

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.

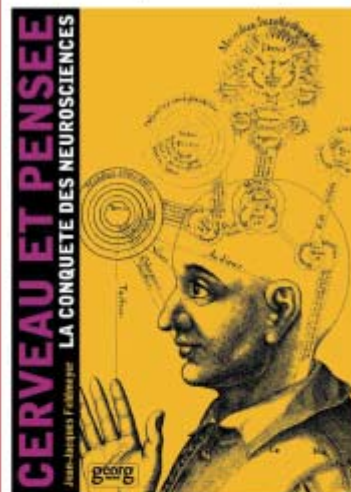
P. ROBERT et al, *The Apathy Inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment*, in *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 17, pp. 1-7, 2002.

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

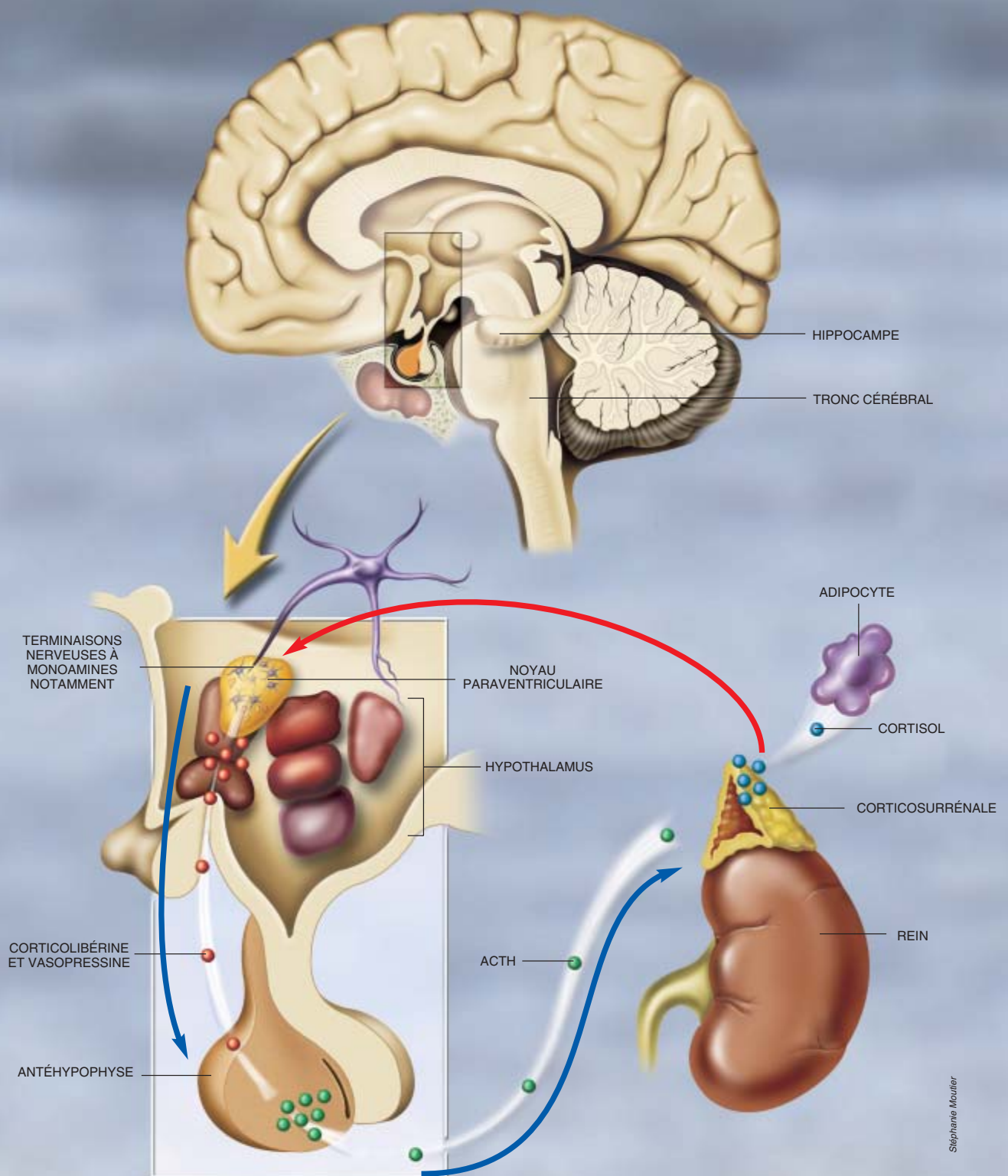
la prise de poids et la réduction de la libido, parfois mal supportés. Ces limites thérapeutiques ajoutées à la gravité de la maladie et à son coût socio-économique expliquent pourquoi la dépression reste un domaine de recherches actives, visant à la mise au point d'antidépresseurs efficaces.

