

Causes et conséquences de l'inflammation dans la dépression majeure et applications thérapeutiques potentielles

Guillaume Fond

DANS **L'INFORMATION PSYCHIATRIQUE 2016/10 Volume 92** , PAGES 803 À 808
ÉDITIONS **JLE**

ISSN 0020-0204

DOI 10.1684/ipe.2016.1560

Date de mise en ligne : 03/01/2017

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2016-10-page-803?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour JLE.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Causes et conséquences de l'inflammation dans la dépression majeure et applications thérapeutiques potentielles

Guillaume Fond

Clinique Jeanne d'Arc-
Hôpital Privé Parisien,
55 rue du commandant Mouchotte,
Saint-Mandé, France
CHU Carémieu, Nîmes, France
Université Paris-Est, Inserm U955,
Fondation FondaMental,
Créteil, France

Résumé. Ces vingt dernières années ont révélé l'importance de l'inflammation dans la physiopathologie et le traitement des dépressions, en particulier de la dépression résistante. L'objectif de la présente revue est de faire la synthèse des données mettant en lumière (i) les biomarqueurs périphériques de la dépression inflammatoire, (ii) les causes et les conséquences de cette inflammation et (iii) les pistes thérapeutiques spécifiques qui en découlent.

Mots clés : dépression, antidépresseur, dépression résistante, physiopathologie, marqueur biologique, anti-inflammatoire, maladie inflammatoire, facteur de risque, déficit immunitaire

Abstract. Causes and consequences of inflammation in acute depression and potential therapeutic applications. The links between depression and inflammation have been extensively investigated during the two past decades. The aim of this present review was to synthesize data on (i) peripheral biomarkers of inflammatory depression, (ii) causes and consequences of this inflammation (including diet, physical activity, addictions, treatments, and infections), (iii) therapeutic options in order to improve depressive symptoms associated with inflammatory disorders.

Key words: Depression, antidepressant, resistant depression, physiopathology, biological marker, anti-inflammatory, inflammatory disease, risk factor, immune deficiency

Resumen. Causas y consecuencias de la inflamación en la depresión mayor y aplicaciones terapéuticas potenciales. Los últimos 20 años han revelado la importancia de la inflamación en la fisiopatología y el tratamiento de las depresiones, en particular de la depresión resistente. El objetivo del presente repaso es sintetizar los datos poniendo el foco en (i) los biomarcadores periféricos de la depresión inflamatoria, (ii) las causas y las consecuencias de esta inflamación y (iii) las pistas terapéuticas específicas que de ellas se derivan.

Palabras claves: depresión, antidepresor, depresión resistente, fisiopatología, marcador biológico, antiinflamatorio, enfermedad inflamatoria, factor de riesgo, déficit inmunitario

Introduction

Le système immunitaire est composé de structures biologiques et de processus dont le but est d'aider l'organisme à se défendre contre des stressors physiologiques ou psychologiques. L'inflammation est l'un des processus déclenché au cours de cette réponse. Elle se caractérise par une augmentation du débit sanguin et le recrutement de cellules immunitaires innées sur le site de la lésion. La découverte des liens entre l'inflammation et le trouble dépressif majeur au début des années 90 [1, 2] a conduit à la publication de plus de 4000 articles dans le domaine à ce jour sur la physiopathologie et les nouvelles pistes thérapeutiques.

Cette découverte est basée sur des observations réalisées en pré-clinique et en clinique :

1) les études animales ont révélé que l'administration des cytokines pro-inflammatoires interleukines IL-1 β et

TNF- α ainsi que le lipopolysaccharide (LPS) induisent un syndrome nommé « *sickness behavior* » caractérisé par une léthargie, une apathie, une anxiété, une perte d'appétit et une diminution de la vigilance, assimilée à la dépression [3, 4]. Cette réaction est aussi déclenchée par les cytokines pro-inflammatoires transitoirement exprimées dans le cerveau au moment de phénomènes infectieux [5] ;

2) Chez l'homme, l'administration de LPS augmente la production de cytokines et peut induire un comportement dépressif [6, 7]. Ces effets dépressogènes sont prévenus par l'administration d'antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine [8]. Un pourcentage important (20 à 50 %) des patients traités par interféron- α (IFN- α) pour un cancer ou une hépatite développe une dépression caractérisée [9]. Cette dépression est associée à une augmentation des taux sanguins de cytokines et interleukines (IL) pro-inflammatoires, comme le sIL-2r, TNF- α et IL-6 [10]. Cette dépression induite par l'IFN- α peut répondre aux traitements antidépresseurs conventionnels [11, 12].

