

La prolifération nucléaire

Les essais nucléaires de l'Inde et du Pakistan démontrent qu'il est facile de fabriquer des armes nucléaires avec les combustibles produits par les centrales nucléaires civiles.

Les 11 essais du mois de mai 1998 traduisent la tension entre deux pays qui se sont affrontés à trois reprises au cours de leurs 51 années d'existence en tant que nations indépendantes. Depuis des lustres, les experts présumaient que l'Inde et le Pakistan s'étaient dotés d'un arsenal nucléaire, et les essais récents ont confirmé l'impossibilité de limiter la prolifération nucléaire. Les différentes solutions utilisées pour la confection des bombes reflètent la facilité avec laquelle les bombes thermonucléaires peuvent être bricolées. Le moratoire nucléaire actuel est fragile quand un nombre toujours plus grand de pays sont dotés de centrales nucléaires civiles produisant des combustibles nucléaires, plutonium, tritium et uranium.

Depuis les années 1950, l'Inde et le Pakistan ont développé leur programme nucléaire civil sous les auspices internationaux du programme *l'Atome pour la paix*. Les États Unis fournirent à l'Inde les plans, le savoir-faire et les dispositifs majeurs pour le retraitement du combustible des réacteurs, mis en œuvre dans une usine à Trombay, au Nord de Bombay.

Le retraitement extraie, pour les réutiliser, les différents éléments du combustible irradié des réacteurs ; l'un d'entre eux, le plutonium 239 est le constituant de base de la plupart des bombes thermonucléaires. Le centre de retraitement de Trombay, construit à la fin des années 1950 et au début des années 1960, utilise le procédé américain *Purex* de séparation du plutonium.

Le plutonium résulte de l'irradiation des combustibles nucléaires dans les réacteurs civils. Le Canada avait livré à l'Inde, à la fin des années 1950, le réacteur de recherche *Cirus* à eau lourde (utilisée comme

ralentisseur de neutrons) où le taux de conversion d'uranium 238 en plutonium 239 est élevé. Avec *Cirus* et l'usine de Trombay, les ingénieurs nucléaires indiens avaient produit suffisamment de plutonium pour fabriquer la bombe atomique qu'ils firent exploser en 1974.

Ce test mit fin à l'aide internationale, mais les scientifiques indiens purent néanmoins construire des réacteurs à eau lourde imités du modèle canadien et des usines de retraitement : en 1985 un réacteur de production de plutonium, dénommé *Dhruva*, était opérationnel à Trombay. Le programme indien incluait également, près de Mysore, un centre de production de tritium, autre combustible des bombes thermonucléaires, et une usine d'enrichissement d'uranium 235.

Mais la production majeure était le plutonium. Les experts estiment que l'ensemble des installations indiennes ont accumulé 1,2 tonne de plutonium, quantité suffisante pour une dizaine, voire une centaine de bombes, selon la technicité atteinte par les spécialistes indiens. L'effort militaire considérable et la grande qualité de leurs scientifiques permirent aux Indiens de maîtriser l'ensemble du cycle nucléaire, de l'extraction de l'uranium à la construction de réacteurs à la pointe de la technique.

Il n'est toutefois pas certain que la troisième bombe indienne ait été une véritable bombe thermonucléaire. La

puissance du test du 11 mai aurait été, aux dires du gouvernement indien, de 43 kilotonnes, mais les experts, au vu des enregistrements sismographiques, pensent que la puissance était moindre, 25 kilotonnes, typique d'une réaction de fission améliorée, plutôt que d'une réaction de fusion. D'autres spécialistes estiment que les Indiens maîtrisent la fusion, mais que la faible puissance de leur test était voulue et qu'ils voulaient parfaire leur maîtrise de la technique, plus difficile à contrôler sur des bombes de faible puissance.

Le programme nucléaire pakistanais utilise plus systématiquement l'uranium 235. Cet isotope de l'uranium ne constitue que 0,72 pour cent de l'uranium naturel et cette teneur est augmentée dans des usines d'enrichissement. La séparation isotopique est réalisée par centrifugation dans le Centre de recherche de Kahuta, près de Islamabad. Le père de la bombe pakistanaise, Abdul Qadeer Khan, s'était procuré les plans des centrifugeuses mises au point par une société hollandaise, *Ultra-Centrifuge*, dans les années 1970.