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

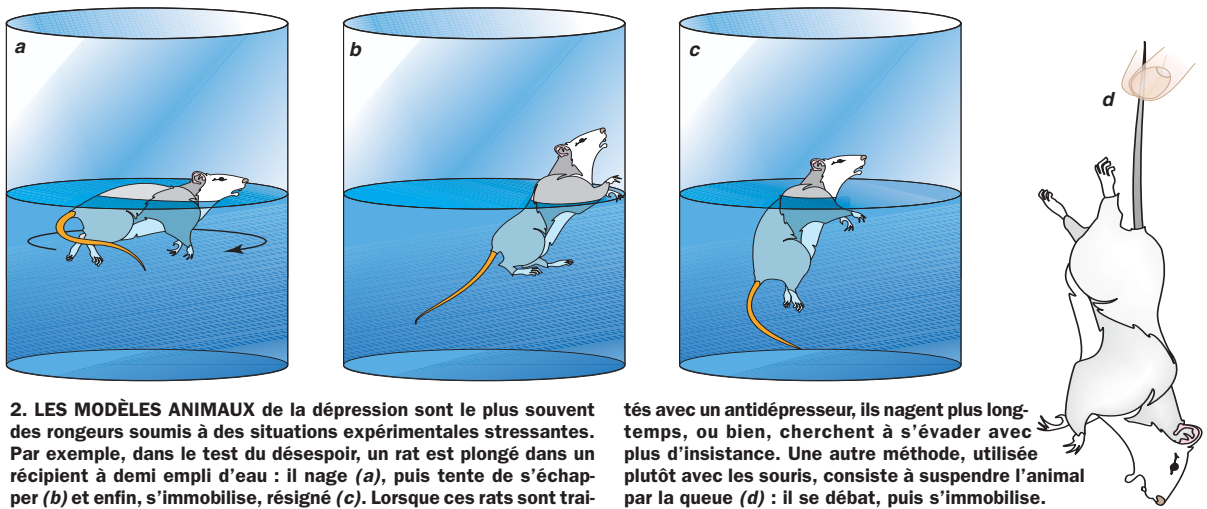
Sachant que le stress entraîne une dépression chez l'être humain, on a mis au point pour l'animal (des rats et des souris) des situations stressantes (voir la figure 2) à l'origine de déficits, voire de perturbations neurobiologiques, de même nature que ceux associés à la dépression. Ainsi, un rongeur 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



1. L'AXE HHA (flèches bleues) relie l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes corticosurrénales. Il est au centre des réactions de l'organisme face au stress. Lorsque les agressions de l'environnement sont perçues, les neurones du tronc cérébral libèrent des neuromédiateurs, notamment des monoamines, telles la dopamine et la sérotonine, dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Sous leur action, celui-ci libère alors deux hormones, la corticolibérine et la vasopressine qui sont véhiculées par le sang jusqu'à l'antéhypophyse. Là, ils entraînent la fabrication d'une autre hormone, l'ACTH (l'hormone adrénocortico-

trope). Cette dernière rejoint, via le sang, les glandes surrénales qui fabriquent alors un corticostéroïde, le cortisol chez l'être humain. Cette molécule est la cause des effets tissulaires face au stress : les adipocytes, par exemple, dégradent les lipides qu'ils contiennent pour fournir l'énergie nécessaire à la fuite ou au combat. Le cortisol agit sur le noyau paraventriculaire qui diminue alors sa production de corticolibérine et de vasopressine et ramène l'organisme à un état de repos. Lorsque ce **rétrocontrôle négatif (flèche rouge)** est perturbé, l'organisme est dans un état de stress continu, ce qui peut déclencher une dépression.



2. LES MODÈLES ANIMAUX de la dépression sont le plus souvent des rongeurs soumis à des situations expérimentales stressantes. Par exemple, dans le test du désespoir, un rat est plongé dans un récipient à demi rempli d'eau : il nage (a), puis tente de s'échapper (b) et enfin, s'immobilise, résigné (c). Lorsque ces rats sont traités avec un antidépresseur, ils nagent plus longtemps, ou bien, cherchent à s'évader avec plus d'insistance. Une autre méthode, utilisée plutôt avec les souris, consiste à suspendre l'animal par la queue (d) : il se débat, puis s'immobilise.

et d'obscurité inversé, etc. Au final, les animaux souffrent de déficits comportementaux et biologiques proches de ceux des individus déprimés, notamment des troubles du rythme de veille et de sommeil. Par exemple, chez l'animal comme chez l'être humain, le sommeil est fragmenté, c'est-à-dire ponctué de brefs réveils, et l'apparition de la première phase de sommeil paradoxal après l'endormissement est avancée. De plus, l'axe HHA (pour hypothalamo-hypophyso-adrénocorticotrope) est hyperactif. Ainsi, ces modèles animaux reproduisent bien les symptômes de la dépression chez l'être humain. Ils révèlent l'importance des facteurs environnementaux dans la dépression.

