

Biomarqueurs de L'inflammation et Dépression du Post-Partum : Une Revue Systématique De la Littérature

The Canadian Journal of Psychiatry /
La Revue Canadienne de Psychiatrie
2019, Vol. 64(7) 471-481
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0706743719828970
TheCJP.ca | LaRCP.ca



Inflammatory Biomarkers and Postpartum Depression: A Systematic Review of Literature

Mathilde Lambert¹ and Florence Gressier²

Abrégé

Objectif : La Dépression du Post-Partum (DPP) affecte plus de 15% des nouvelles mères. Son étiologie est plurifactorielle et encore partiellement méconnue. Certaines hypothèses posent l'idée d'un lien avec l'inflammation. L'objectif de cette revue est d'explorer l'existence de biomarqueurs de l'inflammation associés à la DPP. Puis sera discutée la possibilité de compléments thérapeutiques éventuels, en lien avec ces biomarqueurs.

Méthode : La revue systématique de la littérature a été réalisée à partir de PubMed, PsycInfo et Embase. Vingt-cinq articles ont été inclus. Différents biomarqueurs ont été identifiés. Les plus étudiés sont la C-Réactive Protéine (CRP), les Interleukines 6 et 10, le Tumor Necrosis Factor-alpha et l'Interferon Gamma.

Résultats : Alors que peu de résultats apparaissent comme significatifs aux différents temps, le dosage de certains biomarqueurs de l'inflammation, notamment la CRP, en toute fin de grossesse ou juste après l'accouchement pourrait être une piste de recherche intéressante avec une orientation prédictive de la DPP. Les interactions entre inflammation et axe corticotrope peuvent expliquer la survenue de la DPP. Des phénomènes épigénétiques pourraient conduire à un état pro-inflammatoire. Plusieurs thérapeutiques offrent des pistes intéressantes grâce à leur propriété anti-inflammatoire.

Conclusions : Davantage d'études sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de ces biomarqueurs comme facteur prédictif de la DPP et d'envisager des traitements complémentaires à l'antidépresseur. Si cet intérêt était confirmé, le dosage de marqueur de l'inflammation, notamment la CRP, pourrait aider au dépistage précoce des femmes à risque de DPP, parallèlement à la clinique. Une supplémentation en Zinc pourrait alors être proposée.

Abstract

Objective: Postpartum Depression (PPD) affects over 15% new mothers. Its etiology is multifactorial and still partly unknown. Some hypotheses suggest a link with inflammation. This review aims to explore the existence of inflammatory biomarkers associated with PPD. The possibility of potential adjunct treatments, linked with these biomarkers, will be discussed.

Method: The systematic review of literature was performed using in PubMed, PsycInfo and Embase, and 25 articles were included. Various biomarkers were identified. The most often studied are C-reactive protein (CRP), interleukins 6 and 10, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma.

¹ Interne DES psychiatrie Ile de France, Service de Psychiatrie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, France

² Responsable de l'Unité de Psychiatrie Périnatale du CHU de Bicêtre, CESP, Inserm UMR1178, Univ Paris Sud, Service de Psychiatrie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, France

Corresponding Author:

Florence Gressier, MD PhD, Responsable de l'Unité de Psychiatrie Périnatale du CHU de Bicêtre, CESP, Inserm UMR1178, Univ Paris Sud, Service de Psychiatrie, Univ Paris Sud, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France.
Email: florence.gressier@aphp.fr

Results: Although few results appear as significant during the various testing times, the dosage of some inflammation biomarkers, including CRP, at the very end of pregnancy or immediately after delivery could predict PPD. Interactions between inflammation and the corticotropic axis could explain PPD onset. Epigenetic mechanisms could lead to pro-inflammatory state. Several therapeutics provide interest due to their anti-inflammatory property.

Conclusions: Further studies are needed to assess these biomarkers value as predictive factors of PPD and to consider adjunct treatments to antidepressants. If this value is confirmed, the inflammatory marker dosage, in particular CRP, could help to provide early screening of women at risk of PPD, parallel of the clinical evaluation. A zinc supplementation could then be offered.

Keywords

biomarqueurs, C-réactive protéine, cytokines, dépression du post-partum, inflammation

Introduction

La Dépression du Post-Partum (DPP) est relativement fréquente, affectant plus de 15% des nouvelles mères.¹ Au Canada, la prévalence des symptômes de DPP est en moyenne de 17.15% (symptômes modérés et sévères 8.46% et 8.69% respectivement),² avec des variations régionales, avec un taux plus élevé dans les territoires.^{2,3} Il est impératif de la dépister précocement afin de mieux la traiter et en prévenir les conséquences tant pour la mère - la première cause de mortalité en période périnatale est le suicide dans les pays à niveau socio-économique élevé⁴ - que pour l'enfant (difficultés dans le lien mère-enfant,⁵ troubles du développement cognitif et émotionnel).^{6,7}

Indépendamment de la période périnatale, il semblerait que la dépression et le trouble bipolaire s'accompagnent d'une activation de voies neuro-immunes⁸ avec une réponse immune périphérique qui envoie ses signaux au cerveau. Malgré le fait que les cytokines ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, il est montré qu'elles envoient des signaux au système nerveux central via les routes humorales et neuronales.

