

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

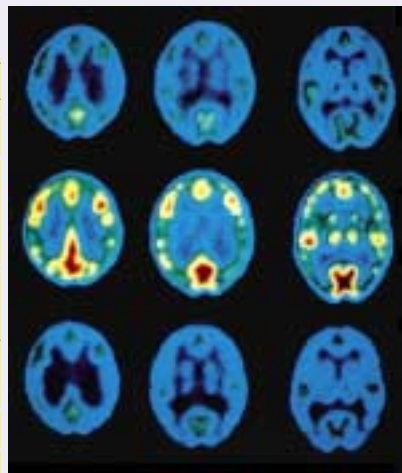
L'apport de l'imagerie

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.



L.R. Baxter, Jr., University of Alabama, © 1995 Archives of General Psychiatry

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.

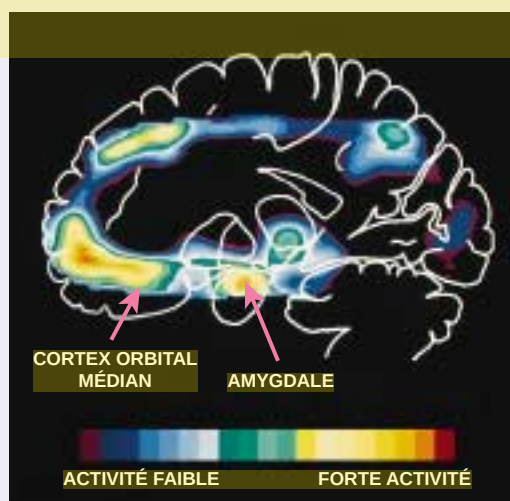
L'étude de macaques, plus proches de l'homme que les rats, a confirmé ces résultats. Pendant les trois mois qui ont suivi la naissance des jeunes, on les a placés avec leur mère dans des cages où la nourriture était soit abondante,

D'autres techniques d'imagerie analysent le fonctionnement du cerveau, révélant par exemple les zones actives lorsqu'une personne se repose ou accomplit une tâche particulière. Ainsi, la tomographie par émission de positons a montré que l'activité de plusieurs aires limbiques et corticales diffère chez les personnes gravement dépressives et chez les personnes saines. De surcroît, chez une même personne passant rapidement d'un état dépressif à un état maniaque, l'image cérébrale obtenue par tomographie par émission de positons change. Ces travaux ont révélé certaines zones cérébrales particulièrement importantes : les personnes chez qui une région du système limbique (le noyau amygdalien de l'hémisphère gauche) est particulièrement active risqueraient davantage de devenir dépressives.

Quand l'imagerie fonctionnelle indiquera aussi les concentrations en neuromédiateurs, on pourra les comparer dans les différentes aires cérébrales d'une même personne ou encore d'une personne à l'autre. Des laboratoires ont mis au point des marqueurs qui se lient au transporteur de la sérotonine (qui «pompe» la sérotonine de la fente synaptique vers l'intérieur du neurone présynaptique) et à l'un des types de récepteurs de la sérotonine ; grâce à ces marqueurs, les neurobiologistes devraient localiser précisément les aires cérébrales où, chez les personnes dépressives, la concentration en sérotonine est anormalement basse, et identifier les sites d'action des antidépresseurs dans le cerveau.

On commence tout juste à utiliser les outils de l'imagerie pour étudier les causes de la dépression et les meilleures façons de la traiter. Grâce aux progrès de cette méthode, les troubles de l'humeur devraient livrer leurs secrets.

UNE AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ dans certaines régions du cortex pré-frontal et dans le noyau amygdalien de l'hémisphère gauche de patients dépressifs a été révélée par tomographie par émission de positons. Une hyperactivation du noyau amygdalien serait peut-être le signe d'une vulnérabilité accrue à la dépression.



