



**HAL**  
open science

# Les polymorphismes génétiques du TRKB : influence sur l'efficacité des antidépresseurs chez des malades déprimés

Éric Deflesselle

► **To cite this version:**

Éric Deflesselle. Les polymorphismes génétiques du TRKB : influence sur l'efficacité des antidépresseurs chez des malades déprimés. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01233412

**HAL Id: dumas-01233412**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01233412>**

Submitted on 25 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE MEDECINE GENERALE**

Par  
DEFLESSELLE Eric  
Né le 21/10/1973

**Les polymorphismes génétiques du TRKB:  
influence sur l'efficacité des antidépresseurs  
chez des malades déprimés**

Directeur de thèse

Docteur Romain COLLE

Soutenue le 15 octobre 2015

Jury

Professeur Rissane OURABAH.....Président

Professeur Laurent BECQUEMONT.....Rapporteur

Professeur Emmanuelle CORRUBLE

Docteur Fayçal MOUAFFAK

Docteur Romain Colle

# Unité INSERM 1178

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	4
<b>1. TRKB : REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	8
1.1 TRKB récepteur à neurotrophines .....	8
1.1.1 les neurotrophines et leurs récepteurs .....	8
1.1.2 les récepteurs TRKB .....	8
1.2 TRKB et physiopathologie .....	11
1.3 TRKB et TDM.....	12
1.4 TRKB et antidépresseurs .....	13
1.4.1 Etudes chez l'Animal.....	13
1.4.2 Etudes chez des malades déprimés.....	13
1.5 Conclusion de la bibliographie .....	16
2.1 Hypothèses.....	16
2.2 Objectifs.....	16
2.3 MATERIELS ET METHODES .....	16
2.3.1 Plan expérimental.....	16
2.3.2 Patients .....	17
2.3.3 Traitements.....	17
2.3.4 Evaluation clinique.....	18
2.3.5 Génotypage du polymorphisme du TRKB.....	18
2.3.6 Analyse des données .....	19
2.3.7 Travail spécifique de l'étudiant.....	20
2.3.7.1 Bibliographie .....	20
2.3.7.2 Data-management.....	20
2.4 Résultats.....	21
2.4.1 Caractéristiques de la population .....	21
2.4.2 Efficacité des antidépresseurs en fonction des polymorphismes génétique du TRKB : analyses en 3 groupes.....	25
2.4.3 Efficacité des antidépresseurs en fonction des polymorphismes génétique du TRKB : analyses en 2 groupes.....	26
<b>CONCLUSION</b> .....	30
<b>RÉSUMÉ</b> .....	35
<b>SUMMARY</b> .....	36

# REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Emmanuelle CORRUBLE: Je vous remercie pour vos encouragements tout au long de ce travail ainsi que vos conseils et vos corrections qui m'ont permis d'orienter mon travail. Je vous rends grâce de m'avoir fait rentrer dans l'univers très stimulant de la recherche médicale.

Monsieur le Docteur Romain COLLE : Tu m'as fait l'honneur de superviser ce travail de Thèse. Je te remercie pour ta disponibilité et tout le travail que tu as fourni. Tu m'as montré comment aborder la recherche médicale de manière rigoureuse. Je te renouvelle toute ma sympathie.

Monsieur le Professeur Rissane OURABAH: Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président du jury de ma thèse .

Monsieur le Professeur Patrick HARDY: Vous m'avez permis de réaliser ce travail dans votre service, je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Laurent BECQUEMONT et Madame le Docteur Céline VERSTUYFT : Je vous remercie pour tout l'aspect génétique de cette recherche.

# INTRODUCTION

La maladie dépressive ou trouble dépressif majeur (TDM) est un trouble mental caractérisé par la succession d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Un EDM est caractérisé par une humeur dépressive accompagnée de nombreux symptômes comme une faible estime de soi, d'une perte d'intérêt ou de plaisir, des troubles du sommeil et de l'appétit ainsi que de comportements suicidaires. Ces symptômes ont un retentissement marqué sur la vie du sujet dans les domaines affectif, social ou professionnel.

## *Définition*

Le DSM-IV-TR définit l'EDM par au moins un des symptômes suivants (pendant toute la journée ou presque tous les jours et depuis au moins 2 semaines), une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir associés à

- une perte ou gain de poids,
- une anorexie ou une hyperphagie,
- une insomnie ou une hypersomnie,
- une agitation ou un ralentissement psychomoteur,
- des troubles de la concentration,
- une asthénie,
- une dévalorisation de soi et des idées morbides récurrentes.

Ces symptômes ne peuvent être imputés à un deuil, une maladie générale, une substance psychoactive ou à un épisode mixte et doivent entraîner une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

## *Epidémiologie*

Le trouble dépressif majeur est une pathologie fréquente en médecine générale. La charge de la maladie mentale pèse considérablement sur l'activité du médecin généraliste (MG) puisqu'elle concernerait un quart de la patientelle. En France, en 2005, dans la population adulte, la prévalence de l'EDM est d'environ 18% au cours de la vie et de 7,8 % au cours de l'année. Le TDM touche préférentiellement les femmes (avec un sex-ratio de 2 pour 1), les personnes en précarité et les jeunes (INPES 2005). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (Lopez and Murray 1998), le TDM sera en 2020 la deuxième cause d'incapacité dans le monde, juste après les maladies cardio-vasculaires. Il est associé à des conduites addictives (principalement à l'alcool : 10.3% (INPES 2005)). Les comportements suicidaires sont fréquents, le nombre de tentatives de suicide est 5 à 30 fois plus élevé parmi les sujets souffrant de TDM comparé à la population générale (Nock, Hwang et al. 2010) et 4% d'entre eux mourront par suicide (Bostwick and Pankratz 2000).

### *Prise en charge*

En premier lieu, même si 80% des français considèrent que c'est une maladie et que seulement 25% des français croient qu'on peut s'en sortir seul (INPES 2005). 39 % ont déclaré ne pas avoir recours aux soins. Le MG est le médecin de premier recours en cas de détresse psychologique : plus de 60% des personnes souffrant de dépression consulteraient un MG et seulement 10% un psychiatre (Lepine, Gastpar et al. 1997). Ceci peut s'expliquer par le regard que la société porte sur cette maladie. 30% des français pensent que « les personnes dépressives se complaisent dans leur état » ou qu'il s'agit d'un « coup de blues passager » et que cet état est un signe de faiblesse (INPES 2005). Le patient ira voir en priorité son médecin généraliste qui a un lien privilégié avec celui-ci mais restera souvent réticent à voir le spécialiste de la maladie.

De plus seule une minorité de patients souffrant de cette pathologie serait traitée de manière adéquate (Lepine, Gastpar et al. 1997, Demyttenaere, Bonnewyn et al. 2008), alors que, paradoxalement la France a un des plus forts taux de consommation de psychotropes en Europe (Ohayon and Lader 2002, Alonso, Angermeyer et al. 2004). Cela serait dû en partie à la multiplicité des expressions cliniques de la dépression, et la fréquence des comorbidités (troubles anxieux et addictifs notamment) rendant le diagnostic délicat.

### *Les traitements*

Les médicaments antidépresseurs constituent le principal traitement des TDM (Alonso, Angermeyer et al. 2004).

Le praticien a à sa disposition cinq classes d'antidépresseurs : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), augmentant la concentration de sérotonine dans la synapse en empêchant sa recapture dans le neurone pré-synaptique, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques (TCA) empêchant la recapture de divers neurotransmetteurs, y compris la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, les Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), augmentant la concentration en monoamines en inhibant les enzymes de dégradation de ces substances, et les « autres antidépresseurs » dont les mécanismes d'action sont variés.

La stratégie thérapeutique médicamenteuse (ANAES 2002) est de proposer un traitement antidépresseur de la classe ISRS ou IRSNa en première intention du fait de la meilleure tolérance de ces médicaments. Les traitements de deuxième intention tels que les TCA, les IMAO et les autres antidépresseurs ne sont utilisés

qu'en cas de réponse insatisfaisante ou d'EDM d'intensité particulièrement sévère.

Après quatre semaines de traitement par antidépresseurs, seul un tiers des patients déprimés présente une réponse thérapeutique satisfaisante, un tiers une réponse partielle et un tiers une absence de réponse (Malhi, Adams et al. 2009). Les causes de la variabilité de cette réponse sont multiples. Les facteurs physiologiques (sexe, âge...), génétiques, ou pathologiques (sévérité) peuvent influencer cette réponse au traitement.

### *Pharmacogénétique*

La pharmacogénétique est l'étude de la variabilité interindividuelle de la séquence de notre ADN génomique responsable d'une variabilité de réponse à certains médicaments. La part d'héritabilité génétique dans l'EDM est estimée selon les études de 36 à 66% (Foley, Neale et al. 1998, Sullivan, Neale et al. 2000). En ce qui concerne les traitements antidépresseurs de l'épisode dépressif majeur (EDM), plusieurs gènes d'intérêts ont fait l'objet d'études pharmacogénétiques (Gressier, Bouaziz et al. 2009, Colle, Gressier et al. 2015). Les techniques d'exploration génétique sont actuellement en plein développement. Elles apportent des informations utiles pour le diagnostic de certaines maladies mais aussi pour anticiper l'efficacité ou la tolérance des traitements. Certains tests sont d'ailleurs recommandés voire exigés par la FDA (Food and Drug administration) ou l'EMA (European Medicines Agency) avant l'introduction de certains traitements en pratique courante (Becquemont, Alfirevic et al. 2011).

La neurogenèse (naissance de nouveaux neurones notamment au niveau hippocampique (Spalding, Bergmann et al. 2013)) est impliquée dans la physiopathologie de la dépression (Kempton, Salvador et al. 2011) ainsi que dans le mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs (Castren and Rantamaki 2010, Miller and Hen 2015). Les gènes qui la régulent pourraient avoir un impact sur l'efficacité des antidépresseurs. C'est le cas du gène du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dont certains polymorphismes génétiques ont été mis en lien avec la réponse aux antidépresseurs (Colle, Gressier et al. 2015, Colle, Deflesselle et al in press).

Mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie permettrait qu'elle soit mieux acceptée par les patients et le reste de la société. Le fait d'expliquer certains mécanismes de la dépression permet aux patients de comprendre qu'une part de leur maladie est organique et de cause génétique et qu'on peut la comparer à d'autres maladies chroniques dites organiques. 31% des personnes considèrent cette maladie est uniquement liées à l'environnement. Les causes externes (problèmes financiers, au travail, dans le couple) ou interne (« je n'arrive pas à

faire comme les autres ») s'avèrent être un obstacle à la guérison (INPES 2005). En apaisant les idées de culpabilisations du patient, le praticien peut s'attendre à une meilleure observance.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'influence de polymorphismes génétiques du « Tyrosine Kinase Receptor B » (TRKB) (du principal récepteur du BDNF) sur l'efficacité des antidépresseurs chez des patients déprimés.