De plus, la grossesse est un état d'immunomodulation. Après un état pro-inflammatoire précoce, les premier et deuxième trimestres sont caractérisés par un environnement anti-inflammatoire, qui peut améliorer les symptômes de certaines maladies auto-immunes.⁹ Le troisième trimestre, l'accouchement et le post-partum précoce sont des états pro-inflammatoires, durant lesquels des affections telles que le lupus, les thyroïdites auto-immunes peuvent décompenser.¹⁰ Après l'accouchement, il existe un équilibre nécessaire entre facteurs pro- et anti-inflammatoires.

L'étiologie de la DPP est encore mal connue et plurifactorielle. La dépression prénatale est le facteur de risque le plus important d'une DPP.¹¹ Plusieurs comorbidités, telles que la pré-éclampsie, l'accouchement prématuré ou le diabète gestationnel, sont associées à l'inflammation, et sont décrites comme des facteurs de DPP.^{12,13}

Tous ces éléments posent l'hypothèse d'une voie physiologique explicative qui aurait en commun les mécanismes inflammatoires.

L'objectif de cette revue est d'explorer l'existence de biomarqueurs de l'inflammation prédictifs de la DPP et de

potentiels traitements utilisant une action modulatrice de l'inflammation.

Méthode

La recherche de littérature a été réalisée via PubMed, Embase et PsycInfo, en utilisant les termes « *inflammation* », « *inflammatory* », « *biological markers* », « *immune markers* » combinés aux termes « *post partum depression* », « *post-natal depression* ». Après élimination des doublons, 83 articles ont été trouvés. Sur ces 83 articles, 31 ont été exclus à partir du titre et résumé. Les articles explicitant uniquement le pré-partum ou l'aspect endocrinologique des troubles ont été exclus. Au total, 52 articles ont été étudiés et 25 inclus dans la revue, dont 7 sont des revues de la littérature.^{10,14-19}

Résultats

Les résultats des différentes études sont présentés dans le tableau 1.

C-Réactive Protéine (CRP)

Sept études recherchent une association entre CRP et DPP.^{8,20-25}

Quatre études ne retrouvent pas d'association entre CRP en post-natal et symptômes dépressifs évalués au même temps: Miller et coll. (2018) à 4 semaines et 8 semaines du Post-Partum (PP) dans un échantillon de femmes avec une DPP²⁰, Buglione-Corbett et coll. (2018) à 3 mois et 6 mois²¹, Simpson et coll. (2016) à 12 semaines²², Scrandis et coll. (2008) à 6 semaines²³, même s'ils montrent une association entre le taux élevé de CRP juste après l'accouchement (J1 à J5) et les symptômes de dépression atypique au même temps.

Du point de vue prédictif, une étude rapporte une association significative entre taux élevé de CRP au 3^{ème} trimestre et symptômes dépressifs à 4-6 semaines.⁸ De plus, une autre publication montre que les taux de Hs-CRP (high sensitivity-CRP) à J2 de l'accouchement sont positivement significativement associés à la DPP à 6 mois.²⁴ Après régression logistique, l'Hs-CRP apparaît comme prédicteur indépendant de DPP. Cependant, deux études ne montrent pas

Tableau I. Etudes Portant Sur Les Biomarqueurs Inflammatoires et Symptômes Dépressifs Du Post-Partum.

Etudes	Nombre de sujets (Total et DPP)	Echelles d'évaluation pour les symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Moment de l'évaluation Symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Méthodologie	Biomarqueur	Moment du dosage du biomarqueur	Résultats
Roomruangwong et coll., 2017 ⁸	Total = 48	EPDS; STAI; BDI; HAM-D	S4-S6 PP	Mesures sanguines analysées par spectrométrie	CRP	3 ^e trimestre de grossesse	Association significative entre le taux élevé de CRP au 3 ^e trimestre de grossesse et symptômes dépressifs mesurés par EPDS, STAI, BDI (p<0,05). NS
Miller et coll., 2018 ²⁰	Total = 35	SIGH-ADS29	S4 PP S8 PP	Mesures sanguines	CRP	S4 PP S8 PP	NS
Buglione-Corbett et coll., 2018 ²¹	Total = 63	EPDS en continue	T1 = 28-34 SA T2 = M3 du PP T3 = M6 du PP	Mesures sanguines	CRP	T1 = 28-34 SA T2 = M3 du PP T3 = M6 du PP	NS
Simpson et coll., 2016 ²²	Total = 33 DPP = 2	EPDS	S12 PP	Mesures sanguines analysées par ELISA	CRP IL-6	T1 = 3 ^e trimestre T2 = S12 PP T1 et T2	Association significative entre la diminution de TNF α et DPP (modèle ajusté prenant en compte les différents temps: p=0,046). NS CRP à T1 ou T2 et symptômes dépressifs à T2 Association significative entre le taux diminué d'IL-6 3 ^{ème} T et symptômes dépressifs à S12 (p=0,025). NS entre symptômes dépressifs S12 PP et taux d'IL-6 S12 PP.
Scrandis et coll., 2008 ²³	Total = 27	SIGH-SAD score	J1-J5 PP S6 PP	Mesure sanguine de CRP et IL-6	CRP TNF α	T1 et T2 T1 et T2	Association significative entre le taux diminué d'IL-10 3 ^{ème} T et symptômes dépressifs à S12 (p=0,006). NS entre symptômes dépressifs S12 PP et taux d'IL-10 S12 PP. NS TNF α à T1 ou T2 et symptômes dépressifs à T2 Association significative entre le taux élevé de CRP à J1-J5 PP et les symptômes de dépression atypique à J1-J5 PP (p=0,03) NS taux de CRP S6 et symptômes de dépression S6. NS taux d'IL-6 à J1-J5 PP et symptômes de dépression à J1-J5 PP NS taux d'IL-6 S6PP et symptômes de dépression à S6
Liu et coll., 2016 ²⁴	Total = 296 DPP = 45	EPDS >ou = 12	M 6 PP	Mesure sanguine de CRP et IL-6	CRP IL-6	J2 PP J2 PP	Association significative entre le taux élevé de Hs-CRP et DPP (p<0,001) Association significative entre le taux augmenté d'IL-6 et DPP (p<0,001)

