

ANNEXE 2

Intérêt de certains paramètres neurobiologiques

Analyse des récepteurs couplés à des protéines G par la liaison de [³⁵S]GTP-gamma-S

L'intérêt du marquage avec le [³⁵S]GTP-gamma-S réside dans le fait qu'il est induit par l'activation du complexe récepteur-protéine G par un agoniste. Il donne une indication quantitative de l'efficacité de la première étape de transduction du signal au-delà de la simple liaison de l'agoniste à son récepteur. Cette technique permet de révéler toute modification fonctionnelle (hypo- ou hypersensibilité, *up-* ou *down-regulation*) des récepteurs couplés aux protéines G (Gi/Go).

Le marquage tissulaire avec le [³⁵S]GTP-gamma-S par analyse autoradiographique de la liaison du nucléotide radioactif induite par un agoniste (complet) est réalisable pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} (couplés aux protéines G), les récepteurs cannabinoïdes (CB1) et les récepteurs opiacés (mu, delta) (qui sont aussi d'un intérêt potentiel dans les études envisagées).

Activité de l'indolamine-2,3-dioxygénase (IDO) par dosage simultané de kynurénine et tryptophane

Le dosage simultané de kynurénine et tryptophane est réalisé par la mesure de l'activité de l'indolamine-2,3-dioxygénase (IDO) dans le tissu cérébral et le plasma (Maneglier et coll., 2004).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel indispensable à la synthèse protéique. Il est également le substrat de deux voies métaboliques indispensables : la voie de synthèse de la sérotonine et la voie des kynurénines.

La voie des kynurénines possède de nombreuses propriétés physiologiques. Dans un contexte de déficit en vitamine B3, elle permet la synthèse du cofacteur cellulaire, le NAD (Moffett et Namboodiri, 2003). Elle joue également un rôle prépondérant dans les phénomènes d'immunotolérance comme la tolérance materno-fœtale. L'activation de la voie des kynurénines permet de limiter localement la prolifération des lymphocytes T régulant ainsi la réponse immunitaire associée. L'activation de cette voie entraîne

une consommation locale du tryptophane biodisponible limitant ainsi la synthèse protéique des lymphocytes T et engendre la production de divers catabolites, dont la kynurénine (Grohmann et coll., 2003). Certains de ces intermédiaires stimulent l'apoptose des lymphocytes T. Cependant, d'autres catabolites, principalement l'acide quinolinique (puissant agoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate ou NMDA) sont connus pour être de puissants neurotoxiques (Guillemin et coll., 2005a).

La première enzyme de cette voie, l'indolamine-2,3-dioxygénase, constitue une étape limitante. Elle peut être activée entre autre par les interférons de type I (IFN- α ou IFN- β) et par les interférons de type II (IFN- γ) (Guillemin et coll., 2001 et 2005b). De par leurs propriétés immunomodulatrices et antivirales, les IFNs de type I, principalement les IFN- α , sont largement utilisés en clinique (hépatite B et hépatite C chronique). Cependant, l'utilisation clinique d'IFN- α engendre de nombreux effets secondaires (Manns et coll., 2001 ; Fried et coll., 2002). Après deux mois de traitement, il est décrit chez près de 30 % des patients des troubles neuropsychiatriques pouvant aboutir à des tentatives de suicide (Anisman et coll., 2002 ; Asnis et coll., 2003). Les origines biologiques de ces phénomènes dépressifs induits par les IFNs ne sont pas clairement définies, mais il semble de plus en plus établi que participerait une activation de l'IDO engendrant une modification du tryptophane biodisponible et/ou une production de métabolites neurotoxiques (Capuron et Ravaut, 1999 ; Capuron et coll., 2003 ; Capuron et Miller, 2004 ; Wichers et coll., 2005). De nombreuses équipes conseillent, préalablement à une mise sous IFN- α , une consultation avec un psychiatre ainsi qu'un traitement par IRS dans certains cas.

Intérêt du dosage de phényléthylamine (PEA)

Ce dosage est un reflet spécifique de l'activité MAO B. Il se fait au niveau urinaire.

En conclusion, dans les études sur le suicide *post mortem*, les trois déterminations neurobiologiques détaillées ci-dessus ainsi que la détermination du *binding* des récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₇, de l'immuno-localisation des transporteurs 5-HTT, NAT, DAT, GluT et VMATs (vésiculaires), des activités enzymatiques MAO A, MAO B et COMT et la détermination de l'axe glutamate-GABA n'ont jamais été réalisées. Par ailleurs, la détermination dans les autres milieux biologiques périphériques des différents paramètres biologiques et génétiques apporte un intérêt évident par sa faisabilité *in vivo* si ces paramètres peuvent être identifiés comme des facteurs associés au suicide.

BIBLIOGRAPHIE

- ANISMAN H, KOKKINIDIS L, MERALI Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun* 2002, **16** : 544-556
- ASNIS GM, DE LA GARZA R, KOHN SR, REINUS JF, HENDERSON M, SHAH J. IFN-induced depression: a role for NSAIDs. *Psychopharmacol Bull* 2003, **37** : 29-50
- CAPURON L, RAVAUD A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999, **340** : 1370
- CAPURON L, MILLER AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004, **56** : 819-824
- CAPURON LG, NEURAUER DL, MUSSELMAN DH, LAWSON CB, NEMEROFF D, et coll. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003, **54** : 906-914
- FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, et coll. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, **347** : 975-982
- GROHMANN U, FALLARINO F, PUCETTI P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 2003, **24** : 242-248
- GUILLEMIN GJ, KERR SJ, PEMBERTON LA, SMITH DG, SMYTHE GA, et coll. IFN-beta1b induces kynurenine pathway metabolism in human macrophages: potential implications for multiple sclerosis treatment. *J Interferon Cytokine Res* 2001, **21** : 1097-1101
- GUILLEMIN GJ, KERR SJ, BREW BJ. Involvement of quinolinic acid in AIDS dementia complex. *Neurotox Res* 2005a, **7** : 103-123
- GUILLEMIN GJ, SMYTHE G, TAKIKAWA O, BREW BJ. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia* 2005b, **49** : 15-23
- MANEGLIER M, ROGEZ-KREUZ C, CORDONNIER P, THEROND P, CLAYETTE P, SPREUX-VAROUAUX O. Simultaneous measurement of kynurenine and tryptophane in human plasma and supernatants of cultured human cells by HPLC with coulometric detection. *Clinical Chemistry* 2004, **50** : 2166-2168
- MANNIS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, et coll. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001, **358** : 958-965
- MOFFETT JR, NAMBOODIRI MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol* 2003, **81** : 247-265
- WICHERS MC, KOEK GH, ROBAEYS G, VERKERK R, SCHARPE S, MAES M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005, **10** : 538-544