

Ce que la microscopie peut nous apprendre sur le suicide What can microscopy teach us about suicide?

Naguib Mechawar

Volume 37, numéro 2, automne 2012

Le suicide

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1014956ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1014956ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)

1708-3923 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Mechawar, N. (2012). Ce que la microscopie peut nous apprendre sur le suicide. *Santé mentale au Québec*, 37(2), 57–64. <https://doi.org/10.7202/1014956ar>

Résumé de l'article

La neuroanatomie fine des troubles de l'humeur et du suicide est une discipline relativement récente. En complément à la neuroimagerie, à la biologie moléculaire et à la biochimie, les analyses histologiques post-mortem des circuitries cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur permettent de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la dépression majeure et le suicide. Dans cet article, je discute de travaux récents réalisés au sein de mon laboratoire sur la neuroanatomie fine du cortex cingulaire antérieur (CCA). Plus particulièrement, je présente des résultats qui indiquent que les astrocytes fibreux de la matière blanche du CCA sont hypertrophiés chez des dépressifs qui se sont suicidés. Ces données sont interprétées dans le contexte de l'hypothèse neuro-immunitaire de la dépression et du suicide.



Ce que la microscopie peut nous apprendre sur le suicide

Naguib Mechawar*

La neuroanatomie fine des troubles de l'humeur et du suicide est une discipline relativement récente. En complément à la neuroimagerie, à la biologie moléculaire et à la biochimie, les analyses histologiques post-mortem des circuitries cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur permettent de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la dépression majeure et le suicide. Dans cet article, je discute de travaux récents réalisés au sein de mon laboratoire sur la neuroanatomie fine du cortex cingulaire antérieur (CCA). Plus particulièrement, je présente des résultats qui indiquent que les astrocytes fibreux de la matière blanche du CCA sont hypertrophiés chez des dépressifs qui se sont suicidés. Ces données sont interprétées dans le contexte de l'hypothèse neuro-immunitaire de la dépression et du suicide.

Avec l'émergence et le raffinement des méthodes d'imagerie cérébrale, de nombreuses études ont été menées au cours des dernières années chez des patients suicidaires. Ces travaux indiquent que l'intégrité structurelle et fonctionnelle de diverses régions cérébrales, tout particulièrement le cortex préfrontal et les régions limbiques (revues dans Hercher et al., 2009 ; Jollant et al., 2010) semble affectée chez ces individus. Ces régions, qui ont été traditionnellement associées à la régulation de l'humeur, comprennent notamment le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'hippocampe, l'amygdale et le bulbe olfactif. Une panoplie d'approches complémentaires est aujourd'hui employée afin de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires à la base de ces changements documentés à l'échelon macroscopique. Parmi ces approches post-mortem, la neuroanatomie fine des circuitries limbiques permet non seulement d'examiner en détail les propriétés morphologiques ainsi que les densités des cellules au sein de ces régions cérébrales, mais aussi d'en déduire certaines propriétés fonctionnelles à l'échelon microscopique. Cet article présente des données post-mortem récentes générées par mon équipe qui suggèrent la présence d'inflammation au sein du CCA (aire de Brodmann 24) de dépressifs s'étant suicidés.

* Ph.D., chercheur, Groupe McGill d'Études sur le Suicide, Institut universitaire en santé mentale Douglas ; Professeur adjoint, Département de psychiatrie, Université McGill.

Les travaux menés au sein de laboratoire, le Laboratoire de neuroanatomie des troubles de l'humeur et du suicide (Institut Douglas), portent sur la neuroplasticité et la morphologie fine des circuiteries limbiques sus-mentionnées. Nos études histologiques et moléculaires sont effectuées sur des échantillons de cerveaux humains bien caractérisés provenant de la Banque de Cerveaux Douglas-Bell Canada (BCDBC), la plus ancienne et la plus importante banque du genre au Canada. Grâce à une entente spéciale entre notre groupe, le Groupe McGill d'Études sur le Suicide (GMES) et le Bureau du Coroner à Québec, la BCDBC parvient à recruter, avec le consentement des familles, le cerveau d'individus s'étant suicidés ainsi que de personnes accidentées. En plus des informations cliniques et toxicologiques qui sont recueillies, des informations détaillées sur la vie de chaque donateur sont également obtenues grâce à des autopsies psychologiques menées auprès des proches des victimes par le GMES (Dumais et al., 2005). Ce riche complément d'informations permet, il va sans dire, de diversifier le types d'études menées avec les échantillons cérébraux, mais aussi d'enrichir l'interprétation des résultats qui en découlent (ex. McGowan et al., 2009).

