

Prix Marcel Dassault 2018 pour la recherche sur les maladies mentales

Dépression résistante : et si nous traquions l'inflammation ?

La dépression est la maladie psychiatrique la plus fréquente et son pronostic peut être sévère. Dans un tiers des cas, les patients ne répondent pas aux traitements, ce qui peut entraîner une évolution chronique et des complications (risques de rechutes, troubles de l'attention, de la mémoire, risque de suicide, problèmes cardiovasculaires). Comprendre les facteurs de cette résistance aux traitements antidépresseurs et identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc des enjeux de tout premier ordre.

C'est ce à quoi travaille le Dr Lucile Capuron, directrice de recherche à l'INRA, lauréate 2018 du 7ème Prix Marcel Dassault (et première femme à recevoir ce prix). Elle s'intéresse plus particulièrement au rôle de l'inflammation dans certaines formes de dépression et se propose d'en éclairer les mécanismes d'action en étudiant deux voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de deux neurotransmetteurs : la sérotonine et la dopamine.

Dr Lucile Capuron, au croisement de la psychologie, de la neurobiologie et de la psychiatrie



Le docteur Lucile Capuron est Directrice de recherche à l'INRA de Bordeaux, où elle dirige l'équipe de recherche **Nutrition et psycho-neuroimmunologie : approches cliniques et expérimentales**, et Professeur-assistante associée au département de psychiatrie et de sciences du comportement de l'Université de Médecine Emory, Atlanta, États-Unis. Psychologue de formation, son insatiable curiosité depuis son enfance la conduit à s'orienter rapidement, au cours de son parcours universitaire, vers la recherche : « *Je me suis toujours posée beaucoup de questions. J'ai toujours eu besoin de comprendre et la recherche m'offre la chance de consacrer ma vie à chercher des réponses à des questions majeures pour de nombreuses personnes malades.* »

En 1996, elle rejoint l'équipe du Pr Robert Dantzer pour effectuer sa thèse de doctorat, dont l'objectif était de comprendre pourquoi des patients atteints de cancers traités par immunothérapie à base de cytokines déclenchaient de graves dépressions, allant même jusqu'à des suicides ou des tentatives de suicide. Cela marque le début de son travail scientifique sur les **relations entre l'inflammation et les symptômes neuropsychiatriques**, sujet qu'elle continuera d'investiguer après sa thèse dans l'équipe du Pr Andrew Miller du Département de Psychiatrie de l'université Emory à Atlanta (USA) et sur lequel elle a acquis depuis **une renommée internationale**.

La dépression résistante est-elle une maladie inflammatoire ?

La dépression est une maladie très fréquente qui touche 16% à 17% des individus au cours de leur vie. Si les traitements de la dépression associant antidépresseurs et psychothérapies sont aujourd'hui bien codifiés, ils s'avèrent pourtant totalement inefficaces pour un tiers des patients.

Des travaux de recherche ont ouvert un champ nouveau de compréhension en démontrant que **derrière « la » dépression se cachent en réalité plusieurs types de dépression**. Ils ont également confirmé qu'une **inflammation* chronique de faible intensité et difficile à détecter** jouerait un rôle dans le développement de certaines formes de dépression et dans la mauvaise réponse aux traitements.

*** L'inflammation est un mécanisme qui témoigne de l'activation de notre système immunitaire. Le mécanisme de l'immunité est aujourd'hui très bien décrit : en présence d'une infection, notre système immunitaire réagit en libérant, notamment, des molécules (cytokines) chargées de défendre notre organisme.**

Ces résultats ont remis en cause une croyance établie selon laquelle le cerveau serait protégé des réactions inflammatoires d'origine périphérique par la barrière hémato-encéphalique. Ils ont notamment démontré que les **désordres biologiques** provoqués par les mécanismes inflammatoires au niveau cérébral peuvent, lorsqu'ils se prolongent ou persistent (comme c'est le cas lors d'une inflammation chronique), conduire à des **symptômes dépressifs** et à des **résistances aux antidépresseurs**. Ces observations ont été confirmées par des études démontrant qu'un taux élevé de cytokines inflammatoires dans le sang est associé à une moins bonne réponse clinique aux **thérapeutiques standards**.

Comment contrecarrer les effets des cytokines inflammatoires dans le cerveau?

Les cytokines agissent sur des **voies enzymatiques**, notamment la voie de l'indoléamine-2,3-dioxygénase [IDO] et la voie de la tétrahydrobioptérine [BH4], qu'elles stimulent ou désorganisent. Or, ces voies sont impliquées dans le métabolisme de la **sérotonine** et de la **dopamine**, deux **neurotransmetteurs** responsables de la **régulation de l'humeur** et **cibles des médicaments antidépresseurs**.

