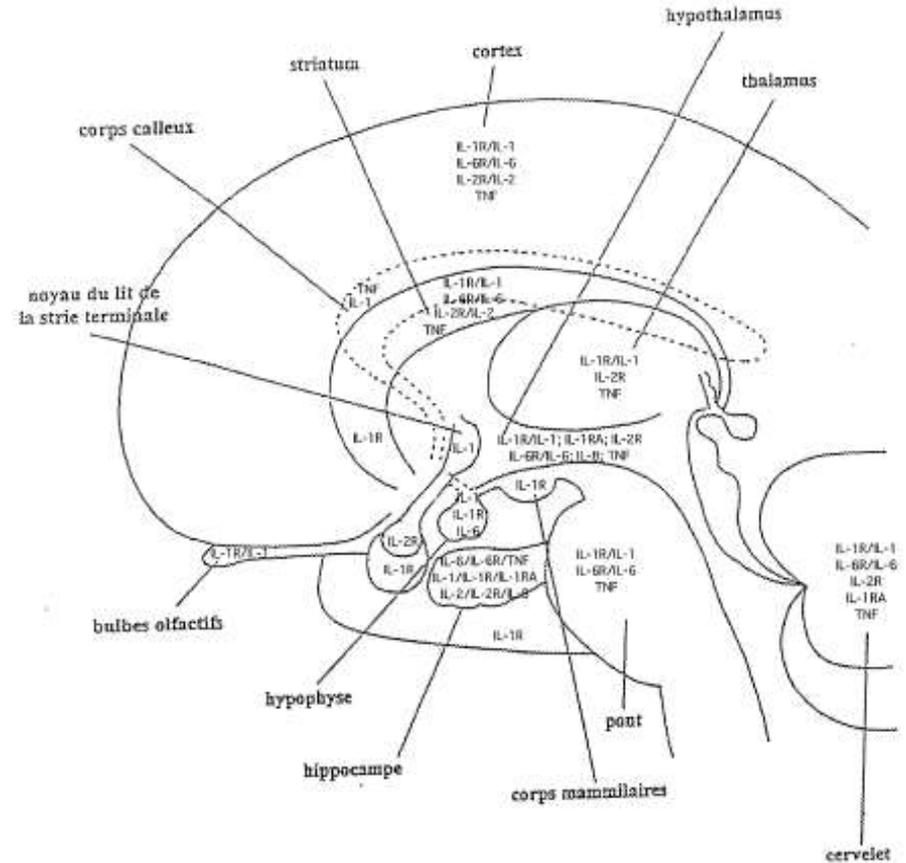
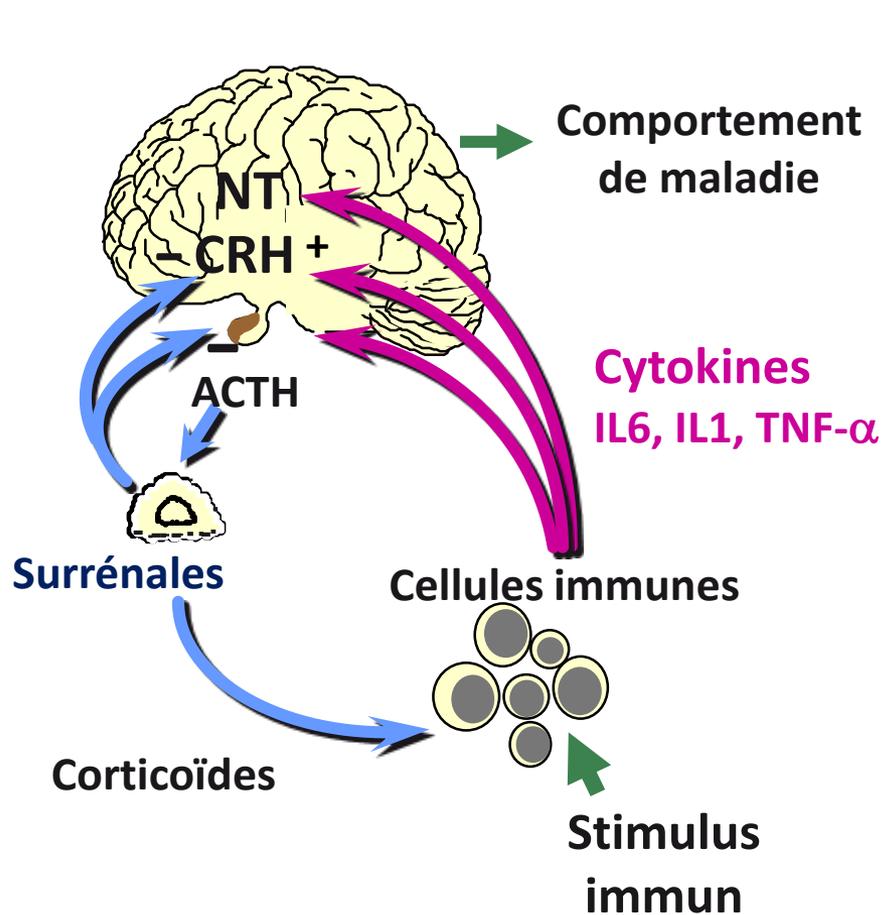


HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE DANS LA DÉPRESSION: ÉTAT DES LIEUX

Dr Lucile Capuron
Directrice de Recherche
Laboratoire de Nutrition et Neurobiologie
Intégrée INRA-Université de Bordeaux
lucile.capuron@bordeaux.inra.fr



LES RELATIONS IMMUNITÉ - CERVEAU



Adapté de Raison, Capuron et Miller, *Trends Immunol*, 2006 ;
Capuron et Miller, *Pharmacol Ther*, 2011

Haas et Schauenstein, 1997



LES SYMPTÔMES DU COMPORTEMENT DE MALADIE RESSEMBLENT À CEUX DE LA DÉPRESSION

| | Comportement de maladie | Episode dépressif majeur (DSM-IV-TR) |
|--------------------|--|--|
| Symptômes | <ul style="list-style-type: none"> ● Humeur dépressive ● Perte d'intérêt et de plaisir ● Perte d'appétit ● Troubles du sommeil ● Ralentissement / diminution de l'activité locomotrice ● Fatigue / perte d'énergie ● Altérations cognitives ● --- ● --- | <ul style="list-style-type: none"> ● Humeur dépressive ● Perte d'intérêt ou de plaisir ● Modification du poids corporel ou de l'appétit ● Troubles du sommeil ● Agitation / ralentissement ● Fatigue / perte d'énergie ● Altérations cognitives ● Sentiment de dévalorisation / culpabilité ● Pensées de mort / idées suicidaires |
| Durée et intensité | <p>Transitoire (quelques jours)</p> <p>Intensité modérée</p> | <p>Deux semaines au minimum, pratiquement toute la journée, presque tous les jours</p> <p>Intensité forte</p> |



L'HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE DE LA DÉPRESSION

Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression

Michael Maes ^{a,b,*}, Herbert Y. Meltzer ^b, Eugène Bosmans ^c, Raf Bergmans ^c,
Eric Vandoolaeghe ^a, Rakesch Ranjan ^b, Roger Desnyder ^a

Table 1

Measurements of plasma concentrations of interleukin (IL)-6, soluble IL-6 receptor (sIL-6R), sIL-2R, transferrin receptor (TfR) and product term IL-6 × sIL-6R in 61 major depressed subjects and 38 normal controls

| Category | IL-6 (pg/ml) | sIL-6R (ng/ml) | sIL-2R (U/ml) | TfR (U/ml) | Product term |
|------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Normal controls | 2.50 ± 0.55 | 69.9 ± 3.6 | 236 ± 16 | 499 ± 36 | 184 ± 47 |
| Major depression | 5.52 ± 1.00 | 85.2 ± 4.2 | 292 ± 9 | 642 ± 29 | 548 ± 153 |
| ANCOVA * | <i>F</i> = 28.0 | <i>F</i> = 7.6 | <i>F</i> = 11.9 | <i>F</i> = 14.8 | <i>F</i> = 29.4 |
| | df = 1/93 | df = 1/92 | df = 1/92 | df = 1/92 | df = 1/90 |
| | <i>P</i> = 0.00002 | <i>P</i> = 0.007 | <i>P</i> = 0.001 | <i>P</i> = 0.0005 | <i>P</i> = 0.00002 |

MDD: N=61, Controls: N=38

Maes et al, 1995



ARGUMENTS CLINIQUES EN FAVEUR D'UNE HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE DE LA DÉPRESSION

- La dépression est associée à des altérations immunes
 - Réduction de la prolifération lymphocytaire sous mitogènes
 - Diminution de l'activité des cellules NK
 - Activation des cytokines inflammatoires
- Ces effets sont davantage prononcés chez les patients présentant une dépression sévère ou une dysthymie
- La rémission des symptômes est associée à une amélioration des altérations immunes
- La prévalence de la dépression est supérieure dans les pathologies à composante inflammatoire

Revue: Anisman et al., 2002, 2005, Capuron et al., 2003, 2011



Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial

Stephen Tyring, Alice Gottlieb, Kim Papp, Ken Gordon, Craig Leonardi, Andrea Wang, Deepa Lalla, Michael Woolley, Angelika Jahreis, Ralph Zitnik, David Cella, Ranga Krishnan