Contrairement à des maladies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, aucune lésion particulière ni mort cellulaire globale ou régionale n'a été associée à ce jour aux troubles de l'humeur et au suicide. Les chercheurs qui étudient ces maladies à l'échelon cellulaire s'intéressent plutôt à la morphologie et à la distribution des cellules neuronales et gliales, au sein des régions limbiques, avec l'hypothèse que la connectivité ou la plasticité de ces cellules est affectée (Nestler et al., 2002). Cette hypothèse s'appuie notamment sur des études de neuroimagerie, mais aussi sur de nombreux travaux menés avec des modèles animaux des troubles de l'humeur. Par exemple, une abondante littérature animale a montré que le degré de plasticité fonctionnelle d'une cellule nerveuse correspond souvent à la complexité de son arborisation dendritique (Spruston, 2008), structure privilégiée dans l'établissement de contacts synaptiques. Une façon d'évaluer la connectivité d'une circuiterie cérébrale donnée serait donc l'analyse des propriétés dendritiques de ses neurones. Nous avons récemment mené une telle étude au sein du CCA, comparant des échantillons provenant de dépressifs qui se sont suicidés et de témoins appariés (Hercher et al., 2010).

Le CCA est une région limbique particulièrement importante pour le traitement et l'intégration d'informations cognitives et émotionnelles. Cette région est notamment impliquée dans la réponse au stress (Herman et al., 2005 ; Pruessner et al., 2008), et plusieurs études ont

montré que le volume et l'activité du CCA sont altérés chez des patients atteints de dépression majeure (ex. : Davidson et al., 2002). Fait à noter, la stimulation profonde du cerveau ("deep brain stimulation") au niveau de cette région (portion ventrale du CCA), telle que développée par Helen Mayberg, a été démontrée comme efficace pour le traitement de patients réfractaires aux antidépresseurs plus conventionnels (Mayberg et al., 2005). Il est donc d'un grand intérêt de comprendre l'organisation cellulaire du CCA ainsi que les changements morphologiques fins pouvant être associés à la dépression majeure et au suicide.

Notre étude histologique portait sur les arborisations dendritiques projetées par les neurones pyramidaux des couches profondes du CCA (Hercher et al., 2010). Il s'agit des principaux neurones de projections de cette région et leurs importants prolongements dendritiques établissent des synapses avec des afférences issues d'autres régions cérébrales (majoritairement sous-corticales). Des échantillons de CCA qui proviennent de dépressifs s'étant suicidés et de personnes décédées subitement par accident (témoins appariés) ont été marqués par la méthode classique d'imprégnation argentique de Golgi. Cette méthode permet de marquer aléatoirement mais entièrement un faible pourcentage de cellules au sein d'une région donnée. À l'aide d'un système de microscopie doté d'une caméra numérique reliée à un ordinateur, il devient alors possible de reconstruire ces cellules et d'en analyser toutes les propriétés morphologiques. C'est le travail qu'a effectué Christa Hercher, une étudiante ayant complété sa maîtrise sous ma direction. Pour les près de 200 neurones pyramidaux, cette dernière a notamment mesuré la taille du corps cellulaire ainsi que le nombre, la longueur et l'embranchement des dendrites basilaires. Les résultats ont montré que chez les dépressifs ayant commis un suicide, les dendrites basilaires des neurones pyramidaux du CCA présentent un embranchement moins élaboré que ceux analysés chez les témoins appariés (Hercher et al., 2010). Ces données pourraient indiquer que le nombre de contacts synaptiques est réduit au sein de cette région chez les dépressifs qui se sont suicidés. Nous sommes en train de vérifier cette hypothèse en examinant la distribution de marqueurs pré-synaptiques dans les différentes couches du CCA.

