

valeurs sont ajustées pour reproduire correctement les observations et les données actuelles.

Le problème est que, contrairement aux mouvements du corps sur la balançoire, qui sont *a priori* assez réguliers, puisque produits dans le but explicite de se balancer, les tempêtes sont chaotiques. Leur caractère fluctuant n'est pris en compte que de façon simplifiée dans les GCM, et ces approximations influent beaucoup sur la précision des modèles et sur leur caractère prédictif.

Ainsi, aucun GCM n'avait prédit la perturbation nette du cycle de l'oscillation quasi biennale enregistrée en 2016 et observée par l'équipe de Scott Osprey, de l'université d'Oxford. Première déviation dans les cycles des oscillations quasi biennales depuis plus de 60 ans, elle serait peut-être liée au réchauffement climatique et donc à une irrégularité du forçage des ondes.

L'OSCILLATION QUASI BIENNALE SIMULÉE

Au regard de l'influence de l'oscillation quasi biennale sur la météorologie planétaire et l'apparition de cette perturbation non anticipée, il est nécessaire de poursuivre notre étude du phénomène pour mieux comprendre sa variabilité. À l'Institut de recherche sur les phénomènes hors équilibre (Irphé), à Marseille, notre équipe a réalisé une première étape en développant des simulations numériques de longue durée d'un système complet. Celui-ci s'organise spontanément en une couche convective turbulente en contact avec une couche stratifiée, et engendre des ondes internes de gravité dans cette dernière. Notre modèle s'appuie sur une description physique la plus généraliste possible d'une configuration simple: une boîte rectangulaire, chauffée par le bas et refroidie par le haut, avec des mouvements fluides décrits par des équations génériques de la mécanique des fluides, en l'occurrence les équations de Navier-Stokes pour un fluide incompressible.

L'originalité de notre système provient d'un coefficient de dilatation thermique non constant, c'est-à-dire d'une relation non monotone entre les variations de masse volumique du fluide et les variations de sa température. Dans un modèle classique, la densité d'un fluide diminue lorsque sa température augmente, et donc ce fluide chauffé par le bas (respectivement refroidi par le haut) se met à monter (respectivement à descendre): le fluide dans son intégralité se met à produire des mouvements de convection sur toute sa hauteur. Dans notre modèle, nous avons considéré qu'au-dessous d'une température de référence, cette propriété s'inverse, et donc que le fluide est de moins en moins dense quand la température diminue. Cela peut paraître surprenant, mais c'est le cas de l'eau entre 0 °C et 4 °C (ce qui explique pourquoi le fond des lacs est

souvent à 4 °C)! En conséquence, en dessous de cette température de référence, notre fluide chauffé par en bas et refroidi par en haut est stratifié, comme la stratosphère. En poursuivant nos simulations sur des temps suffisamment longs, un écoulement moyen s'inversant lentement apparaît alors spontanément, au-dessus de la couche convective complètement chaotique (voir la figure page 29).

Pour l'instant, du fait des limites dans la puissance de calcul de nos ordinateurs, notre modèle est limité à deux dimensions et sa description physique simple n'inclut pas les complexités d'une atmosphère réelle. Cependant, il vient compléter les modèles théoriques, expérimentaux et de type GCM décrits précédemment, en relevant pour la première fois le défi d'appréhender l'ensemble des échelles spatio-temporelles et toutes les interactions dans un système complet. Il offre ainsi la possibilité de comprendre la physique globale des écoulements de type oscillation quasi biennale (QBO).

La simplicité de notre modèle présente aussi l'avantage de démontrer le caractère générique du mécanisme menant des fluctuations turbulentes aux petites échelles à un écoulement organisé à grande échelle: ainsi, l'existence d'une couche convective adjacente à une couche stratifiée stable semble suffire à l'apparition d'une QBO! Or une telle organisation à deux couches existe *a priori* dans de nombreuses atmosphères planétaires, et en particulier dans les géantes gazeuses. Et de fait, des renversements de type QBO ont aussi été observés sur Jupiter avec une période de 4 ans et sur Saturne avec une période de 15 ans. Même si la source de ces écoulements reste hors d'atteinte des observations actuelles, tout laisse à croire qu'il s'agit là aussi d'ondes excitées par la convection.

DE LA TERRE AUX ÉTOILES

L'intérieur des étoiles est aussi constitué d'une zone convective au-dessus (pour les étoiles de type solaire) ou au-dessous (pour les étoiles plus massives) d'une zone radiative, stratifiée et stable. Plus spéculatif: le noyau en fer liquide de la Terre pourrait lui aussi comporter une couche stratifiée stable, au-dessus de la couche convective engendrant le champ magnétique. La présence d'ondes a déjà été détectée dans les fluctuations du champ magnétique, et nul doute qu'une QBO dans le noyau devrait également avoir une signature observable.

Notre modèle générique constitue un outil unique qui montre que des écoulements de type QBO peuvent intervenir dans de multiples contextes planétaires et stellaires. S'il est encore extrêmement simplifié aujourd'hui, il permettra à terme d'en étudier les caractéristiques, les perturbations et les conséquences spécifiques aux contextes atmosphériques, stellaires et planétaires. ■

BIBLIOGRAPHIE

L.-A. Coustou et al., **Order out of chaos : slowly reversing mean flows emerge from turbulently generated internal waves**, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 120, 244505, 2018.

B. Semin et al., **Nonlinear saturation of the large scale flow in a laboratory model of the quasibiennial oscillation**, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 121, 134502, 2018.

S. Osprey et al., **An unexpected disruption of the atmospheric quasi-biennial oscillation**, *Science*, vol. 353, pp. 1424-1427, 2016.

R. A. Plum et A. D. McEwan, **The instability of a forced standing wave in a viscous stratified fluid : a laboratory analogue of the quasi-biennial oscillation**, *J. Atmospheric Sci.*, vol. 35(10), pp. 1827-1839, 1978.

R. S. Lindzen et J. R. Holton, **A theory of the quasi-biennial oscillation**, *J. Atmos. Sci.*, vol. 25, pp. 1095-1107, 1968.