La masse critique d'uranium nécessaire pour la confection d'une bombe est beaucoup plus élevée que la masse critique de plutonium, et la fabrication de missiles nucléaires avec des bombes à uranium est plus difficile. Pour les bombes pakistanaises de type chinois, de conception rudimentaire, il fallait au moins 15 kilogrammes d'uranium de qualité militaire (enrichi en uranium 235 à plus de 93 pour cent), alors que pour les bombes à plutonium il suffit de trois à six kilogrammes de produit fissile. Les militaires américains estiment que les Pakistanais ont suffisamment d'uranium pour fabriquer une trentaine de bombes par an et que leur possibilité d'enrichissement correspond à cinq bombes par an. De plus, les programmes de construction de réacteurs et de centres de retraitement pourraient amener les Pakistanais à produire annuellement 10 à 15 kilogrammes de plutonium.

Les efforts diplomatiques tendent à persuader ces nouvelles puissances nucléaires de signer le traité de non-prolifération et de les amener à renoncer à placer leurs charges sur des missiles. À court terme, ces espoirs semblent ténus.

Glenn ZORPETTE
et Tim BEARDSLEY



Titre de ce journal pakistanais publié après les essais nucléaires : «Nous détruirons l'Inde».

La neurobiologie de la dépression

CHARLES NEMEROFF

Une meilleure compréhension des bases biologiques de cette maladie, souvent fatale, devrait conduire à de nouveaux traitements.

Dans *Le choix de Sophie*, William Styron a remarquablement décrit la dépression : «Le psychiatre me demanda si j'avais des pensées suicidaires, et je finis par lui répondre par l'affirmative. Je ne lui avouai pas que je voyais désormais les objets qui m'entouraient comme des instruments possibles d'autodestruction : les poutres du grenier ou les érables du jardin me servaient à me prendre, le garage était un endroit pour inhaler du monoxyde de carbone, la baignoire recevait le sang s'écoulant de mes artères ouvertes. Les couteaux de cuisine, dans leurs tiroirs, n'avaient plus qu'une seule fonction pour moi. J'aurais voulu mourir d'une crise cardiaque, car ainsi je n'aurais pas eu à forcer le sort. Je pourrais essayer d'attraper une pneumonie en me promenant en forêt, sous une pluie glacée, en manches de chemise. J'avais aussi envisagé de traverser l'autoroute, toute proche, devant un camion.»

W. Styron fait bien comprendre que la dépression diffère d'une mélancolie passagère ou du chagrin lié à un deuil. C'est une maladie handicapante et dangereuse, caractérisée par de nombreux symptômes qui s'ajoutent à une tristesse permanente. Notamment les personnes dépressives ont des pensées suicidaires, mais aussi un sentiment de culpabilité. Elles se sentent inutiles, leur pensée est confuse, leurs souvenirs sont flous et elles ne prennent plaisir à rien. Elles sont parfois anxieuses, sans énergie ; elles mangent et dorment peu ou, au contraire, à l'excès.

Quelles sont les causes de la dépression ? Des expériences traumatisantes ? Des sentiments de dépréciation du soi ? Des mécanismes biologiques ? Quel

que soit le facteur déclenchant, le cerveau étant le support de l'esprit, la dépression engendre finalement des modifications biochimiques du cerveau, qui sont responsables de la tristesse profonde et des autres caractéristiques de la maladie. Si l'on ignore encore l'étendue de ces perturbations, les progrès sont rapides.

Les neurobiologistes qui étudient la dépression sont un peu comme des aveugles qui palperaient les différentes parties d'un éléphant afin de l'identifier. Pis encore, c'est comme si certains examinaient des éléphanteaux et d'autres des éléphants adultes : les anomalies biochimiques ne sont pas identiques dans toutes les dépressions. Toutefois, les principales caractéristiques biologiques de la dépression commencent à se préciser ; les malades devraient en bénéficier, car le diagnostic, les traitements et la prévention en seront améliorés.

Le lourd tribut de la dépression

Pour progresser, les psychiatres cherchent également à répertorier les caractéristiques de la maladie qui varient selon les malades, car ils espèrent mettre au point des traitements plus spécifiques et mieux ciblés : chez certains, l'activité de neuromédiateurs (des molécules transmettant des signaux d'un neurone à un autre) est réduite ; chez d'autres, l'activité hormonale est excessive (les hormones circulent dans le sang et agissent parfois très loin du site de leur production). Simultanément, la psychiatrie cherche des marqueurs biologiques simples qui indiqueraient le type exact de maladie

qui frappe chaque patient : la concentration sanguine en certaines molécules ou la modification de certaines aires cérébrales, aisément visualisables.

