

De l'hypothèse inflammatoire de la dépression vers les traitements immunomodulateurs pour une médecine de précision en santé mentale

BRUNO AOUIZERATE^{1,2} & LUCILE CAPURON²

1Centre de référence régional des pathologies anxieuses et de la dépression, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

2Laboratoire Nutrition et Neurobiologie intégrée (UMR INRAE 1286), Université de Bordeaux, Bordeaux



L'inflammation contribue au développement de la dépression et à sa résistance thérapeutique, soulignant l'intérêt des thérapies immunomodulatrices chez les patients identifiés sur la base de biomarqueurs valides, de façon à promouvoir une médecine de précision en santé mentale.

La dépression, un véritable enjeu de santé publique

Le trouble dépressif caractérisé (TDC) compte parmi les pathologies psychiatriques les plus fréquentes avec une prévalence sur la vie entière de l'ordre de 16% en population générale (1). En d'autres termes, près d'une personne sur six dans le monde a souffert, souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. Son évolution est habituellement récidivante, voire chronique dans 50-80% des cas (1). Le TDC multiplie par plus de vingt le risque de décès par suicide, au-delà de l'importante morbi-mortalité liée aux comorbidités non-psychiatriques (obésité, diabète, affections cardiovasculaires, etc.) (1). D'intensité modérée dans 50% des cas, voire sévère dans 30% des cas, il est responsable d'une altération profonde du fonctionnement du patient au quotidien, avec un lourd

impact sur la qualité de vie familiale, sociale ou professionnelle (1). Il cause un fort absentéisme au travail entraînant une perte significative de productivité, évaluée à 36,6 milliards de dollars/an aux Etats-Unis (1). Les projections de l'OMS amènent à considérer le TDC comme la 1^{ère} cause d'incapacité à l'horizon 2030. En dépit des progrès réalisés ces dernières décennies, que ce soit dans le champ de la psychopharmacologie avec l'avènement de nouvelles molécules à visée antidépressive, ou dans le domaine des psychothérapies avec une offre de prise en charge de plus en plus riche, un tiers des patients déprimés ne répondent pas aux stratégies standards de traitement, associant classiquement antidépresseur et psychothérapie (1). Sur la base de ces observations, il est indispensable de mieux appréhender les

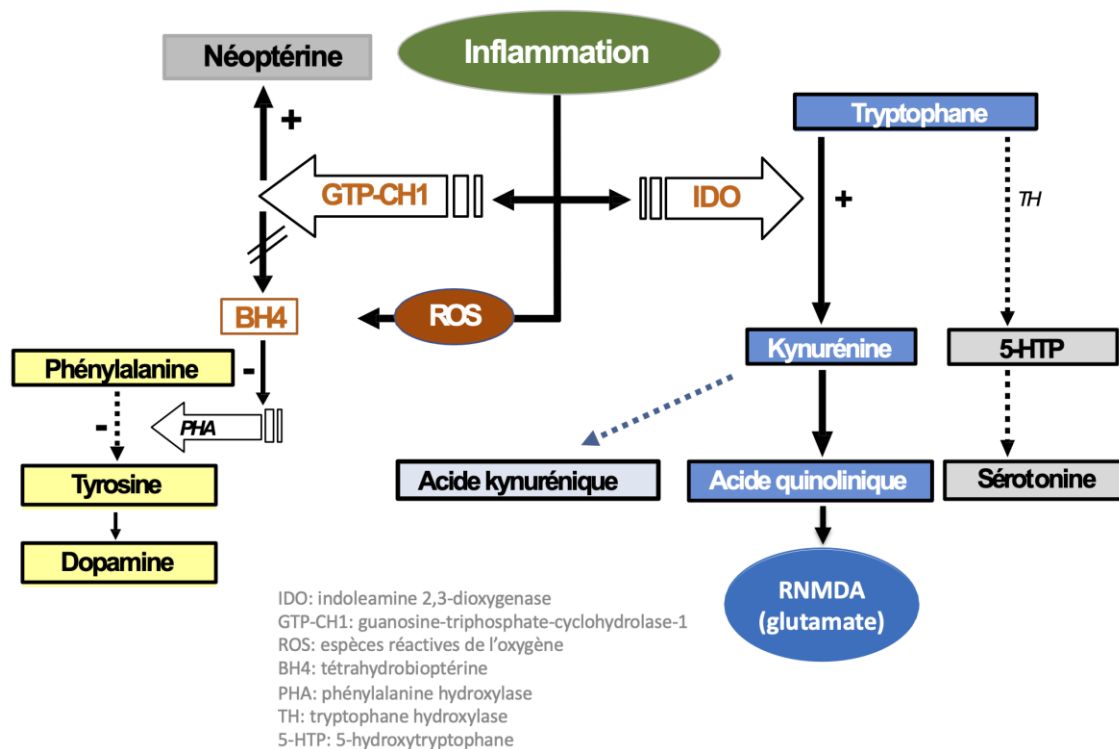


Figure 1. Inflammation et voies enzymatiques cibles [adapté de Capuron et al. 2011 (3)]

IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase). Activation de la voie de la kynurénine induite par l'inflammation, conduisant à la production excessive de dérivés neurotoxiques comme l'acide quinolinique (agoniste des récepteurs NMDA du glutamate), au détriment de la synthèse i) de sérotonine à partir du tryptophane, son précurseur, et ii) d'acide kynurénique (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate), aux propriétés neuroprotectrices.

GTP-CH1 (guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1). Déficit en BH4 (tétrahydrobioptérine, cofacteur de la phénylalanine hydroxylase), induit par l'inflammation, conduisant à une dégradation de la synthèse de tyrosine, le précurseur de la dopamine.

déterminants physiopathologiques du TDC qui sous-tendent, d'une part, l'apparition de la maladie et son expression clinique, et d'autre part, la non-réponse aux traitements antidépresseurs. C'est dans ce contexte qu'une attention toute particulière a été portée par notre groupe au rôle des mécanismes immuno-inflammatoires. En effet, au-delà des études épidémiologiques rapportant la haute fréquence des symptômes dépressifs au cours des maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes (2), les travaux initiaux que nous avons menés, relatifs à l'utilisation de l'interféron (IFN)- α , cytokine pro-inflammatoire, dans la prise en charge thérapeutique des hépatites B, C, du mélanome malin ou de certains lymphomes, ont permis de montrer que ce traitement

engendre l'émergence de manifestations dépressives dans 30-50% des cas (2). Des liens ont alors été établis entre inflammation et vulnérabilité dépressive.

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que mécanisme physiopathologique de la dépression ?

Sur la base d'études de cohortes récemment menées en population générale, la présence de marqueurs biologiques d'inflammation, et notamment une augmentation des concentrations périphériques de la protéine C-réactive (CRP), protéine fabriquée par le foie en condition inflammatoire, a été associée à un risque accru de survenue de symptômes dépressifs, et à leur pérennisation (2). Dans le prolongement de ces observations, plusieurs méta-analyses ont révélé une élévation des niveaux circulants de CRP, et de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine (IL)-6 ou le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , chez les patients déprimés (2). Cette inflammation vient altérer le fonctionnement du système glutamatergique, se reflétant par une augmentation des concentrations de glutamate au sein des ganglions de la base chez les patients déprimés présentant un état inflammatoire (2). Il en est de même des systèmes monoaminergiques intéressants notamment la sérotonine et la dopamine,

avec un impact négatif de l'inflammation sur leur activité (Figure 1) (3). L'inflammation induit un déficit de synthèse de la sérotonine à partir de son précurseur, le tryptophane, qui se voit, en effet, préférentiellement transformé, via l'induction de l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), en kynurénine. Ce mécanisme conduit à la production de dérivés neurotoxiques comme l'acide quinolinique par la microglie au détriment de celle de composés neuroprotecteurs tels que l'acide kynurénique par les astrocytes (3). Nous avons pu mettre en évidence chez les patients traités par IFN- α développant des symptômes dépressifs, une diminution des concentrations périphériques de tryptophane qui ont été corrélées à l'intensité de la tristesse, de l'anxiété et des perturbations cognitives (diminution de l'aptitude à se concentrer, à mémoriser et à décider) (2). Nous avons également observé chez les patients souffrant d'obésité connue pour générer une inflammation chronique de bas grade, une réduction des niveaux plasmatiques de tryptophane et de sérotonine, contrastant avec une augmentation en périphérie du rapport kynurénine/tryptophane, témoignant d'une activité IDO plus marquée (2). Ces mêmes anomalies ont été rapportées chez les patients déprimés au profil inflammatoire, montrant de surcroît une diminution du rapport acide kynurénique/acide quinolinique mesuré dans le plasma. L'inflammation conduit aussi à une altération fonctionnelle de la voie enzymatique de la guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1 (GTP-CH1), concourant à un déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de la phénylalanine hydroxylase assurant la conversion de la phénylalanine en tyrosine, précurseur de la dopamine (3). Il a été ainsi retrouvé chez les sujets âgés montrant des signes biologiques d'inflammation une augmentation du rapport phénylalanine/tyrosine en périphérie, témoignant d'une moindre transformation de la phénylalanine en tyrosine (3). Cette même observation a été faite chez les patients sous IFN- α avec une réduction des concentrations de dopamine ou de son principal catabolite, l'acide homovanillique (HVA) dans le liquide-céphalo-rachidien (2). De plus, l'inflammation abaisse la sensibilité à la récompense (2) en association avec une diminution du turnover de la dopamine au niveau des ganglions de la base (2). L'ensemble de ces perturbations fonctionnelles ciblant le système dopaminergique permettent d'expliquer que cette dépression associée à l'inflammation soit plutôt marquée par une anhédonie, une baisse de motivation, une intense fatigue et un fort ralentissement moteur, comme nous l'avons observé chez les patients traités par IFN- α ou souffrant d'obésité (2). **Ces travaux soulignent donc l'importance de l'inflammation dans la pathogénie du TDC, de par son impact sur**