L'ESSENTIEL

> Certaines cytokines, des molécules libérées par le corps en cas d'inflammation (par exemple à la suite d'une infection), sont aussi produites dans le cerveau, où elles modifient son fonctionnement.

> Elles déclenchent des cascades moléculaires qui aboutissent à une baisse des neurotransmetteurs,

notamment de la sérotonine, au rôle clé dans l'humeur, et à la production de molécules neurotoxiques.

> Ainsi, des maladies chroniques associées à une inflammation, comme certains troubles intestinaux, l'obésité, le diabète ou des maladies auto-immunes, favoriseraient la survenue de dépressions.

LES AUTEURES



LUCILE CAPURON
directrice de recherche à l'Inra au sein de l'unité Nutrineuro (Inra), à l'université de Bordeaux



NATHALIE CASTANON
chargée de recherche à l'Inra dans le même laboratoire

L'origine inflammatoire de la dépression

Lorsqu'une inflammation s'installe dans l'organisme, elle perturbe le fonctionnement du cerveau au point parfois de déclencher une dépression. On commence à comprendre par quels mécanismes.

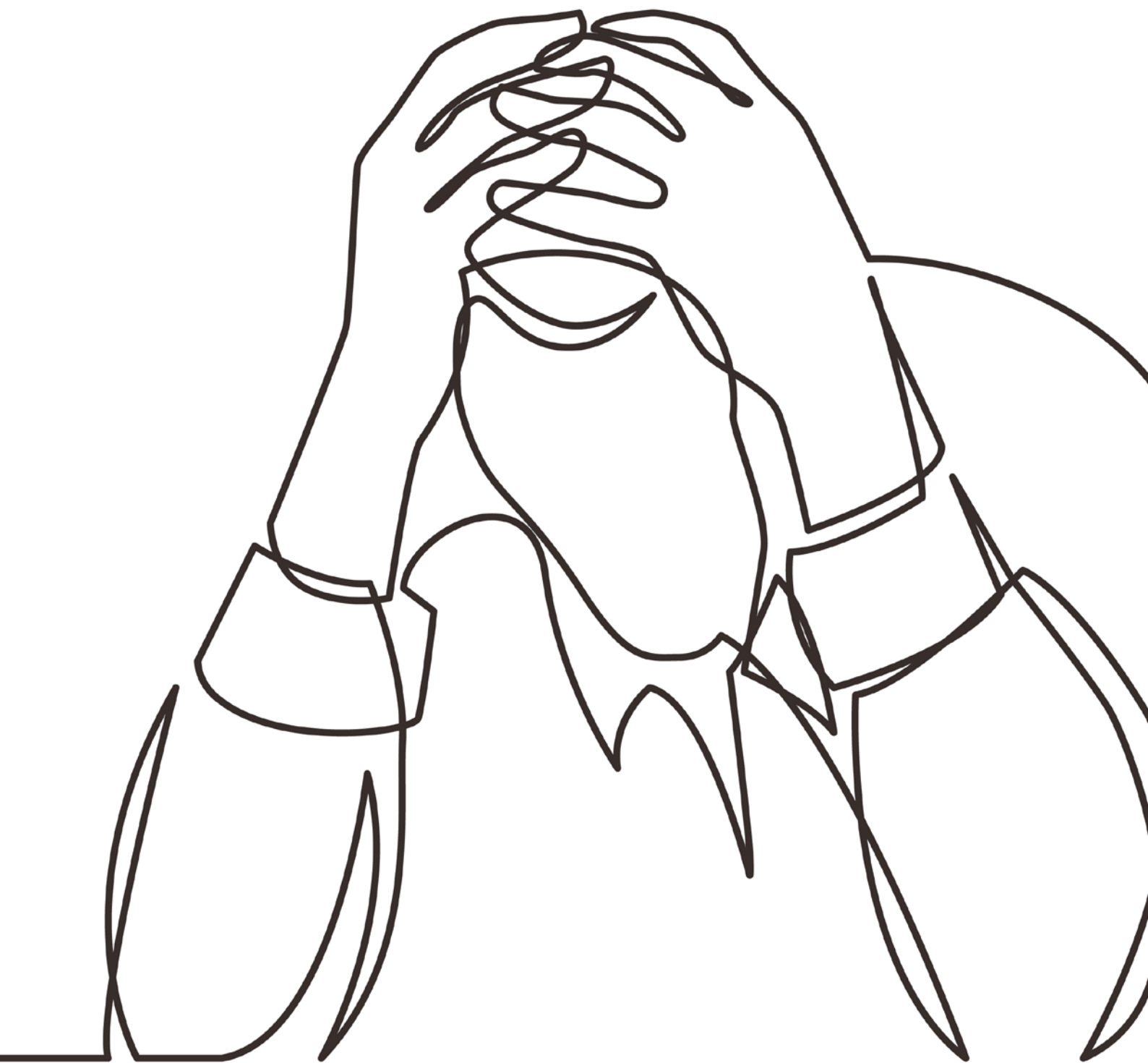
La dépression est un problème majeur de santé publique. Cette maladie se caractérise par un ensemble de symptômes persistants (tristesse, rumination, perte d'intérêt ou de plaisir pour les choses habituellement agréables, sentiment de culpabilité ou dévalorisation de soi, problèmes de mémoire et de concentration...), associés à un certain nombre de symptômes neurovégétatifs (troubles du sommeil et de l'appétit, fatigue, diminution du tonus et de la motivation...). Tous ces symptômes ont un retentissement profond sur la vie quotidienne et le bien-être des personnes affectées.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), cette maladie touche plus de 300 millions d'individus dans le monde et représente une des premières causes d'incapacité. À ce titre, la dépression fait partie des pathologies prioritaires visées par le Programme d'action *Comblant les lacunes en santé mentale*, lancé par l'OMS dès 2008. Cela est d'autant plus important que d'autres affections chroniques très courantes, comme les maladies métaboliques

(obésité, diabète de type 2, syndrome métabolique), auto-immunes ou cardiovasculaires, sont associées à un risque accru de dépression. À l'inverse, la présence de symptômes de dépression contribue d'ailleurs souvent à augmenter le risque de complications médicales ultérieures, favorisant ainsi la mise en place d'un cercle vicieux aux conséquences très délétères pour la santé des patients. Plus grave encore, malgré les progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières décennies, au moins un tiers des patients déprimés ne répondent pas aux traitements antidépresseurs standards. Il est donc crucial de mieux comprendre les bases physiopathologiques de la dépression de façon à en améliorer la prise en charge et le traitement.

