

génétiqumnt, une production excessive de cytokines a des effets neurotoxiques. Chez l'homme, certains des symptômes neurologiques associés au SIDA seraient dus à une surproduction de cytokines dans le cerveau : l'interleukine 1 et d'autres cytokines semblent concentrées autour des macrophages qui envahissent le cerveau des malades.

Plus généralement, toute perturbation des communications entre le cerveau et le système immunitaire augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires et, souvent, la gravité des symptômes. Par des expérimentations sur des animaux, on a ainsi observé que, lorsque les communications entre le cerveau et le système immunitaire sont perturbées (par une intervention chirurgicale ou par l'administration de substances chimiques), les maladies inflammatoires ou infectieuses ont souvent des conséquences graves.

Plusieurs espèces animales (le rat, la souris, le poulet) sont très sensibles aux maladies inflammatoires quand leurs réactions de stress sont inadaptées, en raison d'une anomalie génétique (les études sont moins probantes chez l'homme). Par exemple, chez les rats de souche Lewis qui sont naturellement sensibles à diverses maladies inflammatoires, les relations entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales sont anormales : l'hormone CRH est insuffisamment sécrétée en cas de stress. Au contraire, chez les rats de souche Fischer, l'hormone CRH est synthétisée en quantité excessive, et les animaux sont très résistants aux maladies inflammatoires.

Diverses études pharmacologiques ont éclairé les relations entre l'inadaptation des réactions de stress et la sensibilité aux maladies inflammatoires. Ainsi, des traitements par des substances qui bloquent les récepteurs du cor-

tisol aggravent les maladies auto-immunes inflammatoires. Inversement, l'injection de faibles doses de cortisol à des rats prédisposés aux maladies inflammatoires augmente leur résistance, et l'ablation de l'hypophyse ou des glandes surrénales rend des rats normalement résistants très sensibles aux maladies inflammatoires ; des rats prédisposés deviennent plus résistants quand on greffe dans leur cerveau du tissu hypothalamique provenant de rats résistants.

Ces études sur l'animal démontrent qu'une perturbation des systèmes cérébraux de réaction au stress augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires, tandis qu'un renforcement de ces réactions diminue la susceptibilité. Ne peut-on alors supposer que les réactions du système immunitaire, au cours des maladies inflammatoires, ne sont pas toujours

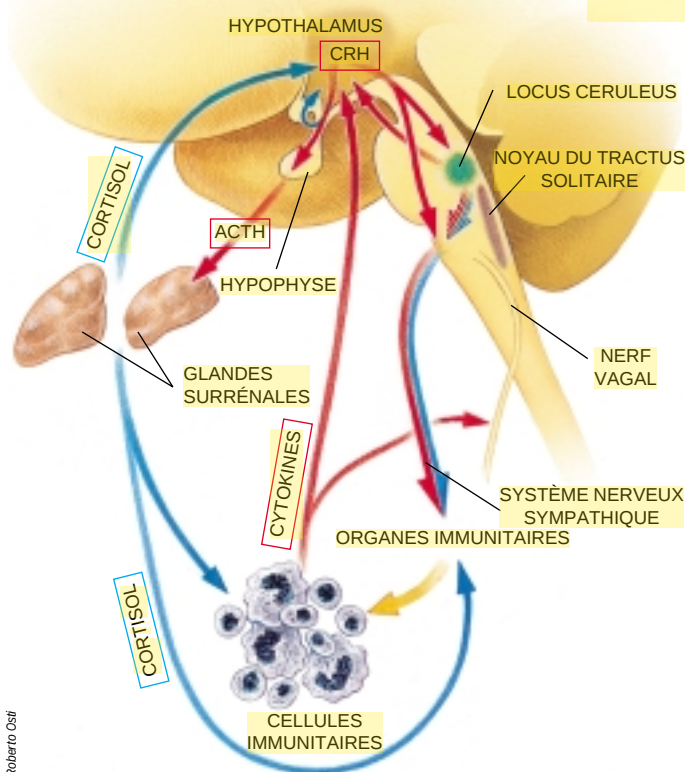
les mêmes, parce qu'elles dépendent de l'état des communications entre le cerveau et le système immunitaire (éventuellement perturbées par un agent toxique ou infectieux)?

