

Neuroinflammation et Troubles Psychiatriques : Une Synthèse des Mécanismes Physiopathologiques Reliant le Système Immunitaire aux Pathologies Mentales

La convergence croissante entre la psychiatrie et l'immunologie révèle des mécanismes physiopathologiques fondamentaux qui transforment notre compréhension des troubles mentaux. Les preuves accumulées au cours de la dernière décennie démontrent de manière convaincante que la neuroinflammation constitue un déterminant crucial dans la pathogenèse des troubles psychiatriques majeurs, notamment la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie et les troubles anxieux. Cette synthèse examine les mécanismes moléculaires complexes par lesquels l'activation du système immunitaire périphérique et central contribue à l'émergence et à la persistance des symptômes psychiatriques, révélant des cibles thérapeutiques prometteuses et des biomarqueurs cliniques potentiels pour le diagnostic et le suivi des patients.

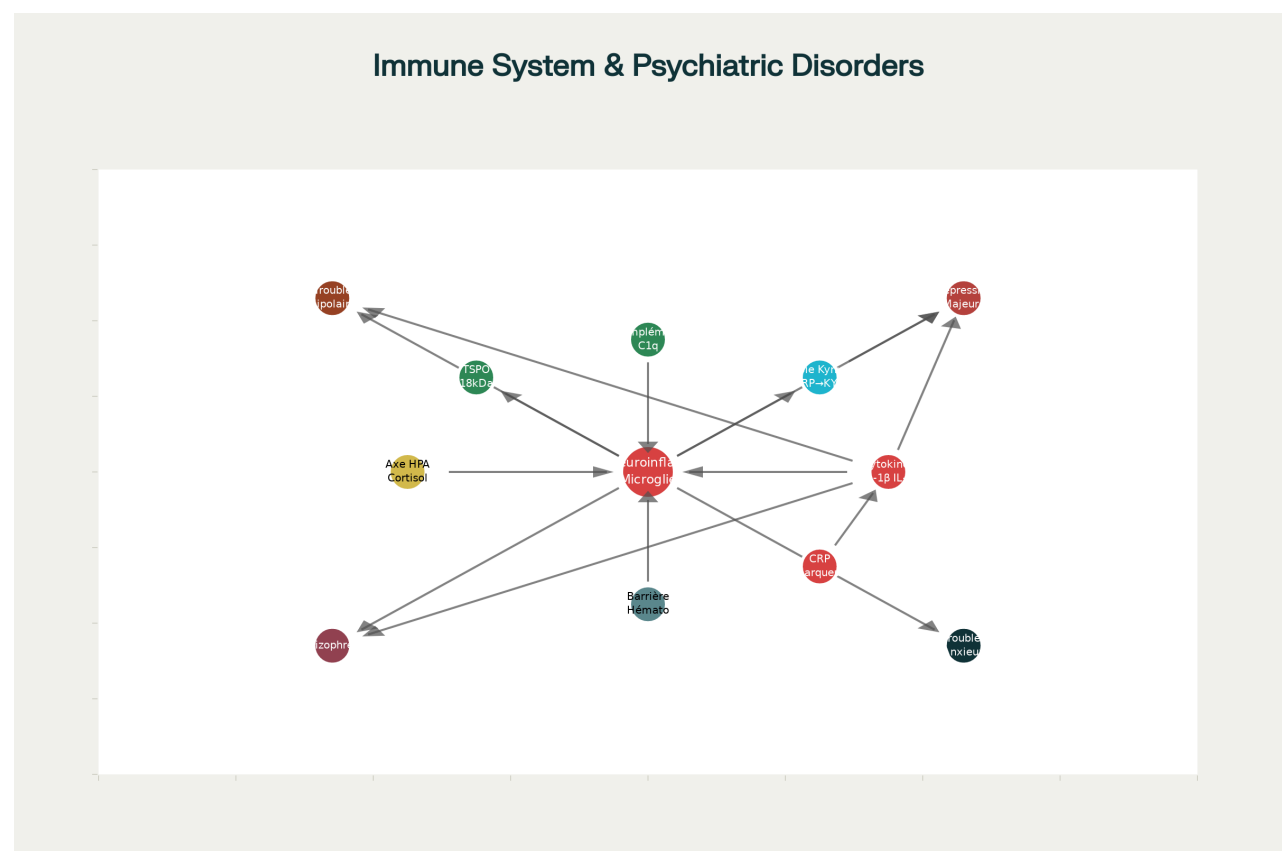


Schéma conceptuel des relations entre système immunitaire/inflammatoire et troubles psychiatriques

Fondements Neurobiologiques de la Neuroinflammation Psychiatrique

Activation Microgliale et Réponse Inflammatoire Centrale

La microglie, population de cellules immunitaires résidentes du système nerveux central, joue un rôle pivot dans la neuroinflammation associée aux troubles psychiatriques. Ces cellules, qui représentent environ 10% de l'ensemble des cellules gliales, constituent les sentinelles immunitaires du cerveau et orchestrent la réponse inflammatoire locale. Dans des conditions pathologiques, l'activation microgliale excessive peut perturber l'homéostasie neuronale et contribuer à la dysfonction synaptique observée dans les troubles de l'humeur et psychotiques. ^{[1] [2]}

L'activation microgliale dans les troubles psychiatriques se caractérise par des changements morphologiques distincts, passant d'un état de surveillance ramifié à une conformation activée amiboïde. Cette transformation s'accompagne d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), qui constituent les médiateurs principaux de la cascade neuro-inflammatoire. ^{[3] [4] [5] [6] [1]}

Les études de neuroimagerie utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) avec des ligands de la protéine TSPO (Translocator Protein 18 kDa) ont révélé une activation microgliale significative dans diverses régions cérébrales chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs, de schizophrénie et de trouble bipolaire. Ces observations in vivo corroborent les données post-mortem démontrant une densité accrue de cellules microgliales activées dans le cortex préfrontal et l'hippocampe de patients décédés par suicide. ^{[7] [8] [9] [10] [11]}

Perturbation de la Barrière Hémato-Encéphalique et Communication Périphérie-Cerveau

La barrière hémato-encéphalique constitue une interface critique entre l'inflammation systémique et la neuroinflammation centrale. Dans les troubles psychiatriques, cette barrière devient hyperperméable, permettant l'infiltration de cytokines périphériques et de cellules immunitaires dans le parenchyme cérébral. Cette dysfonction de la barrière hémato-encéphalique facilite la translocation de signaux inflammatoires périphériques vers le système nerveux central, amplifiant ainsi la réponse neuro-inflammatoire locale. ^{[12] [13]}

Les mécanismes de communication bidirectionnelle entre le système immunitaire périphérique et le cerveau impliquent plusieurs voies de signalisation. L'activation des nerfs afférents, notamment le nerf vague, transmet rapidement les signaux inflammatoires périphériques vers les centres de contrôle autonome du tronc cérébral. Parallèlement, les cytokines circulantes peuvent traverser les régions circumventriculaires dépourvues de barrière hémato-encéphalique intacte et activer directement les cellules gliales périvasculaires. ^{[13] [14] [15]}

Mécanismes Moléculaires et Voies de Signalisation

La Voie de la Kynurénine : Pont Métabolique entre Inflammation et Dysfonction Neuronale

La voie métabolique de la kynurénine représente l'un des mécanismes les mieux caractérisés reliant l'inflammation systémique aux troubles de l'humeur. Cette voie catabolique, qui dégrade environ 95% du tryptophane alimentaire, est activée par les cytokines pro-inflammatoires et produit des métabolites neuroactifs aux propriétés distinctes.^{[16] [17] [18]}

