

Publiée sous l'égide de la Faculté de Médecine de Liège, avec le soutien du CHU de Liège

Fondateur : L. Brull.

Comité d'honneur : A. Nizet, J. Senterre.

Rédaction : A.J. Scheen, Rédacteur en Chef, P. Lancellotti, Rédacteur en Chef Adjoint, H. Kulbertus, Rédacteur en Chef Honoraire.

Trésorier : G.E. Piérard.

Comité de Gestion : J. Boniver, V.D'Orio, U. Gaspard, D. Giet, J.M. Krzesinski, H. Kulbertus, P. Lancellotti, P. Lefebvre, R. Louis, G. Moonen, G.E. Piérard, W. Pitchot, A.J. Scheen.

Comité scientifique : A. Albert, L. Angenot, M. Anseau, P. Bartsch, O. Battisti, A. Beckers, Y. Beguin, J. Belaiche, J. Boniver, P. Bonnet, C. Bouffieux, J.P. Bourguignon, V. Bours, P. Boxho, G. Bruwier, T. Bury, A. Carlier, V. Castronovo, J.P. Chapelle, C. Charlier, M. Cloes, C. Colin, P. Coucke, J.M. Crielaard, J. Crommen, P. Damas, G. Dandrifosse, J.O. Defraigne, M.P. Defresne, O. Detry, M. de la Brassinne, C. De Landsheere, J. de Leval, J.P. Delporte, Ph. Delvenne, J.P. Demanez, P. De Mol, J. Demonty, J.M. Deneufbourg, R. Dondelinger, V.D'Orio, G. Fillet, J.M. Foidart, M. Foidart-Dessalle, U. Gaspard, V. Geenen, D. Giet, P. Gillet, A. Gothot, T. Grisar, E. Heinen, G. Hougardy, Ph. Hubert, R. Hustinx, J. Joris, F. Kridelka, J.M. Krzesinski, H. Kulbertus, T. Lahaye, P. Lancellotti, M. Lamy, Ph. Lefebvre, V. Legrand, J.J. Legros, M. Lifrange, J. Lombet, E. Louis, R. Louis, A. Maertens de Noordhout, Ph. Mairiaux, M. Malaise, P. Maquet, D. Martin, M. Meurisse, A. Migeotte, J.P. Misson, G. Moonen, M. Moutschen, A. Nikkels, N. Paquot, P. Papart, J. Petermans, G.E. Piérard, L. Piérard, C. Piérard-Franchimont, B. Pirotte, R. Poirrier, M.A. Radermecker, J.M. Rakic, J.Y. Reginster, B. Rentier, J. Rigo, B. Rogister, E. Rompen, G. Rorive, B. Sadzot, E. Salmon, N. Schaaf-Lafontaine, J.P. Schaaps, A.J. Scheen, J. Schoenen, V. Seutin, D. Sondag-Thull, D. Soyeur, A. Stevenaert, J.R. Van Cauwenberge.

Secrétariat : L. Gilson, L. Lenaerts

Revue médicale de Liège, CHU Bât. B35,
Niveau -1, Sart Tilman, 4000 Liège.
Tél. 04/366.21.91-92 - Fax. 04/366.21.95
E-mail : rmlg@chu.ulg.ac.be

Site Web : <http://www.rmlg.ulg.ac.be> M. Marchand

Abonnement annuel TTC (11 numéros + Accès Web) :
Belgique : 85,00 euros. Etranger : 138,00 euros.
Médecins diplômés depuis moins de 5 ans : 48,00
euros. Etudiants en médecine : 27,00 euros.

Banque Belfius, Bd Pacheco, 44, B-1000 Bruxelles
Compte IBAN : BE35091008983037
BIC(SWIFT) Code : GKCCBEBB
Communication obligatoire : CF 4174
TVA : BE0232.988.060

Régie publicitaire : J.P. Felix -Tél. 0475/28.39.63

Editeur responsable : A.J. Scheen, Rédacteur en Chef.

