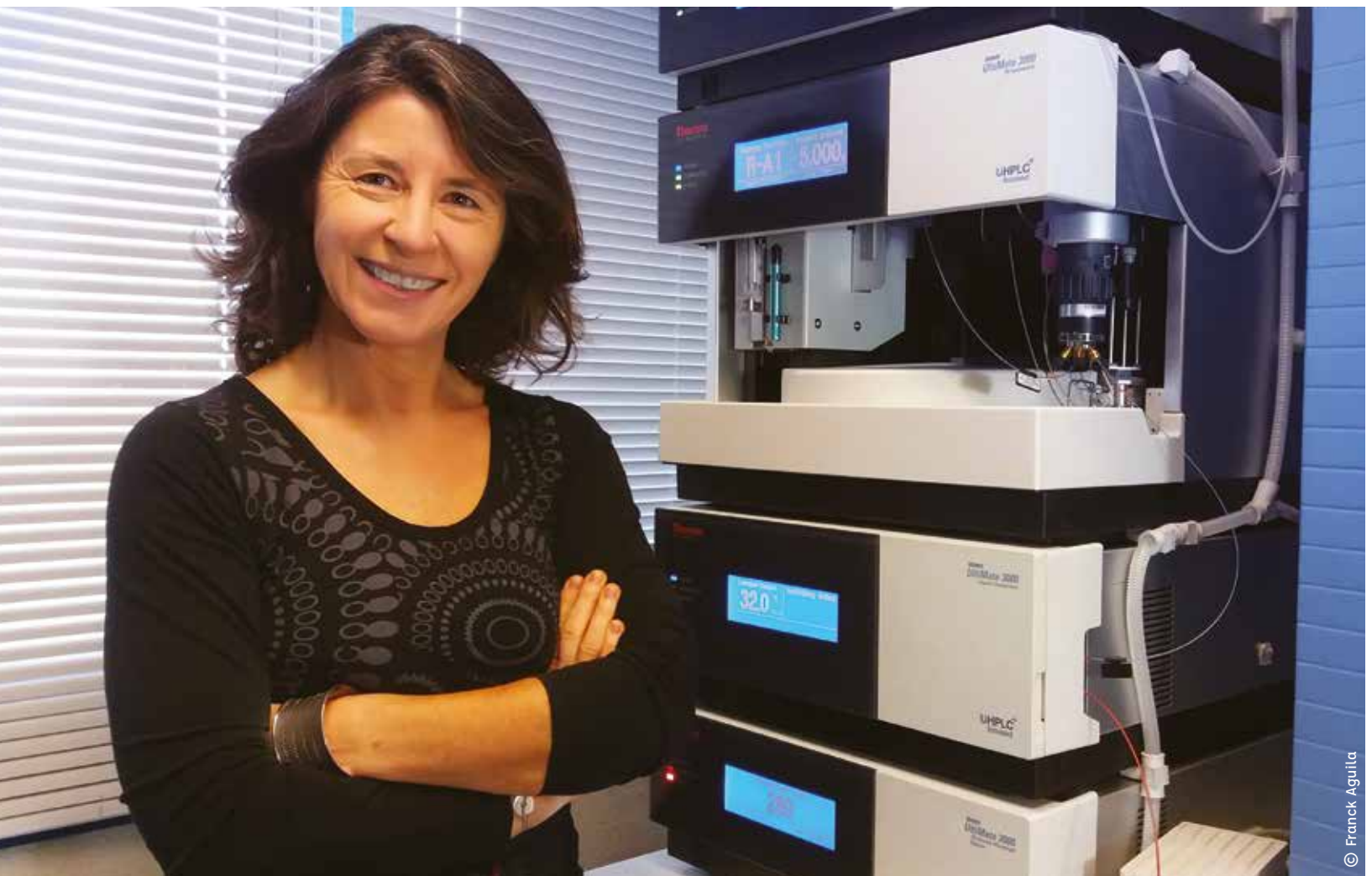


On sait pourquoi « être mal dans sa peau » est synonyme de dépression

« Plus il y a de gruyère, plus il y a de trous et plus il y a de trous moins il y a de gruyère... ».
Ce syllogisme absurde métaphorise la mécanique infernale de la dépression. Plus la personne s'isole et se referme, plus la dépression s'installe, causant une dérégulation de certains mécanismes biochimiques du système nerveux, eux-mêmes entraînant le patient vers plus d'anxiété.