## 1. TRKB : REVUE DE LA LITTERATURE

### 1.1 TRKB récepteur à neurotrophines

#### 1.1.1 les neurotrophines et leurs récepteurs

Les neurotrophines (BDNF ou brain derived neurotrophic factor, NGF ou nerve growth factor, NT-3 ou neurotrophin-3, NT-4 ou neurotrophin-4) régulent le développement du système nerveux (neurogenèse, destruction cellulaire, croissance axonale, innervation, plasticité synaptique) via 2 principaux types de récepteurs, que sont les TRK et les p75NTR (famille des récepteurs TNF) (Huang et al, 2001). NGF active TRK A, NT-4 et BDNF se lient quant à eux préférentiellement à TRK B, et NT-3 agit sur TRK B et C (Gupta, You et al. 2013).

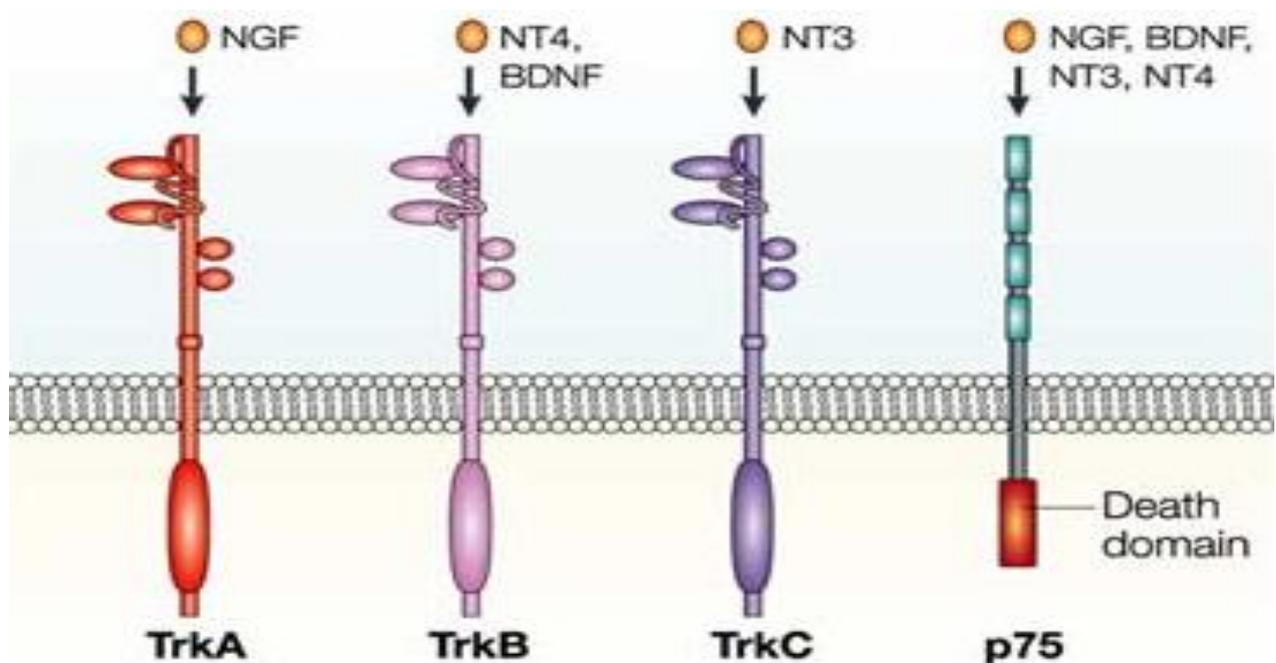


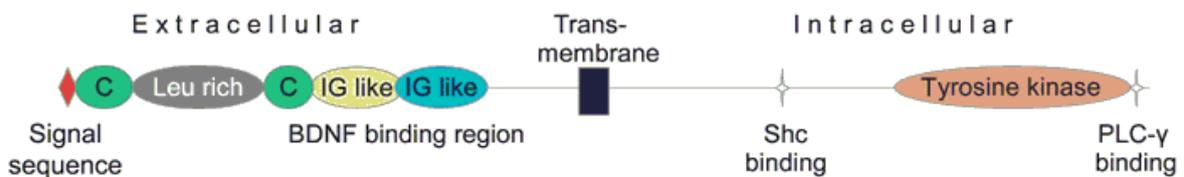
Figure 1 : Les différents types de récepteurs à neurotrophines (Luberg, Wong et al. 2010)

#### 1.1.2 les récepteurs TRKB

##### 1.1.2.1 Conformation du récepteur

TRKB est un récepteur membranaire, ayant une partie intra- et une partie extra-membranaire, qui est généré par le gène NTRK2 du chromosome 9 (q22.1) (Nakagawara, Liu et al. 1995). Ce gène est constitué de 590kpb et comporte 24 exons. Le récepteur est formé d'une protéine kinase, qui manque aux formes tronquées du TRKB, de deux leucines et deux domaines de type Immunoglobuline (Ig) (Gupta, You et al. 2013) comme le montre la figure 2.

Le gène NTRK2 est à l'origine du TRKB proprement dit (TRKB-FL (full length)) ainsi que de ses deux formes tronquées (TRKB-T1 et TRKB-SHC dont la transcription s'arrête respectivement aux exons 16 et 19) (Luberg, Wong et al. 2010). Les formes tronquées atténuent l'effet TRKB-FL-BDNF (Dorsey, Renn et al. 2006). 85% de la conformation du TRKB est similaire entre l'homme et le rat (Gupta, You et al. 2013).

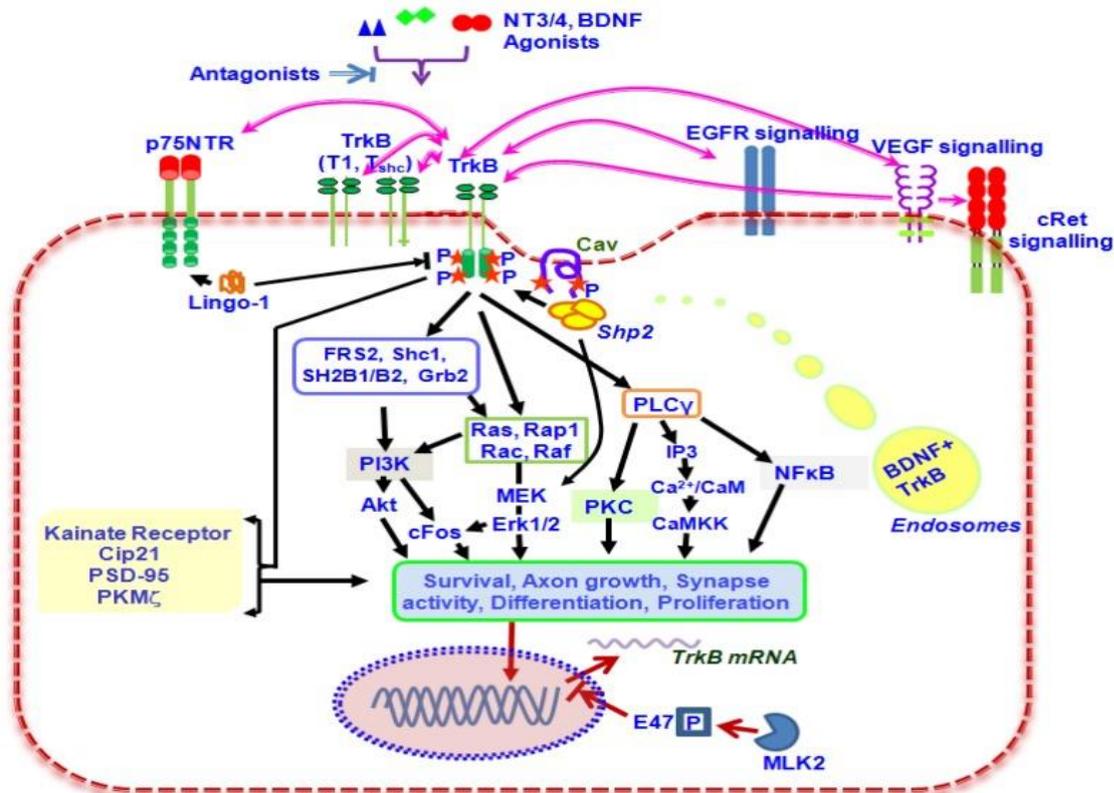


**Figure 2 : la conformation du récepteur TRKB (Luberg, Wong et al. 2010)**

### 1.1.2.2 Répartition corporelle

Le TRKB a été localisé sur les neurones, sur les membranes pré-synaptique et post-synaptique (Drake, Milner et al. 1999). TRKB est présent préférentiellement dans le système nerveux central (cortex cérébral, hippocampe, thalamus, plexus choroïde, moelle épinière, couche granulaire du cervelet, rétine) et périphérique (ganglions crâniens, glandes sous maxillaires, ganglions dorsaux, système vestibulaire), mais aussi dans les reins, dans le pancréas, les muscles squelettiques, etc. (Gupta, You et al. 2013)

### 1.1.2.3 Mécanisme d'action



**Figure 3 : Interactions du récepteur TRKB avec les différents messagers intra- et extracellulaires (Gupta, You et al. 2013)**

Le pro-BDNF, synthétisé par l'ARN du BDNF, est clivé en BDNF mature, qui se lie sous forme de dimère au TRKB et provoque son autophosphorylation.

#### *Activation*

TRKB phosphorylé active trois voies principales de signaux intracellulaires : Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt et PLCγ-Ca<sup>2+</sup> (Gupta, You et al. 2013). Les interactions sont résumées dans la figure 3.

La chaîne Ras-MAPK augmente la transcription cellulaire.

La voie PI3K favorise le développement neuronal. Il active le VEGF facteur d'angiogenèse. Il favorise la transcription, la survie et la plasticité neuronale via l'AKT (Gupta, You et al. 2013).

Enfin la voie du PLC gamma (phospholipase C gamma) favorise la plasticité neuronale et la transcription en influençant le relargage de Calcium venant des

stocks intracellulaires via les « Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases » (CaMK) et en jouant sur la « cyclic AMP-responsive element-binding protein » (CREB), facteur de transcription (Gupta, You et al. 2013).