ISSN (Principal) : 0370-629x

ISSN (Suppléments) : 0035-3663

Sommaire

Comment je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours,

A.J. SCHEEN 581

Le cas clinique du mois. Diagnostic d'un décollement chronique de rétine dans le cadre d'une rétinopathie cristalline, S. FINCK, G. LEPIÈCE, S. BONNET 586

Le cas clinique du mois. Défécation après migration transmurale colique d'un tampon abandonné lors d'une intervention abdomino-pelvienne,

O. WÉRY, M. BIHIN 590

Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire, M. MÉLISSOPOULOU,

A. ANCIEN, P. LANCELLOTTI 594

La prothèse valvulaire idéale n'existe toujours pas. Quels facteurs entrent en compte pour orienter les choix d'une valve mécanique ou biologique ?, C. GRÉGOIRE,

E. NELLESSEN, J-O. DEFRAIGNE, M.A. RADERMECKER 600

La fibrose pulmonaire idiopathique, J. GUIOT, J-L. CORHAY,

R. LOUIS 605

Dépression et diabète de type 2. Analyse étiopathogénique d'une comorbidité fréquente, D. LUPPENS, C. PIETTE,

R.P. RADERMECKER, G. SCANTAMBURLO, M. ANSSEAU, W. PITCHOT . . . 611

Changements climatiques et l'antinomie de l'eau qui déshydrate, C. PIÉRARD-FRANCHIMONT, T. HERMANNNS-LÉ,

S.L. PIÉRARD, G.E. PIÉRARD 618

Qualité de vie de l'enfant avec antécédents oncologiques et adaptation parentale, C. TILKIN, M. TOUCHÈQUE,

P. MISSOTTEN, A-M. ETIENNE 622

Détection prévenante en santé mentale chez l'adolescent : considérations éthiques et théoriques, A. MALCHAIR,

M-A. MAERTENS, C. GOSSET, F. RENARD, F. LARØI, H. MOURAD,
W. PITCHOT, M-A. DOMKEN 628

Nouvelles scientifiques et universitaires 635

Le droit de copie de tous nos articles originaux est réservé.
Les articles n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.

DÉPRESSION ET DIABÈTE DE TYPE 2

Analyse étiopathogénique d'une comorbidité fréquente

D. LUPPENS (1), C. PIETTE (2), R.P. RADERMECKER (3), G. SCANTAMBURLO (4), M. ANSSEAU (5), W. PITCHOT (6)

RÉSUMÉ : Les avancées récentes dans la compréhension de la neurobiologie de la dépression ont souligné l'importance des médiateurs de l'inflammation, des neurotrophines (BDNF) et du dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) dans l'apparition de cette pathologie. Ces dysfonctionnements, via l'établissement d'un état pro-inflammatoire et d'une hypercortisolémie, pourraient avoir des conséquences sur d'autres systèmes comme la régulation de la glycémie, avec un risque accru d'apparition d'une résistance à l'insuline et d'un diabète de type 2. Inversement, le diabète de type 2, très souvent associé à un surpoids, voire à une obésité, est fréquemment responsable de l'apparition d'un état pro-inflammatoire qui pourrait, en agissant au niveau du système nerveux central, favoriser l'apparition d'une humeur dépressive. Ainsi, les phénomènes inflammatoires et le dysfonctionnement de l'axe HHS pourraient constituer des liens biologiques clés entre la dépression et le diabète de type 2, rendant compte non seulement de la fréquente association de ces deux pathologies, mais également d'une certaine «résistance» aux traitements antidépresseurs classiques chez les patients avec un diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : *Dépression - Diabète de type 2 - Comorbidité - Inflammation - Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

INTRODUCTION

La dépression et le diabète de type 2 représentent deux pathologies à forte prévalence. Le risque de développer une dépression au cours de la vie est évalué entre 16 et 20% (1, 2). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression représente actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (3). Elle est responsable d'une souffrance personnelle et familiale importante et est associée à un risque suicidaire élevé, ainsi qu'à une comorbidité physique significative (affections cardiovasculaires...) (4). Par ailleurs, la dépression

DEPRESSION AND TYPE 2 DIABETES :

ETIOPATHOGENIC ANALYSIS OF A FREQUENT COMORBIDITY

SUMMARY : Recent advances in the neurobiology of depression have underlined the importance of markers of inflammation, neurotrophins, and hypothalamo-pituitary adrenal (HPA) axis dysfunction in the development of this pathology. These disorders could have some impact on other systems such as the glucose metabolism regulation with an increased risk of insulin resistance and type 2 diabetes. Type 2 diabetes is also frequently associated with a pro-inflammatory state that could favour the development of a depressive episode. Inflammatory phenomena and HPA axis dysfunction could be biological links between depression and type 2 diabetes and account not only for the frequent association between those two disorders, but also for the treatment-resistance to classical antidepressants.

KEYWORDS : *Depression - Type 2 diabetes - Comorbidity - Inflammation - Hypothalamo-pituitary-adrenal axis*

évolue régulièrement sur un mode chronique (15 à 20% des cas) et récidivant (50% de récurrences après un premier épisode dépressif) (4, 5).

