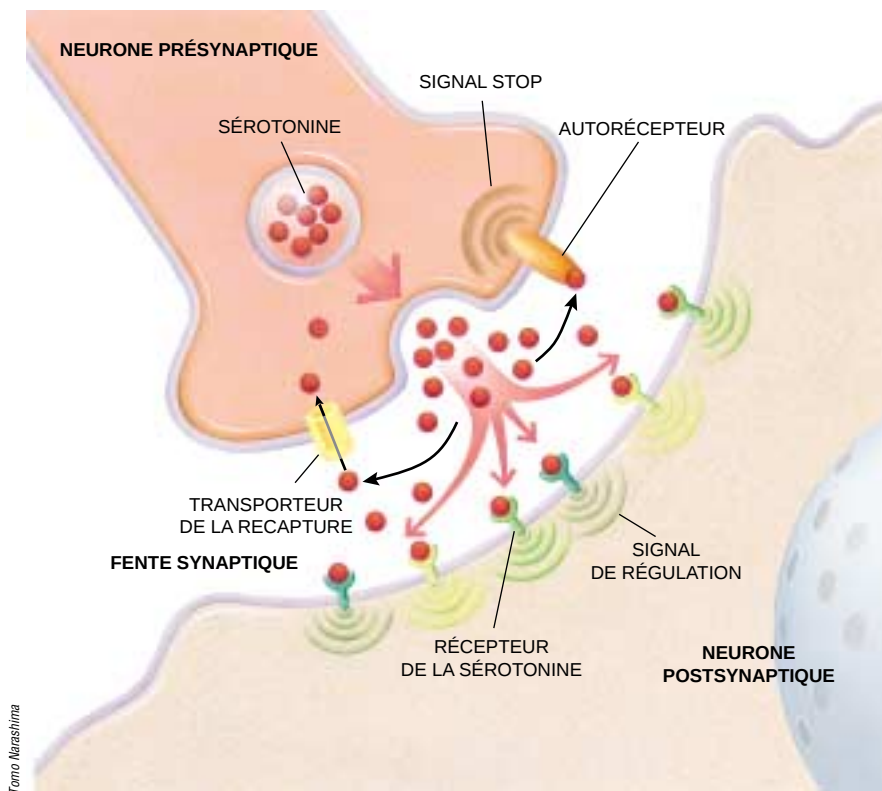




Tomo Narashima

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 l'hormone de stimulation 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.

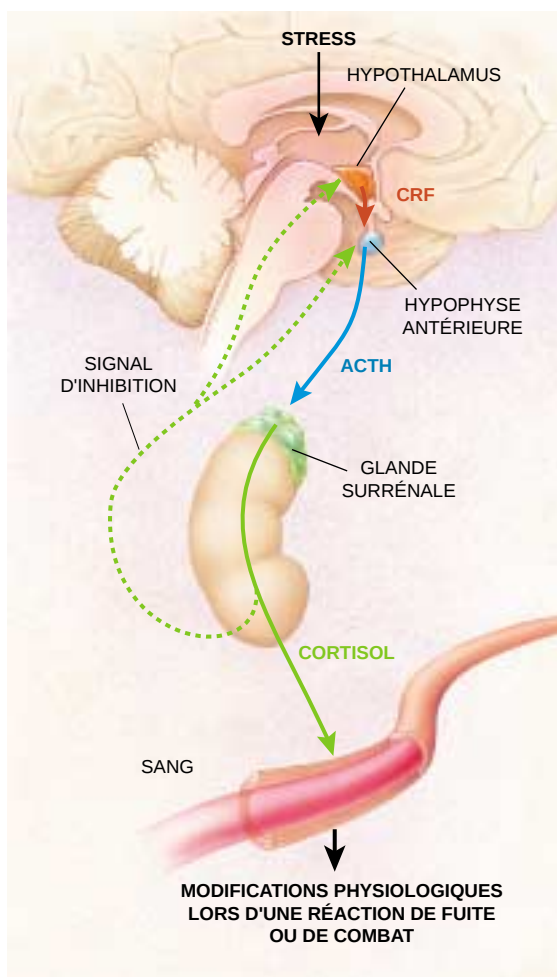
Vers la fin des années 1960 et le début des années 1970, plusieurs équipes avaient déjà montré que la concentration en cortisol était supérieure à la normale dans les urines, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien des personnes dépressives : l'axe hypothalamo-hypophysaire était hyperstimulé. 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.

