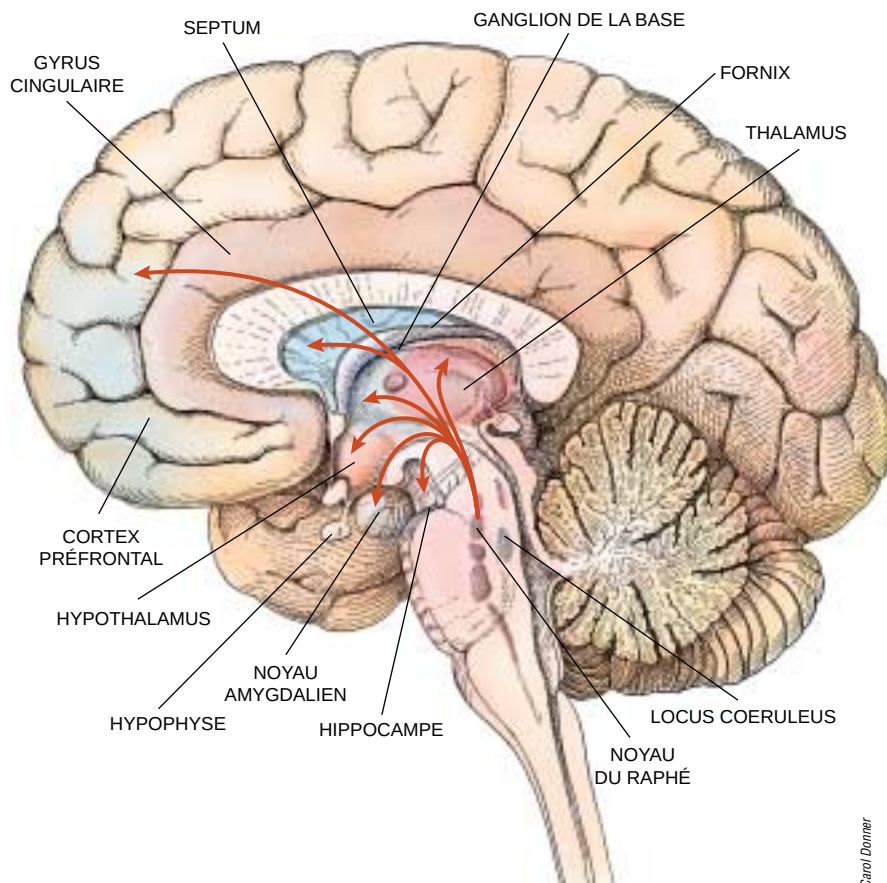


rones noradrénergiques, ceux qui libèrent la noradrénaline, sont localisés dans le tronc cérébral, surtout dans le locus coeruleus, et ils ont des prolongements vers de nombreuses régions du cerveau, dont le système limbique, un groupe d'aires corticales et sous-corticales, qui ont un rôle essentiel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

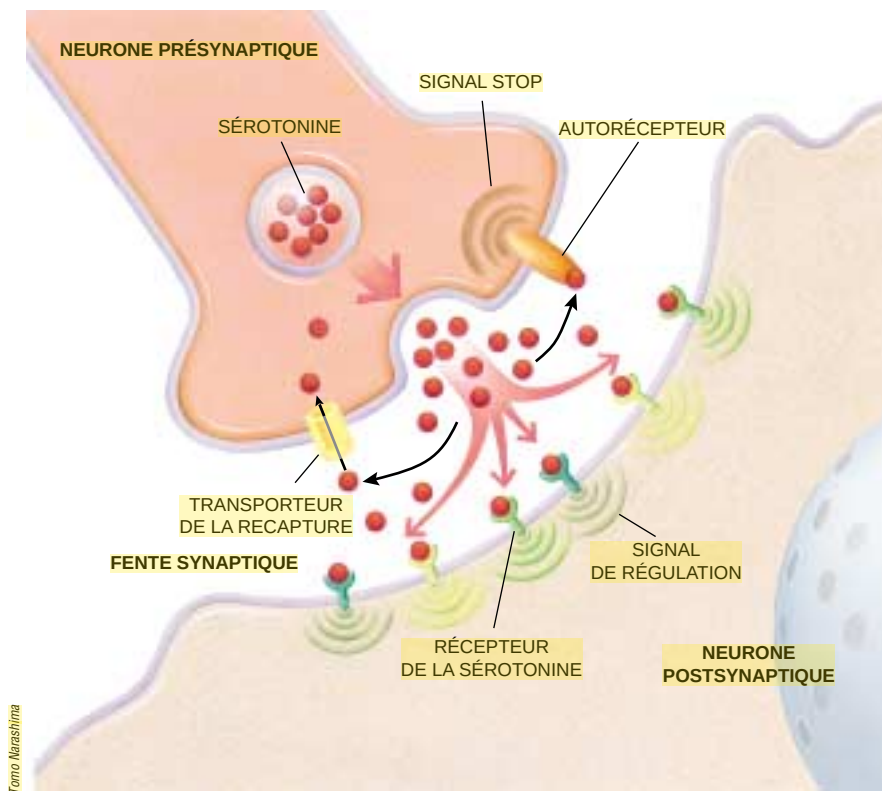
Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'activation des circuits nerveux n'est pas meilleure quand les récepteurs sont plus nombreux : lorsque les molécules de neuromédiateurs se raréfient trop dans les synapses, les neurones postsynaptiques compensent ce manque en augmentant le nombre de récepteurs,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



