

Micro-Immuno-thérapie et Dépression

Béatrice Lejeune, *Pharmacien d'industrie*

1. Introduction

La dépression est le trouble neuropsychiatrique le plus commun en Europe, avec un impact très important sur la qualité de vie du patient, son environnement familial et son environnement de travail.

Déjà citée dans l'antiquité grecque sous le terme de « mélancolie », ce qui signifie une maladie liée à la noirceur (melan) de la bile (cholea), la dépression est une maladie et pas juste un état d'esprit.

Avec son avancée de la psychiatrie biologique, le vingtième siècle a permis aux patients souffrant de dépression d'être reconnus comme atteints d'une vraie maladie, biologique.

Aujourd'hui, ces patients n'hésitent plus à consulter leur médecin traitant lorsqu'ils ressentent les premiers symptômes dépressifs (modification de l'humeur, diminution de l'intérêt, perte ou gain de poids important, insomnie ou hypersomnie, fatigue, sentiment de culpabilité ou d'inutilité, ...allant parfois jusqu'à la pensée suicidaire). Malheureusement, certains

patients repoussent encore la consultation jusqu'à atteindre le stade de la dépression sévère, ou le suicide peut devenir une option envisagée.

Ces dernières années, les chercheurs ont fait le lien entre le système immunitaire et l'installation de la dépression, selon 3 axes préférentiels :

- **l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HPA)** décrit par Board et al en 1956¹ ;
- **la balance Th1/Th2/Th3**, dans le cadre de la théorie macrophagique de la dépression décrite par Smith en 1991²
- **l'hypothèse neurodégénérative** décrite par Myint en 2003³.

Le stress, fléau contemporain, est un des points de départ de ces trois dérèglements, donnant lieu à la dépression.

2. Dépression et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Dans une publication de 1956, Board et al. décrivent l'axe HPA et son lien avec la dépression⁴.

De nombreuses études, tant cliniques qu'expérimentales, ont démontré dans la dépression une augmentation de la sécrétion de CRF et des cytokines circulantes, notamment des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et IFN γ , et une hyperactivité de l'axe HPA avec hypercortisolémie. L'activation de ces cytokines pro-inflammatoires altère la neurotransmission de la sérotonine, particulièrement impliquée dans la dépression.

Un stress de type chronique ou ponctuel subi par un patient engendre des dommages aux neurones producteurs de CRF (corticotrophin Releasing Factor)⁵.

La réponse physiologique à ce stress se fait, via l'axe HPA, au départ du système nerveux central.

Une réponse en cascade s'en suit :

- **L'hypothalamus augmente la production de CRF¹ ;**
- **Le CRF se lie à ses récepteurs ;**
- **L'hypophyse antérieure libère de l'ACTH, ce qui stimule la synthèse de cortisol, via le cortex surrénalien.**

La libération de cortisol induit la tryptophane-2,3-dioxygénase et entraîne par là même une diminution de la production de sérotonine cérébrale⁶.

Bon nombre de cytokines sont également impliquées dans ce processus⁷.

L'axe HPA est sensible à l'action complexe des cytokines, qu'elles soient produites dans le Système Nerveux Central ou acheminées par voie sanguine du fait de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans la région hypothalamique. L'IL-1, l'IL-6, l'interféron et le TNF α ont une action activatrice sur cet axe⁸.

