



HAL
open science

Suicidalité sous antidépresseurs : aspects cliniques et étude cas-témoin pharmacogénétique

Géraldine Voegeli Planquette

► **To cite this version:**

Géraldine Voegeli Planquette. Suicidalité sous antidépresseurs : aspects cliniques et étude cas-témoin pharmacogénétique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302011

HAL Id: dumas-01302011

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302011>

Submitted on 13 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 103

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Suicidalité sous antidépresseurs :
aspects cliniques et étude cas-témoin pharmacogénétique

Présentée et soutenue publiquement
le 22 septembre 2015

Par

Géraldine VOEGELI PLANQUETTE

Née le 31 mars 1985 à Clamart (92)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Philip Gorwood, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Frank Bellivier, PU-PH

Mme Le Professeur Florence Thibaut, PU-PH

Mme Le Docteur Marie-Noëlle Vacheron



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Un grand merci à Monsieur le Professeur Gorwood pour m'avoir encouragée et aidée depuis le début à réaliser ce projet aux Etats-Unis, pour ses explications précieuses et toujours pédagogiques, pour ses multiples conseils, pour son exigence et pour sa relecture très attentive,

Merci à Madame le Professeur Thibault d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, près de deux ans après avoir eu un aperçu du projet, encore à l'état embryonnaire,

Merci à Madame le Docteur Vacheron, qui a gentiment accepté de faire partie de mon jury de thèse après m'avoir connue lors de mon premier semestre d'internat, qui m'a marquée dans ma pratique professionnelle mais aussi humainement.

Merci à Monsieur le Professeur Bellivier pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse,

Merci au Professeur John Kelsoe pour m'avoir accueilli dans son équipe, donné les moyens de réaliser ce travail et guidée pas à pas avec beaucoup de patience dans la conception du projet et l'interprétation des résultats. *Thanks John for the warm welcome in your team, for having given me the opportunity to realize this work, and for having shown a lot of patience in guiding me step-by-step in the conception of this project and in the interpretation of the results.*

Merci à Tanya Shekhtman pour m'avoir épaulée au quotidien dans les multiples challenges pratiques du travail au laboratoire. *Thanks Tanya for having always kindly helped me with the many daily challenges of the practical lab work !*

Merci à Nicolas Ramoz pour m'avoir orientée à distance par ses conseils et ses remarques.

Mes petits parents chéris... je ne vais pas pouvoir tout énumérer... merci, je vous aime (alors il est où ce demi-point ?).

Et enfin, *last but not least*... merci à toi mon amour. Tout ce chemin parcouru depuis ta thèse à toi... Que de bonheur et d'amour et déjà deux trésors... merci.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| TABLE DES MATIERES | 4 |
| INTRODUCTION : SUICIDE, DEPRESSION ET ANTIDEPRESSEURS | 5 |
| 1. PARTIE 1 : ASPECTS CLINIQUES | 7 |
| 1.1. LA « LEVEE D’INHIBITION » INITIALE..... | 7 |
| 1.2. UN TROUBLE BIPOLAIRE PASSE INAPERÇU ? | 8 |
| 1.3. LE ROLE DES BENZODIAZEPINES | 12 |
| 1.4. L’ECHEC DU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR : LA PLUS SIMPLE DES EXPLICATIONS ? | 13 |
| 2. PARTIE 2: ETUDE CAS-TEMOINS PHARMACOGENETIQUE | 17 |
| 2.1. INTRODUCTION..... | 17 |
| 2.1.1 GENETIQUE ET SUICIDE | 17 |
| 2.1.1.1 <i>Vulnérabilité génétique du comportement suicidaire?</i> | 17 |
| 2.1.1.2 <i>La voie neurotrophique</i> | 18 |
| 2.1.1.3 <i>BDNF, NTRK2 et dépression</i> | 21 |
| 2.1.1.4 <i>BDNF, NTRK2 et suicide</i> | 22 |
| 2.1.1.5 <i>BDNF, NTRK2 et suicidalité sous antidépresseurs</i> | 23 |
| 2.1.2 OBJECTIF | 23 |
| 2.2. MATERIEL ET METHODES | 24 |
| 2.2.1. DESCRIPTION DE LA COHORTE..... | 24 |
| 2.2.2. DEFINITION DU PHENOTYPE..... | 25 |
| 2.2.3. PROTOCOLE ET DEMARCHE SCIENTIFIQUE | 26 |
| 2.2.3.1. <i>Choix des gènes candidats</i> | 26 |
| 2.2.3.2. <i>Choix des Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)</i> | 26 |
| 2.2.3.3. <i>Extraction de l’ADN</i> | 27 |
| 2.2.3.4. <i>Génotypage</i> | 28 |
| 2.2.3.5. <i>Obtention des résultats de discrimination allélique</i> | 29 |
| 2.2.4. STATISTIQUES | 29 |
| 2.3. RESULTATS | 31 |
| 2.3.1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE | 31 |
| 2.3.2. ANALYSE EN ASSOCIATION MONO-SNP..... | 32 |
| 2.3.3. ANALYSE HAPLOTYPIQUE | 32 |
| 2.3.4. ANALYSE DES INTERACTIONS EPISTATIQUES SNP x SNP | 32 |
| 2.3.5. ANALYSE COVARIEE..... | 32 |
| 2.3.6. SPECIFICITES DES SUJETS PORTEURS DE L’ALLELE T DU SNP RS1439050 (NTRK2)..... | 33 |
| 2.4. DISCUSSION | 34 |
| CONCLUSION..... | 39 |
| BIBLIOGRAPHIE | 40 |
| ANNEXE 1 - TABLEAU 1. ITEM 10 DE LA MADRS | 47 |
| ANNEXE 2 - TABLEAU 2. SNPS TESTES POUR CHAQUE GENE D’INTERET | 48 |
| ANNEXE 3 - TABLEAU 3. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE | 49 |
| ANNEXE 4 - TABLEAU 4. ANALYSE EN ASSOCIATION MONO-MARQUEUR | 50 |
| ANNEXE 5 - ARTICLE SOUMIS | 51 |

Introduction : Suicide, dépression et antidépresseurs

Chaque année, environ un million de personnes décèdent par suicide dans le monde selon l'OMS. Ce chiffre considérable en fait un problème de santé publique préoccupant: chez les 15-44 ans, le suicide est en France la deuxième cause de mortalité juste après les accidents de la route. Le principal facteur de risque de suicide est la dépression: le risque relatif de décès par suicide chez les sujets souffrant de dépression varie de 20 à 30¹. Une étude de 2010 a montré que le risque de conduites suicidaires était multiplié par 21 lorsque le sujet présentait une dépression, et par 5 lorsque la rémission de la dépression n'était que partielle².

En outre, les suicides accomplis ne représentent que la partie émergée de l'iceberg constitué par les tentatives de suicide (TS) et les idées suicidaires. Le concept de suicidalité, englobant idées et passages à l'acte suicidaires, paraît alors plus pertinent pour évaluer le risque suicidaire.