Joëlle Chabry, directeur de recherche à l'IPMC¹, son équipe et Sarah Nicolas (une doctorante) se sont attaquées pendant sept ans à ce cycle infernal moebiusien. La réponse inattendue réside dans une hormone du tissu adipeux. Notre corps recèle en lui un efficace antidépresseur naturel et nous ne le savions pas. En cas de trouble faut-il consulter un psychologue ou un médecin-pharmacien ? Probablement à terme ni l'un ni l'autre dans un certain nombre de cas.

par Antoine Guy



Joëlle Chabry devant le spectromètre de masse.

La lutte contre la dépression est motivée par trois constats : 30 % des patients résistent aux antidépresseurs du marché, 30 % des autres patients y résistent aussi après les premières prises médicamenteuses et l'occurrence de la dépression est très inférieure chez les sujets dont la vie sociale, culturelle et sportive est développée. Depuis 2011, Joëlle Chabry et son équipe cherchent quels mécanismes moléculaires et cellulaires sous-tendent cet état de fait.

Tout a commencé par des souris² pour lesquelles seront favorisées les activités sociales, physiques et cognitives. A partir d'une quinzaine d'individus hébergée dans la même cage, une pyramide sociale se constitue avec un dominant et des dominés³. Au bout de quelques semaines dans ce "Club Med" murin, nos petites amies présentent un système cardio-vasculaire, immunitaire et nerveux en pleine forme, et aucun symptôme dépressif.

¹ IPMC : Fondé en 1989, au cœur de Sophia Antipolis, l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire est un centre de recherches en biologie, associant le CNRS et l'Université Nice Côte d'Azur (UCA).

² C'est un modèle murin enrichi, c'est-à-dire utilisant la souris ou d'autres rongeurs. La souris est le vertébré le plus utilisé en raison de sa disponibilité, de sa petite taille, de son taux élevé de reproduction. Elle partage 99 % de ses gènes avec l'Homme. L'environnement est enrichi par hébergement des souris dans une vaste cage, équipée de roues, de hamacs, d'échelles, de nids, d'objets de formes et couleurs différentes.

³ La hiérarchie est un élément crucial du groupe social.

We know why «being uncomfortable in your own skin» is a synonym for depression

"The more gryere there is, the more holes there are and there more holes there are the less gryere there is...". This absurd syllogism is a metaphor for the infernal mechanics of depression. The more the person isolates themselves and closes down, the more depression develops, causing deregulation of certain biochemical mechanisms of the nervous system, which in turn causes the patient to become more anxious.

Joëlle Chabry, Director of Research at the IPMC¹, her team and Sarah Nicolas (a PhD student) have tackled this infernal cycle for seven years. The unexpected answer lies in an adipose tissue hormone. Our body actually contains an effective natural antidepressant and we did not know it. In case of disorder should one consult a psychologist or a doctor? Probably in the end in a number of cases neither of them.



Sophie Gay (1er plan), Delphine Debayle (au centre) et Sarah Nicolas en train d'analyser le taux d'Adiporon dans le sang des souris.

« *Le résultat le plus important est d'avoir identifié que notre corps recèle le moyen naturel et intrinsèque de combattre cette maladie.* »

L'état émotionnel d'une souris s'évalue par des tests connus. Par exemple, une souris est placée dans une boîte à deux compartiments, l'un sombre et l'autre lumineux. Un conflit naît entre sa peur de la lumière et sa curiosité exploratoire. Une souris stressée restera plus longtemps dans le compartiment sombre, et inversement. Son appétence pour le sucre⁴ diminue avec le stress et renseigne aussi sur son état. Il existe également des tests cognitifs mettant en jeu sa mémoire. Enfin, l'examen de l'hippocampe⁵ des souris

permet d'estimer leur capacité à produire de nouveaux neurones (neurogénèse) et de nouvelles synapses (synaptogénèse). Celle des souris élevées en milieu enrichi est bien supérieure à celles anxieuses, élevées en milieu "pauvre"⁶.