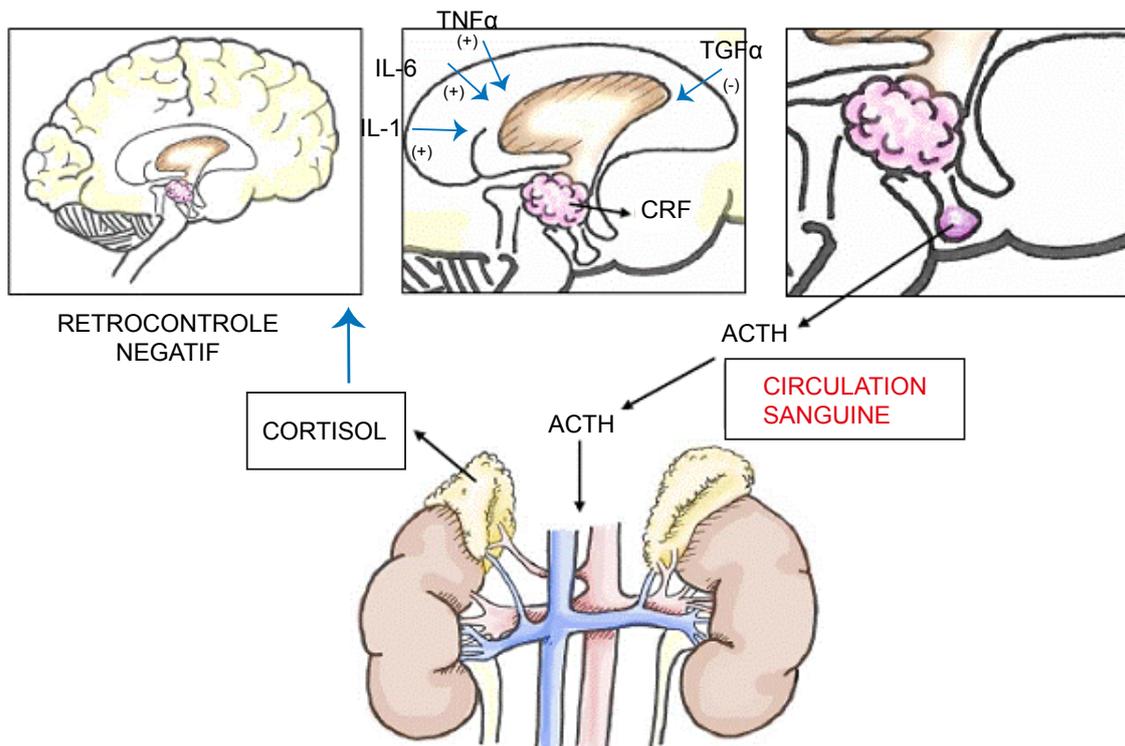


Figure 1 : illustration de l'axe HPA : sécrétion de CRF par l'hypothalamus, stimulation de la production d'ACTH par l'hypophyse, circulation de l'ACTH par le système sanguin et stimulation de la glande surrénale qui libère le cortisol.

¹ CRF porte également le nom de CRH : Corticotrophin Releasing Hormone.

La libération par les surrénales de glucocorticoïdes inhibe la réponse inflammatoire et permet de contenir la réaction immunitaire (retrocontrôle du cortisol)⁹.

La libération de CRF, est stimulée par les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et le TNF α , mais inhibée par la cytokine anti-inflammatoire TGF α .

L'activation de l'axe HPA par les cytokines s'accompagne également d'effets sur le métabolisme de certains neuromédiateurs. L'IL-1 stimule le métabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine, notamment dans l'hypothalamus.

Les surrénales constituent un autre site d'interaction entre l'axe HPA et les cytokines. La production des principales cytokines pro- et anti-inflammatoires se situe dans le cortex des surrénales. Elle y est réglée par de nombreux agents moléculaires, dont les endotoxines, les neuromédiateurs et certaines hormones, comme les glucocorticoïdes.

3. Dépression, balance Th1/Th2/Th3 et inflammation¹⁰

La réponse cellulaire cérébrale est modulée par la balance entre les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-2, IFN γ , TNF α) ou Th1 et les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) ou Th2. Ce rapport Th1/Th2 est lui-même équilibré par une cytokine de type Th3, produite par les cellules T régulatrices, le TGF β 1 (Transforming Growth Factor beta). Le TGF β 1 promeut en effet la différenciation Th2 en augmentant la production d'interleukine 4, et en diminuant la production cellulaire d'interféron γ .

