

Dépression réfractaire, anxiété chronique, PTSD :

et si c'était aussi inflammatoire ?

Les mastocytes dans le cerveau

Les mastocytes sont présents dans le cerveau — en particulier dans l'hypothalamus, l'hippocampe, la substance noire et les méninges. Ils sont les seuls leucocytes à résider dans le tissu cérébral en conditions normales, positionnés à l'interface des vaisseaux et des neurones. Lors de leur activation, ils libèrent des médiateurs neuroactifs : histamine (neuromodulateur direct), tryptase (activation des neurones PAR-2), TNF-alpha, IL-6, nerve growth factor — créant une neuro-inflammation dont les conséquences comportementales et psychiatriques sont aujourd'hui de mieux en mieux documentées.

Dépression réfractaire et signature immunitaire

Un sous-groupe significatif de dépressions résistantes aux antidépresseurs présente une signature inflammatoire systémique — CRP élevée, IL-6 élevée, ratio kynurénine/tryptophane altéré. Dans le terrain SHMP, cette inflammation de bas grade est en partie mastocytaire : la dégranulation chronique entretient l'axe IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase), détournant le tryptophane de la synthèse de sérotonine vers la production de kinurénine, un métabolite neuroexcitateur.

“ Une dépression qui ne répond pas aux antidépresseurs sérotoninergiques classiques, associée à de la fatigue, des douleurs diffuses et des troubles digestifs, doit faire évoquer une composante neuro-inflammatoire mastocytaire dans un terrain SHMP. ”

L'axe LC/noradrénergique (locus coeruleus) est également impliqué : les mastocytes péri-LC activent la réponse noradrénergique de stress, entretenant un état d'alerte chronique qui se superpose à la dépression et complexifie la réponse au traitement.

Anxiété chronique et hypervigilance mastocytaire

L'amygdale — centre de traitement de la peur et de l'alerte — est richement vascularisée et entourée de mastocytes. Dans le terrain SHMP, la méthylation NR3C1 induite par les adversités précoces reprogramme l'amygdale vers un mode d'hypervigilance chronique, abaissant le seuil de détection des menaces. Cette amygdale hypersensible active en retour l'axe HPA et la dégranulation mastocytaire — créant une boucle d'auto-entretien entre anxiété, inflammation et réactivité mastocytaire.

L'anxiété “sans raison”, les attaques de panique déclenchées par des stimuli sensoriels mineurs, l'hyperréactivité au bruit ou à la lumière — ces tableaux sont cohérents avec une sensibilisation amygdalienne d'origine mastocytaire.

PTSD et mémoire de la menace

Le stress post-traumatique implique une consolidation mémorielle anormale des événements menaçants dans l'hippocampe et l'amygdale. Les mastocytes jouent un rôle dans ce processus : lors de l'événement traumatique, la dégranulation massive libère du NGF (nerve growth factor) qui potentialise la plasticité synaptique de la mémoire de peur. Dans le terrain SHMP, le seuil de dégranulation étant abaissé, des événements de moindre intensité peuvent suffire à graver une mémoire traumatique — expliquant la vulnérabilité particulière au PTSD observée dans les profils SHMP.

Cette perspective ouvre une piste thérapeutique : la stabilisation mastocytaire préventive en période de stress intense pourrait réduire la consolidation traumatique. Des travaux préliminaires sur la kétamine et les stabilisants mastocytaires dans le PTSD vont dans ce sens.

L'axe IDO/kynurénine : quand la sérotonine manque de précurseur

Dans le terrain SHMP, la dépression résistante aux antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS) s'explique souvent non pas par un dysfonctionnement des récepteurs 5-HT, mais par un tarissement du précurseur : le tryptophane. L'inflammation mastocytaire chronique active l'enzyme IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase), qui détourne le tryptophane vers la production de kynurénine — un métabolite neuroexcitateur impliqué dans l'anxiété, l'inflammation cérébrale et la neurotoxicité — au détriment de la synthèse de sérotonine.

Le résultat : moins de tryptophane disponible pour fabriquer de la sérotonine, un cerveau carencé en sérotonine malgré des récepteurs fonctionnels, et des ISRS qui ne trouvent pas leur substrat. Ce mécanisme est aggravé par certains aliments riches en tryptophane consommés sans glucides complexes (qui facilitent le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-encéphalique), par l'alcool, et par les pics de glutamate qui stimulent directement les cellules entérochromaffines intestinales — sources de 95% de la sérotonine corporelle.

Implications pratiques : dans les dépressions SHMP résistantes aux ISRS, explorer le ratio kynurénine/tryptophane urinaire ou plasmatique, réduire les aliments pro-inflammatoires qui alimentent la voie IDO, et s'assurer d'un apport suffisant en cofacteurs de la synthèse sérotoninergique : **magnésium, zinc, vitamine B6 et fer** — fréquemment déficitaires dans le terrain SHMP.

Ce que ça change en pratique

- Mentionner au psychiatre ou psychologue le terrain SHMP/MCAS : **la neuro-inflammation mastocytaire peut expliquer la résistance** aux traitements habituels.
 - Demander un bilan inflammatoire de base : **CRP us, IL-6, NFS**. Une CRP chroniquement élevée sans cause infectieuse est un signal.
 - La **stabilisation mastocytaire** (quercétine, lutéoline, antihistaminiques H1) peut améliorer le tableau anxio-dépressif en traitant la composante inflammatoire sous-jacente.
 - La **sophrologie, la cohérence cardiaque et les approches somatiques** agissent sur l'axe amygdale-HPA et réduisent la dégranulation mastocytaire induite par le stress — complémentaires au traitement médicamenteux.
-