Correspondance : G. Fond
<guillaume.fond@gmail.com>

Ces observations ont conduit à la théorie de l'activation macrophagique de la dépression, encore appelée l'hypothèse cytokinique de la dépression. Ce modèle propose que des stressseurs internes ou externes puissent déclencher une dépression à la suite de la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-1 et IL-6) et par l'activation de l'immunité cellulaire. Pour montrer l'importance des arguments en faveur de la piste immuno-inflammatoire de la dépression, nous décrirons successivement, les biomarqueurs inflammatoires associées à la dépression, les causes et les conséquences de cette inflammation et les espoirs thérapeutiques qui en découlent.

Les biomarqueurs périphériques de l'inflammation dans la dépression

De très nombreuses études ont mis en évidence l'implication d'IL-1, IL-6 mais aussi le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) *alpha* et la *C-Reactive Protein* (CRP) dans le déclenchement et la progression de la dépression [13-19]. Une méta-analyse récente de 31 études sur les taux d'IL-6 et de 20 études sur la CRP a confirmé l'association robuste entre ces deux marqueurs inflammatoires et la dépression majeure, alors que le lien entre le TNF- α et la dépression n'a pas été confirmée dans 31 études dont le design très hétérogène conduisait possiblement à des divergences entre les sous-groupes [20].

D'autres études ont mis en évidence le rôle des cellules immunitaires dans la dépression. En plus d'une immunité innée augmentée dans la dépression, une activation des cellules T-régulatrices de la réponse immunitaire adaptative a également été rapportée chez les patients dépressifs. Ceci inclut une augmentation du ratio CD4/CD8 (*i.e.* une augmentation des CD4 et une diminution des CD8 immunosuppresseurs) [21]. Une proportion importante de cellules T porteuses des marqueurs CD2+ CD25+, CD3+ CD25+, HLA-DR+ a été rapportée chez les patients dépressifs, ainsi que des niveaux plus élevés d'IL-2 et de cellules B [22, 23]. Par ailleurs, une méta-analyse a confirmé la réduction de la réponse proliférative des cellules T aux mitogènes au cours de la dépression [24]. Ces résultats suggèrent que la dépression est à la fois être associée à une activation et à une suppression immunitaire.

Une méta-analyse récente incluant 35 études a examiné plus spécifiquement le lien entre l'inflammation et la réponse aux antidépresseurs [25]. Les bons répondeurs au traitement antidépresseurs voient leurs cytokines (IL-6) diminuer, alors que les patients présentant une dépression résistante gardent des taux élevés de TNF- α [25]. Les non-répondeurs aux antidépresseurs présentent plus de perturbations inflammatoires avant la mise en place du traitement.

Ces biomarqueurs périphériques de l'inflammation pourraient ainsi contribuer à définir une signature biologique de la dépression inflammatoire, premier pas vers l'identification de sous-groupes et la médecine de précision.

Inflammation : causes et conséquences

Les causes de l'inflammation

Plusieurs facteurs à l'origine des perturbations inflammatoires ont été mis en évidence dans la dépression. Les traumatismes sévères dans l'enfance comptent parmi les facteurs les plus étudiés, aussi bien dans les modèles animaux que chez l'homme. Une étude suivant 1000 enfants de la naissance à l'âge de 32 ans a montré que les individus ayant été exposés à des traumatismes dans l'enfance étaient deux fois plus à risque de développer une inflammation chronique à l'âge adulte [26].