Lors d'un épisode dépressif, cet équilibre Th1/Th2/Th3 n'est plus assuré. En effet, les cytokines pro-inflammatoires ou Th1 sont surexprimées, les cytokines anti-inflammatoires ou Th2, et le TGF β 1 (Th3) sous exprimées. Dans ce cas, il est nécessaire d'augmenter l'activité des cellules T régulatrices pour rééquilibrer la balance Th1/Th2¹⁰.

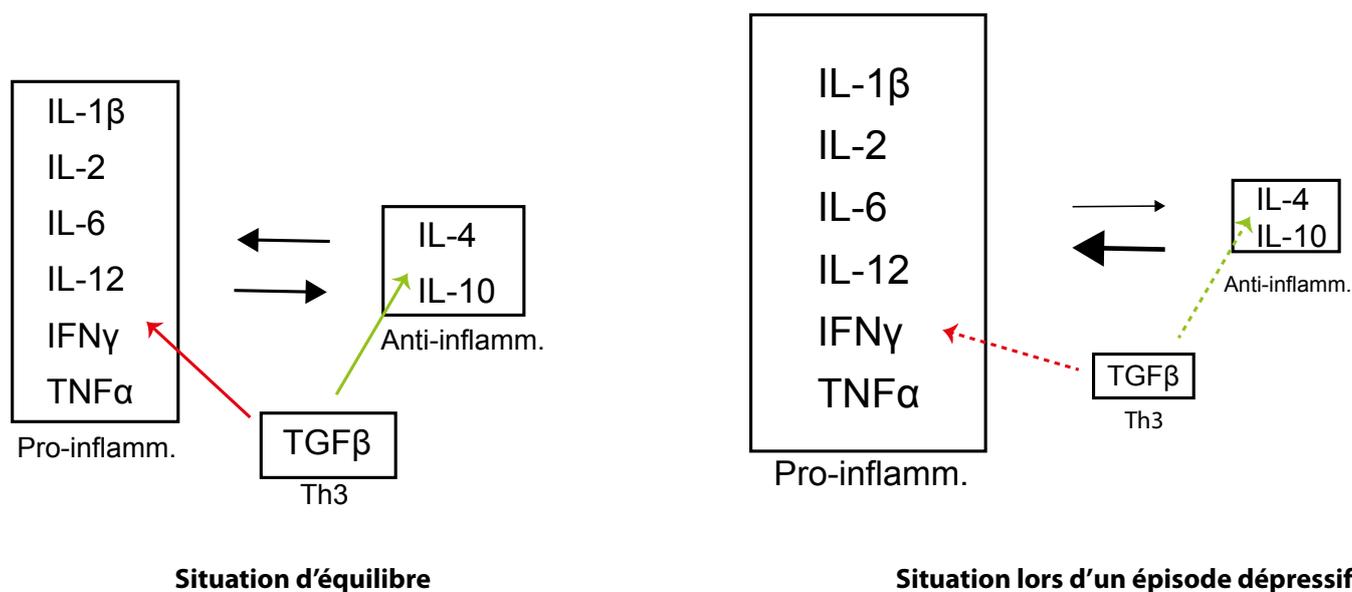


Figure 2 : comparaison du système Th1/Th2/Th3 en situation d'équilibre, et lors d'un épisode dépressif : surexpression des cytokines pro-inflammatoires et sous expression des cytokines anti-inflammatoires et Th3.

4. Dépression, Hypothèse neurodégénérative et inflammation¹¹

Le tryptophane (précurseur de la sérotonine) est métabolisé au niveau des astrocytes et de la microglie du cerveau par une enzyme, l'IDO (indolamine 2,3-dioxygénase). Cette enzyme métabolise également la sérotonine et la mélatonine. L'IDO est donc déterminante dans le cas de la dépression.

La kynurénine, issue de la métabolisation du tryptophane, est métabolisée à son tour par deux enzymes principales, une hydroxylase et une aminotransférase :

- **L'hydroxylase** : Lors de l'hydroxylation de la kynurénine, deux métabolites sont produits: la 3 hydroxykynurenine (3OHK), qui provoque une apoptose des neurones, et l'acide quinolinique (agoniste du récepteur NMDA²) qui induit des changements neurodégénératifs excitotoxiques. Ces deux métabolites sont donc clairement neurodégénératifs.