Hormones et dépression

Le rôle des réactions de stress dans les maladies inflammatoires est plus difficile à prouver chez l'homme. Pourtant, on sait aujourd'hui que ces maladies sont souvent associées à des communications anormales le long de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (voir la figure 2) et à une concentration insuffisante de l'hormone CRH (le système immunitaire est alors hyperactif). De plus, certaines personnes souffrant de dépression atypique ont des réactions de stress insuffisantes et ne synthétisent pas assez d'hormone CRH : elles sont léthargiques, fatiguées, dorment beaucoup et mangent trop, de sorte qu'elles grossissent.

Le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et les troubles saisonniers de l'humeur se caractérisent par une grande fatigue, une dépression et une hyperactivité immunitaire. Le syndrome de fatigue chronique, par exemple, est caractérisé par une léthargie qui dure plusieurs mois, sans raison médicale identifiable, par des accès de fièvre, des douleurs dans les articulations et dans les muscles, par des symptômes allergiques et par des concentrations élevées en divers anticorps (notamment des anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr).

Les personnes atteintes de fibromyalgie, d'autre part, ont des douleurs musculaires et articulaires ainsi que des troubles du sommeil, comme au début des polyarthrites rhumatoïdes. Ces deux maladies sont associées à une grande fatigue, comme dans la dépression atypique. Lors des troubles saisonniers de l'humeur, qui surviennent généralement en hiver, les



Roberto Ossi

3. LE CERVEAU ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE communiquent par des interactions activatrices (flèches rouges) ou inhibitrices (flèches bleues). Les cellules immunitaires produisent des cytokines (des signaux chimiques) véhiculées par le sang ou par les nerfs périphériques. Certaines cytokines stimulent l'hypothalamus. L'hormone CRH, produite lors de cette stimulation, active l'axe hypophyso-cortico-surrénalien. Le cortisol diminue l'activité du système immunitaire. Dans le tronc cérébral, l'hormone CRH stimule le système nerveux sympathique, qui innerve les organes du système immunitaire et règle les réactions inflammatoires. Toute perturbation de ces communications augmente la sensibilité aux maladies.

malades se sentent très fatigués, mangent beaucoup et dorment davantage. Ce sont à nouveau les symptômes de la dépression atypique.

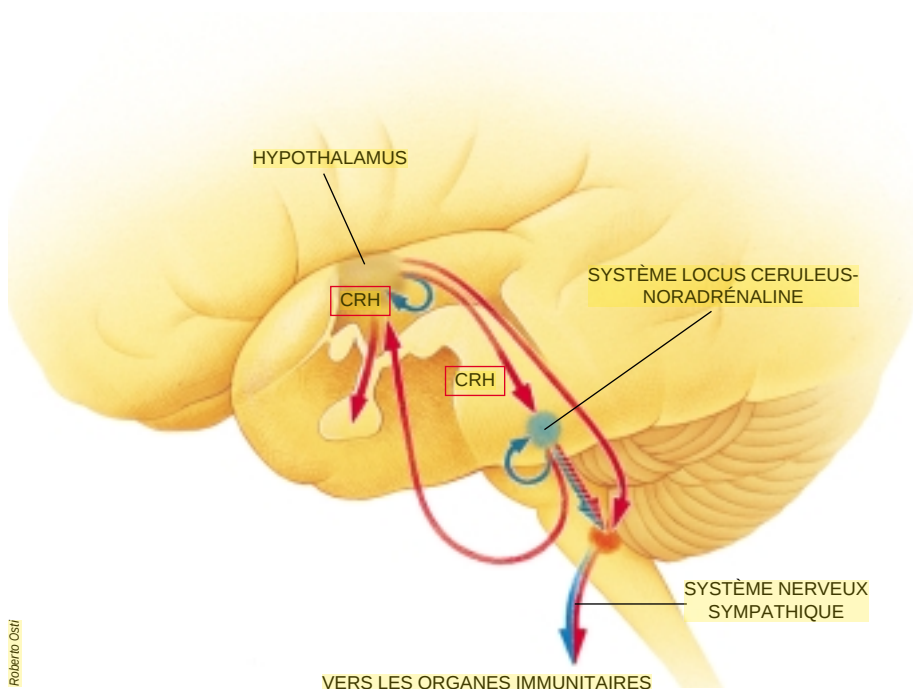
Une diminution de la concentration en hormone CRH participerait à la léthargie des personnes atteintes d'un syndrome de fatigue chronique : quand on leur injecte l'hormone CRH, la libération de l'hormone ACTH est inférieure à la normale, comme chez les personnes qui ont une lésion de l'hypothalamus (ou une tumeur). Fatigue et hyperactivité immunitaires sont associées à un manque de cortisol, résultant d'une diminution de la sécrétion de l'hormone CRH. Chez les patients atteints d'un syndrome de fatigue chronique, les fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien seraient perturbées, de sorte que la libération de l'hormone CRH et du cortisol diminuerait et que l'activité immunitaire augmenterait. On suppose donc que l'on pourrait traiter les maladies caractérisées par une grande fatigue et une hyperactivité immunitaire par des médicaments qui agiraient comme l'hormone CRH dans le cerveau (voir la figure 3).

