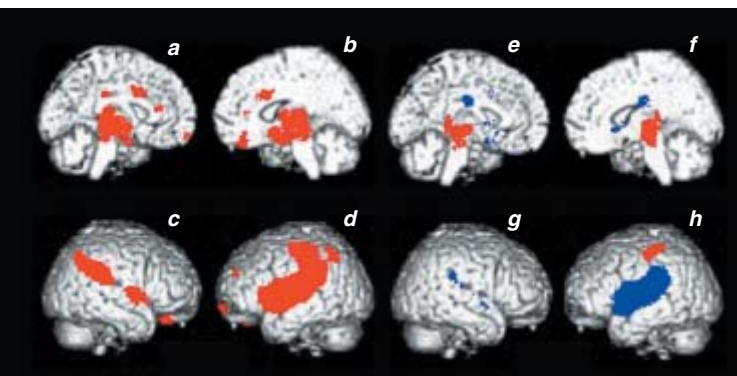




7. UNE STIMULATION DOULOUREUSE active certaines zones cérébrales chez des témoins (les aires rouges en a, b, c, d). Chez les personnes en état végétatif (de e à h), on a indiqué en rouge les zones activées et en bleu les aires moins activées que chez les témoins. On pense que, les aires corticales associatives n'étant pas activées chez les patients en état végétatif, ces derniers ne sont pas conscients des stimulus externes et qu'ils sont insensibles à la douleur. Les images obtenues chez les patients en état de conscience minimale ou ayant un syndrome *locked-in* sont très proches de la normale.

Chez les patients en état végétatif, les relations entre le cortex et le thalamus sont perturbées. Or, il est nécessaire que les activités électriques du thalamus et du cortex soient «accordées» pour qu'il y ait perception consciente. Qui plus est, nous avons montré que ces boucles qui lient le cortex au thalamus et le thalamus au cortex, cessent d'être perturbées après restauration de la conscience. Plusieurs mécanismes cellulaires pourraient autoriser cette normalisation fonctionnelle, par exemple le bourgeonnement axonal ou la division cellulaire (c'est précisément dans le cortex associatif, siège de la conscience, que l'on a découvert que des neurones se divisent chez l'adulte). Il nous reste à préciser les mécanismes cellulaires et moléculaires qui autorisent la récupération de la conscience, et les conditions nécessaires à cette récupération.

La quantification de l'activation cérébrale lors d'une stimulation

L'étude du traitement des informations chez les personnes en état de coma ou en état végétatif s'est, jusqu'à présent, limitée à quelques cas anecdotiques. Nous avons été les premiers à utiliser la tomographie par émission de positons pour évaluer la perception de la douleur chez les patients en état végétatif. Nous avons mesuré les modifications du débit sanguin dans certaines régions du cerveau en réaction à des stimulations électriques intenses d'un nerf du poignet de patients en état végétatif, et comparé ces résultats avec ceux que l'on obtenait sur des volontaires sains. Simultanément, nous avons enregistré les modifications électriques de l'activité cérébrale. Enfin, nous avons comparé tous ces résultats à des mesures du métabolisme cérébral du glucose.

Chez les patients en état végétatif, où l'activité métabolique du cerveau est réduite de 60 pour cent par rapport à la normale, la stimulation douloureuse active encore le mésencéphale, le thalamus et le cortex somatosensoriel primaire (de l'hémisphère opposé au côté du poignet testé), même en l'absence de potentiels évoqués corticaux détectables. Ainsi, une stimulation somatosensorielle chez les patients en état végétatif au stade persistant, à des intensités que des sujets témoins qualifient de douloureuses,

montre une augmentation de l'activité neuronale dans le cortex somatosensoriel primaire, même quand le métabolisme cérébral résiduel est très bas. Toutefois, cette activation du cortex primaire est dissociée de celle du cortex associatif supérieur, nécessaire à la perception consciente. De même, nous avons montré que des stimulations auditives (des clics à 95 décibels) activent le cortex auditif primaire (mais pas associatif) dans les deux hémisphères, chez des patients en état végétatif. Au contraire, le cortex auditif est «déconnecté» du cortex pariétal postérieur, du cortex cingulé antérieur et de l'hippocampe (voir la figure 7).

