

La mémoire épisodique chez les déprimés majeurs (H. Ollat)

De nombreuses études ont déjà montré que les déprimés majeurs présentent des troubles de la mémoire épisodique ainsi que des anomalies structurales et fonctionnelles de l'hippocampe et du cortex cingulaire antérieur (CCA) (1). Ce qu'on sait des fonctions de ces régions cérébrales suggérait fortement que ces observations cliniques et anatomo-fonctionnelles sont liées. La démonstration vient d'en être faite par *Bremner et coll.* (2).

Les auteurs ont mesuré en PET-Scan le débit sanguin cérébral pendant la simple lecture et pendant l'encodage d'une liste de mots affectivement neutres, chez des volontaires sains (n = 9) et chez des déprimés majeurs (n = 18 ; score moyen de l'HDRS = 33). Leurs résultats montrent que l'activation pendant l'encodage de l'hippocampe droit et des deux CCA (aires 24 et 32) est plus importante chez les contrôles que chez les déprimés, alors que les scores de rappel étaient identiques dans les deux groupes. A noter que l'hypoactivité hippocampique et cingulaire des déprimés n'était liée ni à la sévérité de leur dépression (score HDRS), ni à l'existence ou au nombre d'épisodes dépressifs antérieurs.

Ainsi cette étude associe les troubles de la mémoire épisodique des déprimés majeurs à un dysfonctionnement hippocampo-cingulaire, comme on l'avait déjà montré pour l'état de stress post-traumatique (par ex : 3) ou la schizophrénie (par ex : 4). La question se pose donc de savoir comment de mêmes circuits peuvent être impliqués dans des pathologies aussi différentes. Elle est sans réponse actuellement, mais on peut évoquer l'intervention de différents neurotransmetteurs, propres à chaque pathologie.

1. Ollat H., Pirot S. NPTD 2003 ; 20 : 15-16.
2. Bremner J.D. et coll. Am J Psychiatry 2004 ; 161 : 637-645.
3. Bremner J.D. et coll. Am J Psychiatry 1999 ; 156 : 1787-1795.
4. Tamminga C.A. et coll. Arch Gen Psychiatry 1992 ; 49 : 522-530.

Les effets neurotrophiques de la tianeptine (H. Ollat)

B. Czéh et coll. avaient déjà montré, chez le singe écureuil, qu'un traitement prolongé par la tianeptine s'oppose à deux effets du stress chronique sur la formation hippocampique : son atrophie et la suppression de la neurogénèse qui perdure à l'âge adulte dans le gyrus dentelé (1).

La même équipe vient de montrer que la tianeptine supprime aussi une autre conséquence du stress

chronique dans cette région cérébrale : la mort par apoptose des neurones de la corne d'Ammon et des grains du gyrus dentelé (2).

1. Czéh B. et coll. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 12796-12801.
2. Lucassen P.J. et coll. Biol Psychiatry 2004 ; 55 : 789-796.

Rôle des récepteurs CB₁ dans l'anxiété (S. Pirot)

Le rôle joué par les cannabinoïdes endogènes et leurs récepteurs dans les troubles anxieux et dans le mécanisme d'action des anxiolytiques était jusqu'alors suggéré par plusieurs arguments indirects :

- i) l'administration aiguë de cannabinoïdes peut provoquer chez l'homme des effets anxiogènes, tandis que les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence (selon les doses utilisées et la familiarité préalable avec l'environnement) des effets à la fois anxiogènes et anxiolytiques (1,2)
- ii) le blocage des récepteurs cannabinoïdes de type CB₁ par le SR 141716A induit chez le rat des réponses de type "anxieuses" dans deux modèles expérimentaux : le labyrinthe en croix surélevé et le test du sevrage défensif (3)
- iii) le blocage de l'hydrolyse de l'anandamide, substance cannabinoïde endogène putative, entraîne des effets anxiolytiques dans le labyrinthe en croix surélevé et supprime les vocalisations induites par l'isolement (4).

L'utilisation des techniques désormais classiques de délétion génique vient de confirmer ces arguments. Des souris mutantes (*knock-out*) dépourvues du gène du récepteur CB₁ présentent un comportement particulièrement "anxieux" dans trois tests comportementaux : ceux des deux compartiments "clair/obscur", du labyrinthe en croix surélevée et des interactions sociales (5,6) [une étude n'observe toutefois aucune modification comportementale dans le labyrinthe en croix surélevée (7)]. Ces souris *knock-out* se caractérisent également par une anhédonie accrue dans la procédure de stress modéré chronique imprévisible (8). Elles présentent par ailleurs dans les conditions basales une altération du fonctionnement de l'axe corticotrope – i.e les concentrations sériques de corticostérone et l'expression hypophysaire du gène de la pro-opiomélanocortine sont dans ce cas anormalement faibles – ainsi qu'une hypersensibilité au stress (5). Enfin, les effets des deux anxiolytiques avérés, le bromazépam et la buspirone, sont fortement réduits chez ces animaux. Les récepteurs CB₁ sont par conséquent impliqués, au moins dans certains modèles expérimentaux, dans la régulation des réponses émotionnelles de type anxieuses et pourraient jouer un rôle non négligeable dans le mécanisme d'action des anxiolytiques. Une altération de leur fonctionnement pourrait ainsi contribuer à l'émergence des troubles