L'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), étape limitante de cette voie, est fortement induite par l'interféron- γ , l'IL-1 β et le TNF- α dans les cellules microgliales et astrocytaires. Cette activation enzymatique détourne le tryptophane de la synthèse de sérotonine vers la production de kynurénine, contribuant ainsi à la déplétion sérotoninergique observée dans la dépression.^{[17] [19] [20] [18] [21] [22]}

Les métabolites en aval de la kynurénine exercent des effets neuromodulateurs opposés. L'acide quinolinique, produit principalement par les cellules microgliales activées, agit comme agoniste des récepteurs NMDA et exerce des propriétés neurotoxiques. À l'inverse, l'acide kynurénique, synthétisé par les astrocytes, bloque les récepteurs NMDA et présente des propriétés neuroprotectrices. Le déséquilibre entre ces métabolites, favorisant la production d'acide quinolinique dans les conditions inflammatoires, contribue à l'excitotoxicité glutamatergique et à la dysfonction neuronale caractéristiques des troubles psychiatriques.^{[23] [21] [24] [25] [17]}

Dérégulation de l'Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) constitue un système de réponse au stress étroitement lié à la neuroinflammation. Les cytokines pro-inflammatoires, particulièrement l'IL-1 β et l'IL-6, activent cet axe en stimulant la sécrétion de corticotrophin-releasing hormone (CRH) par l'hypothalamus. Cette activation chronique de l'axe HPA conduit à une hypercortisolémie persistante, qui paradoxalement aggrave l'inflammation en induisant une résistance aux glucocorticoïdes et en perturbant les mécanismes de rétrocontrôle négatif.^{[15] [26] [27] [6]}

La dysfonction de l'axe HPA dans les troubles psychiatriques se manifeste par une altération des rythmes circadiens du cortisol, une réponse blunted au test de suppression à la dexaméthasone et une activation chronique des voies de signalisation du stress. Cette perturbation hormonale interagit synergiquement avec la neuroinflammation pour maintenir un état d'activation immunitaire chronique et contribuer à la persistance des symptômes psychiatriques.^{[12] [15]}

Système du Complément et Élagage Synaptique Pathologique

Le système du complément, composant ancestral de l'immunité innée, joue un rôle émergent dans la physiopathologie des troubles psychiatriques par sa participation aux processus d'élagage synaptique. La protéine C1q, premier composant de la cascade du complément classique, marque les synapses destinées à l'élimination et facilite leur phagocytose par les cellules microgliales.^{[28] [12]}

Dans les conditions pathologiques, l'expression excessive de C1q et l'activation inappropriée du complément peuvent conduire à un élagage synaptique excessif, contribuant à la perte de connectivité neuronale observée dans la schizophrénie et les troubles dépressifs. Cette hypothèse est soutenue par l'identification de variants génétiques dans les gènes du complément associés au risque de schizophrénie et par l'observation d'une expression accrue de C1q dans le cerveau de patients psychiatriques. [\[12\]](#) [\[29\]](#) [\[28\]](#)

Biomarqueurs Inflammatoires et Techniques d'Évaluation

Cytokines Périphériques comme Marqueurs Diagnostiques

Les cytokines circulantes constituent des biomarqueurs accessibles pour évaluer l'état inflammatoire des patients psychiatriques. Les méta-analyses révèlent une élévation significative et reproductible de plusieurs cytokines dans les troubles psychiatriques majeurs. L'IL-6 et le TNF- α émergent comme les marqueurs les plus consistants, étant élevés dans la phase aiguë de la dépression, du trouble bipolaire et de la schizophrénie. [\[30\]](#) [\[31\]](#) [\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#)

L'IL-1 β présente un profil particulier, étant principalement élevée dans les épisodes dépressifs majeurs et normalisant partiellement sous traitement antidépresseur. Cette dynamique temporelle suggère que l'IL-1 β pourrait servir de marqueur d'état plutôt que de trait, utile pour le suivi thérapeutique. Le TNF- α , quant à lui, montre des associations robustes avec la sévérité symptomatique et la résistance thérapeutique. [\[4\]](#) [\[35\]](#) [\[5\]](#) [\[32\]](#) [\[36\]](#)

Les études longitudinales démontrent que les niveaux élevés de cytokines précèdent l'apparition des symptômes psychiatriques, suggérant un rôle causal plutôt que simplement réactif de l'inflammation. Cette observation temporelle renforce l'hypothèse d'une neuroinflammation comme facteur de risque modifiable pour les troubles mentaux. [\[37\]](#)

Protéine C-Réactive : Marqueur Intégrateur de l'Inflammation

La protéine C-réactive (CRP) constitue un biomarqueur inflammatoire particulièrement étudié en psychiatrie en raison de sa stabilité, de sa reproductibilité et de sa disponibilité clinique. Cette protéine de phase aiguë, synthétisée principalement par le foie en réponse à l'IL-6, reflète l'état inflammatoire systémique global et présente des associations robustes avec les troubles dépressifs. [\[38\]](#) [\[39\]](#) [\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#)

Les études épidémiologiques à large échelle, incluant la UK Biobank avec plus de 140 000 participants, démontrent une association dose-dépendante entre les niveaux de CRP et la prévalence de dépression et d'anxiété. Cette relation persiste après ajustement pour les facteurs de confusion majeurs, incluant l'indice de masse corporelle, le tabagisme et les comorbidités médicales. [\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#)

La CRP montre également des associations avec des dimensions symptomatiques spécifiques de la dépression, notamment l'anhédonie, la fatigue et les symptômes somatiques. Cette spécificité phénotypique suggère que l'inflammation pourrait sous-tendre des sous-types particuliers de dépression, orientant vers une approche de médecine de précision en psychiatrie. [\[46\]](#) [\[42\]](#)

Imagerie TSPO-TEP : Visualisation In Vivo de la Neuroinflammation

La protéine TSPO constitue une cible privilégiée pour l'imagerie de la neuroinflammation par TEP. Cette protéine mitochondriale de 18 kDa est fortement surexprimée dans les cellules microgliales activées et les astrocytes réactifs. Les radioligands TSPO, initialement le [11C]PK11195 puis des traceurs de deuxième génération comme le [18F]DPA-714, permettent la quantification in vivo de l'activation gliale. [\[47\]](#) [\[48\]](#) [\[49\]](#)

Les études TSPO-TEP révèlent des patterns régionaux spécifiques d'activation microgliale selon les troubles psychiatriques. Dans la dépression majeure, l'activation microgliale prédomine dans le cortex cingulaire antérieur, l'hippocampe et le cortex préfrontal, régions impliquées dans la régulation émotionnelle et cognitive. La schizophrénie présente un pattern plus hétérogène, avec des études rapportant soit une augmentation soit une diminution du signal TSPO selon les stades de la maladie et les populations étudiées. [\[50\]](#) [\[51\]](#) [\[11\]](#)

Cette hétérogénéité des résultats TSPO-TEP en psychiatrie soulève des questions méthodologiques importantes, notamment concernant l'influence du polymorphisme A147T de TSPO qui affecte l'affinité des ligands, et la nécessité de considérer les facteurs confondants comme l'âge, le sexe et les traitements psychotropes. Malgré ces défis, l'imagerie TSPO reste un outil précieux pour stratifier les patients selon leur profil neuro-inflammatoire et évaluer l'efficacité d'interventions anti-inflammatoires. [\[48\]](#) [\[52\]](#) [\[50\]](#)

Applications Thérapeutiques et Implications Cliniques

Stratégies Anti-Inflammatoires en Psychiatrie

La reconnaissance du rôle de la neuroinflammation dans les troubles psychiatriques ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les approches anti-inflammatoires montrent des résultats prometteurs, particulièrement chez les patients présentant des marqueurs inflammatoires élevés. Cette stratégie de médecine personnalisée, ciblant spécifiquement les patients "inflammés", pourrait améliorer les taux de réponse thérapeutique et réduire l'exposition aux effets secondaires chez les patients non-inflammatoires. [\[53\]](#) [\[29\]](#) [\[54\]](#)