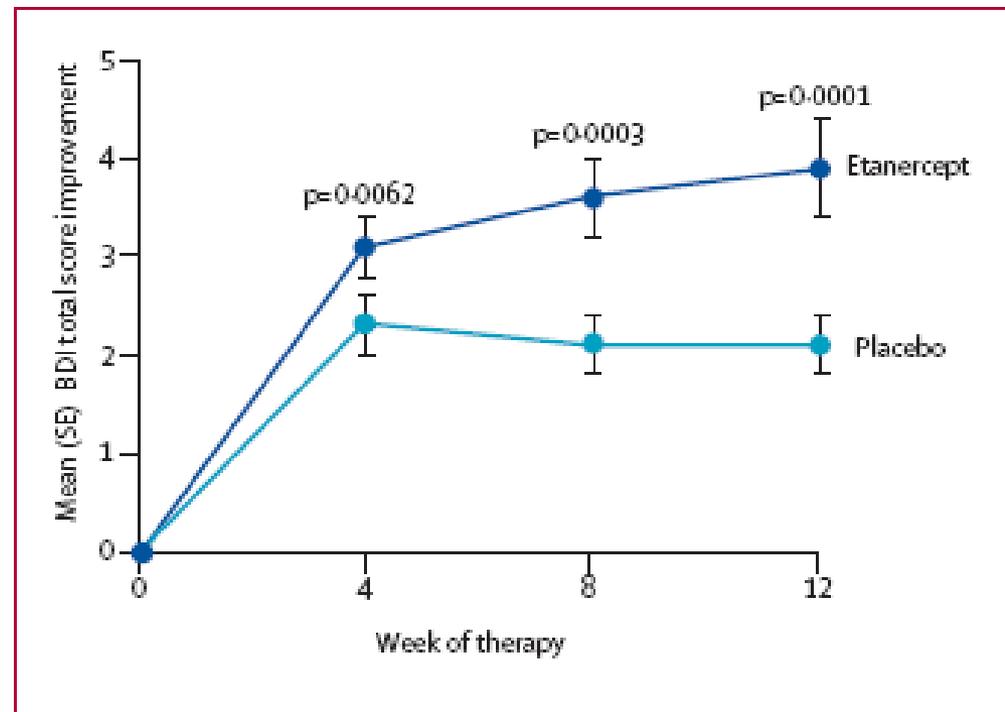


Figure 2: Improvement from baseline in BDI over time
p values for comparison between etanercept and placebo groups.

Tyring et al. *Lancet*, 2006



Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression

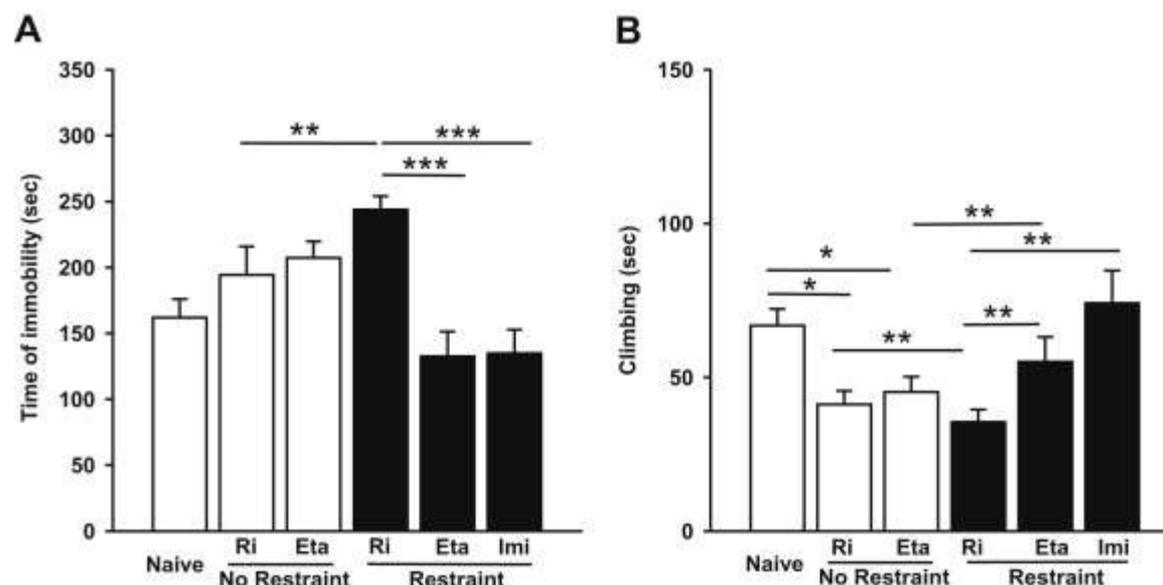
Ute Krügel^{a,*}, Johannes Fischer^{a,1}, Susanne Radicke^a, Ulrich Sack^c, Hubertus Himmerich^b

^aRudolf Boehm Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, University of Leipzig, Härtelstraße 16-18, D-04107 Leipzig, Germany

^bDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, University of Leipzig, Semmelweisstraße 10, 04103 Leipzig, Germany

^cDepartment of Clinical Immunology, Medical Faculty, University of Leipzig, Johannisallee 30, 04103 Leipzig, Germany

Journal of Psychiatric Research 47 (2013) 611–616



Rats soumis à un stress de contrainte et testés en Forced Swimming Test
3 traitements: (1) Saline, (2) Etanercept, (3) Imipramine

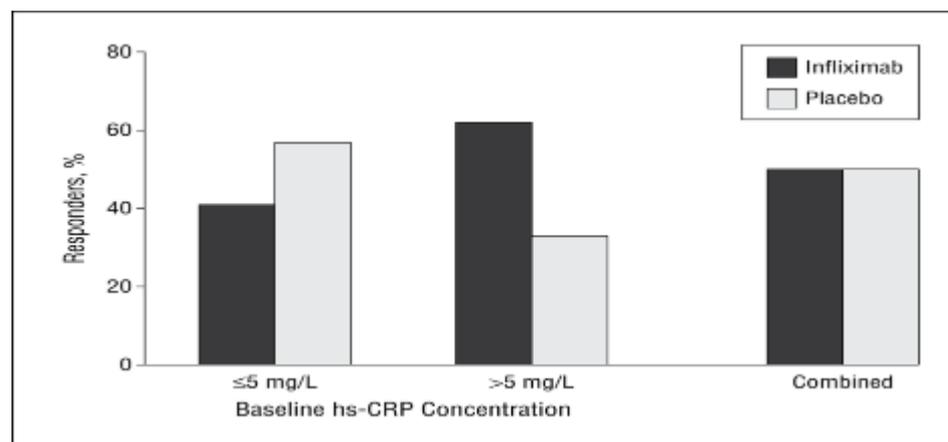
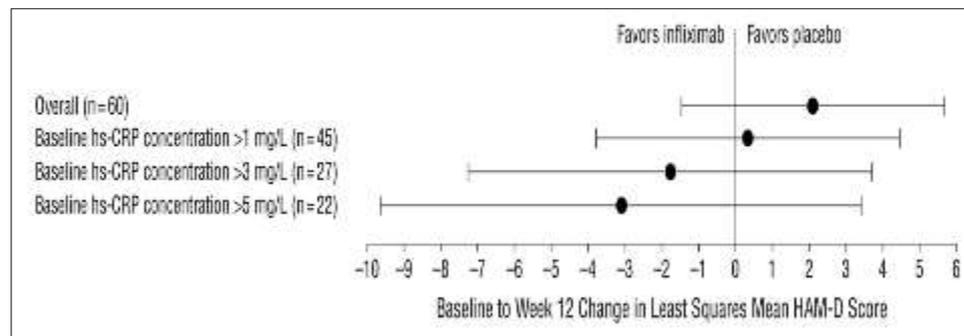


A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression

The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers

Charles L. Raison, MD; Robin E. Rutherford, MD; Bobbi J. Woolwine, MSW; Chen Shuo, MS; Pamela Schettler, PhD; Daniel F. Drake, PhD; Ebrahim Haroon, MD; Andrew H. Miller, MD

JAMA Psychiatry. 2013;70(1):31-41.

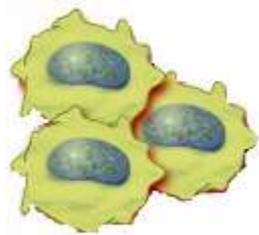


DES CYTOKINES À LA DÉPRESSION : MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Cellules immunes

SNC

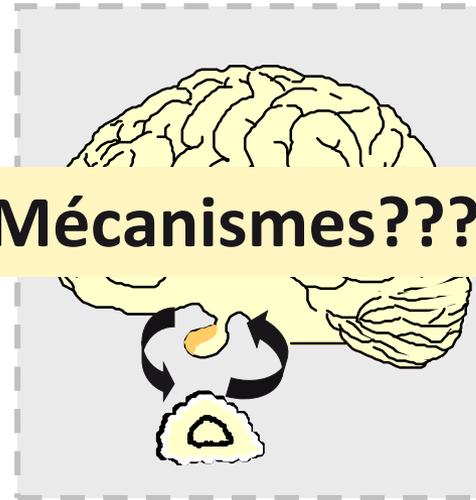
Comportement



*Cellules
immunes
activées*



Mécanismes???



