

Dépression et nouvelles technologies : perspectives ouvertes

Pr. M. Christian MEYER*

* Professeur au Centre de Sciences Biologiques et de la Santé. Pontificia Universidade Católica do Paraná, Brésil.
- Consultant auprès de l'UNESCO, Paris, France.

Le traitement de la dépression nous plonge aujourd'hui à nouveau, en dépit des progrès fulgurants des technologies de pointe et notamment des biotechnologies, dans l'éternelle question controversée de l'innéité des qualités morales ou affectives et des pouvoirs intellectuels, soulevée au début du siècle dernier par Gall et ses disciples. En effet, l'attribution de cette innéité, soit au *substrat anatomique d'un organe*, soit à la *substantialité ontologique d'une âme*, pour reprendre la terminologie d'époque, remet en évidence l'articulation des deux principaux modes d'approche thérapeutique de cette pathologie : à savoir, la pharmacothérapie et la psychothérapie.

En fait, si nous nous remémorons que la dépression fait partie de ces maladies à étiologie et symptomatologie variées et complexes où le physiologique et le psychique se confondent, nous constatons : d'une part, *l'impuissance physique* accompagnée souvent de signes neurovégétatifs tels que le ralentissement des fonctions digestives ou l'état saburral plus ou moins prononcé, bradypnée, hypotension artérielle légère, parfois subreflectivité, voire aréfectivité (quelquefois le fondement même de la dépression pouvant être organique tels *l'azotémie* et le *diabète*) ; et d'autre part, *l'impuissance psychique*, avec fatigabilité intellectuelle, relâchement de l'attention, fléchissement de la mémoire et sentiment d'infériorité de la personnalité débouchant sur des états mentaux ou phénomènes psychiques aussi abstraits et immatériels que la tristesse, la douleur morale et l'anxiété.

L'histoire (de la pensée) nous demanderait sans doute, pour mieux saisir l'évolution de cette articulation psycho-organique, de nous arrêter sur des ouvrages tels que « *L'Âme et le Corps* » (Alfred Binet, 1905) ou « *Le Cerveau et la Pensée* » (Henri Piéron, 1923).

Le concept scientifique nous oblige, par contre, à bien analyser l'état actuel de développement des neurosciences, des moyens d'exploration du cerveau, du génie génétique, de la chimie supra-moléculaire... et nous projette vers l'avenir avec des sauts technologiques qui nous

propulsent dans des univers d'avant-garde et prometteurs tels que celui de la neuroinformatique.

TECHNIQUES D'EXPLORATION DU CERVEAU

Les techniques physiques de pointe permettant d'explorer le cerveau et d'analyser le fonctionnement du système nerveux central telles la tomographie par émission de positons, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, la caméra à positons... se multiplient vertigineusement et s'ouvrent sur des horizons insolites, nourrissant de nouveaux espoirs pour la compréhension, voire le traitement, des maladies neuropsychiques telle la dépression.

L'exploration du cerveau, cette planète de la pensée, constituée d'une part, d'une surface à relief accidenté avec un paysage de collines et vallées représentées par les circonvolutions et les sillons, et d'autre part, de millions de cellules interconnectées les unes aux autres, exige un outillage microscopique d'analyse de l'infiniment petit, afin de repérer les labyrinthes et les méandres occultes par où transitent et où siègent les substrats électrochimiques de nos sentiments et pensées ainsi que de leurs défaillances ; outillage qui constituerait le *fil d'Ariane de la pensée*.

Ainsi, pour suivre ce *fil* en neuropharmacologie, la tomographie par positons (rayons B+), utilise aujourd'hui des médicaments marqués afin de repérer leurs sites récepteurs ou de suivre leur métabolisme. Avec des marqueurs tels le fluor 18, l'oxygène 15, le brome 77 ou le carbone 11, se développent actuellement des techniques très sophistiquées de mesure quantitative des neuro-récepteurs et des neurotransmetteurs tels les benzodiazépines, la dopamine et la sérotonine, qui intéressent particulièrement la dépression.

La radioactivité enregistrée par cette technique nous fournit une véritable cartographie de la consommation d'énergie cérébrale qui nous renseigne avec finesse sur le fonctionnement physiologique et biochimique du cerveau.

