

### Déprimés, à vos marques ! (A. Bottéro)

Un peu d'exercice ne fait pas de mal, c'est bien connu : on se sent moins déprimé après. Des auteurs écossais ont voulu vérifier "scientifiquement" le bien-fondé de cette vieille opinion. Ils ont recruté des patients, d'un "certain âge" mais à l'intellect intact, qui souffraient d'une dépression et prenaient un antidépresseur depuis plus de 6 semaines, sans effet notable. Etaient exclus du lot tous ceux qui pratiquaient une activité physique à un rythme soutenu (> deux fois par semaine). 86 sujets ont été ainsi enrôlés, d'un âge moyen de 64 ans. Ils ont été randomisés entre deux types de programme : soit un cours de gymnastique d'une durée de 45 mn, à raison de deux séances par semaine, soit un cours d'hygiène générale assorti d'une séance de questions-réponses, dispensé 2 fois par semaine lui aussi (quelle barbe ! On peut déjà prédire que ce sont eux qui seront les plus déprimés à l'arrivée). Le tout pendant dix semaines (20 cours d'hygiène : vous imaginez ?). Résultat : oui, l'exercice est bien un adjuvant utile dans la dépression. A preuve, les auteurs observent une amélioration moyenne supérieure ou égale à 30 % du score de départ à l'échelle de Hamilton, au terme de leur étude. En dix semaines, 55 % des déprimés ayant fait de la gymnastique sont significativement améliorés, contre 33 % seulement pour assidus du cours d'hygiène. L'amélioration est certes modeste. Mais dans le sport, le plus important n'est-il pas de participer ?

Mather A.S. et coll. Br J Psychiatry 2001 ; 180 : 411-415.

### Anxiété et sérotonine – Du très nouveau (H. Ollat)

Les traitements médicamenteux potentialisant la transmission sérotoninergique sont maintenant largement utilisés dans les troubles anxieux. Néanmoins le rôle de la sérotonine dans l'induction et le maintien de réponses normales à des situations anxiogènes reste mal compris. L'étude de *Gross et coll.* ouvre des perspectives très intéressantes.

Ces auteurs ont utilisé les tests de l'open-field et du labyrinthe en croix surélevé, deux tests où le niveau d'anxiété de l'animal – rat ou souris – est évalué par le temps qu'il passe dans le secteur "inquiétant", c'est-à-dire le centre de l'open-field et les bras ouverts du labyrinthe. On considère que plus l'animal est anxieux, moins il s'aventure à explorer ce secteur.

Grâce à ces tests, on a montré précédemment, chez la souris, que l'inactivation du gène codant pour les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> au tout début de la vie embryonnaire (souris knock out) augmente le comportement anxieux de l'animal à l'âge adulte. *Gross et coll.* ont réussi à créer une lignée où le gène inactivé est ensuite réactivé de

façon sélective dans le télencéphale basal. Ces souris expriment des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> télencéphaliques dès le cinquième jour post-natal et, à l'âge adulte, elles se comportent normalement dans les situations anxiogènes comportementales. Contrairement à une hypothèse courante, les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> des noyaux du raphé ne semblent donc pas jouer un rôle majeur dans les processus anxieux, et donc dans les traitements anxiolytiques.

Une autre particularité de cette lignée de souris est qu'on peut ensuite de nouveau inactiver le gène 5HT<sub>1A</sub>. Lorsque cette seconde inactivation a lieu à l'âge adulte, les réponses des animaux aux stimulus anxiogènes restent comparables à celles des animaux normaux. En revanche lorsqu'elle a lieu pendant le développement (derniers jours de la vie embryonnaire et tous premiers jours de la vie post-natale), les souris adultes sont aussi anxieuses que les souris knock-out, même si on restaure une nouvelle fois l'expression des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> au vingt et unième jour de la vie post-natale. Il semble donc qu'il existe une période critique entre le cinquième et le vingt et unième jours de la vie postnatale, période au cours de laquelle les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> télencéphaliques sont indispensables à l'établissement de réponses anxieuses normales ; par contre à l'âge adulte leur expression ne semble pas nécessaire au maintien de ces réponses.

Il reste à découvrir le mécanisme de ces effets des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> télencéphaliques ; par analogie avec les effets bien démontrés des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> sur la synaptogenèse dans le cortex cérébral et l'hippocampe, il est possible qu'ils participent à la création des circuits neuronaux sous-tendant les réponses normales aux stimulus anxiogènes. Une autre piste à explorer est celle de l'influence des facteurs émotionnels sur l'activité des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> pendant la petite enfance.

Gross C. et coll. Nature 2002 ; 416 : 396-400.