La deuxième étape a consisté à rendre artificiellement dépressives des souris en leur donnant de la corticostérone, équivalent du cortisol chez l'homme. La concentration de cortisol dans le sang des patients dépressifs est extrêmement élevée et stable au cours de la journée. A la longue, ce dysfonctionnement engendre un état d'anxiété permanent aboutissant à la dépression.

L'équipe est ensuite "tombée" sur un article nippon, décrivant un état dépressif chez des souris modifiées génétiquement pour lesquelles une hormone, l'adiponectine sécrétée par le tissu adipeux, n'était pas exprimée. Un questionnaire a jailli : *"Y aurait-il une relation entre notre tissu adipeux et un phénomène psychique... la dépression ?"* Le taux d'adiponectine présent dans le système nerveux des rongeurs élevés en milieu enrichi s'est révélé très supérieur aux souris stressées. Il y avait donc de bonnes raisons de penser que l'adiponectine, quand elle passait la barrière hémato-encéphalique⁷, pouvait jouer le rôle d'antidépresseur naturel.

C'est ce que Sarah Nicolas et l'équipe de Joëlle Chabry ont démontré. L'adiponectine agit dans le cerveau⁸ en y exerçant son pouvoir anti-inflammatoire⁹ et en y favorisant la neurogénèse. Nous possédons donc dans notre tissu adipeux une hormone naturelle, ressource endogène¹⁰ à notre disposition, pour combattre la dépression.

« *Une molécule issue de notre tissu adipeux agit sur le cerveau et son état. Le corps doit être observé dans sa globalité.* »

The fight against depression is motivated by three findings: 30% of patients are resistant to antidepressants on the market, 30% of other patients are also resistant after the first doses and the occurrence of depression is much lower in the subjects whose social, cultural and sporting life is developed. Since 2011, Joëlle Chabry and her team are researching what molecular and cellular mechanisms underly this state of affairs.

It all began with mice² for whom social, physical and cognitive activities will be promoted. From about fifteen individuals housed in the same cage, a social pyramid is created with one dominant and others³. After several weeks in this murine "Club Med" our little friends have a cardio-vascular, immune and nervous system in great shape and not symptoms of depression.

The emotional state of a mouse is evaluated by known tests. For example, a mouse is placed in a box with two compartments, one dark and the other bright. A conflict arises between his fear of light and his curiosity for exploration. A stressed mouse will stay longer in the dark compartment, and vice versa. His appetite for sugar⁴ decreases with stress and also gives information about his condition. There are also cognitive tests involving memory. Finally, the examination of the hippocampus⁵ of mice makes it possible to estimate their capacity to produce new neurons (neurogenesis) and new synapses (synaptogenesis). That of mice raised in an enriched environment is far higher than those which are anxious and raised in a "poor" environment⁶.

The second step consisted of artificially depressing mice by giving them corticosterone, the equivalent of cortisol in humans. The concentration of cortisol in the blood of depressed patients is extremely high and stable during the day. In the long run, this dysfunction generates a state of permanent anxiety leading to depression.

The team then "came across" on a Japanese article, describing a depressive state in genetically modified mice for which a hormone, adiponectin secreted by adipose tissue, was not expressed. A questioning sprang up: *"Is there a relationship between our adipose tissue and a psychological phenomenon ... depression?"* The level of adiponectin present in the nervous system of rodents raised in an enriched environment was found to be much higher than the stressed mice. There was therefore good reason to believe that adiponectin, when it passed the blood-brain barrier, could act as a natural anti-depressant.

