

# Biologie de la dépression

**MICHEL HAMON**

*La dépression est souvent associée à des troubles hormonaux qui s'accompagnent de dysfonctionnements du système nerveux, notamment de l'hippocampe. Comprendre ces perturbations aide à mettre au point de nouveaux antidépresseurs pour lutter contre les troubles cognitifs associés à la maladie.*

**L**a dépression est à la fois un problème de santé publique majeur, une pathologie douloureuse et invalidante, et enfin, une charge lourde à assumer tant au plan familial que professionnel. Pour toutes ces raisons, l'Organisation mondiale de la santé la situe à la quatrième place dans le «palmarès» des fléaux de l'humanité. En effet, sa prévalence est élevée, puisque, dans la population mondiale, 5 à 12 pour cent des hommes, et 9 à 26 pour cent des femmes y sont confrontés au cours de leur vie. En France, six millions d'individus, soit dix pour cent de la population, souffriraient de troubles dépressifs.

La dépression se définit d'abord par la dégradation de l'humeur et de l'élan vital, mais aussi par des symptômes biologiques et cognitifs que les médecins prennent de plus en plus en compte pour leur diagnostic. Par exemple, les dépressifs ont souvent des rythmes circadiens désynchronisés, c'est-à-dire que leurs rythmes hormonaux, de température corporelle et de veille sont décalés par rapport à ceux de l'environnement. Ce décalage se traduit par des troubles du sommeil, tels des difficultés d'endormissement et un réveil précoce, qui ont des conséquences sur les performances intellectuelles, et par là-même, sur le plan professionnel.

L'origine de la dépression est le plus souvent à rechercher dans une anxiété généralisée résultant d'événements traumatisants, tels le décès d'un proche, un divorce... Si un stress léger stimule parfois les fonctions cognitives en améliorant la vigilance, les performances mnésiques et la prise de décision, un stress intense entraîne à l'inverse des perturbations cognitives, notamment un ralentissement psychomoteur et l'incapacité, liée à une absence de motivation, de prendre une décision ou de s'engager dans une action. Ces troubles cognitifs, fréquents chez les individus déprimés, révèlent les relations entre la dépression et le stress.

Ces relations ont permis aux neurobiologistes de mettre au point des modèles animaux de la dépression, que nous décrivons, afin de mieux comprendre les mécanismes biologiques de cette pathologie et d'en améliorer le traitement. En effet, malgré les multiples molécules antidépresseurs disponibles, plus d'un malade sur quatre n'est pas soulagé. De plus, ces traitements sont longs à agir : leurs effets ne sont perceptibles qu'au bout de trois à quatre semaines. Enfin, certains d'entre eux entraînent des effets secondaires, telles

