

**ECOLE DOCTORALE
CERVEAU-COGNITION-COMPORTEMENT**

Université Paris-Descartes (Paris 5)

THESE DE DOCTORAT

SPECIALITE : NEUROSCIENCES

PAR

Romain COLLE

INSERM UMR 1178, Equipe «Dépression et Antidépresseurs»
Faculté de Médecine Paris Sud

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

**BDNF/TRKB, VOLUME HIPPOCAMPIQUE
ET REPONSE AUX ANTIDEPRESSEURS
DANS LE TROUBLE DEPRESSIF UNIPOLAIRE**

DIRECTEUR DE THESE : Pr Emmanuelle CORRUBLE

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	2
RESUME	3

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN (ou DNA en anglais): Acide désoxyribonucléique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
CGI : Impressions Cliniques Globales
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNVs : Variation du nombre de copies
EDC (ou MDE en anglais): Episode Dépressif Caractérisé
DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV- Text Revision
DTI : Imagerie du tenseur de diffusion
ECT : Electroconvulsivothérapie
rTMS : Stimulation Magnétique Trans-crânienne
GWAS: Etude d'association pangénomique
HAMD: Echelle de Dépression de Hamilton
HR: Rapport des risques
IC (ou CI en anglais): Intervalle de confiance
ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière
IRM (ou MRI en anglais) : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
ISRS (ou SSRI en anglais): Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine
ISRN (ou SNRI en anglais): Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IMI (ouTCA en anglais): Imipraminique
KO: Knock Out
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
NGS : Séquençage de Nouvelle Génération
NNT : Nombre de Sujets Nécessaires de Traiter
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR: Rapport de cotes
PCR: Réaction en chaîne par polymérase
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PNTR75 : Récepteur à Neurotrophine p75
SNP: Polymorphisme Nucléotidique Simple
SPM : Statistical Parametric Mapping
TDCU (ou MDD en anglais): Trouble Dépressif Caractérisé Unipolaire
TRKB : Récepteur Tyrosine-Kinase B
5-HT : Sérotonine

RESUME

Introduction : Issus des données animales, les modèles neurotrophiniques du mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs pourraient permettre d'identifier chez l'Homme des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la rémission sous antidépresseurs.

Nous évaluons l'intérêt clinique, chez les patients souffrant de trouble dépressif caractérisé unipolaire, de 11 biomarqueurs : polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et de son récepteur, le Récepteur Tyrosine-Kinase B (TRKB), taux plasmatiques de BDNF et volume hippocampique sur la réponse/rémission sous antidépresseurs.

Méthode : Les données originales de ce travail sont issues de la cohorte METADAP. Il s'agit d'une cohorte, prospective, multicentrique incluant 624 patients présentant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble dépressif caractérisé unipolaire et nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur. Le traitement antidépresseur est prescrit de façon naturaliste (tous antidépresseurs commercialisés en France). Les patients sont évalués 1, 3 et 6 mois après l'introduction du traitement antidépresseur. Les biomarqueurs étudiés sont les polymorphismes Val66Met du BDNF x ?SNPs du BDNF ? et 8 SNP du TRKB et les dosages de BDNF plasmatiques. Une étude ancillaire est menée à partir de 63 patients ayant bénéficié d'Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale réalisée en pratique courante à l'inclusion de cette cohorte afin d'évaluer les volumes hippocampiques.

Résultats : 1) Une revue de la littérature met en évidence une association entre la réponse aux antidépresseurs et 12 SNP du BDNF/TRKB sur 242 étudiés, ainsi qu'une association entre allèle Met du polymorphisme Val66Met du BDNF et meilleure réponse sous antidépresseurs chez les patients asiatiques. 2) Nos données ne mettent pas en évidence d'impact de 8 SNP du TRKB sur la réponse/rémission après traitement antidépresseur, mais un effet différentiel du Val66Met du BDNF selon la classe de traitement antidépresseur. 3) L'étude des dosages de BDNF plasmatiques n'est pas concluante. 4) Concernant les volumes hippocampiques, notre méta-analyse montre que des volumes hippocampiques moindres prédisent une moindre réponse/rémission après traitement antidépresseur. 5) Concernant les liens entre les biomarqueurs étudiés, nous ne mettons pas en évidence d'association.

Conclusion : Sur les 11 biomarqueurs étudiés, seuls 2 pourraient présenter une utilité en pratique clinique. Si nos travaux étaient répliqués, le polymorphisme Val66Met du BDNF et le volume hippocampique pourraient conduire à orienter le choix des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés. Malgré une littérature cohérente chez l'Animal, nous n'avons pas mis en évidence, dans l'échantillon étudié, de lien entre les biomarqueurs génétiques étudiés et les volumes hippocampiques. Nous poursuivons ce travail d'évaluation des biomarqueurs neurotrophiniques et neurogéniques avec des méthodes d'évaluations nouvelles : séquençage nouvelle génération pour la génétique, protéomique pour les taux périphériques de BDNF et proBDNF et imagerie multimodale (acquisition répétée d'IRM structurelle, fonctionnelle et de diffusion) de l'hippocampe. Nous évaluerons également de nouveaux biomarqueurs.