

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

Enfin, chaque année, 15 pour cent des personnes dépressives ou manico-dépressives se donnent la mort. Dans les pays industrialisés, le suicide est la neuvième cause de décès (près de 12 000 en 1995, en France). Les statistiques sont vraisemblablement sous-estimées : d'une part, la cause du décès n'est pas toujours mentionnée sur les certificats de décès, sinon les familles ne pourraient toucher certaines primes d'assurance ; d'autre part, certains accidents de la route sont des suicides maquillés. De surcroît, la dépression augmente aussi le risque de décès après une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Elle réduit souvent la qualité (et peut-être la durée) de vie des patients cancéreux.

Les premiers antidépresseurs

La dépression et la maladie manico-dépressive sont souvent familiales : des parents proches (enfants, parents, frères et sœurs) des personnes souffrant de dépressions ou de maladie manico-dépressives graves ont plus de risques

que la moyenne de la population d'avoir la même maladie (ou une maladie proche). Les études réalisées sur les jumeaux confortent l'hypothèse d'une composante génétique : la probabilité qu'un jumeau soit dépressif ou manico-dépressif quand l'autre jumeau l'est est plus grande pour les vrais jumeaux que pour les faux jumeaux (qui ne se ressemblent pas plus que des frères et sœurs).

Depuis une vingtaine d'années, les biologistes recherchent d'éventuelles anomalies génétiques, mais sans succès, peut-être parce que plusieurs gènes prédisposent à la dépression et que la contribution de chacun est si faible qu'on la détecte très difficilement.

La maladie manico-dépressive est fréquente chez les Amishs, une communauté fermée des environs de Philadelphie. Une vaste étude de ce groupe semblait avoir révélé qu'une ou plusieurs anomalies génétiques du chromosome 11 prédisposaient à la maladie manico-dépressive, mais les résultats n'ont pas été confirmés. Un gène localisé sur le chromosome X jouerait un rôle dans certains cas, mais pas dans la plupart des cas étudiés. Des études plus récentes ont révélé que diverses régions du chromosome 18 et un site sur le chromosome 21 participeraient

à la susceptibilité à la maladie, mais leurs résultats n'ont pas encore été reproduits.

Tandis que ces études génétiques se poursuivent, des biologistes s'intéressent à la neurochimie de la maladie et, notamment, aux neuromédiateurs. Ainsi, de nombreuses dépressions semblent résulter, du moins en partie, de perturbations des circuits cérébraux qui utilisent un type particulier de neuromédiateurs : les monoamines. Ces dérivés d'acides aminés sont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (les deux premiers sont particulièrement mis en cause).

Dès les années 1950, les biologistes ont incriminé les monoamines, parce qu'ils ont observé que 15 pour cent environ des personnes hypertendues devenaient gravement dépressives quand elles étaient traitées par la réserpine. Or, cette substance diminue les concentrations en monoamines dans les neurones. Simultanément, des médecins notèrent qu'un des médicaments prescrits contre la tuberculose améliorait l'humeur de personnes dépressives. Or, l'enzyme monoamine oxydase détruit les monoamines dans les neurones ; la substance antituberculeuse inhibe la dégradation enzymatique, de sorte qu'elle protège les monoamines, leur permet d'être actives plus longtemps dans le cerveau et, par conséquent, améliore l'état des personnes dépressives. Comme la dépression semblait ainsi résulter d'une baisse des concentrations cérébrales en monoamines, on se mit à rechercher des inhibiteurs de la monoamine oxydase et l'on découvrit les premiers médicaments antidépresseurs.

