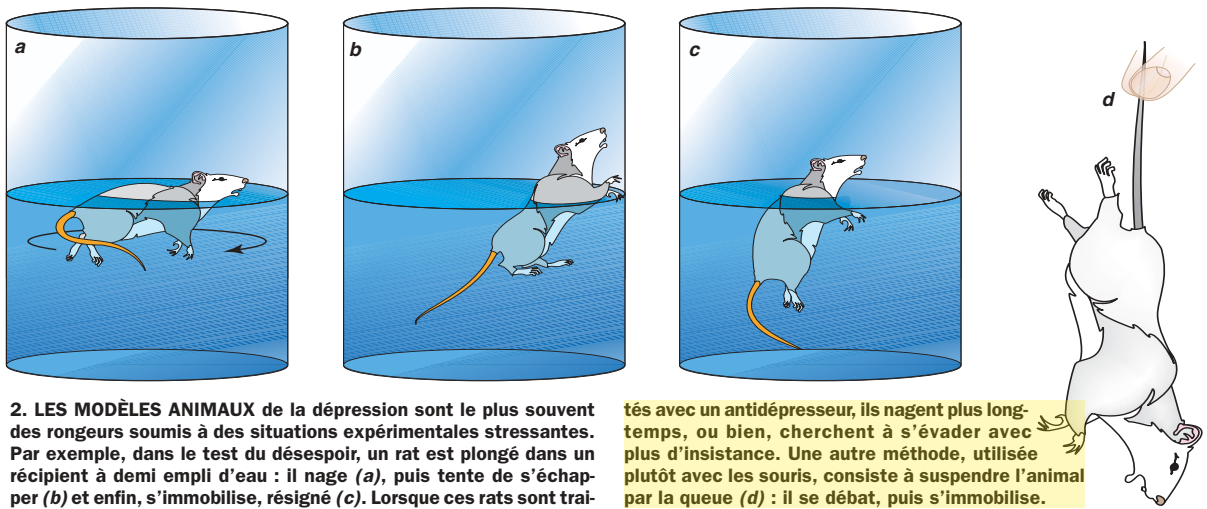




2. LES MODÈLES ANIMAUX de la dépression sont le plus souvent des rongeurs soumis à des situations expérimentales stressantes. Par exemple, dans le test du désespoir, un rat est plongé dans un récipient à demi rempli d'eau : il nage (a), puis tente de s'échapper (b) et enfin, s'immobilise, résigné (c). 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