En France, près de 9 fois sur 10, le diagnostic d'épisode dépressif majeur (EDM) conduit à une prescription d'antidépresseur (AD). Or dans certains rares cas, celle-ci peut-être associée à une augmentation des idées voire des comportements suicidaires. Cet effet secondaire a fait l'objet en 2006 d'une alerte de la part de la *Food and Drug Administration* (FDA), qui mettait l'accent en particulier sur les 15-24 ans. Si les causes de ce phénomène restent encore largement méconnues, l'alerte émise par la FDA et reprise par diverses agences du médicament comme l'ANSM, a déjà des conséquences importantes sur les habitudes de prescriptions des médecins généralistes comme des psychiatres, a fortiori dans les pays comme les Etats-Unis où la dimension médico-légale est extrêmement prégnante. Ceci est d'autant plus vrai que les études ayant entraîné l'alerte de la FDA ont eu un retentissement important dans la presse, accentuant encore la mauvaise image que les antidépresseurs avaient

déjà auprès du grand public. Les médecins sont donc confrontés à la double appréhension de faire une prescription dont la balance bénéfice-risque leur apparaît désormais douteuse d'une part, et d'autre part de pouvoir être contestés dans leur prescription par une patientèle très avertie et soutenue par des associations volontiers procédurières. L'évitement du risque suicidaire rare lié au traitement antidépresseur pourrait ainsi se faire au détriment du risque suicidaire majeur inhérent à la maladie dépressive. Une augmentation des conduites suicidaires a d'ailleurs été constatée dans des pays comme les Etats-Unis, le Canada ou les Pays-Bas, alors que leur taux était en chute constante depuis près de 20 ans^{3,4}.

Afin de pouvoir éviter ce retour de balancier qu'est l'augmentation de la suicidalité comme conséquence de la crainte de traiter les dépressions qui le nécessitent par des antidépresseurs, il semble donc important de pouvoir définir le plus nettement possible, parmi les patients présentant un épisode dépressif majeur susceptible d'être traité par antidépresseurs, lesquels sont les plus susceptibles de présenter cet effet secondaire.

Nous allons donc développer dans un premier temps les aspects cliniques de cette recrudescence de la suicidalité sous antidépresseurs, puis nous nous intéresserons à ses aspects génétiques.

1.Partie 1 : Aspects cliniques

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'origine de ce phénomène. Nous allons les passer rapidement en revue, en nous attardant sur deux cas cliniques illustrant chacun une de ces hypothèses.

1.1. La « levée d'inhibition » initiale

Cette notion ancienne était fondée sur le profil cinétique d'action des antidépresseurs: en agissant plus rapidement sur l'inhibition motrice que sur les affects dépressifs, ils auraient favorisé le passage à l'acte chez des patients encore profondément déprimés. La crainte de ce phénomène justifiait alors la prescription de benzodiazépines en parallèle des antidépresseurs, afin de maintenir chez les patients un niveau de sédation suffisant à les protéger d'un passage à l'acte auto-agressif. De façon cohérente avec cette hypothèse, des études observationnelles récentes confirment l'existence chez une petite proportion de patients déprimés, d'une élévation des idées et comportements suicidaires en début de traitement antidépresseur. Coupland et al.⁵ observaient ainsi dans une étude portant sur une cohorte ambulatoire de patients traités pour un premier épisode dépressif par leur médecin généraliste, que le risque suicidaire était augmenté dans les 28 premiers jours de prise des antidépresseurs. Jick et al.⁶ retrouvaient cette même observation et précisaient que le risque était particulièrement élevé dans les 9 premiers jours de traitement. Mais il reste difficile de discriminer si cette temporalité est la conséquence d'un effet paradoxal spécifique des antidépresseurs sur la suicidalité (augmentant la suicidalité alors qu'ils sont censés la prévenir), ou s'il ne s'agit plus

simplement que du reflet du délai d'efficacité de ces médicaments. L'augmentation de la suicidalité serait alors expliquée par l'évolution naturelle de la maladie dépressive avant que l'effet thérapeutique des antidépresseurs ne puisse venir l'entraver. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, de la même façon, une recrudescence de la suicidalité est observée chez des sujets déprimés en début de thérapie cognitivo-comportementale.⁷

Certaines classes d'antidépresseurs seraient-elles plus en cause que d'autres ? On pourrait penser que certains antidépresseurs, aux effets plus stimulateurs que d'autres, pourraient être plus fréquemment à l'origine de cette levée d'inhibition, comme par exemple les antidépresseurs bi-aminergiques. Coupland et al. notent ainsi que les antidépresseurs les plus représentés parmi les patients présentant une recrudescence de la suicidalité sous antidépresseurs sont la venlafaxine et la mirtazapine⁵, également pointées par l'étude de Zisook et al⁸. L'association de ces deux molécules en bithérapie antidépressive est donc à considérer avec prudence.

1.2. Un trouble bipolaire passé inaperçu ?

La notion de levée d'inhibition a été plus récemment repensée comme un « syndrome d'activation », défini par l'apparition sous antidépresseurs, d'un symptôme parmi les neuf suivants : agitation, anxiété, attaques de panique, akathisie, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, ou de symptômes d'hypomanie. Ces symptômes correspondent à ceux cités par la mise en garde de la FDA en 2004. Harada et al⁹ retrouvaient ainsi ce syndrome chez 7% de 301 patients traités par antidépresseurs pour dépression unipolaire. Le seul facteur de risque identifié de développer un tel syndrome était la présence d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur au premier degré. Ni la coprescription de benzodiazépines,

ni la classe d'antidépresseur prescrite n'avait en revanche d'influence sur l'apparition de ce syndrome.

La similarité de la description du syndrome d'activation avec la symptomatologie d'un état mixte est frappante et a conduit certains experts du trouble bipolaire à émettre l'hypothèse suivante : ces sujets plus susceptibles de présenter une recrudescence suicidaire sous antidépresseurs (RSAD) présenteraient en réalité un trouble de l'humeur du spectre bipolaire non diagnostiqué comme tel. La prescription d'antidépresseurs en monothérapie chez ces patients entrainerait alors un virage en état mixte, qui est on le sait un des états les plus à risque de passage à l'acte suicidaire¹⁰. L'enjeu serait alors de pouvoir dépister précocement la dimension bipolaire chez ces patients, afin de surseoir à la prescription d'antidépresseurs ou en tous cas de l'associer à un thymorégulateur d'une part, et de surveiller de près le virage mixte et le risque suicidaire qui y est associé d'autre part.

De la même façon, les patients présentant d'emblée une symptomatologie de dépression agitée c'est-à-dire qui présentent outre la symptomatologie dépressive classique, un score d'agitation psychomotrice d'au moins 2 à la Hypomania Interview Guide (HIGH-C), constituent près de 20% des dépressions étiquetées unipolaires selon Akiskal et al.¹¹ et sont plus à risque de développer des idées suicidaires sous antidépresseurs. Cette observation est tout à fait cohérente avec la description clinique du trouble bipolaire de Kraepelin dans « La folie maniaco-dépressive »¹², qui citait parmi les six types d'états intermédiaires entre dépression et manie, ce qu'il appelait les dépressions excitées. Là encore, la question se pose de rattacher ces tableaux cliniques au troubles du spectre bipolaire, au vu de leur susceptibilité à virer en états mixtes sous antidépresseurs en monothérapie.

Le cas de Mr B. illustre cette hypothèse.

Mr B est un patient de 35 ans qui a présenté depuis ses 15 ans plusieurs moments dépressifs pour lesquels il n'a jamais réellement été suivi, et qui s'amendaient généralement spontanément sans traitement au bout de quelques jours ou quelques semaines. Depuis 3 mois cependant, sa symptomatologie dépressive s'est accentuée et Mr B constate qu'il n'arrive pas à s'en sortir seul comme par le passé. Il finit par consulter un psychiatre qui introduit du escitalopram, sans efficacité évidente. Au bout de 4 semaines de traitement, l'antidépresseur est changé : le psychiatre introduit de la duloxétine à 60mg/j. Deux semaines plus tard, il fait hospitaliser Mr B. pour des idées suicidaires envahissantes.