Ainsi, malgré un métabolisme altéré, le cortex primaire semble encore être activé par les stimulations externes chez ces patients, mais les aires associatives multimodales (qui intègrent plusieurs types de stimulus) ne le sont pas. Cette activation du cortex primaire semble isolée et dissociée du cortex associatif d'ordre supérieur, de sorte que le traitement cortical résiduel est insuffisant pour engendrer un processus intégratif, supposé nécessaire à l'accès à la conscience. Outre leur intérêt clinique, ces données alimentent le débat sur les relations entre l'activité neuronale du système nerveux (en particulier dans le cortex primaire) et la conscience, chez l'homme.

Les personnes dans le coma, dans un état végétatif, dans un état de conscience minimale ou encore qui ont un syndrome *locked-in* posent des difficultés aux médecins. L'évaluation du degré de perception consciente ou d'une possible activité motrice chez ces personnes est difficile, car les mouvements volontaires peuvent être infimes, brefs et non reproductibles. La neuro-imagerie fonctionnelle décrit de façon objective l'écart à la normale de l'activité cérébrale, de sa localisation, au repos ou en réaction à diverses stimulations sensorielles. Cette «quantification» de l'activité cérébrale permet d'identifier les patients où un clignement d'œil, infime et fugace, est le seul signe de conscience. Nous pensons que l'utilisation croissante de la neuro-imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons et surtout imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) nous permettra de mieux déchiffrer les lésions des patients dont le cerveau est gravement atteint et de mieux évaluer le fonctionnement résiduel des patients dits inconscients.

Steven LAUREYS et Pierre MAQUET sont chercheurs FNRS au Centre de recherche du cyclotron, dirigé par André Luxen, et dans le Département de neurologie, dirigé par Gustave Moonen, de l'Université de Liège. S. LAUREYS travaille aussi au Centre biomédical du cyclotron et de la caméra à positons de l'Université libre de Bruxelles, dirigé par Serge GOLDMAN. Marie-Élisabeth FAYMONVILLE travaille au Département d'anesthésiologie et de soins intensifs du Centre hospitalo-universitaire Sart Tilman de Liège, dirigé par Maurice LAMY.

S. LAUREYS et al., *Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness*, in *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 67, p. 121, 1999.

S. LAUREYS et al., *Auditory processing in the vegetative state*, in *Brain*, vol. 123, pp. 1589-1601, 2000.

S. LAUREYS et al., *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state*, in *The Lancet*, vol. 355, pp. 1790-1791, 2000.

S. LAUREYS et al., *Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state*, in *Neuroimage*, vol. 17, pp. 732-741, 2002.

Les troubles de la conscience dans la maladie d'Alzheimer

PHILIPPE ROBERT

La maladie d'Alzheimer, en détruisant de nombreux neurones, perturbe les capacités cognitives et comportementales des malades. Évaluer leurs handicaps aide à les accompagner et à mieux les prendre en charge.

Une personne âgée et un de ses enfants consultent un médecin : «Vous savez docteur, c'est difficile de vieillir, moi qui faisais tant de choses, et qui avais une si bonne mémoire...» La consultation se termine, et, en aparté, la fille demande : «Docteur, j'aimerais savoir... Est-ce qu'elle souffre?» Ces extraits de conversation sont fréquents lors des consultations dédiées au dépistage et au traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Ils traduisent les problèmes de la conscience du malade sur ses difficultés et sur lui-même.

