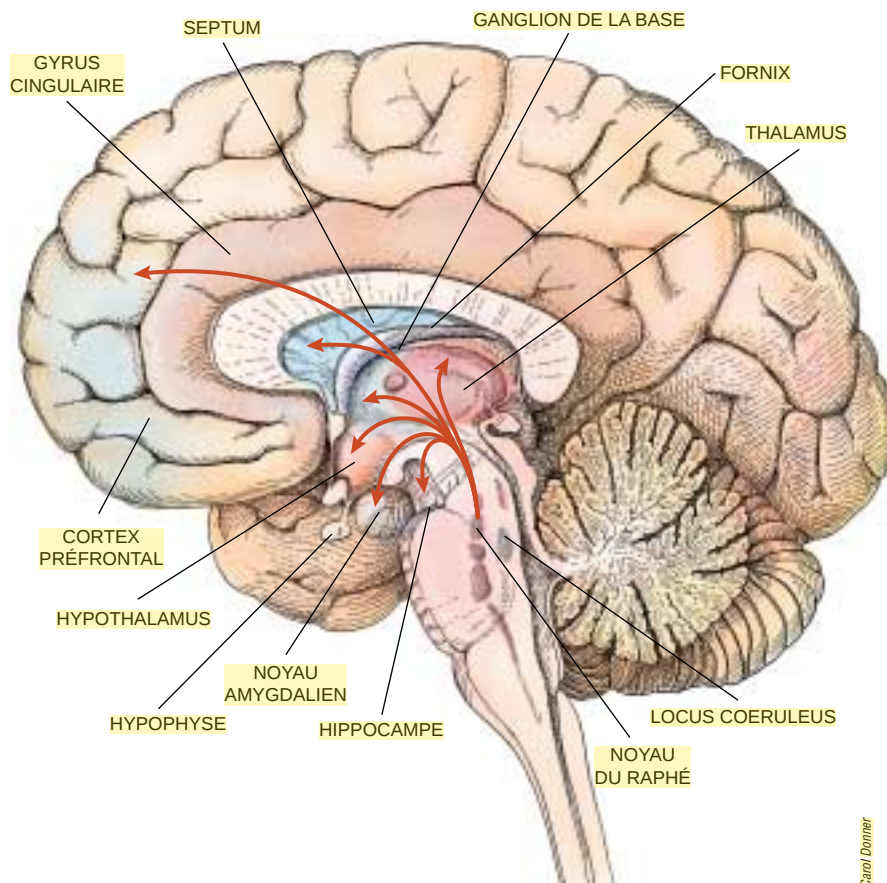


rones noradrénergiques, ceux qui libèrent la noradrénaline, sont localisés dans le tronc cérébral, surtout dans le locus coeruleus, et ils ont des prolongements vers de nombreuses régions du cerveau, dont le système limbique, un groupe d'aires corticales et sous-corticales, qui ont un rôle essentiel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