A l'arrivée dans le service, Mr B. raconte qu'il a constaté un changement chez lui depuis l'instauration de la duloxétine: il se sent plus violent, plus irritable, moins patient avec son fils. Une dispute éclate avec sa compagne, qui menace d'une séparation. Mr B. raconte avoir alors des idées suicidaires scénarisées (accident de scooter), écrit des mots d'adieux à sa compagne, à sa famille et à quelques amis, et part en scooter après avoir pris 3 comprimés de cyamémazine 25mg. Il finit par rentrer à la demande de son entourage, mais devant la persistance des idées noires, il consulte son psychiatre qui le fait hospitaliser en urgence.

A l'admission il est cliniquement décrit comme de bon contact malgré son incurie, voire légèrement séducteur avec une note ludique. Il est tachypsychique, logorrhéique, sans élation franche de l'humeur cependant. Les idées noires sont toujours bien présentes et scénarisées (se jeter sous une voiture). On note un pessimisme, une tristesse de l'humeur, des troubles du sommeil avec ruminations anxieuses lors des ses réveils précoces, une anhédonie et une aboulie marquées. La conjugopathie est au premier plan dans le discours, mais Mr B. évoquera également une agression sexuelle dans l'enfance lors d'un camp scout, dont il n'a jamais parlé jusque là.

La duloxétine est immédiatement arrêtée et l'on introduit de la valpromide jusqu'à 300mg x 6 par jour (dosage acide valproïque à 85.1mg/L). La symptomatologie mixte s'amende progressivement, avec notamment la disparition durable des idées noires. Les permissions accordées se déroulent favorablement et permettent une sortie définitive après 20 jours d'hospitalisation.

Mr B. rechutera sur un versant dépressif pur 6 mois plus tard, nécessitant un changement de thymorégulateur pour de la lamotrigine à 100mg/j. Il est stabilisé sur le plan thymique depuis 18 mois.

Le cas de Mr B. est donc assez représentatif de la difficulté qu'il peut y avoir à repérer chez les patients ce qui peut faire penser à un trouble du spectre bipolaire. Dans son cas, auraient pu être évocateurs les antécédents familiaux de suicide chez le grand père maternel, l'histoire traumatique de la petite enfance, les épisodes dépressifs courts et spontanément résolutifs, la trajectoire de vie non linéaire (changement radical d'études, plusieurs ruptures sentimentales, périodes de vie à l'étranger) la consommation de toxiques (cannabis) bien que très modérée.

Mais aucun de ces éléments n'est en soi très probant ni très spécifique, et, s'il est aisé de porter un diagnostic a posteriori, aucun argument ne paraissait sur le moment contre-indiquer la prescription d'antidépresseurs, ou indiquer la nécessité d'y associer un thymorégulateur. La **figure 1** présente ainsi les marqueurs de bipolarité à rechercher devant une symptomatologie dépressive afin de pouvoir différencier une dépression bipolaire d'une dépression unipolaire, et dont l'un des plus discriminants serait l'âge précoce d'entrée dans le trouble de l'humeur selon Akiskal et al¹³.

Marqueurs de bipolarité devant un épisode dépressif majeur

Âge au premier épisode dépressif inférieur à 21 ans
Présence de symptômes hypomaniaques
Plus de 4 épisodes dépressifs dans les antécédents
Antécédents familiaux de troubles bipolaires

Figure 1. Marqueurs évocateurs d'une dépression bipolaire devant un épisode dépressif majeur.

1.3. Le rôle des benzodiazépines

Une troisième hypothèse incrimine les benzodiazépines. Cette classe thérapeutique est en effet souvent prescrite en début de traitement par antidépresseurs, précisément dans l'idée d'induire une sédation chez le patient et de limiter le risque d'un passage à l'acte suicidaire. Il a cependant été décrit chez certains patients (autour de 1% des consommateurs de benzodiazépines) des effets paradoxaux à type de désinhibition comportementale (nervosité, insomnie, agitation, impulsivité), qui pourraient favoriser un passage à l'acte auto ou hétéro-agressif¹⁴.

Parmi les facteurs de risque de survenue d'un tel effet paradoxal, on identifie l'existence d'un trouble de la personnalité limite ainsi que la consommation concomitante d'alcool¹⁵. L'âge pourrait également rentrer en compte puisque les enfants et adolescents présentent plus fréquemment cette désinhibition paradoxale que les adultes.

Un des mécanismes neuropharmacologiques de cet effet pro-impulsif serait l'hyperactivation des neurones GABAergiques par les benzodiazépines, qui entraînerait une inhibition de l'activité sérotoninergique, et par conséquent la diminution de l'effet anti-impulsif des neurones sérotoninergiques limbiques.

Cet effet est-il dose-dépendant ? Les données de la littérature sont contradictoires. Pour certains auteurs^{16,17} ces effets paradoxaux sont plus fréquemment rapportés chez des patients consommant les benzodiazépines à des posologies élevées, et il est préférable d'utiliser les benzodiazépines lorsque c'est indiqué à la plus petite dose efficace. Pour d'autres au contraire, l'effet activateur est observé à de faibles posologies et il est nécessaire de prescrire les benzodiazépines à bonnes doses afin d'obtenir un effet sédatif et anxiolytique¹⁸.

Au total, il semblerait que la survenue d'une désinhibition paradoxale soit plus liée à l'interaction de caractéristiques individuelles avec les caractéristiques d'une benzodiazépine, qu'aux paramètres pharmacocinétiques propres de chaque molécule.

1.4. L'échec du traitement antidépresseur : la plus simple des explications ?

Des études écologiques publiées ces dernières années sur de grandes cohortes de patients déprimés laissent entendre que le principal facteur de risque de l'augmentation des idées suicidaires voire des comportements suicidaires sous antidépresseurs était l'inefficacité du traitement antidépresseur, qui laisse évoluer la maladie dépressive et les idées suicidaires qui en sont un symptôme^{8,19}. Dans une étude naturalistique²⁰, Seemüller et al. citaient ainsi la résistance au traitement antidépresseur comme l'un des cinq facteurs favorisant de la recrudescence suicidaire sous antidépresseurs, avec l'âge inférieur à 45 ans, le nombre d'hospitalisations antérieures, l'existence d'un trouble de la personnalité comorbide, et enfin la présence d'une akathisie.

Le cas de Melle P. en est un exemple.

Melle P. est une jeune fille de 18 ans, qui a déjà dans ses antécédents plusieurs suivis par des psychologues, pour une jalousie importante à la naissance de son petit frère à l'âge de 5 ans puis au moment du divorce de ses parents à l'âge de 10 ans, puis pour des difficultés relationnelles avec son père à 17 ans. Elle a repris depuis 3 mois car « ça ne va pas ». Elle n'a pas pu entrer en classe préparatoire vétérinaire malgré de bonnes notes au baccalauréat et projette donc de préparer le concours B via une licence de biologie. Elle a obtenu de bonnes notes aux partiels malgré un premier semestre difficile au plan humain car elle ne connaissait personne. Elle a peu d'amis à la fac et a rompu avec son petit copain depuis environ 1 an. Elle vient de s'installer avec sa mère et son petit frère chez le compagnon de sa mère et doit cohabiter avec la fille de 8 ans de celui-ci. Sa mère, infirmière, lui conseille de consulter un psychiatre, ce qu'elle accepte.