Bien que le terme de conscience ait donné lieu à de nombreuses définitions dans des domaines aussi divers que la philosophie, la littérature ou la psychologie, il correspond ici à ce que le philosophe anglais John Locke (1632 - 1704) a défini comme la perception par l'individu de ce qui se passe dans son propre esprit. La conscience de soi est un moyen de contrôle sur les cognitions et sur le comportement. Les cognitions rassemblent les «actes de connaissance», c'est-à-dire les processus par lesquels on acquiert, on organise et on utilise l'information et les connaissances. Le terme de comportement définit une action observable de l'extérieur. Les comportements dirigés vers un but sont l'expression ultime du fonctionnement cérébral dans la mesure où ils résultent de l'intégration des composantes sensorielle, motrice, émotionnelle et de leur organisation au sein d'un mécanisme adapté et cohérent.

La maladie d'Alzheimer se traduit par des troubles du fonctionnement cognitif, mais aussi par des troubles du comportement qui altèrent progressivement l'autonomie et l'adaptation des malades aux activités quotidiennes. Après avoir rappelé ce qu'est la maladie d'Alzheimer et son déroulement, nous décrirons les troubles de la conscience associés à ce type de pathologie, puis comment les détecter et évaluer leur importance.

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies dégénératives du système nerveux central : elle atteint environ 400 000 personnes en France et on estime qu'en 2025, près de 22 millions d'individus dans le monde en seront victimes. L'examen du tissu nerveux des malades met en évidence des lésions cérébrales diffuses, qui, isolées, sont peu spécifiques de la maladie et sont parfois

observées dans d'autres pathologies, voire lors du vieillissement physiologique. Seule la présence de lésions nommées plaques séniles est un critère spécifique de la maladie. Ces plaques séniles résultent, d'une part, d'un défaut des protéines tau, des protéines essentielles à l'élaboration du «squelette» des neurones et de leurs prolongements et, d'autre part, de l'accumulation à l'extérieur des cellules d'un peptide nommé bêta-amyloïde. Les agrégats de ce peptide attirent les prolongements nerveux anormaux, mais aussi des prolongements d'autres cellules nerveuses du cerveau et des cellules microgliales, l'ensemble formant la plaque sénile (voir la figure 1). C'est l'accumulation de ces plaques séniles qui constitue le phénomène de dégénérescence.

L'évolution de la maladie

Dans les premiers stades de la maladie, les lésions sont localisées dans la partie interne des lobes temporaux, et en particulier dans la région de l'hippocampe qui participe aux processus de mémorisation. Puis, progressivement, elles s'étendent et gagnent d'autres régions corticales. Quelles sont les conséquences de cette progression dans le cerveau ?

L'installation des troubles liés à la maladie d'Alzheimer est insidieuse et discrète ; la maladie évolue lentement. Elle commence par des troubles de la mémoire passant souvent inaperçus aux yeux de l'entourage, qu'ils soient mis sur le compte du vieillissement normal ou qu'ils soient dissimulés par le malade. Les désordres affectent en priorité la mémoire des faits récents : les oublis simples, les «mots manquants» s'accumulent et deviennent plus fréquents. En revanche, la récupération de souvenirs anciens est longtemps préservée. La composante dite déclarative ou épisodique de la mémoire est la plus spécifiquement touchée : grâce à elle, on enregistre des informations en les reliant à un contexte spatio-temporel précis. On se souvient ainsi d'une façon précise des circonstances associées à un fait ou à une information. À l'inverse, le stock de souvenirs anciens accumulés auparavant est moins concerné, car il est conservé dans d'autres régions du cerveau ; seule leur actualisation est parfois perturbée.

Parallèlement, d'autres troubles cognitifs apparaissent, telles des difficultés d'attention et de concentration : lire longtemps, conduire, suivre une conversation de plusieurs personnes deviennent pénibles. À ces handicaps s'ajoutent des troubles de l'orientation dans le temps et dans l'espace, des problèmes de langage et des difficultés à reconnaître des objets ou à les utiliser.

Une conscience à plusieurs facettes

L'anxiété, des symptômes dépressifs et l'apathie sont les premières perturbations comportementales et affectives observées. Par exemple, les médecins rencontrent souvent des malades anxieux, tendus, car ils sont inquiets pour leur santé ou parce qu'ils ont le sentiment de ne plus être « à la hauteur ». Des symptômes dépressifs, tel un sentiment de dévalorisation ou de tristesse, accompagnent parfois la prise de conscience de la diminution des capacités cognitives et de la perte d'autonomie. À l'inverse, on rencontre aussi des sujets qui semblent trop sereins face à de telles situations. Enfin, dans certains cas, l'irritabilité, l'agitation ou le délire compliquent l'évolution de la maladie.

