

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).

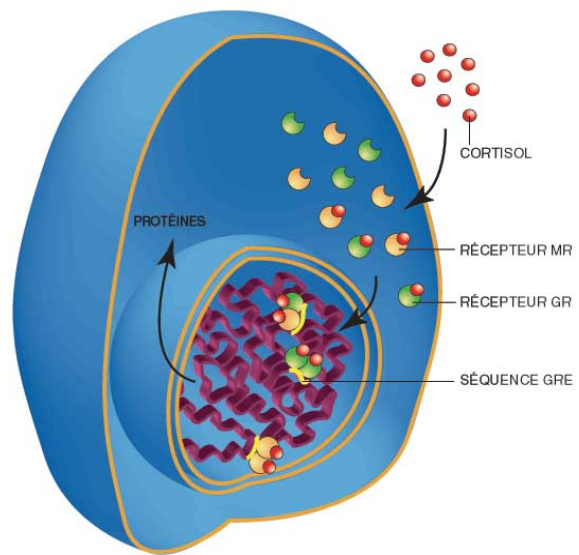
Ainsi, chez un individu déprimé, après un stress important ou après les stress multiples de la vie quotidienne, l'axe HHA ne revient que tardivement à l'état de repos : l'organisme est donc soumis à l'action du cortisol pendant plus longtemps que nécessaire. On sait aujourd'hui que ce déficit du rétrocontrôle 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 ?

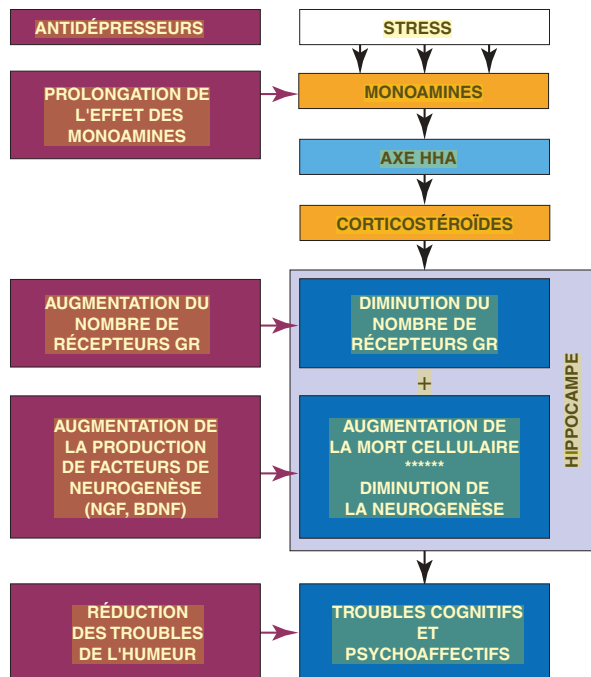
Une gamme d'antidépresseurs

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.

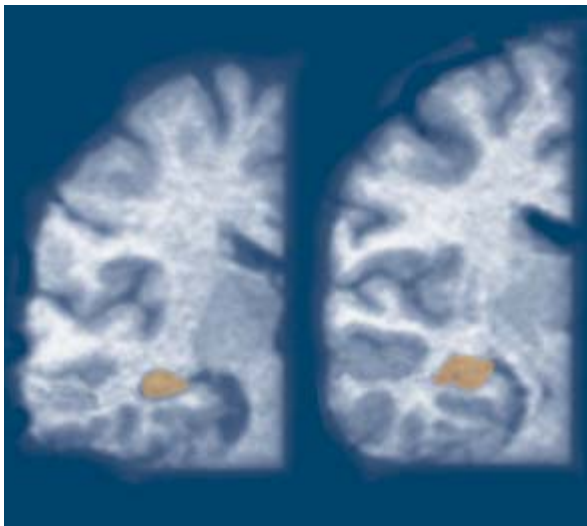
Les antidépresseurs actuels favorisent les transmissions à monoamines dans le système nerveux central, stimulant ainsi la synthèse des récepteurs GR dans l'hippocampe et rétablissent le rétrocontrôle négatif de l'axe HHA (voir la figure 4). À la fin des années 1950, une découverte fortuite a donné naissance 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 antidépressive 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.



