

Enfance et dépression

Les neurobiologistes n'ont pas encore établi un mécanisme global de la dépression, mais ils ont élaboré un scénario partiel de la maladie chez les personnes dont l'enfance a été traumatisante. Selon cette hypothèse, que je nomme le modèle stress-diathèse des troubles de l'humeur, des expériences psychologiquement traumatiques (le stress) interagissent avec les prédispositions génétiques (la diathèse).

Si la dépression touche parfois plusieurs membres d'une même famille, c'est sans doute que certains facteurs génétiques diminuent le «seuil de résistance» à la dépression. Ces facteurs génétiques diminuent sans doute directement ou indirectement les concentrations en monoamines dans les synapses, ou augmentent la réactivité au stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Un stress notable, déclenché par des traumatismes de la petite enfance, abaisserait le seuil de résistance à la dépression (lequel n'aurait peut-être pas été assez bas pour déclencher la maladie en l'absence de stress).

Nous pensons que les traumatismes déclenchent des réactions de stress et provoquent une activation permanente des neurones libérant la CRF, qui réagissent au stress et sont hyperactifs chez les personnes dépressives. Quand cette hyperactivité persiste jusqu'à l'âge adulte, les neurones, trop sensibles, réagissent violemment, même à des traumatismes mineurs ; chez des personnes qui sont, en plus, génétiquement prédisposées, la dépression s'installe alors, avec ses réactions neuroendocrines et comportementales caractéristiques.

Pour tester l'hypothèse stress-diathèse, nous avons séparé des rats nouveau-nés de leur mère pendant de brèves périodes, durant les trois premières semaines qui suivent la naissance, avant de les laisser grandir dans des colonies normales de rats, après le sevrage. Devenus adultes, ces rats qui ont été privés de soins maternels ont des neurones à CRF anormaux et présentent les anomalies décelées chez les personnes dépressives : la libération d'ACTH déclenchée par le stress est supérieure à la normale, tout comme la concentration en CRF dans plusieurs zones cérébrales. Les concentrations en corticostérone (le cortisol du rat) sont aussi supérieures

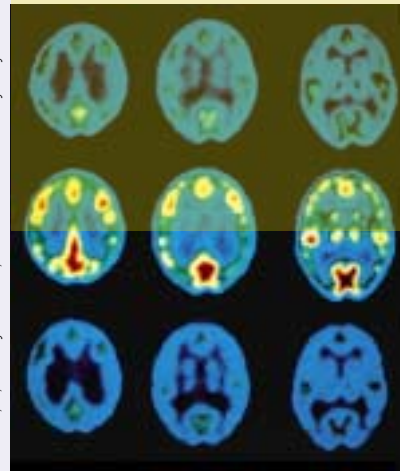
L'apport de l'imagerie

Au cours des 15 dernières années, l'imagerie du cerveau a tant progressé qu'elle complète les autres méthodes d'exploration des anomalies neurobiologiques de la dépression. Ces méthodes fournissent des marqueurs anatomiques ou fonctionnels de la susceptibilité à la maladie.

L'imagerie par résonance magnétique et les autres systèmes de visualisation des structures cérébrales ont fourni de nombreuses informations. Les images de la substance blanche sous-corticale des personnes maniaco-dépressives, surtout des plus âgées, ont révélé une activité particulière dans certaines régions du cerveau qui contrôlent l'humeur (par exemple les ganglions de la base, le thalamus et le tronc cérébral). Cette activité indique généralement une perte neuronale, mais on ignore quel type de neurones est atteint.

De surcroît, le volume de diverses structures cérébrales est inférieur à la normale chez les personnes dépressives chroniques : c'est le cas de l'hippocampe, qui fait partie du système limbique (des structures cérébrales qui participent aux émotions et à la mémoire). Ainsi, d'après une étude réalisée sur des femmes âgées dépressives chroniques, leur hippocampe était plus petit que celui de femmes non dépressives du même âge. Ce résultat confirme des données obtenues sur l'animal : une sécrétion excessive et chronique de cortisol (c'est le cas chez de

nombreuses personnes dépressives) détruit des neurones de l'hippocampe. On ignore encore comment la perte de neurones de l'hippocampe (ou d'autres régions) est associée à la dépression, mais certains de ces neurones seraient des neurones sensibles à la sérotonine ou à la noradrénaline. Or, une diminution de la sérotonine ou de la noradrénaline favorise l'apparition de la dépression.



COUPES EN TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS du cerveau d'une personne qui passe de façon cyclique d'un état dépressif (en haut) à un état d'euphorie excessive (au milieu) et, à nouveau, à un état dépressif (en bas). L'état d'activation du cerveau diffère selon l'état. La couleur bleue indique une activité faible, puis le vert, le jaune et le rouge des activités croissantes.

à la normale : l'expression du gène du CRF et, par conséquent, la production de CRF seraient augmentées de façon permanente chez les rats privés de soins maternels.

Nous avons également observé une augmentation de la densité des récepteurs de l'hormone CRF dans certaines régions cérébrales de ces rats. Généralement, le nombre de récepteurs d'une substance augmente pour compenser la baisse de la concentration de cette substance. Toutefois, ici, le nombre des récepteurs de l'hormone CRF augmente malgré une augmentation de cette concentration, ce qui empire encore la situation : une surabondance de récepteurs potentialise l'action du CRF, augmentant ainsi les risques de déclencher une dépression.

Mon collègue Paul Plotsky a récemment montré qu'un traitement par un des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Deroxate) normalise

la concentration en CRF, compense l'augmentation de la sensibilité ou du nombre des récepteurs (la production de corticostérone se normalise) et améliore le comportement (les rats sont moins peureux).

Nous ignorons encore comment ces inhibiteurs normalisent l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais nous savons aujourd'hui qu'ils sont efficaces chez les personnes dépressives qui ont eu une enfance difficile. Toutes les anomalies de l'hormone CRF et de l'axe hypothalamo-hypophysaire réapparaissent à l'arrêt du traitement, lequel ne doit pas être interrompu chez les personnes dépressives, pour qu'elles ne rechutent pas.

L'étude de macaques, plus proches de l'homme que les rats, a confirmé ces résultats. Pendant les trois mois qui ont suivi la naissance des jeunes, on les a placés avec leur mère dans des cages où la nourriture était soit abondante,