

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.

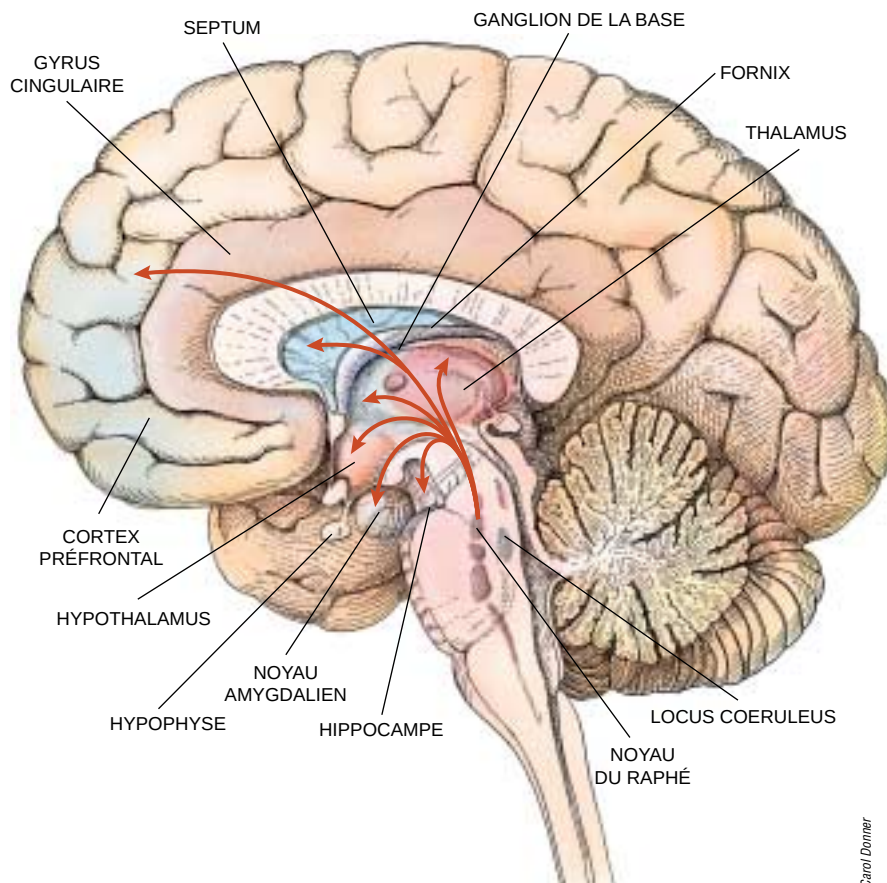
Idées récurrentes de suicide ou pensées morbides.

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.

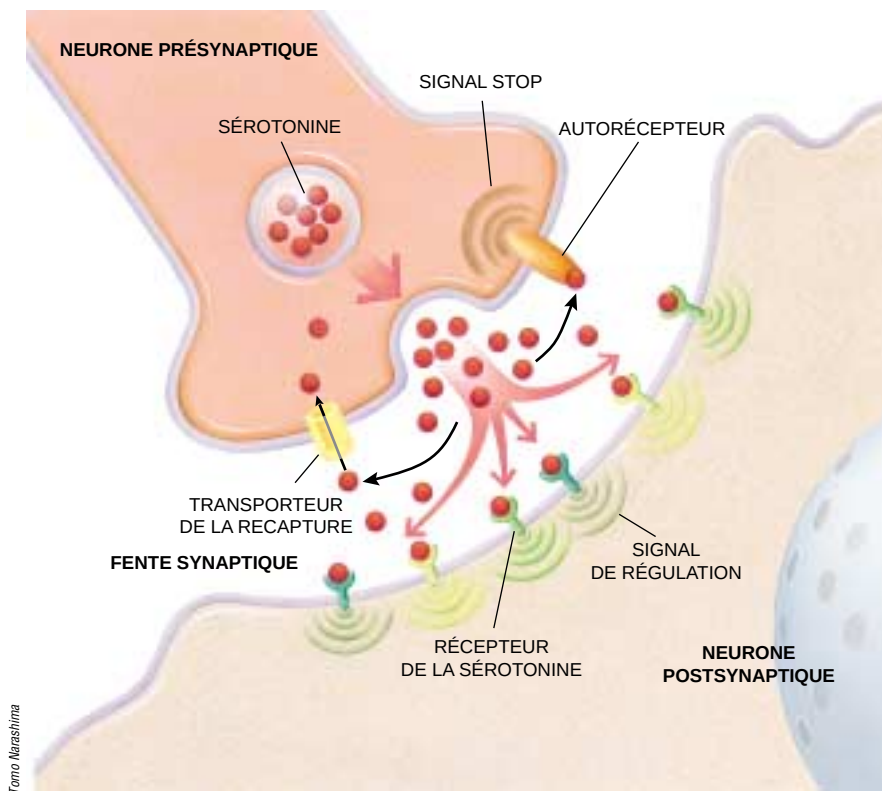
Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'activation des circuits nerveux n'est pas meilleure quand les récepteurs sont plus nombreux : lorsque les molécules de neuromédiateurs se raréfient trop dans les synapses, les neurones postsynaptiques compensent ce manque en augmentant le nombre de récepteurs,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