Dépression

Le modèle de l'immunothérapie



SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES SOUS INTERFÉRON-ALPHA

Pourcentage

Symptômes dépressifs

| | |
|---------------------------|----|
| Humeur dépressive | 60 |
| Anhédonie | 30 |
| Idées suicidaires | 10 |
| Sentiments de culpabilité | 5 |

Symptômes anxieux

| | |
|------------------------|----|
| Tension / Irritabilité | 50 |
| Humeur anxieuse | 45 |
| Angoisses / craintes | 15 |

Symptômes cognitifs

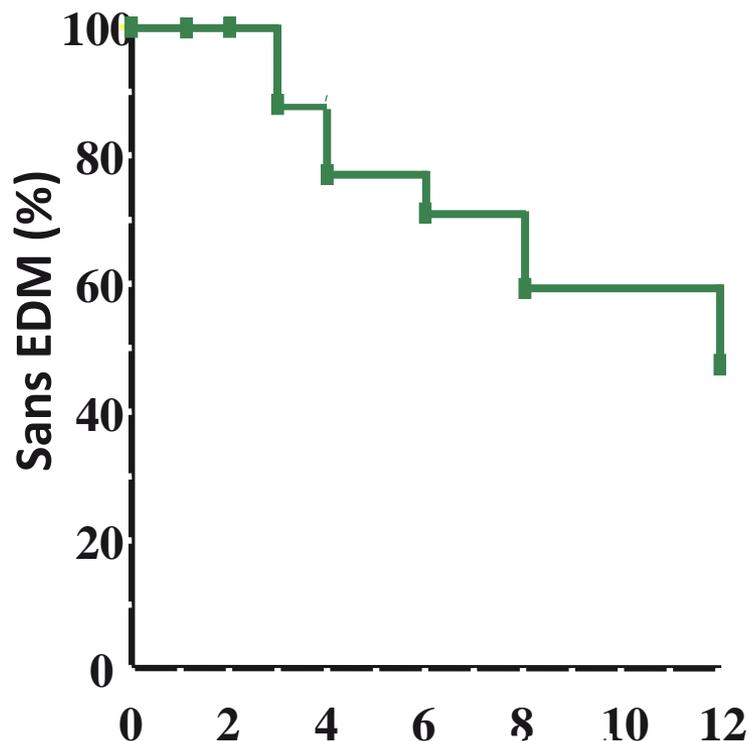
| | |
|-----------------------------------|----|
| Problèmes de concentration | 30 |
| Troubles mnésiques | 15 |
| Difficultés pour trouver ses mots | 15 |
| Episodes de confusion | 10 |
| Indécision | 10 |

Symptômes neurovégétatifs

| | |
|-----------------------------|----|
| Fatigue | 80 |
| Troubles du sommeil | 45 |
| Ralentissement psychomoteur | 40 |
| Anorexie | 35 |

Symptômes somatiques

| | |
|------------------------------|----|
| Douleur | 55 |
| Symptômes gastro-intestinaux | 50 |