Lors du premier entretien en juin 2014, Melle P. raconte qu'elle se sent irritable et pleure pour un rien depuis 3 mois. L'appétit et le sommeil sont conservés. Elle parvient encore à se concentrer sur ses cours. Le fléchissement thymique paraît très en lien avec les problématiques familiales, le conflit entre le désir d'autonomie et le vécu de rejet quand sa mère la « pousse hors du nid ». Le psychiatre sursoit à la prescription d'un traitement antidépresseur.

Un mois plus tard, Melle P. consulte à nouveau : elle se sent triste, abandonnée, n'arrive plus à profiter de sa vie d'étudiante, évoque des idées noires. Le psychiatre prescrit de la sertraline à 50mg par jour. Melle P. va mieux sous traitement, les idées noires sont mises à distance malgré des événements de vie difficiles : sa mère lui a annoncé qu'elle n'est plus la bienvenue au domicile de son compagnon, et elle échoue au concours B d'entrée en classe préparatoire vétérinaire. L'amélioration se prolonge sous sertraline pendant 5 mois.

Melle P. a commencé en parallèle une psychothérapie pour travailler la question de la séparation.

En décembre, le psychiatre constate une altération thymique s'étant installée de façon progressive : Melle P. rapporte une insomnie d'endormissement, une perte d'intérêt pour ses études, une difficulté à initier la journée. Elle se sent irritable et angoissée, elle appréhende les partiels qui approchent. Le psychiatre décide d'augmenter les posologies de sertraline à 100mg par jour et d'y adjoindre de la mélatonine pour le sommeil. Melle P. semble aller mieux, parvient à se concentrer pour ses révisions d'examens, le sommeil est rétabli. Persistent les conflits relationnels avec sa famille et en particulier sa mère, et la difficulté de gestion des émotions négatives, travaillée avec une psychothérapeute en parallèle. Après une période d'amélioration d'environ 4 mois, Melle P présente à nouveau une symptomatologie dépressive avec une grande tristesse, une hyperesthésie affective, une anhédonie une irritabilité, des troubles du sommeil invalidants et des ruminations anxieuses assorties de troubles cognitifs à type de difficultés de concentration et de troubles mnésiques. Des idées suicidaires apparaissent, initialement décrites comme fluctuantes, passives et sans projet de passage à l'acte. Leur nette accentuation en l'espace de 5 jours conduira la mère de Melle P. à amener sa fille au CPOA, où cette dernière se verra proposer une hospitalisation. Le changement de molécule antidépressive pour de la paroxétine permettra un amendement assez rapide de la symptomatologie dépressive et la disparition des idées suicidaires. Par ailleurs, la mobilisation autour d'elle de son père comme de sa mère semble très rassurante pour Melle P, qui s'autorise à aborder le conflit de loyauté envers ses deux parents en entretien familial et en tire un soulagement manifeste.

Dans cet exemple, Melle P répond bien à la sertraline lors de son premier épisode mais la réapparition de la symptomatologie dépressive malgré les augmentations itératives de posologie suggère un échappement à cette molécule. L'une des manifestations de cette non-

réponse aurait été l'apparition des idées suicidaires, qui ne semble donc pas ici directement liée à un effet secondaire indésirable de la molécule antidépressive en elle-même, mais plutôt à une résistance au traitement.

Il avait été montré dans l'étude de Courtet et al.¹⁹, que le changement de traitement antidépresseur ou l'association d'une deuxième molécule à l'antidépresseur initialement prescrit, était associé à l'apparition de nouvelles idées suicidaires voire de tentatives de suicide, comme si ces modifications thérapeutiques étaient le témoin d'une difficulté à traiter l'épisode en cours. Dans le cas de Melle P., la nécessité d'augmenter la posologie de sertraline à 100mg/j, alors que Melle P avait initialement répondu à 50mg/j de sertraline, peut rétrospectivement être interprétée comme telle.

On retrouve par ailleurs chez Melle P. des éléments de personnalité abandonnique qui sont également un des facteurs de risque de la suicidalité sous antidépresseur tels que décrits par l'article de Seemüller et al²⁰.

Une surveillance étroite du risque suicidaire en début de traitement parait donc capitale, en particulier chez des patients ayant traversé de nombreux épisodes, multi-traités, et donc à même d'avoir pu développer des résistances à certains antidépresseurs, a fortiori lorsque l'on retrouve notion de passages à l'acte suicidaires dans les antécédents. Il serait néanmoins utile de pouvoir cibler ces surveillances accrues chez des sujets à haut risque clinique.

2.Partie 2: Etude cas-témoins pharmacogénétique

2.1. Introduction

Nous avons vu que les facteurs de vulnérabilité clinique sont difficiles à définir clairement, mais il semblerait néanmoins que les patients ne sont pas égaux devant cet effet secondaire rare. Il serait précieux de pouvoir identifier parmi eux un sous-groupe de patients plus à risque que d'autres de le développer. De nombreux travaux menés ces dernières années sur la génétique et le suicide sont en faveur de l'existence de facteurs de vulnérabilité génétique à cette recrudescence de la suicidalité sous AD. Bien que la balance bénéfice-risque reste largement en faveur d'un traitement des épisodes dépressifs majeurs par des antidépresseurs²¹, la possibilité, grâce à la pharmacogénétique, de personnaliser le traitement proposé à chaque patient en fonction de facteurs de vulnérabilité qui lui sont propres, est une perspective intéressante : cela pourrait limiter le risque de survenue d'effets secondaires graves comme l'augmentation de la suicidalité.

2.1.1 Génétique et suicide

2.1.1.1 Vulnérabilité génétique du comportement suicidaire?

Le poids des facteurs génétiques (héritabilité) dans les conduites suicidaires a été démontré comme supérieur à zéro, au moyen notamment d'études d'agrégation familiale²²

mais aussi d'études de jumeaux²³: ces dernières montraient un taux de concordance de l'histoire suicidaire plus élevée chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes.

Les études d'adoption ont ensuite permis de démontrer la persistance de cette association lorsque l'on retire le poids de l'environnement²⁴: chez des sujets ayant été adoptés enfants, la concordance du taux de suicide était plus importante avec leur fratrie biologique (avec laquelle ils partageaient un patrimoine génétique mais pas l'environnement) qu'avec leur fratrie d'adoption (dont ils avaient partagé l'environnement mais sans avoir aucun patrimoine génétique commun). Ces résultats suggèrent l'existence d'un poids de la génétique dans le suicide supérieur au poids de l'environnement.

D'autres études ont mis en évidence l'existence de facteurs génétiques associés au suicide indépendants de ceux liés aux troubles de l'humeur (maladie dépressive ou trouble bipolaire). Brent *et al.* ont ainsi montré que les TS étaient plus fréquentes dans la descendance de patients présentant une maladie dépressive ainsi que des antécédents de TS, que dans la descendance de patients présentant une maladie dépressive sans antécédents de TS²⁵. Il existerait donc bien une héritabilité spécifique aux comportements suicidaires.

2.1.1.2 La voie neurotrophique

Parmi les voies physiopathologiques impliquées dans la dépression et le suicide, la voie neurotrophique, ou voie *BDNF/NTRK2*, semble être candidate pour expliquer la vulnérabilité génétique à la suicidalité sous antidépresseurs.