Tomo Narashima

3. LA SÉROTONINE (les sphères rouges) sécrétée par un neurone présynaptique se lie à ses récepteurs (en vert) sur le neurone postsynaptique, augmentant ou inhibant l'activité de ce neurone. La réaction dépend de la quantité de sérotonine présente dans la fente synaptique et du type de récepteur sur lequel se fixe la sérotonine (il en existe plus de 13). La concentration synaptique en sérotonine est contrôlée par deux types de molécules présynaptiques : les autorécepteurs (en orange), qui inhibent la production de la sérotonine par le neurone présynaptique, et les transporteurs (en jaune), qui « pompent » le neuromédiateur de la fente synaptique vers l'intérieur du neurone présynaptique. Plusieurs antidépresseurs, tel le Prozac, augmentent la concentration synaptique en sérotonine, parce qu'ils inhibent sa recapture.

Des anomalies des circuits cérébraux où le neuromédiateur utilisé est la sérotonine semblent ralentir la transmission des signaux par la noradrénaline. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques (qui libèrent de la sérotonine) sont localisés dans les noyaux du raphé, dans le tronc cérébral, et ont des prolongements jusque dans diverses régions du système nerveux central, notamment dans celles qui libèrent la noradrénaline (ou commandent sa libération). Comme les neurones sérotoninergiques activent de nombreuses régions du cerveau, tels les noyaux amygdaliens (qui commandent les émotions), l'hypothalamus (qui contrôle l'appétit, la libido et le sommeil) et les aires corticales de la cognition, une diminution de la concentration en sérotonine pourrait favoriser l'apparition de la dépression.

On a vérifié cette hypothèse par diverses mesures biochimiques : on a notamment mesuré que le liquide céphalo-rachidien des personnes

dépressives et, surtout, des personnes suicidaires contient des quantités anormalement faibles d'un des principaux produits de dégradation de la sérotonine (cela signifie que la concentration cérébrale en sérotonine est aussi inférieure à la normale). De surcroît, la concentration d'un type de molécules de surface, spécifiques des neurones sérotoninergiques, est inférieure à la normale chez les personnes dépressives, ce qui montre que le nombre de neurones sérotoninergiques est anormalement bas. Enfin, la densité d'au moins un type de récepteurs de la sérotonine est supérieure dans le tissu cérébral de patients dépressifs qui se sont suicidés ; comme dans le cas des récepteurs de la noradrénaline, cette abondance est une réaction à une libération insuffisante de sérotonine dans la fente synaptique.