Pourquoi devient-on dépressif? Différents facteurs entrent en jeu, qui peuvent être liés à des modifications survenant dans l'environnement de l'individu (événements ou stress répétés, par exemple), ou à sa personnalité, ses habitudes de vie, ses gènes ou certaines caractéristiques biologiques. Mais récemment, des recherches ont suggéré que notre système immunitaire serait aussi en partie responsable. >





> En effet, qu'elles soient métaboliques, auto-immunes ou cardiovasculaires, les pathologies chroniques associées à un risque accru de dépression sont le plus souvent des maladies à composante inflammatoire. Or il a été montré que l'activation de processus inflammatoires périphériques (c'est-à-dire hors du système nerveux central) perturbe le fonctionnement du cerveau et altère les systèmes neuronaux impliqués dans la régulation de l'humeur. Ces altérations facilitent donc l'instauration d'un terrain biologique particulièrement propice à l'apparition de symptômes de dépression.

Les mécanismes sous-tendant ces altérations commencent à être bien connus et font notamment intervenir un véritable réseau de communication entre le système immunitaire et le cerveau. Ce réseau repose sur des molécules inflammatoires capables d'altérer les concentrations de certains neurotransmetteurs cérébraux (les molécules qui assurent la communication entre les neurones) essentiels au maintien de l'humeur, comme la sérotonine.

DES CYTOKINES JUSQU'AU CERVEAU

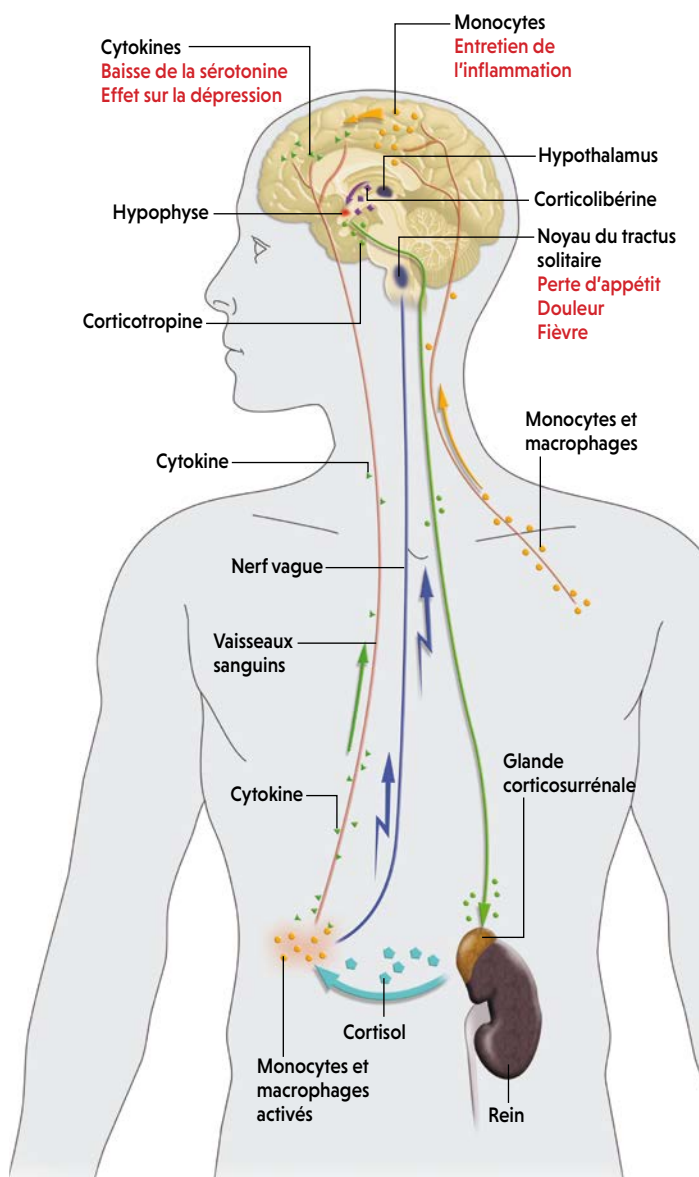
En cas d'infection par des agents pathogènes (bactéries, virus), deux types de réactions immunitaires se mettent en place : l'immunité innée, rapide, mais peu spécifique de l'agent infectieux, et l'immunité adaptative, spécifique de celui-ci (par le biais d'anticorps), mais plus lente. L'immunité innée est considérée comme la première ligne de défense de l'organisme. Elle a trois composantes : une composante locale – la réponse inflammatoire –, une composante dite systémique, généralisée au corps entier, et une composante centrale limitée au cerveau.

À la suite d'une infection, tout commence par la réponse inflammatoire et son cortège de perturbations physiologiques locales, immédiates et transitoires : rougeur, tuméfaction avec chaleur, douleur... Les vaisseaux sanguins proches de l'infection deviennent plus perméables, permettant l'accumulation de cellules de l'immunité innée : monocytes, macrophages ou neutrophiles. Ces cellules finissent par détruire les agents pathogènes. Elles produisent aussi, temporairement, de fortes quantités de molécules inflammatoires, telles les cytokines, qui entretiennent et propagent les réactions immunitaires (voir l'encadré ci-contre).