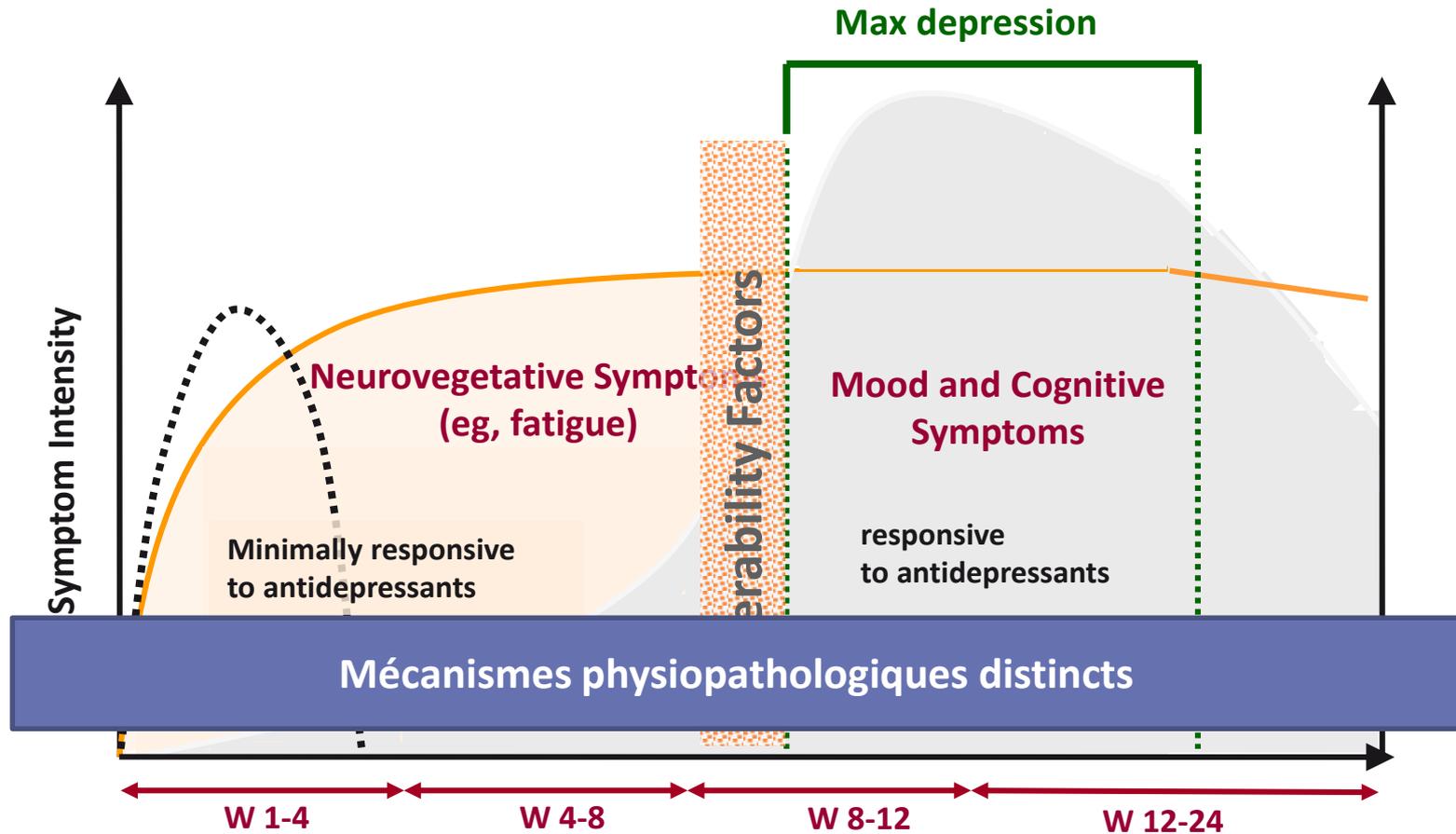


Capuron et al., *Neuropsychopharmacology*, 2002

Musselman et al., *N Engl J Med*, 2001

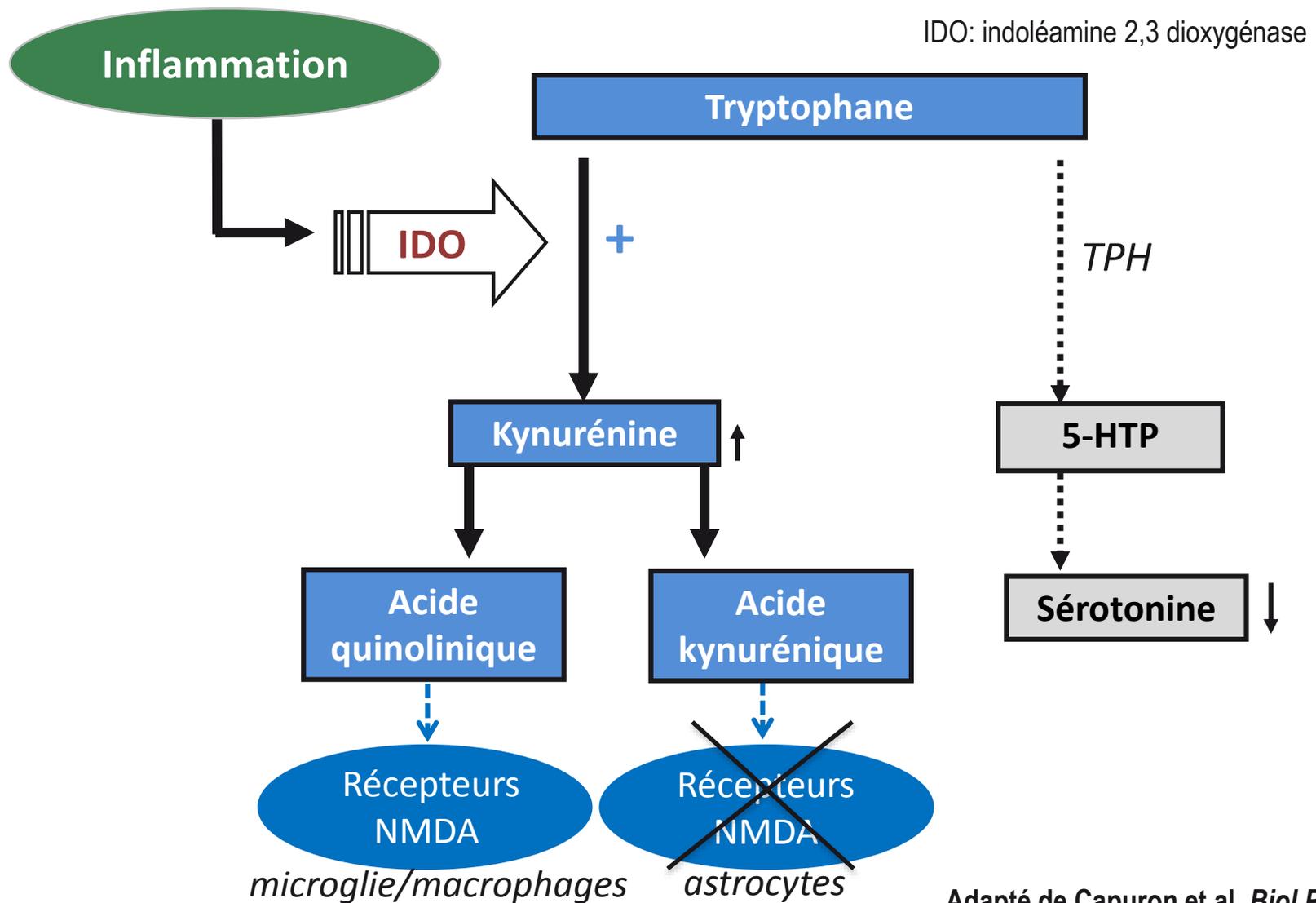


DYNAMIQUE TEMPORELLE DES SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES INDUITS PAR L'INTERFÉRON-ALPHA



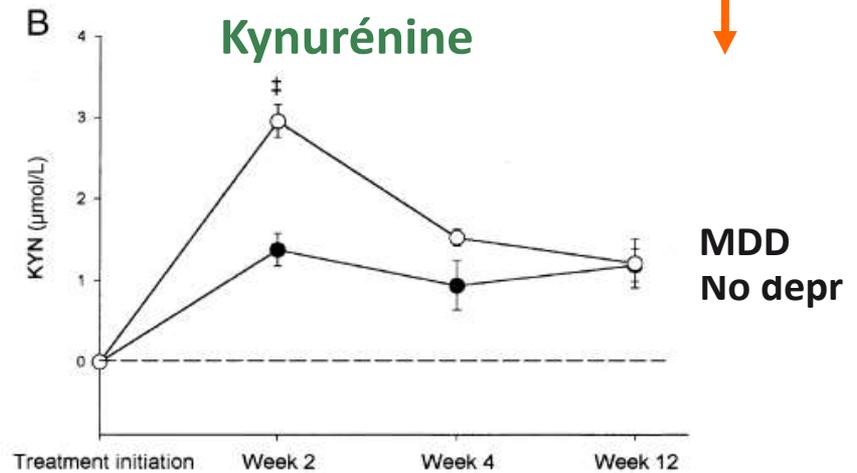
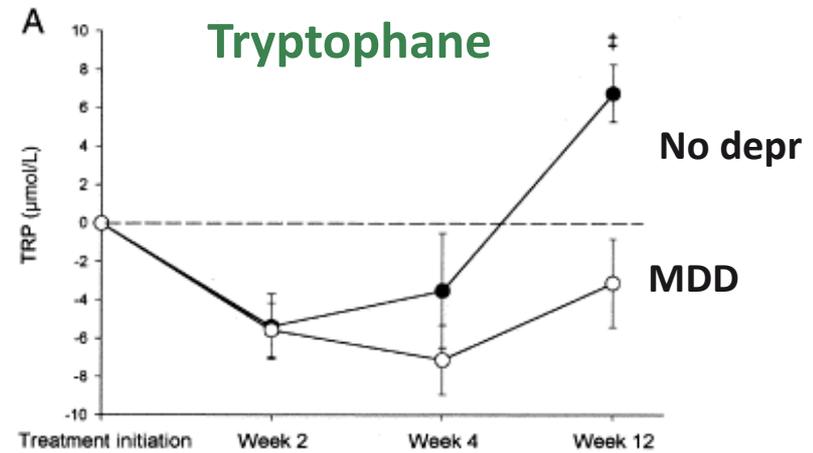
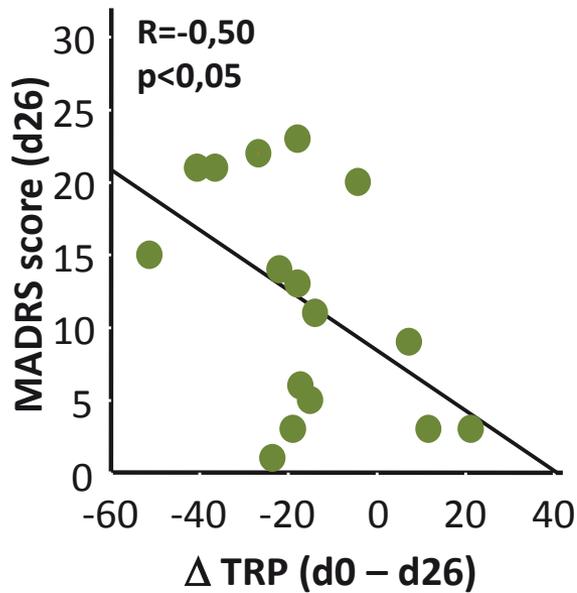
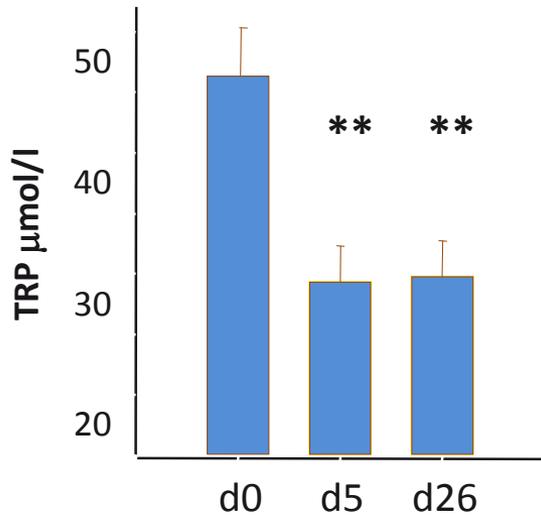
Adapté de Capuron et Miller. *Pharmacol Ther*, 2011

LES CYTOKINES ALTÈRENT LE MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS



Adapté de Capuron et al, *Biol Psychiatr* 2011

L'ALTÉRATION DU MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE PARTICIPE À LA SYMPTOMATOLOGIE DÉPRESSIVE



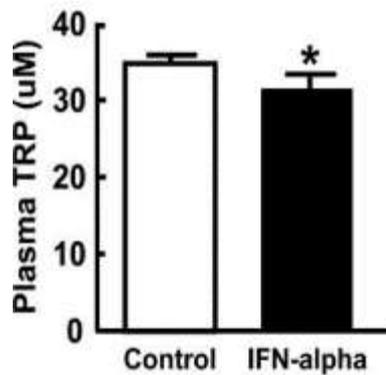
↓ IDO

Capuron et al., *Mol Psychiatry*, 2002; *Biol Psychiatry*, 2003

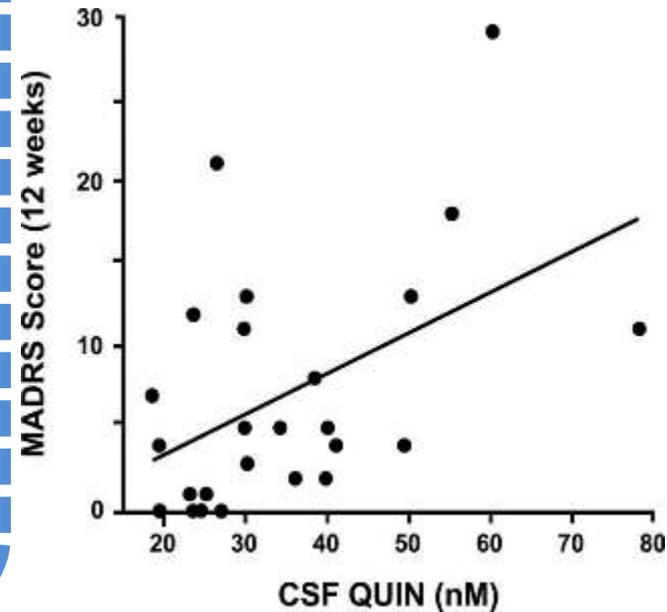
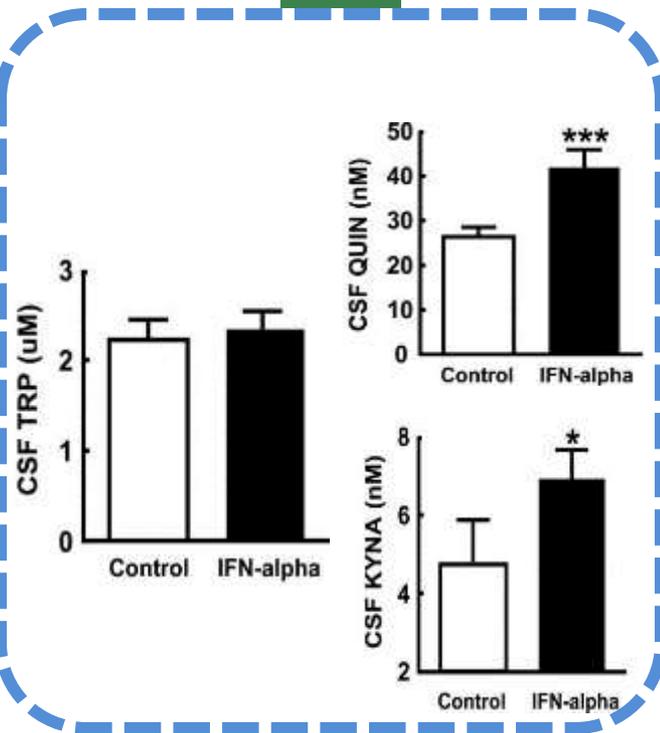