D'autres observations confirment le rôle de la sérotonine : les substances qui bloquent la recapture de la sérotonine par les transporteurs des neu-

rones présynaptiques, prolongeant la présence du neuromédiateur dans la fente synaptique, améliorent l'état de certaines personnes dépressives. En outre, vers la fin des années 1950, on découvrit l'action des antidépresseurs tricycliques (ainsi nommés parce qu'ils contiennent trois cycles aromatiques), mais on ignorait leur mécanisme d'action. On découvrit ultérieurement qu'ils inhibent notamment la recapture de la sérotonine, de sorte que la concentration en ce neuromédiateur augmente dans la fente synaptique.

Les inhibiteurs de la recapture

L'effet antidépresseur des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, soupçonné depuis longtemps, n'a été confirmé qu'à la fin des années 1980, avec la mise au point du Prozac et d'autres médicaments, tels le Zoloft (la sertraline), le Floxyfral (la fluvoxamine), le Seropram (le citalopram) et le Deroxat (la paroxétine), qui bloquent spécifiquement le transporteur de la sérotonine. Ces inhibiteurs sélectifs ont bouleversé le traitement de la dépression, car ils sont très efficaces et ont moins d'effets secondaires que les médicaments plus anciens. Les antidépresseurs les plus récents, telle la venlafaxine, bloquent à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Nos études de la sérotonine ont également révélé pourquoi les personnes dépressives ont plus de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux que la moyenne. Toute activation anormale des plaquettes sanguines et de leur agglutination aboutit à la formation de caillots, qui risquent de boucher les vaisseaux sanguins et de bloquer l'irrigation du cœur et du cerveau. Or, nous avons observé que les plaquettes des personnes dépressives sont activées très facilement, notamment – semble-t-il – par la sérotonine, qui sensibilise les plaquettes à d'autres stimulus plus puissants. En outre, les plaquettes des personnes dépressives portent moins de transporteurs de la sérotonine que celles des personnes saines : elles sont stimulées en permanence par la sérotonine, qui stagne dans leur environnement au lieu d'être recaptée.

Si la dépression est associée à des anomalies des circuits nerveux, les malades ont également des concen-

trations en certaines hormones anormales, parce que les circuits cérébraux commandant la sécrétion de ces hormones fonctionnent mal.

Les anomalies hormonales

L'hypothalamus est une structure cérébrale essentielle pour la régulation hormonale : il synthétise des peptides (de petites chaînes d'acides aminés) qui agissent sur l'hypophyse, à la base du cerveau, modulant la libération de diverses hormones dans le sang. Ces hormones, notamment l'hormone de croissance, l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) et l'hormone corticotrope (ACTH), commandent, elles-mêmes, la libération d'autres hormones (par d'autres glandes endocrines dispersées dans l'organisme). Les hormones libérées en réaction aux hormones hypophysaires agissent en dehors du système nerveux, mais elles exercent aussi une rétroaction négative sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus : délivrant des signaux inhibiteurs, elles évitent l'emballement du circuit hormonal.

On sait que les personnes dépressives sont souvent insensibles à diverses substances qui, normalement, stimulent la libération de l'hormone de croissance ou réagissent bizarrement à l'hormone hypothalamique qui, normalement, déclenche la sécrétion de la thyroïde par l'hypophyse. Enfin, si certaines personnes ne réagissent pas aux antidépresseurs, c'est qu'elles ont une insuffisance thyroïdienne.

L'effet hormonal le mieux connu, chez les personnes dépressives, est la dérégulation de l'«axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien», c'est-à-dire le système composé de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des glandes surrénales (localisées au-dessus des reins) et de leurs hormones ; ce système commande les réactions au stress de l'organisme. Lors d'une menace physique ou psychique, l'hypothalamus amplifie la production du facteur de libération de l'hormone corticotrope, le CRF, ce

qui provoque la libération d'ACTH par l'hypophyse. L'ACTH déclenche alors la libération de cortisol par les glandes surrénales. L'ensemble de ces réactions interrompt les activités métaboliques secondaires et prépare l'organisme à lutter ou à fuir. Ainsi, le cortisol aug-

mente l'apport énergétique aux muscles, tandis que le CRF réduit l'appétit et l'activité sexuelle, et augmente la vigilance. Toutefois, une activation chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien semble favoriser la dépression.