Toutefois, les facteurs génétiques ne sont pas absents de cette pathologie. Le comportement des rongeurs soumis au stress varie beaucoup d'une lignée à l'autre, voire au sein d'une même lignée : certaines souris «se résignent» rapidement, par exemple dans le test de suspension par la queue, et d'autres, à l'inverse, se débattent pendant toute la durée du test, soit six minutes. En faisant se reproduire entre elles, d'une part, les souris «résignées» et, d'autre part, les souris «non résignées», Jean-Marie Vaugeois et ses collègues, de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, ont obtenu une lignée d'animaux «dépressifs» et une lignée d'animaux «résistants». Les souris «dépressives» ont spontanément des déficits, tant au plan comportemental que biologique, similaires à ceux que l'on observe chez la majorité des déprimés. Ainsi, des facteurs environnementaux et génétiques sont en cause dans la «dépression» chez l'animal et, *a fortiori*, chez l'être humain.

L'axe du mal

Enfin, la correction de ces perturbations comportementales et biologiques chez les animaux «résignés» par les traitements antidépresseurs utilisés en clinique humaine (les molécules chimiques, les électrochocs et la stimulation magnétique transcrânienne, d'introduction plus récente dans la thérapeutique antidépressive) tient lieu de validation de ces modèles animaux.

Dans tous les modèles animaux, et chez les individus déprimés, les déficits cognitifs et comportementaux sont associés à une hyperactivité continue de l'axe HHA (voir la figure 1). Ce système, grâce auquel l'organisme réagit à des agressions physiques ou psychologiques, a pour point de départ le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Lors d'un stress, divers neurones, notamment ceux du tronc cérébral dont le neuromédiateur est une monoamine (par exemple, la dopamine ou la sérotonine) excitent ceux du noyau paraventriculaire. Ces neurones libèrent alors deux peptides, la corticolibérine et la vasopressine, qui sont transportés jusqu'à l'antéhypophyse où ils entraînent la fabrication et la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope). Cette hormone hypophysaire est libérée dans la circulation sanguine générale et se fixe sur les cellules des glandes corticosurrénales qui produisent alors du cortisol (chez l'être humain) ou de la corticostérone (chez le rongeur). C'est finalement le corticostéroïde sécrété qui entraîne les effets tissulaires grâce auxquels l'organisme réagit de façon appropriée au stress. Ainsi, les glucocorticoïdes orientent le métabolisme dans le sens de la sauvegarde du glucose et favorisent la dégradation des lipides dans les adipocytes. Au total, l'apport énergétique est accru, permettant ainsi les réponses psychomotrices adaptées à la situation.

Dans les cellules cibles, les hormones des corticosurrénales se lient à des récepteurs spécifiques (voir la figure 3) contenus dans le cytoplasme. Ces récepteurs sont de deux types : d'une part, les récepteurs de type I, nommés récepteurs des minéralocorticoïdes ou MR, et, d'autre part, les récepteurs de type II, nommés récepteurs des glucocorticoïdes ou GR. Dans le cerveau, ces derniers sont plus abondants que les récepteurs MR. Les assemblages MR-cortisol et GR-cortisol pénètrent ensuite dans le noyau, s'y associent par paires, et contrôlent la transcription de certains gènes, notamment en se fixant sur une séquence génique spécifique nommée GRE, au niveau de leur promoteur. Dans le système nerveux, en se fixant sur les récepteurs GR, notamment dans le noyau paraventriculaire et dans l'hippocampe, le cortisol (ou la corticostérone) freine l'axe HHA, et donc diminue les sécrétions de corticolibérine, d'ACTH et de corticostéroïde. Ce mécanisme de rétrocontrôle négatif est un élément clé pour l'homéostasie de l'organisme, puisqu'il restaure l'état de repos de l'axe HHA, lorsque l'agent stressant a disparu.

Or, chez l'individu déprimé et chez l'animal modèle de la dépression, ce rétrocontrôle inhibiteur est peu efficace : les quantités sanguines de cortisol et d'ACTH sont anormalement élevées. On évalue ce rétrocontrôle par le test de suppression à la dexaméthasone : on administre à un individu ou à un animal à la fois de la corticolibérine, pour stimuler la sécrétion d'ACTH et de cortisol, et un corticostéroïde de synthèse, la dexaméthasone, qui active les

récepteurs GR, et donc le rétrocontrôle négatif. Chez un individu sain, ce rétrocontrôle est suffisamment puissant pour empêcher une augmentation notable de la quantité sanguine d'ACTH et de cortisol en réponse à l'administration de corticolibérine. En revanche, chez la plupart des individus déprimés, et chez les animaux «résignés», l'inefficacité du rétrocontrôle se traduit par une élévation notable des quantités sanguines d'ACTH et de cortisol (l'activation des récepteurs GR par la dexaméthasone ne permet pas au rétrocontrôle de ramener le système au repos).