- **L'aminotransférase** : Le produit de la métabolisation de la kynurénine par l'aminotransférase est l'acide kynurinique (antagoniste du récepteur NMDA), donc neuroprotecteur puisqu'il s'oppose à l'action de l'acide quinolinique.

La voie métabolique via l'IDO de la kynurénine, un métabolite du tryptophane, joue un rôle prépondérant dans la balance entre neuroprotection et neurotoxicité cérébrale. Cette balance, équilibrée en temps normal, ne l'est plus lors d'épisodes dépressifs.

L'action de l'IDO est stimulée par les cytokines de type Th1 et freinée par les cytokines de type Th2. Lorsque la balance Th1/Th2 est déséquilibrée, comme c'est le cas dans la dépression, la balance neuroprotection/neurotoxicité l'est également.

Ce déséquilibre a deux impacts : premièrement, sur le neurotransmetteur sérotonergique lui-même, de par la modification de son métabolisme, deuxièmement, sur les neurones, via l'augmentation de la neurotoxicité.

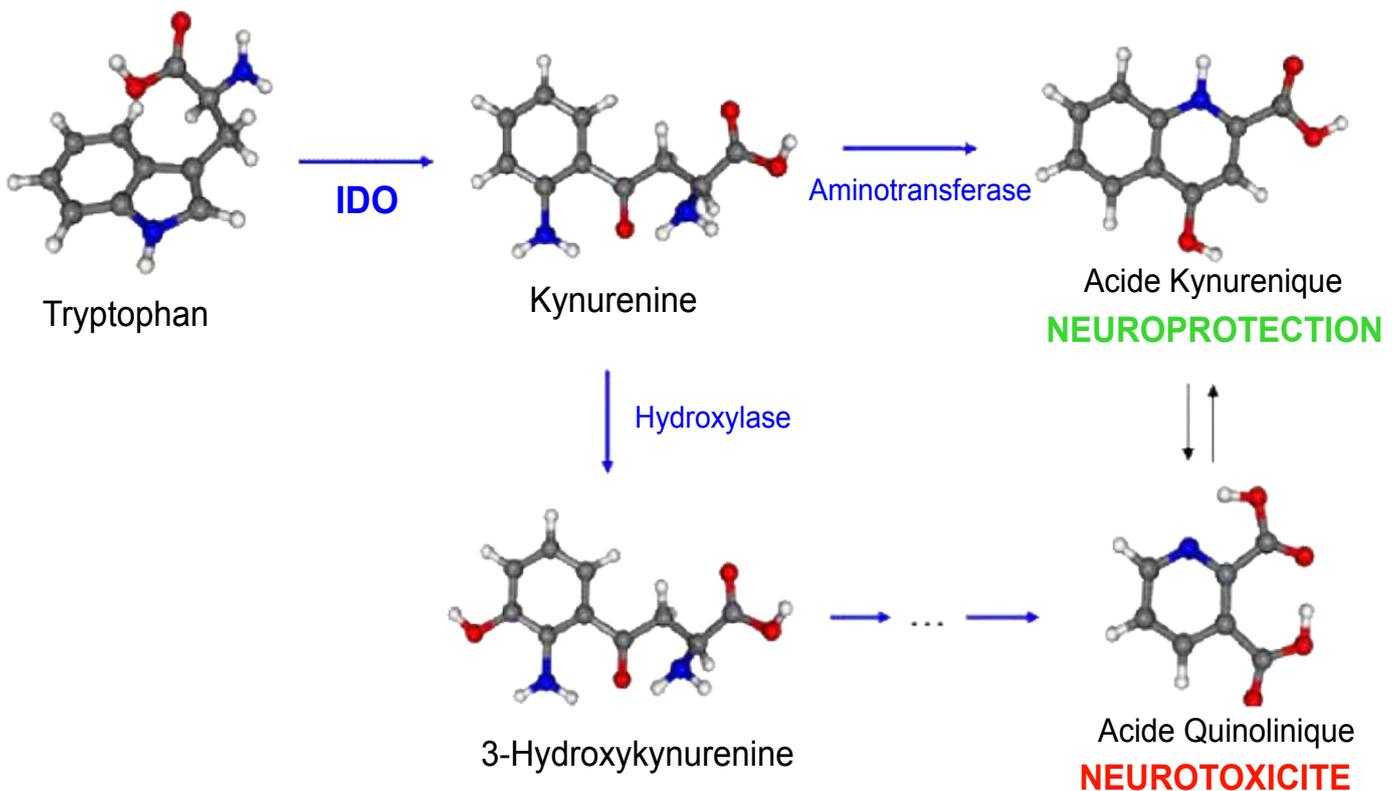


Figure 3 : métabolisme du tryptophane, précurseur de la sérotonine, par l'IDO

² NMDA : N-methyl D-aspartate

5. Dépression et neuroplasticité

Les neurotrophines sont particulièrement exprimées dans les structures corticales et dans l'hippocampe et se lient aux récepteurs TrkB (NT-4) et TrkC (NT-3)¹².

Leur rôle, de même que celui du $TGF\alpha^{13,14}$, dans la différenciation et la survie des neurones, de même que dans la croissance axonale, a été décrit dans de nombreux articles scientifiques, et est bien connu. Poo¹⁵ a également démontré en 2001 leur implication dans la plasticité synaptique et donc dans le transfert des neurotransmetteurs d'un neurone à l'autre.

6. Dépression et érythropoïétine