Les infections ne causent qu'une partie des réactions inflammatoires. D'autres résultent de maladies inflammatoires (des troubles inflammatoires intestinaux, par exemple), de maladies auto-immunes (diabète de type I, polyarthrite rhumatoïde, lupus...) ou d'un dysfonctionnement des lymphocytes, des cellules clés de l'immunité. Dans ces cas aussi, des cytokines

INFLAMMATION ET CERVEAU

Lors d'une inflammation, le système immunitaire et le cerveau communiquent de plusieurs façons. L'activation du système immunitaire s'accompagne de la production, par les cellules immunes activées (des monocytes et des macrophages), de cytokines. Ces molécules agissent dans le cerveau via différentes voies. Certaines gagnent le cerveau, notamment par voie sanguine, et perturbent la libération des neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, impliquée dans les troubles de l'humeur et la dépression. D'autres stimulent le nerf vague, qui déclenche divers symptômes tels que perte d'appétit, douleurs et fièvre. Enfin, dans le cerveau, les cytokines attirent des monocytes circulants qui entretiennent l'inflammation. En retour, le stress induit dans le cerveau influe sur l'activité du système immunitaire : l'hypothalamus libère une molécule, la corticolibérine, ce qui entraîne la production d'une hormone, la corticotropine, dans l'hypophyse. L'hormone gagne les glandes corticosurrénales où elle déclenche la libération d'une autre hormone, le cortisol. Cette dernière stimule la production de cytokines par les monocytes et les macrophages, entretenant le cycle inflammatoire.



sont produites, de même que dans certains troubles du métabolisme tels l'obésité ou le syndrome métabolique (la conjonction de plusieurs anomalies du métabolisme chez un même individu). Il arrive aussi que des cytokines soient libérées en situation de stress psychosocial.

Une fois l'inflammation installée, les cytokines ont de multiples effets. Localement, par exemple, elles favorisent la synthèse de molécules d'adhérence qui facilitent l'accumulation des cellules immunitaires sur le site de l'inflammation. Elles déclenchent aussi la perméabilisation des vaisseaux sanguins et la production de radicaux libres, des molécules instables qui, de proche en proche, déstabilisent les molécules alentour et aident ainsi à détruire les agents infectieux. L'action des cytokines ne reste cependant pas localisée. Elle retentit sur l'ensemble de l'organisme, y compris le cerveau.

LE COMPORTEMENT DE MALADIE

Dès lors, une série d'effets s'ensuivent : fièvre, changements du fonctionnement hormonal (notamment une augmentation des hormones corticoïdes impliquées dans la réponse au stress) et changements d'activité des systèmes de neurotransmission, à savoir les grandes voies neuronales dont la communication repose sur des molécules telles que la sérotonine, la dopamine, le GABA et le glutamate, qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur.

De telles modifications biologiques sont associées à des altérations du comportement :

on parle alors de « comportement de maladie ». En un mot : nous ne nous sentons pas bien, et nous nous comportons différemment lorsque nous sommes malades. Il s'agit de symptômes dits non spécifiques, que provoquent les cytokines : sensation de fatigue, perturbations du sommeil et de l'appétit, perte d'intérêt pour les activités habituelles et les contacts sociaux, difficultés de concentration et de mémorisation.

Longtemps considéré comme un effet secondaire ou une conséquence néfaste de la maladie, le comportement de maladie est en fait parfaitement régulé et revêt une valeur adaptative : il permet à l'organisme de lutter au mieux contre l'agent pathogène. Par exemple, réduire son activité, diminuer sa prise alimentaire, s'isoler et se reposer lorsqu'on est malade permet d'optimiser la réponse du système immunitaire à l'agent infectieux, en évitant notamment des pertes inutiles d'énergie et en réduisant le risque d'invasion de l'organisme par de nouveaux agents pathogènes.

Ces symptômes sont en général transitoires et d'intensité modérée. Mais si l'activation du système immunitaire est mal régulée ou devient chronique, ils peuvent s'intensifier et évoluer en troubles psychiques, telle la dépression. Humeur dépressive, perte d'intérêt et de plaisir, perte d'appétit, troubles du sommeil, ralentissement de l'activité motrice, perte d'énergie, altérations cognitives... De fait, les symptômes du comportement de maladie ressemblent fortement à ceux de la dépression, même si, par définition, ces derniers sont beaucoup plus intenses et ➤

L'OBÉSITÉ FAVORISE-T-ELLE LA DÉPRESSION ?

Si les phénomènes inflammatoires persistants entraînent des dépressions, quelles sont les situations ou pathologies associées à de tels phénomènes ? L'une d'elles est l'obésité, caractérisée par une inflammation chronique dite de bas niveau (sans symptôme et avec des concentrations faibles de marqueurs de l'inflammation). C'est aussi le cas du diabète de type 2 ou du syndrome métabolique.

L'inflammation liée à l'obésité donne lieu à une production soutenue,

en particulier par le tissu adipeux, de cytokines et d'autres marqueurs inflammatoires à des concentrations relativement basses, mais significatives. En 2008, nous avons ainsi étudié les symptômes dépressifs de personnes saines ou atteintes de syndrome métabolique (excès de poids et altération de la tension artérielle et des concentrations de cholestérol et d'insuline), et avons observé que les personnes ayant un syndrome métabolique présentent plus de signes de dépression que les autres, et que ces symptômes sont associés à leur statut inflammatoire.

Le lien potentiel entre obésité, inflammation et dépression se précise lorsqu'on sait que la perte de poids chez le sujet obèse, notamment lorsque celle-ci fait suite à un acte chirurgical, s'accompagne d'une diminution nette des concentrations circulantes de cytokines et d'autres marqueurs de l'inflammation. Cela semble

indiquer que le tissu adipeux contribue à la libération de molécules inflammatoires ayant, par la suite, des effets sur le cerveau. En effet, en 2011, nous avons observé que la baisse des concentrations de cytokines liée à une perte de poids s'accompagne d'une amélioration de l'état psychologique des sujets.

De telles observations laissent entrevoir un lien de causalité entre l'obésité, l'inflammation et la dépression, mais peut-on en avoir une preuve directe ? Chez l'animal, les expérimentations vont en ce sens. Nous avons ainsi montré en 2014 que des souris qui deviennent obèses à cause d'un régime riche en gras et en sucre développent une inflammation (y compris une activation de l'enzyme IDO dans le cerveau) et des comportements de type dépressif beaucoup plus graves en réponse à une stimulation immunitaire que des souris minces.

D'autres études réalisées chez l'animal nous ont aussi permis de montrer que certaines structures cérébrales comme l'hippocampe, qui joue un rôle clé dans le contrôle de l'humeur, semblent particulièrement sensibles aux effets délétères de l'inflammation. En effet, chez des souris génétiquement obèses (à cause d'une mutation du récepteur de la leptine qui, normalement, réduit la sensation de satiété après avoir mangé), certains troubles du comportement émotionnel apparaissent liés à une inflammation et à un dysfonctionnement des neurones de l'hippocampe.