Au total, TRKB promeut le développement, la différenciation et la plasticité neuronale.

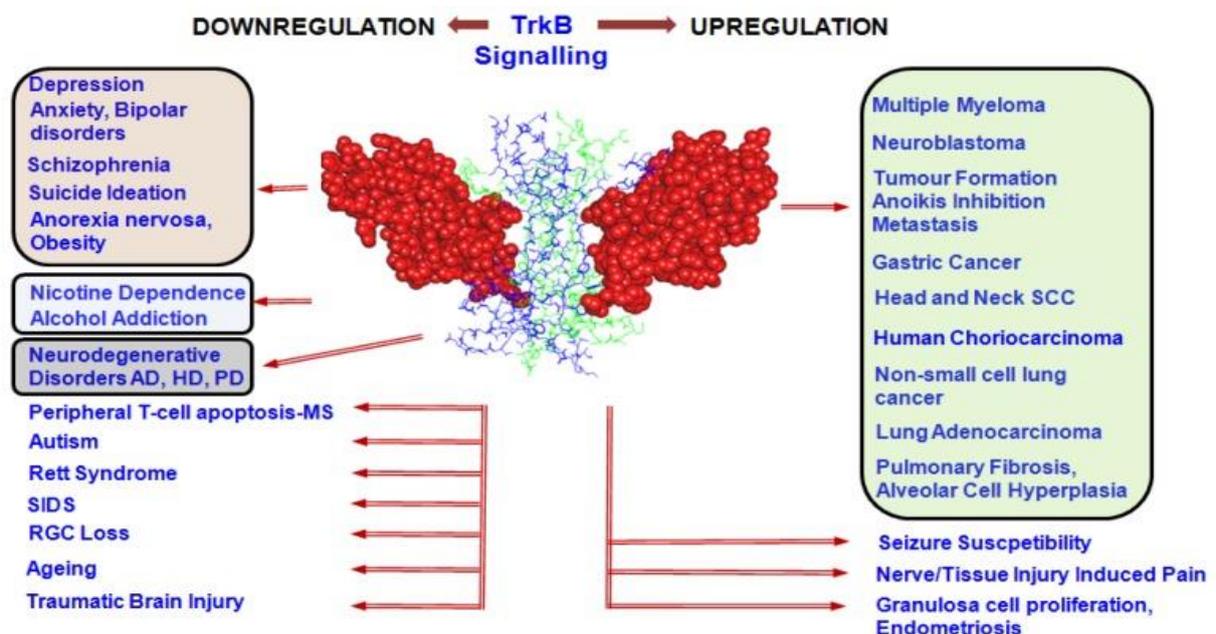
### *Inhibition*

Le P75NTR (activé lui-même par le pro-BDNF) modifie la conformation du récepteur TRKB, ce qui diminue son affinité pour les neurotrophines. P75NTR induit une suppression synaptique à l'inverse de l'influence du TRKB (Sakuragi, Tominaga-Yoshino et al. 2013).

Les glucocorticoïdes inhibent la voie MAP/ERK (Gupta, You et al. 2013).

## 1.2 TRKB et physiopathologie

Le TRKB est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies comme le montre la figure 4: dans les maladies prolifératives ou inflammatoires et dans les maladies neurodégénératives ou psychiatriques.



**Figure 4: L'influence de l'activation du TRKB sur les différentes pathologies (Gupta, You et al. 2013)**

Le TRKB est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies : néoplasiques (Zhang, Fujiwara et al. 2008, Gupta, You et al. 2013, Ruan, Liu et al. 2014), neurologiques (Rage, Silhol et al. 2007, Cozza, Melissari et al. 2008, Gupta, You et al. 2013) et inflammatoires (Rihl, Kruithof et al. 2005, Barthel, Yeremenko et al. 2009, Hahn, Suh et al. 2011, Szczepankiewicz, Sobkowiak et al. 2012). Le TRKB est aussi impliqué dans des pathologies psychiatriques autres que le TDM comme la schizophrénie, les troubles anxieux, les addictions ou le trouble bipolaire (Gupta, You et al. 2013).

En ce qui concerne le cancer, de nombreuses études retrouvent une surexpression de ce récepteur au niveau des tumeurs neurologiques telles que les neuroblastome (Gupta, You et al. 2013) ou les tumeurs neuroendocrines (Nakagawara 2001). Cette surexpression est retrouvée dans d'autres tissus où ce récepteur est moins présent et son rôle moins connu : le cancer pulmonaire, le myélome multiple, le cancer gastrique, le cancer de l'ovaire, etc. (Zhang, Fujiwara et al. 2008, Gupta, You et al. 2013, Ruan, Liu et al. 2014). Certains travaux associeraient cette surexpression à un marqueur de métastase et à une résistance au traitement (Zhang, Fujiwara et al. 2008; Douma, Van Laar et al. 2004). Il serait l'une des pistes possibles de traitement anticancéreux (Douma, Van Laar et al. 2004).

D'autres recherches trouveraient un lien génétique entre autre entre ce récepteur et des pathologies neurologiques (Rage, Silhol et al. 2007, Cozza, Melissari et al. 2008, Gupta, You et al. 2013) et inflammatoires (Rihl, Kruithof et al. 2005, Barthel, Yeremenko et al. 2009, Hahn, Suh et al. 2011, Szczepankiewicz, Sobkowiak et al. 2012). Le TRKB serait aussi impliqué dans des pathologies psychiatriques autres que le TDM comme la schizophrénie, les troubles anxieux, les addictions ou le trouble bipolaire (Gupta, You et al. 2013).

### 1.3 TRKB et TDM

La proportion de TRKB hippocampiques post-mortem varie selon plusieurs SNP du TRKB chez des patients ayant des maladies psychiatriques, en particulier des troubles de l'humeur. Les patients porteurs de l'allèle mineur du rs1187323 ou du rs1187326 ont un plus faible taux du TRKB dans l'hippocampe (Dunham, Deakin et al. 2009).

Certains polymorphismes génétiques de NTRK2 sont associés à un risque plus élevé de dépression. Il s'agit du rs1187323 ( $p=0.002$ ) et du rs1778929 ( $p = 0.0014$ ), étudiés dans une population taïwanaise de 155 patients ayant un épisode dépressif majeur versus 195 sujets contrôles (Lin, Hong et al. 2009). Le rs1212171

est associé à un risque plus élevé de dépression dans une population féminine afro-américaine et caucasienne américaine, par ailleurs infectée par le VIH (Avdoshina, Mocchetti et al. 2013).

## 1.4 TRKB et antidépresseurs

### 1.4.1 Etudes chez l'Animal

Le TRKB est activé par les antidépresseurs chez la souris (Rantamaki, Vesa et al. 2011). Chez des souris KO pour le TRKB dans les cellules hippocampiques, Li met en évidence une inefficacité des antidépresseurs en termes comportemental et cellulaire (neurogenèse). De même, l'utilisation d'un agoniste du TRKB a une activité antidépressive chez la souris (Li, Luikart et al. 2008, Liu, Chan et al. 2012).

### 1.4.2 Etudes chez des malades déprimés

Nous n'avons retrouvé que trois études évaluant l'impact des polymorphismes génétiques du TRKB sur la réponse aux antidépresseurs chez le patient déprimé. 155 SNP ont été étudiés (Dong, Wong et al. 2009, Hennings, Kohli et al. 2013, Li, Zhang et al. 2013). Les caractéristiques de ces études sont présentées dans le tableau 1 (Colle, Deflesselle et al in press). Les études sont de durée brève (maximum 12 semaines) avec un recrutement de patients hétérogènes en terme d'ethnicité (mexicains, caucasiens et chinois Han), de diagnostics (Hennings n'excluant pas les bipolaires) (Hennings, Kohli et al. 2013) et de traitements antidépresseurs. Il n'y a qu'une étude pour laquelle le choix du traitement est randomisé entre désipramine et fluoxétine (Dong, Wong et al. 2009) tandis qu'il est prescrit en conditions naturalistes pour les deux autres études. Hennings et Dong ont choisi leur SNP en fonction de leur fréquence dans la population étudiée, avec respectivement 69 et 89 SNP étudiés tandis que Li les a sélectionnés à partir de la littérature et s'est concentré sur 3 SNP du TRKB.

Les Polymorphismes génétiques retrouvés significativement associés à l'efficacité des antidépresseurs sont présentés dans le tableau 2.

Dans l'étude de Dong, certains polymorphismes semblent associés avec la rémission après traitement par antidépresseurs (NT\_023935.17\_16593339, NT\_023935.17\_16593340, rs11140793, rs2289658, rs2289657, rs5614244). De même, l'analyse haplotypique met en évidence une possible association de l'haplotype rs2289658-rs2289657-rs2289656 (CAG) avec une meilleure réponse au traitement (amélioration du score de l'échelle de dépression de Hamilton HAMD). Ces associations ne résistent cependant pas aux corrections statistiques pour tests multiples, très exigeantes dans cette étude du fait du grand nombre de

polymorphismes évalués. Ainsi, l'impact de ces polymorphismes mérite d'être réévalué en priorité dans une nouvelle cohorte.

Dans la même étude, Dong met en évidence que les sujets porteurs homozygotes CC pour chacun des deux SNP rs2289657 et rs56142442 présentent une meilleure réponse thérapeutique lorsqu'ils sont traités par désipramine ( $p=0.01$  pour chacun des deux polymorphismes).