(continued)

Tableau I. (continued)

Etudes	Nombre de sujets (Total et DPP)	Echelles d'évaluation pour les symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Moment de l'évaluation Symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Méthodologie	Biomarqueur	Moment du dosage du biomarqueur	Résultats
Albacar et coll., 2010 ²⁵	Total = 1053 DPP = 87	EPDS	S 8 PP S 32 PP	Mesures sanguines analysées grâce à une technique ultrasensible	CRP	H48 PP	NS
Corwin et coll., 2015 ²⁶	Total = 152 DPP = 27	EPDS ≥ 10	7 temps: 32-36 SG, S1 et S2 du PP, M1, M2, M3, M6	Mesures sanguines	TNF α	Aux 7 temps	Association significative entre la diminution de TNF α et DPP ($p < 0,05$). NS aux 7 temps. NS aux 7 temps NS aux 7 temps
Dunn et coll., 2015 ²⁷	Total = 155	EPDS PSS	T1 = 32-36 SA T2 = S1 du PP T3 = S2 du PP T4 = M1 du PP T5 = M2 du PP T6 = M3 du PP T7 = M6 du PP	Mesures sanguines	IL-6 IL-10 IFN γ IL-6	Aux 7 temps Aux 7 temps Aux 7 temps T1 à T7	NS taux d'IL-6 et symptômes de dépression. Taux plus élevé d'IL-6 durant le post-partum chez les femmes ayant subi une lacération périnéale du 2 ^{ème} degré ou plus. Association significative entre le taux augmenté d'IL-10 à T2 et les symptômes de dépression à T2 mesurés par EPDS ($p = 0,035$) chez les femmes ayant subi une lacération périnéale du 2 ^{ème} degré ou plus. Taux plus élevé d'IL-10 durant le post-partum chez les femmes ayant subi une lacération périnéale du 2 ^{ème} degré ou plus.
Okun et coll., 2011 ²⁸	Total = 56 DPP = 12	HAMD-21 ≥ 15	T1 à T8 = S2 du PP, S3, S4, S6, S8, S11, S14, S17	Mesures sanguines	TNF α	T1 à T8	Association significative entre le taux diminué de TNF α à T2 et les symptômes de dépression à T2 mesurés par EPDS ($p = 0,003$) chez les femmes ayant subi une lacération périnéale du 2 ^{ème} degré ou plus NS taux d'IFN γ et symptômes de dépression. NS aux différents temps
Groer et Morgan., 2007 ²⁹	Total = 199 DPP = 25	Top decile of POMS-D	S4-S6 PP	Mesures sanguines analysées par la méthode ELISA	IL-6 IL-10 IFN γ	S4-S6 PP	NS NS Association significative entre le taux diminué d'IFN γ et DPP ($p < 0,001$).

(continued)

Tableau I. (continued)

Etudes	Nombre de sujets (Total et DPP)	Echelles d'évaluation pour les symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Moment de l'évaluation Symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Méthodologie	Biomarqueur	Moment du dosage du biomarqueur	Résultats
Boufidou et coll., 2009 ³⁰	Total = 56	EPDS ≥ 11	S1 et S6 PP	Échantillon de sang et de LCS, quantification de TNF- α et d'IL-6 avec le test ELISA	IL-6	A l'accouchement	Association significative entre le taux augmenté d'IL-6 dans le LCS et les symptômes dépressifs, à S1 PP (p=0,039) et à S6 PP (p=0,012). NS taux d'IL-6 dans le sang et symptômes dépressifs.
Maes et coll., 2000 ³¹	Total = 82	STAI ZDRS	T1 = 3 à 5 jours avant le terme T2 = J1 du PP T3 = J3 du PP S6-S8 PP	Mesures sanguines	TNF α	A l'accouchement	Association significative entre l'augmentation de TNF α dans le LCS et les symptômes dépressifs à S1 PP (p=0,009) et à S6 PP (p=0,072). Association significative entre l'augmentation du taux de TNF α dans le sang et les symptômes dépressifs à S1 PP (p=0,055). NS taux de TNF α dans le sang et symptômes dépressifs à S6 PP.
Bränn et coll., 2017 ³²	Total = 291 DPP = 63	EPDS ≥ 12 MINI		Mesures sanguines	IL-6	T1, T2, T3	Association significative entre le taux augmenté d'IL-6 (entre prénatal et J1 et J3) et symptômes dépressifs (p<0,001).
Accortt et coll., 2016 ³³	Total = 91 DPP = 11	EPDS	S4-S6 PP	Mesures sanguines	IL-6	21 SG	Pas d'association significative entre le taux d'IL-6 et DPP.
Skalkidou et coll., 2009 ³⁴	Total = 347 DPP = 67	EPDS	S6 PP M6 PP	Mesures sanguines	IFN γ	38 SA	Pas d'association significative entre le taux d'IFN γ et DPP.
Groer et Davis., 2006 ³⁵	Total = 181	POMS depression	S4-S6 PP	Mesures sanguines étudiées par la méthode ELISA	STAM-BP, AXIN-I, ADA, STIAI IL-10 IFN γ	38 SA S4-S6 PP S4-S6 PP	Association significative entre la diminution de STAM-BP, AXIN-I, ADA, STIAI et symptômes dépressifs du post-partum (p<0,001). Association significative entre la diminution d'IL-10 et les symptômes dépressifs du post-partum (p<0,001) NS
				Mesures sanguines	IL-6	21 SG	Association significative entre le taux d'IFN γ diminué et symptômes de dépression chez les femmes non allaitantes.