Par ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent que la dépression augmente le risque d'obésité : un cercle vicieux s'installe alors, qu'il est crucial d'enrayer.

L. C. et N. C.

DÉPRESSION RÉSISTANTE: LA PISTE DE L'INFLAMMATION

La dépression est une maladie complexe dont l'évolution est souvent récidivante, voire chronique, d'autant plus que près de 30% des patients ne répondent pas aux traitements antidépresseurs standard. Améliorer cette réponse thérapeutique constitue donc un enjeu de taille afin de soulager les patients concernés. Mais comment expliquer une telle résistance aux traitements?

Cette résistance s'explique notamment par l'absence de biomarqueurs spécifiques de la pathologie et par le manque actuel d'avancées réelles dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées. La complexité des symptômes caractérisant la dépression, accentuée par l'histoire de vie et les traits de personnalité des patients, complique sans aucun doute l'identification de traitements efficaces chez le plus grand nombre. En outre, l'incidence croissante de pathologies chroniques associées à une symptomatologie dépressive amplifie ce phénomène. Mais différentes données récentes suggèrent que l'inflammation contribuerait non seulement à la survenue de la dépression, mais aussi au développement de la résistance aux antidépresseurs.

Les processus inflammatoires occupent une position centrale dans l'articulation entre les différents facteurs susceptibles d'accentuer la résistance aux antidépresseurs, et les systèmes de neurotransmission (en particulier sérotoninergique) dont le dysfonctionnement a été impliqué dans l'étiologie de la dépression. Confortant cette hypothèse, diverses études cliniques menées ces

dernières années suggèrent que la présence d'un état inflammatoire plus élevé que la normale, quelle qu'en soit l'origine, conditionnerait une mauvaise réponse thérapeutique. Ainsi, des patients dépressifs souffrant de pathologies associées à une inflammation chronique, comme l'obésité ou le syndrome métabolique, sont plus souvent résistants aux antidépresseurs.

À l'inverse, des traitements à visée anti-inflammatoire améliorent les symptômes dépressifs des patients déprimés présentant des signes d'inflammation. En effet, de nombreuses observations cliniques indiquent que des médicaments anti-inflammatoires, en particu-

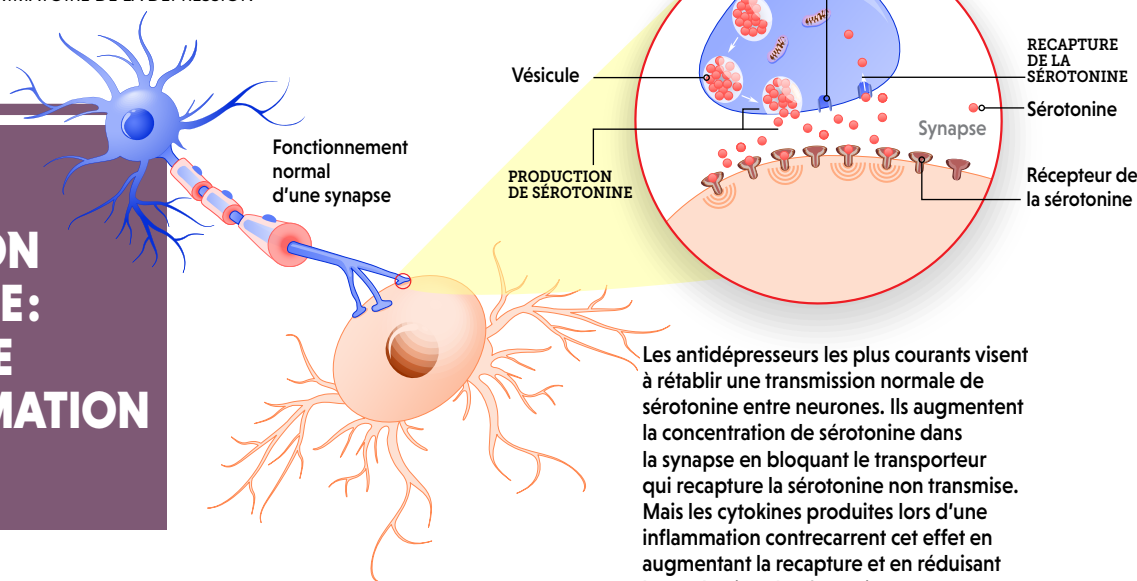
Cytokines et antidépresseurs ciblent les mêmes systèmes cérébraux, mais avec des effets opposés

lier des bloqueurs du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) qui sont classiquement utilisés dans le traitement de maladies auto-immunes comme le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde, améliorent les altérations de l'humeur fréquemment retrouvées dans ces maladies. En outre, les premiers essais d'administration d'anti-TNF- α chez des patients souffrant de dépression et résistants aux traitements antidépresseurs classiques sont encourageants puisqu'ils semblent

réduire cette résistance, mais uniquement chez les patients présentant une inflammation. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les cytokines inflammatoires et la grande majorité des médicaments antidépresseurs ciblent les mêmes systèmes cérébraux, mais avec des effets diamétralement opposés (voir la figure).

Dans ce contexte, la possibilité de cibler l'inflammation pour améliorer la réponse aux traitements antidépresseurs dans ces populations apparaît donc comme une alternative particulièrement pertinente. Certains points doivent cependant encore être précisés. Il est en effet important de bien définir les processus inflammatoires à viser pour éviter, ou réduire autant que faire se peut, les importants effets secondaires dont pâtissent souvent les traitements anti-inflammatoires chroniques à large spectre. Un moyen de limiter ces effets consiste à cibler certains facteurs inflammatoires en particulier (par exemple certaines cytokines, comme le TNF- α) ou à agir sur les cibles neurobiologiques de ces facteurs (par exemple les voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme des neurotransmetteurs) plutôt que sur l'inflammation elle-même. L'identification de molécules candidates pour remplacer ou compléter les traitements antidépresseurs actuels est le défi que nous allons essayer de relever dans les années à venir. Les résultats soulignant le rôle de l'enzyme IDO dans l'induction de dépressions en conditions inflammatoires font de cette molécule une piste particulièrement intéressante à explorer.