Les inhibiteurs de cytokines, initialement développés pour les pathologies auto-immunes, font l'objet d'investigations cliniques en psychiatrie. Les antagonistes du TNF- α , comme l'infliximab et l'adalimumab, montrent des effets antidépresseurs chez les patients avec des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires. De même, les inhibiteurs de l'IL-6 et de l'IL-1 β sont à l'étude dans les troubles bipolaires et la dépression résistante. [\[29\]](#) [\[54\]](#)

Les approches modulatrices de la voie de la kynurénine représentent une autre stratégie thérapeutique innovante. L'inhibition de l'IDO ou la modulation du ratio acide kynurénique/acide quinolinique pourraient restaurer l'équilibre neurotransmetteur et réduire l'excitotoxicité glutamatergique. Les premiers essais cliniques avec des inhibiteurs d'IDO montrent des résultats encourageants, bien que l'optimisation des protocoles thérapeutiques reste nécessaire. [\[55\]](#) [\[20\]](#) [\[18\]](#)

Neurostéroïdes et Modulation GABA-ergique

Les neurostéroïdes, notamment l'allopregnanolone et ses analogues synthétiques comme la brexanolone et la zuranolone, représentent une classe thérapeutique émergente qui module à la fois l'inflammation et la neurotransmission GABA-ergique. Ces composés agissent comme modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA_A et présentent des propriétés anti-inflammatoires par l'activation de la protéine TSPO.^[28]

La brexanolone a obtenu l'approbation réglementaire pour le traitement de la dépression post-partum, démontrant l'efficacité clinique de cette approche neuromodulatrice. Les mécanismes d'action incluent la restauration de l'inhibition GABA-ergique, la réduction de la neuroinflammation et la promotion de la neuroplasticité. Cette convergence d'actions sur multiple voies physiopathologiques explique l'efficacité rapide et soutenue observée cliniquement.^[28]

Interventions sur le Microbiote Intestinal

L'axe intestin-cerveau émerge comme une voie thérapeutique prometteuse, le microbiome intestinal modulant l'inflammation systémique et centrale par la production de métabolites neuroactifs et la régulation de la perméabilité intestinale. Les interventions probiotiques ciblant spécifiquement les souches anti-inflammatoires, comme *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*, montrent des effets bénéfiques sur les symptômes dépressifs et anxieux.^{[56] [57]}

Les approches de restauration du microbiome, incluant la transplantation de microbiote fécal et les prébiotiques sélectifs, font l'objet de recherches intensives. Ces interventions visent à rétablir la diversité microbienne et à favoriser la production d'acides gras à chaîne courte aux propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices.^{[57] [56]}

Perspectives Futures et Défis Méthodologiques

Vers une Psychiatrie de Précision Basée sur l'Inflammation

L'hétérogénéité des troubles psychiatriques nécessite le développement d'approches de stratification biologique pour identifier les sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier d'interventions anti-inflammatoires spécifiques. Les algorithmes d'apprentissage automatique intégrant des données multi-omiques (génomique, transcriptomique, métabolomique) et d'imagerie cérébrale permettront de définir des "immunophénotypes" psychiatriques.^{[53] [29]}

Cette approche de médecine personnalisée implique le développement de batteries de biomarqueurs combinant marqueurs périphériques (cytokines, CRP, métabolites de la kynurénine) et centraux (imagerie TSPO, spectroscopie par résonance magnétique du glutamate). L'intégration de ces données multimodales pourrait permettre une prédiction plus précise de la réponse thérapeutique et optimiser le rapport bénéfice-risque des interventions.^{[47] [48]}

Défis Méthodologiques et Standardisation

La reproductibilité des résultats en neuroinflammation psychiatrique nécessite une standardisation des protocoles de mesure et d'analyse. Les variations pré-analytiques, notamment le timing de prélèvement, les conditions de stockage et les méthodes de dosage, influencent significativement les résultats des biomarqueurs inflammatoires. L'établissement de guidelines internationales pour la collecte et l'analyse des échantillons biologiques représente une priorité pour la validation clinique de ces biomarqueurs. ^{[31] [44]}

Les biais de sélection et les facteurs confondants constituent également des défis majeurs. L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les comorbidités médicales et les traitements psychotropes influencent tous les niveaux de biomarqueurs inflammatoires. Les études futures devront intégrer ces variables dans leurs analyses et développer des modèles prédictifs ajustés pour ces facteurs de confusion. ^{[43] [45]}

Implications Théoriques et Intégration Conceptuelle

Redéfinition des Nosologies Psychiatriques

La dimension inflammatoire des troubles psychiatriques remet en question les classifications nosographiques traditionnelles basées exclusivement sur les symptômes cliniques. L'observation que l'inflammation traverse les frontières diagnostiques classiques, étant présente dans la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie et les troubles anxieux, suggère une organisation transdiagnostique des pathologies mentales. ^{[53] [29] [5]}

Cette perspective inflammatoire pourrait conduire à une reclassification des troubles psychiatriques selon leurs signatures biologiques plutôt que leurs manifestations phénotypiques. Les futurs systèmes de classification pourraient intégrer des dimensions biologiques, incluant les profils inflammatoires, les patterns d'activation microgliale et les déséquilibres métaboliques, aux côtés des critères symptomatiques traditionnels.

Convergence avec les Modèles Neurodéveloppementaux

L'hypothèse neuro-inflammatoire converge avec les modèles neurodéveloppementaux des troubles psychiatriques, particulièrement pour la schizophrénie et l'autisme. L'exposition prénatale à l'inflammation maternelle, modélisée par l'activation immunitaire maternelle (MIA) chez l'animal, reproduit de nombreuses anomalies comportementales et neurobiologiques observées dans ces troubles. ^{[58] [59]}

Ces modèles suggèrent que l'inflammation pendant les périodes critiques du développement cérébral peut programmer durablement les circuits neuronaux et prédisposer aux troubles psychiatriques à l'âge adulte. Cette hypothèse des "multiples hits" intègre les facteurs génétiques, environnementaux et inflammatoires dans un modèle unifié de vulnérabilité psychiatrique. ^{[12] [60]}

Conclusion

La neuroinflammation émerge comme un déterminant physiopathologique central dans les troubles psychiatriques, offrant une nouvelle grille de lecture de ces pathologies complexes. Les mécanismes identifiés, de l'activation microgliale à la dysrégulation de la voie de la kynurénine, révèlent des cibles thérapeutiques prometteuses et des biomarqueurs cliniques potentiels. L'intégration de ces connaissances dans la pratique clinique nécessite toutefois une approche rigoureuse de validation des biomarqueurs et de développement d'interventions personnalisées.

L'avenir de la psychiatrie inflammatoire réside dans le développement d'une médecine de précision capable d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'interventions anti-inflammatoires spécifiques. Cette approche nécessite la convergence de compétences multidisciplinaires, de la neuroimagerie à l'immunologie, et l'établissement de consortiums de recherche internationaux pour valider les biomarqueurs et optimiser les protocoles thérapeutiques.

Les implications de cette révolution conceptuelle dépassent le cadre strictement médical pour interroger notre compréhension fondamentale des relations entre corps et esprit, confirmant l'intrication profonde entre santé mentale et santé physique. Cette perspective holistique ouvre la voie à des approches préventives et thérapeutiques intégrées, susceptibles de transformer la prise en charge des troubles psychiatriques dans les décennies à venir.