**Université Bordeaux2 – Victor Segalen**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Etudes	n	Ethnicité	Diagnostic	Bipolaires	Cohorte	Durée de suivi (sem)	AD	Dose (mg/j)	Plan expérimental	Echelle	Critère de jugement
Dong 2009	272	Méxicains Américains	EDM-TDM	exclus	UCLA PPRG	8	F/D	10-40/50-200	essai randomisé contrôlé	HAMD	score/rémission
Hennings 2013	894	Caucasiens	EDM-TDM ou TB	11%	MARS/Muenster	5	Tous		ouvert prospectif	HAMD	score/réponse/rémission
Li 2013	948	Asiatiques	EDM-TDM	exclus		12	Tous		ouvert prospectif	HAMD	résistance

**Tableau 1 : Caractéristiques des études ayant évalué l'impact des polymorphismes génétiques du TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs (Colle, Deflesselle et al, 2015)**

Légende: EDM: Episode Dépressif Majeur TDM: Trouble Dépressif Majeur; TB : Trouble Bipolaire ; MAF: Fréquence de l'allèle mineure; AD : Antidépresseur ; F : Fluoxétine, D ; Désipramine

Etudes	SNP	Position	Allèle mineur	MAF	n	Ethnicité	Diagnostic	AD	Génotype associé à une meilleure efficacité	Critère de jugement	Niveau de preuve selon PharmGKB
Hennings 2013	rs1659412	5' UTR	C	0.10	894	Caucasiens	EDM-TDM ou TB	Tous	C	Réponse: OR=na, p=0.02	3
Hennings 2013	rs10868223	Intron	T	0.12	894	Caucasiens	EDM-TDM ou TB	Tous	C	Réponse : OR=na, p=0.02	3
Hennings 2013	rs11140778	Intron	T	0.21	894	Caucasiens	EDM-TDM ou TB	Tous	A	Réponse : OR=na p=0.004	3
li 2013	rs1565445	Intron	C	0.32	948	Chinois Han	EDM-TDM	Tous	C	Résistance: OR=1.43, 95%IC (1.16-1.76), p=0.0008	3

**Tableau 2: Polymorphismes génétiques du TRKB associés à l'efficacité des antidépresseurs (Colle, Deflesselle et al, 2015)**

Légende: EDM: Episode Dépressif Majeur TDM: Trouble Dépressif Majeur; TB : trouble Bipolaire MAF: Fréquence de l'allèle mineure; AD : Antidépresseur

## 1.5 Conclusion de la bibliographie

TRKB est un récepteur des neurotrophines. TRKB favorise la prolifération cellulaire et spécifiquement la prolifération neuronale. Un défaut de ce récepteur entraîne un défaut de neurogenèse.

Chez l'Animal, une déficience du TRKB entraîne un comportement dépressif, son absence ou une déficience rend inefficace un traitement par antidépresseurs. Le TRKB joue donc un rôle actif dans le mécanisme des antidépresseurs.

Chez l'Homme, les polymorphismes génétiques du TRKB seraient liés aux taux de TRKB centraux et associés à une fréquence plus élevée de TDM. L'impact des polymorphismes génétiques du TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs chez le malade déprimé reste mal connu, puisqu'il existe seulement trois études, qui montrent que certains polymorphismes influencent la réponse au traitement antidépresseur. Cependant, la plupart des travaux sont réalisés sur des populations hétérogènes, avec des polymorphismes différents et une durée de suivi courte.

## 2. ETUDE

### 2.1 Hypothèses

A la lumière de la revue de la littérature, nous avons fait l'hypothèse que la voie du TRKB pouvait influencer l'efficacité des antidépresseurs chez le patient déprimé unipolaire.

### 2.2 Objectifs

Notre objectif principal est d'évaluer l'impact de 8 polymorphismes génétiques du TRKB (rs1778933, rs1187352, rs2289658, rs2289657, rs2289656, rs3824519, rs56142442 et rs1439050) sur la réponse et la rémission après six mois de traitement par antidépresseur chez les patients déprimés.

## 2.3 MATERIELS ET METHODES

### 2.3.1 Plan expérimental

J'ai travaillé au sein de l'équipe de recherche (INSERM U1178 « Dépression, plasticité et réponse aux antidépresseurs ») du service de psychiatrie du CHU de Bicêtre à partir de la cohorte METADAP, une étude financée par deux Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) National accordés en 2006 et 2011 (Pr Corruble). Cette base regroupe dans une cohorte prospective,

ouverte, multicentrique et naturaliste, d'une durée de 6 mois, 624 patients inclus présentant un épisode dépressif majeur actuel dans le cadre d'un trouble dépressif unipolaire nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur.

Elle comporte plusieurs évaluations : à l'introduction et après 1 mois (M1), 3 mois (M3) et 6 mois (M6) de traitement antidépresseur. L'analyse de la DNA-thèque a été financée par un PHRC régional accordé en 2010 (AOR 10 071) (Dr Gressier). Une première analyse a été réalisée sur la cohorte globale pour répondre à l'objectif principal.

### 2.3.2 Patients

#### 2.3.2.1 Critères d'inclusion

Les sujets inclus dans l'étude sont âgés de 18 à 70 ans, et sont hospitalisés ou consultent dans les services de Psychiatrie suivants : CHU de Bicêtre, CHU Saint-Antoine, Hôpital Fernand Widal, CHU de Grenoble, CHU de Lille et CHU de Besançon. Ils présentent un EDM actuel dans le cadre d'un TDM selon les critères du DSM-IV-TR (APA 2000), attesté par l'entretien standardisé MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan, Lecrubier et al. 1998), avec une note totale d'au moins 18 à l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-17, Hamilton, 1967-Traduction française).

Ils nécessitent l'introduction d'un traitement antidépresseur (toutes molécules commercialisées) aux posologies recommandées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou d'un traitement par Electroconvulsivothérapie.

Les patients donnent leur consentement libre et éclairé par écrit avant l'inclusion.

#### 2.3.2.2 Critères de non inclusion

Les sujets présentant un trouble bipolaire (DSM-IV), un trouble psychotique actuel (DSM-IV), une dépendance à l'alcool, à l'héroïne ou aux psychostimulants (DSM-IV) ne sont pas inclus dans l'étude. Il en est de même pour les patients recevant un traitement par thymorégulateur (sels de lithium, valproate de sodium, acide valproïque, valproate de sodium, carbamazépine) et les patients sous antipsychotiques.

Une symptomatologie psychiatrique d'origine organique, des pathologies médicales instables ou une grossesse en cours sont des critères de non-inclusion. Ils sont laissés à l'appréciation du clinicien. Les patients relevant d'une mesure d'hospitalisation sous contrainte d'une mesure de tutelle ou de curatelle ne peuvent être inclus.

### 2.3.3 Traitements

#### 2.3.3.1 Traitements à l'étude

Il s'agit de tous les antidépresseurs commercialisés, aux posologies recommandées par l'AMM, prescrits de façon naturaliste, c'est-à-dire, en conditions réelles de prescription:

- ✓ ISRS: fluoxétine (20 à 60 mg/j), paroxétine (20 à 50 mg/j), sertraline (50 à 200 mg/j), citalopram (20 à 60 mg/j), escitalopram (10 à 20 mg/j), fluvoxamine (100 à 300 mg/j)
  - ✓ IRSNa: venlafaxine (75 à 350 mg/j), milnacipran (50 à 100 mg/j), duloxétine (60 à 120 mg/j)
  - ✓ Tricycliques (TCA): clomipramine (50 à 150 mg/j), amitryptiline (50 à 150 mg/j), imipramine : (50 à 150 mg/j)
  - ✓ autres : miansérine (30 à 90 mg/j), mirtazapine (15 à 45 mg/j), agomélatine (25 à 50 mg/j), tianeptine (25 à 37,5mg/j), iproniazide (50 à 100 mg/j), moclobémide (300 à 600 mg/j).
  - ✓ Les traitements par ECT font également partie des traitements à l'étude.
- Les Patients qui changent de classe de traitement sont sortis de l'étude et réentrés comme un nouveau patient. Ceci permet d'évaluer l'impact de la classe thérapeutique sur l'évolution de la symptomatologie dépressive.

#### 2.3.3.2 Traitements tolérés

Les benzodiazépines sont tolérées. Elles sont prescrites à la dose minimale efficace. Les neuroleptiques (cyamémazine) et anti-histaminiques H1 (hydroxyzine) à visée anxiolytique/hypnotique sont tolérés aux doses minimales efficaces et pour des durées aussi brèves que possible. Leur prescription ne doit pas excéder une durée de 14 jours.

#### 2.3.4 Evaluation clinique

L'Hamilton Depression Rating Scale à 17 items (HAMD-17), instrument de référence, est utilisée pour évaluer la sévérité et l'évolution de l'épisode dépressif. Le critère principal de réponse aux antidépresseurs est le pourcentage d'amélioration de la note obtenue à l'HAMD-17 aux différents temps d'évaluation. La réponse au traitement est définie par une amélioration de 50% de la note obtenue à l'HAMD-17. La rémission est définie par un score inférieur ou égal à 7 sur l'HAMD-17. La passation de cette échelle est réalisée à l'inclusion, à M1, M3 et M6 par des évaluateurs préalablement entraînés.

#### 2.3.5 Génotypage du polymorphisme du TRKB

Les prélèvements sanguins sont réalisés lors de l'inclusion. L'ADN génomique est isolé à partir de sang total prélevé sur tubes EDTA. Le génotypage du polymorphisme du TRKB est réalisé au laboratoire de pharmacogénétique dans le département de pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris Sud, sous la supervision du Dr Céline Verstuyft et du Pr Laurent Becquemont.

Les analyses génotypiques sont effectuées en aveugle des évaluations cliniques. Les résultats donnent 100% de concordance entre le séquençage et le génotype déterminé par discrimination allélique. De même, il est observé 100 % de concordance entre les sujets évalués à 2 reprises.

Notre étude s'est concentrée sur 8 SNP du TRKB (Tableau 3):

SNP	Position	fonction	A1	A2	Gene	Freq A1	Freq A2
rs1439050	87288192	intron	G	T	NTRK2	0,673	0,327
rs1187352	87293456	intron	A	G	NTRK2	0,358	0,642
rs1778933	87324410	intron	C	T	NTRK2	0,35	0,65
rs2289658	87563369	exon syn	A	G	NTRK2	0,96	0,04
rs2289657	87563459	intron	G	T	NTRK2	0,942	0,058
rs2289656	87563561	intron	C	T	NTRK2	0,832	0,168
rs3824519	87570003	intron	C	T	NTRK2	0,916	0,084
rs56142442	87636264	exon syn	C	T	NTRK2	0,949	0,051

**Tableau 3 : description des SNP étudiés et notation**

Légendes : Position : sur le chromosome 9 ; A1/2 : allèle noté 1/2 dans notre notation et correspondance avec son nucléotide; syn : synonyme ; Feq : fréquence allélique dans la population selon base SNPdb (CEU : avec ancêtre de l'Europe du nord et de l'ouest)

rs1778933, rs1187352, rs3824519 et rs1439050 ont été sélectionnés à partir de l'étude de Perroud et al (Perroud, Aitchison et al. 2009). Ces SNP sont associés aux idées suicidaires chez des malades déprimés. Cependant, à notre connaissance, leur impact sur l'efficacité des antidépresseurs n'a jamais été évalué.

Les quatre autres SNP ont été choisis à partir de l'étude de Dong et al., 2009 parmi ceux ayant potentiellement l'impact le plus marqué sur l'efficacité des antidépresseurs.