IDO ET DÉPRESSION : LA PISTE DE LA NEUROTOXICITÉ

Plasma

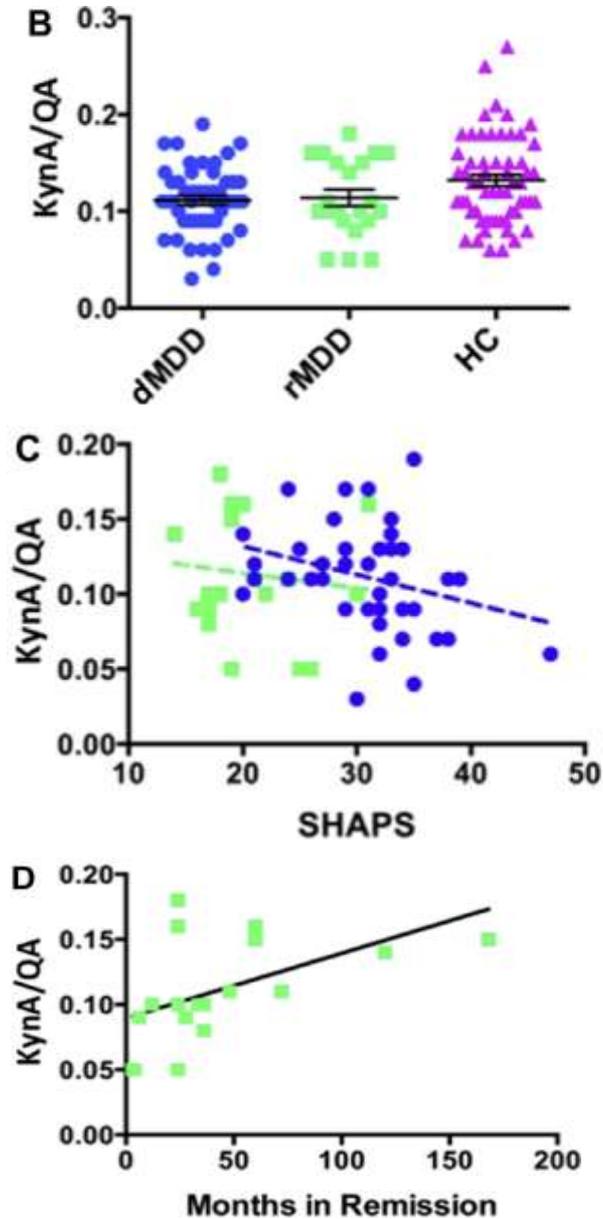


LCR

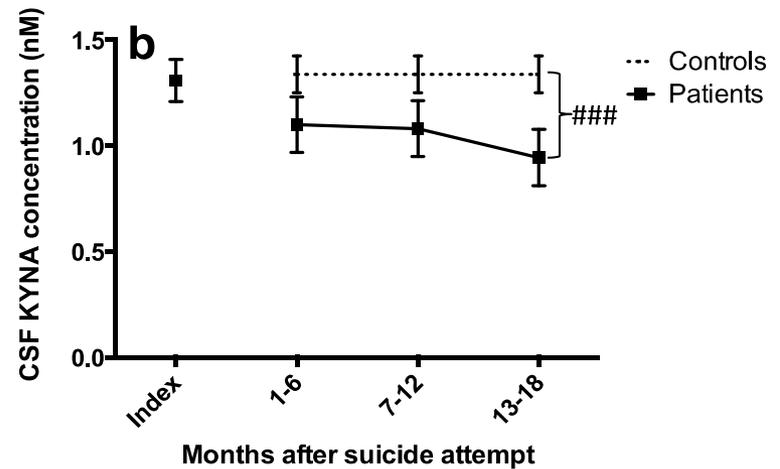
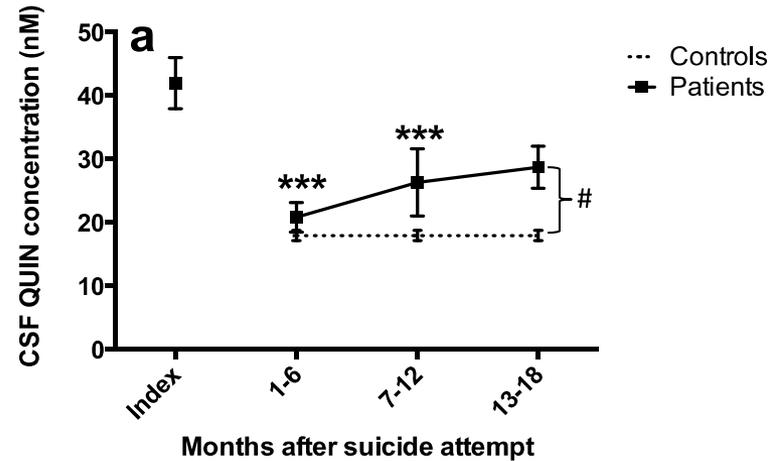