Enfance et dépression

Les neurobiologistes n'ont pas encore établi un mécanisme global de la dépression, mais ils ont élaboré un scénario partiel de la maladie chez les personnes dont l'enfance a été traumatisante. Selon cette hypothèse, que je nomme le modèle stress-diathèse des troubles de l'humeur, des expériences psychologiquement traumatiques (le stress) interagissent avec les prédispositions génétiques (la diathèse).

Si la dépression touche parfois plusieurs membres d'une même famille, c'est sans doute que certains facteurs génétiques diminuent le «seuil de résistance» à la dépression. Ces facteurs génétiques diminuent sans doute directement ou indirectement les concentrations en monoamines dans les synapses, ou augmentent la réactivité au stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Un stress notable, déclenché par des traumatismes de la petite enfance, abaisserait le seuil de résistance à la dépression (lequel n'aurait peut-être pas été assez bas pour déclencher la maladie en l'absence de stress).

Nous pensons que les traumatismes déclenchent des réactions de stress et provoquent une activation permanente des neurones libérant la CRF, qui réagissent au stress et sont hyperactifs chez les personnes dépressives. Quand cette hyperactivité persiste jusqu'à l'âge adulte, les neurones, trop sensibles, réagissent violemment, même à des traumatismes mineurs ; chez des personnes qui sont, en plus, génétiquement prédisposées, la dépression s'installe alors, avec ses réactions neuroendocrines et comportementales caractéristiques.

Pour tester l'hypothèse stress-diathèse, nous avons séparé des rats nouveau-nés de leur mère pendant de brèves périodes, durant les trois premières semaines qui suivent la naissance, avant de les laisser grandir dans des colonies normales de rats, après le sevrage. Devenus adultes, ces rats qui ont été privés de soins maternels ont des neurones à CRF anormaux et présentent les anomalies décelées chez les personnes dépressives : la libération d'ACTH déclenchée par le stress est supérieure à la normale, tout comme la concentration en CRF dans plusieurs zones cérébrales. Les concentrations en corticostérone (le cortisol du rat) sont aussi supérieures

L'apport de l'imagerie

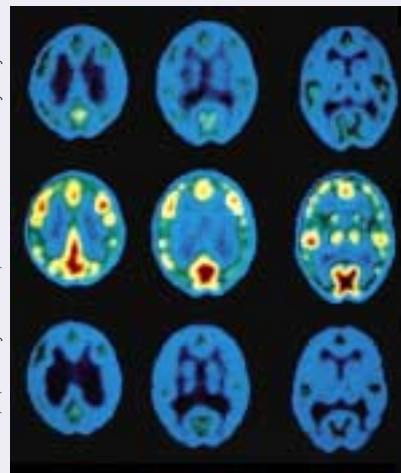
Au cours des 15 dernières années, l'imagerie du cerveau a tant progressé qu'elle complète les autres méthodes d'exploration des anomalies neurobiologiques de la dépression. Ces méthodes fournissent des marqueurs anatomiques ou fonctionnels de la susceptibilité à la maladie.

L'imagerie par résonance magnétique et les autres systèmes de visualisation des structures cérébrales ont fourni de nombreuses informations. Les images de la substance blanche sous-corticale des personnes maniaco-dépressives, surtout des plus âgées, ont révélé une activité particulière dans certaines régions du cerveau qui contrôlent l'humeur (par exemple les ganglions de la base, le thalamus et le tronc cérébral). Cette activité indique généralement une perte neuronale, mais on ignore quel type de neurones est atteint.

De surcroît, le volume de diverses structures cérébrales est inférieur à la normale chez les personnes dépressives chroniques : c'est le cas de l'hippocampe, qui fait partie du système limbique (des structures cérébrales qui participent aux émotions et à la mémoire). Ainsi, d'après une étude réalisée sur des femmes âgées dépressives chroniques, leur hippocampe était plus petit que celui de femmes non dépressives du même âge. Ce résultat confirme des données obtenues sur l'animal : une sécrétion excessive et chronique de cortisol (c'est le cas chez de

nombreuses personnes dépressives) détruit des neurones de l'hippocampe. On ignore encore comment la perte de neurones de l'hippocampe (ou d'autres régions) est associée à la dépression, mais certains de ces neurones seraient des neurones sensibles à la sérotonine ou à la noradrénaline. Or, une diminution de la sérotonine ou de la noradrénaline favorise l'apparition de la dépression.