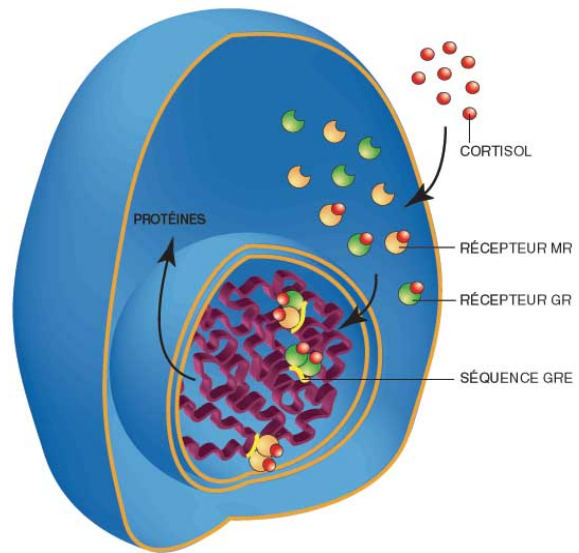
Ainsi, chez un individu déprimé, après un stress important ou après les stress multiples de la vie quotidienne, l'axe HHA ne revient que tardivement à l'état de repos : l'organisme est donc soumis à l'action du cortisol pendant plus longtemps que nécessaire. On sait aujourd'hui que ce déficit du rétrocontrôle négatif résulte de la diminution du nombre de récepteurs GR dans le système nerveux central, en particulier dans l'hippocampe.

À partir de ces études, qui soulignent l'importance d'un dérèglement de l'organisme confronté à des stress, des biologistes ont développé de nouveaux antidépresseurs qui agiraient directement pour contrôler l'axe HHA. Par exemple, des inhibiteurs de la synthèse des glucocorticoïdes, et surtout des antagonistes des récepteurs de la corticolibérine et de la vasopressine ont été testés, avec succès, afin de réduire les perturbations comportementales des rongeurs résignés. Chez l'être humain, des résultats encourageants ont récemment été observés avec un antagoniste des récepteurs de la corticolibérine. Une nouvelle génération d'antidépresseurs naîtra peut-être de ces études sur l'axe du stress. Comment fonctionnent ceux dont on dispose aujourd'hui ?

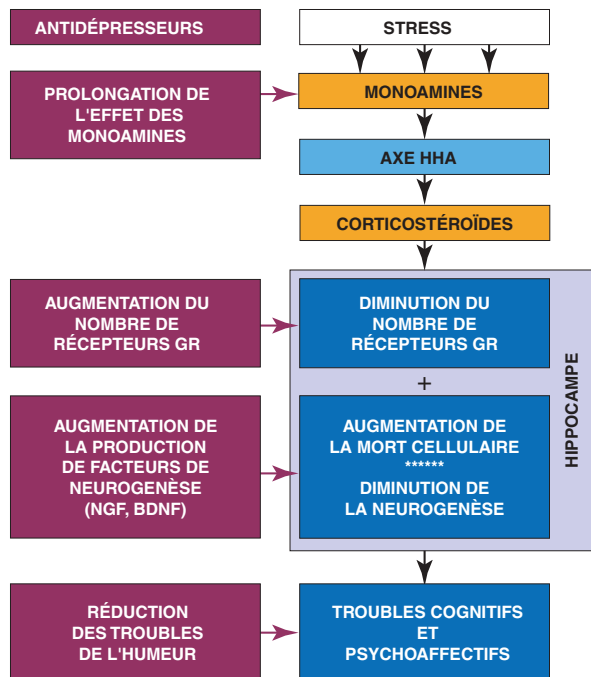
Une gamme d'antidépresseurs

Pour passer d'un neurone au suivant, le signal électrique qui se propage dans le premier est transformé en signal chimique, le neurotransmetteur, qui, lui, peut franchir l'espace qui sépare les deux neurones au niveau de la synapse. Ce neurotransmetteur, émis par le premier neurone, se fixe sur le second neurone, dit postsynaptique, ce qui déclenche l'ouverture de canaux ioniques, l'entrée et la sortie d'ions, un déséquilibre de charges qui engendre une différence de potentiel et, au final, un nouveau signal électrique qui se propage dans le second neurone. Leur action terminée, les neurotransmetteurs sont détruits par des enzymes dans la synapse ou recaptés par le premier neurone où ils sont stockés ou recyclés.