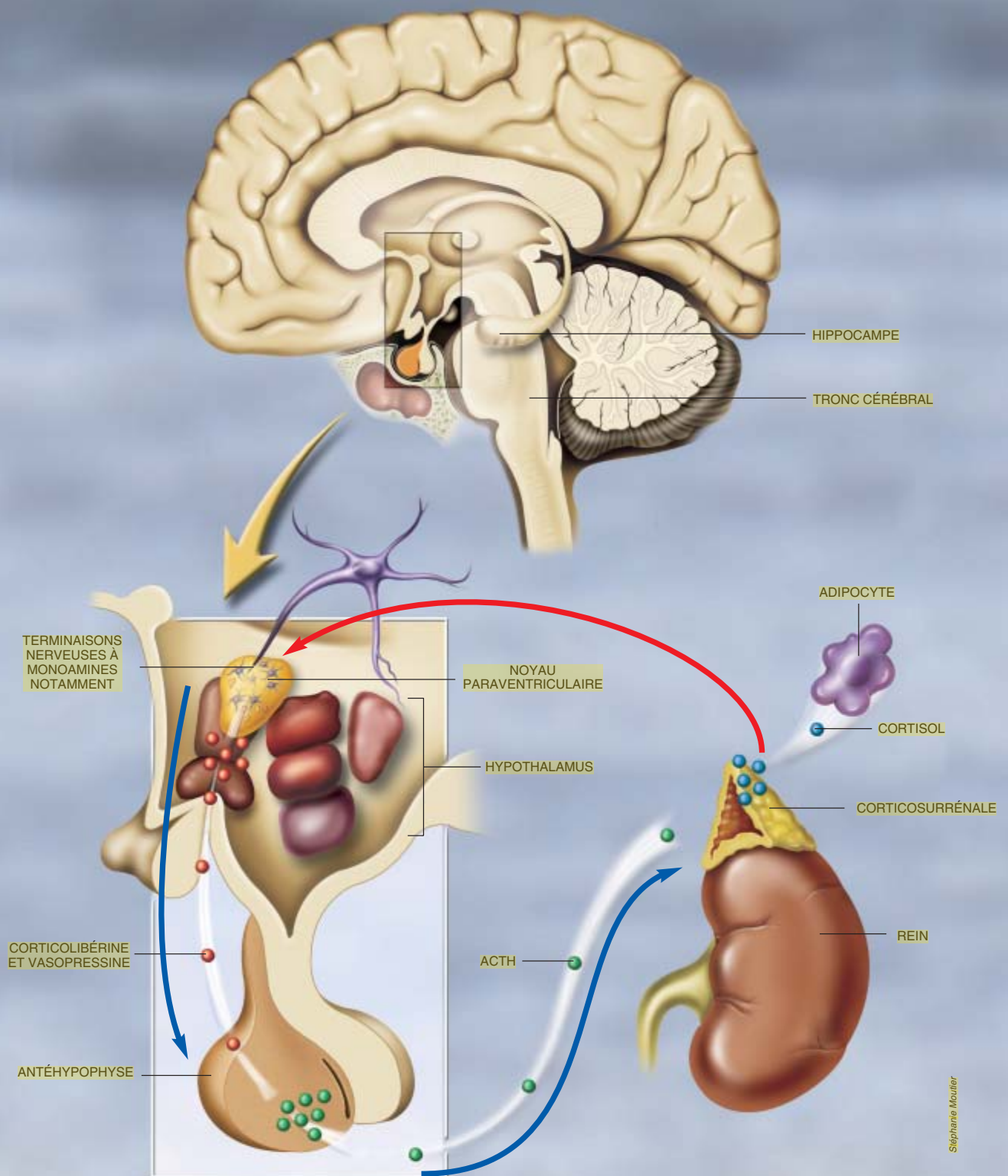
la prise de poids et la réduction de la libido, parfois mal supportés. Ces limites thérapeutiques ajoutées à la gravité de la maladie et à son coût socio-économique expliquent pourquoi la dépression reste un domaine de recherches actives, visant à la mise au point d'antidépresseurs efficaces.

Nous verrons que la dépression est souvent associée à des perturbations du système hormonal, et notamment à une hyperactivité de l'axe de réaction au stress constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes corticosurrénales. Par ailleurs, on découvre que chez les individus dépressifs, certaines régions du cerveau, plus particulièrement le cortex préfrontal et l'hippocampe, sont endommagées par cette pathologie. Ces résultats sont des pistes pour la mise au point de nouveaux antidépresseurs.

## Des rongeurs dépressifs et résignés

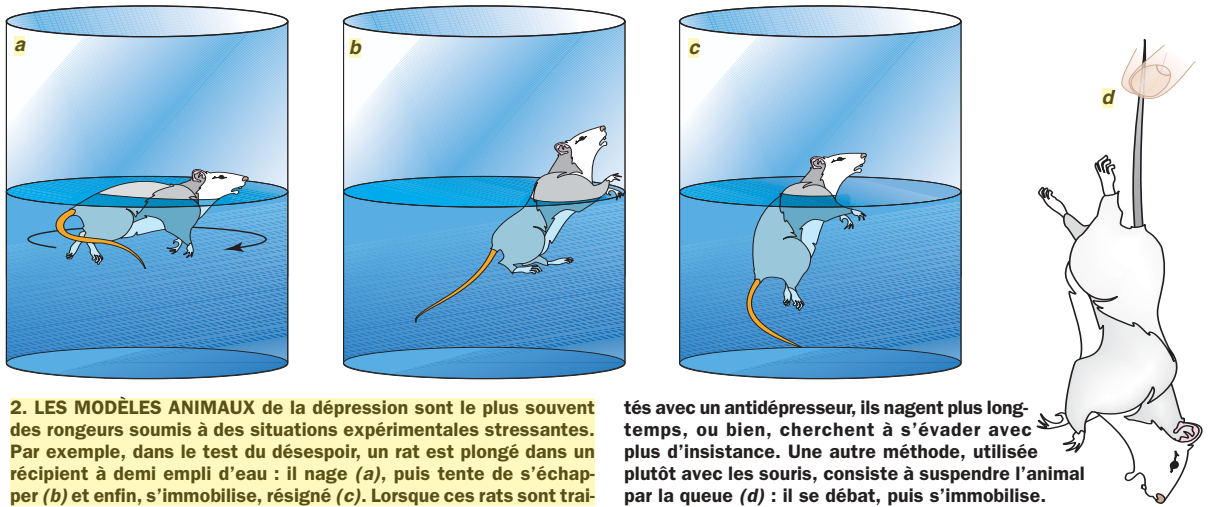
Sachant que le stress entraîne une dépression chez l'être humain, on a mis au point pour l'animal (des rats et des souris) des situations stressantes (voir la figure 2) à l'origine de déficits, voire de perturbations neurobiologiques, de même nature que ceux associés à la dépression. Ainsi, un rongeur apprend rapidement à associer un signal lumineux ou sonore à la survenue de chocs électriques : après quelques essais, l'animal fuit le compartiment où il risque de subir des chocs dès l'apparition du signal. Cependant, un animal soumis au préalable à des chocs électriques inévitables pendant quelques dizaines de minutes est stressé et ne fait plus le lien, on parle de «résignation acquise» ; l'animal résigné ne quitte pas le compartiment et subit les chocs.