Au contraire, la mélancolie, une forme classique de la dépression, ne se traduit pas par des troubles de la pensée et des sentiments, mais plutôt par un état d'insécurité. Les patients mélancoliques se sentent dévalorisés, ne font aucun projet, ni personnel ni professionnel. Ils sont vulnérables et interprètent souvent comme des mauvais présages des indices anodins.

Les personnes mélancoliques ont des modifications du comportement : elles souffrent d'insomnie (se réveillant généralement très tôt), manquent d'appétit, n'ont plus d'activité sexuelle ni, pour les femmes, de menstruations. Une de leurs principales anomalies biologiques est une hypersécrétion durable de cortisol.

On a cherché si les concentrations excessives en cortisol, chez des personnes déprimées, sont associées à une diminution des réactions immunes. Les résultats n'ont pas été concluants, peut-être parce que seuls certains patients sont immunodéprimés, les dépressions pouvant avoir des causes diverses, mentales ou biochimiques.

La sécrétion excessive de cortisol chez les patients mélancoliques résulte d'une hypersécrétion de l'hormone CRH, elle-même déclenchée par



4. L'HORMONE CRH produite par l'hypothalamus agit sur l'adaptation au stress et aux maladies inflammatoires par l'intermédiaire du cortisol libéré par les glandes surrénales, mais aussi par d'autres voies. Les neurones qui sécrètent la CRH dans l'hypothalamus ont des prolongements jusque dans le locus ceruleus, situé dans le tronc cérébral. D'autres circuits, reliant d'autres neurones hypothalamiques au tronc cérébral, règlent l'activité du système nerveux sympathique, qui module les réactions inflammatoires ainsi que les activités métabolique et cardio-vasculaire. La stimulation du locus ceruleus par l'hormone CRH déclenche des comportements d'excitation et de peur (les activations sont en rouge, les inhibitions en bleu). Par un mécanisme de rétroaction positive, le locus ceruleus stimule l'hypothalamus pour qu'il continue à libérer de l'hormone CRH, et il agit aussi sur le système nerveux sympathique. Un mécanisme de rétroaction négative contrôle l'activité du locus ceruleus et la libération de l'hormone CRH.

un trouble dans l'hypothalamus (ou en amont). Les manifestations cliniques et biochimiques de la mélancolie reflètent une réaction de stress généralisée qui, échappant aux mécanismes de rétroaction normaux, ne cesserait jamais.

L'étude et l'action des antidépresseurs tricycliques sur les réactions de stress étayent l'hypothèse d'une association de la mélancolie et d'une réaction de stress chronique : chez le rat, l'administration chronique d'un antidépresseur tricyclique (l'imipramine) diminue la concentration en précurseurs de l'hormone CRH dans l'hypothalamus. Administrée pendant deux mois à des personnes saines dont les concentrations en cortisol sont normales, l'imipramine réduit durablement la sécrétion de CRH et d'autres fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (l'imipramine inhibe certaines composantes du stress).

La dépression est également associée aux maladies inflammatoires : environ 20 pour cent des patients

ayant une polyarthrite rhumatoïde souffrent d'épisodes dépressifs (voir la figure 4). Longtemps les médecins ont considéré que les maladies inflammatoires déclenchaient un état dépressif en raison de la souffrance chronique et des handicaps associés.

Stress et maladie

En fait, les réseaux communs au système immunitaire et au système de réaction au stress expliqueraient pourquoi certaines personnes sont sensibles à la fois aux maladies inflammatoires et à la dépression. Le dérèglement hormonal sous-jacent aux maladies inflammatoires et à la dépression déclencherait l'un ou l'autre des troubles, selon la nature du stimulus, inflammatoire ou psychologiquement stressant. Cela expliquerait pourquoi les phases de dépression, chez les personnes arthritiques, ne coïncide par toujours avec les poussées inflammatoires : le stress aggraverait les maladies inflammatoires, et sa suppression les soula-