C'est précisément l'activité de ces deux voies IDO et BH4 que le Dr Lucile Capuron a choisi d'observer chez **50 patients adultes souffrant de dépression résistante et recrutés en fonction de leur statut inflammatoire (inflammés versus non-inflammés) et 20 sujets contrôles**. Mené en collaboration avec le CERPAD hébergeant le Centre Expert FondaMental dépression résistante, son projet de recherche s'appuiera sur l'examen clinique et biologique des patients. Il étudiera, grâce à des **prélèvements sanguins**, les liens d'IDO et de BH4 avec l'inflammation périphérique et déterminera, par des **examens d'imagerie cérébrale**, l'impact de l'altération de ces voies par l'inflammation sur la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique et sur la symptomatologie clinique chez les mêmes patients.

En parallèle, elle conduira des travaux en **préclinique** sur des modèles animaux, pour valider l'implication causale des voies enzymatiques IDO et BH4 dans les effets observés et identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques.

*“ Ces travaux devraient considérablement **améliorer notre compréhension des mécanismes responsables de la dépression survenant dans un contexte inflammatoire**. Sera-t-il bientôt possible de détecter par un simple bilan sanguin les signes d'une inflammation de bas grade chez les personnes consultant pour une dépression ? Et pourra-t-on envisager un traitement pour faire diminuer l'inflammation en utilisant des anti-inflammatoires ou des anticorps monoclonaux anti-cytokines et des inhibiteurs de cytokines (ou de leurs effets) déjà disponibles sur le marché pour d'autres indications ? C'est l'objectif que nous poursuivons avec ce projet, lauréat 2018 du Prix Marcel Dassault, qui **fait entrer de plain-pied la dépression résistante dans l'ère de la médecine de précision**. Détecter et traiter l'inflammation ou contrecarrer ses effets dans la dépression représenterait **une révolution pour près d'un million de malades**,”* rappelle en forme de vœu le Dr Lucile Capuron.

LE PRIX MARCEL DASSAULT ET LA FONDATION FONDAMENTAL

Les maladies psychiatriques touchent en France 1 personne sur 5 et représentent un enjeu majeur de santé publique. Les progrès de la science et de la médecine sont essentiels pour mieux comprendre ces maladies, leurs causes et leurs mécanismes, et favoriser ainsi le développement d'innovations diagnostiques et thérapeutiques pour mieux les combattre.

Depuis 2012, le Groupe Dassault s'engage aux côtés de la Fondation FondaMental pour soutenir la recherche sur ces maladies et promouvoir une recherche de pointe en psychiatrie au service des patients. Doté d'une valeur de 300 000 euros, le Prix est ouvert à l'ensemble des équipes membres de la Fondation FondaMental et voué à soutenir un projet d'innovation. L'étude des candidatures et le choix du lauréat sont assurés par le Comité d'évaluation scientifique de la Fondation FondaMental et consolidés par un jury international.

A propos de la Fondation FondaMental

Animée par la conviction que seule une recherche de qualité peut aider à relever les défis médicaux et scientifiques posés par ces pathologies, la Fondation FondaMental participe à la révolution scientifique aujourd'hui en marche dans le champ de la psychiatrie, source d'espoirs pour les patients et leurs proches (www.fondation-fondamental.org). Elle réunit des équipes de soins et de recherche et travaille en particulier autour des pathologies considérées parmi les plus invalidantes. Pour relever les défis posés par ces pathologies, la Fondation FondaMental s'est donné quatre missions :

- Améliorer la précision du diagnostic
- Accélérer la recherche en psychiatrie en France,
- Former les professionnels de santé et l'ensemble des acteurs impliqués en diffusant les savoirs,
- Informer et sensibiliser le « grand public » et les décideurs pour changer le regard sur les maladies mentales.

A propos du Groupe Dassault

Le Groupe Dassault mène depuis de nombreuses années une politique de mécénat et développe sa démarche citoyenne afin de faire vivre ses valeurs fondatrices - Passion, Innovation, Excellence, Engagement - et les perpétuer par des actions concrètes. Les actions solidaires du Groupe Dassault s'articulent selon deux axes bien définis qui reflètent la culture de l'entreprise : la recherche scientifique et des projets d'initiatives sociales. Ces dernières années, la solidarité est ainsi devenue le fil conducteur de toutes ses actions, focalisées sur la santé et l'intégration sociale, dont notamment celle des jeunes. L'engagement du Groupe s'inscrit dans la continuité d'autres initiatives menées à titre personnel par le Président telle que la Fondation Serge Dassault pour adultes en situation de handicap mental. « *S'engager dans le mécénat et aider la recherche n'est pas un devoir, c'est un choix : celui de la raison, certes, mais surtout celui du cœur.* » Serge Dassault