Une autre méthode, nommée test du désespoir, consiste à plonger le rongeur dans un récipient à moitié rempli d'eau. L'animal nage, puis tente de s'échapper en s'agrippant aux parois, en vain : après quelques minutes, il s'immobilise avec la tête hors de l'eau ; il est résigné. Une variante, chez la souris, consiste à suspendre l'animal par la queue : elle se débat, puis s'arrête au bout de quelques dizaines de secondes, elle aussi résignée. Enfin, certains biologistes remplacent ces stress violents, mais limités dans le temps, par des stimulus peu désagréables, mais répétés durant plusieurs semaines. Par exemple, le rongeur vit sur un plancher incliné pendant une journée, puis, le jour d'après, sur une litière mouillée, puis avec un rythme de lumière



**1. L'AXE HHA (flèches bleues)** relie l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes corticosurrénales. Il est au centre des réactions de l'organisme face au stress. Lorsque les agressions de l'environnement sont perçues, les neurones du tronc cérébral libèrent des neuromédiateurs, notamment des monoamines, telles la dopamine et la sérotonine, dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Sous leur action, celui-ci libère alors deux hormones, la corticolibérine et la vasopressine qui sont véhiculées par le sang jusqu'à l'antéhypophyse. Là, ils entraînent la fabrication d'une autre hormone, l'ACTH (l'hormone adrénocortico-

trope). Cette dernière rejoint, via le sang, les glandes surrénales qui fabriquent alors un corticostéroïde, le cortisol chez l'être humain. Cette molécule est la cause des effets tissulaires face au stress : les adipocytes, par exemple, dégradent les lipides qu'ils contiennent pour fournir l'énergie nécessaire à la fuite ou au combat. Le cortisol agit sur le noyau paraventriculaire qui diminue alors sa production de corticolibérine et de vasopressine et ramène l'organisme à un état de repos. Lorsque ce **rétrocontrôle négatif (flèche rouge)** est perturbé, l'organisme est dans un état de stress continu, ce qui peut déclencher une dépression.



**2. LES MODÈLES ANIMAUX** de la dépression sont le plus souvent des rongeurs soumis à des situations expérimentales stressantes. Par exemple, dans le test du désespoir, un rat est plongé dans un récipient à demi rempli d'eau : il nage (a), puis tente de s'échapper (b) et enfin, s'immobilise, résigné (c). Lorsque ces rats sont traités avec un antidépresseur, ils nagent plus longtemps, ou bien, cherchent à s'évader avec plus d'insistance. Une autre méthode, utilisée plutôt avec les souris, consiste à suspendre l'animal par la queue (d) : il se débat, puis s'immobilise.

et d'obscurité inversé, etc. Au final, les animaux souffrent de déficits comportementaux et biologiques proches de ceux des individus déprimés, notamment des troubles du rythme de veille et de sommeil. Par exemple, chez l'animal comme chez l'être humain, le sommeil est fragmenté, c'est-à-dire ponctué de brefs réveils, et l'apparition de la première phase de sommeil paradoxal après l'endormissement est avancée. De plus, l'axe HHA (pour hypothalamo-hypophyso-adrénocorticotrope) est hyperactif. Ainsi, ces modèles animaux reproduisent bien les symptômes de la dépression chez l'être humain. Ils révèlent l'importance des facteurs environnementaux dans la dépression.