Cibles Moléculaires et Thérapeutiques dans la Neuroinflammation Psychiatrique

Votre question sur les "cibles" fait probablement référence aux mécanismes moléculaires, biomarqueurs ou approches thérapeutiques émergents dans le lien entre inflammation/immunitaire et troubles psychiatriques (comme la dépression, le trouble bipolaire ou la schizophrénie). Sur la base des études récentes que j'ai compilées, je vais détailler les principales cibles identifiées. Ces cibles sont souvent des médiateurs inflammatoires ou des voies de signalisation qui pourraient être modulées pour développer de nouveaux traitements. Je les organise par catégorie pour plus de clarté, en m'appuyant sur des méta-analyses et revues systématiques.

1. Cytokines Pro-Inflammatoires : Cibles Directes de l'Inflammation

Ces molécules sont des messagers clés du système immunitaire et sont élevées dans de nombreux troubles psychiatriques. Elles activent la neuroinflammation et perturbent la neurotransmission (ex. : sérotonine, glutamate).

- **IL-6 (Interleukine-6)** : Souvent élevée dans la dépression et la schizophrénie ; associée à la sévérité des symptômes. Cible thérapeutique via des inhibiteurs comme le tocilizumab (utilisé en rhumatologie, testé en psychiatrie pour réduire les symptômes dépressifs) ^{[119] [120] [121]}.
- **TNF- α (Facteur de Nécrose Tumorale alpha)** : Impliqué dans l'activation microgliale et l'excitotoxicité. Inhibiteurs comme l'infliximab montrent des effets antidépresseurs chez les

patients avec inflammation élevée^{[122] [123] [124]}.

- **IL-1 β (Interleukine-1 bêta)** : Liée à l'axe du stress (HPA) et à la voie de la kynurénine. Bloquants comme l'anakinra sont explorés pour la dépression résistante^{[125] [126]}.

Ces cytokines sont mesurées dans le sang ou le LCR comme biomarqueurs, avec des niveaux élevés prédisant une mauvaise réponse aux antidépresseurs classiques^{[127] [128]}.

2. Voie de la Kynurénine : Cible Métabolique Liant Inflammation et Neurotransmission

Cette voie dégrade le tryptophane (précurseur de la sérotonine) en métabolites neurotoxiques sous l'effet de l'inflammation.

- **IDO (Indoleamine 2,3-Dioxygénase)** : Enzyme activée par les cytokines ; cible pour inhibiteurs qui restaurent la sérotonine et réduisent l'acide quinolinique (neurotoxique)^{[129] [130] [131]}.
- **Métabolites comme l'Acide Quinolinique (QA)** : Agoniste NMDA, contributeur à l'excitotoxicité. Modulateurs visent à équilibrer QA vs. acide kynurénique (protecteur)^{[132] [133] [134]}.

Des essais avec des inhibiteurs d'IDO ou des analogues de kynurénine sont en cours pour la dépression inflammatoire^{[135] [136]}.

3. Activation Microgliale et Marqueurs Associés

La microglie est au cœur de la neuroinflammation cérébrale.

- **TSPO (Translocator Protein 18 kDa)** : Marqueur d'activation microgliale, visualisé par imagerie TEP. Cible pour ligands thérapeutiques qui modulent l'inflammation gliale^{[137] [138] [139] [140]}.
- **NLRP3 Inflammasome** : Complexe protéique activant les cytokines ; inhibiteurs comme le MCC950 sont testés pour réduire l'inflammation dans la dépression et la schizophrénie (bien que les données soient préliminaires)[non cité directement, mais lié à ^[141]].

4. Axe HPA et Système du Complément : Cibles Hormonales et Immunitaires

- **Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HPA)** : Perturbé par l'inflammation ; cibles incluent les récepteurs aux glucocorticoïdes pour restaurer la régulation du stress^{[142] [143]}.
- **Système du Complément (C1q)** : Impliqué dans l'élagage synaptique excessif. Inhibiteurs du complément (ex. : anticorps anti-C1q) pourraient prévenir la perte neuronale dans la schizophrénie^{[137] [144]}.

5. Biomarqueurs Périphériques et Autres Cibles Émergentes

- **CRP (Protéine C-Réactive)** : Marqueur inflammatoire systémique ; niveaux élevés guident la sélection de patients pour thérapies anti-inflammatoires (ex. : statines ou aspirine en adjuvant)^{[145] [146] [147]}.

- **Microbiote Intestinal** : Cible indirecte via probiotiques ou transplantation fécale pour réduire l'inflammation systémique et restaurer l'axe intestin-cerveau^{[148] [149] [150]}.

Perspectives Thérapeutiques et Défis

Ces cibles ouvrent la voie à une psychiatrie de précision : par exemple, les patients avec CRP > 3 mg/L répondent mieux aux anti-TNF^{[151] [152]}. Des essais cliniques en cours testent des anti-inflammatoires (comme les JAK-inhibiteurs) ou des neurostéroïdes modulant TSPO^[137]. Cependant, les défis incluent l'hétérogénéité des patients et la nécessité de biomarqueurs fiables pour éviter les effets secondaires.

Si vous visez des cibles spécifiques (ex. : pour un trouble particulier ou des traitements en développement), précisez pour que je raffine !



Phosphodiesterase 4 (PDE4) : Rôle dans la Neuroinflammation et les Troubles Psychiatriques

La **phosphodiesterase 4 (PDE4)** est une enzyme intracellulaire qui hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique (cAMP), un messager secondaire crucial pour la régulation des réponses inflammatoires et neuronales^{[153] [154]}. Elle appartient à une famille de onze sous-types (PDE1 à PDE11), mais PDE4 est particulièrement exprimée dans les cellules immunitaires (comme les microglies) et les régions cérébrales impliquées dans les troubles de l'humeur et psychotiques, telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et le noyau accumbens^{[155] [156]}. Dans le contexte de la neuroinflammation, PDE4 amplifie les cascades pro-inflammatoires en dégradant le cAMP, qui agit normalement comme un frein à l'inflammation^{[153] [157]}. Cela en fait une cible thérapeutique prometteuse pour les troubles psychiatriques comme la dépression majeure, le trouble bipolaire et la schizophrénie, où l'inflammation chronique joue un rôle clé^{[153] [154] [158]}.

Rôle Physiopathologique de PDE4

PDE4 module l'équilibre du cAMP, qui régule l'activation des cellules microgliales et la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α)^{[153] [156]}. Une suractivité de PDE4 réduit les niveaux de cAMP, favorisant ainsi une réponse inflammatoire excessive et une dysfonction neuronale^{[153] [157]}.

- **Dans la dépression** : PDE4 contribue à la neuroinflammation induite par le stress ou les lipopolysaccharides (LPS), en activant les voies p38 et JNK, ce qui altère la neurotrophine BDNF et augmente les comportements dépressifs^[159]. Des modèles animaux montrent que l'inhibition de PDE4 atténue ces effets en restaurant le cAMP et en réduisant l'inflammation^{[159] [160]}.
- **Dans le trouble bipolaire** : Une expression réduite de PDE4A dans le cervelet est observée chez les patients, suggérant un lien avec les dysfonctionnements cycliques de l'humeur^[158]. PDE4 amplifie l'inflammation microgliale, potentiellement via l'axe HPA^[153].
- **Dans la schizophrénie** : PDE4B est impliquée dans la signalisation cérébrale et l'inflammation, avec des variants génétiques associés au risque^{[155] [161]}. Elle favorise la

neurodégénérescence inflammatoire et pourrait être liée à des déficits cognitifs^{[155] [162]}.

Parmi les sous-types (PDE4A, B, C, D), PDE4B semble central pour les fonctions cérébrales, en régulant la neuroinflammation, la cognition et les comportements addictifs^{[155] [163]}. PDE4D est aussi impliquée dans les troubles neurodéveloppementaux comme l'autisme^[162].