un certain nombre de systèmes de neurotransmission et/ou neuromodulation clés, conférant au tableau clinique des caractéristiques spécifiques.

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que mécanisme physiopathologique de la résistance aux antidépresseurs ?

Des travaux récents suggèrent que l'inflammation pourrait participer à la résistance thérapeutique dans le TDC (2). En effet, les niveaux plasmatiques de CRP ou de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-6 et le TNF- α , sont plus élevés, avec une plus grande activité IDO mesurée en périphérie, avant instauration d'un traitement antidépresseur chez les patients déprimés considérés comme non-répondeurs, comparés aux répondeurs (2). L'escitalopram, un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) perd ainsi toute efficacité chez les sujets déprimés présentant un état inflammatoire (2). D'autres données indiquent une expression plus forte du gène codant pour le TNF- α (4), ainsi que des concentrations périphériques plus importantes de ses récepteurs solubles chez les patients déprimés non-répondeurs (5). **Ces études font donc des mécanismes inflammatoires une cible thérapeutique potentielle pour ces formes de dépression résistantes aux antidépresseurs.**

Que sait-on aujourd'hui de l'inflammation en tant que cible thérapeutique potentielle dans la dépression ?

Plusieurs travaux ont étudié les effets antidépresseurs de divers agents pharmacologiques qui agissent en bloquant les processus inflammatoires. Ainsi, les sujets déprimés avec inflammation, non-répondeurs aux antidépresseurs ont trouvé bénéfice auprès des traitements anti-inflammatoires basés sur la prescription de l'acide acétyl-salicylique (160 mg/j) ou du celecoxib (400 mg/j), connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, avec des liens établis entre la réduction des concentrations circulantes d'IL-6 et l'amélioration clinique (2). L'utilisation de l'infliximab, anticorps monoclonal neutralisant les effets pro-inflammatoires du TNF- α , a aussi montré des effets thérapeutiques favorables chez les sujets déprimés au profil inflammatoire (2), au même titre que la minocycline, antibiotique de la famille des tétracyclines, utilisée à la dose de 200 mg/j et pourvue d'une activité anti-inflammatoire (6). Elle inhibe en effet l'activation des

macrophages, cellules de l'immunité innée, ainsi que l'expression d'IDO en contexte inflammatoire (6). La kétamine (0,5 mg/kg) pourvue par elle-même de propriétés anti-inflammatoires (7), venant alors contrecarrer les effets pro-glutamatergiques de l'inflammation (2), est aujourd'hui proposée parmi les agents anti-glutamatergiques pour prendre en charge ces formes de dépression résistantes aux antidépresseurs classiques. Dans le même temps, les psychédéliques au premier rang desquels la psilocybine qui, en tant qu'agoniste des récepteurs 5HT_{2A} de la sérotonine, est susceptible de moduler la réponse inflammatoire (8), ont montré des résultats bénéfiques chez les patients déprimés résistants aux traitements usuels (9). Enfin, de par les liens aujourd'hui clairement établis entre les régimes alimentaires déséquilibrés, pauvres en acides gras polyinsaturés du type oméga-3, et la dégradation de la santé mentale, des interventions suppléatives à base d'oméga-3 connus pour leurs effets anti-inflammatoires ont été testées. Nous avons pu observer que leurs concentrations périphériques sont clairement abaissées chez les patients déprimés non-répondeurs aux ISRS (10) (Figure 2). Ces interventions reposant notamment sur l'apport d'acide eicosapentaénoïque (1g/j) s'avèrent réduire la sévérité des manifestations cliniques, notamment chez les sujets déprimés présentant une élévation combinée de plusieurs marqueurs inflammatoires en périphérie, comme la CRP et l'IL-6 (11). **Cette recherche thérapeutique issue de la connaissance physiopathologique que nous avons des relations entre inflammation et dépression, pourrait finalement ouvrir les portes d'une médecine de précision en santé mentale.**

L'inflammation en tant que biomarqueur peut-elle servir à l'avenir à promouvoir une médecine de précision en santé mentale ?