COUPES EN TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS du cerveau d'une personne qui passe de façon cyclique d'un état dépressif (en haut) à un état d'euphorie excessive (au milieu) et, à nouveau, à un état dépressif (en bas). L'état d'activation du cerveau diffère selon l'état. La couleur bleue indique une activité faible, puis le vert, le jaune et le rouge des activités croissantes.



L.R. Baxter, Jr., University of Alabama, © 1995 Archives of General Psychiatry

à la normale : l'expression du gène du CRF et, par conséquent, la production de CRF seraient augmentées de façon permanente chez les rats privés de soins maternels.

Nous avons également observé une augmentation de la densité des récepteurs de l'hormone CRF dans certaines régions cérébrales de ces rats. Généralement, le nombre de récepteurs d'une substance augmente pour compenser la baisse de la concentration de cette substance. Toutefois, ici, le nombre des récepteurs de l'hormone CRF augmente malgré une augmentation de cette concentration, ce qui empire encore la situation : une surabondance de récepteurs potentialise l'action du CRF, augmentant ainsi les risques de déclencher une dépression.

Mon collègue Paul Plotsky a récemment montré qu'un traitement par un des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Deroxate) normalise

la concentration en CRF, compense l'augmentation de la sensibilité ou du nombre des récepteurs (la production de corticostérone se normalise) et améliore le comportement (les rats sont moins peureux).

Nous ignorons encore comment ces inhibiteurs normalisent l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais nous savons aujourd'hui qu'ils sont efficaces chez les personnes dépressives qui ont eu une enfance difficile. Toutes les anomalies de l'hormone CRF et de l'axe hypothalamo-hypophysaire réapparaissent à l'arrêt du traitement, lequel ne doit pas être interrompu chez les personnes dépressives, pour qu'elles ne rechutent pas.

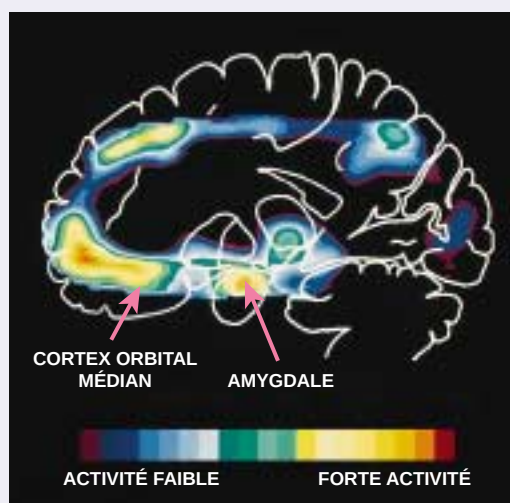
L'étude de macaques, plus proches de l'homme que les rats, a confirmé ces résultats. Pendant les trois mois qui ont suivi la naissance des jeunes, on les a placés avec leur mère dans des cages où la nourriture était soit abondante,

D'autres techniques d'imagerie analysent le fonctionnement du cerveau, révélant par exemple les zones actives lorsqu'une personne se repose ou accomplit une tâche particulière. Ainsi, la tomographie par émission de positons a montré que l'activité de plusieurs aires limbiques et corticales diffère chez les personnes gravement dépressives et chez les personnes saines. De surcroît, chez une même personne passant rapidement d'un état dépressif à un état maniaque, l'image cérébrale obtenue par tomographie par émission de positons change. Ces travaux ont révélé certaines zones cérébrales particulièrement importantes : les personnes chez qui une région du système limbique (le noyau amygdalien de l'hémisphère gauche) est particulièrement active risqueraient davantage de devenir dépressives.

Quand l'imagerie fonctionnelle indiquera aussi les concentrations en neuromédiateurs, on pourra les comparer dans les différentes aires cérébrales d'une même personne ou encore d'une personne à l'autre. Des laboratoires ont mis au point des marqueurs qui se lient au transporteur de la sérotonine (qui «pompe» la sérotonine de la fente synaptique vers l'intérieur du neurone présynaptique) et à l'un des types de récepteurs de la sérotonine ; grâce à ces marqueurs, les neurobiologistes devraient localiser précisément les aires cérébrales où, chez les personnes dépressives, la concentration en sérotonine est anormalement basse, et identifier les sites d'action des antidépresseurs dans le cerveau.