Depuis quelques années, une attention particulière est portée sur un autre type de cellule cérébrale dans le contexte de la dépression et du suicide : l'astrocyte. Les astrocytes font partie des cellules gliales du cerveau, et leur nombre chez l'humain serait équivalent à celui des neurones (Azevedo et al., 2009). Bien qu'on ait longtemps considéré ces cellules comme servant uniquement de support physique et métabolique

aux neurones, on sait aujourd'hui que les astrocytes jouent une multitude de rôles et sont notamment essentiels pour la transmission synaptique rapide. Des études anatomiques et moléculaires ont récemment suggéré qu'au moins certains réseaux astrocytaires seraient perturbés au sein de cerveaux de dépressifs ayant commis un suicide (Miguel-Hidalgo et al., 2000; Si et al., 2004; Ernst et al., 2009). Étant donné les différences majeures qui existent entre astrocytes de rongeurs et astrocytes humains (Oberheim et al., 2006, 2009), il est clair que la modélisation animale est très limitée dans ce contexte particulier. En utilisant à nouveau la technique de Golgi, Christa Hercher et Gabriela Torres-Platas, étudiantes dans mon laboratoire, ont récemment caractérisé la morphologie de deux classes d'astrocytes retrouvés dans le CCA : les astrocytes protoplasmiques de la matière grise et les astrocytes fibreux de la matière blanche (Torres-Platas et al., 2011).

Pour cette étude, à l'aide du logiciel spécialisé Neurolucida, nous avons tracé et reconstruit en trois dimensions 200 astrocytes protoplasmique et fibreux échantillonnés au hasard au sein de la couche VI et de la matière blanche du CCA de dépressifs s'étant suicidés et de témoins appariés. À partir de ces reconstructions, nous avons ensuite pu mesurer plusieurs des caractéristiques morphologiques astrocytaires : la taille du corps cellulaire, le nombre de prolongements cellulaires, leur longueur et leur degré d'embranchement, etc. Les résultats ont révélé qu'aucun de ces paramètres ne différait entre groupe de sujets pour les astrocytes protoplasmiques de la couche VI. Toutefois, l'examen des astrocytes fibreux nous a permis de montrer des différences morphologiques importantes au sein de la matière blanche entre témoins et dépressifs qui se sont suicidés (Torres-Platas et al., 2011). En effet, ces derniers présentaient en moyenne un corps cellulaire de taille plus importante que chez les témoins. De plus, chez les dépressifs ayant commis un suicide, le corps cellulaire des astrocytes fibreux émettait des prolongements plus longs et plus ramifiés que les astrocytes fibreux des sujets témoins. En moyenne, la longueur totale des prolongements était pratiquement doublée chez les dépressifs s'étant suicidés par rapport aux témoins. En somme, les astrocytes de la matière blanche présentaient un phénotype hypertrophié chez les dépressifs s'étant suicidés.

Comment interpréter cette présence d'astrocytes fibreux hypertrophiés au sein du CCA de dépressifs s'étant suicidés ? Nous avons émis l'hypothèse que ce phénotype traduirait une activation astrocytaire en réponse à la libération locale de cytokines pro-inflammatoires. La participation astrocytaires au contrôle de l'inflammation, notamment par la libération de cytokines anti-inflammatoires, est aujourd'hui bien

connue. On sait notamment que l'activation neuroimmune des astrocytes (astroglie), qui s'accompagne normalement d'une hypertrophie du corps cellulaire ainsi que d'une multiplication de ses prolongements, est un phénomène dont le degré dépend de la nature et de l'intensité du stimulus pro-inflammatoire (Sofroniew et Vinters, 2010). Ainsi, une lésion cérébrale déclenchera une prolifération et hypertrophie astrocytaire, et un changement morphologique des prolongements qui contribueront alors à la formation d'une cicatrice gliale. Dans des circonstances moins sévères, l'astroglie se manifeste sans prolifération cellulaire et peut donc ne se manifester que par l'hypertrophie du corps cellulaire et l'accroissement de ses prolongements (Sofroniew et Vinters, 2010). Notre hypothèse suppose donc la présence de changements neuro-immunitaires au sein de la matière blanche du CCA chez les dépressifs s'étant suicidés.