Le rôle de la noradrénaline

Certaines monoamines ont-elles un rôle prépondérant ? Au cours des années 1960, à l'Université de Harvard, Joseph Schildkraut supposa que la noradrénaline était le principal responsable. Dans son hypothèse, dite des catécholamines, il postulait que la dépression résulte d'un déficit en noradrénaline (qui appartient à la classe des catécholamines) dans certains circuits cérébraux, tandis que la manie, ou phase maniaque de la maladie manico-dépressive, résultait au contraire d'un excès de noradrénaline. Plusieurs expériences ont confirmé que la baisse de la concentration en noradrénaline suscite fréquemment un état dépressif. Les neu-

Les symptômes d'une dépression grave

Les psychiatres considèrent généralement qu'une personne souffre d'une dépression quand elle présente au moins cinq des symptômes suivants, presque tous les jours pendant au moins deux semaines. Les symptômes doivent inclure au moins un des deux premiers critères, doivent provoquer une détresse notable ou perturber la vie quotidienne, et ne résulter ni de la prise de médicaments, ni de la consommation de drogues, ni d'une maladie (par exemple un dysfonctionnement de la thyroïde), ni d'un deuil.

Humeur déprimée presque toute la journée (chez les enfants et chez les adolescents, la dépression se traduit parfois par une très grande irritabilité).

Absence d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités quotidiennes.

Augmentation ou diminution notable de la prise alimentaire.

Insomnie ou sommeil excessif.

Agitation (par exemple, torsion des mains) ou lenteur des mouvements.

Fatigue ou perte d'énergie.

Sentiments d'inutilité ou de culpabilité excessifs.

Indécision ou difficulté à penser ou à se concentrer.

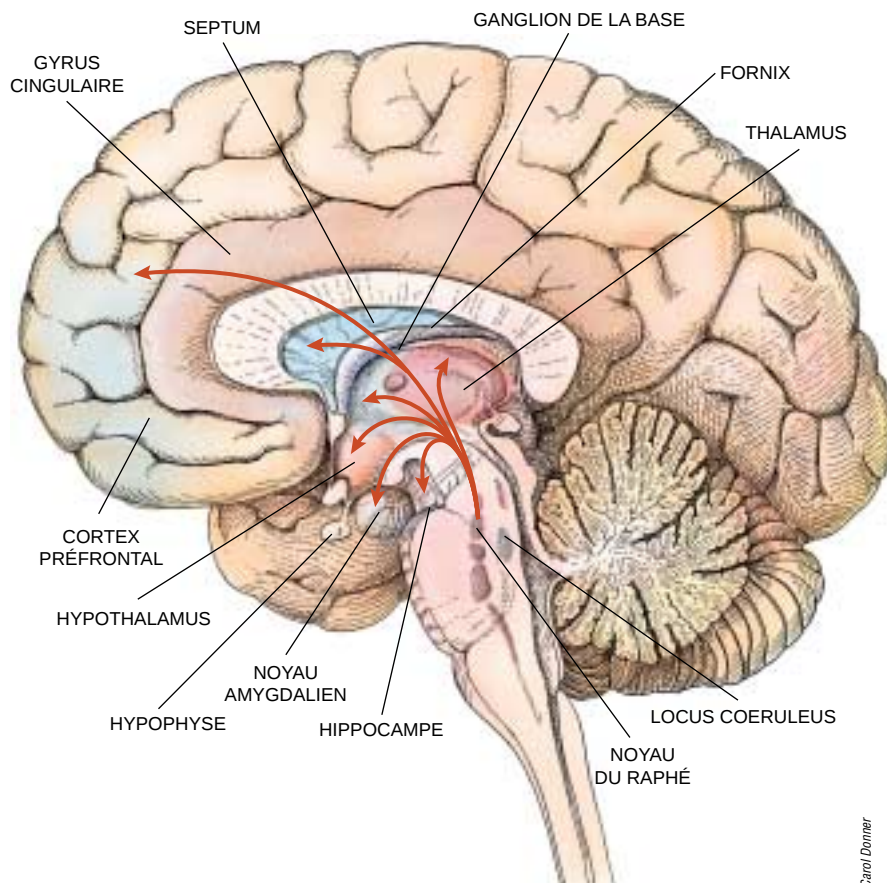
Idées récurrentes de suicide ou pensées morbides.

rones noradrénergiques, ceux qui libèrent la noradrénaline, sont localisés dans le tronc cérébral, surtout dans le locus coeruleus, et ils ont des prolongements vers de nombreuses régions du cerveau, dont le système limbique, un groupe d'aires corticales et sous-corticales, qui ont un rôle essentiel dans la régulation des émotions.