(continued)

Tableau 1. (continued)

Études	Nombre de sujets (Total et DPP)	Echelles d'évaluation pour les symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Moment de l'évaluation Symptômes dépressifs post-nataux ou DPP	Méthodologie	Biomarqueur	Moment du dosage du biomarqueur	Résultats
Krause et coll., 2014 ³⁶	Total = 100 DPP = 23	EPDS >10 MARDS >10	T1 = 34 SA T2 = 38 SA T3 = J3 du post-partum T4 = S7 du post-partum T5 = M6 du post-partum	Mesures sanguines étudiées par cytométrie de flux et par ELISA	Cellules T, CXCR1	T1, T2, T3, T4, T5	Association significative entre le taux élevé de cellules T en fin de grossesse et dans les six premiers mois du post-partum et symptômes dépressifs en post-partum (p=0,01). Cellules T mesurées en pré-partum apparaissent comme fort prédicteur de symptômes dépressifs dans les six premiers mois du post-partum (p=0,04). Association significative entre la diminution de CXCR1 après l'accouchement et les symptômes dépressifs du post-partum (p=0,032).

Légende: BDI: Beck Depression Inventory; EPDS=Edinburgh Postnatal Depression Scale; KGB: Kennerley and Gath Maternity Blues Assessment Scale; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; LCS: liquide cébro-spinal; MARDS; Montgomery Asberg Depression Scale; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; NS: non significatif; POMS: Profile of Mood States; PSS: Perceived Stress Scale; SIGH-SAD score: Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale-Seasonal Affective Disorder; SIGH-ADS29: Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale—Atypical Depression Symptom; ZDRS: Zung Depression Rating Scale.

d'association: entre CRP à J2 et DPP à 8 et 32 semaines du post-partum²⁵, entre CRP au 3^{ème} trimestre et symptômes dépressifs à 12 semaines.²²

Interleukine-6 (IL-6)

L'IL-6 est la cytokine la plus étudiée avec des résultats qui diffèrent.^{21-24,26-34}

Sept études ne montrent pas d'association significative entre taux d'IL-6 en post-partum et symptômes dépressifs au même temps: Buglione-Corbett et coll., (2018)²¹, Simpson et coll. (2016)²², Corwin et coll., (2015)²⁶, Dunn et coll., (2015)²⁷, Okun et coll. (2011)²⁸, Scrandis et coll., (2008)²³, Groer et Morgan, (2007)²⁹.

Sept études s'intéressent aux taux d'IL-6 en prénatal ou à l'accouchement comme facteur prédictif de DPP. Une association significative est trouvée dans trois études entre taux augmenté d'IL-6 et symptômes dépressifs: Liu et coll., (2016)²⁴, Boufidou et coll., (2009)³⁰, Maes et coll., (2000)³¹ et dans une étude avec taux diminué d'IL-6: Simpson et coll., (2016)²². Aucune association n'est retrouvée dans trois études: Brann et coll., (2017)³², Accortt et coll., (2016)³³ et Skalkidou et coll., (2009)³⁴.

Interleukine-10 (IL-10)

L'IL-10 est un anti-inflammatoire et est analysée dans sept études.^{22,26,27,28,32,33,35}

Quatre études ne montrent pas d'association en post-natal entre IL-10 et symptômes dépressifs: Simpson et coll. (2016)²², Corwin et coll., (2015)²⁶, Groer et Morgan, (2007)²⁹, Groer et Davis, (2006)³⁵. Dunn et coll., (2015)²⁷ rapportent une association avec le taux d'IL-10 augmenté à la semaine 1 chez les femmes ayant subi une lacération périnéale du 2^e degré ou plus.

Concernant le taux d'IL-10 comme prédictif des symptômes post-nataux, les résultats sont non concordants: Brann et coll., (2017)³² ainsi que Simpson et coll., (2016)²² montrent une association entre taux d'IL-10 diminué en fin de grossesse et symptômes dépressifs, mais Accortt et coll., (2016)³³ ne trouvent pas d'association.

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α)

Cinq études l'analysent.^{21,22,26,27,30}

Un taux de TNF α diminué aux différents temps serait associé aux symptômes dépressifs (Buglione et coll., 2018²¹, Corwin et coll., 2015²⁶). Dunn et coll., (2015)²⁷ rapportent une association significative entre le taux diminué de TNF α et les symptômes dépressifs chez les femmes ayant subi une lacération périnéale de 2^{ème} degré ou plus.

Concernant le taux de TNF α comme facteur prédictif, Boufidou et coll., (2009)³⁰ montrent qu'un taux de TNF α augmenté à l'accouchement pourrait être associé aux symptômes dépressifs. Cependant, Simpson et coll., (2016)²² ne retrouvent pas d'association avec les taux en fin de grossesse.