Raison et al., *Mol Psychiatry*, 2010

IDO ET DÉPRESSION : LA PISTE DE LA NEUROTOXICITÉ

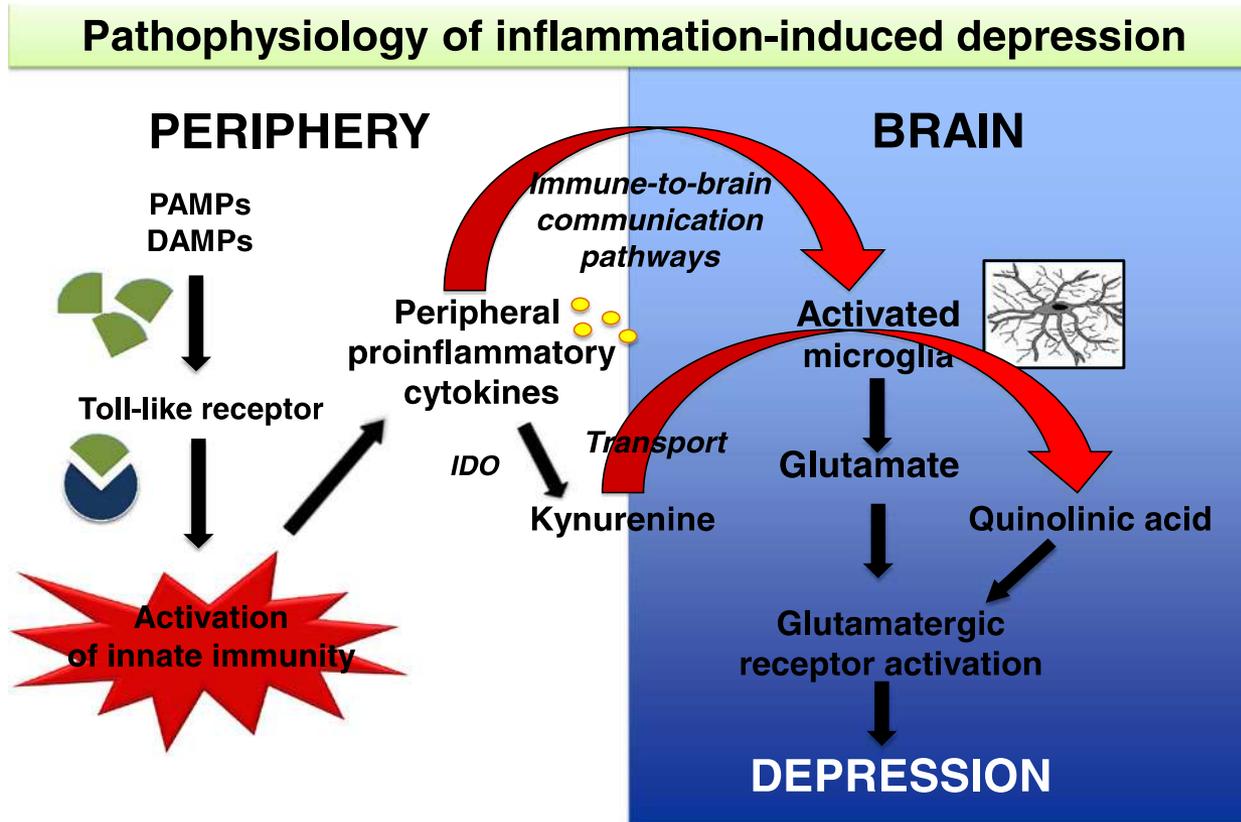


Savitz et al, *Brain Behav Immunity*, 2015



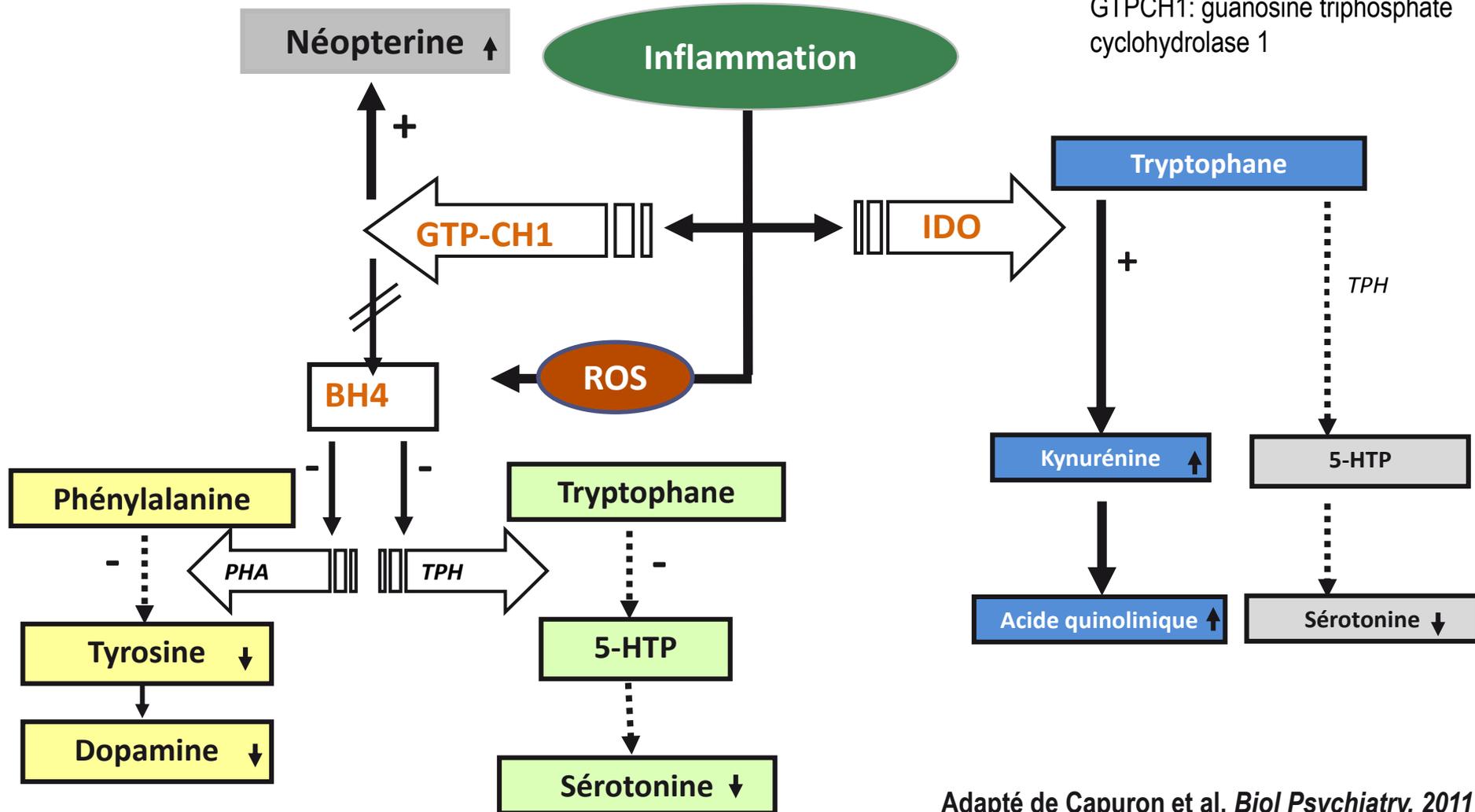
Bay-Richter et al, *Brain Behav Immunity*, 2015

INFLAMMATION, NEUROTOXICITÉ ET DEPRESSION



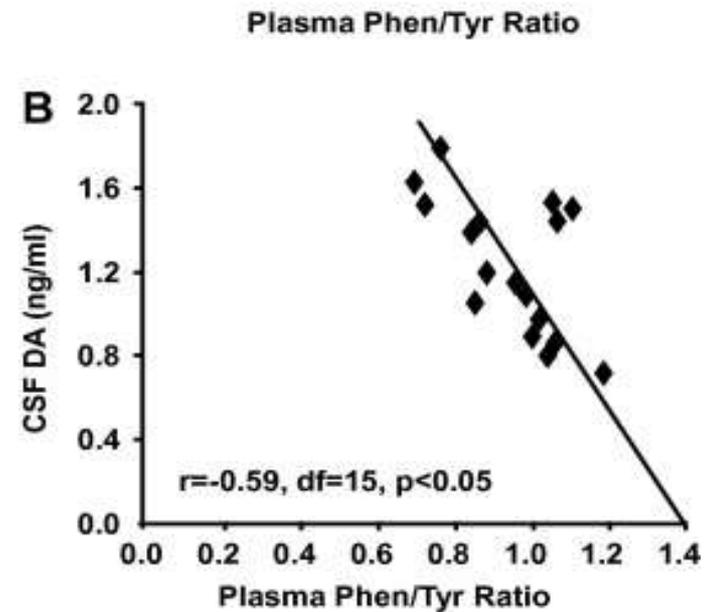
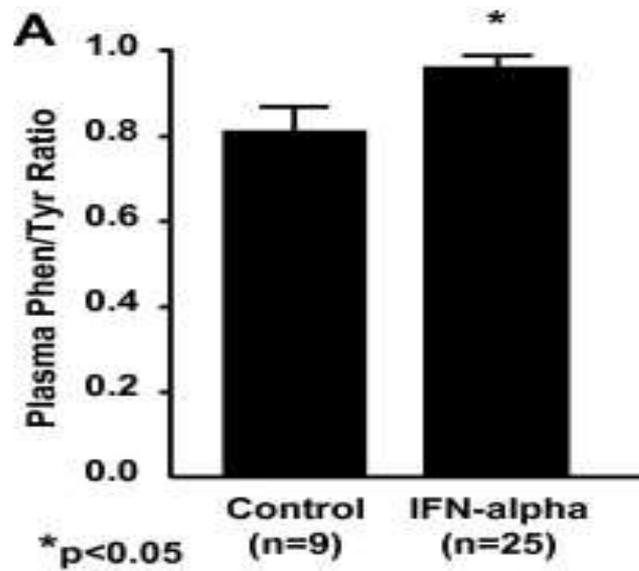
Adapté de Dantzer et Walker, J Neural Transm, 2014

LES CYTOKINES ALTÈRENT LE MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS



Adapté de Capuron et al, *Biol Psychiatry*, 2011

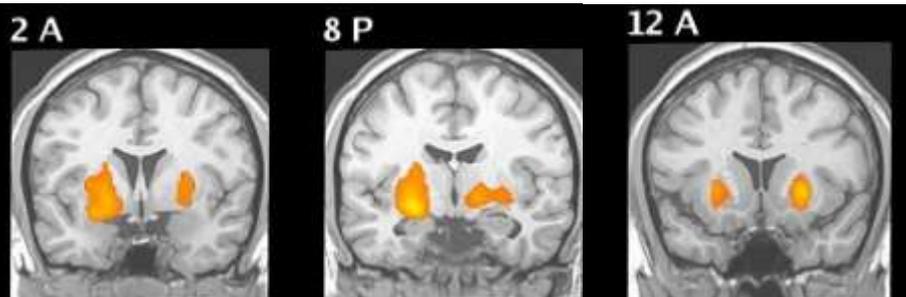
INFLAMMATION ET MÉTABOLISME DE LA DOPAMINE



LES CYTOKINES PERTURBENT L'ACTIVITÉ STRIALE ET DOPAMINERGIQUE

TEP: métabolisme du glucose

(Capuron et al., *Neuropsychopharmacology*, 2007)