Le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est une protéine de 247 acides aminés appartenant à la famille des neurotrophines. Le gène codant pour cette protéine (gène *BDNF*)

est situé sur le bras court du chromosome 11 et est constitué de 3 exons pour un transcript de 4200 paires de bases (pb). Particulièrement présent au niveau du système nerveux central (SNC), il est impliqué dans la différenciation, la survie neuronale, mais également dans les phénomènes de neuroplasticité. Le BDNF a comme beaucoup de neurotrophines la capacité de se fixer sur deux types de récepteurs: TrkB (Tropomyosin Related Kinase B), récepteur spécifique à haute affinité, et p75NTR, récepteur moins spécifique et d'affinité plus basse.

TrkB est un récepteur transmembranaire synaptique. Il est codé par le gène *NTRK2*, situé sur le bras long du chromosome 9 et est constitué de 15 exons pour un transcript de 5600pb. La fixation du BDNF sur TrkB provoque sa dimérisation et son autophosphorylation. Cette activation de TrkB déclenche alors une cascade de réactions activant de multiples voies de signalisation qui permettent la régulation de la croissance, de la différenciation neuronale ainsi que de la synaptogenèse (**Figure 2**).

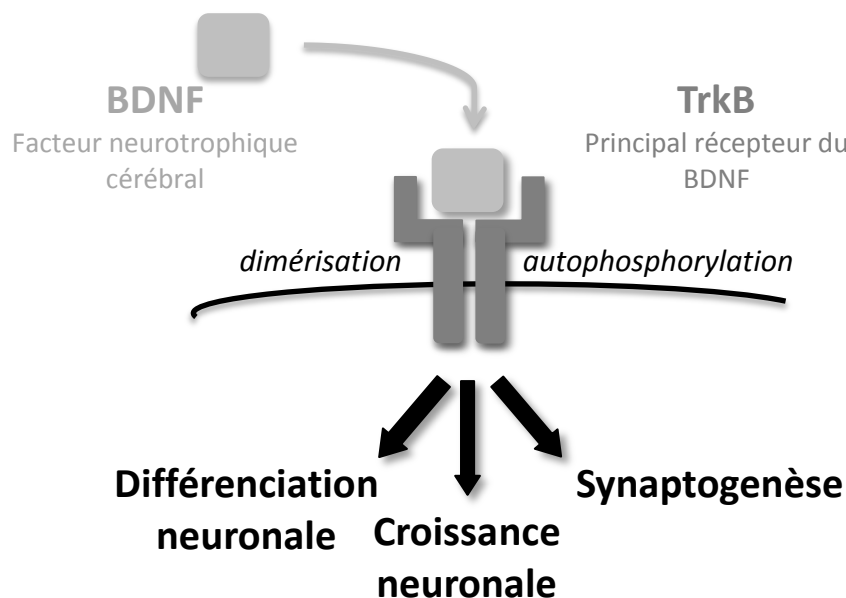


Figure 2. Mode d'action de BDNF: fixation sur TrkB, activation de cascades de signalisation aboutissant à une modulation de l'expression génique.

Parmi ces voies de signalisation, on retiendra la voie Pi3K, qui contrôle la croissance et la survie des neurones, la voie Ras-MAPK/ERK, qui induit la différenciation neuronale, ainsi que la voie PLC γ , qui régule la plasticité synaptique²⁶ (**Figure 3**).

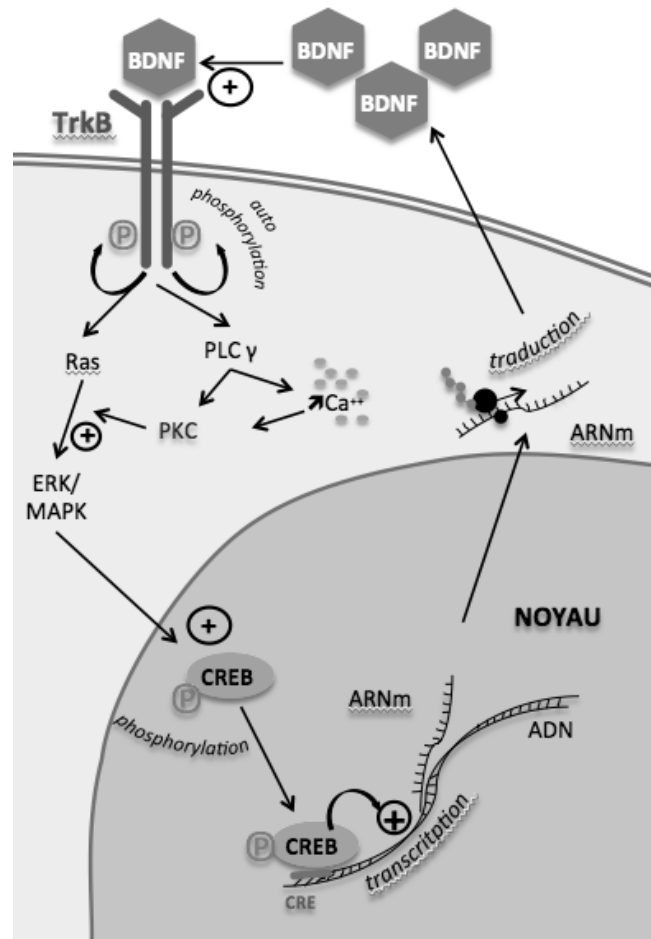


Figure 3. Voies de signalisation activées par la fixation de BDNF sur TrkB.

Trois voies de signalisation sont activées : la voie PI3K (survie cellulaire), la voie Ras/MAPK (prolifération et différenciation neuronale), et la voie PLC γ , qui active ensuite la voie IP3/Ca⁺⁺ (synaptogenèse).

Cette modulation de la neuroplasticité est médiée par la régulation de certains facteurs de transcription, comme CREB. Cette protéine active la transcription de gènes en se fixant au niveau de petites séquences appelées CRE (cAMP Response Elements) situées en amont de ceux-ci. CREB active en particulier deux gènes: le premier est le gène bcl2, connu pour sa

fonction anti-apoptotique, donc favorisant la survie neuronale. Le deuxième est précisément le gène *BDNF*, formant ainsi une sorte de rétrocontrôle positif. L'activation de TrkB par BDNF dans une zone cérébrale accroît la transcription du gène *BDNF*, et favorise donc la croissance et la survie neuronale dans la zone concernée²⁷. L'importance capitale de la voie BDNF-TrkB dans le développement et l'intégrité du SNC a été mise en évidence par un modèle de souris knocked-out pour le gène de TrkB. Ces souris TrkB-/TrkB- présentaient de lourdes lésions du SNC et mouraient quelques jours seulement après la naissance²⁸.

2.1.1.3 BDNF, NTRK2 et dépression

La voie BDNF-TrkB a été largement impliquée dans le modèle neurotrophique de la dépression, qui explique un épisode dépressif par une hypotrophie transitoire de certaines zones du SNC, réversible sous l'effet d'un traitement antidépresseur notamment. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une diminution du BDNF lors d'un épisode dépressif, aussi bien dans le sang circulant²⁹ que dans le SNC, tant au niveau transcriptionnel (ARNm) qu'au niveau protéique³⁰. Des études sur cerveaux post-mortem montrent également une réduction de l'expression de TrkB³¹ chez les sujets déprimés par rapport à des sujets contrôles. Cette hypo-activation du système BDNF-TrkB lors d'un épisode dépressif est réversible sous traitement antidépresseur³². Des études ont décrit ce phénomène chez le rat^{33,34}. Plus récemment, Huang et al. ont montré dans une étude prospective comparant un groupe de patients déprimés à un groupe de sujets contrôles, que le taux sérique de BDNF, qui était significativement plus bas chez les sujets déprimés avant traitement, rattrapait le taux des sujets contrôles après 4 semaines de traitement antidépresseur³⁵. De plus, des études sur modèles animaux ont mis en évidence un effet « antidépresseur-like » du BDNF : chez des rats préalablement soumis à des stress mineurs répétés, l'infusion du mésencéphale dans une

solution contenant du BDNF au moyen d'une canule permettait de diminuer le temps d'immobilité lors du test de nage forcée³⁶ (paradigme classique de mesure de l'efficacité de traitements antidépresseurs), comme le ferait un antidépresseur.