Wayne C. Drevets, University of Pittsburgh Medical Center

dépression chez les enfants prédisposés. Ils détermineront également si les adultes dépressifs, maltraités dans l'enfance, doivent prendre des antidépresseurs toute leur vie, ou bien si certains traitements normalisent l'activité des neurones producteurs de CRF.

Le modèle stress-diathèse ne s'applique pas à tous les cas de dépression ; tous les patients dépressifs n'ont pas été des enfants maltraités. Toutefois, les personnes dont certains parents plus ou moins éloignés sont dépressifs et qui ont eu une enfance traumatisante sont particulièrement sensibles à la dépression. Les personnes qui n'ont pas de prédisposition génétique pour la dépression (il n'y a pas d'autres cas de dépression dans la famille) seraient relativement protégées contre une dépression grave, même si elles ont eu une enfance difficile ou un traumatisme notable après l'enfance. Inversement, certaines personnes génétiquement prédisposées deviennent dépressives, même si elles n'ont subi aucun traumatisme durant leur enfance, ni ultérieurement.

Grâce aux progrès réalisés par les neurobiologistes, les pharmacologues explorent de nouvelles pistes pour de nouveaux médicaments antidépresseurs. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques recherchent des antagonistes des récepteurs de l'hormone CRF et des activateurs de certains récepteurs de la sérotonine ; ces dernières substances devraient être de puissants antidépresseurs (ils ne stimuleraient pas les récepteurs de la sérotonine portés par les neurones qui n'interviennent pas dans la dépression).

D'autres traitements plus efficaces et dépourvus d'effets secondaires, fondés sur une meilleure compréhension de la biologie des troubles de l'humeur, verront le jour.

soit rare, soit aléatoirement rare ou abondante. La dernière situation rendait les mères si anxieuses qu'elles négligeaient leurs jeunes. Comme le prévoit notre modèle, les jeunes étaient peu actifs, évitaient les interactions avec d'autres singes et se figeaient dès qu'ils rencontraient une situation nouvelle. Devenus adultes, la concentration en CRF était anormalement élevée dans leur liquide céphalo-rachidien.

Les données obtenues sur le rat et sur le singe soulèvent plusieurs questions de santé publique. En 1995, en France, près de 65 000 enfants ont été déclarés comme ayant été maltraités ou négligés. Si l'on extrapole à l'homme les résultats obtenus chez l'animal, la maltraitance ou la négligence modifieraient irréversiblement le cerveau en développement, de sorte qu'à l'âge adulte la production de CRF et la sensibilité à cette hormone augmentent : les risques de dépression seraient majorés.

Dans cette hypothèse, il serait intéressant de disposer de méthodes pour évaluer l'activité des neurones producteurs de CRF ou le nombre des récepteurs spécifiques de cette hormone ; les médecins dépisteraient alors les personnes qui ont été maltraitées et qui risquent de devenir dépressives. De surcroît, ils vérifieront si les antidépresseurs ou une psychothérapie préviennent la

Charles NEMEROFF dirige le département de psychiatrie et des sciences du comportement à la Faculté de médecine d'Emory.

Biology of Depressive Disorders, parties A et B, sous la direction de J. John Mann et David J. Kupfer, Plenum Press, 1993.

Michael J. OWENS et Charles B. NEMEROFF, *The Role of Serotonin in the Pathophysiology of Depression : Focus on the Serotonin Transporter*, in *Clinical Chemis-*

try, vol. 40, n° 2, pp. 288-295, février 1994.

K.I. NATHAN, D.L. MUSSELMAN, A.F. SCHATZBERG et C.B. NEMEROFF, *Biology of Mood Disorders*, in *Textbook of Psychopharmacology*, sous la direction de A.F. Schatzberg et C.B. Nemeroff, APA Press, Washington, D.C., 1995.

C.B. NEMEROFF, *The Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Hypothesis of Depression : New Finding and New Directions*, in *Molecular Psychiatry*, vol. 1, n° 4, pp. 336-342, septembre 1996.