

> 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 : MNH.N.FR

orange

Avec le soutien de
VIVE DELL'EMC

MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

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