L. C. et N. C.



- > durables que ceux du comportement de maladie: dans les cas de dépression grave, ces symptômes, auxquels s'ajoutent un sentiment de culpabilité, une dévalorisation de soi et des idées suicidaires, se manifestent tous les jours pendant au moins deux semaines, contre quelques jours dans le comportement de maladie.

DES CYTOKINES DÉPRIMANTES

Les premiers travaux ayant établi un lien entre l'immunité et les symptômes dépressifs ont mis en évidence une diminution de la réponse immunitaire chez des patients dépressifs. En 1983, Ziad Kronfol, de l'université du Michigan à Ann Harbor, et ses collègues ont ainsi montré que chez de tels patients, les lymphocytes proliféraient moins que chez des personnes non dépressives, en présence d'un agent favorisant habituellement leur activation. Et en 1987, Michael Irwin et Christian Gillin, de l'université de Californie à San Diego, ont observé qu'une famille de cellules de l'immunité innée, les cellules tueuses naturelles, était bien moins active chez des patients dépressifs.

Puis, dans les années 1990, on a découvert que les concentrations sanguines de cytokines chez certains patients dépressifs, et plus particulièrement chez ceux souffrant de dépressions graves ou récurrentes, étaient supérieures à la moyenne. Fait notable: les symptômes reculaient dès lors que les paramètres immunitaires s'amélioraient. De telles données ont étayé l'hypothèse selon laquelle certaines dépressions résulteraient de réactions inflammatoires ou seraient liées aux cytokines. D'après cette hypothèse, les cytokines participeraient à la physiopathologie de la dépression en raison de leurs effets importants sur l'humeur.

Plusieurs équipes ont alors mené des études chez l'humain et chez l'animal pour

déterminer le rôle de l'inflammation dans l'apparition des symptômes dépressifs. Chez l'humain, la démonstration la plus convaincante est venue de l'immunothérapie par administration chronique de cytokines. Les cytokines, en particulier l'interféron IFN- α , ont en effet une action immunorégulatrice, antiproliférative et antivirale. Aussi sont-elles utilisées dans le traitement de certains cancers et de pathologies virales chroniques comme l'hépatite C. Or, malgré son efficacité thérapeutique, l'immunothérapie par IFN- α a d'importants effets secondaires comportementaux, se manifestant notamment par l'apparition de symptômes affectifs et cognitifs qui compromettent la poursuite du traitement.

Souvent considérées comme imprévisibles, ces complications avaient longtemps fait l'objet de simples observations cliniques, mais plus rarement d'études prospectives et systématiques. Afin de mieux comprendre ces effets, nous avons travaillé pendant plusieurs années avec des patients recevant de fortes doses répétées d'interféron IFN- α pour le traitement d'un mélanome malin ou d'une hépatite C. Les patients étaient inclus dans les études avant la mise en route de l'immunothérapie et suivis à intervalles réguliers au cours de la première année de traitement. Nous avons ainsi montré en 2002 que l'administration chronique d'interféron induit, chez 30 à 50% des patients traités, un syndrome dépressif qu'il est possible de prévenir par l'administration prophylactique d'un traitement antidépresseur.

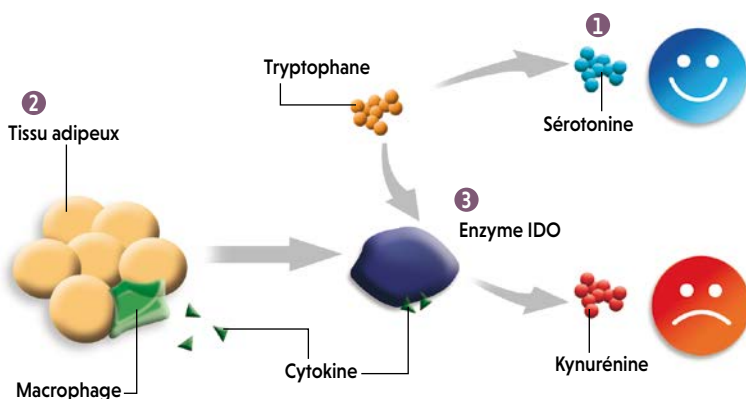
LES SYSTÈMES DE RÉGULATION DE L'HUMEUR PERTURBÉS

Le syndrome dépressif consécutif à l'administration de cytokines s'installe généralement au cours du deuxième mois d'immunothérapie et s'améliore à l'arrêt de ce traitement. En étudiant le comportement des patients, en réalisant des analyses biochimiques et des examens par imagerie cérébrale, nous avons ensuite montré que l'apparition des symptômes dépressifs sous interféron IFN- α est associée à des altérations marquées de l'activité de systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de l'humeur et cibles des médicaments antidépresseurs.

Parmi ces systèmes touchés, on trouve notamment ceux dits dopaminergique et sérotoninergique, des populations de neurones spécialisées dans la synthèse et la libération de dopamine et de sérotonine, respectivement. En particulier, nos résultats d'imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle et de tomographie par émission de positrons indiquent que le traitement à l'IFN- α s'accompagne d'importantes modifications de l'activité cérébrale dans les ganglions de la base, un ensemble de structures situées sous le cortex, et dans le cortex frontal. Et dans une structure >

DES CYTOKINES À LA DÉPRESSION

Le tryptophane, un acide aminé uniquement fourni par l'alimentation, est transformé par une enzyme en sérotonine (1), qui régule l'humeur. Lors d'une inflammation, par exemple liée à l'obésité, des cytokines sont produites (2). Chez une personne obèse, notamment, le tissu adipeux favorise cette production. Les cytokines renforcent la dégradation du tryptophane par l'enzyme IDO, ce qui entraîne une augmentation de ses produits, telle la kynurénine (3), aux dépens de la synthèse de sérotonine. Les cytokines contribuent ainsi à induire une humeur dépressive.