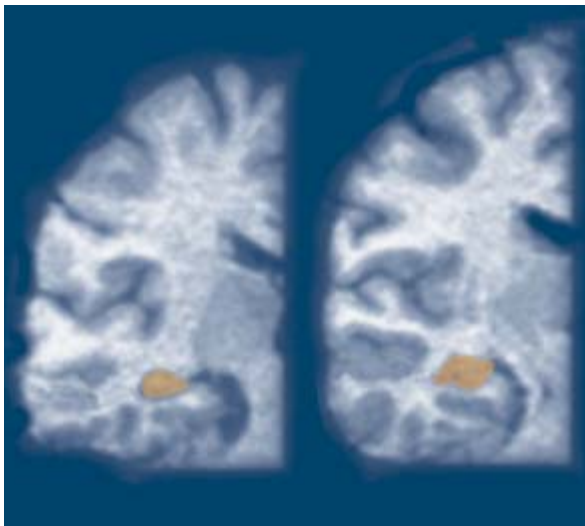
Les antidépresseurs actuels favorisent les neurotransmissions à monoamines dans le système nerveux central, stimulant ainsi la synthèse des récepteurs GR dans l'hippocampe et rétablissent le rétrocontrôle négatif de l'axe HHA (voir la figure 4). À la fin des années 1950, une découverte fortuite a donné naissance au premier antidépresseur, l'isoniazide : les tuberculeux soignés avec cette molécule étaient de bonne humeur et semblaient oublier leur maladie. Des études ultérieures ont mis en évidence le mécanisme de l'action antidépressive de cet antituberculeux : en plus de s'attaquer au bacille de Koch, il inhibe les monoamines oxydases, ces enzymes qui détruisent les monoamines, en particulier dans les cellules gliales, au niveau des synapses. Ainsi, les neurotransmetteurs sont présents en plus grande quantité à l'intérieur, mais aussi à l'extérieur des neurones où leur action est prolongée.



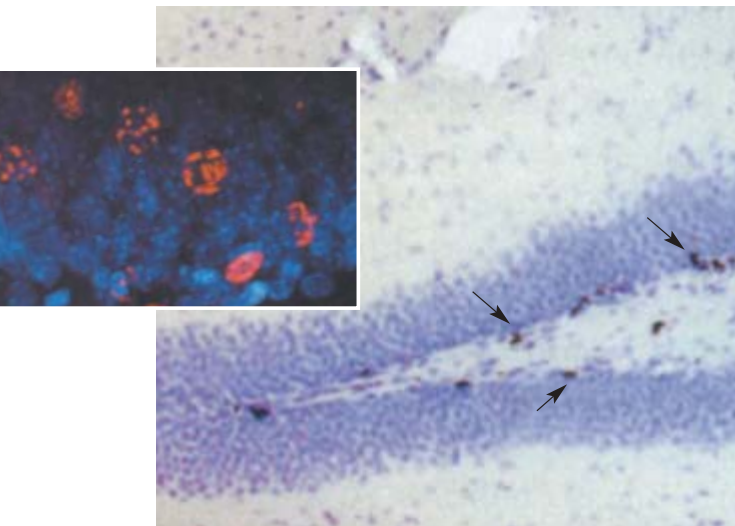
3. LES CORTICOSTÉROÏDES, tel le cortisol (en rouge), fabriqués par les glandes surrénales de l'être humain, pénètrent dans les cellules cibles, tels les adipocytes, mais aussi les neurones de l'hippocampe, et se fixent, soit sur des récepteurs des glucocorticoïdes (GR, en vert), soit sur des récepteurs des minéralocorticoïdes (MR, en orange), présents dans le cytoplasme. Les assemblages ainsi formés sont transportés dans le noyau où ils s'associent par paires. Celles-ci reconnaissent des séquences géniques nommées GRE (en jaune) et contrôlent l'expression des gènes en protéines.



4. LES ANTIDÉPRESSEURS contrecarrent les effets du stress, qui, via l'axe HHA, entraînent la production de corticostéroïdes, dont les effets peuvent être néfastes (en bleu), notamment dans l'hippocampe. Les antidépresseurs (en bordeaux) prolongent l'effet des neuromédiateurs de type monoamines ; ils augmentent la quantité de récepteurs GR et rétablissent ainsi le bon fonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HHA ; ils favorisent la plasticité des neurones de l'hippocampe et ralentissent les processus de mort cellulaire. Au final, ils résorbent les troubles de l'individu.



5. LE CERVEAU d'un individu déprimé est parfois endommagé par les corticostéroïdes, tel le cortisol, que ses glandes corticosurrénales fabriquent en permanence, suite au dérèglement de l'axe HHA. L'une des régions les plus touchées est l'hippocampe (en orange), qui participe à la mémoire : son volume est réduit chez les déprimés (à gauche) par rapport à celui d'un individu sain (à droite).



6. LA PROLIFÉRATION DES NEURONES de l'hippocampe est révélée par des méthodes d'immunocytochimie, à l'aide de la 5-bromo-2'-deoxyuridine, un analogue de l'une des bases de l'ADN. En sa présence, les cellules qui se multiplient l'incorporent au moment de la réplication de l'ADN et sont mises en évidence (flèches et cellules rouges dans le cartouche) par des anticorps spécifiques. Cette prolifération est localisée dans la couche sous-granulaire.

Puis est venue l'imipramine, une molécule dite tricyclique qui bloque la recapture des monoamines, ce qui a la même conséquence que l'inhibiteur enzymatique. Depuis, l'arsenal antidépresseur a notablement augmenté en même temps que les connaissances sur les mécanismes d'action de ces médicaments, mais tous ces médicaments facilitent de façon prolongée la neurotransmission centrale où interviennent la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Parmi eux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de ces monoamines, en particulier ceux de la sérotonine (les ISRS) sont les antidépresseurs les plus utilisés aujourd'hui.