Interféron Gamma (IFN γ)

Il s'agit d'un facilitateur de la réponse inflammatoire.²⁴ Cinq études l'analysent.^{26,27,29,32,35}

Corwin et al., (2015)²⁶ et Dunn et coll., (2015)²⁷ ne montrent pas d'association à différents temps. Cependant, à 4-6 semaines du post-partum, un taux diminué d'IFN γ est associé à la DPP (Groer et Morgan., 2007).²⁹

Une association est trouvée entre le taux d'IFN γ diminué à J2 et les symptômes de dépression chez les femmes non allaitantes (Groer et Davis., 2006)³⁵, alors que Brann et coll., 2017³² ne rapportent pas d'association entre le taux au 3^{ème} trimestre de grossesse et les symptômes dépressifs à 6-8 semaines.

STAM-BP, AXIN-1, ADA, ST1A1

Une étude analyse ces biomarqueurs.³²

STAM-Binding Protein (STAM-BP), une métalloprotéase jouant un rôle dans la régulation des cytokines, ainsi que l'axine 1 (AXIN-1), l'adenosine deaminase (ADA), la sulfotransférase 1A1 (ST1A1), marqueurs de l'immunomodulation, ont un taux sérique plus bas en fin de grossesse, chez les femmes présentant des symptômes dépressifs en post-partum, comparé au groupe contrôle.³²

L'accroissement d'une unité de STAM-BP en fin de grossesse est associée à un risque diminué de 39% d'apparition de symptômes dépressifs du post-partum.³²

Cellules T, CXCR1

Une étude considère ces cellules.³⁶

On peut observer une association significative entre l'augmentation du taux des Cellules T mesuré en pré (fin de grossesse) et post-natal (après l'accouchement, à sept semaines et à six mois) et les symptômes dépressifs en post-partum par l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), mesurés à chaque prise de sang.³⁶ Après régression logistique, les Cellules T, mesurées en pré-partum apparaissent comme de forts prédicteurs de symptômes dépressifs mesurés par EPDS à sept semaines et six mois du post-partum. Cela montrerait l'immunosuppression exagérée de l'immunité cellulaire adaptative.

Une association significative est également trouvée entre la diminution trop intense du taux de Chemokine CXC Recepteur 1 (CXCR1) après l'accouchement et les symptômes dépressifs en post-partum, en lien direct avec la théorie de l'inflammation dans la dépression.³⁶

Discussion

Les résultats de cette revue de la littérature sont non concordants. Alors que peu de résultats apparaissent comme significatifs aux différents temps, le dosage de certains marqueurs de l'inflammation en toute fin de grossesse ou juste après l'accouchement offre une piste de recherche

intéressante avec une orientation prédictive de la DPP. La CRP en est un exemple.

Notre revue de la littérature a cependant des limites, en particulier le faible nombre d'études et la possibilité de résultats négatifs non publiés. Les études utilisées ont elles-mêmes de nombreuses limites: faible nombre de sujets inclus, peu d'harmonisation des échelles utilisées, analyses portant sur les symptômes dépressifs ou un diagnostic de dépression, groupe contrôle ou non. Peu d'études tiennent compte du mode d'accouchement, des infections liées à la grossesse ou en post-partum, de l'allaitement, des dépressions prénatales, des antécédents de dépression ou de l'usage de psychotropes en pré- et post-natal. Davantage d'études sont nécessaires, prenant en compte ces facteurs, afin de déceler les biomarqueurs pertinents.

Le rôle de l'axe corticotrope dans la DPP est connu depuis longtemps. Des interactions peuvent exister entre cet axe et l'inflammation. De plus, des modifications épigénétiques, induites notamment par le stress consécutif à des événements de vie ou les expositions environnementales, pourraient moduler le phénotype inflammatoire. Plusieurs thérapies offrent des pistes intéressantes grâce à leur propriété anti-inflammatoire.

Interaction Entre l'axe Corticotrope et L'inflammation

Durant la période périnatale, il peut exister une moindre réactivité au stress de l'axe corticotrope^{36,37} ce qui pourrait entraîner des symptômes dépressifs.³⁸ De plus, les femmes exposées à des événements difficiles précocement sont d'autant plus à risque car ceux-ci sont associés à une réponse inflammatoire au stress exagérée et une réponse au stress du cortisol diminuée.³⁹ Chez certaines femmes, la DPP pourrait représenter un désordre psycho-neuro-immunologique lié à une diaphonie entre système immunitaire et axe corticotrope qui se dysrégule en période périnatale.¹⁰ Cela découlerait d'une exagération de la réponse inflammatoire qui accompagne normalement l'accouchement, tandis que l'axe corticotrope n'est pas inhibé de manière adéquate. L'IL-6, par exemple, a une variété d'actions métaboliques et endocriniennes et interagit avec l'axe corticotrope.

Le cortisol salivaire serait un élément prédictif de DPP. Un modèle retrouve comme significativement prédictifs de DPP: les antécédents familiaux de troubles dépressifs, le ratio IL-8/IL-10 au jour 14 du post-partum et l'aire sous la courbe (ASC) du cortisol au 14^{ème} jour du post-partum.²⁶ Une augmentation d'une unité du ratio IL-8/IL-10 et d'une unité (une heure) de l'ASC du cortisol accroît la probabilité de DPP chez les femmes en post-partum de 1,50 (p=0.06, tendance) et 2,16 (p=0.02) respectivement. Une relation a également été montrée entre l'augmentation du taux de cortisol dans le temps et l'augmentation des IL-6 et IL-10 dans les cas de DPP, mais non chez les femmes ne présentant pas de symptôme dépressif.