Pourra-t-on alors tenter d'établir un lien, aussi indirect soit-il, entre cette « cartographie énergétique » et l'énergie neuropsychique qui fléchit lors de la dépression ? Pourrions-nous dessiner un jour un « paysage radio-isotopique » de la dépression, permettant d'élucider d'éventuels rapports entre les cheminements électrochimiques neuronaux (influx nerveux vs. sécrétion de molécules) et certains états dépressifs ? La cartographie et le paysage en question pourront-ils nous renseigner plus finement sur le rapport, que l'on sait de plus en plus intime, entre les mécanismes monoaminergiques - facteurs primordiaux de la pathogénèse de la dépression - et les perturbations des rythmes circadiens chez les dépressifs, tel qu'il a été formulé par Roman Amrein dans ce volume, nous fournissant une sorte de « carte du timing mental » ?

BIOLOGIE MOLECULAIRE DU GENE

Un autre domaine non moins révolutionnaire est celui de la biologie moderne qui a bien changé son regard sur l'« homo sapiens ». La naissance en 1973 du génie génétique, au sein de la biologie moléculaire du gène, donne un souffle nouveau aux sciences de la vie ayant trait au cerveau et ses pathologies. Un arsenal de techniques d'avant-garde voit le jour : les sondes génétiques, la microchirurgie par enzymes de restriction, les « prothèses » génétiques... Elles nous permettent de traiter le gène comme une molécule purifiée en pharmacologie.

Le gène, constitué d'une millionième du patrimoine héréditaire humain, pouvant être aujourd'hui « matérialisé » et « ouvrageable », pour utiliser la terminologie du Professeur François Gros, nous permet d'espérer que l'on puisse un jour mieux connaître la nature biologique de ce qu'on appelle en psychiatrie, le « terrain génétique prédisposé », la « pénétrance », les « facteurs favorisants » ou la « tendance constitutionnelle » des maladies mentales dont le substrat moléculaire reste à découvrir.

Cette exploration n'est plus du domaine de la pure utopie futuriste, puisque le texte génétique complet inscrit dans les 46 chromosomes humains devrait, par ces techniques, pouvoir être décomposé dans les 3 milliards et demi d'éléments chimiques qui le constituent, permettant ainsi la lecture de leur séquence.

Le dialogue « gènes/neurones », établi par le langage de la biologie moléculaire moderne, aboutit à une conclusion heureuse : nous pouvons aujourd'hui, grâce aux sondes génétiques, préciser la structure moléculaire non seulement des médiateurs mais aussi celle des récepteurs et des canaux ioniques. Avec ces précisions, associées à un meilleur repérage des sites récepteurs et une mesure plus fine des neurorécepteurs et neurotransmetteurs par la tomographie à positons, nous pourrions mieux connaître les mécanismes d'action intimes et sélectifs en fonction de la spécificité de la maladie, nous permettant alors de corroborer *biochimiquement et structuralement* des constatations qui ne demeurent souvent que

du domaine des paramètres de la clinique pure. Ainsi, faisant appel aux constatations de Stefanis et coll., dans ce volume, nous pourrions connaître les *raisons moléculaires et cellulaires* qui expliqueraient, d'une part, pourquoi, par exemple, les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) sont plus spécifiquement efficaces dans le traitement des dépressions névrotiques, réactionnelles ou atypiques et dans les états d'anxiété dépressive ainsi que d'anxiété phobique, et pourquoi augmenteraient-ils la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique ; et d'autre part, pourquoi une nouvelle génération d'IMAO réversibles ne provoque qu'une moindre potentiation d'acides aminés pouvant avoir des effets toxiques telle la tyramine, et pourquoi permettrait-elle de restaurer le métabolisme des amines plus rapidement que les IMAO irréversibles - la MAO retournant à son activité normale en 24 heures (cf. L.P. Bechelli, dans ce volume) - améliorant ainsi le confort et la sécurité de la thérapeutique.

Bien qu'il soit, de nos jours, inconcevable d'épouser la thèse de Cabanis (1795) selon laquelle le cerveau secrète la pensée comme le foie secrète la bile, ou d'imaginer - à partir des thèses dites du parallélisme psychophysiologique inspirées d'Hippolyte Taine (1870) - une hypothétique formulation chimique de la dépression, nous devons admettre que la biochimie fine des neurones, guidée entre autres par les sondes génétiques, nous offrira des découvertes fondamentales pour la pharmacothérapie.

Une illustration éloquent d'une biochimie fine et performante en est le « moclobémide », ce tout nouveau antidépresseur fonctionnant comme inhibiteur réversible préférentiel de monoamine oxydase de type A, dont les recherches sont exhaustivement présentées et analysées tout au long de ce volume (R. Amrein et W. Schmid-Burgk, C.N. Stefanis et coll., P. Schultz et P. Dick, L.P. Bechelli et coll.).