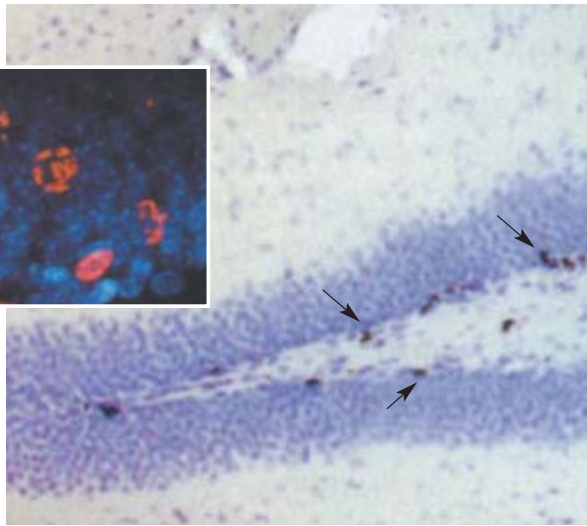
3. LES CORTICOSTÉROÏDES, tel le cortisol (en rouge), fabriqués par les glandes surrénales de l'être humain, pénètrent dans les cellules cibles, tels les adipocytes, mais aussi les neurones de l'hippocampe, et se fixent, soit sur des récepteurs des glucocorticoïdes (GR, en vert), soit sur des récepteurs 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.



5. LE CERVEAU d'un individu déprimé est parfois endommagé par les corticostéroïdes, tel le cortisol, que ses glandes corticosurrénales fabriquent en permanence, suite au dérèglement de l'axe HHA. L'une des régions les plus touchées est l'hippocampe (en orange), qui participe à la mémoire : son volume est réduit chez les déprimés (à gauche) par rapport à celui d'un individu sain (à droite).



6. LA PROLIFÉRATION DES NEURONES de l'hippocampe est révélée par des méthodes d'immunocytochimie, à l'aide de la 5-bromo-2'-deoxyuridine, un analogue de l'une des bases de l'ADN. En sa présence, les cellules qui se multiplient l'incorporent au moment de la réplication de l'ADN et sont mises en évidence (flèches et cellules rouges dans le cartouche) par des anticorps spécifiques. Cette prolifération est localisée dans la couche sous-granulaire.

Puis est venue l'imipramine, une molécule dite tricyclique qui bloque la recapture des monoamines, ce qui a la même conséquence que l'inhibiteur enzymatique. Depuis, l'arsenal antidépresseur a notablement augmenté en même temps que les connaissances sur les mécanismes d'action de ces médicaments, mais tous ces médicaments facilitent de façon prolongée la neurotransmission centrale où interviennent la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Parmi eux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de ces monoamines, en particulier ceux de la sérotonine (les ISRS) sont les antidépresseurs les plus utilisés aujourd'hui.

Avis de dépression sur le cerveau

Si jusqu'à présent, l'étude des mécanismes d'action des antidépresseurs disponibles n'a que peu contribué à la compréhension de la biologie et de l'étiologie de la dépression, en revanche, les techniques d'imagerie cérébrale ont permis de renouveler les concepts dans le domaine de la biologie de la dépression. Par exemple, l'exploration du fonctionnement cérébral par résonance magnétique fonctionnelle a révélé une hypofrontalité, c'est-à-dire une diminution de l'activité métabolique et du flux sanguin dans le cortex préfrontal, une région qui participe à la motivation et à la prise de décision.

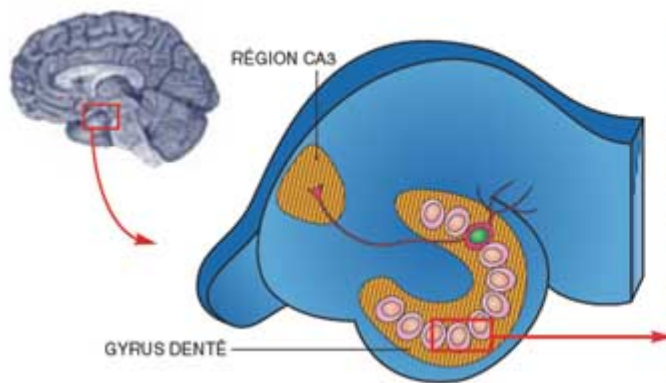
Dans les années 1980, Robert Sapolsky, de l'Université de Stanford, a montré, chez l'animal, que l'administration prolongée de certains corticostéroïdes, visant à reproduire une activation prolongée de l'axe HHA, entraîne la destruction de neurones dans l'hippocampe (essentiel à la mémoire) et, en conséquence, une diminution du volume de cette structure. En est-il de même chez l'être humain ?