> des ganglions de la base, nommée striatum, l'activité dopaminergique est perturbée. Par ailleurs, l'importance de ces modifications est corrélée à l'intensité des symptômes dépressifs, des troubles de la motivation et de la fatigue. De même, ces dernières années, d'autres études précliniques et cliniques ont décrit une association entre inflammation et perturbations du système sérotoninergique, elles-mêmes généralement associées au développement de symptômes dépressifs.

UNE VOIE ENZYMATIQUE RELIANT HUMEUR ET IMMUNITÉ

Ainsi, l'administration de cytokines fait apparaître des symptômes dépressifs et d'importantes modifications de l'activité cérébrale. Mais comment les cytokines influent-elles sur l'humeur? Une piste est liée à leur action sur des voies enzymatiques. Les cytokines sont en effet connues pour activer de façon spécifique diverses enzymes. Dès les années 1980, notamment, des immunologistes ont montré que certaines cytokines produites au cours de la réponse inflammatoire modulent la réactivité des lymphocytes en activant une enzyme, l'indoléamine-2,3-dioxygénase ou IDO. Sous l'action des cytokines, cette enzyme normalement inactive se met à dégrader un acide aminé essentiel à la multiplication des lymphocytes, le tryptophane.

Or cette enzyme existe non seulement dans des cellules immunitaires, mais aussi dans le cerveau, où des cellules ont justement besoin de tryptophane pour fabriquer la sérotonine. Le tryptophane fait partie de ces acides aminés que l'organisme ne sait pas produire et qui ne sont fournis que par l'alimentation. Aussi, si des cytokines activent l'IDO dans des cellules immunitaires circulantes et dans le cerveau, la quantité de tryptophane circulant dans l'organisme chute et le peu de tryptophane qui parvient au cerveau est dégradé par l'enzyme activée. Les conditions sont donc réunies pour que la sérotonine ne soit pas suffisamment produite. Or ce neurotransmetteur est essentiel au fonctionnement du cerveau et à la santé mentale: un manque de sérotonine a été impliqué au moins dans certaines formes de dépression. En outre, de très nombreux médicaments antidépresseurs exercent leur effet thérapeutique en agissant sur la disponibilité de la sérotonine. Ainsi, quand le tryptophane n'est plus présent en assez grande quantité, notamment parce qu'il a été dégradé à l'excès à la suite de l'activation de l'IDO, la concentration de la sérotonine est trop faible et les symptômes dépressifs risquent de s'installer.

Ce n'est pas tout. L'activation de la voie enzymatique commandée par l'IDO entraîne la production de différents dérivés toxiques pour les neurones, qui peuvent, à terme, contribuer également à des perturbations de l'humeur. En

En présence de cytokines, la production de sérotonine, régulatrice de l'humeur, est insuffisante

effet, à la suite de l'activation de l'IDO et des autres enzymes de cette voie par les cytokines inflammatoires, le tryptophane est transformé en kynurénine. Or, dans le cerveau, cette molécule est elle-même transformée en divers composés qui, en perturbant le système neuronal qui libère le glutamate (le système glutamatergique) et en favorisant le stress oxydant, conduisent à la destruction des neurones.

L'activation de l'IDO par les cytokines pourrait ainsi être l'un des mécanismes sous-tendant l'apparition de symptômes dépressifs dans un contexte inflammatoire. À l'appui de cette hypothèse, nous avons observé, chez les patients traités par interféron IFN- α et ayant développé un épisode dépressif grave au cours de ce traitement, une diminution plus prononcée et durable des taux de tryptophane, ainsi qu'une hausse plus marquée des concentrations de kynurénine par rapport aux patients dont l'humeur restait stable au cours du traitement.

QUELLES THÉRAPIES?

Des solutions thérapeutiques peuvent-elles émerger de ces nouvelles connaissances? Nos travaux menés dans des modèles animaux fournissent des résultats particulièrement intéressants dans ce contexte. En effet, en empêchant l'activation des cytokines, ou en bloquant l'action de l'IDO par des molécules appropriées, nous avons observé en 2009 que la présence d'une inflammation chez des souris de laboratoire ne provoque plus de signes répertoriés comme associés à une dépression chez ces animaux. De même, des souris génétiquement modifiées pour ne plus produire cette enzyme, ou d'autres enzymes de cette voie impliquées dans la production de molécules toxiques pour les neurones, ne développent plus de symptômes dépressifs après une inflammation. Cela suggère donc bien que les cytokines altèrent le fonctionnement cérébral et induisent des symptômes de dépression en dégradant le tryptophane. Un moyen de contrer cet effet serait d'enrayer cette chaîne enzymatique par des traitements adaptés. Cette approche thérapeutique

PRIX MARCEL DASSAULT 2018

En décembre dernier, Lucile Capuron a reçu le prix Marcel Dassault, qui soutient depuis 2012 des projets de recherche sur les maladies mentales. Doté de 300 000 euros, il aidera son équipe à monter une étude clinique visant à étudier l'activité de deux voies enzymatiques, la voie IDO et la voie BH4, impliquées respectivement dans la production de sérotonine et de dopamine, chez 50 patients souffrant de dépression résistante et recrutés en fonction de leur état inflammatoire (et 20 sujets contrôles). L'altération de ces voies due à l'inflammation perturbe-t-elle la production de ces neurotransmetteurs et l'humeur des patients? C'est la question à laquelle il s'agira de répondre. L'équipe vérifiera par ailleurs chez l'animal que les perturbations des voies IDO et BH4 sont bien la cause des effets neurologiques observés. Cette étude devrait durer trois ans.

BIBLIOGRAPHIE

L. Capuron et N. Castanon, **Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains : evidence and mechanisms**, *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, vol. 31, pp. 31-44, 2017.

L. Capuron et al., **Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity**, *Neuropsychopharmacol. Reviews*, vol. 42, pp. 115-128, 2017.

L. Capuron et al., **Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients : phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions**, *Neuropsychopharmacol.*, vol. 26, pp. 643-652, 2002.

serait particulièrement pertinente chez les patients dépressifs présentant une inflammation chronique, quelle qu'en soit l'origine.