NEUROINFORMATIQUE

Parallèlement au *versant biochimique* du couple « électro/chimique » qui caractérise la base de fonctionnement du cerveau, nous assistons aujourd'hui à une poussée foudroyante de son *versant électronique* : la neuroinformatique apparaît comme une illustration singulière.

Il nous a semblé utile d'approcher - avec précaution certes - ce domaine né en 1943, avec les neurophysiologistes Walter Pitts et Warren Mc Culloch, par la conception électronique des « neurones formels » à l'image des neurones biologiques et qui aboutit à l'heure actuelle aux surprenants « neurocomputers », grâce à l'approche « neural net technology » qui mime approximativement la complexe architecture neuronale du cerveau. C'est la naissance du « deuxième choc informatique » : des machines qui, retranscrivant dans l'ordinateur les mécanismes et rouages des réseaux neuronaux, promettent, entre autres, de comprendre la parole humaine et de lire des pages manuscrites.

L'importance de la neuroinformatique peut se mesurer, non seulement sur le plan de l'investissement, lorsque la CEE lance en 1987 le programme BRAIN (*Basic Research in Adaptive Intelligence and Neuro-computing*) et lui accorde un budget de 7 milliards de francs (*Le Monde*, « Innovations 88 ») ; mais aussi sur le plan scientifique, lorsque nous constatons que l'Institut Pasteur et l'INSERM, avec Henri Korn et Yves Burnod, enrichissent leurs recherches neurophysiologiques des concepts thermodynamiques de « température », de « bruit thermique » et, par extension, de « bruit synaptique ». Cette approche, rendue possible par l'analogie entre les réseaux neuronaux et les « verres de spin » (modèle de Hopfield), peut favoriser le développement de la neurophysiologie par la proposition de nouvelles hypothèses sur le fonctionnement du cerveau.

Nous apprenons, par ailleurs, avec stupéfaction, que ces machines commencent à parler d'elles-mêmes. Les spécialistes des « sciences cognitives », réunissant neurobiologistes, psychologues, informaticiens, physiciens, mathématiciens et logiciens viennent de réussir le pari de donner la parole à l'*ordinateur à réseau neuronal*. Il s'agit du programme « Net Talk », conçu par Terrence Sejnowski à l'Université Johns Hopkins, qui a appris grâce à ses 120 « neurones cachés » à « parler » en l'espace d'une nuit avec 90 % d'efficacité.

Peut-on imaginer que dans le troisième millénaire les générations futures de ces « machines neuronales » nous permettront de mieux comprendre les mécanismes de structuration de notre langage, ainsi que les modèles linguistiques à la base de l'assimilation (engrammatisation neuronale) des informations significatives qui frappent et imprègnent nos sens ? Commettront-elles des « lapsus » dans leurs calculs algorithmiques ?

En paraphasant Jacques Lacan, selon qui l'inconscient est structuré comme un langage, nous serait-il possible d'envisager que ces « *neurocomputers parlants* » puissent nous éclairer sur des principes « neurolinguistiques » qui supporteraient, voire structureraient, les bases *instrumentales* de l'inconscient, nous permettant ainsi de concevoir de nouvelles méthodes d'analyse pour tenter de démêler la trame psycholinguistique des pathologies telle la dépression ?

Questions sans doute malsonnantes, voire choquantes, pour un psychiatre qui constate tous les jours que l'inconscient n'est pas une substance informatisable mais plutôt une « qualité de certaines motivations et de certaines significations immanentes à la conduite » (Y. Pélicier et J.M. Sutter, 1975). En effet, que peut-on dire des normes qui régissent le caractère inorganisé, intemporel et non directement observable de ce que Bergson appelait, bien à propos, le *sous-sol de l'esprit* ?

En réalité, l'idée ne nous viendrait pas à l'esprit de demander au « *neurocomputer* » de nous fabriquer un simulacre de son « inconscient » ou de son éventuelle « déprime ». On peut néanmoins se poser la question futuriste du Professeur Georges Canguilhem et se demander si l'on ne découvrira pas bientôt dans la vitrine d'une librairie l'« *Autobiographie d'un ordinateur* » ; cela serait possible, mais on devra alors se poser une toute autre question : si l'on trouve un jour le titre « *Autocritique d'un ordinateur* », on sera alors en droit de se demander si un ultime « *neuropsychocomputer* » aurait approché le jugement cruel du *sur moi*, la cons-

science morale ; car c'est bien de cette conscience là qu'il est question dans les états dépressifs.