Cette hypothèse s'insère bien dans l'hypothèse plus globale d'une origine neuro-immune des symptômes de la dépression majeure et du suicide. Cette dernière s'appuie sur un nombre croissant d'études cliniques et épidémiologiques ayant souligné (1) la fréquence plus élevée que normale de dépression chez des patients souffrant de maladies d'origine inflammatoire, (2) la fréquence élevée de dépression clinique observée suite à un traitement par interféron- α , une cytokine pro-inflammatoire, (3) les taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sang de patients dépressifs, et (4) une normalisation de ces taux par la prise d'antidépresseurs (voir revues dans Maes et al., 2009 ; Miller et al., 2009). Vu les interactions étroites entre l'axe du stress et le système immunitaire, on suppose que le stress chronique, un facteur précipitant la dépression, puisse mener à une stimulation accrue des voies pro-inflammatoires au sein de l'organisme. Mais qu'en est-il du cerveau plus particulièrement ? À ce jour, les quelques études post-mortem qui ont examiné l'expression de cytokines pro-inflammatoires au sein de cerveaux de patients ayant souffert de dépression suggèrent que, tout comme en périphérie, ces molécules seraient plus fortement exprimées dans le tissu cérébral (Tonelli et al., 2008 ; Pandey et al., 2012). Notre étude sur la morphologie astrocytaire renforce cette notion, bien qu'il reste à expliquer pourquoi les changements que nous observons semblent confinés à la matière blanche. Néanmoins, nos résultats semblent en accord avec de récentes données de neuroimagerie qui montrent que l'intégrité de certains faisceaux de matière blanche semble atteinte chez des patients atteints de dépression (revue dans Tham et al., 2010).

Nous travaillons actuellement à analyser un autre type de cellule gliale au sein du CCA, soit la microglie. Ces cellules, considérées

comme les cellules immunitaires du cerveau, sont à l'origine des cytokines pro-inflammatoires libérées au sein de cet organe. Le but de cette analyse morphologique est d'évaluer la proportion de microglies qui présentent une morphologie de cellule activée chez les dépressifs s'étant suicidés par rapport aux témoins. Nous étendons aussi nos analyses afin d'inclure d'autres régions limbiques. En conclusion, la neuroanatomie fine d'échantillons cérébraux bien caractérisés offre la possibilité d'étudier les changements microscopique ayant lieu au sein de régions impliquées dans la dépression et le suicide. Cette approche est des plus instructives, car elle permet d'identifier et de comprendre des mécanismes moléculaires et cellulaires associés à des symptômes cliniques, ainsi que d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Références

- AZEVEDO, F. A. C., CARVALHO, L. R. B., GRINBERG, L. T., FARFEL, J. M., FERRETTI, R. E. L., LEITE, R. E. P., FILHO, W. J., LENT, R., HERCULANO-HOUZEL, S., 2009, Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain, *The Journal of Comparative Neurology*, 513, 5, 532-541.
- DAVIDSON, R. J., PIZZAGALLI, D., NITSCHKE, J. B., PUTNAM, K., 2002, Depression: perspectives from affective neuroscience, *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574.
- DUMAIS, A., LESAGE, A.D., ALDA, M., ROULEAU, G., DUMONT, M., CHAWKY, N., et al., 2005, Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men, *The American Journal of Psychiatry*, 162, 11, 2116-2124.
- ERNST, C., DELEVA, V., DENG, X., SEQUEIRA, A., POMARENSKI, A., KLEMPAN, T., et al., 2009, Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers, *Archives of General Psychiatry*, 66, 1, 22-32.
- HERCHER, C., CANETTI, L., TURECKI, G., MECHAWAR, N., 2010, Anterior cingulate pyramidal neurons display altered dendritic branching in depressed suicides, *Journal of Psychiatric Research*, 44, 5, 286-293.
- HERCHER, C., TURECKI, G., MECHAWAR, N., 2009, Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression, *Journal of Psychiatric Research*, 43, 11, 947-961.
- HERMAN, J.P., OSTRANDER, M. M., MUELLER, N. K., FIGUEIREDO, H., 2005, Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 8, 1201-1213.