Ayant détecté l'un de ces marqueurs chez un malade dépressif, un psychiatre pourrait prescrire un traitement adapté à l'anomalie biologique identifiée, tout comme un médecin recherche la présence de streptocoques chez un patient qui a mal à la gorge et, si nécessaire, lui prescrit ensuite l'antibiotique qui lutte spécifiquement contre le microbe détecté. Aujourd'hui, on n'en est pas là : les psychiatres sélectionnent intuitivement ou par approximations successives le médicament efficace pour chaque malade dépressif, mais cette longue stratégie est parfois fatale aux personnes suicidaires. La psychothérapie est un complément souvent nécessaire, mais insuffisant, surtout quand la dépression est très grave.

Bien que les antidépresseurs actuels aient moins d'effets secondaires que les médicaments antérieurs et qu'ils soient souvent très utiles, le tribut à payer à la dépression reste trop lourd. On estime que 5 à 12 pour cent des hommes et 10 à 20 pour cent des femmes ont un épisode dépressif notable à un moment de leur vie. La moitié d'entre eux ont plusieurs crises, et jusqu'à 10 pour cent traversent des phases maniaques, qui s'ajoutent aux dépressions (c'est la maladie maniaco-dépressive ou maladie bipolaire). Les personnes maniaques dorment peu,

1. CE TABLEAU du Vieil homme tenant sa tête entre ses mains (à droite) a été dessiné par Vincent Van Gogh en 1882 ; il ressemble au Vieil homme triste, peint en 1889. Van Gogh fut lui-même dépressif pendant une bonne partie de sa vie. Il se donna la mort en 1890.



Van Gogh Museum/Vincent van Gogh Foundation, Amsterdam

parlent vite, ont des idées de grandeur, sont hyperactives, conduisent dangereusement, dépensent sans compter et multiplient les aventures amoureuses.

Enfin, chaque année, 15 pour cent des personnes dépressives ou manico-dépressives se donnent la mort. Dans les pays industrialisés, le suicide est la neuvième cause de décès (près de 12 000 en 1995, en France). Les statistiques sont vraisemblablement sous-estimées : d'une part, la cause du décès n'est pas toujours mentionnée sur les certificats de décès, sinon les familles ne pourraient toucher certaines primes d'assurance ; d'autre part, certains accidents de la route sont des suicides maquillés. De surcroît, la dépression augmente aussi le risque de décès après une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Elle réduit souvent la qualité (et peut-être la durée) de vie des patients cancéreux.

Les premiers antidépresseurs

La dépression et la maladie manico-dépressive sont souvent familiales : des parents proches (enfants, parents, frères et sœurs) des personnes souffrant de dépressions ou de maladie manico-dépressives graves ont plus de risques

que la moyenne de la population d'avoir la même maladie (ou une maladie proche). Les études réalisées sur les jumeaux confortent l'hypothèse d'une composante génétique : la probabilité qu'un jumeau soit dépressif ou manico-dépressif quand l'autre jumeau l'est est plus grande pour les vrais jumeaux que pour les faux jumeaux (qui ne se ressemblent pas plus que des frères et sœurs).

Depuis une vingtaine d'années, les biologistes recherchent d'éventuelles anomalies génétiques, mais sans succès, peut-être parce que plusieurs gènes prédisposent à la dépression et que la contribution de chacun est si faible qu'on la détecte très difficilement.

La maladie manico-dépressive est fréquente chez les Amishs, une communauté fermée des environs de Philadelphie. Une vaste étude de ce groupe semblait avoir révélé qu'une ou plusieurs anomalies génétiques du chromosome 11 prédisposaient à la maladie manico-dépressive, mais les résultats n'ont pas été confirmés. Un gène localisé sur le chromosome X jouerait un rôle dans certains cas, mais pas dans la plupart des cas étudiés. Des études plus récentes ont révélé que diverses régions du chromosome 18 et un site sur le chromosome 21 participeraient

à la susceptibilité à la maladie, mais leurs résultats n'ont pas encore été reproduits.

Tandis que ces études génétiques se poursuivent, des biologistes s'intéressent à la neurochimie de la maladie et, notamment, aux neuromédiateurs. Ainsi, de nombreuses dépressions semblent résulter, du moins en partie, de perturbations des circuits cérébraux qui utilisent un type particulier de neuromédiateurs : les monoamines. Ces dérivés d'acides aminés sont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (les deux premiers sont particulièrement mis en cause).

Dès les années 1950, les biologistes ont incriminé les monoamines, parce qu'ils ont observé que 15 pour cent environ des personnes hypertendues devenaient gravement dépressives quand elles étaient traitées par la réserpine. Or, cette substance diminue les concentrations en monoamines dans les neurones. Simultanément, des médecins notèrent qu'un des médicaments prescrits contre la tuberculose améliorait l'humeur de personnes dépressives. Or, l'enzyme monoamine oxydase détruit les monoamines dans les neurones ; la substance antituberculeuse inhibe la dégradation enzymatique, de sorte qu'elle protège les monoamines, leur permet d'être actives plus longtemps dans le cerveau et, par conséquent, améliore l'état des personnes dépressives. Comme la dépression semblait ainsi résulter d'une baisse des concentrations cérébrales en monoamines, on se mit à rechercher des inhibiteurs de la monoamine oxydase et l'on découvrit les premiers médicaments antidépresseurs.