La représentation ou reproduction d'un état mental comme celui de la dépression pose des problèmes, car il implique de même la notion de conscience, voire celle de « *conscience de la conscience* ». Est-ce concevable d'envisager qu'une énième génération de « réseaux neuronaux » arriverait un jour à une formulation électronique de la « conscience de la conscience » ? De la même manière que le Professeur Michel Juvet a répondu à un journaliste du « *Nouvel Observateur* » (29 oct. - 4 nov. 79) qui lui posait une question sur la possibilité de découvrir une formule chimique de cette conscience, il faudrait argumenter qu'« *un système ne peut en comprendre un autre que s'il est plus complexe* ».

En ce qui concerne l'intérêt de ces neurocomputers pour la pharmacothérapie, il faudrait qu'ils puissent un jour reproduire la jonction ou l'articulation électrochimique de la neurotransmission ; en d'autres termes, reproduction électronique d'un influx nerveux capable de mimer les événements concomitants à la sécrétion de molécules chimiques endogènes nécessaires à cette transmission et responsable de la neuromodulation.

Ces neurocomputers nous permettront-ils de songer un jour à la *reproduction simulée* des mécanismes impliqués dans le traitement de la dépression, telle l'inhibition de la recapture de noradrénaline et sérotonine ou l'inhibition de l'enzyme de dégradation MAO ?

Pourraient-ils nous suggérer alors de nouvelles hypothèses concernant d'autres mécanismes neurophysiologiques et biochimiques, insoupçonnables, qui seraient en cause dans la dépression ?

Contribueraient-ils à la définition de modèles d'action expliquant les effets thérapeutiques des mécanismes biologiques primaires inhérents aux inhibiteurs adrénergiques, aux agonistes de beta-2, aux inhibiteurs spécifiques de phosphodiesterase... tels que présentés par Schultz et Dick dans ce volume ?

Nous aideraient-ils à concevoir des programmes thérapeutiques comprenant une *vision plus globalisante* de la dépression telle la « *Perspective View* » de Pödlinger comme elle a été énoncée par Gastpar ?

Si l'on arrivait enfin à de pareilles simulations, l'on verrait alors résolu un grand nombre des difficultés pharmacologiques auxquelles nous nous confrontons dans le développement des médicaments antidépresseurs, ainsi qu'il est décrit par Amrein et Schmid-Burgk dans ce volume.

Quittant l'univers futuriste de la spéculation technologique et revenant à l'état actuel de la recherche appliquée sur la dépression, nous constatons néanmoins des progrès scientifiques considérables, notamment en ce qui concerne le rapport efficacité/tolérance.

Dans cette perspective, nous pouvons constater, grâce à l'évolution de la science ainsi que le démontrent les différentes études présentées dans cette revue, des résultats expérimentaux inédits impliquant l'articulation entre événements physiologiques et événements vitaux qui permettront de nous réconcilier avec la réalité thérapeutique d'aujourd'hui.

**DIRECTEUR
DE LA PUBLICATION
ET DE LA RÉDACTION**
- Ph. Most

**COMITÉ
SCIENTIFIQUE**

- J.M. Alby
(Paris Saint-Antoine)
- F. Alonso-Fernandez
(Madrid)
- C. Altamura
(Milan)
- A. Amyot
(Montréal)
- P. Berner
(Vienne)
- G. Besançon
(Nantes)
- M. Bourgeois
(Bordeaux)
- J. Cambier
(Paris Beaujon)
- C.Y. Ch'in (Qin Zhenv Yu)
(Chine)
- J.A. Costa et Silva
(Rio de Janeiro)
- M. Escande
(Toulouse)
- G. Faludi
(Budapest)
- M. Ferret
(Paris Saint-Antoine)
- J. Goasguen
(Paris)
- R. Gil
(Poitiers)
- J. Guyotat
(Lyon)
- M. Laxenaire
(Nancy)
- J.-M. Léger
(Limoges)
- J. Mendlewicz
(Bruxelles)
- Mikhaïl
(Houston)
- N. Montgrain
(Québec)
- P.J. Parquet
(Lille)
- Y. Pélicier
(Paris Necker)
- C. Poirel
(Québec)
- Ch. Pull
(Luxembourg)
- C. Stefanis
(Athènes)
- R. Tissot
(Genève)
- G. Vella
(Rome)
- C. Altamura
(Milan)
**RÉDACTEUR
EN CHEF**
- Ph. Fornari
**RÉDACTEURS
EN CHEF ADJOINTS**
- A. Alaméda
- J.P. Biayac
- Ph. Duizabo
**SECRÉTAIRES
DE RÉDACTION**
- D. Fiard
- M. Gayda
- B. Golse
- G. Parmentier
- L. Roure
- G. Vacola
- M. Valli
**CONSEILLERS
TECHNIQUES**
- M. Lemoine
- M. Hamon
- J.F. Brun
**CHARGÉ
DES RELATIONS
EXTÉRIURES**
- D. Cope
**COORDINATEUR
DES RELATIONS
SCIENTIFIQUES
INTERNATIONALES**
- M.C. Meyer