- JOLLANT, F., LAWRENCE, N.L., OLIÉ, E., GUILLAUME, S., COURTET, P., 2011, The suicidal mind and brain : a review of neuropsychological and neuroimaging studies, *World Journal of Biological Psychiatry*, 12, 5, 319-339.
- MAES, M., YIRMYIA, R., NORABERG, J., BRENE, S., HIBBELN, J., PERINI, G., et al., 2009, The inflammatory & neurodegenerative (I & ND) hypothesis of depression : leads for future research and new drug developments in depressio, *Metabolic Brain Disease*, 24, 1, 27-53.
- MAYBERG, H. S., LOZANO, A. M., VOON, V., MCNEELY, H. E., SEMINOWICZ, D., HAMANI, C., SCHWALB, J. M., KENNEDY, S. H., 2005, Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Neuron*, 45, 5, 651-60.
- MCGOWAN, P.O., SASAKI, A., D'ALESSIO, A .C., DYMOV, S., LABONTÉ, B., SZYF, M., TURECKI, G., MEANEY, M. J., 2009, Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse, *Nature Neuroscience*, 12, 3, 342-348.
- MIGUEL-HIDALGO, J. J., BAUCOM, C., DILLEY, G., OVERHOSER, J. C., MELTZER, H.Y., STOCKMEIER, C. A., et al., 2000, Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder, *Biological Psychiatry*, 48, 8, 861-873.
- MILLER, A. H., MALETIC, V., RAISON, C. L., 2009, Inflammation and its discontents : the role of cytokines in the pathophysiology of major depression, *Biological Psychiatry*, 65, 9, 732-741.
- NESTLER, E. J., BARROT, M., DILEONE, R. J., EISCH, A. J., GOLD, S. J., MONTEGGIA, L. M., 2002, Neurobiology of depression, *Neuron*, 34, 1, 13-25.
- OBERHEIM, N. A., TAKANO, T., HAN, X., HE, W., LIN, J. H., WANG, F., et al., 2009, Uniquely hominid features of adult human astrocytes, *The Journal of Neuroscience*, 29, 10, 3276-3287.
- OBERHEIM, N. A., WANG, X., GOLDMAN, S., NEDERGAARD, M., 2006, Astrocytic complexity distinguishes the human brain, *Trends in Neuroscience*, 29, 10, 547-553.
- PANDEY, G. N., RIZAVI, H. S., REN, X., FAREED, J., HOPPENSTEADT, D. A., ROBERTS, R.C., CONLEY, R. R., DWIVEDI, Y., 2012, Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims, *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1, 57-63.
- PRUESSNER, J.C., DEDOVIC, K., KHALILI-MAHANI, N., ENGERT, V., PRUESSNER, M., BUSS, C., et al., 2008, Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress : evidence from positron emission tomography and

- functional magnetic resonance imaging studies, *Biological Psychiatry*, 63, 2, 234-240.
- SI, X., MIGUEL-HIDALGO, J. J., O'DWYER, G., STOCKMEIER, C. A., RAJKOWSKA, G., 2004, Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression, *Neuropsychopharmacology*, 29, 11, 2088-2096.
- SOFRONIEW, M. V., VINTERS, H. V., 2010, Astrocytes: biology and pathology, *Acta Neuropathologica*, 119, 1, 7-35.
- SPRUSTON, N., 2008, Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 3, 206-221.
- THAM, M. W., WOON, P. S., SUM, M. Y., LEE, T. S., SIM, K., 2010, White matter abnormalities in major depression: Evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies, *Journal of Affective Disorders*, 132, 1-2, 26-36.
- TONELLI, L. H., STILLER, J., RUJESCU, D., GIEGLING, I., SCHNEIDER, B., MAURER, K., et al., 2008, Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117, 3, 198-206.
- TORRES-PLATAS, S. G., HERCHER, C., DAVOLI, M. A., MAUSSION, G., LABONTÉ, B., TURECKI, G., MECHAWAR, N., 2011, Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides, *Neuropsychopharmacology*, 36, 13, 2650-2658.

ABSTRACT

What can microscopy teach us on suicide?

The fine neuroanatomy of mood disorders and suicide is a relatively recent field of investigation. Together with neuroimaging, molecular biology and biochemistry, histological analyses of post-mortem brain regions implicated in mood regulation allow gaining a better understanding of the cellular and molecular mechanisms underlying major depression and suicide. In this article, the author discusses recent studies conducted in his laboratory on the fine neuroanatomy of the anterior cingulate cortex (ACC). In particular, he presents data showing that ACC white matter fibrous astrocytes are hypertrophic in depressed suicides compared to matched sudden-death controls. These data are interpreted in the context of the neuroimmune hypothesis of major depression and suicide.