Avis de dépression sur le cerveau

Si jusqu'à présent, l'étude des mécanismes d'action des antidépresseurs disponibles n'a que peu contribué à la compréhension de la biologie et de l'étiologie de la dépression, en revanche, les techniques d'imagerie cérébrale ont permis de renouveler les concepts dans le domaine de la biologie de la dépression. Par exemple, l'exploration du fonctionnement cérébral par résonance magnétique fonctionnelle a révélé une hypofrontalité, c'est-à-dire une diminution de l'activité métabolique et du flux sanguin dans le cortex préfrontal, une région qui participe à la motivation et à la prise de décision.

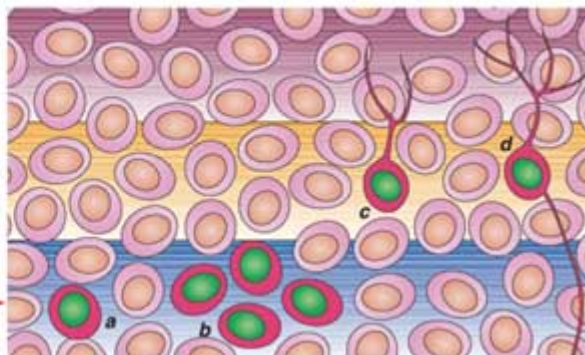
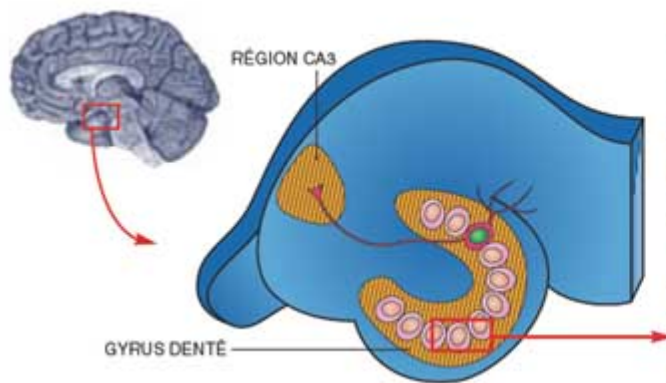
Dans les années 1980, Robert Sapolsky, de l'Université de Stanford, a montré, chez l'animal, que l'administration prolongée de certains corticostéroïdes, visant à reproduire une activation prolongée de l'axe HHA, entraîne la destruction de neurones dans l'hippocampe (essentiel à la mémoire) et, en conséquence, une diminution du volume de cette structure. En est-il de même chez l'être humain ?

Chez la moitié au moins des sujets déprimés, la diminution du volume de l'hippocampe (voir la figure 5) et de certaines zones corticales, tel le cortex orbitofrontal, a été mise en évidence. En effet, lors d'un épisode dépressif profond, les malades ont une mémoire à court terme moins performante. De surcroît, l'ampleur de la diminution du volume de l'hippocampe est corrélée à l'importance du déficit fonctionnel dans le rétrocontrôle négatif de l'axe HHA chez ces malades.

L'examen histologique montre que l'involution de l'hippocampe se traduit par une diminution de la densité des neurones et du développement des dendrites : le cortisol et la corticostérone, abondants chez les déprimés, entraînent la mort cellulaire et inhibent, au niveau de la transcription des gènes, la production de certains facteurs de croissance neuronale (le NGF et le BDNF). En outre, le liquide céphalo-rachidien de certains individus déprimés contient moins de facteur BDNF que les individus sains. Enfin, chez l'animal, l'administration répétée de facteur BDNF directement dans un ventricule cérébral réduit les déficits comportementaux résultants de situations stressantes utilisées dans les modèles de dépression décrits précédemment.

Aujourd'hui, les biologistes testent ces facteurs de croissance pour freiner la réduction de la plasticité cérébrale associée à la dépression, avec l'espoir d'influer sur les symptômes de la maladie.

Grâce à des méthodes d'immunocytochimie mises au point récemment, on a montré que ces facteurs de croissance participent non seulement à la survie et à la différenciation des neurones de l'hippocampe, mais aussi à leur prolifération. Cette méthode (voir la figure 6) est fondée sur l'incorporation dans l'ADN, au moment de sa synthèse lors de la mitose, d'un analogue de la thymidine, la 5-bromo-2'-deoxyuridine, que l'on visualise dans le noyau des cellules filles à l'aide d'anticorps spécifiques. Elle a révélé que des cellules progénitrices, à l'origine de neurones, prolifèrent à l'âge adulte non seulement dans la zone sous-ventriculaire du cerveau, mais aussi dans la zone dite sous-granulaire de l'hippocampe (et aussi, à un degré moindre, dans certaines zones du cortex cérébral). Chaque jour, 1 000 à 3 000 neurones granulaires (voir la figure 7), sur un total de un à deux millions, sont produits dans le gyrus denté de l'hippocampe chez le rat et la souris. Or les neurones de cette région