L'épigénétique: Une Signature Pro-Inflammatoire?

Il existerait chez toute femme un changement majeur dans l'expression des gènes du système neuro-immunitaire durant le post-partum immédiat.⁴⁰

En réponse au stress survenant de manière précoce dans la vie, les phénomènes épigénétiques imprimeraient un phénotype pro-inflammatoire marqué par des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, des taux diminués d'ocytocine (hormone ayant une action anti-inflammatoire) et des symptômes dépressifs liés à l'inflammation.⁴¹ Par exemple, les adultes ayant été élevés dans des conditions socio-économiques défavorisées possèdent un phénotype pro-inflammatoire avec des forts taux d'IL-6 circulant,^{39,42-44} et une dysrégulation de gènes codant pour des facteurs de transcription associés à des cytokines inflammatoires, en comparaison aux autres.⁴⁵

Le phénotype pro-inflammatoire se retrouve également chez les personnes ayant connu des maltraitements durant l'enfance, indépendamment du statut socio-économique.⁴⁶⁻⁴⁹ L'expression des gènes liés aux fonctions d'immunité peut également être modifiée chez les personnes ayant vécu des traumatismes précoces.⁵⁰ L'activation excessive de ces systèmes de réponse au stress et d'élévation du taux des molécules inflammatoires prédisposent à des troubles mentaux.⁵⁰

Les données épigénétiques concernant les femmes enceintes sont rares mais certaines études suggèrent leur implication en montrant que l'exposition à des événements de vie précoces difficiles, et donc l'acquisition probable d'un phénotype pro-inflammatoire suite à un mécanisme épigénétique, est associée à un plus fort risque de dépression prénatale.^{51,52}

Une étude rapporte un risque de dépression prénatale 26% plus important chez les femmes abusées sexuellement durant l'enfance ou l'adolescence en comparaison aux femmes non abusées.⁵³ Indépendamment des hypothèses plus psychodynamiques, et de manière complémentaire, l'inflammation pourrait être une des hypothèses physiopathologiques.

La connaissance des mécanismes épigénétiques pourrait permettre de mieux évaluer le risque de DPP en prenant en compte les événements traumatiques passés, les critères environnementaux (tabac, pollution, alimentation...), les antécédents médicaux familiaux, et ainsi d'élucider certains mécanismes qui perpétuent à travers les générations le risque de DPP. Ceci afin de prévenir la DPP chez les femmes potentiellement concernées.

Compléments Thérapeutiques Potentiels

Toutes ces données ouvrent à de multiples potentialités thérapeutiques qui devront être mieux appréhendées ou évaluées dans les futures études.

Omega 3. Les Acides Gras Insaturés Omega 3 (n-3 AGI), précurseurs d'eicosanoïdes anti-inflammatoires, sont anti-inflammatoires et anti-oxydants. Les n-6 AGI sont des

précurseurs d'eicosanoïdes pro-inflammatoires. Chez les femmes présentant une DPP, il existe des taux plus bas de n-3 AGI, ainsi qu'un ratio n-6/n-3 AGI plus élevé. Ce ratio pourrait être utilisé comme prédictif de risque avant et après l'accouchement.⁵⁴ Néanmoins, d'autres auteurs n'ont pas pu confirmer le caractère prédictif du taux d'Omega 3, qui reste donc encore à explorer.^{55,56}

La supplémentation en omega-3 produirait un effet antidépresseur-like sur des rats avec des symptômes de DPP reproduits.⁵⁷ Il est aussi montré que les omega-3 réduisent les niveaux de corticostérone et de cytokines pro-inflammatoires qui sont augmentés chez les rats avec DPP induite. Ces résultats suggèrent que l'effet antidépresseur-like des omega-3 pourrait être dû à une interaction entre les systèmes neuroendocriniens de l'axe corticotrope et le système neuro-immun.

Notons que ce sont les omega-3 à longue chaîne qui sont anti-inflammatoires: EPA (eicosapentanoïque) et DHA (acide docosahexanoïque). Les résultats suggèrent un bénéfice supérieur des oméga-3 à longue chaîne par rapport aux autres dans la prévention des DPP, seuls ou en adjonction avec un autre traitement.⁵⁷

Vitamine D. La vitamine D est impliquée entre autres dans la sécrétion des cytokines inflammatoires. L'étude des effets combinés de la quantité de vitamine D en prénatal, des marqueurs inflammatoires, et de la DPP montrent que chez les femmes enceintes présentant une concentration élevée de marqueurs inflammatoires sériques durant le second trimestre, un taux plus bas de Vitamine D au premier trimestre est associé à un accroissement des symptômes dépressifs mesurés à 5 semaines du post-partum par l'EPDS.¹⁴ Pour les femmes présentant un taux faible de Vitamine D en début de grossesse, ou bien une élévation des marqueurs inflammatoires au 2^e trimestre, l'administration de Vitamine D pourrait prévenir l'apparition de symptômes dépressifs en post-natal.

Zinc. Le taux diminué de zinc durant la grossesse serait significativement associé à une augmentation du taux de CRP et à un risque plus élevé de symptômes dépressifs du post-partum.¹⁰ L'hypothèse est donc que le zinc agit comme anti-oxydant, et anti-inflammatoire, ce qui pourrait avoir un effet antidépresseur. L'administration de zinc en prévention chez les femmes enceintes pourrait diminuer le risque de DPP chez les femmes à risque (antécédent de DPP, de troubles anxieux ou de l'humeur).