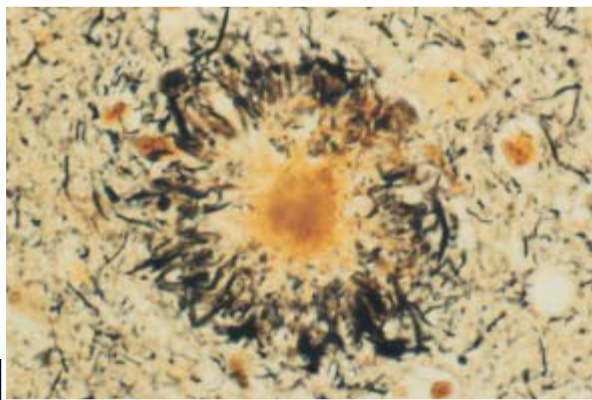
Ces troubles du comportement, influencés par le contexte et la personnalité du malade, sont la conséquence directe des lésions du cerveau décrites précédemment. En effet, l'activité du cerveau ne sous-tend pas seulement les comportements moteurs, mais également les phénomènes plus complexes, tels le langage, la création artistique, la planification consciente d'une activité et les relations sociales. Aussi, certains de ces troubles renseignent-ils sur le déroulement de la maladie.

La conscience se décompose en plusieurs niveaux imbriqués. Parmi eux, le premier concerne la mémoire, et notamment la mémoire déclarative, qui est particulièrement altérée chez les malades atteints de la maladie

d'Alzheimer : ils sont incapables de se souvenir des faits récents d'une façon explicite et volontaire.

Contrôler ses propres activités, évaluer ses connaissances et ses performances font appel à la métacognition. Ainsi, lorsque l'on sent que l'on est peu performant dans une activité, on fait plus attention aux différentes phases qui composent cette activité. Par ailleurs, confronté à une tâche nouvelle, l'individu doit détecter ses erreurs, se rendre compte de la difficulté de la tâche afin d'améliorer une prochaine réalisation. Ainsi, la métacognition autorise l'accomplissement correct d'activités complexes et dirigées vers un objectif. Plusieurs études ont montré que les malades atteints de la maladie d'Alzheimer évaluent mal la gravité du déficit de mémoire dont ils souffrent. Par exemple, ils surestiment souvent le nombre de mots qu'ils sont capables de mémoriser au cours des tests de mémoire : cette observation révèle un déficit de la métacognition.

Une troisième composante est la conscience de soi, qui, selon George Prigatano, de l'Université de Phoenix, et Daniel Schacter, de l'Institut de technologie du Massachusetts, nous confronte à l'un des paradoxes de la conscience humaine : en effet, elle vise à l'objectivité, c'est-à-dire à la perception



Peter Saint-George-Hyslop

1. LE CERVEAU D'UN MALADE atteint de la maladie d'Alzheimer (à gauche) est atrophié par rapport à celui d'un individu sain (à droite) du même âge. Certaines régions sous-corticales, tel l'hippocampe, et du cortex perdent de nombreux neurones : en conséquence, les sillons se creusent et sont plus apparents. Cette dégénérescence

est due aux plaques séniles (en haut). Elles sont constituées d'un amas (en jaune) de peptides insolubles nommés bêta-amyloïdes, qui attire de nombreuses terminaisons nerveuses (en noir) dont certaines sont endommagées. Dans ces plaques, les protéines tau indispensables à la constitution du squelette cellulaire sont anormales.

INVENTAIRE APATHIE

1. Émoussement affectif :

- Le malade est-il affectueux, a-t-il des sentiments ?