Certaines formes de dépression apparaissent donc liées à d'autres maladies chroniques tout aussi alarmantes en termes de santé publique, comme les maladies métaboliques ou cardiovasculaires, et aux processus inflammatoires associés. Comment mieux la prévenir et la traiter dans ce contexte ? Les maladies chroniques, par exemple l'obésité ou le syndrome métabolique, pourraient constituer en tant que telles un facteur de risque de la dépression, en enclenchant notamment des phénomènes inflammatoires de faible intensité, mais chroniques, qui finiraient par altérer les interactions du cerveau et du système immunitaire. De surcroît, d'autres maladies plus directement liées au système immunitaire (maladies inflammatoires ou auto-immunes) se multiplient et gagneraient à être considérées sous cet angle. Le rôle du stress psychosocial et des habitudes de vie, comme le manque d'activité physique et la suralimentation, doit aussi être pris en compte.

Du côté des traitements, en plus de l'approche pharmacologique à visée curative, l'approche préventive consistera à informer le public des risques liés à des habitudes de vie

favorisant l'activation de processus inflammatoires susceptibles de conduire à la dépression. Ainsi, une condition physique stable et une alimentation mesurée limiteraient les risques d'inflammation pouvant conduire à la dépression. De plus en plus d'études suggèrent par ailleurs que la consommation de certains nutriments essentiels, qui présentent des propriétés anti-inflammatoires ou neuromodulatrices (les acides gras polyinsaturés de type omega-3, certains acides aminés, des composés naturels issus de plantes, etc.), aurait un impact bénéfique sur l'humeur.

Chez les personnes déprimées, se poser la question d'un état ou d'une maladie inflammatoire et d'un lien éventuel avec le surpoids deviendra peut-être une approche efficace pour de nombreux malades. C'est particulièrement vrai pour ceux qui ne répondent pas aux traitements antidépresseurs classiques, c'est-à-dire ciblant les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (voir l'encadré page 38). Ainsi, les stratégies thérapeutiques visant à traiter l'inflammation ou à contrer ses effets sur le fonctionnement cérébral sont particulièrement prometteuses pour améliorer la prise en charge des patients souffrant de dépression. Et devraient aider à développer enfin une médecine de précision en psychiatrie. ■



À PARTIR DE 12 ANS

VOYAGE AU CŒUR DE L'ÉVOLUTION
RÉALITÉ VIRTUELLE

GRANDE GALERIE DE L'ÉVOLUTION
 Ouvert les mercredis, week-ends et vacances scolaires
 Jardin des Plantes - 36 rue Geoffroy St-Hilaire - Paris 5^e
 Réservation obligatoire sur : MNHN.FR

orange | Avec le soutien de VIVE DELL'EMC

MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

© Africa Studio, UpBarPhoto - Shutterstock.com © Orange - Marmada/C. Dagnin

L'ESSENTIEL

> Dès qu'un patient présente un symptôme psychologique, comme une joie de vivre en berne, les médecins ont tendance à diagnostiquer une maladie psychiatrique.

> Pourtant, nombre de symptômes de ce type ont des causes organiques, comme une carence en vitamine,

une inflammation ou un trouble hormonal.

> Tous ces cas sont pris en charge par l'organopsychiatrie, mouvement qui se développe et qui atteste des connaissances croissantes sur les interactions entre le corps et le psychisme.

LES AUTEURS

ALEXIS BOURLA
praticien attaché
au service
de psychiatrie
de l'hôpital
Saint-Antoine,
à Paris, et
psychiatre libéral

FLORIAN FERRERI
maître de
conférences
des universités,
praticien
hospitalier
dans le service
de psychiatrie
de l'hôpital
Saint-Antoine

**STÉPHANE
MOUCHABAC**
praticien
hospitalier
dans le service
de psychiatrie
de l'hôpital
Saint-Antoine

Nicolas est un jeune homme d'une vingtaine d'années qui a tenté de se suicider en avalant des produits toxiques. Quand il arrive à l'hôpital, l'urgence est de le sauver et les chirurgiens doivent lui enlever une partie de l'estomac et de l'œsophage. Ensuite, le diagnostic tombe: dépression sévère. On lui prescrit des médicaments et une psychothérapie, qu'il suit pendant quelque temps, puis on le perd de vue. Les années passent et Nicolas est à nouveau amené aux urgences, cette fois par la police et dans un état d'agitation important.

Vivant dans la rue depuis presque un an, il ne prend plus soin de lui, parle tout seul, répond aux questions de manière totalement inadaptée et souffre d'hallucinations auditives. Les soignants s'interrogent, enquêtent, et reconstituent peu à peu les parties manquantes de son histoire. Quelques mois après sa dépression, alors qu'il s'en était remis, il a vu son état se dégrader de nouveau progressivement. Il a fini par quitter sa compagne sur un coup de tête, puis s'est mis à errer dans la ville sans raison, en délirant sur un complot à son encontre. Un nouveau diagnostic est alors posé: schizophrénie. L'état de Nicolas est grave, il est hospitalisé en psychiatrie. Mais plusieurs mois de traitements ne donneront aucun résultat. Le patient enchaîne les médicaments antipsychotiques sans le moindre bénéfice. Les tests sanguins standard et l'imagerie cérébrale ne révèlent rien de significatif.

On transfère alors Nicolas dans notre unité, à l'hôpital Saint-Antoine, pour effectuer des examens complémentaires, voire tenter des thérapies innovantes. Enfin, le bon diagnostic tombe: non, ce n'est pas dans la tête, rien à voir avec une

maladie mentale.

Les symptômes s'expliquent par une carence très sévère en vitamine B12. Immédiatement, nous prescrivons à Nicolas des suppléments vitaminiques. En seulement quatre semaines, ses symptômes psychiatriques disparaissent. Il sort de l'hôpital peu après. Trois mois plus tard, il a retrouvé un logement, un travail et a renoué avec son entourage.

Le cas de Nicolas est typique des «maladies organiques à expression psychiatrique», ces pathologies qui ont une cause physiologique mais miment un trouble psychiatrique. Véritables caméléons, elles sont capables d'imiter toute la gamme des maladies mentales: dépression, trouble anxieux, schizophrénie... Au sein de l'hôpital Saint-Antoine, notre service est >