7. L'HIPPOCAMPE, et notamment le gyrus denté (à gauche), est le siège d'une neurogenèse intense (à droite) : dans la région sous-granulaire (en bleu), des cellules souches (en rouge et en vert) enfouies (a) prolifèrent et deviennent des cellules progénitrices (b). Ces dernières migrent vers la région granulaire (en orange) où elles se différencient (c) en neurones. Les dendrites de ces neu-

rones (d) «plongent» dans la couche dite moléculaire (en violet), tandis que leur axone s'allonge vers une région de l'hippocampe nommée CA3 où ils établissent des contacts synaptiques avec d'autres neurones, les cellules pyramidales, afin de constituer un réseau indispensable à la mémoire. Ces processus de neurogenèse sont perturbés chez les individus déprimés.

établissent des contacts synaptiques avec d'autres neurones de l'hippocampe, les cellules pyramidales de la région CA3, afin de constituer un réseau qui participe aux processus mnésiques. En d'autres termes, les capacités mnésiques et les fonctions cognitives dépendraient de cette plasticité physiologique de l'hippocampe.

Des neurones granulaires dépressifs

Que devient la prolifération des cellules granulaires hippocampiques, d'une part, dans les conditions de stress et, d'autre part, après des traitements antidépresseurs ? Toutes les études montrent que les situations expérimentales conduisant à la résignation entraînent une nette diminution de ce phénomène. À l'inverse, les traitements antidépresseurs, ainsi qu'un environnement motivant associé à un exercice physique modéré, dont on vante les vertus antidépressives, l'augmentent.

Chez les animaux résignés et efficacement traités par des antidépresseurs, la récupération des déficits comportementaux s'accompagne du recouvrement des capacités de prolifération des cellules granulaires dans l'hippocampe. *A contrario*, l'exposition à des situations stressantes, l'accoutumance à l'alcool, à la morphine, par exemple, sont associées à une réduction de la prolifération de ces cellules. Cette corrélation mettrait au jour un lien causal entre la neurogenèse dans l'hippocampe, certains facteurs de croissance, en particulier le BDNF, la dépression et l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs.

Toutefois, si bien des résultats confirment ce lien, d'autres obligent à la prudence. Ainsi, Julie Blendy et ses collègues de l'Université de Pennsylvanie ont étudié des souris *knock-out* dépourvues du facteur de transcription CREB, normalement activé par l'AMP-cyclique, une molécule qui favorise l'action des antidépresseurs dans l'hippocampe. Ils ont montré que ces médicaments sont toujours capables de réduire les déficits comportementaux et de rétablir le rétrocontrôle de l'axe HHA chez ces animaux dans des conditions de stress, alors qu'ils n'augmentent plus l'expression du facteur BDNF pourtant nécessaire à la prolifération des cellules granulaires dans l'hippocampe.

Beaucoup de questions restent encore ouvertes. Toutefois, le consensus se fait autour du modèle selon lequel,

chez le déprimé, la mort cellulaire associée à une baisse de la prolifération des neurones granulaires dans l'hippocampe, résultant sans doute de l'hypersécrétion de cortisol, expliquerait les déficits cognitifs et les perturbations comportementales. L'évaluation des capacités mnésiques, qui relèvent du fonctionnement de l'hippocampe, montre chez les individus dépressifs des altérations majeures de la psychomotricité et des troubles de la conscience, notamment de l'attention et de la concentration. Ces déficits sont particulièrement marqués lorsque les individus sont confrontés à des tâches complexes dont le traitement fait appel davantage à l'encodage sémantique qu'à l'encodage phonologique des traces mnésiques. Il en résulte des troubles de l'anticipation et des fonctions exécutives, au point que l'individu prend difficilement une décision. Les antidépresseurs réduiraient ces déficits grâce au rétablissement du fonctionnement normal de l'axe HHA, et à une stimulation de la production des cellules granulaires. Il ne s'agit bien sûr que d'une étape vers une meilleure compréhension de la biologie de la dépression et des troubles cognitifs associés. D'autres composantes sont à prendre en compte, par exemple, les relations entre le système nerveux et certains acteurs du système immunitaire, telles les cytokines, qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire et dans les désordres biologiques associés à la maladie.

Michel HAMON dirige l'Unité 288 de l'INSERM, Neuropsychopharmacologie moléculaire, cellulaire et fonctionnelle, à la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, à Paris.

C. NEMEROFF, *Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century*, in *Biological Psychiatry*, vol. 44, pp. 517-525, 1998.

R. DUMAN et al., *Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment*, in *Neuropsychopharmacology*, vol. 25, pp. 836-844, 2001.

R. SAPOLSKY, *The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : A primer on neuron death*, in *Biological Psychiatry*, vol. 48, pp. 755-765, 2001.