### 2.3.6 Analyse des données

Le data-management et les analyses statistiques ont été réalisés sous la supervision du Dr Romain Colle et du Pr Emmanuelle Corruble à partir des logiciels Excel et R version 3.0.2.

La distribution de l'amélioration HAMD-17 a été étudiée en utilisant une appréciation graphique et des quantile-quantile plots. Les variables quantitatives

sont décrites par des moyennes et écarts-types (ds) et les variables qualitatives par des pourcentages.

Des analyses bivariées ont été réalisées : tests t de Student, tests F d'analyse de variance (ANOVA), tests U de Mann Whitney et H de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et tests de Chi-2 pour les variables qualitatives. Des corrélations de Spearman ont été utilisées pour évaluer les liens entre 2 variables quantitatives. Des tests paramétriques ont été utilisés quand la distribution suivait une loi normale et que le nombre de sujets dans chacun des échantillons comparés était supérieur à 20, des tests non-paramétriques dans les autres cas.

Les fréquences attendues et observées des allèles dans chaque sous-groupe (équilibre de Hardy-Weinberg) ont été comparées à l'aide d'un test de Chi-2.

Nous avons décrit initialement les SNP en 3 groupes (on notera pour simplifier les 3 génotypes de la sorte : 1 1 - 1 2 - 2 2) et en 2 groupes (en groupant le génotype hétérozygote avec l'un des deux génotypes homozygotes 1(11+12) vs 22 et 2(22+12) vs 11).

Une analyse bivariée a été réalisée pour évaluer l'effet de chaque SNP sur les variables sociodémographiques et cliniques à l'inclusion et sur l'efficacité des antidépresseurs.

Le seuil de significativité statistique retenu est de 0.05. Cela correspond dans un modèle linéaire gaussien à un risque de 5% de conclure à tort. Or dans les tests multiples, on augmente ce risque. Pour ce prémunir de ce risque, nous utilisons la méthode de Bonferroni qui consiste à diminuer ce seuil en le divisant par le nombre de test effectué. Dans la littérature et plus précisément dans les 3 études génétiques du TRKB sur la réponse aux antidépresseurs, cela consiste à diviser le seuil de 0.05 par le nombre de SNP étudiés.

### 2.3.7 Travail spécifique de l'étudiant

#### 2.3.7.1 Bibliographie

La bibliographie consistait à réunir les données sur le TRKB (son fonctionnement, son lien avec les pathologies et plus spécifiquement les études sur la dépression et la génétique). Ainsi, elle comprenait une recherche méthodique de tous les SNP étudiées du TRKB dans les pathologies spécifiques. C'est donc tout naturellement que j'ai participé à une revue de la littérature sur la génétique dans la réponse aux antidépresseurs m'occupant de la partie concernant le TRKB.

#### 2.3.7.2 Data-management

Le data-management consistait à sélectionner les données pertinentes et à mettre en forme la base de données.

### 2.3.7.3 Automatisation des analyses

La base de données comprend plus de 1400 données pour chaque patient (sociodémographiques, cliniques, biologiques). L'analyse de cette masse d'information nécessite l'adaptation des outils statistiques classiques. Mon double cursus d'ingénieur et de médecin m'a permis de développer dans ce travail de master des méthodes automatiques pour l'analyse des données. Le parti pris était de faire toutes les analyses de base de manière automatique sans modifier la base de donnée initiale afin d'éviter les erreurs et de limiter le temps aux vérifications aux résultats positifs. J'ai donc programmé des routines sur R permettant d'effectuer pour chaque polymorphisme l'ensemble des tests statistiques de façon systématique et automatisée, puis ensuite d'extraire ces résultats sous forme de tableaux organisés.

### 2.3.7.4 Analyse TRKB et mise en forme et interprétation des résultats

L'étape suivante était d'analyser la cohérence des résultats obtenus dans leur globalité et en fonction des connaissances médicales actuelles.

## 2.4 Résultats

### 2.4.1 Caractéristiques de la population

#### 2.4.1.1 Population globale

624 patients déprimés unipolaires, présentant un EDM actuel nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur sont inclus dans l'analyse (cf. tableau 4). Les patients sont en grande majorité des personnes hospitalisées (87.5%). L'âge moyen des patients est de 45,1 ans, 69.4% sont de sexe féminin, 44,7% ont eu accès à un niveau d'éducation supérieur, 48,4% vivent en couple, 77.1% avaient déjà eu un traitement antidépresseur, 74.5% avaient déjà eu au moins un épisode dépressif majeur, 45.5% avaient déjà fait au moins une tentative de suicide et le score HAMD moyen à l'entrée était de 24.7 avec un écart type de 5.0.

Les patients recevaient pour 38.9% des ISRS (n=243), pour 38.3% des IRSNa (n=239), pour 8.8% des tricycliques (n=55), pour 8.8% les autres types d'antidépresseurs incluant les IMAO (n=55) et 5.8% ayant été traités par ECT (n=32).

472 sujets ont une évaluation à 1 mois, 331 une évaluation à 3 mois et 244 une évaluation à 6 mois. Les sorties d'étude sont liées principalement aux changements de traitement décidés par les cliniciens pour raison d'efficacité ou

de tolérance insuffisante, et dans une moindre mesure aux souhaits des patients ou à la survenue de perdus de vue.

En notant 1 et 2 les deux allèles possibles pour les SNP, nous avons considéré la répartition de la population entre les différentes expressions des SNP (tableau n°4). Il faut noter qu'environ 10% des patients n'avaient pas de résultats génétiques (absence de prélèvement, absence de consentement, défaut technique), ce qui explique que l'effectif total pour chaque SNP n'est pas égal à 624 (Tableau 4).

SNP	1 1	1 2	2 2	Chi2	p
rs1778933	54	214	278	1.8	0.18
rs1187352	59	221	266	1.6	0.20
rs2289658	501	39	4	9.6	0.002
rs2289657	512	37	2	2.2	0.14
rs2289656	339	180	26	0.11	0.74
rs3824519	467	74	9	6.48	0.01
rs56142442	549	3	0	0.004	0.94
rs1439050	194	262	73	1.1	0.3

**Tableau 4 : répartition de la population par SNP avec calcul de l'équilibre d'Hardy Weinberg**

Nous obtenons des SNP (rs2289658, rs2289657, rs56142442 et rs3824519) dont la répartition en fonctions des allèles est très déséquilibrée en faveur de l'allèle prédominant. Ceci implique une puissance statistique faible pour mettre en évidence un effet de ces polymorphismes. Du fait du total déséquilibre de la répartition du SNP rs56142442, celui-ci n'a pas été étudié.

Pour la plupart des polymorphismes génétiques, la répartition respecte la répartition d'Hardy Weinberg sauf pour rs2289658 et rs3824519. Si nous prenons les primo-participants uniquement, rs2289658 respecte l'équilibre ( $p=0.22$ ) tandis que ce n'est toujours pas le cas pour rs3824519 ( $p=0.03$ ). Ceci peut s'expliquer par un allèle mineur rare et être lié à une fluctuation d'échantillonnage. De plus, en prenant en compte la correction de Bonferroni les groupes respectent l'équilibre d'Hardy-Weinberg. Ainsi, nous pouvons donc extrapoler que la population respecte globalement l'équilibre d'Hardy Weinberg.

2.4.1.2 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion des différents SNP en 3 groupes

	rs1439050			rs1187352			rs1778933			rs2289658			rs2289657			rs2289656			rs3824519		
	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2
Répartition à M0	194	262	73	59	221	266	56	214	278	501	39	4	512	37	2	339	180	26	467	74	9
Atcd AD (%)	77,7	79,4	76,7	78,0	83,3	74,7	76,8	84,1	74,4	79,0	71,8	100	78,5	78,4	100	77,0	79,9	88,5	78,5	79,7	77,8
Atcd EDM (%)	76,2	74,0	75,3	81,4	75,6	73,6	78,6	78,0	71,8	75,6	74,4	50	75,1	73,0	100	77,3	69,8	84,6	74,9	75,7	77,8
Hopitalisation à l'inclusion (%)	89,7	83,6	90,4	89,8	84,6	88,0	89,3	86,0	87,1	86,4	92,3	50	86,5	89,2	50	88,2	84,4	80,8	86,7	86,5	77,8
Etudes supérieures (%)	53,1 <sup>a</sup>	36,8 <sup>a</sup>	47,9 <sup>a</sup>	61,0 <sup>a</sup>	38,0 <sup>a</sup>	47,2 <sup>a</sup>	57,1	39,3	46,6	44,6	53,8	0	44,6	51,4	0	48,2	40,0	30,8	44,0	50,0	11,1
Femme (%)	71,6	69,5	68,5	64,4	71,9	69,9	69,6	72,4	68,7	71,5	59,0	50	70,7	62,2	0	69,9	68,9	84,6	70,4	67,6	55,6
En couple	48,5	48,1	39,7	42,4	51,1	43,6	33,9	48,1	48,6	47,5 <sup>a</sup>	35,9 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	47,1	43,2	100	42,8 <sup>a</sup>	55,0 <sup>a</sup>	46,2 <sup>a</sup>	47,5	41,9	77,8
Atcd_TS (%)	44,6	45,8	47,9	52,5	43,0	46,8	51,8	45,3	45,5	45,8	51,3	50	45,6	48,6	100	49,9	40,2	34,6	44,4	52,7	55,6
Age (m (sd))	45,0	46,5	49,0	47,9	46,4	45,7	44,7	47,5	45,7	46,2	45,6	58,1	46,2	47,3	59,5	45,1 <sup>a</sup>	48,3 <sup>a</sup>	47,9 <sup>a</sup>	46,4	45,4	47,2
Age (ds)	13,3	13,2	13,0	12,6	13,7	12,8	13,0	13,5	12,8	13,3	11,3	1,7	13,2	11,2	0,3	13,6	12,1	12,2	13,4	11,6	14,2
HAMD_M0 (m)	24,2	24,6	24,9	25,0	24,7	24,3	25,0	24,4	24,6	24,5	25,1	23,0	24,5	24,7	26,0	24,6	24,5	24,8	24,5	24,3	25,8
HAMD_M0 (ds)	5,0	4,7	5,3	4,8	5,0	4,8	4,9	4,8	5,0	4,9	5,5	3,6	4,9	5,7	1,4	5,1	4,8	3,3	4,8	5,7	3,6
ISRS (%)	40	39	38	27	39	41	38	38	40	39	49	25	39	46	0	40	37	46	38	41	44
ISRN (%)	36	40	38	44	36	39	41	38	38	38	36	50	38	41	50	38	41	31	39	37	22
IMI (%)	11	7,3	4,1	10	9	7,1	8,9	8,4	7,9	8,8	0	0	8,8	0	0	7,7	8,9	12	8,4	6,8	0
ECT (%)	5,7	6,1	2,7	5,1	5	5,6	1,8	5,1	6,1	5,2	7,7	0	5,1	8,1	0	5,3	5	7,7	5,6	2,7	22

**Tableau 5 : Caractéristique sociodémographiques et cliniques à l'inclusion en fonction des polymorphismes du TRKB.**

Légendes : Atcd : antécédent ; m : moyenne ; sd : déviation standard, M0 : à l'inclusion ; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale ; AD : antidépresseur ; ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine ; IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline ; TCA : antidépresseurs tricycliques ; <sup>a</sup>: p<0.05.

