

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).

Si l'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.



Les éléphants de trait

MICHAEL SCHMIDT

En Asie, ils subsistent, parce qu'ils participent à l'exploitation forestière, tout en préservant l'environnement.

Dans les forêts épaisses du Myanmar, l'ancienne Birmanie, les hommes et les éléphants travaillent ensemble à l'exploitation des forêts, comme ils le font depuis plus de 100 ans. Un «oozie» n'a qu'un mot à dire, un geste à faire, une pression à exercer pour diriger son éléphant et lui faire porter, pousser, tirer ou empiler d'énormes troncs d'arbres qui seraient, ailleurs, transportés par des machines. Si elle est maintenue, cette tradition garantira à la fois la survie des éléphants d'Asie et celle des forêts. En revanche, si elle disparaît, cette espèce majestueuse de mammifères serait vouée à l'extinction et une partie des plus anciennes forêts naturelles d'Asie deviendrait une exploitation forestière intensive.

Le Myanmar est le dernier pays à utiliser des éléphants pour l'exploitation forestière. Il y a 20 ans à peine, la Thaïlande possédait 4 000 éléphants, mais, ses forêts ayant été rasées au lieu d'être exploitées de façon viable, la plupart de ces animaux sont, aujourd'hui, sous-employés et mal nourris. Au contraire,



le respect de la tradition qui règne au Myanmar a permis de préserver les plus vastes étendues forestières du monde. Depuis 100 ans, les arbres à abattre sont sélectionnés, et le transport des rondins est assuré par des équipes d'hommes et d'éléphants ; cette méthode de gestion a préservé de vastes zones forestières robustes et très productives.

En exploitation forestière, les éléphants ont plusieurs avantages écologiques : ils peuvent emprunter des sentiers forestiers étroits, ce qui évite la construction d'un réseau dense de routes forestières. Or ces routes endommagent l'écosystème situé à proximité, et elles fournissent aussi des voies d'accès aux hommes qui, pratiquant une politique de la terre brûlée, laissent derrière eux des terres arides et stériles ; elles permettent également aux braconniers de s'enfoncer au cœur des forêts, où ils traquent des animaux menacés d'extinction. D'autre part, les éléphants se nourrissent d'un «carburant» écologique, renouvelable et bon marché, tandis que les tracteurs consomment de grandes quantités de carburant polluant et coûteux ; leurs chenilles écrasent tout sur leur passage, bloquant la repousse de la végétation.

Si les équipes d'hommes et d'éléphants n'endommagent pas l'environnement, elles ne sont pas aussi efficaces que les véhicules automobiles, que de nombreuses entreprises d'exploitation forestière étrangères préfèrent. Pour compenser cette moindre efficacité et extraire de la forêt les milliers de troncs nécessaires, on doit utiliser beaucoup d'éléphants. Aujourd'hui, 5 700 éléphants sont ainsi employés au Myanmar ; c'est un nombre minimum pour la pérennisation du système.

En 1992, Khyne U Mar, vétérinaire de l'exploitation forestière du Myanmar, a contacté le zoo de Portland, dans l'Oregon, parce qu'elle cherchait à maintenir constant le nombre des éléphants de trait du pays. Naguère, les nouvelles recrues (des éléphants âgés de 12 à 18 ans) prove-

naient des troupeaux sauvages, mais ces populations sauvages sont aujourd'hui trop petites, même dans les grandes forêts du Myanmar, qui en abriteraient environ 5 000, pour que l'on puisse capturer des animaux pour l'exploitation forestière.

Entre 200 et 300 éléphants quittent l'exploitation chaque année, en raison de leur âge, de blessures ou parce qu'ils meurent. La progéniture du groupe s'élevant à 200 éléphants par an, on doit favoriser leur reproduction si l'on veut maintenir leur nombre.

Au zoo de Portland, nous avons mis en place, depuis 33 ans, un programme de reproduction des éléphants captifs. En appliquant nos méthodes de reproduction aux éléphants du Myanmar, nous pouvions préserver cette espèce menacée. Les éléphants utilisés dans l'exploitation forestière représentent près de 15 pour cent de tous les éléphants d'Asie, sauvages et domestiques. Si l'on parvient à maintenir leur nombre, la population d'éléphants restera assez diversifiée, d'un point de vue génétique, pour que les descendants soient robustes.

La docilité des éléphants fait de ces derniers une espèce en disparition plus facile à protéger que le tigre, le guépard ou le loup. Toutefois, élever des éléphants, même dociles, dans leur habitat naturel pose quelques difficultés. Même si les cinq inséminations artificielles que nous avons pratiquées n'ont pas donné de résultats, nous espérons pouvoir aider les éléphants du Myanmar à se reproduire. Nous sauverons alors ces animaux et la tradition de l'exploitation forestière. Le sort de ces géants se jouera au cours des 20 prochaines années.

LES EMPLOYÉS de l'Exploitation forestière du Myanmar ont été rassemblés pour cette photographie. Les éléphants transportent souvent les troncs d'arbres, posés en équilibre sur leurs défenses et maintenus en place par la trompe(en haut à gauche).

