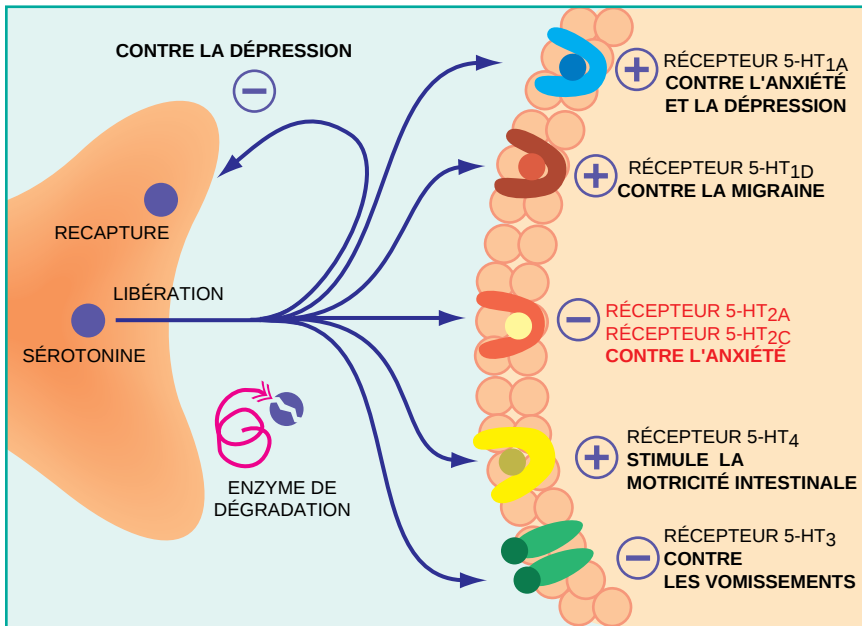




6. PLUSIEURS MÉDICAMENTS agissent sur le système sérotoninergique (en bleu) : des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine soulagent la dépression ; de même, des inhibiteurs de l'enzyme monoamine oxydase A, qui normalement dégrade la sérotonine dans la fente synaptique, augmentent la concentration 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 paniques (sensation paroxystique de mort imminente) renforcent cette hypothèse.

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'auto-récepteur 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.