Au niveau génétique, aucun des polymorphismes du *BDNF* n'est associé à la dépression selon une méta-analyse récente : celle-ci regroupait 28 études sur des variants génétiques du *TrkB*, mais aucune conclusion claire ne pouvait en être tirée³⁷.

2.1.1.4 *BDNF, NTRK2 et suicide*

La voie BDNF-TrkB a récemment été étudiée pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents au suicide. Au niveau moléculaire, des études post-mortem sur cerveaux de patients décédés par suicide ont permis de montrer des taux d'ARNm de BDNF et de TrkB significativement diminués par rapport à ceux mesurés chez des patients contrôles (décédés d'une autre cause)³⁸. Au-delà de ces altérations quantitatives, les auteurs constataient une diminution de la capacité d'autophosphorylation de TrkB chez les sujets suicidés³⁹.

Au niveau génétique, plusieurs études ont cherché à montrer le rôle de certains polymorphismes de *BDNF* et de *NTRK2* dans le suicide. Le polymorphisme le plus étudié est sans conteste le Val66Met^{40,41}. Ce polymorphisme mono-nucléotidique (ou SNP pour Single Nucleotide Polymorphism) situé au niveau de l'exon 2 du gène *BDNF* est à l'origine d'un changement d'acide aminé dans la protéine: l'allèle majoritaire G code pour une Valine (Val), tandis que l'allèle mineur A code pour une Méthionine (Met). Une méta-analyse incluant 12 articles⁴² concluait à l'existence d'une légère association entre l'allèle mineur (Met) et les comportements suicidaires (OR des porteurs de l'allèle Met =1,16, (IC95% ;1,01-1,32), p= 0,032) Au niveau épigénétique, Kang et al. ont comparé le degré de méthylation du promoteur

de *BDNF* chez des sujets déprimés présentant des idées suicidaires et chez des sujets déprimés sans idées suicidaires. Le groupe des patients suicidaires présentait un degré de méthylation significativement supérieur à celui des patients déprimés non suicidaires⁴³. S'agissant de *NTRK2*, Kohli et al. en 2010 ont mis en évidence une association statistique entre la survenue d'une tentative de suicide dans un groupe de patients déprimés et 5 SNP de *NTRK2*⁴⁴. Les résultats concernant l'un de ces SNP ont été répliqués en 2012⁴⁵.

2.1.1.5 *BDNF, NTRK2 et suicidalité sous antidépresseurs*

Suite à l'avertissement de la FDA, l'intérêt de la communauté scientifique pour la question de la suicidalité sous AD s'est largement accru. Quelques études sur le sujet ont ainsi été publiées, mais les résultats restent contrastés, peu consistants et non répliqués pour la plupart: la voie neurotrophique a été testée dans certaines de ces études, mais seule une d'entre elles a montré une association avec *BDNF*⁴⁶, une autre avec *CREB*⁴⁷, et la troisième n'a eu aucun résultat sur les gènes de la voie neurotrophique, impliquant plutôt les gènes de récepteurs glutamatergiques⁴⁸. Ceci peut être en partie expliqué par la forte hétérogénéité des comportements suicidaires et la manière de les définir.

2.1.2 Objectif

L'objectif principal de ce travail est de rechercher une association génotype/phénotype entre des polymorphismes de gènes de la voie neurotrophique d'une part et la recrudescence

suicidaire sous traitement antidépresseur chez des patients traités pour un épisode dépressif majeur d'autre part.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Description de la cohorte

La cohorte GENESE (GENetic vulnerability and treatment rESponse to antidEpressant) a inclus des patients majeurs, caucasiens, parlant français, et présentant un épisode dépressif majeur (EDM) diagnostiqué en France par un médecin généraliste selon les critères du DSM-IV. Il s'agit donc d'une cohorte ambulatoire en milieu écologique. Les patients étaient traités par tianeptine, l'un des antidépresseurs les plus prescrits en France par les médecins généralistes pour traiter la dépression⁴⁹. La posologie de tianeptine était laissée à la libre appréciation du médecin, en respectant les doses VIDAL®.

Deux échelles étaient cotées lors de la visite d'inclusion chez le médecin généraliste (V1) : un hétéro-questionnaire, la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), ainsi qu'un auto-questionnaire, l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD-S). Les idées suicidaires étaient évaluées par le médecin généraliste à l'aide de l'item 10 de la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS-item 10) (**Tableau 1**). Un prélèvement d'ADN salivaire était réalisé lors de cette première visite par un écouvillon endobuccal, à partir duquel l'ADN était extrait.

Au bout de 2 semaines (J15), le patient cotait lui-même, à son domicile la HAD-S pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive et l'item 10 de la MADRS pour l'évaluation des idées suicidaires.

A la quatrième semaine (J30), seule l'autoévaluation par la HAD-S était effectuée.

Une deuxième visite (V2) chez le médecin était prévue au bout de 6 à 8 semaines de traitement, au cours de laquelle étaient cotées les mêmes échelles que lors de la première visite (HAM-D, MADRS-item10, HAD-S) (**Figure 4**).

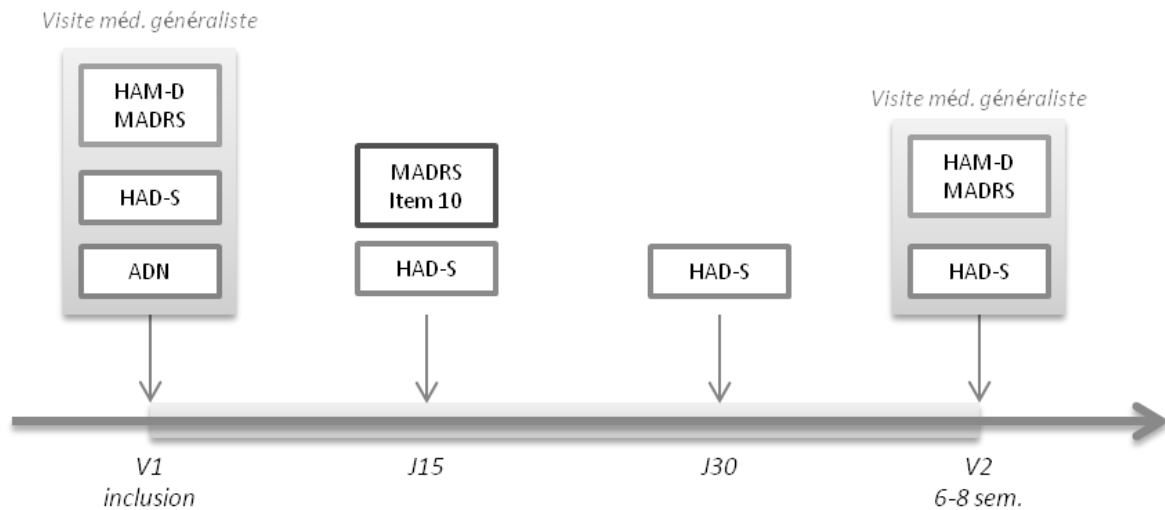


Figure 4. Cohorte GENESE. Modalités d'évaluation clinique.