Un article de 2010¹⁶ souligne le lien entre l'érythropoïétine, ses effets neuroprotecteurs et neurotrophiques, déjà bien décrits¹⁷, et son action antidépressive. L'article souligne un mécanisme potentiellement antidépresseur de l'EPO et met celui-ci dans la liste des candidats possibles pour une nouvelle gamme d'antidépresseurs. Son action érythrogyène n'est plus à décrire et permet un meilleur apport sanguin cérébral¹⁸.

7. Domaine d'action de la Micro-Immunothérapie

La Micro-Immunothérapie, se basant sur la loi d'Arndt-Schultz et l'utilisation de souches immunologiques, a pour objectif de réguler les axes suivants :

➤ hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

- Utilisation de dilutions frénatrices de CRF, de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et $TNF\alpha$) et de dilution stimulatrice de $TGF\alpha$ afin de freiner la libération de CRF et *in fine* la cascade HPA ;

➤ Th1/Th2/Th3 et voie kynurénique :

- Afin de rétablir la balance Th1/Th2/Th3, les cytokines pro-inflammatoires (surexprimées dans le cadre de la dépression) sont utilisées :

- en dilution frénatrice :
 - IL-1, $TNF\alpha$, et $IFN\gamma$ en 27CH ;
 - IL-6 et IL-12 en 17CH
- ou modulatrice :
 - IL-2 en 9CH.

- Les cytokines anti-inflammatoires (sous exprimées dans le cadre de la dépression) sont utilisées :

- en dilution stimulatrice :
 - IL-4 en 5CH ;
- ou modulatrice :
 - IL-10 en 9CH.

La cytokine de type Th3, qui régule la balance Th1/Th2, en augmentant la production d'IL-4 et en diminuant la production d' $IFN\gamma$ est, quant à elle, renforcée par une dilution stimulatrice en 4CH.

L'activation des neurotrophines, par l'administration de dilution stimulatrice, vise à contrer la dégénérescence neurale et la diminution de la plasticité synaptique subie lors des épisodes dépressifs : NT3 et NT4 en 4CH.

De plus, l'utilisation d'EPO en dilution stimulatrice à 4CH, a pour but non seulement de stimuler l'oxygénation cérébrale et par là même d'augmenter l'apport nutritif aux neurones, mais également d'avoir un effet antidépresseur.