Le tableau 5 présente les différentes caractéristiques de la population de l'étude selon les différents polymorphismes.

Certaines valeurs de p sont toutefois inférieures à 0.05. Cependant, en appliquant les corrections pour tests multiples de Bonferroni, le seuil de significativité pour l'analyse de 7 polymorphismes est de 0.007 ( $=0.05/7$ ) et toutes ces comparaisons sont non significatives. Les faibles valeurs de p sont probablement dues au hasard des fluctuations d'échantillonnage, d'autant plus qu'elles surviennent la plupart du temps sur de petits échantillons. On ne peut pas conclure à une différence concernant ces variables sociodémographiques ou cliniques en fonction des polymorphismes génétiques.

2.4.2 Efficacité des antidépresseurs en fonction des polymorphismes génétique du TRKB : analyses en 3 groupes.

	rs1439050			rs1187352			rs1778933			rs2289658			rs2289657			rs2289656			rs3824519		
	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2	1 1	1 2	2 2
Taux d'attrition M1 (%)	17,5	23,7	19,2	22,0	21,7	20,3	25,0	22,9	19,1	21,2	20,5	0	21,5	18,9	0	20,9	21,7	19,2	20,8	23,0	11,1
HAMD M1 (m)	13,7	14,8	15,3	13,5	15,0	14,2	14,1	14,4	14,7	14,4	16,0	11,8	14,4	15,9	8	14,8	14,4	11,8	14,3	14,9	11,5
HAMD M1 (ds)	6,7	6,6	7,2	6,9	6,7	7,1	7,9	6,5	7,0	6,8	7,5	6,7	6,9	7,6	8,5	7,1	6,7	4,4	6,8	6,6	10,4
Réponse M1 (%)	42,5	38,0	33,9	41,3	38,2	40,6	40,5	38,8	39,1	40,3	25,8	25	40,5	23,3	50	37,7	40,4	47,6	40,5	35,1	50,0
Rémission M1 (%)	21,9	15,0	15,3	26,1 <sup>a</sup>	12,1 <sup>a</sup>	22,6 <sup>a</sup>	26,2	15,2	18,7	18,5	16,1	25	18,9	16,7	50	18,3	17,7	23,8	19,2	14,0	50,0
Taux d'attrition M3 (%)	40,2	43,9	47,9	44,1	46,2	41	41,1	46,3	41,4	42,3 <sup>a</sup>	61,5 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	42,4	59,5	0	45,7	41,7	26,9	42,8	47,3	33,3
HAMD M3 (m)	11,3 <sup>a</sup>	13,7 <sup>a</sup>	11,7 <sup>a</sup>	11,5	13,0	12,6	11,8	12,4	13,0	12,8	10,5	11,5	12,8	10,3	8,5	12,4	12,7	15,9	12,8	11,3	12,0
HAMD M3 (ds)	6,5	7,9	8,4	7,9	8,0	7,3	8,4	7,3	7,8	7,6	7,8	6,8	7,7	7,0	6,4	7,3	8,0	8,0	7,7	7,2	4,3
Réponse M3 (%)	55,2	49,7	60,5	54,5	55,5	49,7	57,6	55,7	49,7	51,6	66,7	75	51,2	66,7	100	52,7	56,2	26,3	51,7	59,0	50,0
Rémission M3 (%)	30,2	25,2	31,6	42,4	26,1	26,1	39,4	25,2	27,0	26,6	46,7	25	26,4	40,0	50	26,6	30,5	15,8	27,0	33,3	16,7
Taux d'attrition M6 (%)	53,1	59,2	60,3	57,6	60,6	54,5	62,5	56,5	56,5	56,9	66,7	25	57,2	64,9	0	57,8	57,2	53,8	57,8	56,8	44,4
HAMD M6 (m)	10,1	11,5	10,2	12,5	10,8	10,5	12,3	10,6	10,8	10,8	10,2	16,3	10,8	11,3	16,5	11,1	10,6	10,9	10,5	12,8	13,0
HAMD M6 (ds)	8,1	7,8	7,2	8,6	7,4	8,1	9,6	7,0	8,2	7,9	7,7	10,5	7,9	7,5	14,8	8,0	7,8	8,5	7,9	7,3	9,4
Réponse M6 (%)	65,9	63,6	69,0	60,0	71,3	62,8	57,1	69,9	63,6	64,8	76,9	33,3	65,3	69,2	50	66,4	62,3	66,7	66,5	56,2	60,0
Rémission M6 (%)	47,3	36,4	41,4	36,0	42,5	42,1	38,1	41,9	41,3	41,7	30,8	33,3	42,0	23,1	50	42,0	39,0	41,7	44,7 <sup>a</sup>	18,8 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>

Tableau 6 : Efficacité des antidépresseurs selon les polymorphismes génétiques du TRKB : analyses en 3 groupes

Légendes : HAMD : Hamilton Depression Rating Scale items ; M1 : évaluation au 1<sup>er</sup> mois ; M3 : évaluation au 3<sup>e</sup> mois ; M6 : évaluation au 6<sup>e</sup> mois ; m : moyenne ; ds : dérivation standard ; Rémission : score égal ou inférieur à 7 à HAMD ; Réponse : diminution d'au moins 50% du score HAMD par rapport à celui de l'inclusion ; a : p<0.05.

Nous observons tout d'abord un taux d'attrition élevé (pour les raisons citées précédemment), mais non différent en fonction des polymorphismes génétiques. Le taux d'attrition est non significativement différent entre les trois groupes au 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois. Concernant le rs2289658, le taux d'attrition à M3 pour le groupe homozygote de l'allèle mineur est de 0% vs 42.3% pour le groupe homozygote de l'allèle majeur et 62.5% pour le groupe hétérozygote ( $p=0.013$ ). Cela est probablement dû à une fluctuation d'échantillonnage car pour le SNP rs2289658, il n'y a que quatre patients homozygotes de l'allèle majeur. Par ailleurs, le seuil de significativité après correction de Bonferroni ( $p<0.007$ ) n'est pas atteint.

Après six mois de traitement, nous observons 3 résultats atteignant un seuil de  $p<0.05$ . Pour le rs1439050, le score à l'HAMD au 3<sup>e</sup> mois est plus élevé pour le groupe hétérozygote (13.7 vs 11.3 et 11.7 pour les groupes homozygotes de respectivement l'allèle majeur et mineur,  $p=0.034$ , écart type de 7.9 vs 6.5 et 8.4). Pour le rs1187352, le pourcentage de rémission à M1 est plus faible pour le groupe hétérozygote (12.1% vs 26.1% et 22.6% pour les groupes homozygotes de respectivement l'allèle majeur et mineur,  $p=0.013$ ). Pour le rs3824519, le pourcentage de rémission à M6 est plus faible pour le groupe hétérozygote (18.8% vs 44.7% et 40% pour les groupes homozygotes de respectivement l'allèle majeur et mineur,  $p=0.022$ ).

Mais aucune de ces différences n'atteint le seuil de significativité après correction de Bonferroni ( $p<0.007$ ). Les analyses multivariées réalisées en prenant en compte les différences de caractéristiques des populations selon les polymorphismes ne modifient pas la significativité des résultats.

### *Méthode de réplification*

La correction de Bonferroni étant très exigeante dans cette analyse, et pour limiter le risque de faux négatifs, nous avons mis en place une autre méthode consistant à diviser la cohorte en 2 sous-cohortes, et à les analyser indépendamment (une sous-cohorte exploratoire et une sous-cohorte de réplification). Aucun des résultats présentant un  $p<0.05$  dans notre première analyse n'a été répliqué par cette méthode.

#### 2.4.3 Efficacité des antidépresseurs en fonction des polymorphismes génétique du TRKB : analyses en 2 groupes

Nous avons également réalisé les mêmes analyses en deux groupes (modèle dominant et modèle récessif), pour augmenter la puissance en regroupant la population hétérozygote avec les homozygotes de l'allèle 1 ou 2.

Pour le rs3824519, nous retrouvons, par rapport à l'étude en 3 groupes, un taux de rémission plus important au 6<sup>e</sup> mois pour les patients homozygotes de l'allèle 1 (46.7% vs 21.6%,  $p=0.009$ ). Cependant nous ne retrouvons pas une tendance similaire au 1<sup>er</sup> mois et au 3<sup>e</sup> mois (19.2% vs 18.5% au 1<sup>er</sup> mois et 27% vs 31.1% au 3<sup>e</sup> mois). Ce résultat est probablement dû à un effet de seuil. De même, nous trouvons un taux de rémission plus important au 1<sup>e</sup> mois pour les patients homozygotes de l'allèle 2 (18.5% vs 50%,  $p=0.025$ ). Cependant au 1<sup>er</sup> mois, il n'y a plus que 8 patients homozygotes 2 2 pour ce SNP et ce résultat est dû à un manque d'homogénéité de ce sous-groupe des hétérozygotes (rémission à 1 mois de 14%).

Pour le rs1439050, les patients homozygotes pour l'allèle 1 majeur ont un score à l'HAMD plus faible au 3<sup>e</sup> mois (11.3 vs 13.2 avec un écart-type de 6.5 vs 8,  $p=0.03$ ). Le score suit la même tendance au 1<sup>er</sup> mois et au 6<sup>e</sup> mois (13.7 vs 14.9 au 1<sup>er</sup> mois et 10.1 vs 11.2 au 6<sup>e</sup> mois)

Pour le rs1187352, nous trouvons un taux de rémission plus important au 3<sup>e</sup> mois pour les patients homozygotes de l'allèle 1 (42.4% vs 26.1%,  $p=0.048$ ). Nous retrouvons une tendance similaire au 1<sup>er</sup> mois mais elle s'inverse au 6<sup>e</sup> mois (26.1% vs 17.9% au 1<sup>er</sup> mois et 36% vs 42.3% au 6<sup>e</sup> mois). De même, nous trouvons un taux de rémission plus important au 1<sup>e</sup> mois pour les patients homozygotes de l'allèle 2 (15.1.% vs 22.6%,  $p=0.025$ ). Cependant au 1<sup>er</sup> mois, il n'y a plus que 8 patients homozygotes 2 2 pour ce SNP.

