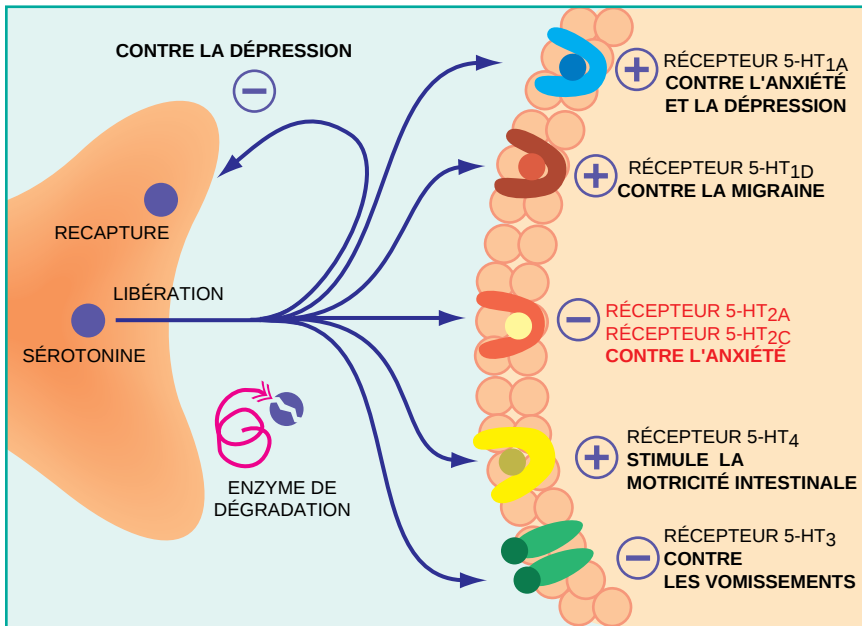




6. PLUSIEURS MÉDICAMENTS agissent sur le système sérotoninergique (en bleu) : des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine soulagent la dépression ; de même, des inhibiteurs de l'enzyme monoamine oxydase A, qui normalement dégrade la sérotonine dans la fente synaptique, augmentent la concentration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

Sérotonine, nausées et vomissements

De nombreuses études cliniques ont mis en évidence l'efficacité des antagonistes 5-HT₃ dans la prévention des nausées et des vomissements déclenchés par les traitements cytotoxiques, telles les chimiothérapies ou la radiothérapie (ils semblent sans effet sur le mal des transports). Le métoclopramide (Primpéran®), antagoniste dopaminergique, est un antiémétique (contre les vomissements) classique, et il a également des propriétés antagonistes 5-HT₃. Toutefois, il provoque des effets secondaires qui empêchent souvent d'administrer les doses élevées nécessaires à l'arrêt des vomissements.

On a donc cherché des antagonistes 5-HT₃ spécifiques, parce que les substances anticancéreuses déclenchent la libération massive de sérotonine par les cellules chromaffines de l'intestin. La sérotonine se fixe sur les récepteurs 5-HT₃ des fibres vagues du tractus gastro-intestinal qui subissent une stimulation notable (le système vagal commande toutes les fonctions végétatives, c'est-à-dire automatiques, tels le rythme cardiaque, la température corporelle, le rythme respiratoire, ou encore le réflexe du vomissement). Lorsqu'un antagoniste se fixe sur les récepteurs excitateurs 5-HT₃ localisés sur les fibres du système vagal, ce dernier est inhibé, et les réflexes nauséeux et les vomissements cessent. En bloquant l'excitation des fibres vagues par la sérotonine, les antagonistes 5-HT₃ agissent tout au début de l'action réflexe.

Un récepteur, une action physiologique

Il serait simpliste de faire correspondre un type de récepteur et un trouble particulier. Toutefois, en restaurant la fonction sérotoninergique, un médicament peut rétablir un équilibre fonctionnel durable et global du système nerveux central. La normalisation du système sérotoninergique rétablit souvent les fonctions des systèmes dopaminergique et noradrénergique (d'autres systèmes essentiels de neuromédiateurs).

