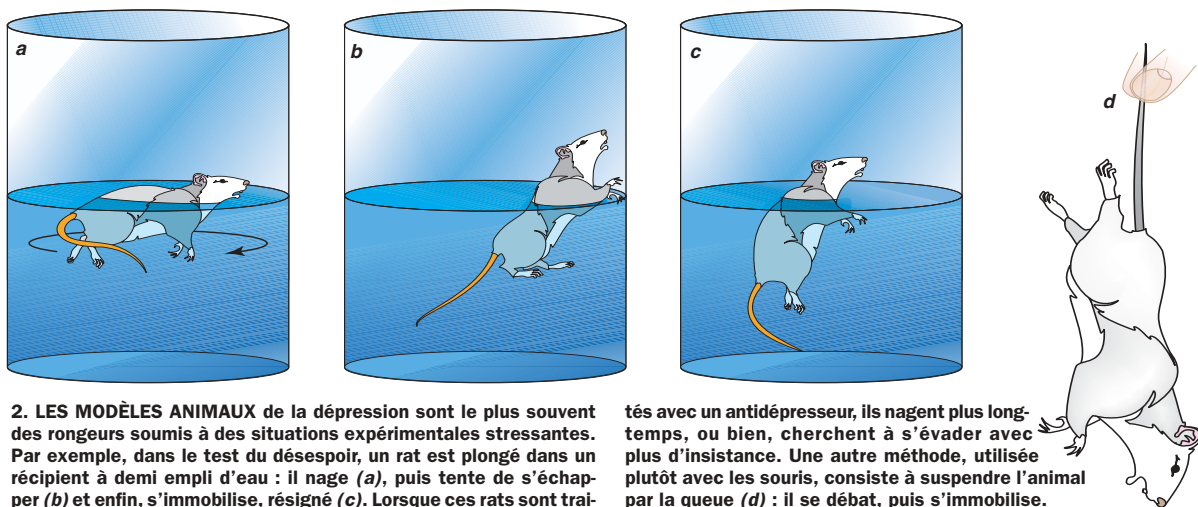




2. LES MODÈLES ANIMAUX de la dépression sont le plus souvent des rongeurs soumis à des situations expérimentales stressantes. Par exemple, dans le test du désespoir, un rat est plongé dans un récipient à demi rempli d'eau : il nage (a), puis tente de s'échapper (b) et enfin, s'immobilise, résigné (c).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

récepteurs GR, et donc le rétrocontrôle négatif. Chez un individu sain, ce rétrocontrôle est suffisamment puissant pour empêcher une augmentation notable de la quantité sanguine d'ACTH et de cortisol en réponse à l'administration de corticolibérine. En revanche, chez la plupart des individus déprimés, et chez les animaux «résignés», l'inefficacité du rétrocontrôle se traduit par une élévation notable des quantités sanguines d'ACTH et de cortisol (l'activation des récepteurs GR par la dexaméthasone ne permet pas au rétrocontrôle de ramener le système au repos).

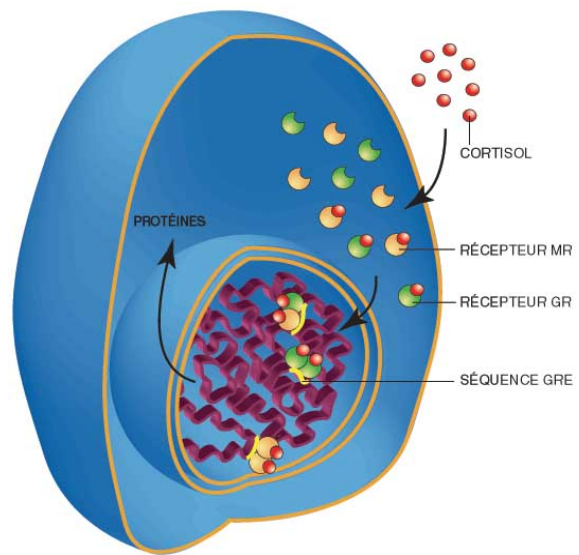
Ainsi, chez un individu déprimé, après un stress important ou après les stress multiples de la vie quotidienne, l'axe HHA ne revient que tardivement à l'état de repos : l'organisme est donc soumis à l'action du cortisol pendant plus longtemps que nécessaire. On sait aujourd'hui que ce déficit du rétrocontrôle négatif résulte de la diminution du nombre de récepteurs GR dans le système nerveux central, en particulier dans l'hippocampe.