This is what Sarah Nicolas and Joëlle Chabry's team demonstrated. The adiponectin acts on the brain⁸ and uses its anti-inflammatory power⁹ and promotes neurogenesis. We therefore have in our adipose tissue a natural hormone, an endogenous resource⁹ at our disposal, to fight depression.

Shortly after, another Japanese team synthesized a molecule called Adiporon, similar¹⁰ to adiponectin. The team quickly saw it as a serious alternative. Adiporon was acquired, and the team showed that this molecule had this antidepressant power in mice treated with corticosterone. This result was all the more promising as Adiporon was used on mice at 1 mg / kg whereas the Japanese used it at 50 mg / kg without any toxic effect.

Thanks to this research, to advanced equipment (genomic platform, proteomic platform...), to the expertise of teams in plasma assay, electrophysiology, mass spectrography and

⁴ C'est le test de l'anhédonie qui est un symptôme retrouvé dans certaines maladies psychiatriques comme la dépression. Il caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes.

⁵ L'hippocampe est une structure du cerveau primitif des mammifères, appartenant au système limbique, qui joue un rôle central dans la mémoire, la construction des souvenirs, la navigation spatiale et la gestion d'états émotionnels.

⁶ Ce point reste controversé s'agissant des humains, en revanche chez les dépressifs le volume de l'hippocampe étant bien inférieur à celui des personnes non affectées par le trouble, on peut raisonnablement penser qu'il soit le siège d'un phénomène lié à cette pathologie.

⁷ La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les vertébrés terrestres, entre la circulation sanguine et le système nerveux central. Elle sert à réguler le milieu dans le cerveau, en le séparant du sang.

⁸ Nos cellules ont une membrane plasmique formée de lipides et de protéines. Pour qu'une substance agisse et envoie un signal à la cellule, il faut qu'elle trouve dans la membrane le bon récepteur. On utilise habituellement la métaphore "clé-serrure". Quand la serrure (le récepteur) est présente, la clé (ici l'adiponectine) ouvre la serrure. La cellule va recevoir ce signal et pouvoir répondre. Si cette serrure est absente, il ne se passera rien.

⁹ L'inflammation du système nerveux est une des composantes de la dépression et de beaucoup de maladies neuro-dégénératives comme Parkinson ou Alzheimer.

¹⁰ C'est-à-dire synthétisé par notre propre corps.

Peu après, une autre équipe japonaise a synthétisé une molécule baptisée l'Adiporon, similaire¹¹ à l'adiponectine. L'équipe l'a vite envisagée comme une alternative sérieuse. L'Adiporon fut acquise, et, *mutatis mutandis*, l'équipe montra que cette molécule possédait bien ce pouvoir antidépresseur sur les souris traitées à la corticostérone. Ce résultat était d'autant plus prometteur que l'Adiporon a été utilisé sur les souris à 1 mg/kg tandis que les Japonais l'ont utilisé à 50 mg/kg sans aucun effet toxique.

Grâce à ces recherches, à des équipements de pointe (plate-forme génomique, plate-forme protéomique...), à l'expertise des équipes en dosage plasmique, en électrophysiologie, en spectrographie de masse, en chromatographie..., il a été démontré que l'adiponectine, hormone naturelle endogène, permet de lutter efficacement contre la dépression. Si la dépression s'installe, l'Adiporon sera probablement le "coup de pouce" qui peut briser son cercle vicieux en agissant sur les systèmes altérés dont la neurogenèse hippocampique, la neurotransmission sérotoninergique¹² et la neuro-inflammation.

Un brevet a été déposé par le CNRS et l'UCA. Pour continuer ses travaux, Joëlle Chabry recherche des financements. *"Le résultat le plus important pour moi est d'avoir identifié que notre corps recèle le moyen naturel et intrinsèque de combattre cette maladie. Synthétiser une molécule chimique qui a la même capacité, ce n'est pas manipuler le système, mais c'est voir les choses de manière globale"*, déclare-t-elle en conclusion. ●

¹¹ En biochimie, on l'appelle un agoniste. C'est une molécule interagissant avec un récepteur membranaire et activant celui-ci. L'agoniste imite en général le messageur qui se lie habituellement avec le récepteur en question.

