

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.

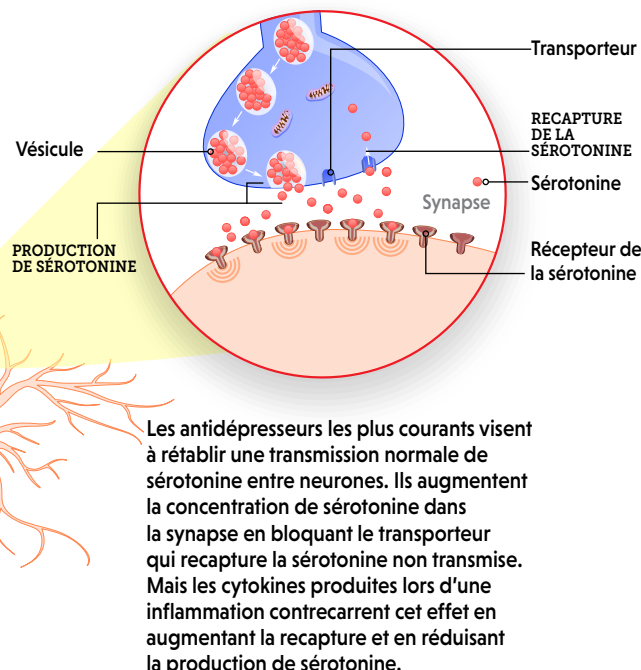
Les processus inflammatoires occupent une position centrale dans l'articulation entre les différents facteurs susceptibles d'accentuer la résistance aux antidépresseurs, et les systèmes de neurotransmission (en particulier sérotoninergique) dont le dysfonctionnement a été impliqué dans l'étiologie de 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



Les antidépresseurs les plus courants visent à rétablir une transmission normale de sérotonine entre neurones. Ils augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse en bloquant le transporteur qui recapture la sérotonine non transmise. Mais les cytokines produites lors d'une inflammation contrecarrent cet effet en augmentant la recapture et en réduisant la production de sérotonine.

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.

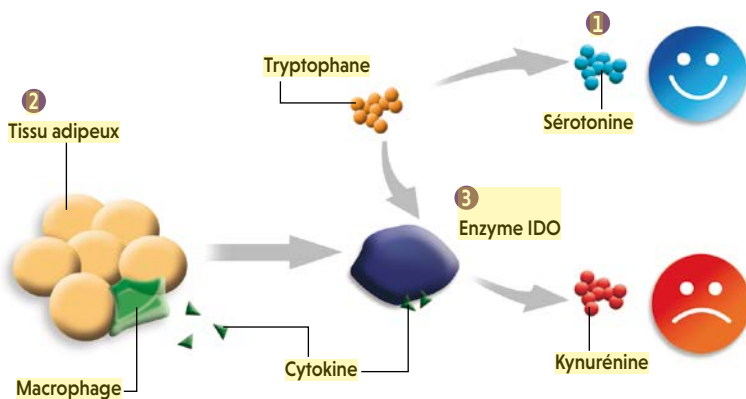
LES SYSTÈMES DE RÉGULATION DE L'HUMEUR PERTURBÉS

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.