Pour le rs2289656, nous trouvons un taux de réponse plus faible au 3<sup>e</sup> mois pour les patients homozygotes de l'allèle 2 (54% vs 26.3%,  $p=0.019$ ), mais nous ne retrouvons pas cette tendance à 1 et 6 mois.

Il est important de noter qu'aucun de ces résultats n'atteint le seuil de significativité après correction pour tests multiples de Bonferroni ( $<0.007$ ).

Ainsi, de même que pour l'étude en trois groupes, l'utilisation de cohorte de réplication ne permet de répliquer les résultats ayant un  $p<0.05$  dans nos première analyses.

### 3 Discussion

#### *Rappel sur les résultats*

En utilisant deux méthodes de correction (Bonferroni et cohorte de réplication), nous n'observons aucune association entre les polymorphismes génétiques du TRKB étudiés et l'efficacité des antidépresseurs.

## *Littérature*

La réponse au traitement dans la dépression en fonction des polymorphismes génétiques du TRKB chez l'Homme est étudiée depuis peu. Une étude sur des mexicains américains (Dong, Wong et al. 2009) mettait en avant quatre SNP que nous avons examinés dans notre étude. Ils retrouvaient ainsi une meilleure réponse après 8 semaines de traitement antidépresseur chez les patients homozygotes CC du rs2289657 et du rs56142442 sous désipramine ainsi que ceux porteurs de l'haplotype CAG (rs2289656, rs2289657 and rs2289658) sous traitement antidépresseur (fluoxétine et desipramine). Mais, comme dans notre étude, ces différences ne résistaient pas aux corrections pour tests statistiques multiples. Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas d'effet de ces polymorphismes génétiques.

Ceci peut s'expliquer d'une part par la faible proportion de l'allèle mineur pour ces deux SNP dans la population de l'étude (le polymorphisme s'exprimant différemment entre la population à majorité caucasienne étudiée et celle mexicaine de l'étude de Dong).

## *Forces et limites*

La force de l'étude repose sur la taille de l'échantillon étudié (624 patients), le suivi long (6 mois), l'utilisation d'une monothérapie par antidépresseur, une population homogène sur le plan diagnostique (TDM uniquement, trouble bipolaire non inclus). Alors que les autres études ne dépassent pas une durée de 12 semaines et sont parfois de 5 semaines.

L'étude souffre cependant de certaines limites : le choix naturaliste du traitement, le taux d'attrition important. Ainsi, le traitement naturaliste n'a pas été randomisé. Le traitement est en grande majorité des ISRS ou des IRSN (qui ont un mécanisme d'action proche de celui des ISRS) et peu des tricycliques alors que des différences sont retrouvées dans la littérature entre ISRS et tricycliques (Dong, Wong et al. 2009). Il paraît difficile cependant au niveau éthique de choisir aléatoirement le traitement en raison des effets indésirables et de l'efficacité supposée selon la symptomatologie. Le taux d'attrition de cette cohorte est élevé. Cependant, il est compatible avec celui d'autres études naturalistes comme STAR\*D concernant la prise en charge d'EDM (Trivedi, Rush et al. 2006). En effet, le fait d'utiliser une monothérapie antidépressive et la prise en charge naturaliste induisent des sorties d'étude à chaque changement de traitement. Les ré-inclusions peuvent en partie biaiser la répartition des polymorphismes et expliquer que certaines répartitions ne respectent plus l'équilibre de Hardy-Weinberg. Le recrutement en majorité de patients hospitalisés entraîne un biais de sélection: Dans l'EDM, la majorité des patients sont soignés en ambulatoire et la population de patients hospitalisés est généralement plus sévère. Néanmoins,

les traitements antidépresseurs ne sont indiqués dans l'EDM qu'à partir d'une intensité modérée à sévère.

### *Perspectives*

Si l'effet isolé d'un polymorphisme du TRKB est sans doute faible, l'étude d'interactions de plusieurs polymorphismes entre eux voir en interaction avec d'autres gènes ou même d'autres biomarqueurs (taux périphériques de BDNF, volumes hippocampiques) pourraient s'avérer plus fructueuse. En effet, de précédents travaux (Dong, Wong et al. 2009, Licinio, Dong et al. 2009, Colle, Gressier et al. 2015) suggèrent un effet différent des polymorphismes de BDNF/TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs en fonction de la classe de traitement. Nous allons poursuivre les analyses et explorer ces interactions entre polymorphismes du TRKB et classe de traitement antidépresseur sur l'efficacité des antidépresseurs.

L'étude actuelle prend en compte les polymorphismes nucléotidiques simples mais pas les délétions ou ajout de paires de base dans le chromosome et prend en compte un faible taux de SNP pour chaque gène. Ce travail sera complété par l'étude de copy number variation (CNV) du TRKB.

Dans cette étude, le taux de BDNF plasmatique n'a pas encore été étudié, certaines études montrent une corrélation entre la dépression et le BDNF plasmatique. Ceci pourrait s'avérer un marqueur intéressant de la dépression voire de la réponse au traitement.

Toutes ces recherches sur les marqueurs externes qui à terme seront accessibles en ambulatoire, s'avèreraient une aide précieuse pour le praticien généraliste à la fois pour le diagnostic qui parfois est difficile spécialement en gériatrie ou en pédiatrie, pour le choix thérapeutique et pour le suivi. Cela améliorerait la prise en charge du patient et lui permettrait de récupérer une qualité de vie rapidement.

Enfin, la meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la dépression et la réponse aux antidépresseurs aideront le médecin et le patient à éviter de stigmatiser cette pathologie et ainsi en améliorer sa prise en charge.

## **CONCLUSION**

Nous avons développé une méthode automatique pour analyser l'impact de 8 polymorphismes du TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs. Nous n'observons pas d'impact significatif de ces 8 polymorphismes. Les futures explorations devraient se centrer sur les CNV et les interactions entre polymorphismes (haplotypes), et entre TRKB et classes de traitement antidépresseur.

# BIBLIOGRAPHIE

- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., . . . EsemEd/Mhedea Investigators, E. S. o. t. E. o. M. D. P. (2004). Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(420), 55-64. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00331.x
- ANAES. (2002). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire.
- Ansaloni, S., Leung, B. P., Sebastian, N. P., Samudralwar, R., Gadaleta, M., & Saunders, A. J. (2011). TrkB Isoforms Differentially Affect AICD Production through Their Intracellular Functional Domains. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 729382. doi: 10.4061/2011/729382
- Avdoshina, V., Mocchetti, I., Liu, C., Young, M. A., Anastos, K., Cohen, M., . . . Tractenberg, R. E. (2013). Single-nucleotide polymorphisms in TrkB and risk for depression: findings from the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 64(2), 138-141. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182a468e9
- Barthel, C., Yeremenko, N., Jacobs, R., Schmidt, R. E., Bernateck, M., Zeidler, H., . . . Rihl, M. (2009). Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*, 11(3), R82. doi: 10.1186/ar2716
- Becquemont, L., Alfirevic, A., Amstutz, U., Brauch, H., Jacqz-Aigrain, E., Laurent-Puig, P., . . . Daly, A. K. (2011). Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*, 12(1), 113-124. doi: 10.2217/pgs.10.147
- Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*, 157(12), 1925-1932.
- Castren, E., & Rantamaki, T. (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*, 70(5), 289-297. doi: 10.1002/dneu.20758
- Colle, R., Deflesselle, E., Martin, S, David, D., Hardy, P., Taranu, A., Falissard, B., Verstuyft, C., Corruble, E.,. (Accepted). BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics*.
- Colle, R., Gressier, F., Verstuyft, C., Deflesselle, E., Lepine, J. P., Ferreri, F., . . . Corruble, E. (2015). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J Affect Disord*, 175, 233-240. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.013
- Cozza, A., Melissari, E., Iacopetti, P., Mariotti, V., Tedde, A., Nacmias, B., . . . Pellegrini, S. (2008). SNPs in neurotrophin system genes and Alzheimer's disease in an Italian population. *J Alzheimers Dis*, 15(1), 61-70.
- Demyttenaere, K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., De Girolamo, G., Gasquet, I., Kovess, V., . . . Alonso, J. (2008). Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMEd). *J Affect Disord*, 110(1-2), 84-93. doi: 10.1016/j.jad.2008.01.011
- Dong, C., Wong, M. L., & Licinio, J. (2009). Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*, 14(12), 1105-1118. doi: 10.1038/mp.2009.92
- Dorsey, S. G., Renn, C. L., Carim-Todd, L., Barrick, C. A., Bambrick, L., Krueger, B. K., . . . Tessarollo, L. (2006). In vivo restoration of physiological levels of truncated TrkB.T1