Le rôle de la noradrénaline

Certaines monoamines ont-elles un rôle prépondérant ? Au cours des années 1960, à l'Université de Harvard, Joseph Schildkraut supposa que la noradrénaline était le principal responsable. Dans son hypothèse, dite des catécholamines, il postulait que la dépression résulte d'un déficit en noradrénaline (qui appartient à la classe des catécholamines) dans certains circuits cérébraux, tandis que la manie, ou phase maniaque de la maladie manico-dépressive, résultait au contraire d'un excès de noradrénaline. Plusieurs expériences ont confirmé que la baisse de la concentration en noradrénaline suscite fréquemment un état dépressif. Les neu-

Les symptômes d'une dépression grave

Les psychiatres considèrent généralement qu'une personne souffre d'une dépression quand elle présente au moins cinq des symptômes suivants, presque tous les jours pendant au moins deux semaines. Les symptômes doivent inclure au moins un des deux premiers critères, doivent provoquer une détresse notable ou perturber la vie quotidienne, et ne résulter ni de la prise de médicaments, ni de la consommation de drogues, ni d'une maladie (par exemple un dysfonctionnement de la thyroïde), ni d'un deuil.

Humeur déprimée presque toute la journée (chez les enfants et chez les adolescents, la dépression se traduit parfois par une très grande irritabilité).

Absence d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités quotidiennes.

Augmentation ou diminution notable de la prise alimentaire.

Insomnie ou sommeil excessif.

Agitation (par exemple, torsion des mains) ou lenteur des mouvements.

Fatigue ou perte d'énergie.

Sentiments d'inutilité ou de culpabilité excessifs.

Indécision ou difficulté à penser ou à se concentrer.

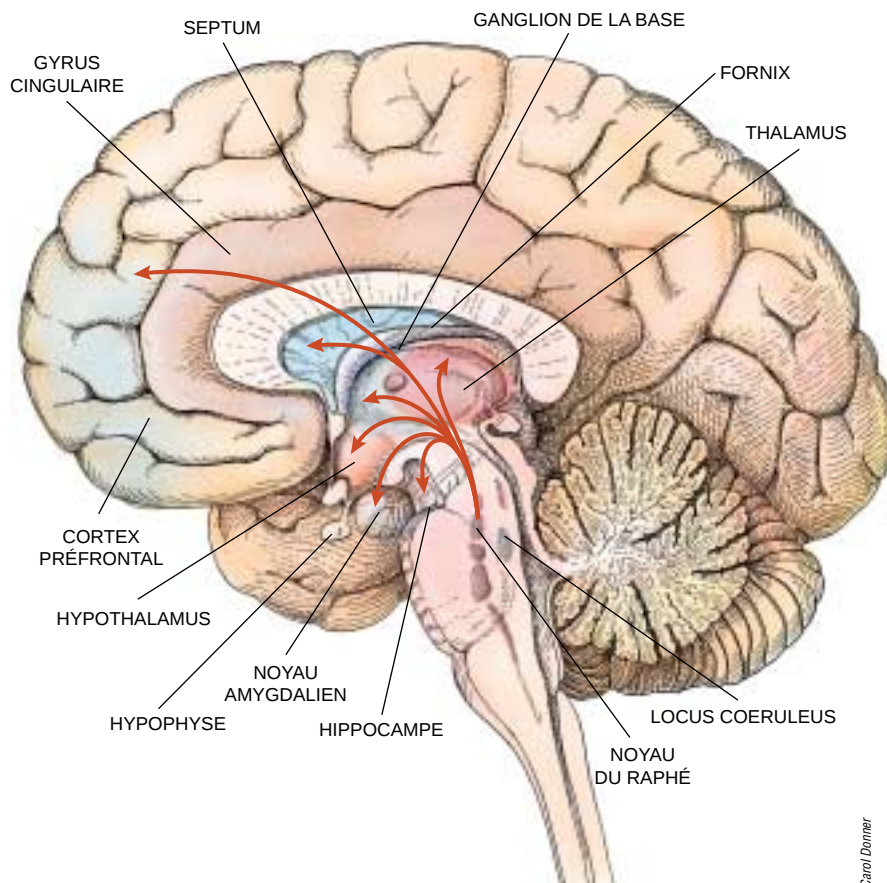
Idées récurrentes de suicide ou pensées morbides.

rones noradrénergiques, ceux qui libèrent la noradrénaline, sont localisés dans le tronc cérébral, surtout dans le locus coeruleus, et ils ont des prolongements vers de nombreuses régions du cerveau, dont le système limbique, un groupe d'aires corticales et sous-corticales, qui ont un rôle essentiel dans la régulation des émotions.

