

La neurobiologie de la dépression

CHARLES NEMEROFF

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

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

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

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

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

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

Le lourd tribut de la dépression

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

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

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

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

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



Van Gogh Museum/Vincent van Gogh Foundation, Amsterdam

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

Enfin, chaque année, 15 pour cent des personnes dépressives ou maniaco-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 maniaco-dépressive sont souvent familiales : des parents proches (enfants, parents, frères et sœurs) des personnes souffrant de dépressions ou de maladie maniaco-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 maniaco-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 maniaco-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 maniaco-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 maniaco-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.