On estime actuellement à 347 millions le nombre de patients diabétiques à travers le monde, et l'OMS prévoit, d'ici 2030, un accroissement de 60% de la prévalence du diabète. Cette augmentation semble, en grande partie, liée à une modification des habitudes alimentaires, plus riches en glucides et en lipides, associée à une sédentarité accrue conduisant à un accroissement de la prévalence de l'obésité, principale cause de résistance à l'insuline, une des pierres angulaires de la physiopathologie de cette affection (6, 7). Le diabète de type 2 est la forme la plus commune de diabète puisqu'il représente 80 à 90% des cas et est caractérisé par une hyperglycémie consécutive à une réduction de la sécrétion d'insuline qui ne peut plus compenser l'insulinorésistance liée à l'avancée en âge et à l'obésité, surtout à composante abdominale.

Les études épidémiologiques suggèrent un lien «bidirectionnel» entre la dépression et le diabète de type 2 : les patients souffrant d'un diabète de type 2 ont un risque multiplié par 1,15 à 2 de développer une dépression comparativement aux individus non diabétiques; inversement, le risque de développer un diabète

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique, (4) Professeur, Chef de Clinique, (5) Professeur ordinaire, Chef de Service, (6) Professeur, Chef de Service Associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège.

(3) Médecin Chef de Clinique, Maître de conférences ULg, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

de type 2 chez les patients dépressifs est multiplié par 1,6 comparativement aux individus non dépressifs (8, 9).

Le but de cet article est de proposer une revue de la littérature des hypothèses concernant les mécanismes biologiques clés sous-tendant ce lien «bidirectionnel».

INTRICATIONS COMPORTEMENTALES ENTRE DÉPRESSION ET DIABÈTE DE TYPE 2

La dépression peut être associée à une prise de poids dont le risque est l'apparition d'une intolérance au glucose, voire d'un diabète de type 2 avéré, chez les patients prédisposés. En effet, la dépression est souvent associée à une sédentarité accrue consécutive à une perte d'énergie et d'intérêt conduisant à un retrait social et à une réduction, voire une perte, des activités quotidiennes. De plus, la dépression peut être associée à une hyperphagie avec une alimentation riche en glucides et en lipides. Enfin, certains psychotropes utilisés dans le traitement de la dépression favorisent la prise de poids.

Le diabète de type 2 représente souvent un véritable «fardeau» nécessitant des soins médicaux réguliers, des mesures hygiéno-diététiques rigoureuses et un soutien éducatif, afin de prévenir au mieux l'apparition de complications et la mortalité prématurée liées à cette affection. Ces complications peuvent être responsables de lourds handicaps tels que des atteintes microvasculaires (cécité, neuropathie, néphropathie) et macrovasculaires (insuffisance coronaire, amputations, affections cérébrovasculaires). Ainsi, le risque accru de développer une dépression chez les patients diabétiques pourrait, en partie, s'expliquer par les complications pesantes associées au DT2 (10, 11).

L'HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE

DANS LA DÉPRESSION

Introduction

Certaines observations soutiennent l'hypothèse inflammatoire de la dépression : des études mettent en évidence, chez des patients déprimés, même en l'absence de pathologie inflammatoire concomitante, des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), de protéines de la phase aiguë (CRP), et de chémokines (MCP-1 ou protéine chimiotactique des monocytes) (12, 13). En cas

d'infection, les cytokines pro-inflammatoires induisent de la fièvre en activant la cyclo-oxygénase de type 2 (cox-2) cérébrale, ainsi qu'un «comportement maladie» caractérisé par des troubles du sommeil, une asthénie, une anorexie, une diminution de la libido, une diminution de l'activité psychomotrice et un repli sur soi, des symptômes souvent présents chez les patients souffrant de dépression, même en l'absence d'infection (8, 14). Un nombre significatif de patients souffrant d'hépatite développent une symptomatologie dépressive lorsqu'ils sont traités par interféron, une cytokine pro-inflammatoire (15). Enfin, les inhibiteurs de la cox-2 (célécoxib, acide acétylsalicylique) et l'antagoniste du TNF- α (étanercept) possèdent des effets positifs sur l'humeur.

Des données récentes proposent un lien «bidirectionnel» entre la dépression et l'inflammation (fig. 1) : les cytokines pro-inflammatoires pourraient induire l'apparition d'un syndrome dépressif par leurs interactions avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la voie glutamatergique et les neurotrophines (neurodégénérescence), et le système des monoamines (fig. 2); inversement, les substrats neurobiologiques de la dépression pourraient contribuer à l'activation du système immunitaire (8).