2.2.2. Définition du phénotype

La recrudescence des idées suicidaires au cours du traitement antidépresseur était définie par l'augmentation du score à l'item 10 de la MADRS d'au moins deux points entre V1 et l'un des deux autres points d'évaluation : J15 ou V2. Les patients de la cohorte répondant à ce critère constituaient le groupe « recrudescence suicidaire sous antidépresseurs» (RSAD).

Le groupe contrôle était constitué de patients de la cohorte, appariés pour l'âge, le sexe, et le score d'idées suicidaires à l'item 10 de la MADRS à l'initiation du traitement, mais pour lesquels ce score avait diminué, était resté stable ou avait augmenté au maximum d'un point au cours du traitement par tianeptine.

Un ratio de 4 contrôles pour 1 cas a été choisi afin d'augmenter la puissance statistique de nos analyses et accroître nos chances de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

2.2.3. Protocole et démarche scientifique

2.2.3.1. *Choix des gènes candidats*

L'approche choisie a été une approche « gène candidats ». Nous nous sommes intéressés à des gènes de la voie neurotrophique dont il avait été préalablement montré qu'ils étaient potentiellement impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de la dépression et du suicide. Outre BDNF et TrkB en eux-mêmes, nous avons donc sélectionné le gène codant pour p75NTR, le récepteur de moindre affinité du BDNF, le gène codant pour le facteur de transcription CREB, le gène codant pour la protéine kinase C, impliquée dans l'une des voies de signalisation intracellulaire de TrkB activatrice de CREB, la voie PLC γ (Phospholipase C γ), soit un total de 5 gènes.

2.2.3.2. *Choix des Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)*

Nous avons ensuite sélectionné des variants communs au niveau de ces gènes d'intérêt. Les SNP, ou Single Nucleotide Polymorphisms, sont un type de polymorphisme génétique, dans lequel la séquence d'ADN diffère d'un individu à l'autre au niveau d'un seul nucléotide sur une séquence donnée. Les SNP sont extrêmement nombreux (toutes les 1000 pb en moyenne) et bien répartis sur l'ensemble du génome. Ils représentent 90% environ de la variabilité génétique inter-individuelle. Les critères de sélection des SNP étaient : a) la

littérature: nos recherches incluait les études d'association génotype-phénotype portant sur la suicidalité d'une part, et sur la suicidalité induite par les antidépresseurs d'autre part. Nous n'avons pas retenu exclusivement les études sur la suicidalité sous antidépresseur en raison de leur nombre trop peu important^{46-48,50}, b) l'espacement raisonnable des SNP testés sur un même gène (>10 000 pb) afin de favoriser l'utilisation de marqueurs qui puissent couvrir l'ensemble des blocs haplotypiques de ces gènes, c) la fréquence de l'allèle mineur (MAF), qui ne devait pas être inférieure à 5% dans la population européenne, d) le dernier critère était que le nombre de SNP retenus soit compatible avec la conservation d'une puissance statistique suffisante, au vu des effectifs des patients dans chaque groupe. La limite de 20 SNP a ainsi été décidée. Un ciblage particulier a été décidé au niveau de *NTRK2*, au vu du caractère central de ce récepteur dans la fonctionnalité de la voie neurotrophique (**Figure 5**).

Nous avons au total sélectionné 13 SNPs sur 5 gènes (**Tableau 2**).

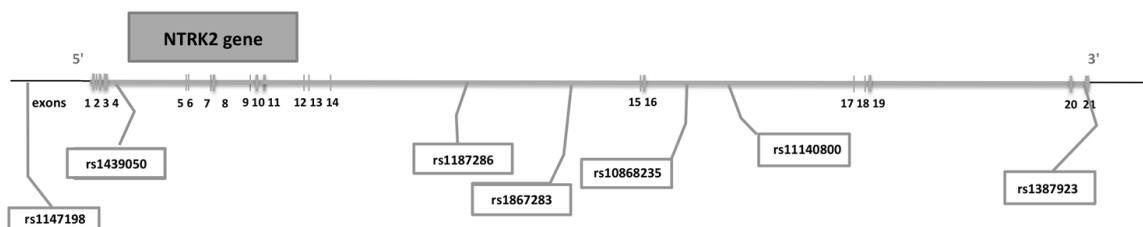


Figure 5. Schéma du gène NTRK2: localisation des 7 SNPs testés.

2.2.3.3. Extraction de l'ADN

La purification de l'ADN à partir des prélèvements salivaires a été réalisée à l'aide du kit PrepIT-L2P de DNAgenotek®. Cette technique comprend les étapes suivantes : lyse des cellules par incubation 2h à 50°C, dispersion des membranes lipidiques et dénaturation des protéines par adjonction de PT-L2P, centrifugation, pipetage du surnageant et élimination du

culot contenant les impuretés, précipitation de l'ADN par adjonction d'éthanol, centrifugation et récupération du culot contenant la « méduse » d'ADN, réhydratation de l'ADN. Une mesure de l'absorbance en spectrophotométrie était ensuite réalisée afin de quantifier la concentration en ADN dans chaque prélèvement. Pour ramener chaque échantillon à la concentration en ADN exigée par la méthode de génotypage (5ng/μL), nous avons d'abord constitué une stock plate à 50ng/μL, puis dilué les échantillons au 1/10^{ème} pour réaliser les plaques de 384 puits à 5ng/μL utilisées pour le génotypage de chaque SNP.

2.2.3.4. Génotypage

Le génotypage de ces 17 SNP a été réalisé selon la méthode Taqman® (*Life Technologies*). Cette méthode associe dans un même temps la réaction de PCR et le génotypage en lui-même. Sur une plaque de 384 puits (un puits correspondant à un patient) il s'agissait de déposer dans chacun des puits: 2μL d'ADN à 5ng/μL, et 3μL de « Reaction Mix ». Ce dernier est constitué de 0,125μL du mélange « sonde + amorces », 2,5μL de « Mastermix® » (TaqPolymérase) et de 375μL d'eau. La réaction de PCR et le génotypage se font simultanément dans le thermocycleur : dénaturation de l'ADN double-brin en ADN simple-brin par 10 minutes à 95°C, puis 40 cycles de PCR constitués successivement de phases d'hybridation des amorces à 60°C et de phases d'élongation du néo-brin d'ADN à 72°C. Les sondes sont incorporées au néo-brin lors de cette phase d'élongation, ce qui libère leurs fluorochromes. La discrimination allélique se fait donc en fonction de la couleur de la fluorescence émise : une seule couleur de fluorescence pour les homozygotes, les deux couleurs simultanément pour les hétérozygotes.

2.2.3.5. Obtention des résultats de discrimination allélique

Elle se fait par lecture de la plaque par l'Applied Biosystem 7900HT Fast Real-Time PCR System®. Les résultats sont affichés visuellement sous forme d'un point de couleur par échantillon analysé. La couleur varie en fonction du génotype obtenu: homozygote pour l'un ou l'autre allèle, ou hétérozygote. On obtient ainsi trois groupes ou « clusters » (**Figure 5**).