### Amygdale et extraversion (H. Ollat)

Si, chez l'homme, la vue de visages exprimant la peur active l'amygdale de façon constante et importante (voir numéro 16 de cette revue, page 33), il n'en est pas de même pour les visages avec d'autres expressions, et en particulier ceux qui expriment le bonheur.

Selon une étude en IRM fonctionnelle récente, le degré d'activation amygdalienne par les visages heureux est en fait fonction du degré d'extraversion des sujets, et seulement de ce trait de personnalité (1).

En d'autres termes il y a au moins deux types de processus dans la région amygdalienne. L'un est engagé de façon univoque par la vue de visages apeurés, quelle que soit la personnalité du sujet, sans doute parce qu'il participe à la

détection de situations potentiellement dangereuses. L'autre est engagé par la vue de visages heureux, et de façon variable, selon le degré d'extraversion du sujet ; il pourrait contribuer au comportement social très interactif des extravertis.

1. Canli T. et coll. Science 2002 ; 296 : 2191.

### Inhibition corticale et schizophrénie (H. Ollat)

Diverses observations – cognitives, anatomo-pathologiques, neurobiochimiques et neurophysiologiques – ont déjà fortement suggéré que la schizophrénie est associée à un déficit des processus d'inhibition intracorticale, processus assurés par des neurones GABAergiques. Il faut maintenant y ajouter les résultats de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) du cortex moteur.

Rappelons qu'au-delà d'un certain seuil d'intensité la SMT du cortex moteur induit normalement des influx dans les voies cortico-spinales et donc une activité musculaire qu'on peut enregistrer (potentiels évoqués moteurs ou PEMs). Trois procédures permettent d'évaluer l'efficacité des circuits inhibiteurs corticaux :

- i) la SMT "paired pulse" : la stimulation test, supra-seuil, est précédée à très court terme (moins de 5 millisecondes) d'une stimulation conditionnante, infra-seuil mais d'intensité suffisante pour recruter les interneurons inhibiteurs qui contactent les neurones cortico-spinaux. Les PEMs induits par la stimulation test sont donc de moindre amplitude
- ii) la période de silence (PS) : la stimulation test est délivrée pendant la contraction volontaire du muscle enregistré ; elle induit une pause de l'activité électromyographique qui résulte, elle aussi, de l'inhibition des neurones cortico-spinaux
- iii) l'inhibition transcallosale : la stimulation test est précédée, de quelques millisecondes par la stimulation du cortex moteur controlatéral. Les PEMs sont d'amplitude

réduite du fait de l'activation des interneurons inhibiteurs par les projections transcallosales du cortex controlatéral.

A ce jour quatre études de SMT du cortex moteur ont été menées chez des schizophrènes.

Deux d'entre elles ont porté sur la durée de la PS. Puri et coll. (1) n'ont pas observé de différence entre des schizophrènes non traités et les sujets contrôles. Davey et coll. (2) ont trouvé que la durée de la PS est plus importante chez les patients traités que chez les patients non traités. Ces résultats, apparemment contradictoires, souffrent cependant de problèmes méthodologiques, l'intensité des SMTs réalisées étant beaucoup plus faible que celle recommandée pour l'étude de la PS.

La troisième étude, menée par Borojerdj et coll. (3), concernait l'inhibition transcallosale. Les résultats en sont que celle-ci est de durée plus longue chez les schizophrènes traités que chez les sujets contrôles.

L'étude toute récente de Daskalakis et coll. (4) a un triple avantage. D'une part elle a utilisé les trois procédures d'évaluation de l'inhibition corticale. D'autre part, elle a été menée chez des patients non traités (tous sauf un n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques), des patients traités et des sujets sains. Enfin elle s'est attachée aux corrélations éventuelles avec la sévérité de la symptomatologie. Les résultats montrent que, quelle que soit la procédure, l'inhibition corticale est déficitaire chez les schizophrènes non traités mais pas chez les schizophrènes traités (tableau ci-après). Par ailleurs on a observé une corrélation entre le déficit d'inhibition et les scores, total et positif, de la PANSS.

1. Puri B.K. et coll. Br J Psychiatry 1996 ; 169 : 690-695.
2. Davey N.J. et coll. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 63 : 468-474.
3. Borojerdj B. et coll. Br J Psychiatry 1999 ; 175 : 375-379.
4. Daskalakis Z.J. et coll. Arch Gen Psychiatry 2002 ; 59 : 347-354.

	Contrôles	Schizophrènes	
		Traités	Non traités
SMT paired pulse (a)	59.9 %	44.3 %	28.7 %
Durée de la PS	55.0 msec	60.4 msec	39.7 msec
Inhibition transcallosale (a)	33.6 %	23.7 %	10.4 %

a) les résultats sont les pourcentages de réduction de l'amplitude des PEMs au cours de la procédure d'inhibition corticale

**Tableau.**