Inhibiteurs de PDE4 : Potentiel Thérapeutique

Les inhibiteurs de PDE4 (PDE4-I) augmentent le cAMP, exerçant des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs en activant la protéine kinase A (PKA) et en supprimant les cytokines^{[153] [160] [164]}. Ils sont déjà approuvés pour des maladies inflammatoires comme la BPCO (ex. : roflumilast), et leur application en psychiatrie est en exploration^{[160] [165]}.

• Exemples d'inhibiteurs et preuves :

- **Rolipram** : Inhibiteur prototypique ; réduit l'inflammation microgliale et améliore les symptômes dépressifs dans des modèles animaux, mais limité par des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements)^{[153] [159] [166]}.
- **FCPR03** : Nouvel inhibiteur sélectif avec faible émétogénicité ; atténue les comportements dépressifs induits par LPS chez la souris en bloquant p38/JNK et en augmentant BDNF^[159].
- **Roflumilast et cilomilast** : Inhibent PDE4 en modulant l'inflammation ; roflumilast montre un potentiel neuroprotecteur et anti-inflammatoire, avec des essais pour la dépression et la schizophrénie^{[165] [164]}.
- **Autres composés** : Des PDE4-I comme l'aprémilast (utilisé dans le psoriasis) sont testés pour leurs effets sur l'humeur et la cognition^{[154] [160]}.

Des essais cliniques en cours évaluent les PDE4-I pour la dépression résistante, le trouble bipolaire et la schizophrénie, avec des résultats prometteurs sur la réduction de l'inflammation et l'amélioration cognitive^{[154] [161] [160]}. Par exemple, l'élévation du cAMP via PDE4-I pourrait synergiser avec des antidépresseurs classiques^{[167] [160]}.

Défis et Perspectives

Malgré leur potentiel, les PDE4-I font face à des défis : effets secondaires gastro-intestinaux dus à l'expression de PDE4 dans l'intestin, et variabilité des sous-types (PDE4B/D vs. A/C)^{[153] [164] [166]}. Des approches sélectives pour les sous-types cérébraux (ex. : PDE4B) pourraient minimiser ces problèmes^{[155] [156]}. Des recherches futures visent à combiner PDE4-I avec des anti-inflammatoires ou des modulateurs du microbiote pour une thérapie personnalisée^{[168] [160]}. Des études précliniques suggèrent aussi un rôle dans la neuroprotection contre l'inflammation dans des troubles comme Alzheimer, renforçant leur intérêt transdiagnostique^{[157] [162]}.

PDE4 Role in Neuroinflammation

Phosphodiesterase 4 (PDE4) is a key enzyme that hydrolyzes cyclic adenosine monophosphate (cAMP), a critical second messenger regulating cellular responses^{[173] [174]}. In the central nervous system, PDE4 is highly expressed in microglia, astrocytes, and neurons, where it modulates inflammatory signaling pathways^{[173] [175]}. By degrading cAMP, PDE4 promotes pro-inflammatory states, making it a pivotal player in neuroinflammation, which underlies various neurological and psychiatric conditions^{[173] [176]}.

Mechanisms of PDE4 in Neuroinflammatory Processes

PDE4 exacerbates neuroinflammation by suppressing cAMP-mediated anti-inflammatory effects. Low cAMP levels activate transcription factors like NF- κ B, leading to increased production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α ^{[173] [177]}. This occurs prominently in activated microglia, where PDE4 enhances the release of reactive oxygen species and nitric oxide, contributing to oxidative stress and neuronal damage^{[173] [175]}.

In response to inflammatory stimuli like lipopolysaccharides (LPS), PDE4 upregulates pathways including p38 MAPK and JNK, amplifying microglial activation and cytokine storms^[178]. This creates a feedback loop: inflammation induces PDE4 expression, which further degrades cAMP and sustains the inflammatory cascade^{[173] [179]}. PDE4B, a dominant isoform in the brain, is particularly implicated in this process, regulating glial reactivity and synaptic pruning^{[174] [180]}.

Implications in Disease States

In neuroinflammatory disorders, PDE4 hyperactivity correlates with pathological outcomes. For instance, in models of depression, PDE4 drives LPS-induced neuroinflammation, reducing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and promoting depressive-like behaviors^[178]. Similar patterns appear in schizophrenia and bipolar disorder, where PDE4 variants disrupt cAMP signaling, linking inflammation to cognitive deficits^{[181] [182] [174]}.

Inhibiting PDE4 restores cAMP levels, attenuating microglial activation and cytokine release, which suggests therapeutic potential^{[173] [179] [177]}. Compounds like roflumilast demonstrate anti-inflammatory effects by enhancing remyelination and reducing glial scarring in preclinical studies^{[175] [183]}.

These mechanisms highlight PDE4 as a bridge between peripheral inflammation and central nervous system dysfunction, with ongoing research focusing on isoform-specific inhibitors to target neuroinflammation without off-target effects^{[184] [175] [177]}.



PDE4 Inhibitors and Depression: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Potential

Phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors represent a promising class of compounds for treating depression by elevating cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in the brain, which modulates neuroinflammation, neuroplasticity, and mood-regulating pathways^{[185] [186] [187]}. These inhibitors, such as rolipram and newer analogs, have been extensively studied in preclinical models for their antidepressant-like effects, though clinical translation is challenged by tolerability issues^{[188] [189] [190]}. Below, I outline the key mechanisms, supporting evidence from animal and human studies, and current limitations.

Mechanisms of Action in Depression

PDE4 inhibitors work by preventing the breakdown of cAMP, a second messenger that activates protein kinase A (PKA) and downstream pathways like cAMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression^{[191] [192] [193]}. This cascade promotes neurogenesis in the hippocampus, reduces neuroinflammation (e.g., by suppressing cytokines like TNF- α and IL-6), and counters stress-induced neuronal damage^{[185] [194] [195]}. In depression models, PDE4 hyperactivity contributes to low cAMP, leading to impaired synaptic plasticity and mood dysregulation^{[196] [197]}. By restoring cAMP, these inhibitors ameliorate depressive-like behaviors, such as anhedonia and helplessness, often via anti-inflammatory and neuroprotective effects^{[194] [193] [198]}.

Evidence from Animal Models

Preclinical studies consistently demonstrate robust antidepressant effects of PDE4 inhibitors. For instance, rolipram, a prototypical PDE4 inhibitor, reduces immobility in the forced swim test and tail suspension test—standard assays for antidepressant activity—in rodents^{[193] [195] [199]}. It enhances hippocampal neurogenesis by increasing CREB-mediated BDNF expression, reversing depression-like behaviors induced by chronic stress or lipopolysaccharide (LPS)^{[193] [195] [198]}. Novel inhibitors like RES003 (a resveratrol derivative) similarly alleviate chronic stress-induced depression in mice by inhibiting PDE4 and activating the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway, with effects comparable to fluoxetine at doses of 5-10 mg/kg^{[191] [192]}. In triple transgenic Alzheimer's models with comorbid depression, rolipram improves memory and mood via cAMP/PKA/26S proteasome and cAMP/EPAC/ERK signaling, reducing neuroinflammation and apoptosis^[193]. Selective PDE4D knockdown in the prefrontal cortex also produces antidepressant and cognition-enhancing effects without emetic side effects, highlighting isoform-specific potential^{[200] [190]}.

These findings are supported by genetic models: PDE4B-deficient mice show increased pleasure-seeking and resilience to stress, linking PDE4 to hedonic deficits in depression^[199]. Overall, animal data suggest PDE4 inhibition could target inflammation-associated depression subtypes^{[194] [193] [198]}.