Inflammation et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Les cytokines pro-inflammatoires activent l'axe HHS en augmentant la libération de Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), contribuant ainsi à l'hypercortisolémie fréquemment

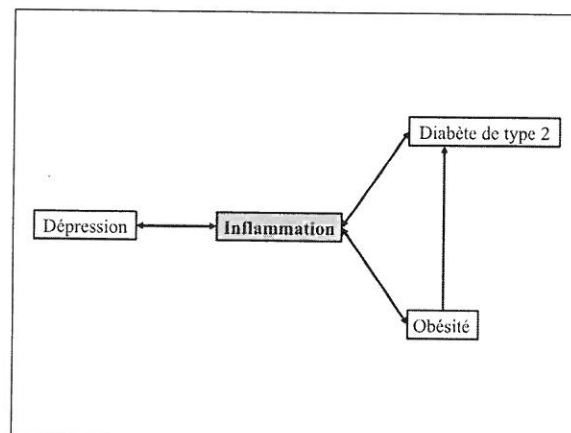


Figure 1. Interrelations entre la dépression, l'inflammation et le diabète de type 2.

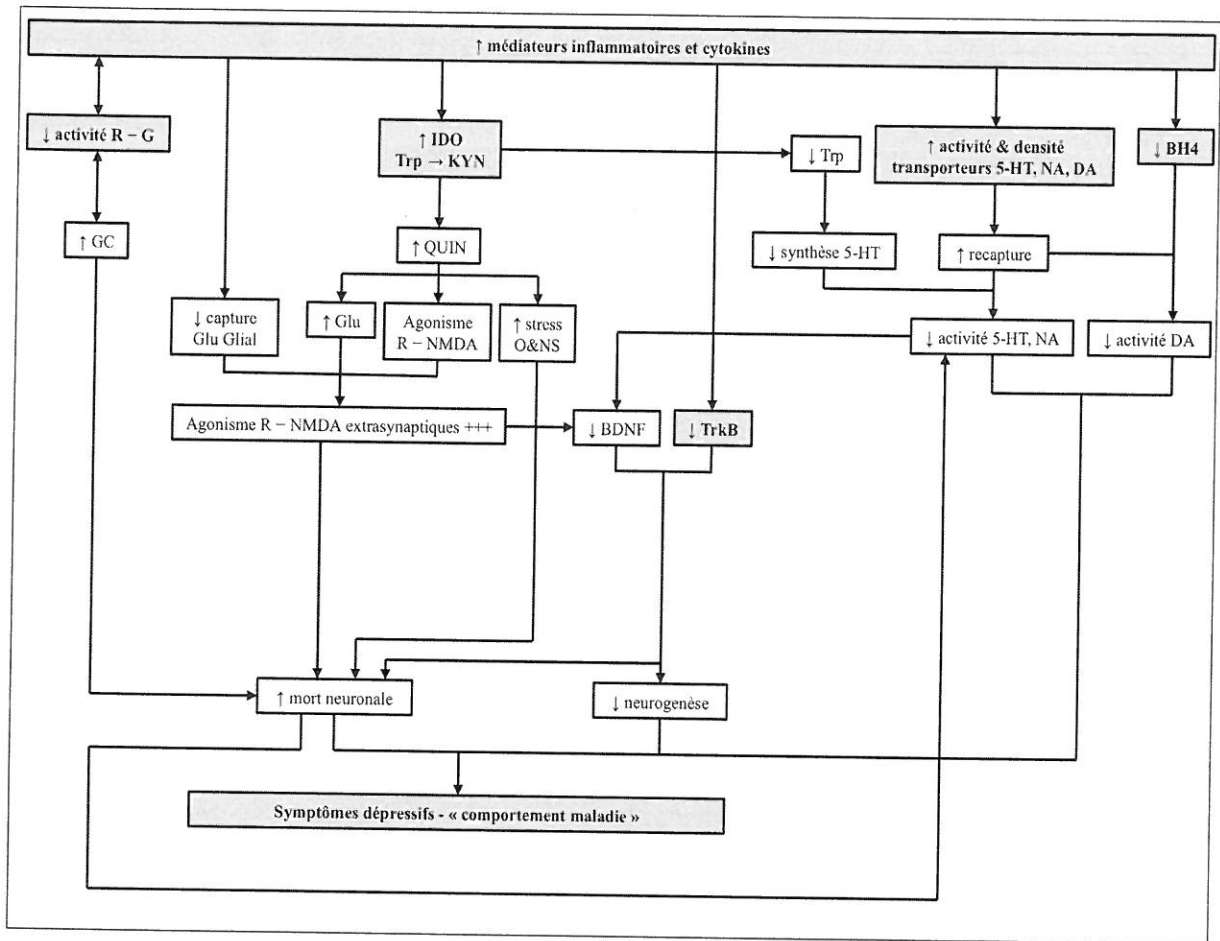


Figure 2. Hypothèse inflammatoire de la dépression. RG : récepteur aux glucocorticoïdes; GC : glucocorticoïde; IDO : indoleamine - 2,3 - dioxygénase; Trp : tryptophane; KYN : kynurénine; QUIN : acide quinolinique; Glu : glutamate; R-NMDA : récepteurs NMDA; Glial : cellules gliales; O&NS : stress oxydatif et nitrosant; BDNF : brain-derived neurotrophic factor; TrkB : tyrosine kinase-B; BH4 : tétrahydrobioptérine; 5-HT : sérotonine; NA : noradrénaline; DA : dopamine.

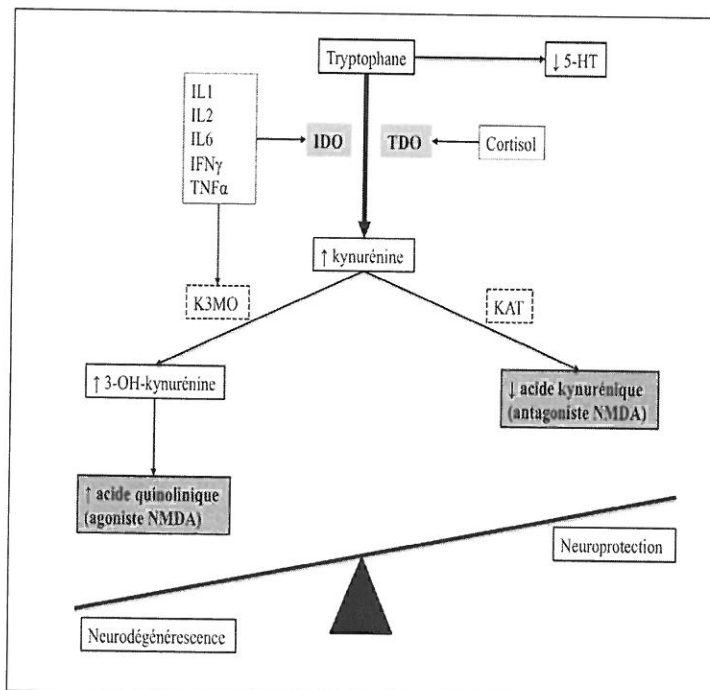


Figure 3. Voie de la kynurénine. TDO = tryptophane dioxygénase; IDO = indoleamine-2,3-dioxygénase; KAT = kynurénine amino-transférase; K3MO = kynurénine 3 mono-oxygénase; KYNU = kynuréninase; 5-HT = sérotonine

retrouvée dans la dépression. Malgré cette augmentation des concentrations de glucocorticoïdes, il n'y a pas de suppression des cellules immunitaires, car les cytokines pro-inflammatoires réduisent également la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, à la fois dans le cerveau et en périphérie. Le mécanisme précis de cette résistance aux glucocorticoïdes n'est pas élucidé, mais les cytokines pro-inflammatoires pourraient : 1) perturber la translocation du récepteur aux glucocorticoïdes du cytoplasme vers le noyau et ses interactions