Plusieurs autres facteurs, source d'inflammation, ont été associés à la survenue de la dépression (voir pour revue, *Berk et al*, 2013 [27]). Le régime alimentaire occidental, riche en sucre et en graisse, appauvri en oméga 3, légumes, fibres représenterait une source d'inflammation périphérique chronique [28]. L'insuffisance d'exercice musculaire réduisant la libération des molécules pro-inflammatoires, et la résorption de ces perturbations serait responsable d'une augmentation de l'inflammation périphérique [29]. L'obésité, souvent associée à la dépression est une source majeure d'inflammation par l'intermédiaire de la graisse périviscérale, mesurée par le tour de taille [30]. Le tabagisme entraîne une élévation des taux de CRP et de cytokines inflammatoires incluant IL-1 β , IL-6 et TNF- α qui activent secondairement la microglie au niveau cérébral [31]. Les perturbations du sommeil, observées chez 80 à 90 % des patients dépressifs, ont également été associées à des augmentations de la CRP périphérique et du TNF- α [32]. Les patients dépressifs souffrent également fréquemment d'insuffisance en vitamine D qui joue un rôle immuno-modulateur. La supplémentation en vitamine D chez des patients souffrant de fibrose kystique a été associée à des diminutions des taux de TNF- α and IL-6, deux cytokines inflammatoires les plus associées à la dépression [33]. Une étude française récente a également montré que la mastocytose, une maladie rare dans laquelle les mastocytes activés s'accumulent de façon pathologique, était associée à la dépression [34]. L'augmentation de la perméabilité intestinale est également associée aux perturbations inflammatoires périphériques. Des taux augmentés d'IgM et d'IgG dirigés contre des bactéries gram - du tube digestif (*Hafnia alvei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter koseri* et *Klebsielle Pneumoniae*) ont été identifiées chez des patients souffrant de dépression [35], suggérant le passage dans la circulation de molécules bactériennes pro-inflammatoires chez certains patients.

Les conséquences de l'inflammation au cours de la dépression

La neuro-inflammation associée à la dépression conduit à l'activation microgliale par le complexe de l'inflammasome. D'un point de vue physiopathologique, les cytokines circulantes peuvent induire une activation cérébrale par plusieurs

voies : elles peuvent entrer passivement dans le cerveau par des régions perméables de la barrière hémato-encéphalique comme le plexus choroïde, en utilisant des transporteurs spécifiques de cytokines ou par des transmissions afférentes du nerf vague (voir la revue [36]).

Dans le système nerveux central, les cellules gliales résidant dans le parenchyme cérébral gouvernent la réponse immunitaire innée et adaptative [37]. Les cellules microgliales ont pour rôle de phagocyter et nettoyer le matériel endommagé des cellules lésées et les neurones en apoptose [38]. La microglie a également pour fonction la régulation de la synaptogenèse durant le développement cérébral [39]. Les produits de l'activation microgliale au niveau de la lésion induisent alors la formation de l'inflammasome. Il s'agit d'un complexe multiprotéique [40] responsable d'une cascade aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires [41].

Selon ce modèle, les effets des glucocorticoïdes sur les TLRs et les inflammasomes déclenchent et facilitent la réponse immune centrale et périphérique par des effecteurs immunitaires (comme la microglie) lors de la réponse au stress. Les études précliniques suggèrent un rôle des cellules microgliales dans le développement de comportements de type dépressif [42, 43], rôle également mis en évidence dans des études post-mortem (pour revue voir [44]) et plus récemment mis en évidence dans une étude d'imagerie cérébrale [45]. Ceci est concordant avec la possibilité du développement de symptômes psychiatriques liés à l'activation de la voie de la caspase 1 induisant la production des cytokines IL-1 β et IL-18 par les cellules microgliales. En faveur de ce concept, une augmentation des gènes *NLRP3* et caspase-1 dans les cellules mononucléées et des taux élevés d'IL-1 β et d'IL-18 retrouvés chez les patients souffrant de troubles dépressifs caractérisés [46]. Le *NLRP3* a été de plus associé à une dépression induite par l'administration de LPS dans un modèle murin [47], suggérant un rôle des inflammasomes et des Nod-like récepteurs dans la pathogenèse de la dépression immuno-inflammatoire