On commence tout juste à utiliser les outils de l'imagerie pour étudier les causes de la dépression et les meilleures façons de la traiter. Grâce aux progrès de cette méthode, les troubles de l'humeur devraient livrer leurs secrets.

UNE AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ dans certaines régions du cortex pré-frontal et dans le noyau amygdalien de l'hémisphère gauche de patients dépressifs a été révélée par tomographie par émission de positons. Une hyperactivation du noyau amygdalien serait peut-être le signe d'une vulnérabilité accrue à la dépression.



Wayne C. Drevets, University of Pittsburgh Medical Center

soit rare, soit aléatoirement rare ou abondante. La dernière situation rendait les mères si anxieuses qu'elles négligeaient leurs jeunes. Comme le prévoit notre modèle, les jeunes étaient peu actifs, évitaient les interactions avec d'autres singes et se figeaient dès qu'ils rencontraient une situation nouvelle. Devenus adultes, la concentration en CRF était anormalement élevée dans leur liquide céphalo-rachidien.

Les données obtenues sur le rat et sur le singe soulèvent plusieurs questions de santé publique. En 1995, en France, près de 65 000 enfants ont été déclarés comme ayant été maltraités ou négligés. Si l'on extrapole à l'homme les résultats obtenus chez l'animal, la maltraitance ou la négligence modifieraient irréversiblement le cerveau en développement, de sorte qu'à l'âge adulte la production de CRF et la sensibilité à cette hormone augmentent : les risques de dépression seraient majorés.

Dans cette hypothèse, il serait intéressant de disposer de méthodes pour évaluer l'activité des neurones producteurs de CRF ou le nombre des récepteurs spécifiques de cette hormone ; les médecins dépisteraient alors les personnes qui ont été maltraitées et qui risquent de devenir dépressives. De surcroît, ils vérifieront si les antidépresseurs ou une psychothérapie préviennent la

dépression chez les enfants prédisposés. Ils détermineront également si les adultes dépressifs, maltraités dans l'enfance, doivent prendre des antidépresseurs toute leur vie, ou bien si certains traitements normalisent l'activité des neurones producteurs de CRF.

Le modèle stress-diathèse ne s'applique pas à tous les cas de dépression ; tous les patients dépressifs n'ont pas été des enfants maltraités. Toutefois, les personnes dont certains parents plus ou moins éloignés sont dépressifs et qui ont eu une enfance traumatisante sont particulièrement sensibles à la dépression. Les personnes qui n'ont pas de prédisposition génétique pour la dépression (il n'y a pas d'autres cas de dépression dans la famille) seraient relativement protégées contre une dépression grave, même si elles ont eu une enfance difficile ou un traumatisme notable après l'enfance. Inversement, certaines personnes génétiquement prédisposées deviennent dépressives, même si elles n'ont subi aucun traumatisme durant leur enfance, ni ultérieurement.

Grâce aux progrès réalisés par les neurobiologistes, les pharmacologues explorent de nouvelles pistes pour de nouveaux médicaments antidépresseurs. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques recherchent des antagonistes des récepteurs de l'hormone CRF et des activateurs de certains récepteurs de la sérotonine ; ces dernières substances devraient être de puissants antidépresseurs (ils ne stimuleraient pas les récepteurs de la sérotonine portés par les neurones qui n'interviennent pas dans la dépression).

D'autres traitements plus efficaces et dépourvus d'effets secondaires, fondés sur une meilleure compréhension de la biologie des troubles de l'humeur, verront le jour.

Charles NEMEROFF dirige le département de psychiatrie et des sciences du comportement à la Faculté de médecine d'Emory.

Biology of Depressive Disorders, parties A et B, sous la direction de J. John Mann et David J. Kupfer, Plenum Press, 1993.

Michael J. OWENS et Charles B. NEMEROFF, *The Role of Serotonin in the Pathophysiology of Depression : Focus on the Serotonin Transporter*, in *Clinical Chemis-*

try, vol. 40, n° 2, pp. 288-295, février 1994.

K.I. NATHAN, D.L. MUSSELMAN, A.F. SCHATZBERG et C.B. NEMEROFF, *Biology of Mood Disorders*, in *Textbook of Psychopharmacology*, sous la direction de A.F. Schatzberg et C.B. Nemeroff, APA Press, Washington, D.C., 1995.

C.B. NEMEROFF, *The Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Hypothesis of Depression : New Finding and New Directions*, in *Molecular Psychiatry*, vol. 1, n° 4, pp. 336-342, septembre 1996.

