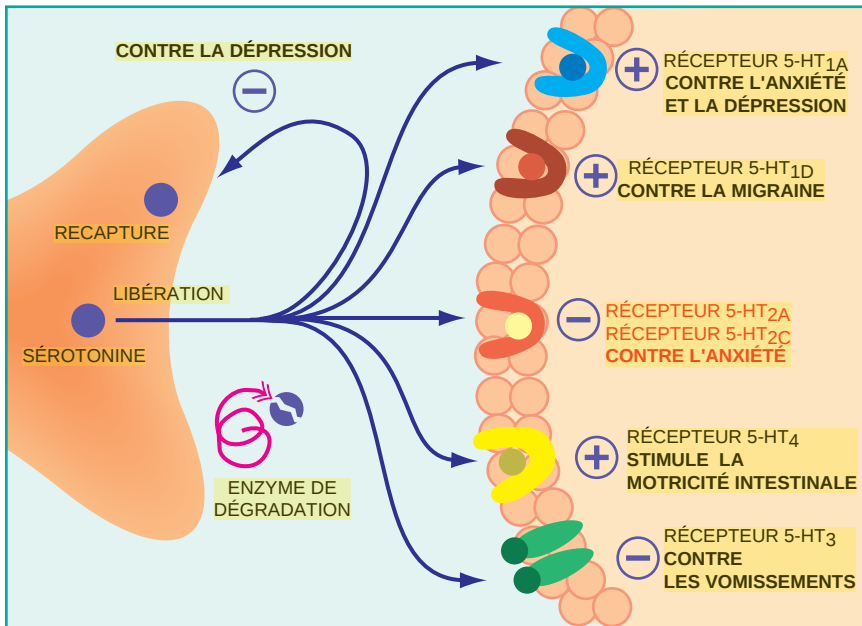
René Hen et ses collègues de l'Université de Strasbourg ont montré que les comportements agressifs sont exacerbés chez des souris transgéniques qui n'expriment pas le récepteur 5-HT_{1B} : ce récepteur équivaut au récepteur 5-HT_{1D} chez l'homme ; il ne s'exprime pas chez les souris dont le gène codant 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 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}.

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.