Le rôle de l'Indoléamine 2,3 oxygénase (IDO), du glutamate et des catabolites

Récemment, le rôle de l'enzyme IDO dans le lien dépression et immuno-inflammation a été clairement mis en évidence [48]. L'activation de l'IDO est induite par la production de cytokines proinflammatoires en réponse à un stress physiologique ou psychologique. L'IDO est une enzyme qui catalyse la dégradation de tryptophane (TRP), un acide aminé essentiel dans la conversion de sérotonine, en kynurénine (KYN). KYN est ensuite métabolisé en catabolites du tryptophane (TRYCATs) tels que l'acide kynurénique neuroprotecteur (KA) et l'acide quinolinique neurotoxique (QUIN). Des niveaux augmentés de KYN central et périphérique et un QUIN augmenté dans le système nerveux central ont été associés à la dépression induite par l'IFN- α [18]. D'autres preuves du rôle de l'IDO et des taux de KYN centraux dans la dépression proviennent des études montrant une induction

de comportements de type dépressif lors de l'administration de L-kynurénine (L-KYN) [49]. Des études post-mortem ont montré que le rapport de KA/QUIN sériques, un index supposé neuroprotecteur, serait diminué chez les patients dépressifs comparés aux sujets non dépressifs, et ce ratio a été associé avec un volume hippocampique et amygdalien augmentés [50-52]. QUIN, initialement produit par les cellules microgliales, est un agoniste des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-Daspartate (NMDA). L'activation de l'IDO entraîne ainsi à la fois une diminution de la synthèse de sérotonine et une suractivation des récepteurs glutamatergiques (pour revue voir [53, 54]). Par conséquent, le relargage soutenu de cytokines par les cellules microgliales, autrement appelée « neuro-inflammation » pourrait provoquer des dommages neuronaux et des morts neuronales similaires à une neurogenèse diminuée par de niveaux de BDNF altérés ou une augmentation des concentrations glutamatergiques liées à une diminution de la recapture de glutamate [55, 56]. De plus, certains métabolites du tryptophane et du glutamate sont neurotoxiques et peuvent entraîner des dommages cellulaires spécialement dans l'hippocampe, ce qui peut augmenter le risque de dépression [57, 58]. De plus, dans certaines études les patients dépressifs ont montré une densité augmentée de cellules QUIN positives [59], une augmentation du glutamate [60] et des déficits du transporteur du glutamate dans le cortex [61].

Les liens entre l'inflammation et les mécanismes neuroendocrines dans la dépression

Un corpus grandissant de preuves suggère une association entre l'inflammation et la dysfonction de l'axe corticotrope (HPA) et une association bilatérale entre les systèmes immunitaires et neuroendocrine [62]. Les altérations à la fois dans les bras cellulaire (Th1) et humoral (Th2) de l'immunité adaptative ont été liées à une dysfonction de l'axe HPA. Par exemple, les glucocorticoïdes ont une action suppressive de la libération d'IL-12 (activatrice de la réponse Th1) alors qu'ils augmentent la production d'IL-4 par les cellules Th2 [63]. À l'inverse, les cytokines sont capables de stimuler l'axe HPA directement comme l'indique l'augmentation de la libération d'ACTH et de glucocorticoïdes chez les patients traités par IFN- α présentant une dépression iatrogène [13].

Les cytokines seraient incluses dans les mécanismes de feedback et la résistance aux glucocorticoïdes par leurs voies de signalisation, comme par exemple par la voie du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B), les transducteurs de signaux ainsi que les activateurs de transcription, qui inhibent tous la fonction glucocorticoïde [64]. Toutefois, une variation considérable existe entre les activations des systèmes HPA des patients dépressifs et certains patients ne présentent aucune hyperactivité de l'axe HPA [65]. Cela pourrait refléter partiellement l'hétérogénéité des troubles dépressifs, avec une activation de l'axe HPA d'autant plus prononcée que le trouble

est sévère comme par exemple dans les formes mélancoliques ou avec symptômes psychotiques [66]. Il a aussi été suggéré que les interactions entre les molécules inflammatoires et les autres mécanismes de l'axe HPA (incluant le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hormone peptidique intestinale glucagon-like peptide 1 et les hormones de croissance) pourraient être associées à l'apparition de symptômes dépressifs et contribuer à une prévalence élevée de troubles chroniques liés à l'immunité (comme le diabète) chez les patients souffrant de dépression [67].

Les preuves cliniques et précliniques montrent donc à la fois l'activation et l'extinction des réponses immunitaires chez les patients dépressifs. Alors qu'une littérature abondante suggère des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires et de protéines de phase aiguë dans la dépression, des questions importantes restent en suspens concernant une réponse adaptative altérée et la coopération entre les réponses innées et adaptatives dans les troubles dépressifs.