- receptor rescues neuronal cell death in a trisomic mouse model. *Neuron*, 51(1), 21-28. doi: 10.1016/j.neuron.2006.06.009
- Douma, S., Van Laar, T., Zevenhoven, J., Meuwissen, R., Van Garderen, E., & Peeper, D. S. (2004). Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature*, 430(7003), 1034-1039. doi: 10.1038/nature02765
- Drake, C. T., Milner, T. A., & Patterson, S. L. (1999). Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. *J Neurosci*, 19(18), 8009-8026.
- Dunham, J. S., Deakin, J. F., Miyajima, F., Payton, A., & Toro, C. T. (2009). Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *J Psychiatr Res*, 43(14), 1175-1184. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.03.008
- Foley, D. L., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (1998). Reliability of a lifetime history of major depression: implications for heritability and co-morbidity. *Psychol Med*, 28(4), 857-870.
- Gressier, F., Bouaziz, E., Verstuyft, C., Hardy, P., Becquemont, L., & Corruble, E. (2009). 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women. *Psychiatr Genet*, 19(4), 195-200. doi: 10.1097/YPG.0b013e32832cef0d
- Gupta, V. K., You, Y., Gupta, V. B., Klistorner, A., & Graham, S. L. (2013). TrkB Receptor Signalling: Implications in Neurodegenerative, Psychiatric and Proliferative Disorders. *Int J Mol Sci*, 14(5), 10122-10142. doi: 10.3390/ijms140510122
- Hahn, W. H., Suh, J. S., & Cho, B. S. (2011). Linkage and association study of neurotrophins and their receptors as novel susceptibility genes for childhood IgA nephropathy. *Pediatr Res*, 69(4), 299-305. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820b9365
- Hennings, J. M., Kohli, M. A., Czamara, D., Giese, M., Eckert, A., Wolf, C., . . . Lucae, S. (2013). Possible associations of NTRK2 polymorphisms with antidepressant treatment outcome: findings from an extended tag SNP approach. *PLoS One*, 8(6), e64947. doi: 10.1371/journal.pone.0064947
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
- INPES. (2005). ETUDE ANADEP.
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafo, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 675-690. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60
- Lepine, J. P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., & Tylee, A. (1997). Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*, 12(1), 19-29.
- Li, Y., Luikart, B. W., Birnbaum, S., Chen, J., Kwon, C. H., Kernie, S. G., . . . Parada, L. F. (2008). TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*, 59(3), 399-412. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.023
- Li, Z., Zhang, Y., Wang, Z., Chen, J., Fan, J., Guan, Y., . . . Fang, Y. (2013). The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res*, 47(1), 8-14. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.003
- Licinio, J., Dong, C., & Wong, M. L. (2009). Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry*, 66(5), 488-497. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.38
- Lin, E., Hong, C. J., Hwang, J. P., Liou, Y. J., Yang, C. H., Cheng, D., & Tsai, S. J. (2009). Gene-gene interactions of the brain-derived neurotrophic-factor and neurotrophic

- tyrosine kinase receptor 2 genes in geriatric depression. *Rejuvenation Res*, 12(6), 387-393. doi: 10.1089/rej.2009.0871
- Liu, X., Chan, C. B., Qi, Q., Xiao, G., Luo, H. R., He, X., & Ye, K. (2012). Optimization of a small tropomyosin-related kinase B (TrkB) agonist 7,8-dihydroxyflavone active in mouse models of depression. *J Med Chem*, 55(19), 8524-8537. doi: 10.1021/jm301099x
- Lopez, A. D., & Murray, C. C. (1998). The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, 4(11), 1241-1243. doi: 10.1038/3218
- Luberg, K., Wong, J., Weickert, C. S., & Timmusk, T. (2010). Human TrkB gene: novel alternative transcripts, protein isoforms and expression pattern in the prefrontal cerebral cortex during postnatal development. *J Neurochem*, 113(4), 952-964. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06662.x
- Malhi, G. S., Adams, D., Porter, R., Wignall, A., Lampe, L., O'Connor, N., . . . Cade Clinic, U. o. S. (2009). Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(439), 8-26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01382.x
- Miller, B. R., & Hen, R. (2015). The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*, 30, 51-58. doi: 10.1016/j.conb.2014.08.012
- Nakagawara, A. (2001). Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett*, 169(2), 107-114.
- Nakagawara, A., Liu, X. G., Ikegaki, N., White, P. S., Yamashiro, D. J., Nycum, L. M., . . . Brodeur, G. M. (1995). Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*, 25(2), 538-546.
- Nock, M. K., Hwang, I., Sampson, N. A., & Kessler, R. C. (2010). Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*, 15(8), 868-876. doi: 10.1038/mp.2009.29
- Ohayon, M. M., & Lader, M. H. (2002). Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry*, 63(9), 817-825.
- Perroud, N., Aitchison, K. J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., Marusic, A., . . . Craig, I. (2009). Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacology*, 34(12), 2517-2528. doi: 10.1038/npp.2009.81
- Rage, F., Silhol, M., Biname, F., Arancibia, S., & Tapia-Arancibia, L. (2007). Effect of aging on the expression of BDNF and TrkB isoforms in rat pituitary. *Neurobiol Aging*, 28(7), 1088-1098. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.013
- Rantamaki, T., Vesa, L., Antila, H., Di Lieto, A., Tammela, P., Schmitt, A., . . . Castren, E. (2011). Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS One*, 6(6), e20567. doi: 10.1371/journal.pone.0020567
- Rihl, M., Kruithof, E., Barthel, C., De Keyser, F., Veys, E. M., Zeidler, H., . . . Baeten, D. (2005). Involvement of neurotrophins and their receptors in spondyloarthritis synovitis: relation to inflammation and response to treatment. *Ann Rheum Dis*, 64(11), 1542-1549. doi: 10.1136/ard.2004.032599
- Ruan, X., Liu, H., Boardman, L., & Kocher, J. P. (2014). Genome-wide analysis of loss of heterozygosity in breast infiltrating ductal carcinoma distant normal tissue highlights arm specific enrichment and expansion across tumor stages. *PLoS One*, 9(4), e95783. doi: 10.1371/journal.pone.0095783
- Sakuragi, S., Tominaga-Yoshino, K., & Ogura, A. (2013). Involvement of TrkB- and p75(NTR)-signaling pathways in two contrasting forms of long-lasting synaptic plasticity. *Sci Rep*, 3, 3185. doi: 10.1038/srep03185

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry, 59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., . . . Frisen, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell, 153*(6), 1219-1227. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry, 157*(10), 1552-1562.
- Szczepankiewicz, A., Sobkowiak, P., Rachel, M., Breborowicz, A., Schoneich, N., Bruce, K., . . . Dmitrzak-Weglaz, M. (2012). Multilocus analysis of candidate genes involved in neurogenic inflammation in pediatric asthma and related phenotypes: a case-control study. *J Asthma, 49*(4), 329-335. doi: 10.3109/02770903.2012.669442
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Team, S. D. S. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry, 163*(1), 28-40. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Zhang, Y., Fujiwara, Y., Doki, Y., Takiguchi, S., Yasuda, T., Miyata, H., . . . Monden, M. (2008). Overexpression of tyrosine kinase B protein as a predictor for distant metastases and prognosis in gastric carcinoma. *Oncology, 75*(1-2), 17-26. doi: 10.1159/000151615

# RÉSUMÉ

## INTRODUCTION

Mieux prédire la réponse aux antidépresseurs est un enjeu majeur de santé publique, en termes de qualité des soins et en termes économiques.

Le Récepteur Tyrosine-Kinase B (TRKB) est le récepteur du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et joue un rôle important dans la régulation de la neurogenèse. Il est impliqué dans certaines pathologies psychiatriques. L'action des antidépresseurs dépend en partie de la neurogenèse et certains polymorphismes génétiques du BDNF ont un impact sur leur efficacité. L'effet des polymorphismes génétiques du TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs est moins connu.

Notre objectif principal est d'évaluer l'impact de 8 polymorphismes génétiques du TRKB (rs1778933, rs1187352, rs2289658, rs2289657, rs2289656, rs3824519, rs56142442 et rs1439050) sur la réponse et la rémission après traitement par antidépresseur chez les patients déprimés.

## METHODES

Dans le cadre d'une cohorte prospective naturaliste (METADAP) d'une durée de 6 mois, 624 patients adultes d'une population française présentant un épisode dépressif majeur (EDM) de type unipolaire et nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur en conditions naturalistes de prescription, bénéficient d'un génotypage et d'une évaluation clinique à l'inclusion et après 1, 3 et 6 mois de traitement antidépresseur.

## RESULTATS

Les sujets ont un âge moyen de 45,6 ans, 69.4% sont des femmes, il s'agit d'un premier EDM pour 25.6 % d'entre eux. Nous n'observons pas de différence en fonction des 8 polymorphismes génétiques du TRKB concernant les caractéristiques sociodémographiques et les caractéristiques cliniques du trouble dépressif à l'inclusion. Des différences d'efficacité des antidépresseurs sont observées en fonction de 3 polymorphismes génétiques (rs1439050, rs1187352, rs3824519). Cependant aucune de ces différences ne persiste après corrections de Bonferroni ni après application d'une procédure de réplification.

## CONCLUSION

Nous ne retrouvons pas d'impact de 8 polymorphismes génétiques du TRKB sur l'efficacité des antidépresseurs. Les futures explorations devraient se porter sur les copy number variation (CNV) et les interactions entre polymorphismes (haplotypes) et classe de traitement antidépresseur.

**Mots clés: EPISODE DEPRESSIF MAJEUR, TROUBLE DEPRESSIF UNIPOLAIRE, TRKB, EFFICACITE DES ANTIDEPRESSEURS.**

**Title:** Genetic polymorphisms of the TRKB: influence on the effectiveness of the antidepressants among depressed patients

## SUMMARY

### INTRODUCTION

To better predict the answer to the antidepressants is a major stake of public health, in terms of quality of the care and economic terms.

The Receptor Tyrosin-Kinase B (TRKB) is the receptor of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and plays a significant role in the regulation of the neurogenesis. It is implied in certain psychiatric pathologies. The action of the antidepressants depends partly on the neurogenesis and certain genetic polymorphisms of the BDNF have an impact on their effectiveness. The effect of genetic polymorphisms of the TRKB on the effectiveness of the antidepressants is less known.

Our main aim is to evaluate the impact of 8 genetic polymorphisms of the TRKB (rs1778933, rs1187352, rs2289658, rs2289657, rs2289656, rs3824519, rs56142442 and rs1439050) on the answer and the remission after treatment by antidepressant among depressed patients.

### METHODS

Within the framework of a prospective naturalist troop (METADAP) on a duration of 6 months, 624 adult patients of a French population presenting a major depressive episode (EDM) of unipolar type and requiring the introduction of an antidepressant treatment in conditions naturalists of regulation, profit from a genotyping and a clinical evaluation to inclusion and after 1.3 and 6 months from antidepressant treatment.

### RESULTS

The subjects have a 45.6 years median age, 69.4% are women, it acts of a first EDM for 25.6% of them. We do not observe a difference according to 8 genetic polymorphisms of the TRKB concerning the sociodemographic characteristics and the clinical characteristics of the depressive disorder to inclusion. Differences in effectiveness of the antidepressants are observed according to 3 genetic polymorphisms (rs1439050, rs1187352, rs3824519). However none of these differences persists after corrections of Bonferroni nor after application of a procedure of replication.

### CONCLUSION

We do not find impact of 8 genetic polymorphisms of the TRKB on the effectiveness of the antidepressants. Future explorations should go on the Copy number variation (CNV) and the interactions between polymorphisms (haplotypes) and class of antidepressant treatment.

Keywords: EPISODE DEPRESSIVE MAJOR, UNIPOLAR DEPRESSIVE TROUBLE, TRKB, EFFECTIVENESS OF THE ANTIDEPRESSANTS.