À partir de ces études, qui soulignent l'importance d'un dérèglement de l'organisme confronté à des stress, des biologistes ont développé de nouveaux antidépresseurs qui agiraient directement pour contrôler l'axe HHA. Par exemple, des inhibiteurs de la synthèse des glucocorticoïdes, et surtout des antagonistes des récepteurs de la corticolibérine et de la vasopressine ont été testés, avec succès, afin de réduire les perturbations comportementales des rongeurs résignés. Chez l'être humain, des résultats encourageants ont récemment été observés avec un antagoniste des récepteurs de la corticolibérine. Une nouvelle génération d'antidépresseurs naîtra peut-être de ces études sur l'axe du stress. Comment fonctionnent ceux dont on dispose aujourd'hui ?

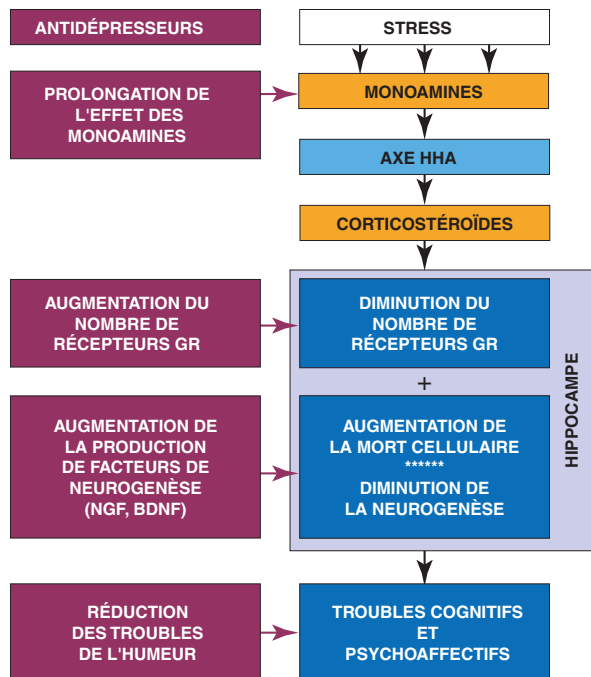
Une gamme d'antidépresseurs

Pour passer d'un neurone au suivant, le signal électrique qui se propage dans le premier est transformé en signal chimique, le neurotransmetteur, qui, lui, peut franchir l'espace qui sépare les deux neurones au niveau de la synapse. Ce neurotransmetteur, émis par le premier neurone, se fixe sur le second neurone, dit postsynaptique, ce qui déclenche l'ouverture de canaux ioniques, l'entrée et la sortie d'ions, un déséquilibre de charges qui engendre une différence de potentiel et, au final, un nouveau signal électrique qui se propage dans le second neurone. Leur action terminée, les neurotransmetteurs sont détruits par des enzymes dans la synapse ou recaptés par le premier neurone où ils sont stockés ou recyclés.

Les antidépresseurs actuels favorisent les neurotransmissions à monoamines dans le système nerveux central, stimulant ainsi la synthèse des récepteurs GR dans l'hippocampe et rétablissent le rétrocontrôle négatif de l'axe HHA (voir la figure 4). À la fin des années 1950, une découverte fortuite a donné naissance au premier antidépresseur, l'isoniazide : les tuberculeux soignés avec cette molécule étaient de bonne humeur et semblaient oublier leur maladie. Des études ultérieures ont mis en évidence le mécanisme de l'action antidépresseive de cet antituberculeux : en plus de s'attaquer au bacille de Koch, il inhibe les monoamines oxydases, ces enzymes qui détruisent les monoamines, en particulier dans les cellules gliales, au niveau des synapses. Ainsi, les neurotransmetteurs sont présents en plus grande quantité à l'intérieur, mais aussi à l'extérieur des neurones où leur action est prolongée.



3. LES CORTICOSTÉROÏDES, tel le cortisol (en rouge), fabriqués par les glandes surrénales de l'être humain, pénètrent dans les cellules cibles, tels les adipocytes, mais aussi les neurones de l'hippocampe, et se fixent, soit sur des récepteurs des glucocorticoïdes (GR, en vert), soit sur des récepteurs des minéralocorticoïdes (MR, en orange), présents dans le cytoplasme. Les assemblages ainsi formés sont transportés dans le noyau où ils s'associent par paires. Celles-ci reconnaissent des séquences géniques nommées GRE (en jaune) et contrôlent l'expression des gènes en protéines.



4. LES ANTIDÉPRESSEURS contrecarrent les effets du stress, qui, via l'axe HHA, entraînent la production de corticostéroïdes, dont les effets peuvent être néfastes (en bleu), notamment dans l'hippocampe. Les antidépresseurs (en bordeaux) prolongent l'effet des neuromédiateurs de type monoamines ; ils augmentent la quantité de récepteurs GR et rétablissent ainsi le bon fonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HHA ; ils favorisent la plasticité des neurones de l'hippocampe et ralentissent les processus de mort cellulaire. Au final, ils résorbent les troubles de l'individu.