J. MIGUEL-HIDALGO et G. RAJKOWSKA, *Morphological brain changes in depression*, in *CNS Drugs*, vol. 16, pp. 361-372, 2002.

E. NESTLER et al., *Neurobiology of depression*, in *Neuron*, vol. 34, pp. 13-25, 2002.

Réalité virtuelle : un défi pour la conscience

ISABELLE VIAUD-DELMON • ROLAND JOUVENT

L'immersion dans un monde virtuel impose l'inhibition des informations sensorielles provenant de l'environnement réel, parfois contradictoires avec les données virtuelles. Cette adaptation sensorielle persiste quand on retourne dans le monde réel. La réalité virtuelle ne risque-t-elle pas d'engendrer des troubles de la conscience chez les personnes dont les repères sont fragiles ?

« **L**a Réalité est ce qui ne disparaît pas lorsqu'on cesse d'y croire », soutenait le romancier Philip K. Dick. Le succès d'expériences de réalité virtuelle laisse penser que les choses sont plus complexes. Chaussez un casque de réalité virtuelle, enfilez un gant à retour d'effort, vous plongerez dans un monde virtuel, dans lequel, après un léger malaise passager, vous pourrez n'avoir plus aucune conscience de la réalité. Et ce quand bien même vos sens vous rappellent que vous appartenez au monde réel : il fait froid dans la pièce où vous vous trouvez, vous portez un lourd casque... La magie de la réalité virtuelle réside dans cet oubli : cessez de croire à la réalité et elle disparaît.

Toutefois, cette abstraction de la réalité représente un risque. Pour adhérer au monde virtuel, le cerveau doit gérer les contradictions entre les informations qui parviennent de la scène virtuelle et les informations fournies par la scène réelle, où se trouve le sujet. Les chercheurs en psychologie expérimentale ont découvert que l'organisme est capable de s'adapter à ces conflits, parfois difficiles à gérer. Ils ont aussi constaté que les perceptions sont modifiées par la réalité virtuelle, et qu'elles le restent, même de retour dans le monde réel.

Aujourd'hui, l'usage de la réalité virtuelle tend à se développer. D'ici une dizaine d'années, les enfants auront probablement tous un casque de réalité virtuelle avec leur console de jeux. La thérapie virtuelle est également en plein essor : on traite des phobies en confrontant les malades, dans un monde virtuel, à leur objet phobique. Ce développement nécessite de s'interroger sur les dangers éventuels liés à la réalité virtuelle. Les sujets qui font de fréquentes expériences de réalité virtuelle ne risquent-ils pas de perdre leurs repères, quand ils se replongent dans la réalité ? Les frontières entre réalité virtuelle et réalité ne risquent-elles pas de s'estomper et la réalité de perdre sa consistance ? En étudiant les comportements des personnes confrontées à la réalité virtuelle, les psychologues précisent comment s'élaborent nos rapports à nous-mêmes, nos rapports au monde, c'est-à-dire notre conscience.

Les limites de la réalité virtuelle

L'enjeu de la réalité virtuelle est de reconstituer un monde fictif en trois dimensions où un individu s'immerge. L'utilisateur du dispositif de réalité virtuelle visualise ce monde généralement à l'aide d'un casque qui lui offre une vision stéréoscopique, c'est-à-dire en relief, de la scène, et agit sur cet univers par le moyen d'interfaces « sensorielles ». Ces interfaces sont des capteurs placés sur le corps destinés à situer l'utilisateur dans l'espace, ou des systèmes « à retour d'effort », dispositifs mécaniques qui réagissent en fonction de la force qu'on leur applique : un volant dans un jeu vidéo qui, en résistant au mouvement du joueur, transmet les aspérités de la route ; un gant doté d'articulations mécaniques qui, en résistant à l'avancée des doigts, fait ressentir le contact d'une matière...

Bien que très perfectionnés, ces équipements produisent pour plusieurs raisons des conflits sensoriels, des contradictions entre les informations qu'ils fournissent et celles que captent les sens. La première raison est qu'aujourd'hui, il est impossible de stimuler, en réalité virtuelle, toutes les voies sensorielles de l'organisme. Les informations olfactives et gustatives sont notamment encore sous-représentées. Si vous vous promenez en réalité virtuelle dans un paysage automnal de campagne, vous traversez des prairies sans que l'odeur de l'herbe humide, de la boue fraîche ou des champignons n'éveille votre odorat. En outre, le corps humain est équipé d'une multitude de capteurs, notamment de température et de pression, situés sur la peau, mais aussi dans les muscles, dans les articulations, sur les tendons et dans les os. Ces capteurs forment le système proprioceptif. Étant donné leur nombre, ils ne sont correctement activés qu'en conditions réelles. La réalité virtuelle sera, dans ce sens, toujours factice.

Ensuite, la puissance actuelle des ordinateurs standards limite le degré de réalisme des scènes virtuelles. En général, le sujet ne voit pas son corps dans l'environnement figuré. S'il lève un bras devant ses yeux, il ne voit aucune repré-