2. Perte d'initiative :

- Engage-t-il une conversation de manière spontanée ?
- Prend-il des décisions ?
- Dans la vie quotidienne, fait-il référence à vous quand il doit prendre une décision ou quand on lui pose une question ?

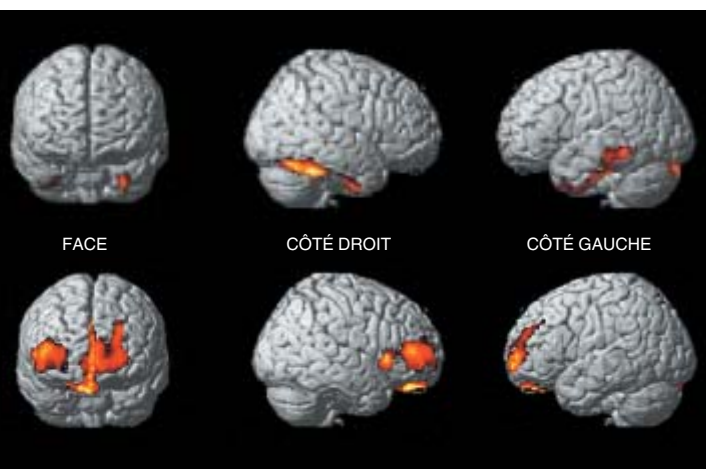
3. Perte d'intérêt :

- Le malade s'intéresse-t-il aux activités et aux projets des autres ?
- Manifeste-t-il de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?
- Est-il enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêt ou à son activité professionnelle ?

2. PLUSIEURS TESTS révèlent indirectement les troubles de la conscience des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Le questionnaire (à gauche) évalue l'apathie du malade, c'est-à-dire son manque d'intérêt ou de motivation pour le monde environnant. Il est composé d'une série de questions que l'on pose au malade lui-même et à un accompagnant. En comparant les réponses de chacun, on évalue à quel point le malade a conscience de sa maladie. Le test des similitudes (à

d'un événement ou d'un objet d'une façon identique à la perception d'autrui, mais, dans le même temps, cet événement reste subjectif, par une interprétation non universelle, chargée de sensations et d'émotions personnelles.

Les troubles des malades atteints de la maladie d'Alzheimer visent chacun de ces niveaux de conscience. On parle souvent d'anosognosie, c'est-à-dire d'une interprétation erronée ou d'un déni explicite de la maladie ou d'une de ces manifestations : les malades n'ont pas conscience des déficits cognitifs ou comportementaux qu'ils présentent. Ce terme est utilisé dans de nombreuses maladies, par exemple pour décrire l'absence de conscience d'un handicap, telle la paralysie d'une fonction motrice résultant d'un accident vasculaire cérébral.



3. LA TOMOGRAPHIE révèle que certaines aires corticales sont hypoperfusées (moins irriguées) chez des individus atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces aires diffèrent selon que les malades sont apathiques (en bas) ou non (en haut). Dans le premier cas, les régions postérieures (en rouge) sont sous-alimentées, dans le second, ce sont les aires antérieures frontales qui sont moins irriguées.

TEST DES SIMILITUDES



droite) est utilisé ici pour évaluer si un malade surestime ses capacités cognitives. Dans un premier temps, on lui demande le point commun entre deux objets (le bateau et le vélo sont des moyens de transport ; le pistolet et l'épée sont des armes ; la banane et l'orange sont des fruits). Puis dans un second temps, sur une échelle de 0 à 100, il doit évaluer la confiance qu'il accorde à sa réponse. Les malades atteints de la maladie d'Alzheimer jugent bonne une réponse incorrecte sur deux.

