

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.