Chez la moitié au moins des sujets déprimés, la diminution du volume de l'hippocampe (voir la figure 5) et de certaines zones corticales, tel le cortex orbitofrontal, a été mise en évidence. En effet, lors d'un épisode dépressif profond, les malades ont une mémoire à court terme moins performante. De surcroît, l'ampleur de la diminution du volume de l'hippocampe est corrélée à l'importance du déficit fonctionnel dans le rétrocontrôle négatif de l'axe HHA chez ces malades.

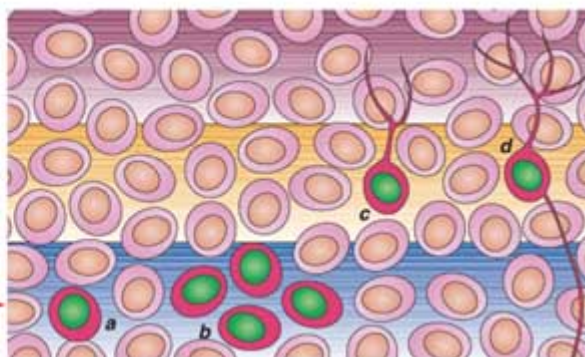
L'examen histologique montre que l'involution de l'hippocampe se traduit par une diminution de la densité des neurones et du développement des dendrites : le cortisol et la corticostérone, abondants chez les déprimés, entraînent la mort cellulaire et inhibent, au niveau de la transcription des gènes, la production de certains facteurs de croissance neuronale (le NGF et le BDNF). En outre, le liquide céphalo-rachidien de certains individus déprimés contient moins de facteur BDNF que les individus sains. Enfin, chez l'animal, l'administration répétée de facteur BDNF directement dans un ventricule cérébral réduit les déficits comportementaux résultants de situations stressantes utilisées dans les modèles de dépression décrits précédemment.

Aujourd'hui, les biologistes testent ces facteurs de croissance pour freiner la réduction de la plasticité cérébrale associée à la dépression, avec l'espoir d'influer sur les symptômes de la maladie.

Grâce à des méthodes d'immunocytochimie mises au point récemment, on a montré que ces facteurs de croissance participent non seulement à la survie et à la différenciation des neurones de l'hippocampe, mais aussi à leur prolifération. Cette méthode (voir la figure 6) est fondée sur l'incorporation dans l'ADN, au moment de sa synthèse lors de la mitose, d'un analogue de la thymidine, la 5-bromo-2'-deoxyuridine, que l'on visualise dans le noyau des cellules filles à l'aide d'anticorps spécifiques. Elle a révélé que des cellules progénitrices, à l'origine de neurones, prolifèrent à l'âge adulte non seulement dans la zone sous-ventriculaire du cerveau, mais aussi dans la zone dite sous-granulaire de l'hippocampe (et aussi, à un degré moindre, dans certaines zones du cortex cérébral). Chaque jour, 1 000 à 3 000 neurones granulaires (voir la figure 7), sur un total de un à deux millions, sont produits dans le gyrus denté de l'hippocampe chez le rat et la souris. Or les neurones de cette région



7. L'HIPPOCAMPE, et notamment le gyrus denté (à gauche), est le siège d'une neurogenèse intense (à droite) : dans la région sous-granulaire (en bleu), des cellules souches (en rouge et en vert) enfoies (a) prolifèrent et deviennent des cellules progénitrices (b). Ces dernières migrent vers la région granulaire (en orange) où elles se différencient (c) en neurones. Les dendrites de ces neu-



rones (d) «plongent» dans la couche dite moléculaire (en violet), tandis que leur axone s'allonge vers une région de l'hippocampe nommée CA3 où ils établissent des contacts synaptiques avec d'autres neurones, les cellules pyramidales, afin de constituer un réseau indispensable à la mémoire. Ces processus de neurogenèse sont perturbés chez les individus déprimés.