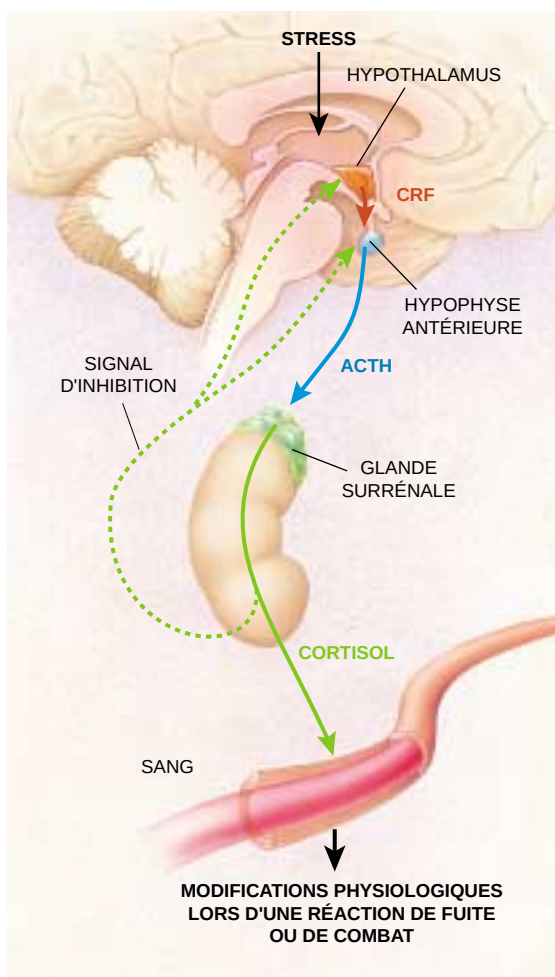
Vers la fin des années 1960 et le début des années 1970, plusieurs équipes avaient déjà montré que la concentration en cortisol était supérieure à la normale dans les urines, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien des personnes dépressives : l'axe hypothalamo-hypophysaire était hyperstimulé. Des centaines d'autres études ont confirmé cette hyperactivité chez de nombreuses personnes dépressives (surtout chez les plus gravement atteintes).

Les endocrinologues qui ont analysé cette hyperactivité ont découvert que toutes les étapes de l'axe peuvent être perturbées chez les personnes dépressives. Ainsi, l'hypophyse et les glandes surrénales sont plus grosses que la normale, et les glandes surrénales sécrètent plus de cortisol. Les neurones qui libèrent l'hormone CRF, notamment dans l'hypothalamus, semblent en grande partie responsables de l'hyperactivité de l'axe et de l'apparition des symptômes dépressifs.

On a relevé plusieurs anomalies liées à l'hormone CRF chez les personnes dépressives : sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est supérieure à celle des témoins ou des personnes ayant d'autres troubles psychiatriques ; les antidépresseurs et les électrochocs réduisent cette concentration ; le nombre des neurones qui libèrent l'hormone CRF dans l'hypothalamus et l'expression du gène CRF (qui commande la production de l'hormone) sont anormalement élevés dans le tissu cérébral de personnes dépressives décédées ; enfin, l'administration de CRF dans le cerveau d'animaux de laboratoire déclenche des comportements caractéristiques de la dépression chez l'homme, c'est-à-dire des insomnies, une diminution de l'appétit et du comportement sexuel, et une anxiété.

Effets de l'administration de CRF dans le cerveau d'animaux de laboratoire

BAISSE	AUGMENTATION
Appétit, Sommeil, Comportement sexuel	Activité incessante dans les environnements familiers Méfiance exacerbée dans les environnements nouveaux



4. LE SYSTÈME HORMONAL connu sous le nom d'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est activé par un stress (les flèches continues). Or, une suractivation chronique de ce système et, notamment, la surproduction du facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF) favorisent l'apparition de la dépression. Ainsi, des animaux de laboratoire dans le cerveau desquels on a injecté de l'hormone CRF ont des symptômes identiques (ci-dessus) à ceux des personnes dépressives.