avec l'ADN et d'autres protéines nucléaires, y compris le NF- κ B; 2) influencer l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, favorisant une expression prédominante de l'isoforme β inactive; 3) activer la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase, résultant en une inactivation du cortisol; et, enfin, 4) augmenter l'activité et l'expression de la glycoprotéine P provoquant l'expulsion des glucocorticoïdes de la cellule. De plus, la réduction de l'activité des glucocorticoïdes conduit à une augmentation des taux de cytokines, ce qui accroît encore la perturbation de l'activité des glucocorticoïdes, formant une «boucle de rétroaction positive pro-inflammatoire» (8, 12).

Inflammation, voie glutamatergique, neurotrophines (BDNF) et neurodégénérescence

Le tryptophane est un acide aminé métabolisé par deux voies principales : l'une conduit à la synthèse de la sérotonine (5-HT) et l'autre, à la kynurénine. Dans cette dernière voie, le tryptophane est métabolisé par l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO), largement distribuée dans les tissus périphériques et le cerveau, et par la tryptophane-dioxygénase (TDO), présente principalement dans le foie. L'IDO est activée par les cytokines pro-inflammatoires tandis que la TDO est activée par les glucocorticoïdes. Comme les cytokines pro-inflammatoires et le cortisol sont augmentés dans la dépression, il n'est pas surprenant de constater que le tryptophane soit dévié vers la voie de la kynurénine (fig. 2, 3). Puisque la disponibilité du tryptophane est le facteur limitant dans la synthèse de la sérotonine, cette déviation du tryptophane pourrait contribuer à la diminution de la synthèse de la sérotonine.