Tomo Naashima

3. LA SÉROTONINE (les sphères rouges) sécrétée par un neurone présynaptique se lie à ses récepteurs (en vert) sur le neurone postsynaptique, augmentant ou inhibant l'activité de ce neurone. La réaction dépend de la quantité de sérotonine présente dans la fente synaptique et du type de récepteur sur lequel se fixe la sérotonine (il en existe plus de 13). La concentration synaptique en sérotonine est contrôlée par deux types de molécules présynaptiques : les autorécepteurs (en orange), qui inhibent la production de la sérotonine par le neurone présynaptique, et les transporteurs (en jaune), qui « pompent » le neuromédiateur de la fente synaptique vers l'intérieur du neurone présynaptique. Plusieurs antidépresseurs, tel le Prozac, augmentent la concentration synaptique en sérotonine, parce qu'ils inhibent sa recapture.

Des anomalies des circuits cérébraux où le neuromédiateur utilisé est la sérotonine semblent ralentir la transmission des signaux par la noradrénaline. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques (qui libèrent de la sérotonine) sont localisés dans les noyaux du raphé, dans le tronc cérébral, et ont des prolongements jusque dans diverses régions du système nerveux central, notamment dans celles qui libèrent la noradrénaline (ou commandent sa libération). Comme les neurones sérotoninergiques activent de nombreuses régions du cerveau, tels les noyaux amygdaliens (qui commandent les émotions), l'hypothalamus (qui contrôle l'appétit, la libido et le sommeil) et les aires corticales de la cognition, une diminution de la concentration en sérotonine pourrait favoriser l'apparition de la dépression.

On a vérifié cette hypothèse par diverses mesures biochimiques : on a notamment mesuré que le liquide céphalo-rachidien des personnes

dépressives et, surtout, des personnes suicidaires contient des quantités anormalement faibles d'un des principaux produits de dégradation de la sérotonine (cela signifie que la concentration cérébrale en sérotonine est aussi inférieure à la normale). De surcroît, la concentration d'un type de molécules de surface, spécifiques des neurones sérotoninergiques, est inférieure à la normale chez les personnes dépressives, ce qui montre que le nombre de neurones sérotoninergiques est anormalement bas. Enfin, la densité d'au moins un type de récepteurs de la sérotonine est supérieure dans le tissu cérébral de patients dépressifs qui se sont suicidés ; comme dans le cas des récepteurs de la noradrénaline, cette abondance est une réaction à une libération insuffisante de sérotonine dans la fente synaptique.

D'autres observations confirment le rôle de la sérotonine : les substances qui bloquent la recapture de la sérotonine par les transporteurs des neu-

rones présynaptiques, prolongeant la présence du neuromédiateur dans la fente synaptique, améliorent l'état de certaines personnes dépressives. En outre, vers la fin des années 1950, on découvrit l'action des antidépresseurs tricycliques (ainsi nommés parce qu'ils contiennent trois cycles aromatiques), mais on ignorait leur mécanisme d'action. On découvrit ultérieurement qu'ils inhibent notamment la recapture de la sérotonine, de sorte que la concentration en ce neuromédiateur augmente dans la fente synaptique.

Les inhibiteurs de la recapture

L'effet antidépresseur des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, soupçonné depuis longtemps, n'a été confirmé qu'à la fin des années 1980, avec la mise au point du Prozac et d'autres médicaments, tels le Zoloft (la sertraline), le Floxyfral (la fluvoxamine), le Seropram (le citalopram) et le Deroxat (la paroxétine), qui bloquent spécifiquement le transporteur de la sérotonine. Ces inhibiteurs sélectifs ont bouleversé le traitement de la dépression, car ils sont très efficaces et ont moins d'effets secondaires que les médicaments plus anciens. Les antidépresseurs les plus récents, telle la venlafaxine, bloquent à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Nos études de la sérotonine ont également révélé pourquoi les personnes dépressives ont plus de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux que la moyenne. Toute activation anormale des plaquettes sanguines et de leur agglutination aboutit à la formation de caillots, qui risquent de boucher les vaisseaux sanguins et de bloquer l'irrigation du cœur et du cerveau. Or, nous avons observé que les plaquettes des personnes dépressives sont activées très facilement, notamment – semble-t-il – par la sérotonine, qui sensibilise les plaquettes à d'autres stimulus plus puissants. En outre, les plaquettes des personnes dépressives portent moins de transporteurs de la sérotonine que celles des personnes saines : elles sont stimulées en permanence par la sérotonine, qui stagne dans leur environnement au lieu d'être recaptée.

Si la dépression est associée à des anomalies des circuits nerveux, les malades ont également des concen-