¹² La sérotonine est un neurotransmetteur du système nerveux central notamment impliquée dans la gestion des humeurs et est associée à l'état de bonheur à son taux d'équilibre.

chromatography..., it has been shown that adiponectin, an endogenous natural hormone, can effectively fight against depression. If depression sets in, Adiporon is likely to be the "push" that can break its vicious circle by acting on altered systems including hippocampal neurogenesis, serotonergic¹¹ neurotransmission and neuro-inflammation.

A patent has been filed by CNRS and UCA. To continue her work, Joëlle Chabry is looking for funding. *"The most important result for me is to have identified that our body has the natural and intrinsic way to fight this disease. To synthesize a chemical molecule that has the same capacity is not to manipulate the system, but to see things in a global way"* she concludes. ●

¹ IPMC: Founded in 1989, in the heart of Sophia Antipolis, the Institute of Molecular and Cellular Pharmacology is a research centre in biology, associating the CNRS and the University of Nice Côte d'Azur (UCA).

² It is an enriched murine model, that is to say using a mouse or other rodents. The mouse is the most widely used vertebrate because of its availability, small size and high reproduction rate. It shares 99% of its genes with humans. The environment is enriched by hosting mice in a large cage, equipped with wheels, hammocks, ladders, nests, objects of different shapes and colours.

³ Hierarchy is a crucial element in a social group.

⁴ It is the anhedonia test that is a symptom found in some psychiatric diseases such as depression. It characterises the inability of a subject to feel positive emotions in life situations previously considered pleasant.

⁵ The hippocampus is a primitive mammalian brain structure of the limbic system that plays a central role in memory, memory construction, spatial navigation, and the management of emotional states.

⁶ This point remains controversial with regard to humans, on the other hand as in the depressed the volume of the hippocampus is much lower than that of the people not affected by the disorder, one can reasonably think that it is the seat of a phenomenon related to this pathology.

⁷ Our cells have a plasma membrane made of lipids and proteins. For a substance to act and send a signal to the cell, it must find the right receiver in the membrane. The key-lock metaphor is usually used. When the lock (the receiver) is present, the key (here adiponectin) opens the lock. The cell will receive this signal and be able to respond. If this lock is missing, nothing will happen.

⁸ Inflammation of the nervous system is one of the components of depression and many neurodegenerative diseases such as Parkinson's or Alzheimer's.

⁹ That is, synthesised by our own body.

¹⁰ In biochemistry, it is called an agonist. It is a molecule interacting with a membrane receptor and activating it. The agonist usually imitates the messenger which usually binds with the receiver in question.

¹¹ Serotonin is a neurotransmitter of the central nervous system, particularly involved in the management of moods and is associated with the state of happiness when balanced.



Joëlle Chabry

Joëlle Chabry a obtenu une maîtrise et un DEA de biochimie à l'université de Nice. Après sa thèse, elle rejoint l'Inserm et étudie les maladies à prions (la plus connue du grand public est la maladie de la vache folle) pendant deux ans aux Etats-Unis au sein du National Institute of Health.

A partir de 2011, elle se spécialise sur les troubles anxiodépresseurs et l'influence des conditions de vie sur ces maladies. Elle revendique un intérêt pour les neurosciences et la neurobiologie. Elle est membre de la commission "Neurosciences" de l'Inserm qui recrute les chercheurs de demain.

Joëlle Chabry obtained a master's degree and a degree in biochemistry from the University of Nice. After her PhD, she joined Inserm and studied prion diseases (the most famous to the general public is mad cow disease) for two years in the United States at the National Institute of Health.

From 2011, she specialises in anxiety and depression disorders and the influence of living conditions on these diseases. She has an interest in neuroscience and neurobiology. She is a member of Inserm's Neuroscience Committee, which recruits the researchers of tomorrow.