

➤ 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

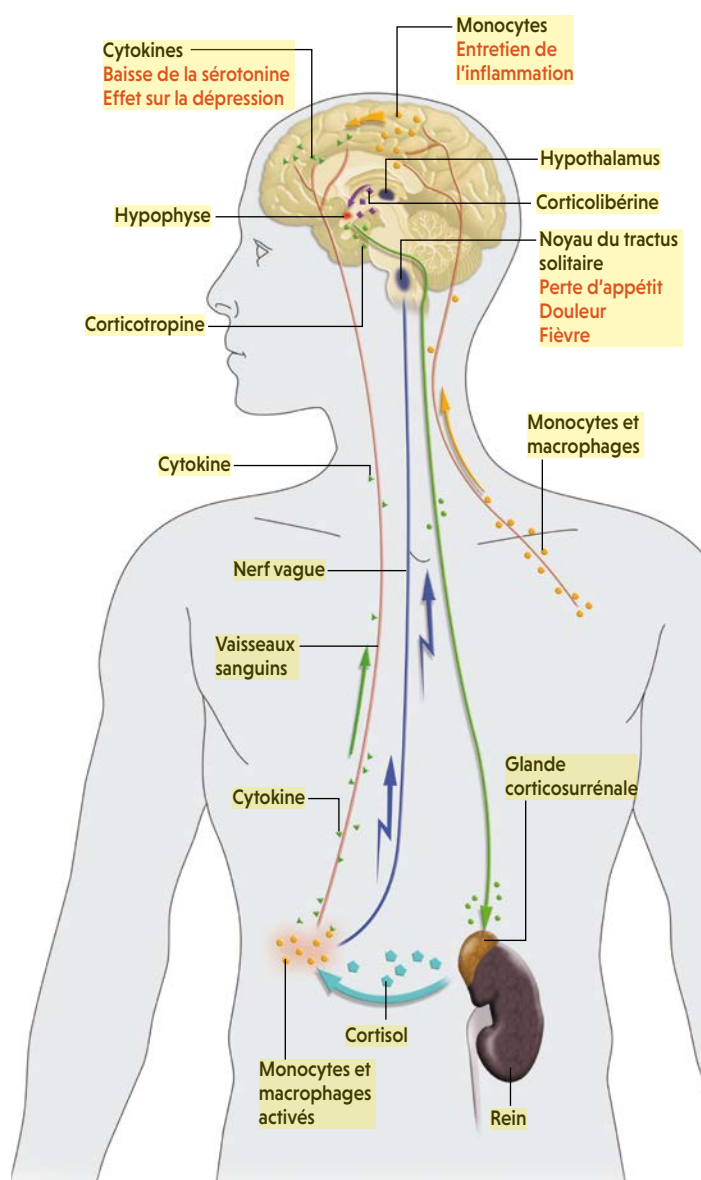
En cas d'infection par des agents pathogènes (bactéries, virus), deux types de réactions immunitaires se mettent en place : l'immunité innée, rapide, mais peu spécifique de l'agent infectieux, et l'immunité adaptative, spécifique de celui-ci (par le biais d'anticorps), mais plus lente. L'immunité innée 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

**L**ors 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 ?

**S**i 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.