8. Conclusions

Via une formulation pertinente, la Micro-Immunothérapie est adaptée au soutien immunitaire des dépressions.

Les dilutions utilisées ont pour but de rétablir la balance Th1/Th2/Th3, déséquilibrée, de rétablir la balance neuroprotective/neurodégénérative de la voie kynurénique et de réguler l'axe HPA. De plus, la galénique homéopathique de la Micro-Immunothérapie permet de diminuer au maximum les effets secondaires par rapport aux traitements classiques.

Bibliographie

1. Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological stress and endocrine functions; blood levels of adrenocortical and thyroid hormones in acutely disturbed patients. *Psychosom Med* 1956;18(4):324-33.
2. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35(4):298-306.
3. Aye Mu Myint, Yong Ku Kim. Cytokine-Serotonin interaction through IDO: A neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*. 2003 Nov-Dec; 61 (5-6): 519-525.
4. Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological stress and endocrine functions; blood levels of adrenocortical and thyroid hormones in acutely disturbed patients. *Psychosom Med* 1956;18(4):324-33.
5. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160(1):1-12.
6. P.J. Cowen. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *The British Journal of Psychiatry* (2002) 180: 99-100.
7. Silverman M N., Pearce B D., Biron C A., and Miller A H. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection. *Viral Immunol.* 2005 ; 18(1): 41-78.
8. Johnson John D., O'Connor Kevin A., Deak Terrence, Spencer Robert L., Watkins Linda R., Maier Steven F. Prior stressor exposure primes the HPA axis *Psychoneuroendocrinology* 27 (2002) 353-365.
9. Chesnokova V and Melmed S Minireview: Neuro-Immuno-Endocrine Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis by gp130 Signaling Molecules. *Endocrinology*, May 2002, 143(5):1571-1574.
10. Aye Mu Mint, Brian E Leonard, Harry WM Steinbusch, Yong Ku Kim. Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord.* 2005; 88(2):167-73.
11. Aye Mu Mint, Yong Ku Kim, Robert Verkerk, Simon Scharpé, Harry WM Steinbusch, Brian E Leonard. Kynurenine pathway in Major Depression: Evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 2007; 98(1): 143-151.
12. T. Saarelainen et al. Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *The Journal of Neuroscience*, 2003; 23(1): 349-357.
13. Robin E. White, Feng Qin Yin, Lyn B. Jakeman. TGF- α increases astrocyte invasion and promotes axonal growth into the lesion following spinal cord injury in mice. *Experimental Neurology* 214 (2008) 10-24.
14. Rahul Jandial, Ilyas Singec, Vincent J. Duenas, Allen L. Ho, Michael L. Levy, Evan Y. Snyder. Central nervous system repair and stem cells. *International Congress Series* 1302 (2007) 154-163.
15. Mu-Ming Poo. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001 (2): 24-32.
16. Miskowiak KW, Favaron E, Hafizi S, Inkster B, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. Erythropoietin modulates neural and cognitive processing of emotional information in biomarker models of antidepressant drug action in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jun; 210(3):419-28. Epub 2010 Apr 20.
17. Marios G. Lykissasa, Anastasios V. Korompiliasi, Marios D. Vekrisa, Grigorios I. Mitsionisa, Ekaterini Sakellarioub, Alexandros E. Berisa. The role of erythropoietin in central and peripheral nerve injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Volume 109, Issue 8, Pages 639-644 (October 2007).
18. Hugo H. Marti. Erythropoietin and the hypoxic brain. *The Journal of Experimental Biology*. 2004; 207: 3233-3242.



INSTITUT 3IDI

6, rue Fortuné Parenteau
85700 POUZAUGES
Tél : + 33 (0) 2 51 57 53 60
Fax : + 33 (0) 2 51 91 39 68
E-mail : institut@3idi.org



INSTITUT 3IDI SWITZERLAND

Kronenstrasse 745
CH-9427 Wolfhalden
Tél : +41 (0) 71 891 58 50
Fax : +41 (0) 71 891 58 51
E-Mail : cheitz@3idi.org