Applications thérapeutiques : les stratégies anti-inflammatoires dans la dépression

De nombreux anti-inflammatoires ont montré leur efficacité dans la dépression en adjonction au traitement antidépresseur conventionnel (pour revue voir [68]). Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs cytokiniques sont les plus étudiés. Une méta-analyse récente incluant 14 études (6262 participants) a conclu à l'efficacité de ces deux classes thérapeutiques, aussi bien dans la dépression majeure que sur la symptomatologie dépressive. Le celecoxib présentait les preuves les plus robustes d'efficacité sur la réponse et sur la rémission [69].

L'étude qui préfigure la médecine de précision dans le domaine des anti-inflammatoires dans la dépression est l'étude de Raison *et al* [70]. Dans cette étude, un traitement inhibiteur du TNF *alpha* a été administré en double aveugle *versus* placebo à des patients dépressifs résistants. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes. Toutefois, l'analyse post-hoc a révélé l'efficacité du traitement anti-TNF *alpha* seulement chez les patients déprimés présentant une inflammation périphérique de bas niveau, définie par l'élévation de la CRP.

Conclusion

La présente revue a montré les avancées majeures des deux dernières décennies dans la compréhension des mécanismes inflammatoires potentiels pouvant conduire à l'apparition de la dépression. Ces découvertes pourront conduire dans les années à venir à la mise en place de thérapies anti-inflammatoires personnalisées qui permettront d'optimiser le traitement de la dépression majeure.

Remerciements Ce travail a été partiellement financé par l'AP-HP (Assistance publique des Hôpitaux de Paris), la fondation FondaMental (RTRS Santé mentale), par le programme investissement d'avenir sous la référence ANR-11-IDEX-0004-02 et ANR-10-COHO-10-01, et par l'Inserm (Institut national de la Santé et de la Recherche médicale).

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Bluthé RM, Walter V, Parnet P, *et al*. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 1994 ; 317 : 499-503.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001 ; 15 : 7-24.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001 ; 15 : 7-24.
- Gibney SM, McGuinness B, Prendergast C, Harkin A, Connor TJ. Poly I:C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain Behav Immun* 2013 ; 28 : 170-81.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 46-56.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, *et al*. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 445-52.
- Harrison NA, Brydon L, Walker C, *et al*. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009 ; 66 : 407-14.
- Hannestad J, DellaGioia N, Ortiz N, Pittman B, Bhagwagar Z. Citalopram reduces endotoxin-induced fatigue. *Brain Behav Immun* 2011 ; 25 : 256-9.
- Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005 ; 19 : 105-23.
- Wichers MC, Kenis G, Koek GH, *et al*. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 2007 ; 62 : 207-14.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, *et al*. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 961-6.
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 2002 ; 16 : 575-80.
- Capuron L, Raison CL, Musselman DL, *et al*. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1342-5.
- Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, *et al*. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 906-14.
- Capuron L, Ravaud A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun* 2004 ; 18 : 205-13.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009 ; 71 : 171-86.
- Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, *et al*. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med* 2009 ; 39 : 413-23.
- Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, *et al*. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010 ; 15 : 393-403.
- Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, *et al*. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2010 ; 15 : 535-47.

20. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 49 : 206-15.
21. Grosse L, Hoogenboezem T, Ambrée O, *et al.* Deficiencies of the T and natural killer cell system in major depressive disorder : T regulatory cell defects are associated with inflammatory monocyte activation. *Brain Behav Immun* 2016; 54 : 38-44.
22. Maes M, Stevens W, DeClerck L, *et al.* Immune disorders in depression: higher T helper/T suppressor-cytotoxic cell ratio. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86 : 423-31.
23. Robertson MJ, Schacterle RS, Mackin GA, *et al.* Lymphocyte subset differences in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and major depression. *Clin Exp Immunol* 2005; 141 : 326-32.
24. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, *et al.* The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15 : 199-226.
25. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, *et al.* Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25 : 1532-43.
26. Song C, Kenis G, van Gastel A, *et al.* Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res* 1999; 85 : 293-303.
27. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013; 11 : 200.
28. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, *et al.* Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 : 61-7.
29. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, *et al.* Position statement part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17 : 6-63. Disponible sur : <https://dSPACE.lboro.ac.uk/dSPACE-jspui/handle/2134/10584> [cité 27 févr 2016].
30. Fond G, Godin O, Llorca PM, Leboyer M. Abnormal C-reactive protein (CRP) levels in schizophrenia and schizoaffective disorders. Results from the FACE-SZ dataset. *Eur Psychiatry* 2015; 30 : S112.
31. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest J* 2007; 131 : 1557-66.
32. Vgontzas AN, Zoumaki M, Bixler EO, *et al.* Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 2087-95.
33. Grossmann RE, Zughair SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66 : 1072-4.
34. Geogin-Lavielle S, Moura DS, Salvador A, *et al.* Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Mol Psychiatry* 2016; 21 : 1511-6.
35. Mass M, Kubera M, Leunis J-C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29 : 117-24.
36. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling : Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130 : 226-38.
37. Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 : 429-39.
38. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillance of Brain Parenchyma in Vivo. *Science* 2005; 308 : 1314-8.
39. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, *et al.* Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 2011; 333 : 1456-8.
40. Leemans JC, Cassel SL, Sutterwala FS. Sensing damage by the NLRP3 inflammasome. *Immunol Rev* 2011; 243 : 152-62.
41. Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15 : 84-97.
42. Kreisel T, Frank MG, Licht T, *et al.* Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19 : 699-709.
43. Fenn AM, Gensel JC, Huang Y, *et al.* Immune Activation Promotes Depression 1 Month After Diffuse Brain Injury : A Role for Primed Microglia. *Biol Psychiatry* 2014; 76 : 575-84.
44. Paradise MB, Naismith SL, Norrie LM, *et al.* The role of glia in late-life depression. *Int Psychogeriatr IPA* 2012; 24 : 1878-90.
45. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, *et al.* Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 2015; 72 : 268-75.
46. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, *et al.* NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 36 : 111-7.
47. Zhang Y, Liu L, Peng Y-L, *et al.* Involvement of Inflammasome Activation in Lipopolysaccharide-induced Mice Depressive-like Behaviors. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20 : 119-24.
48. Chen W. IDO: more than an enzyme. *Nat Immunol* 2011; 12 : 809-11.
49. O'Connor JC, André C, Wang Y, *et al.* Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Mediate the Upregulation of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and the Induction of Depressive-Like Behavior in Mice in Response to Bacillus Calmette-Guérin. *J Neurosci* 2009; 29 : 4200-9.
50. Savitz J, Drevets WC, Smith CM, *et al.* Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol* 2015; 40 : 463-71.
51. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, *et al.* Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52 : 200-11.
52. Savitz J, Dantzer R, Meier TB, *et al.* Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 62 : 54-8.
53. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007; 12 : 988-1000.
54. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 : 46-56.
55. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res* 2007; 85 : 2059-70.
56. Pav M, Kovaru H, Fiserova A, *et al.* Neurobiological aspects of depressive disorder and antidepressant treatment: role of glia. *Physiol Res* 2008; 57 : 151.
57. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, *et al.* IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neopeptides in depression: New pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology. *J Affect Disord* 2011; 135 : 414-8.
58. Myint A-M, Schwarz MJ, Müller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J Neural Transm* 2011; 119 : 245-51.
59. Steiner J, Walter M, Gos T, *et al.* Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation* 2011; 8 : 94.
60. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007; 62 : 1310-6.
61. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, *et al.* Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102 : 15653-8.
62. Zunsain PA, Anacker C, Cattaneo A, *et al.* Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 : 722-9.
63. Franchimont D, Galon J, Gadina M, *et al.* Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes. *J Immunol* 2000; 164 : 1768-74.
64. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21 : 9-19.
65. Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV, *et al.* Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2007; 41 : 152-9.

66. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, *et al.* Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 2013;18: 692-9.
67. Numakawa T, Adachi N, Richards M, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: reciprocal influence on the central nervous system. *Neuroscience* 2013;239: 157-72.
68. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, *et al.* Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129: 163-79.
69. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, *et al.* Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71: 1381-91.
70. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, *et al.* A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013;70: 31-41.