Dans les premiers stades de la maladie, lorsqu'elle n'est pas encore notablement invalidante, on dresse un bilan neuropsychologique du malade. Parmi les tests fréquemment utilisés dans ce cadre, l'épreuve des similitudes (voir la figure 2) consiste à demander ce qu'ont en commun deux mots : orange et banane, par exemple, désignent tous deux un fruit. Le malade doit donner une réponse à chacune des questions même s'il n'en est pas certain. Pour tester sa métacognition, on peut lui demander d'évaluer la confiance qu'il a dans sa réponse sur une échelle visuelle (de 0, à l'extrémité gauche, signifiant «Je ne suis pas du tout sûr de ma réponse» jusqu'à 100, à l'extrémité droite, pour «Je suis absolument certain de ma réponse»). Comparées à des individus témoins, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer surestiment leurs réponses : la moitié des réponses incorrectes est jugée correcte.

Les troubles de la conscience

La complexité des phénomènes de conscience rend difficile son évaluation, surtout dans le cas des troubles du comportement. En pratique, un individu est dit anosognosique quand il décrit ses compétences comportementales différemment d'un accompagnant fiable, c'est-à-dire une personne de la famille ou de l'entourage qui passe beaucoup de temps avec lui.

L'un des symptômes les plus fréquents des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est l'apathie, c'est-à-dire un manque d'intérêt, d'émotion et de motivation. On évalue cette apathie grâce à un questionnaire qui mesure la perte des sentiments, la perte d'initiative et la perte d'intérêt. Les questions sont posées, d'une part, au malade et, d'autre part, à son accompagnant. Puis, les réponses sont notées. Par exemple, pour les questions sur la perte d'initiative, la fréquence (de un, pour peu fréquente, à quatre, pour très fréquente) et l'intensité (de un, pour peu intense, à trois, pour très intense) du trouble sont évaluées. Au total, le score de la réponse est le produit de la

fréquence par l'intensité. On calcule ensuite la somme des notes des réponses, d'une part, de l'accompagnant et, d'autre part, du malade. Le quotient des deux révèle la véracité du jugement que ce dernier porte sur son trouble. Plus le quotient s'éloigne de un, moins le malade a conscience de son trouble. Cette technique a révélé que les malades atteints de la maladie d'Alzheimer sous-évaluent leur apathie. Un tel trouble de la conscience a bien sûr des conséquences sur l'adaptation du malade aux tâches quotidiennes : par exemple, il peut ne plus accomplir les activités indispensables, tels faire les courses pour acheter à manger, et il évalue mal les risques potentiels liés à la conduite automobile.

Voir la conscience

Les techniques d'imagerie cérébrale, grâce auxquelles on « voit » le cerveau fonctionner permettent au médecin de mieux comprendre les relations entre le cerveau, la cognition et le comportement. Par exemple, la mesure de l'activité cérébrale avec des marqueurs du fonctionnement, tels le débit sanguin cérébral et l'activité métabolique, a partiellement révélé les substrats neuroanatomiques des processus cognitifs. Par ailleurs, l'imagerie cérébrale est aussi devenue un complément indispensable au diagnostic clinique des pathologies démentielles et d'autres troubles neuropsychiatriques.

De nombreuses études tomographiques ont montré que les individus atteints de la maladie d'Alzheimer présentent une réduction du débit sanguin dans les régions temporo-pariétales. Ces régions sont une sorte de carrefour associatif où convergent les informations sensorielles. Dans les formes précoces de la maladie, le débit sanguin est aussi réduit dans le gyrus cingulaire postérieur et dans les pôles temporaux qui participent aux processus de la mémoire.

En 1995, une étude a mis en évidence les différences de flux sanguin cérébral chez des malades atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une anosognosie : les régions frontales inférieure et supérieure de l'hémisphère droit des individus anosognosiques sont moins irriguées que celles des sujets non anosognosiques. Bien qu'il soit impossible de définir un centre cérébral de la conscience, ces résultats soulignent l'importance des régions frontales dans la conscience, ainsi que pour de nombreuses autres fonctions cognitives supérieures et pour divers comportements caractéristiques de l'être humain. Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer, on observe également des différences d'irrigation cérébrale chez des malades apathiques ou non (voir la figure 3). Comparons les tomographies obtenues sur des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer apathiques ou non-apatiques avec les tomographies de sujets sains du même âge : chez les malades apathiques, ce sont les régions frontales qui sont peu irriguées, tandis que chez les malades non-apatiques, ce sont les régions postérieures.