La kynurénine est, ensuite, métabolisée selon deux voies principales. La première (augmentée dans la dépression) conduit, sous l'action de la kynurénine 3 mono-oxygénase (KMO) également induite par les cytokines pro-inflammatoires, à la synthèse d'acide quinolinique;

ce dernier est neurotoxique par l'activation des récepteurs NMDA du glutamate, conduisant à l'apoptose des neurones et des cellules gliales, et par une augmentation du stress oxydatif et nitrosant, aggravant encore ce processus. La seconde (réduite dans la dépression) conduit, sous l'action de la kynurénine amino-transférase (KAT), à la synthèse d'un produit final neuroprotecteur, l'acide kynurénique, antagoniste des récepteurs NMDA.

Dans le cerveau, le métabolisme du tryptophane par l'IDO a lieu, à la fois, dans la microglie et les astrocytes : la microglie synthétise l'acide quinolinique, tandis que les astrocytes produisent principalement l'acide kynurénique et métabolisent l'acide quinolinique permettant, dans des conditions physiologiques, de réduire l'impact neurotoxique de ce dernier. Toutefois, dans la dépression chronique, la microglie activée produit un excès de neurotoxines qui ne peuvent être suffisamment métabolisées par les astrocytes. De plus, l'acide quinolinique, en provoquant l'apoptose des astrocytes, réduit le métabolisme et l'effet tampon habituellement fournis par ces derniers pour les neurones et, par conséquent, expose davantage ces derniers à l'action neurodégénérative de l'acide quinolinique et d'un excès de glutamate (8).

De plus, la réduction de l'activité sérotoninergique peut diminuer l'expression du gène du BDNF, une neurotrophine nécessaire à la survie des neurones par ses effets neurotrophiques et neuroprotecteurs à long terme. Il est possible de conceptualiser une boucle de rétroaction positive entre la perte des neurones sérotoninergiques, en raison du déficit de support trophique par le BDNF, et la perte de soutien sérotoninergique pour la libération des neurotrophines. De plus, les médiateurs inflammatoires sont capables de réduire l'expression du récepteur du BDNF, la tyrosine kinaseB (TrkB), bloquant par conséquent son action trophique.

Au final, l'activation prolongée du système inflammatoire dans le cerveau conduit à une «neurodégénérescence» qui pourrait expliquer la réduction du volume de l'hippocampe, du cortex préfrontal et des amygdales observée dans la dépression chronique; ces régions du cerveau sont censées être impliquées dans la genèse des symptômes dépressifs (12).

Inflammation et monoamines

Les cytokines pro-inflammatoires augmentent la recapture des monoamines et, donc, leur turnover, par l'intermédiaire d'une augmentation de la densité et de l'activité des transpor-

teurs de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline, réduisant ainsi leurs concentrations au niveau de la fente synaptique.

Les cytokines sont également capables d'inhiber la synthèse de la dopamine par l'intermédiaire d'une déplétion de la BH4 (tétrahydrobioptérine), un important cofacteur dans l'étape limitante de la synthèse de la dopamine (8, 15).

On assiste, donc, en présence d'une inflammation, à une réduction de la fonction sérotoninergique et catécholaminergique, comme c'est le cas dans la dépression.

Rôle du stress dans l'inflammation

Le stress est un facteur précipitant fréquent de la dépression. Il augmente la libération de la CRH, laquelle active à la fois l'axe HHS et le locus coeruleus, résultant, respectivement, en une augmentation des glucocorticoïdes circulants et une intensification de l'activité du système nerveux sympathique (SNS) au niveau périphérique et des catécholamines au niveau central. La noradrénaline et l'adrénaline activent les récepteurs adrénergiques des cellules immunitaires conduisant à la libération des cytokines pro-inflammatoires, par l'intermédiaire de l'activation de la cascade du NF- κ B, en particulier sur les macrophages et les monocytes du sang périphérique (15). De plus, le stress chronique induit une élévation soutenue du taux de cortisol sanguin, qui, au fil du temps, provoque une résistance des récepteurs des glucocorticoïdes, ce qui pourrait permettre une activation de l'inflammation en raison d'une absence de suppression du NF- κ B, normalement induite par les glucocorticoïdes (12).