L'ensemble de ces données expérimentales plaide en faveur de l'implication des mécanismes immuno-inflammatoires dans la physiopathologie du TDC, en favorisant la survenue, et en conférant aux démarches thérapeutiques classiquement utilisées une moindre efficacité. Elles suggèrent l'intérêt des stratégies thérapeutiques à visée anti-inflammatoire dans la prise en charge du TDC, encore qu'elles ne se montrent réellement utiles que chez les patients déprimés

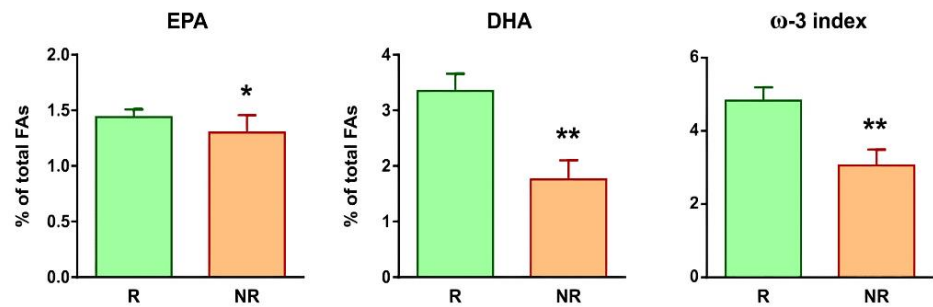


Figure 2. Oméga-3 et réponse aux antidépresseurs [adapté de Cussotto et al., 2022 (10)]

Les concentrations périphériques en oméga-3, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), de même que l'index oméga-3 (ω -3 index, basé sur la mesure de la teneur combinée en EPA et DHA dans la membrane des globules rouges, exprimée en pourcentage du total des acides gras), évalués avant la mise sous antidépresseur sont abaissés chez les patients définis comme non-répondeurs à ce traitement. FAs : Fatty acids (acides gras) ; R : patients répondeurs ; NR : patients non répondeurs.

présentant un état d'inflammation chronique de bas grade. Elles soulèvent alors l'importance de procéder à une caractérisation rigoureuse des sujets déprimés à l'aide d'une évaluation exhaustive et multi-dimensionnelle pour l'identification de sous-groupes homogènes de patients sur la base de biomarqueurs valides, incluant notamment ceux associés à l'inflammation. Cette démarche de recherche permettra de développer des approches thérapeutiques ciblées, parfaitement adaptées aux caractéristiques cliniques (symptômes/dimensions), biologiques (marqueurs inflammatoires, métaboliques, etc.) et environnementales (habitudes alimentaires notamment) des patients souffrant de TDC. Elle devrait contribuer à terme à promouvoir une véritable médecine de précision dans le champ de la santé mentale, destinée à offrir le « bon traitement au bon patient » pour une meilleure pratique clinique au quotidien. Cette stratégie conduira à réduire le lourd fardeau que représentent les maladies psychiatriques dont le TDC pour les patients qui en souffrent, sans omettre le coût élevé qu'elles constituent, que ce soit au niveau socio-économique ou sociétal.

bruno.aouizerate@u-bordeaux.fr

lucile.capuron@inrae.fr

Références

- (1) Delhayé, D. et al., Dépression résistante, ses déterminants et prise en charge. Dans : *Les maladies dépressives (3^{ème} ed.)*, E. Haffen, F. Bellivier, Lavoisier Médecine Sciences, 2018, chapitre 27, pp. 262-275.
- (2) Aouizerate, B. et al. Inflammatory bases of neuropsychiatric symptom domains: Mechanisms and Specificity. In: *Immuno-Psychiatry. Facts and prospects*. M. Berk, M. Leboyer, I. Sommer, Springer Nature, 2021, chapter 20, pp. 335-353.
- (3) Capuron, L. et al. 2011. *Biol Psychiatry* 70, 175-182.
- (4) Cattaneo, A. et al. 2013. *Neuropsychopharmacology* 38, 377-385.
- (5) Haroon, E. et al. 2018. *Psychoneuroendocrinology* 95, 43-49.
- (6) Nettis, M.A. et al. 2021. *Neuropsychopharmacology* 46, 939-948.
- (7) Kopra, E. et al. 2021. *J Psychopharmacol* 35, 934-945.
- (8) Flanagan, T.W. & Nichols, C.D., 2018. *Int Rev Psychiatry* 30, 363-375.
- (9) Goodwin, G.M. et al. 2022. *N Engl J Med* 387, 1637-1648.
- (10) Cusotto, S. et al. 2022. *Depress Anxiety* 39, 407-418.
- (11) Rapaport, M.H. et al. 2016. *Mol Psychiatry* 21, 71-79.