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de la conscience varient d'un malade à un autre. Ils ne sont pas présents chez tous les individus. Quand ils existent, ils résultent en partie de l'atteinte des régions frontales du cerveau. Par ailleurs, les troubles de la conscience n'affectent pas obligatoirement tous les domaines d'activité psychique ou comportementale du malade. Enfin, les troubles de la conscience varient au cours de l'évolution de la maladie, et sont, de surcroît, plus ou moins présents selon les situations auxquelles le malade est confronté. Aussi, une meilleure information des accompagnants sur la nature et le type de ces troubles de la conscience contribue à améliorer leurs relations avec les malades atteints de la maladie d'Alzheimer.

Philippe ROBERT coordonne le Centre de la mémoire, au CHU de Nice.

G. PRIGATANO et D. SCHACTER, *Awareness of deficit after brain injury*, in *Clinical and theoretical issues*, New York, Oxford University press, 1991

S. STARKSTEIN et al, *A SPECT study of anosognosia in Alzheimer's disease*,

in *Archives of Neurology*, vol. 52, pp. 415-420, 1991.

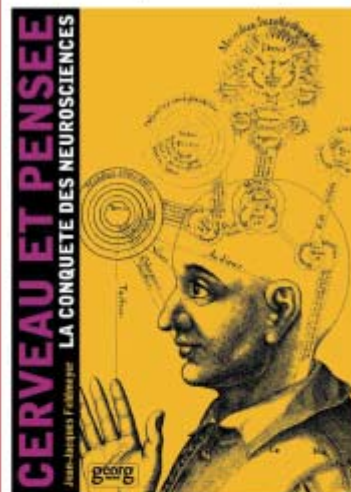
P. ROBERT et al, *The Apathy Inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment*, in *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 17, pp. 1-7, 2002.

georg
ÉDITEUR

Diffusion / Distribution en France :

VILO 2, Romans, VILO Distribution, Paris.

Commandes par fax : 01 45 75 75 53



Jean-Jacques FELDMEYER

CERVEAU ET PENSÉE

La conquête des neurosciences

Grâce aux neurosciences on sait aujourd'hui que le cerveau fabrique la pensée. A quoi sert la pensée ? S'est-elle développée pour la recherche de la vérité ou pour la survie ? La conscience dépend-elle du langage ? Se nourrir, explorer, aimer, se défendre, comprendre les intentions des autres, parler, convaincre, apprendre et se souvenir : comment toutes ces fonctions peuvent-elles être élaborées par une glande ? A quoi servent des fonctions aussi futiles que jouer, chanter, danser, peindre, composer de la musique ? Pourquoi l'évolution a-t-elle rendu le cerveau si vulnérable aux drogues, aux mensonges, aux propagandes ? L'intérêt du lecteur est stimulé par le rebondissement des questions suscitées par chaque découverte historique et par l'inattendu des métaphores utilisées dans les neurosciences comme modèles explicatifs.

2002, 17 x 24 cm, 384 pages,

39 dessins, index.

ISBN 2-8257-0760-0

€ 26.- TTC

Biologie de la dépression

MICHEL HAMON

La dépression est souvent associée à des troubles hormonaux qui s'accompagnent de dysfonctionnements du système nerveux, notamment de l'hippocampe. Comprendre ces perturbations aide à mettre au point de nouveaux antidépresseurs pour lutter contre les troubles cognitifs associés à la maladie.

La dépression est à la fois un problème de santé publique majeur, une pathologie douloureuse et invalidante, et enfin, une charge lourde à assumer tant au plan familial que professionnel. Pour toutes ces raisons, l'Organisation mondiale de la santé la situe à la quatrième place dans le «palmarès» des fléaux de l'humanité. En effet, sa prévalence est élevée, puisque, dans la population mondiale, 5 à 12 pour cent des hommes, et 9 à 26 pour cent des femmes y sont confrontés au cours de leur vie. En France, six millions d'individus, soit dix pour cent de la population, souffriraient de troubles dépressifs.