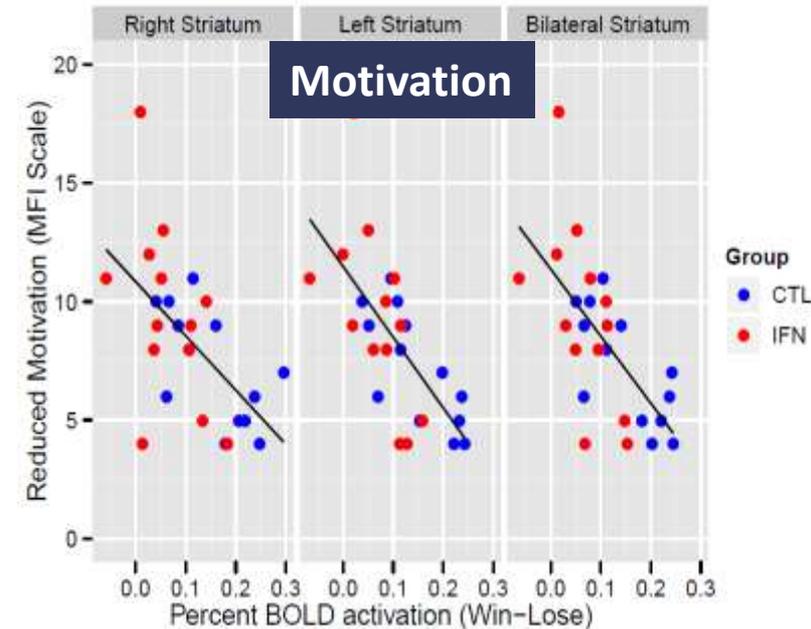
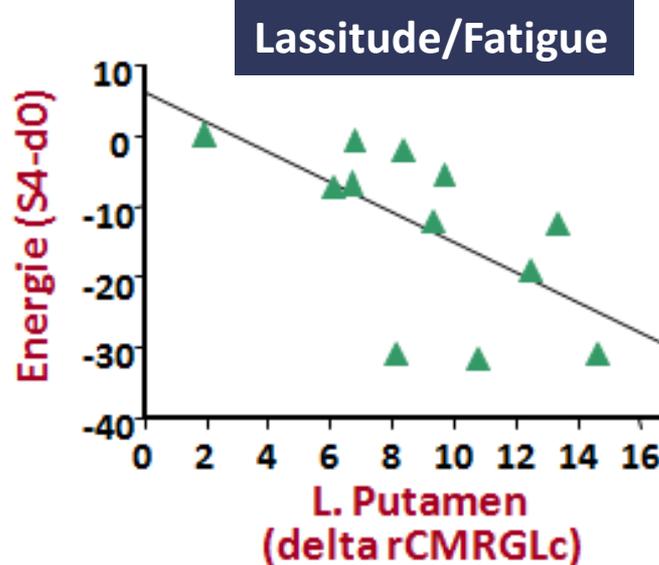
augmentation $\alpha < 0.05$



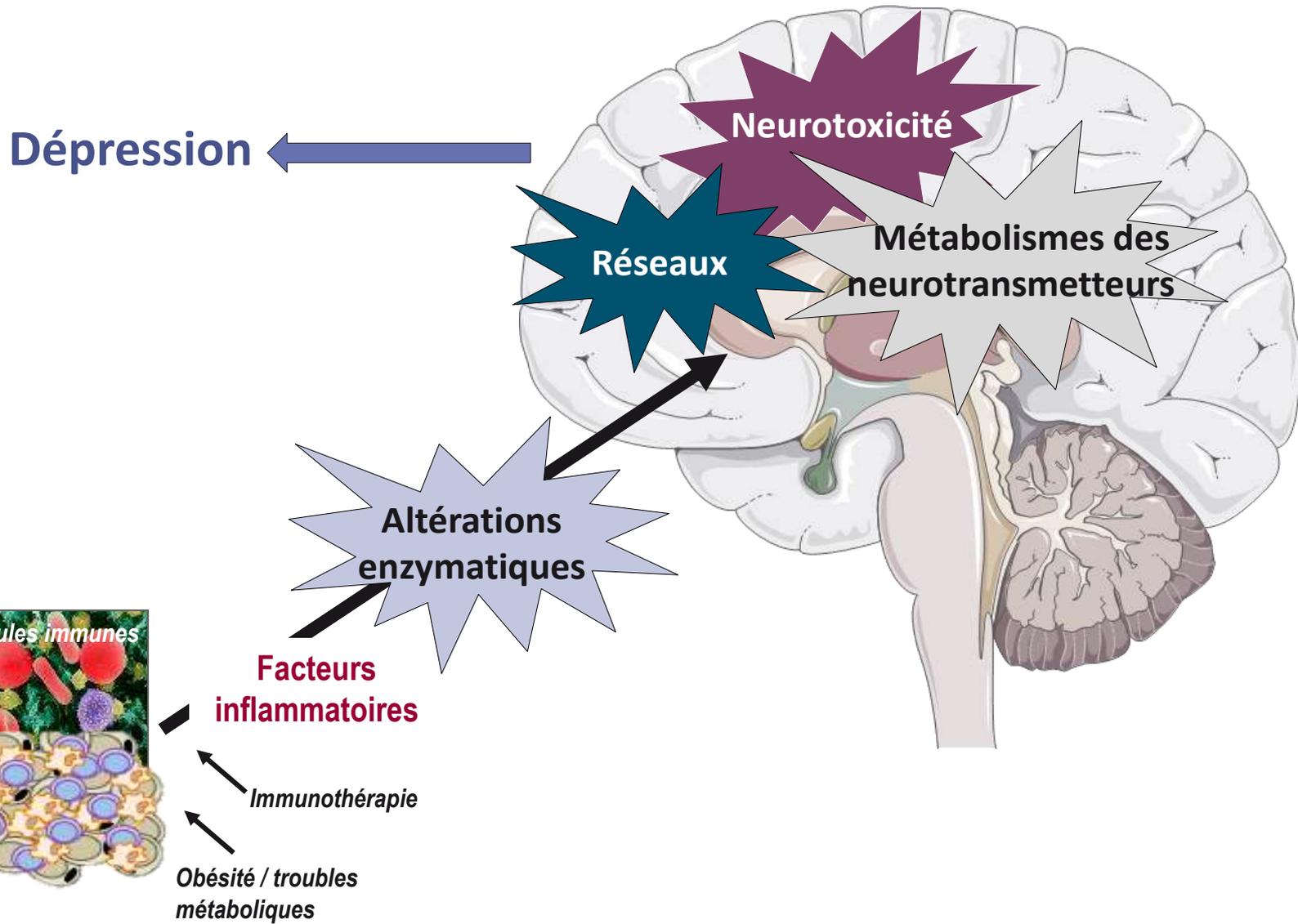
Altérations significatives de l'activité pré-synaptique dopaminergique

(Capuron et al., *Arch Gen Psychiatry*, 2012)

Corrélat
Fonctionnels



CONCLUSION



COLLABORATEURS

Lab NutriNeuro, INRA – U Bordeaux

Julie Lasselin, PhD
Sandra Dexpert, MPsy
Sophie Layé, PhD
Agnès Aubert, BA
Julie Carrez, M psy
Vladimir Bogdanov, PhD
ARCs

Dpt. Biological Chemistry, Innsbruck, Austria

Dietmar Fuchs, PhD

Mind-Body Program, Dpt Psychiatry, Emory University, Atlanta, GA, USA

Andrew H. Miller, MD
Gregory S. Berns, MD-PhD
Charles Raison, MD
Bobbi Woolwine, RN
Giuseppe Pagnoni, PhD
Dan Drake, PhD
Charles B. Nemeroff, MD-PhD

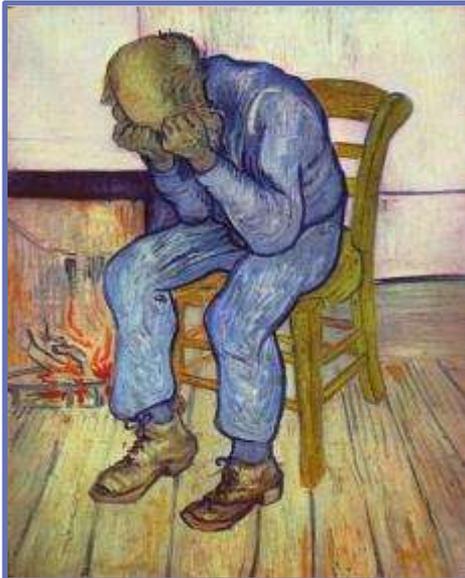
Dpt Cardiology, Emory University Atlanta, GA, USA