Ainsi, l'augmentation par le stress du tonus du SNS, combinée avec la résistance aux glucocorticoïdes, conduit à l'activation de la microglie dans le cerveau, les macrophages et les monocytes de la périphérie, résultant en un état inflammatoire.

DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Une exposition chronique à l'insuline, comme on peut l'observer en cas d'hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance, pourrait entraîner un effet pro-inflammatoire par activation de la voie du NF- κ B. De plus, l'hyperglycémie pourrait avoir des effets pro-inflammatoires : d'une part, par l'intermédiaire d'une production mitochondriale accrue d'espèce réactive oxygénée conduisant à des cassures dans l'ADN et à l'activation des processus

de réparation; et, d'autre part, en induisant une augmentation de l'expression de TLR-2 et de TLR-4 par les monocytes, potentialisant la réponse inflammatoire. Par conséquent, le diabète de type 2 pourrait également être considéré comme un état pro-inflammatoire (8).

En outre, l'obésité, fréquemment associée au diabète de type 2, pourrait également jouer un rôle dans l'apparition d'un état pro-inflammatoire. En effet, les adipocytes, les macrophages résidents et les cellules stromales du tissu adipeux sécrètent des adipocytokines qui ont le potentiel d'influencer le métabolisme, le système immunitaire, et le système vasculaire (8). Parmi ces substances, on retrouve des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et des hormones (leptine, résistine, adiponectine, visfatine). Certaines adipocytokines, qui sont sécrétées par les adipocytes au prorata de la masse adipeuse, diminuent l'action de l'insuline (TNF- α ; résistine), alors que la sécrétion d'adiponectine, une autre adipocytokine qui favorise, quant à elle, la sensibilité des tissus à l'insuline, est réduite en présence d'une obésité. Ce déséquilibre dans les adipocytokines contribue ainsi à l'insulino-résistance (16, 17). De plus, les adipocytes hypertrophiés sécrètent la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1), entraînant un afflux de macrophages. Ceux-ci libèrent des molécules inflammatoires, lesquelles conduisent à une sécrétion accrue d'adipocytokines par les adipocytes hypertrophiés (8). Plus récemment, le rôle de l'inflammasome NLRP3 a été souligné dans l'apparition d'un syndrome métabolique et d'une glycémie à jeun pathologique chez certains sujets obèses, en particulier ceux avec une adiposité abdominale (péri-viscérale) prédominante (18). L'obésité joue donc un rôle clé dans la relation entre l'inflammation et le diabète de type 2.

DYSRÉGULATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN (HHS)

HYPERACTIVITÉ DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN DANS LA DÉPRESSION ET LIENS AVEC LE DIABÈTE DE TYPE 2

Les anomalies de l'axe HHS mises en évidence dans la dépression incluent une sécrétion accrue de cortisol, des niveaux élevés de CRH dans le liquide céphalo-rachidien, une augmentation de la taille ainsi que de l'activité de l'hypophyse et des glandes surrénales et la non-suppression du cortisol dans le test de freination à la dexaméthasone (12, 19). Or, l'hypercorti-

solémie chronique conduit à l'accumulation de graisse viscérale en favorisant la redistribution des graisses; elle active aussi la lipolyse et la libération d'acides gras libres, lesquels peuvent induire une résistance à l'insuline, présente précocement et *quasi* systématique en cas de diabète de type 2 (17). De plus, comme mentionné plus haut, la graisse viscérale agit comme un organe endocrine et libère des cytokines pro-inflammatoires ainsi que la leptine et la résistine. La leptine contribue à l'activation de l'axe HHS tandis que la résistine et les glucocorticoïdes, dont les concentrations sont augmentées, contribuent à la résistance à l'insuline. Ainsi, l'hypercortisolémie peut fournir un lien explicatif supplémentaire entre la dépression et le diabète de type 2 (15, 20).

RÔLE DES RÉCEPTEURS AU CRH DANS LA DÉPRESSION ET LE DIABÈTE DE TYPE 2

Une autre hypothèse retenue dans la dépression est qu'une des anomalies peut résider au niveau des récepteurs de la CRH, CRHr1 et CRHr2, qui peuvent comporter des variantes génétiques dysfonctionnelles responsables de l'hyperactivation de l'axe HHS et de l'altération du rétrocontrôle négatif médié par le cortisol. La variante génétique de CRHr1, qui provoque une augmentation des niveaux de CRH dans l'hypothalamus, pourrait également perdre sa capacité à potentialiser la sécrétion d'insuline dans le pancréas. Il en résulterait une réduction de la sécrétion d'insuline, ce qui, conjointement à l'insulinorésistance due à l'hypercortisolémie, peut conduire à un diabète de type 2 (19).