Sil'évolution des connaissances est étroitement liée à la découverte de ligands très spécifiques, on ne doit pas

RÉCEPTEUR	PRINCIPALES LOCALISATIONS	MODE D'ACTION DU RÉCEPTEUR	MÉDICAMENT ET INDICATIONS
5-HT _{1A}	Noyaux du raphé, structures limbiques	Inhibiteur	Agoniste partiel : dépression et anxiété
5-HT _{1D}	Structures extrapyramidales	Inhibiteur	Agoniste : migraine
5-HT _{1E}	Tronc cérébral, striatum, hippocampe	Inhibiteur	?
5-HT _{1F}	Cortex frontal - Hippocampe	Inhibiteur	?
5-HT _{2A}	Cortex frontal	Activateur	?
5-HT _{2B}	Périphérie	Activateur	?
5-HT _{2C}	Plexus choroïdes	Activateur	?
5-HT ₃	Bulbe rachidien - Amygdale	Activateur	Antagoniste : vomissements
5-HT ₄	Substance noire - Hippocampe	Activateur	Agoniste : troubles de la motricité gastro-intestinale
5-HT ₅	Habenula, hippocampe	?	?
5-HT ₆	Structures limbiques	(Activateur)	?
5-HT ₇	Hypothalamus, structures limbiques	(Activateur)	?

7. LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS DE LA SÉROTONINE ont été rassemblés, et l'on a indiqué leurs localisations principales, leur mode d'action (inhibiteur ou activateur des neurones qui les portent) et l'indication thérapeutique des médicaments déjà commercialisés (un antagoniste inhibe le récepteur sur lequel il se fixe, tandis qu'un agoniste l'active).

éliminer l'hypothèse selon laquelle les composés les plus efficaces seraient, au contraire, des substances moins spécifiques qui agiraient sur plusieurs récepteurs, voire sur plusieurs systèmes de neuromédiateurs.

L'étude de quelques récepteurs de la sérotonine, notamment les types 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂ et 5-HT₃, a permis aux neuropharmacologues de préciser les mécanismes d'actions de divers psychotropes, notamment des antidépresseurs et des anxiolytiques, et de concevoir de nouveaux médicaments, tels le sumatriptan qui fait cesser la crise migraineuse, l'ondansetron (Zophren®) et le granisetron (Kytryl®) qui évitent les vomissements déclenchés par les traitements anticancéreux.

La découverte de la plupart des récepteurs de la sérotonine est récente, et toutes leurs propriétés n'ont pas encore été élucidées. Ainsi les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ ont une affinité élevée pour certains antipsychotiques et antidépresseurs, mais on ne connaît pas encore les modes d'action de ces récepteurs. De plus, les récepteurs 5-HT₄ semblent jouer un rôle notable dans le contrôle des neurones cholinergiques centraux, qui participent aux fonctions cognitives, notamment à la mémoire.

Par-delà le Prozac® et le sumatriptan, d'autres médicaments efficaces,

issus d'une connaissance approfondie du système sérotoninergique, le système du neuromodulateur aux multiples fonctions, devraient bientôt voir le jour. Enfin, l'intérêt porté aux systèmes sérotoninergiques centraux est renforcé par le fait que certaines drogues, telles que l'Ecstasy, provoquent une dégénérescence réversible des fibres sérotoninergiques, tandis que d'autres, tels le LSD, la cocaïne et l'alcool, modifient durablement le fonctionnement du système sérotoninergique.

Michel HAMON, dirige l'unité INSERM 288, Neurobiologie cellulaire et fonctionnelle, à la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière. Marie-Hélène THIÉBOT y est responsable des études comportementales.

M. Hamon, *La Sérotonine*, in *Neuropeptides et Neuromédiateurs*, coordinateur J. Epelbaum, Laboratoires Sandoz, 1992.

M. HAMON (coordinateur), *Central and Peripheral 5-HT₃ Receptors*, Academic Press, 314 pages, Londres, 1992.

E. ZITA, G. FILLION, *5-Hydroxytryptamine Receptors*, in *Pharmacological Reviews*, 44, pp. 401-458, 1992.

A.M. GARDIER, C. JACQUOT et F. ARTIGAS, *Base neurobiologique du rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques*, in *Médecine/Sciences*, n° 11, pp. 1407-1417, 1995.