établissent des contacts synaptiques avec d'autres neurones de l'hippocampe, les cellules pyramidales de la région CA3, afin de constituer un réseau qui participe aux processus mnésiques. En d'autres termes, les capacités mnésiques et les fonctions cognitives dépendraient de cette plasticité physiologique de l'hippocampe.

Des neurones granulaires dépressifs

Que devient la prolifération des cellules granulaires hippocampiques, d'une part, dans les conditions de stress et, d'autre part, après des traitements antidépresseurs ? Toutes les études montrent que les situations expérimentales conduisant à la résignation entraînent une nette diminution de ce phénomène. À l'inverse, les traitements antidépresseurs, ainsi qu'un environnement motivant associé à un exercice physique modéré, dont on vante les vertus antidépressives, l'augmentent.

Chez les animaux résignés et efficacement traités par des antidépresseurs, la récupération des déficits comportementaux s'accompagne du recouvrement des capacités de prolifération des cellules granulaires dans l'hippocampe. *A contrario*, l'exposition à des situations stressantes, l'accoutumance à l'alcool, à la morphine, par exemple, sont associées à une réduction de la prolifération de ces cellules. Cette corrélation mettrait au jour un lien causal entre la neurogenèse dans l'hippocampe, certains facteurs de croissance, en particulier le BDNF, la dépression et l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs.

Toutefois, si bien des résultats confirment ce lien, d'autres obligent à la prudence. Ainsi, Julie Blendy et ses collègues de l'Université de Pennsylvanie ont étudié des souris *knock-out* dépourvues du facteur de transcription CREB, normalement activé par l'AMP-cyclique, une molécule qui favorise l'action des antidépresseurs dans l'hippocampe. Ils ont montré que ces médicaments sont toujours capables de réduire les déficits comportementaux et de rétablir le rétrocontrôle de l'axe HHA chez ces animaux dans des conditions de stress, alors qu'ils n'augmentent plus l'expression du facteur BDNF pourtant nécessaire à la prolifération des cellules granulaires dans l'hippocampe.

Beaucoup de questions restent encore ouvertes. Toutefois, le consensus se fait autour du modèle selon lequel,

chez le déprimé, la mort cellulaire associée à une baisse de la prolifération des neurones granulaires dans l'hippocampe, résultant sans doute de l'hypersécrétion de cortisol, expliquerait les déficits cognitifs et les perturbations comportementales. L'évaluation des capacités mnésiques, qui relèvent du fonctionnement de l'hippocampe, montre chez les individus dépressifs des altérations majeures de la psychomotricité et des troubles de la conscience, notamment de l'attention et de la concentration. Ces déficits sont particulièrement marqués lorsque les individus sont confrontés à des tâches complexes dont le traitement fait appel davantage à l'encodage sémantique qu'à l'encodage phonologique des traces mnésiques. Il en résulte des troubles de l'anticipation et des fonctions exécutives, au point que l'individu prend difficilement une décision. Les antidépresseurs réduiraient ces déficits grâce au rétablissement du fonctionnement normal de l'axe HHA, et à une stimulation de la production des cellules granulaires. Il ne s'agit bien sûr que d'une étape vers une meilleure compréhension de la biologie de la dépression et des troubles cognitifs associés. D'autres composantes sont à prendre en compte, par exemple, les relations entre le système nerveux et certains acteurs du système immunitaire, telles les cytokines, qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire et dans les désordres biologiques associés à la maladie.

Michel HAMON dirige l'Unité 288 de l'INSERM, Neuropsychopharmacologie moléculaire, cellulaire et fonctionnelle, à la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, à Paris.

C. NEMEROFF, *Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century*, in *Biological Psychiatry*, vol. 44, pp. 517-525, 1998.

R. DUMAN et al., *Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment*, in *Neuropsychopharmacology*, vol. 25, pp. 836-844, 2001.

R. SAPOLSKY, *The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : A primer on neuron death*, in *Biological Psychiatry*, vol. 48, pp. 755-765, 2001.

J. MIGUEL-HIDALGO et G. RAJKOWSKA, *Morphological brain changes in depression*, in *CNS Drugs*, vol. 16, pp. 361-372, 2002.

E. NESTLER et al., *Neurobiology of depression*, in *Neuron*, vol. 34, pp. 13-25, 2002.