CONCLUSION

L'augmentation de l'incidence de la dépression chez les patients atteints d'un diabète de type 2 pourrait s'expliquer, d'une part, par la lourdeur «psychosociale» que constitue le diabète et, d'autre part, par les changements biochimiques associés à cette pathologie, notamment l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires détaillée ci-dessus. L'accès des médiateurs pro-inflammatoires au système nerveux central peut alors entraîner une activation des voies conduisant au développement de symptômes dépressifs. Le diabète de type 2 pourrait, par conséquent, constituer un véritable facteur de risque biologique pour la dépression (3, 8).

Inversement, la dépression serait associée à un risque accru de diabète de type 2 (3). D'une part, des facteurs comportementaux associés à la dépression (alimentation hypercalorique,

sédentarité, prise de poids, tabagisme) peuvent conduire à une insulinorésistance, voire au diabète de type 2, et à une mauvaise gestion du diabète. D'autre part, les changements biochimiques associés à la dépression ou à son traitement, tels qu'un accroissement de l'activité de l'axe HHS et du SNS, et de la production de cytokines pro-inflammatoires, ont des effets favorisant la survenue d'un diabète de type 2.

On estime que 30 à 45% des patients déprimés ne répondent pas, ou seulement partiellement, aux antidépresseurs classiques (21). Il serait donc possible que les antidépresseurs actuels ne ciblent pas efficacement les différents processus physiopathologiques responsables des principaux symptômes de la dépression. En effet, les antidépresseurs actuellement disponibles ont été développés sur la base de l'hypothèse monoaminergique de la dépression qui implique le système des amines biogènes (sérotonine, noradrénaline et dopamine) dans les circuits limbiques et corticaux. Par conséquent, des recherches ultérieures seront nécessaires afin de mettre au point de nouvelles possibilités thérapeutiques ciblant de manière précise l'axe HHS, le SNS ou l'inflammation, afin d'améliorer la prévention et le traitement des patients souffrant de dépression, notamment lorsqu'existe simultanément un diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pitchot W, Ansseau M.— Les troubles de l'humeur : approche pharmacologique. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 21-24.
2. Pitchot W, Ansseau M.— Nouveautés dans le traitement des troubles de l'humeur. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 451-456.
3. Renn BN, Feliciano L, Segal DL.— The bidirectional relationship of depression and diabetes : a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 2011, **31**, 1239-1246.
4. Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E et al.— Guérir la dépression : une question d'objectif et de détermination. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 370-380.
5. Guelfi JD, Rouillon F.— *Manuel de psychiatrie*. Deuxième édition. Masson, 2012, 289-323.
6. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au cœur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
8. Stuart MJ, Baune BT.— Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci and Biobehav Rev*, 2012, **36**, 658-676.

9. Silva N, Atlantis E, Ismail K.— A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes ?. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, **14**, 8-14.
10. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB.— The relationship of depression and diabetes : pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, **36**, 1276-1286.
11. Musselman DL, Betan E, Larsen H et al.— Relationship of depression to diabetes types 1 and 2 : Epidemiology, Biology, and Treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, **54**, 317-329.
12. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al.— Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharm & Biol Psychiatry*, 2011, **35**, 722-729.
13. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al.— Mood disorders and obesity : understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromol Med*, 2011, **13**, 93-116.
14. Leonard BE, Myint A.— The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2009, **24**, 165-175.
15. Leonard BE. — The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*, 2010, **6**, 205-212.
16. Paquot N, Tappy L.— Les adipocytokines : lien entre obésité, diabète de type 2 et athérosclérose ? *Rev Med Liège*, 2005, **60** (5-6), 369-373.
17. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, et al.— Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep*, 2010, **10**, 396-405.
18. Esser N, L'homme L, De Roover A, et al.— Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*, 2013, **56**, 2487-2497.
19. Gagnoli C.— Depression and type 2 diabetes : cortisol pathway implication and investigational needs. *J Cell Physiol*, 2012, **227**, 2318-2322.
20. Duval F.— Endocrinologie et psychiatrie. *EMC Psychiatrie*, **37-640-A-10**.
21. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M.— Les antidépresseurs du futur : rôle du système glutamatergique. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 195-198.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Anseau, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU de Liège, Belgique.
Email : Marc.Ansseau@chu.ulg.ac.be