Clinical Trials and Human Studies

Clinical evidence for PDE4 inhibitors in depression is emerging but limited by side effects like nausea and emesis, which stem from non-selective inhibition^{[188] [189] [190]}. Early trials with rolipram in the 1980s-1990s showed antidepressant efficacy in small cohorts, with response rates similar to tricyclic antidepressants, but development halted due to tolerability issues^{[201] [189]}. Recent phase I/II trials focus on subtype-selective inhibitors to mitigate this: for example, HT-0712 (a PDE4D inhibitor) improved cognition and mood in age-associated memory impairment, a potential precursor to depression, without significant adverse events^[189]. BPN14770, another PDE4D allosteric modulator, is in phase II for cognitive disorders with depressive features, showing procognitive effects that may extend to major depressive disorder (MDD)^[189].

A 2022 overview of PDE4 inhibitors in trials notes several compounds advancing for inflammatory conditions with comorbid depression, such as apremilast (approved for psoriasis), which has anecdotal mood benefits but lacks dedicated depression trials^[188]. Roflumilast, approved for COPD, is being repurposed for depression due to its anti-inflammatory profile, with preliminary data suggesting benefits in inflammation-linked MDD^{[188] [198]}. No large-scale phase III trials specifically for depression have been completed as of 2025, but ongoing studies (e.g., with BI 409,306 for cognitive impairment in mood disorders) aim to address this gap^[189]. Meta-analyses of related therapies, like SSRIs for post-stroke depression, indirectly support cAMP-modulating strategies, though direct PDE4 data remain sparse^[202].

Challenges and Future Directions

The primary barrier is emetogenicity, linked to PDE4A/B isoforms in the brainstem; newer brain-penetrant, isoform-selective inhibitors (e.g., targeting PDE4D) show promise in reducing these effects while retaining efficacy^{[189] [200] [190]}. Drug interactions and variable patient responses also complicate use, particularly in comorbid conditions like COPD or psoriasis where PDE4 inhibitors are already approved^{[188] [203]}. Future research emphasizes combination therapies (e.g., with SSRIs) and biomarkers like baseline inflammation to identify responders^{[204] [205]}. With advances in allosteric modulators and prodrugs, PDE4 inhibitors could become viable for treatment-resistant depression, potentially transforming management of inflammation-driven subtypes^{[188] [206]}.



PDE4 Inhibitors and Depression: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Potential

Phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors represent a promising class of compounds for treating depression by elevating cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in the brain, which modulates neuroinflammation, neuroplasticity, and mood-regulating pathways^{[210] [211] [212]}. These inhibitors, such as rolipram and newer analogs, have been extensively studied in preclinical models for their antidepressant-like effects, though clinical translation is challenged by tolerability issues^{[213] [214] [215]}. Below, I outline the key mechanisms, supporting evidence from animal and human studies, and current limitations.

Mechanisms of Action in Depression

PDE4 inhibitors work by preventing the breakdown of cAMP, a second messenger that activates protein kinase A (PKA) and downstream pathways like cAMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression^{[216] [217] [218]}. This cascade promotes neurogenesis in the hippocampus, reduces neuroinflammation (e.g., by suppressing cytokines like TNF- α and IL-6), and counters stress-induced neuronal damage^{[210] [219] [220]}. In depression models, PDE4 hyperactivity contributes to low cAMP, leading to impaired synaptic plasticity and mood dysregulation^{[221] [222]}. By restoring cAMP, these inhibitors ameliorate depressive-like behaviors, such as anhedonia and helplessness, often via anti-inflammatory and neuroprotective effects^{[219] [218] [223]}.

Evidence from Animal Models

Preclinical studies consistently demonstrate robust antidepressant effects of PDE4 inhibitors. For instance, rolipram, a prototypical PDE4 inhibitor, reduces immobility in the forced swim test and tail suspension test—standard assays for antidepressant activity—in rodents^{[218] [220] [224]}. It enhances hippocampal neurogenesis by increasing CREB-mediated BDNF expression, reversing depression-like behaviors induced by chronic stress or lipopolysaccharide (LPS)^{[218] [220] [223]}. Novel inhibitors like RES003 (a resveratrol derivative) similarly alleviate chronic stress-induced depression in mice by inhibiting PDE4 and activating the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway, with effects comparable to fluoxetine at doses of 5-10 mg/kg^{[216] [217]}. In triple transgenic Alzheimer's models with comorbid depression, rolipram improves memory and mood via cAMP/PKA/26S proteasome and cAMP/EPAC/ERK signaling, reducing neuroinflammation and apoptosis^[218]. Selective PDE4D knockdown in the prefrontal cortex also produces antidepressant and cognition-enhancing effects without emetic side effects, highlighting isoform-specific potential^{[225] [215]}.

These findings are supported by genetic models: PDE4B-deficient mice show increased pleasure-seeking and resilience to stress, linking PDE4 to hedonic deficits in depression^[224]. Overall, animal data suggest PDE4 inhibition could target inflammation-associated depression subtypes^{[219] [218] [223]}.

Clinical Trials and Human Studies

Clinical evidence for PDE4 inhibitors in depression is emerging but limited by side effects like nausea and emesis, which stem from non-selective inhibition^{[213] [214] [215]}. Early trials with rolipram in the 1980s-1990s showed antidepressant efficacy in small cohorts, with response rates similar to tricyclic antidepressants, but development halted due to tolerability issues^{[226] [214]}. Recent phase I/II trials focus on subtype-selective inhibitors to mitigate this: for example, HT-0712 (a PDE4D inhibitor) improved cognition and mood in age-associated memory impairment, a potential precursor to depression, without significant adverse events^[214]. BPN14770, another PDE4D allosteric modulator, is in phase II for cognitive disorders with depressive features, showing procognitive effects that may extend to major depressive disorder (MDD)^[214].

A 2022 overview of PDE4 inhibitors in trials notes several compounds advancing for inflammatory conditions with comorbid depression, such as apremilast (approved for psoriasis),

which has anecdotal mood benefits but lacks dedicated depression trials^[213]. Roflumilast, approved for COPD, is being repurposed for depression due to its anti-inflammatory profile, with preliminary data suggesting benefits in inflammation-linked MDD^[213] ^[223]. No large-scale phase III trials specifically for depression have been completed as of 2025, but ongoing studies (e.g., with BI 409,306 for cognitive impairment in mood disorders) aim to address this gap^[214]. Meta-analyses of related therapies, like SSRIs for post-stroke depression, indirectly support cAMP-modulating strategies, though direct PDE4 data remain sparse^[227].

Challenges and Future Directions

The primary barrier is emetogenicity, linked to PDE4A/B isoforms in the brainstem; newer brain-penetrant, isoform-selective inhibitors (e.g., targeting PDE4D) show promise in reducing these effects while retaining efficacy^[214] ^[225] ^[215]. Drug interactions and variable patient responses also complicate use, particularly in comorbid conditions like COPD or psoriasis where PDE4 inhibitors are already approved^[213] ^[228]. Future research emphasizes combination therapies (e.g., with SSRIs) and biomarkers like baseline inflammation to identify responders^[229] ^[230]. With advances in allosteric modulators and prodrugs, PDE4 inhibitors could become viable for treatment-resistant depression, potentially transforming management of inflammation-driven subtypes^[213] ^[231].

✱

Résumé des Points Clés sur le Rôle de PDE4 et ses Inhibiteurs dans la Neuroinflammation et la Dépression

L'ensemble des données converge sur l'importance de la **phosphodiesterase 4 (PDE4)** comme modulateur central de la neuroinflammation et de la dépression. Les deux schémas suivants synthétisent, selon la nomenclature KEGG, les mécanismes physiopathologiques et l'action thérapeutique des inhibiteurs de PDE4.