Viola Vaccarino, MD-PhD

Supports : Région Aquitaine, ANR, EU,
NIH/NIMH



PRÉVALENCE DE LA DÉPRESSION DANS L'OBÉSITÉ ET LES TROUBLES MÉTABOLIQUES



CONDITION

PRÉVALENCE

Population générale

5-10%

Obésité

20-30%

DT2

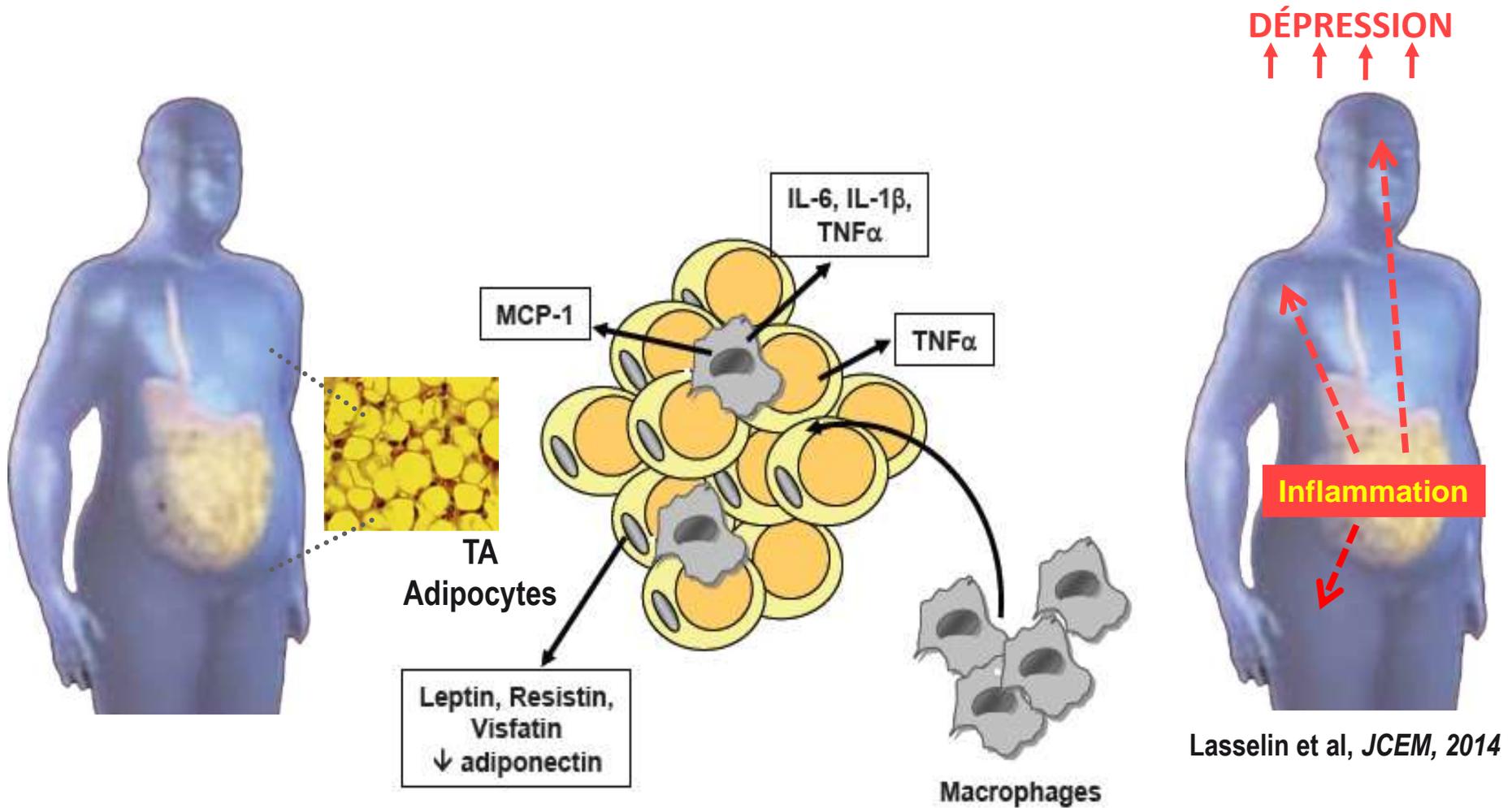
18-25%

Syndrome métabolique

15-30%



L'OBÉSITÉ EST UNE CONDITION INFLAMMATOIRE



Capuron et Miller, *Pharmacol Ther*, 2011; Castanon, Lasselin et Capuron, *Front Endocrinol*, 2014.

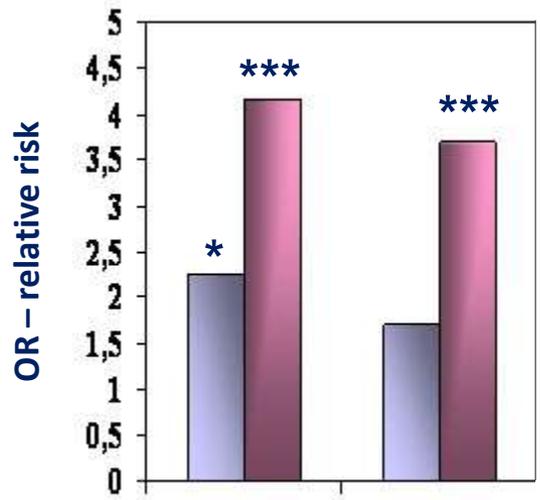
Depressive Symptoms and Metabolic Syndrome: Is Inflammation the Underlying Link?

Lucile Capuron, Shaoyong Su, Andrew H. Miller, J. Douglas Bremner, Jack Goldberg, Gerald J. Vogt, Carisa Maisano, Linda Jones, Nancy V. Murrah, and Viola Vaccarino

BIOL PSYCHIATRY 2008;64:896-900

| | Metabolic syndrome N=113 | Healthy participants N=154 | P |
|--|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| CRP (mg/L) | 3.29 | 1.64 | < 0.001 |
| IL6 (pg/mL) | 2.60 | 2.06 | 0.04 |
| TNFa (pg/mL) | 1.71 | 1.46 | 0.03 |
| Prevalence of depression Moderate to severe BDI ≥ 14 | 15.2% | 7.4% | 0.02 |
| Prevalence of inflammation CRP ≥ 1.34 mg/L (med.) IL6 ≥ 1.66 pg/mL | 51% | 24.7% | < 0.001 |

Depression Scores Beck (total)



OR adjusted for age

*** p<0.001; * p<0.05

Metab. Synd. Inflamm.



COLLABORATEURS

Lab NutriNeuro, INRA – U Bordeaux

Julie Lasselin, PhD
Sandra Dexpert, MPsy
Sophie Layé, PhD
Agnès Aubert, BA
Julie Carrez, M psy
Vladimir Bogdanov, PhD
ARCs

Dpt. Biological Chemistry, Innsbruck, Austria

Dietmar Fuchs, PhD

Mind-Body Program, Dpt Psychiatry, Emory University, Atlanta, GA, USA

Andrew H. Miller, MD
Gregory S. Berns, MD-PhD
Charles Raison, MD
Bobbi Woolwine, RN
Giuseppe Pagnoni, PhD
Dan Drake, PhD
Charles B. Nemeroff, MD-PhD

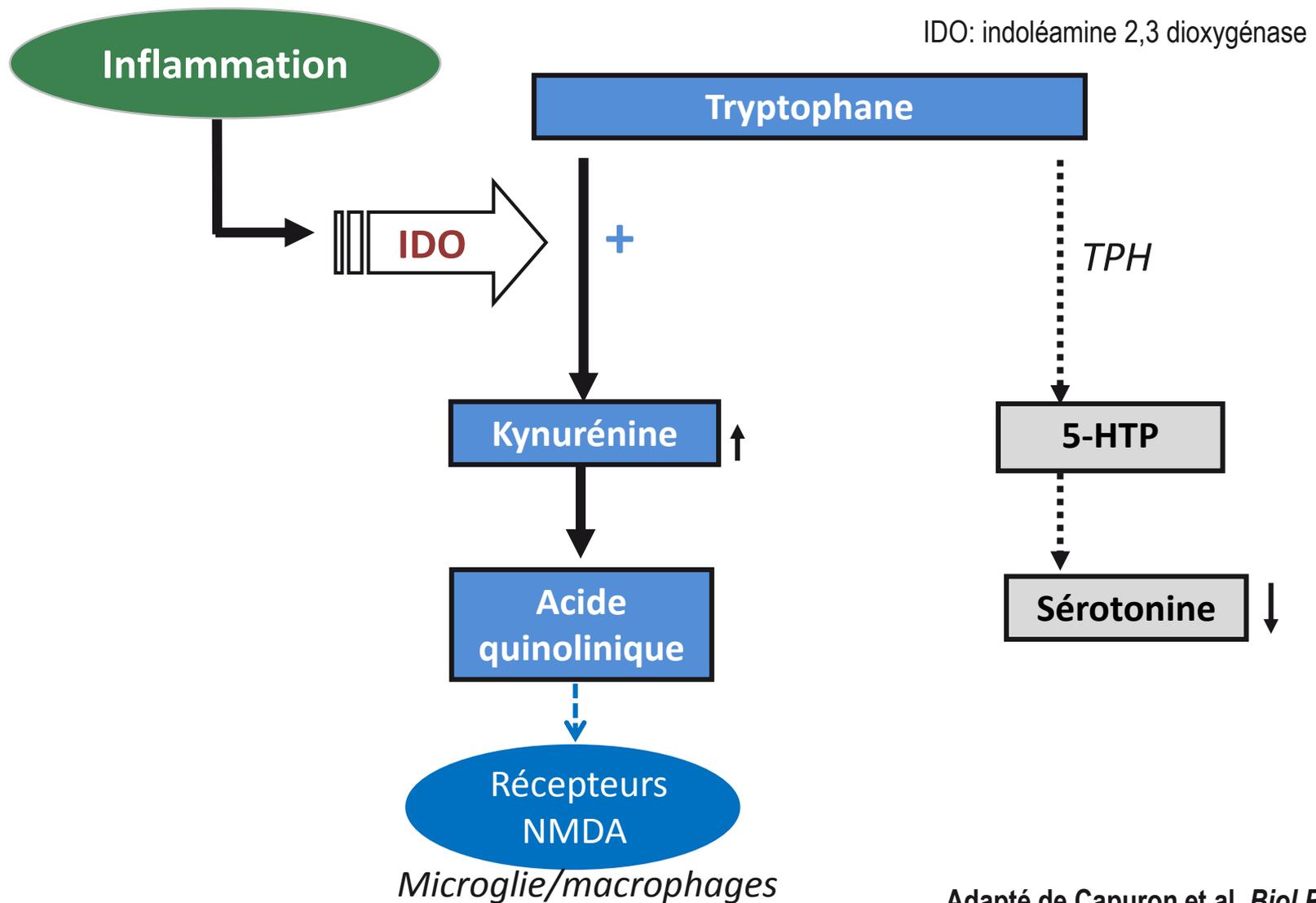
Dpt Cardiology, Emory University Atlanta, GA, USA

Viola Vaccarino, MD-PhD

**Supports : Région Aquitaine, ANR, EU,
NIH/NIMH**



LES CYTOKINES ALTÈRENT LE MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS



Adapté de Capuron et al, *Biol Psychiatr* 2011