Mélatonine. Les altérations du taux de mélatonine chez les femmes présentant une dépression périnatale sont connues.⁵⁸ La mélatonine a des effets variés, en particulier anti-oxydant et anti-inflammatoire. Son effet antidépresseur est de plus en plus étudié.³¹ La dysrégulation du cycle circadien dans la DPP pourrait être améliorée par ce traitement.

Shen-Qi-Jie-Yu-Fang. *Shen-Qi-Jie-Yu-Fang* est une substance utilisée dans la médecine chinoise, composée de 8 herbes médicinales. L'étude de Li et coll., 2016 montre, sur des rats avec un modèle de DPP, une amélioration des symptômes avec l'utilisation simultanée de la plante et de la fluoxétine.⁵⁹ La fluoxétine seule ne montre pas d'amélioration aussi importante. De plus, les taux d'IL-1 β , d'IL-6 sont diminués par l'apport de la plante et de la fluoxétine, et les cellules CD4+, CD25 + et T régulatrices sont augmentées par la plante et la fluoxétine.

Les recherches futures pourront également explorer les variants génétiques et épigénétiques, en particulier ceux codant pour les acides gras qui semblent prédisposer à la dépression inflammatoire. Elles devront aussi étendre leur recrutement à une plus large population, prenant en compte les antécédents de troubles thymiques, les paramètres socio-économiques, les complications de la grossesse. Cela facilitera la compréhension du rôle de l'inflammation et de la dysrégulation immunitaire dans l'étiologie de la dépression périnatale.

Conclusions

Cette revue de la littérature montre qu'en prenant en compte l'inflammation et la dysrégulation immunitaire en plus des autres facteurs de risque tels que les antécédents de troubles thymiques, ainsi que le dysfonctionnement de l'axe corticotrope, une identification plus précoce des femmes à risque de DPP serait potentiellement possible. La CRP offre une piste de recherche intéressante, notamment du fait de la facilité et la fréquence de son dosage dans la pratique quotidienne. Si cet intérêt était confirmé, il serait possible de proposer un dosage de CRP à toutes les femmes, et plus particulièrement celles à risque de DPP (antécédents personnels ou familiaux de DPP, de troubles de l'humeur, d'événements de vie difficiles précoces) au troisième trimestre et/ou en post-partum précoce. Après confirmation des pistes thérapeutiques, l'administration systématique de Zinc en prévention chez les femmes enceintes pourrait être proposée.

Le diagnostic de la DPP reste avant tout clinique, et il est nécessaire de dépister les signes de dépression en prénatal comme en post-natal chez toutes les femmes. Le traitement de référence de la DPP caractérisée, notamment d'intensité sévère, avec risque suicidaire, ainsi que des dépressions récurrentes, reste l'antidépresseur. La prise en compte des facteurs inflammatoires dans la DPP pourrait permettre d'ouvrir à des actes de prévention plus efficaces et un traitement plus adéquat, chez les femmes à risque ou en complément d'un antidépresseur, afin de préserver le mieux possible la relation mère/enfant et la santé mentale maternelle.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Reference

- Shorey S, Chee CYI, Ng ED, et al. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiat Res.* 2018;104:235-248.
- Lanes A, Kuk JL, Tamim H. Prevalence and characteristics of postpartum depression symptomatology among Canadian women: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2011; 11:11:302.
- Dennis CL, Heaman M, Vigod S. Epidemiology of postpartum depressive symptoms among Canadian women: regional and national results from a cross-sectional survey. *Can J Psychiatry.* 2012;57(9):537-546.
- Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull.* 2003;67: 219-229.
- Dubber S, Reck C, Müller M, et al. Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal-fetal bonding during pregnancy. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):187-195.
- Fihler I, McMahan CA, Taylor AJ. The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behaviour during the early school years. *J Affect Disord.* 2009;119(1-3):116-123.
- Kingston D, Tough S, Whitfield H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43(5):683-714.
- Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, et al. Lower serum zinc and higher crp strongly predict prenatal depression and physio-somatic symptoms, which all together predict postnatal depressive symptoms. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(2):1500-1512.
- Sherer ML, Posillico CK, Schwarz JM, et al. An examination of changes in maternal neuroimmune function during pregnancy and the postpartum period. *Brain Behav Immun.* 2017;66:201-209.
- Roomruangwong C, Anderson G, Berk M, et al. A neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative model of prenatal and postpartum depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;81:262-274.
- Stewart DE, Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2177-2186.
- Bansil P, Kuklina EV, Meikle SF, et al. Maternal and fetal outcomes among women with depression. *J Women Health.* 2010;19(2):329-334.
- Bergink V, Laursen TM, Johannsen BMW, et al. Pre-eclampsia and first-onset postpartum psychiatric episodes: a Danish population-based cohort study. *Psychol Med.* 2015;45(16): 3481-3489.
- Serati M, Redaelli M, Buoli M, et al. Perinatal major depression biomarkers: a systematic review. *J Affect Disord.* 2016; 193:391-404.
- Osborne LM, Monk C. Perinatal depression—the fourth inflammatory morbidity of pregnancy? Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):1929-1952.
- Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99-137.
- Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, et al. Biological aspects of postpartum depression. *Womens Health (Lond).* 2012;8(6): 659-672.
- Corwin E, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health.* 2008;17(9):9.
- Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, et al. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):769-783.
- Miller ES, Hoxha D, Pinheiro E, et al. The association of serum C-reactive protein with the occurrence and course of postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2018. [Epub ahead of print].
- Buglione-Corbett R, Deligiannidis KM, Leung K, et al. Expression of inflammatory markers in women with perinatal depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health.* 2018. [Epub ahead of print].
- Simpson W, Steiner M, Coote M, et al. Relationship between inflammatory biomarkers and depressive symptoms during late pregnancy and the early postpartum period: a longitudinal study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016;38(3):190-196.
- Scrandis DA, Langenberg P, Tonelli LH, et al. Prepartum depressive symptoms correlate positively with c-reactive protein levels and negatively with tryptophan levels: a preliminary report. *Int J Child Health Hum Dev.* 2008;1(2):167-174.
- Liu H, Zhang Y, Gao Y, et al. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months post partum. *Psychiatry Res.* 2016;243:43-48.
- Albacar G, Sans T, Martín-Santos R, et al. Thyroid function 48 h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):738-742.
- Corwin EJ, Pajer K, Paul S, et al. Bidirectional psychoneuroimmune interactions in the early postpartum period influence risk of postpartum depression. *Brain Behav Immun.* 2015;49:86-93.
- Dunn AB, Paul S, Ware LZ, et al. Perineal injury during childbirth increases risk of postpartum depressive symptoms and inflammatory markers. *J Midwifery Womens Health.* 2015; 60(4):428-436.
- Okun M, Luther J, Prather A, et al. Changes in sleep quality, but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. *J Affect Disord.* 2011;130(3):378-384.
- Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(2):133-139.
- Boufidou F, Lambrinou I, Argeitis J, et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord.* 2009;115(1-2):287-292.
- Maes M, Lin AH, Ombet W, et al. Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and

- depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(2):121-137.
32. Bränn E, Papadopoulos F, Fransson E, et al. Inflammatory markers in late pregnancy in association with postpartum depression-A nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:146-159.
 33. Accortt EE, Schetter CD, Peters RM, et al. Lower prenatal vitamin D status and postpartum depressive symptomatology in African American women: preliminary evidence for moderation by inflammatory cytokines. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(2):373-383.
 34. Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, et al. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(9):1329-1337.
 35. Groer MW, Davis MW. Cytokines, infections, stress, and dysphoric moods in breastfeeders and formula feeders. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35(5):599-607.
 36. Krause D, Jobst A, Kirchberg F, et al. Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(7):615-624.
 37. Gelman P, Flores-Ramos M, Lopez-Martinez M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during perinatal depression. *Neurosci Bull*. 2015;31(3):338-350.
 38. Katz ER, Stowe ZN, Newport DJ, et al. Regulation of mRNA expression encoding chaperone and co-chaperone proteins of the glucocorticoid receptor in peripheral blood: association with depressive symptoms during pregnancy. *Psychol Med*. 2012;42(5):943-956.
 39. Chen E, Miller GE, Kobor MS, et al. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on proinflammatory signaling in adulthood. *Mol Psychiatry*. 2011;16(7):729-737.
 40. Posillico CK, Schwarz JM. An investigation into the effects of antenatal stressors on the postpartum neuroimmune profile and depressive-like behaviors. *Behav Brain Res*. 2016;298(Pt B):218-228.
 41. Garfield L, Mathews HL, Witek Janusek L. Inflammatory and epigenetic pathways for perinatal depression. *Biol Res Nurs*. 2016;18(3):331-343.
 42. Miller GE, Chen E. Harsh family climate in early life presages the emergence of a proinflammatory phenotype in adolescence. *Psychol Sci*. 2010;21(6):848-856.
 43. Carroll JE, Cohen S, Marsland AL. Early childhood socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 among mid-life adults. *Brain Behav Immun*. 2011;25(7):1468-1474.
 44. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2617-2623.
 45. Miller G, Chen E, Fok A, et al. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(34):14716-14721.
 46. Danese A, Pariante CM, Caspi A, et al. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(4):1319-1324.
 47. Miller G, Cole S. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biol Psychiatry*. 2012;72(1):34-40.
 48. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, et al. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):409-415.
 49. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1630-1633.
 50. Danese A, Mc Ewen B. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*. 2012;106(1):26-39.
 51. Dayan J, Creveuil C, Dreyfus M, et al. Developmental model of depression applied to prenatal depression: role of present and past life events, past emotional disorders and pregnancy stress. *Plos One*. 2010;5(9):2942.
 52. Holzman C, Eyster J, Tiedje LB, et al. A life course perspective on depressive symptoms in mid-pregnancy. *Matern Child Health J*. 2006;10(2):127-138.
 53. Rich-Edwards JW, James-Todd T, Mohlajee A, et al. Lifetime maternal experiences of abuse and risk of pre-natal depression in two demographically distinct populations in Boston. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):375-384.
 54. De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci*. 2003;73(25):3181-3187.
 55. Otto SJ, de Groot RHM, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69(4):237-243.
 56. Parry B, Meliska C, Sorenson D, et al. Fish consumption in pregnancy and omega-3 status after birth are not associated with postnatal depression. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(6):561-567.
 57. Kendall-Tackett K. Long-chain omega-3 fatty acids and women's mental health in the perinatal period and beyond. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(6):561-567.
 58. Parry B, Meliska C, Sorenson D, et al. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(12):1551-1558.
 59. Li J, Zhao R, Li X, et al. Shen-Qi-Jie-Yu-Fang exerts effects on a rat model of postpartum depression by regulating inflammatory cytokines and CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:883-896.