Comment agissent la noradrénaline et les autres monoamines ? À chaque connexion entre deux neurones, ou synapse, les monoamines, comme tous les neuromédiateurs, sont libérées par le neurone présynaptique ; elles diffusent dans la fente synaptique, c'est-à-dire l'espace qui sépare le neurone présynaptique du neurone postsynaptique, et viennent se lier à leurs récepteurs, à la surface du neurone postsynaptique. L'activation des récepteurs modifie l'état des neurones postsynaptiques, ce qui les active ou les inhibe. L'effet d'un neuromédiateur dépend de la nature et de la concentration de ses récepteurs sur le neurone postsynaptique. La sérotonine, par exemple, a plus de 13 récepteurs, plus ou moins sensibles, dont l'activation déclenche des effets différents.

L'influence des neurones présynaptiques sur les neurones postsynaptiques dépend aussi de la quantité de neuromédiateur libéré par le neurone présynaptique et par la durée de son séjour dans la fente synaptique, valeurs qui sont déterminées par deux types de molécules portées par le neurone présynaptique : les autorécepteurs et les transporteurs. Quand des molécules de noradrénaline libérées dans une synapse se lient à leur autorécepteur, elles l'activent, ce qui ralentit l'activité électrique du neurone présynaptique et, par conséquent, la libération du neuromédiateur. Les transporteurs recaptent les molécules de neuromédiateur libérées dans la fente synaptique et assurent leur recyclage dans le neurone présynaptique : c'est la recapture. L'enzyme intracellulaire monoamine oxydase module aussi la concentration synaptique en neuromédiateur : elle dégrade les monoamines, diminuant la quantité des molécules qui seront libérées.

Comment sait-on qu'une diminution de la concentration synaptique en noradrénaline entraîne une dépression ? Les neurobiologistes ont dosé des marqueurs indirects de la concentration cérébrale en noradrénaline, par exemple les concentrations de ses méta-



2. PLUSIEURS AIRES CÉRÉBRALES participant à l'humeur et à la régulation de l'appétit, du sommeil, du désir sexuel et de la mémoire sont perturbées chez les personnes dépressives. Hormis l'hypophyse, toutes ces aires font partie de ce que l'on nomme le système limbique ; elles reçoivent, normalement, des signaux en provenance des neurones qui sécrètent de la sérotonine ou de la noradrénaline. Une baisse de l'activité des circuits sérotoninergiques ou noradrénergiques favoriserait l'installation d'un état dépressif. On a indiqué certains circuits sérotoninergiques (les flèches rouges). Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont localisés dans le locus coeruleus.

bolites, dans des milieux plus facilement accessibles, tels les urines ou le liquide céphalo-rachidien : ces concentrations sont souvent inférieures à la normale chez les personnes dépressives. De surcroît, l'analyse du cerveau de personnes dépressives qui se sont suicidées a révélé une densité anormalement élevée de récepteurs corticaux de la noradrénaline.

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

De fait, certaines substances qui bloquent sélectivement la recapture de la noradrénaline et augmentent ainsi sa concentration dans les synapses sont

de puissants antidépresseurs. Dans plusieurs pays, la reboxetine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, a reçu une autorisation de mise sur le marché et est administrée aux personnes dépressives.

De la noradrénaline à la sérotonine

Si le rôle de la noradrénaline a été établi le premier, celui de la sérotonine s'est confirmé au cours des années 1990, quand on a mieux compris l'efficacité du Prozac (la fluoxétine) et des antidépresseurs apparentés, qui modifient la concentration en sérotonine. Les travaux sur le rôle de la sérotonine dans les troubles de l'humeur ont commencé il y a une trentaine d'années : on postula alors que la diminution de la concentration synaptique en sérotonine serait une autre cause de la dépression, car elle aboutirait à une diminution de la concentration en noradrénaline.