TABLE OF CONTENTS

- Le diagnostic des états dépressifs (Y. Pélicier)	p. 2
- Evénements de la vie et dépression (J.A Costa et Silva)	p. 7
- Evaluation critique du traitement non-médicamenteux de la dépression (M. Gastpar)	p. 20
- Evaluation critique du traitement médicamenteux de la dépression (P. Schultz, P. Dick)	p. 26
- Etude sur l'utilisation des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) en psychiatrie (L.P. Bechelli, A.E. Nardi, A.B. Alves)	p. 32
- Aspects pharmacologiques et cliniques dans le développement des nouveaux antidépresseurs (R. Amrein, W. Schmid-Burgk)	p. 41
- Expérience clinique avec un nouvel inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) le moclobémide (RO 11-1163) (C.N. Stefanis, B. Alevizos, G. Papadimitriou, J. Hangimanolis, M. Mazkinos)	p. 49
- Dépression et nouvelles technologies : perspectives ouvertes (P. M. Christian Meyer)	p. 55
- Les journées de Castres Philippe Pinel - 1745 - 1826 28 - 29 Septembre 1988 (Guy Parmentier)	p. 58

Abonnements/Subscriptions 1988

	France	Etranger
Un an (annual subscription)	242 FF	52 US \$

Pour la France, adresser le paiement à l'ordre de :

SPPIF, Z.I. Vineuil, B.P. 22, 41350 Vineuil (France).

Pour l'Étranger, s'adresser à/For the following countries, please contact :

**BELGIQUE, PAYS-BAS, LUXEMBOURG, FINLANDE, SUEDE, NORVEGE, DANEMARK,
IRLANDE, ISLANDE, ROYAUME-UNI.**

C.C.L.S., 19, rue Plantin, B-1070 Bruxelles

ESPAGNE et MEXIQUE D.I.P.S.A., C/Pallars, 141 4^aA, 08018 Barcelona, Espana.

ITALIE Masson Italia Periodici, Via Statuto 2/4, 20121 Milano, Italia.

AFRIQUE, ASIE (sauf Japon), EUROPE (sauf les pays cités ci-dessus, relevant du C.C.L.S. et l'Italie et l'Espagne)

Crispa s.a. Chemin des Roches, 8A, CH-1701 Fribourg.

U.S.A., CANADA, BRESIL, JAPON, AUSTRALIE, NOUVELLE-ZELANDE, PORTO-RICO

Masson S.A. Fribourg, Chemin des Roches, 8A, CH-1701 Fribourg

AMERIQUE DU SUD (sauf Brésil), AMERIQUE CENTRALE (sauf Mexique et Porto-Rico)

Masson S.A., Balmes, 151, Barcelona 8, Espagne.

* Les abonnements sont mis en service dans un délai de quatre semaines après réception de la commande et du règlement/Subscriptions begin 4 weeks following receipt of payments.

* Les abonnements partent du premier numéro de l'année/Subscriptions begin with the first issue of calendar year.

* Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois/Claims may be submitted to the publisher for missing issues for a period of 6 months after publication of each individual issue.

Numéros séparés de l'année et volumes antérieurs / Back issues and Volumes (jusqu'à épuisement du stock) ; MASSON Services, 64, boulevard Saint-Germain, 75005 Paris (Tél. : 43.25.74.73 et 43.26.68.45).

Masson, Editeur
Paris, New-York, Barcelone, Milan

à Paris, 120, Bd Saint-Germain, 75280 Paris Cedex 06
Téléphone : 46.34.21.60.

Photocomposition - Photogravure - Impression : I.T.O.M. - 17320 Marennes