Comment agissent la noradrénaline et les autres monoamines ? À chaque connexion entre deux neurones, ou synapse, les monoamines, comme tous les neuromédiateurs, sont libérées par le neurone présynaptique ; elles diffusent dans la fente synaptique, c'est-à-dire l'espace qui sépare le neurone présynaptique du neurone postsynaptique, et viennent se lier à leurs récepteurs, à la surface du neurone postsynaptique. L'activation des récepteurs modifie l'état des neurones postsynaptiques, ce qui les active ou les inhibe. L'effet d'un neuromédiateur dépend de la nature et de la concentration de ses récepteurs sur le neurone postsynaptique. La sérotonine, par exemple, a plus de 13 récepteurs, plus ou moins sensibles, dont l'activation déclenche des effets différents.

L'influence des neurones présynaptiques sur les neurones postsynaptiques dépend aussi de la quantité de neuromédiateur libéré par le neurone présynaptique et par la durée de son séjour dans la fente synaptique, valeurs qui sont déterminées par deux types de molécules portées par le neurone présynaptique : les autorécepteurs et les transporteurs. Quand des molécules de noradrénaline libérées dans une synapse se lient à leur autorécepteur, elles l'activent, ce qui ralentit l'activité électrique du neurone présynaptique et, par conséquent, la libération du neuromédiateur. Les transporteurs recaptent les molécules de neuromédiateur libérées dans la fente synaptique et assurent leur recyclage dans le neurone présynaptique : c'est la recapture. L'enzyme intracellulaire monoamine oxydase module aussi la concentration synaptique en neuromédiateur : elle dégrade les monoamines, diminuant la quantité des molécules qui seront libérées.

Comment sait-on qu'une diminution de la concentration synaptique en noradrénaline entraîne une dépression ? Les neurobiologistes ont dosé des marqueurs indirects de la concentration cérébrale en noradrénaline, par exemple les concentrations de ses méta-



2. PLUSIEURS AIRES CÉRÉBRALES participant à l'humeur et à la régulation de l'appétit, du sommeil, du désir sexuel et de la mémoire sont perturbées chez les personnes dépressives. Hormis l'hypophyse, toutes ces aires font partie de ce que l'on nomme le système limbique ; elles reçoivent, normalement, des signaux en provenance des neurones qui sécrètent de la sérotonine ou de la noradrénaline. Une baisse de l'activité des circuits sérotoninergiques ou noradrénergiques favoriserait l'installation d'un état dépressif. On a indiqué certains circuits sérotoninergiques (les flèches rouges). Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont localisés dans le locus coeruleus.

bolites, dans des milieux plus facilement accessibles, tels les urines ou le liquide céphalo-rachidien : ces concentrations sont souvent inférieures à la normale chez les personnes dépressives. De surcroît, l'analyse du cerveau de personnes dépressives qui se sont suicidées a révélé une densité anormalement élevée de récepteurs corticaux de la noradrénaline.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'activation des circuits nerveux n'est pas meilleure quand les récepteurs sont plus nombreux : lorsque les molécules de neuromédiateurs se raréfient trop dans les synapses, les neurones postsynaptiques compensent ce manque en augmentant le nombre de récepteurs, captant ainsi toute molécule de neuromédiateur disponible.

De fait, certaines substances qui bloquent sélectivement la recapture de la noradrénaline et augmentent ainsi sa concentration dans les synapses sont

de puissants antidépresseurs. Dans plusieurs pays, la reboxetine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, a reçu une autorisation de mise sur le marché et est administrée aux personnes dépressives.

De la noradrénaline à la sérotonine

Si le rôle de la noradrénaline a été établi le premier, celui de la sérotonine s'est confirmé au cours des années 1990, quand on a mieux compris l'efficacité du Prozac (la fluoxétine) et des antidépresseurs apparentés, qui modifient la concentration en sérotonine. Les travaux sur le rôle de la sérotonine dans les troubles de l'humeur ont commencé il y a une trentaine d'années : on postula alors que la diminution de la concentration synaptique en sérotonine serait une autre cause de la dépression, car elle aboutirait à une diminution de la concentration en noradrénaline.