La dépression se définit d'abord par la dégradation de l'humeur et de l'élan vital, mais aussi par des symptômes biologiques et cognitifs que les médecins prennent de plus en plus en compte pour leur diagnostic. Par exemple, les dépressifs ont souvent des rythmes circadiens désynchronisés, c'est-à-dire que leurs rythmes hormonaux, de température corporelle et de veille sont décalés par rapport à ceux de l'environnement. Ce décalage se traduit par des troubles du sommeil, tels des difficultés d'endormissement et un réveil précoce, qui ont des conséquences sur les performances intellectuelles, et par là-même, sur le plan professionnel.

L'origine de la dépression est le plus souvent à rechercher dans une anxiété généralisée résultant d'événements traumatisants, tels le décès d'un proche, un divorce... Si un stress léger stimule parfois les fonctions cognitives en améliorant la vigilance, les performances mnésiques et la prise de décision, un stress intense entraîne à l'inverse des perturbations cognitives, notamment un ralentissement psychomoteur et l'incapacité, liée à une absence de motivation, de prendre une décision ou de s'engager dans une action. Ces troubles cognitifs, fréquents chez les individus déprimés, révèlent les relations entre la dépression et le stress.

Ces relations ont permis aux neurobiologistes de mettre au point des modèles animaux de la dépression, que nous décrivons, afin de mieux comprendre les mécanismes biologiques de cette pathologie et d'en améliorer le traitement. En effet, malgré les multiples molécules antidépresseurs disponibles, plus d'un malade sur quatre n'est pas soulagé. De plus, ces traitements sont longs à agir : leurs effets ne sont perceptibles qu'au bout de trois à quatre semaines. Enfin, certains d'entre eux entraînent des effets secondaires, telles

la prise de poids et la réduction de la libido, parfois mal supportés. Ces limites thérapeutiques ajoutées à la gravité de la maladie et à son coût socio-économique expliquent pourquoi la dépression reste un domaine de recherches actives, visant à la mise au point d'antidépresseurs efficaces.

Nous verrons que la dépression est souvent associée à des perturbations du système hormonal, et notamment à une hyperactivité de l'axe de réaction au stress constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes corticosurrénales. Par ailleurs, on découvre que chez les individus dépressifs, certaines régions du cerveau, plus particulièrement le cortex préfrontal et l'hippocampe, sont endommagées par cette pathologie. Ces résultats sont des pistes pour la mise au point de nouveaux antidépresseurs.

Des rongeurs dépressifs et résignés

Sachant que le stress entraîne une dépression chez l'être humain, on a mis au point pour l'animal (des rats et des souris) des situations stressantes (voir la figure 2) à l'origine de déficits, voire de perturbations neurobiologiques, de même nature que ceux associés à la dépression. Ainsi, un rongeur apprend rapidement à associer un signal lumineux ou sonore à la survenue de chocs électriques : après quelques essais, l'animal fuit le compartiment où il risque de subir des chocs dès l'apparition du signal. Cependant, un animal soumis au préalable à des chocs électriques inévitables pendant quelques dizaines de minutes est stressé et ne fait plus le lien, on parle de «résignation acquise» ; l'animal résigné ne quitte pas le compartiment et subit les chocs.

Une autre méthode, nommée test du désespoir, consiste à plonger le rongeur dans un récipient à moitié rempli d'eau. L'animal nage, puis tente de s'échapper en s'agrippant aux parois, en vain : après quelques minutes, il s'immobilise avec la tête hors de l'eau ; il est résigné. Une variante, chez la souris, consiste à suspendre l'animal par la queue : elle se débat, puis s'arrête au bout de quelques dizaines de secondes, elle aussi résignée. Enfin, certains biologistes remplacent ces stress violents, mais limités dans le temps, par des stimulus peu désagréables, mais répétés durant plusieurs semaines. Par exemple, le rongeur vit sur un plancher incliné pendant une journée, puis, le jour d'après, sur une litière mouillée, puis avec un rythme de lumière