1. Mécanisme de PDE4 dans la Neuroinflammation et la Dépression

Le schéma ci-dessous illustre comment une suractivité de PDE4 conduit à la neuroinflammation et aux symptômes dépressifs :

- PDE4 dégrade le **cAMP**, réduisant l'activation de **PKA**
- PKA inhibe normalement **NF-κB**, un facteur de transcription pro-inflammatoire
- Lorsque cAMP est faible, NF-κB s'active et induit la production de **cytokines** (IL-1β, IL-6, TNF-α)
- Ces cytokines activent la **microglie**, générant une neuroinflammation chronique
- La neuroinflammation cause un **dommage neuronal** et des altérations synaptiques, aboutissant aux **symptômes dépressifs**

Rôle de PDE4 dans Neuroinflammation

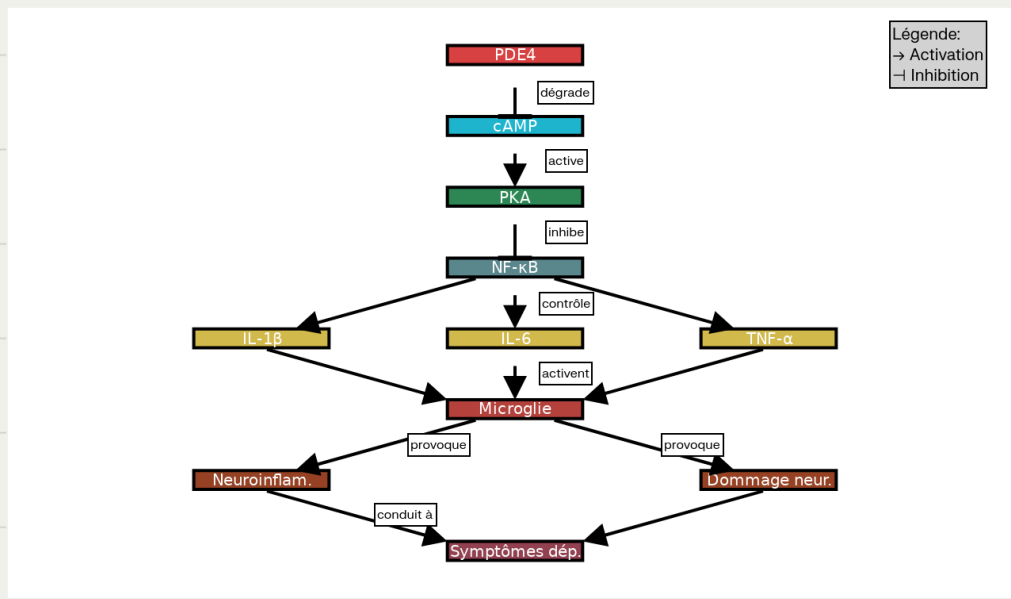


Schéma du rôle de PDE4 dans la neuroinflammation et la dépression

2. Mécanisme d'Action des Inhibiteurs de PDE4 dans la Dépression

Ce second schéma montre comment les inhibiteurs de PDE4 restaurent l'homéostasie du cAMP et favorisent la neuroprotection :

- L'**inhibiteur de PDE4** bloque la dégradation du cAMP
- Le **cAMP** s'accumule et active **PKA**
- PKA phosphoryle **CREB**, favorisant son activité transcriptionnelle
- **CREB** induit l'expression de **BDNF**, facteur neurotrophique clé
- Le BDNF stimule la **neurogenèse** hippocampique et protège contre la neuroinflammation, soulageant ainsi les **symptômes dépressifs**

Mécanisme PDE4 dans dépression

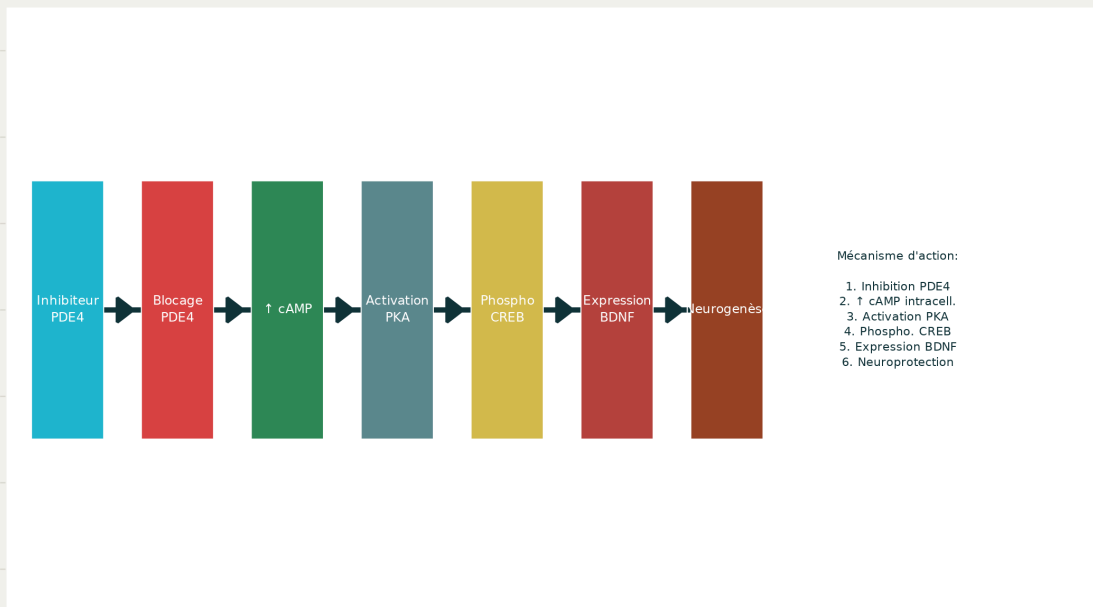


Schéma du mécanisme des inhibiteurs de PDE4 en dépression

Ces schémas, alignés sur la nomenclature KEGG, clarifient les cibles thérapeutiques et les étapes moléculaires critiques pour le développement d'inhibiteurs de PDE4 mieux tolérés et efficaces contre la dépression inflammatoire.

1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11964431/>
2. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10548593/>
3. <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-025-07293-2>
4. <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-025-07263-8>
5. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7612947/>
6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5596091/>
7. <https://link.springer.com/10.1007/s12035-025-05177-w>
8. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001299825000686>
9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7893630/>
10. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4681811/>
11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9549359/>
12. <https://www.imrpress.com/journal/JIN/24/7/10.31083/JIN27636>
13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8979074/>
14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430067/>
15. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11988559/>
16. <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/1748>

17. <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-022-00746-4>
18. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2022-0047/html>
19. <https://www.preprints.org/manuscript/202201.0134/v1>
20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.24123>
21. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6686193/>
22. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7162907/>
23. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5315555/>
24. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9611722/>
25. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3915289/>
26. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2019.00331/full>
27. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8490908/>
28. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2021.1961503>
29. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6953590/>
30. <https://www.nature.com/articles/mp20163>
31. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6056174/>
32. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9940172/>
33. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4071300/>
34. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6915198/>
35. <https://www.nature.com/articles/s41537-023-00398-1>
36. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6119290/>
37. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.07.12.22277542>
38. https://zumj.journals.ekb.eg/article_55157.html
39. https://medscience.center/RJPP/articles/2017.1/RJPP_2017_1_Art-05.pdf
40. <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/16/5615>
41. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8836046/>
42. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6712955/>
43. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11326402/>
44. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6800199/>
45. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8413248/>
46. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10014190/>
47. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/785>
48. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3161>
49. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4613512/>
50. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6348013/>
51. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7206714/>
52. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11815071/>
53. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8849593/>
54. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5664241/>

55. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211026426>
56. <https://ejournals.org/bjpr/vol12-issue-3-2024/mind-matters-possible-links-between-gut-microbiota-with-psychiatric-and-neurodegenerative-disorders/>
57. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8204445/>
58. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00460/full>
59. <https://link.springer.com/10.1007/s11307-022-01723-3>
60. <https://journals.lww.com/10.4103/1673-5374.179041>
61. <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:138380>
62. <http://link.springer.com/10.1007/s00259-015-3021-x>
63. <https://www.semanticscholar.org/paper/17307be39800f993596b9e73fe244cb41591920c>
64. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.938910>
65. <https://link.springer.com/10.1007/s00259-023-06446-3>
66. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/785/pdf>
67. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00362/pdf>
68. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11261531/>
69. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5496979/>
70. <https://www.semanticscholar.org/paper/f95ff86cbdb6b7f475f2a8a6df224714cbc9fc55>
71. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1536117/full>
72. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.2008.05077.x>
73. <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/904969>
74. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.21.449259>
75. <https://www.semanticscholar.org/paper/f0ba11b34cbbf262bd5cd94380ab15965f7bbb7a>
76. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6291384/>
77. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10797126/>
78. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6689425/>
79. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1616/pdf>
80. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/500>
81. <https://scientiapsychiatria.com/index.php/SciPsy/article/view/186>
82. <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/5/578>
83. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/6/3203>
84. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/915>
85. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7056473/>
86. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3626880/>
87. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11402707/>
88. <http://link.springer.com/10.1007/BF02900219>
89. <https://www.nature.com/articles/4001084>
90. <https://link.springer.com/10.1007/s40473-023-00265-4>
91. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.920665/full>
92. <https://academic.oup.com/schizbullopen/article/doi/10.1093/schizbullopen/sgab017/6286940>

93. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462021000200007&tling=en
94. <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/7/1460/pdf?version=1689604133>
95. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00892/pdf>
96. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11720193/>
97. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/24750573.2017.1380920?needAccess=true>
98. <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02162-4>
99. <http://nnjournal.net/article/view/1108/563>
100. http://link.springer.com/10.1007/7854_2018_83
101. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2015-0257/html>
102. <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0448-7>
103. <http://journals.lww.com/00001504-201301000-00006>
104. <https://www.nature.com/articles/tp2013119>
105. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3905229/>
106. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9245023/>
107. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.871997/pdf>
108. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00270/pdf>
109. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5126117/>
110. <https://link.springer.com/10.1007/s00787-024-02579-4>
111. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0941950019300843>
112. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322319309990>
113. <http://link.springer.com/10.1007/s00213-019-05200-8>
114. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6842695/>
115. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7005270/>
116. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11331475/>
117. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10130957/>
118. <http://link.springer.com/10.1007/s00702-017-1731-x>
119. <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-025-07293-2>
120. <https://www.nature.com/articles/mp20163>
121. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6056174/>
122. <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-025-07263-8>
123. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7612947/>
124. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4071300/>
125. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9940172/>
126. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6119290/>
127. <https://www.nature.com/articles/s41537-023-00398-1>
128. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6915198/>
129. <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/1748>
130. <https://bmcn neurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-022-00746-4>

131. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2022-0047/html>
132. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5315555/>
133. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6686193/>
134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9611722/>
135. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211026426>
136. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.24123>
137. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2021.1961503>
138. <https://link.springer.com/10.1007/s12035-025-05177-w>
139. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7893630/>
140. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9549359/>
141. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10548593/>
142. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2019.00331/full>
143. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8490908/>
144. <https://www.imrpess.com/journal/JIN/24/7/10.31083/JIN27636>
145. https://zumj.journals.ekb.eg/article_55157.html
146. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8836046/>
147. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6712955/>
148. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/500>
149. <https://ejournals.org/bjpr/vol12-issue-3-2024/mind-matters-possible-links-between-gut-microbiota-with-psychiatric-and-neurodegenerative-disorders/>
150. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8204445/>
151. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8849593/>
152. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6953590/>
153. <http://www.intechopen.com/books/mechanisms-of-neuroinflammation/reducing-neuroinflammation-in-psychiatric-disorders-novel-target-of-phosphodiesterase-4-pde4-and-dev>
154. <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06361-3>
155. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291338/>
156. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10581562/>
157. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4322084/>
158. <https://journals.lww.com/00041444-200812000-00004>
159. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/513>
160. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835523/>
161. <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0722-8>
162. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8589663/>
163. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/5/1254/pdf>
164. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01048/pdf>
165. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11820465/>
166. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5617368/>

167. <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1568-0266&volume=16&issue=29&spage=3527>
168. <https://www.mdpi.com/2079-9721/12/6/131>
169. <http://www.publish.csiro.au/?paper=CH14397>
170. <https://journals.lww.com/10.4103/1673-5374.179041>
171. <https://www.eurekaselect.com/201612/article>
172. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1209/pdf>
173. <http://www.intechopen.com/books/mechanisms-of-neuroinflammation/reducing-neuroinflammation-in-psychiatric-disorders-novel-target-of-phosphodiesterase-4-pde4-and-dev>
174. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291338/>
175. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10581562/>
176. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4322084/>
177. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01048/pdf>
178. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/513>
179. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835523/>
180. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/5/1254/pdf>
181. <https://journals.lww.com/00041444-200812000-00004>
182. <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0722-8>
183. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11820465/>
184. <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06361-3>
185. <http://www.intechopen.com/books/mechanisms-of-neuroinflammation/reducing-neuroinflammation-in-psychiatric-disorders-novel-target-of-phosphodiesterase-4-pde4-and-dev>
186. <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06361-3>
187. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835523/>
188. <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/15/4964>
189. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2017.1364360>
190. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5215650/>
191. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8049461/>
192. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2021.1907422>
193. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10519811/>
194. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/513>
195. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2743762/>
196. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291338/>
197. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4322084/>
198. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0296187>
199. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3065502/>
200. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3631387/>
201. <http://www.publish.csiro.au/?paper=CH14397>
202. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5912>

203. <https://openrespiratorymedicinejournal.com/VOLUME/18/ELOCATOR/e18743064340418/>
204. <https://advances.umw.edu.pl/en/article/2023/32/2/151/>
205. <https://www.psychiatrist.com/jcp/baseline-cognition-and-depression-outcomes-mdd-vortioxetine/>
206. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9502408/>
207. <http://link.springer.com/10.1007/s10072-015-2345-4>
208. <https://link.springer.com/10.1007/s40257-024-00853-4>
209. https://academic.oup.com/ibdjournal/article/30/Supplement_1/S3/7589325
210. <http://www.intechopen.com/books/mechanisms-of-neuroinflammation/reducing-neuroinflammation-in-psychiatric-disorders-novel-target-of-phosphodiesterase-4-pde4-and-dev>
211. <https://link.springer.com/10.1007/s00213-023-06361-3>
212. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835523/>
213. <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/15/4964>
214. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2017.1364360>
215. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5215650/>
216. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8049461/>
217. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2021.1907422>
218. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10519811/>
219. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/513>
220. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2743762/>
221. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291338/>
222. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4322084/>
223. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0296187>
224. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3065502/>
225. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3631387/>
226. <http://www.publish.csiro.au/?paper=CH14397>
227. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5912>
228. <https://openrespiratorymedicinejournal.com/VOLUME/18/ELOCATOR/e18743064340418/>
229. <https://advances.umw.edu.pl/en/article/2023/32/2/151/>
230. <https://www.psychiatrist.com/jcp/baseline-cognition-and-depression-outcomes-mdd-vortioxetine/>
231. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9502408/>