Toutefois, les facteurs génétiques ne sont pas absents de cette pathologie. Le comportement des rongeurs soumis au stress varie beaucoup d'une lignée à l'autre, voire au sein d'une même lignée : certaines souris «se résignent» rapidement, par exemple dans le test de suspension par la queue, et d'autres, à l'inverse, se débattent pendant toute la durée du test, soit six minutes. En faisant se reproduire entre elles, d'une part, les souris «résignées» et, d'autre part, les souris «non résignées», Jean-Marie Vaugeois et ses collègues, de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, ont obtenu une lignée d'animaux «dépressifs» et une lignée d'animaux «résistants». Les souris «dépressives» ont spontanément des déficits, tant au plan comportemental que biologique, similaires à ceux que l'on observe chez la majorité des déprimés. Ainsi, des facteurs environnementaux et génétiques sont en cause dans la «dépression» chez l'animal et, *a fortiori*, chez l'être humain.

## L'axe du mal

Enfin, la correction de ces perturbations comportementales et biologiques chez les animaux «résignés» par les traitements antidépresseurs utilisés en clinique humaine (les molécules chimiques, les électrochocs et la stimulation magnétique transcrânienne, d'introduction plus récente dans la thérapeutique antidépressive) tient lieu de validation de ces modèles animaux.

Dans tous les modèles animaux, et chez les individus déprimés, les déficits cognitifs et comportementaux sont associés à une hyperactivité continue de l'axe HHA (voir la figure 1). Ce système, grâce auquel l'organisme réagit à des agressions physiques ou psychologiques, a pour point de départ le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Lors d'un stress, divers neurones, notamment ceux du tronc cérébral dont le neuromédiateur est une monoamine (par exemple, la dopamine ou la sérotonine) excitent ceux du noyau paraventriculaire. Ces neurones libèrent alors deux peptides, la corticolibérine et la vasopressine, qui sont transportés jusqu'à l'antéhypophyse où ils entraînent la fabrication et la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope). Cette hormone hypophysaire est libérée dans la circulation sanguine générale et se fixe sur les cellules des glandes corticosurrénales qui produisent alors du cortisol (chez l'être humain) ou de la corticostérone (chez le rongeur). C'est finalement le corticostéroïde sécrété qui entraîne les effets tissulaires grâce auxquels l'organisme réagit de façon appropriée au stress. Ainsi, les glucocorticoïdes orientent le métabolisme dans le sens de la sauvegarde du glucose et favorisent la dégradation des lipides dans les adipocytes. Au total, l'apport énergétique est accru, permettant ainsi les réponses psychomotrices adaptées à la situation.

Dans les cellules cibles, les hormones des corticosurrénales se lient à des récepteurs spécifiques (voir la figure 3) contenus dans le cytoplasme. Ces récepteurs sont de deux types : d'une part, les récepteurs de type I, nommés récepteurs des minéralocorticoïdes ou MR, et, d'autre part, les récepteurs de type II, nommés récepteurs des glucocorticoïdes ou GR. Dans le cerveau, ces derniers sont plus abondants que les récepteurs MR. Les assemblages MR-cortisol et GR-cortisol pénètrent ensuite dans le noyau, s'y associent par paires, et contrôlent la transcription de certains gènes, notamment en se fixant sur une séquence génique spécifique nommée GRE, au niveau de leur promoteur. Dans le système nerveux, en se fixant sur les récepteurs GR, notamment dans le noyau paraventriculaire et dans l'hippocampe, le cortisol (ou la corticostérone) freine l'axe HHA, et donc diminue les sécrétions de corticolibérine, d'ACTH et de corticostéroïde. Ce mécanisme de rétrocontrôle négatif est un élément clé pour l'homéostasie de l'organisme, puisqu'il restaure l'état de repos de l'axe HHA, lorsque l'agent stressant a disparu.

Or, chez l'individu déprimé et chez l'animal modèle de la dépression, ce rétrocontrôle inhibiteur est peu efficace : les quantités sanguines de cortisol et d'ACTH sont anormalement élevées. On évalue ce rétrocontrôle par le test de suppression à la dexaméthasone : on administre à un individu ou à un animal à la fois de la corticolibérine, pour stimuler la sécrétion d'ACTH et de cortisol, et un corticostéroïde de synthèse, la dexaméthasone, qui active les