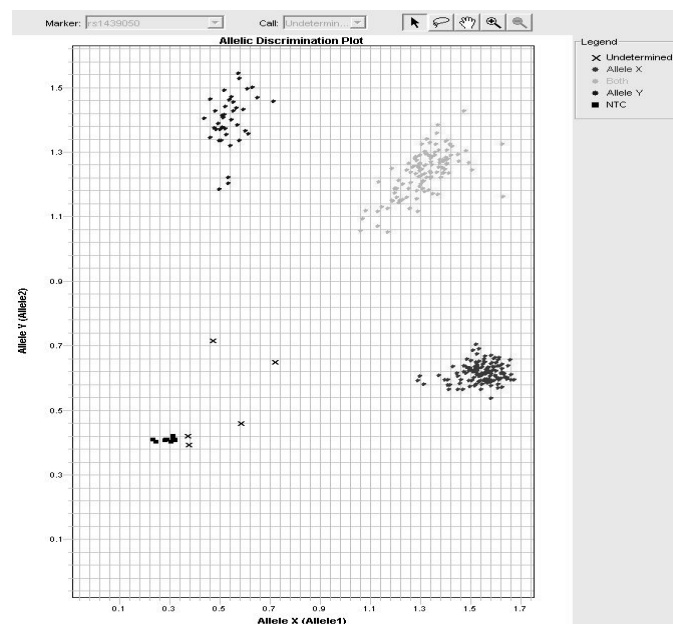


Figure 5. Discrimination allélique, présentation visuelle en 3 clusters: homozygotes XX ou YY, hétérozygote XYs, No call: échec, NTC: contrôles négatifs (puits sans ADN)

2.2.4. Statistiques

Les statistiques réalisées pour la description de la population utilisaient le test du t de Student pour la comparaison de moyennes et le test du Chi-2 pour la comparaison de

proportions (sauf l'item surconsommation d'alcool pendant le traitement, pour lequel on a utilisé le test de Fisher en raison d'effectifs inférieurs à 5).

Nous avons utilisé l'outil *plink* pour analyser les résultats de génotypage (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>). Trois tests ont été successivement réalisés : a) test basique d'association allélique cas-contrôle mono-marqueur (chaque SNP est testé indépendamment sur un modèle de régression logistique), suivi d'une manœuvre de permutation afin de limiter les risques de découverte due au hasard ; b) analyse en haplotypes multi-marqueurs (ensemble de deux ou plusieurs allèles situés sur différents loci d'un chromosome et transmis ensemble plus souvent que ne le voudrait le hasard). Nous n'avons pris en compte que le test *omnibus*, qui teste toutes les combinaisons d'haplotypes recensées ; c) analyse d'interactions épistatiques SNP x SNP (interactions non additives entre des SNPs à différents loci), selon un modèle de régression logistique. Le seuil de significativité retenu était $p \leq 0,05$.

2.3. Résultats

2.3.1. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

La cohorte GENESE est constituée de 3771 patients présentant un EDM. Parmi eux, 78 patients répondaient au critère de définition des cas (+2 points au moins à l’item 10 de la MADRS au cours du traitement AD). Ils constituent le groupe « recrudescence suicidaire » (RSAD). Trois cent douze patients ont été sélectionnés pour constituer le groupe « contrôle », suivant le ratio était de 1 cas pour 4 contrôles qui avait été fixé.

Les caractéristiques démographiques étaient similaires dans les deux groupes (**Tableau 3**). L’âge moyen était de 48,2 ans. On comptait 127 hommes pour 262 femmes, soit un sex ratio de 2,1 femmes pour un homme.

On note en revanche une différence significative sur le pourcentage de premiers épisodes dans chacun des deux groupes, ainsi que sur la durée d’évolution de la maladie : les patients traités pour un premier épisode étaient moins nombreux dans le groupe RSAD (40,3 %) que dans le groupe contrôle (56,6%). On retrouvait également significativement plus fréquemment des tentatives de suicide dans leurs antécédents (25,6% vs 6,2%). Concernant l’épisode actuel, si la sévérité de leur symptomatologie au diagnostic était similaire, l’agitation faisait plus souvent partie de la symptomatologie (85.3% vs 75.5%), bien que cette différence n’atteigne pas le seuil de significativité statistique ($p=0,07$). Enfin, les patients du groupe RSAD ont reçu plus fréquemment des benzodiazépines (BZD) en co-prescription du traitement par tianeptine (59 % vs 41%, $p<0,01$), et ont plus souvent surconsommé de l’alcool pendant le traitement AD.

2.3.2. Analyse en association mono-SNP

Sur 13 loci testés, 2 SNPs de NTRK2 ont montré une association statistiquement significative avec le phénotype « RSAD » : rs1439050 ($p=0,010$) et rs1867283 ($p=0,040$) (**Tableau 4**). Après permutation, l'association restait statistiquement significative pour rs1439050 ($p=0,017$), mais pas pour rs1867283. Nous n'avons en revanche trouvé aucune association significative impliquant des polymorphismes de *BDNF*.

2.3.3. Analyse haplotypique

Plusieurs haplotypes étaient significativement plus fréquents dans le groupe RSAD. Tous étaient constitués exclusivement de marqueurs de NTRK2, l'un d'entre eux impliquant le marqueur rs 1439050: rs1439050|rs1187286 ($p=0,03$ pour le test omnibus), rs10868235|rs11140800 ($p=0,04$ pour le test omnibus), rs1867283|rs10868235|rs1114080, ($p=0,02$ pour le test omnibus).

2.3.4. Analyse des interactions épistatiques SNP x SNP

L'analyse des interactions n'a mis en évidence aucune interaction significative, en particulier entre TrkB et son ligand BDNF.

2.3.5. Analyse covariée

Comme les deux groupes présentaient des différences significatives pour certaines caractéristiques cliniques, nous avons réalisé des analyses covariées sur un modèle de

régression logistique, afin d'ajuster nos résultats sur les quatre variables suivantes : premiers épisodes, antécédents de TS, consommation de benzodiazépines pendant le traitement et surconsommation d'alcool pendant traitement. Après ajustement pour chacune d'entre elles, l'association restait statistiquement significative pour le rs1439050, avec respectivement : $p=0,02$ ($1/OR=1,60$) pour les premiers épisodes, $p<0,01$ ($1/OR= 1,68$) pour les antécédents de TS, $p= 0,04$ ($1/OR=1,51$) pour la consommation de BZD, $p=0,02$ ($1/OR= 1,56$) pour l'abus d'alcool. En revanche, l'association ne restait statistiquement significative pour le rs1867283 que pour la correction sur les premiers épisodes ($p=0,04$, $1/OR= 1,44$) et les antécédents de TS ($p=0,04$, $1/OR=1,45$).

2.3.6. Spécificités des sujets porteurs de l'allèle T du SNP rs1439050 (NTRK2)

Parmi les patients ayant eu une aggravation des idées au cours du traitement, les sujets porteur d'au moins un allèle de vulnérabilité T pour le SNP rs1439050 n'ont pas montré de différences significatives par rapport aux sujets homozygotes GG, que ce soit dans leurs caractéristiques démographiques, les caractéristiques de leur trouble de l'humeur ou encore les caractéristiques de l'épisode actuel.

2.4. Discussion

Cette étude met en évidence une association significative entre la recrudescence des idées suicidaires sous tianeptine et la présence de certains variants communs du gène *NTRK2* : les SNPs rs1439050 et rs1867283. L'association la plus forte statistiquement concernait le polymorphisme rs1439050. Ces résultats sont cohérents avec d'autres publications sur la suicidalité sous antidépresseur, et répliquent en particulier les résultats de l'étude de Perroud et al. ⁴⁶, qui a récemment rapporté l'association de ce SNP rs1439050 avec l'augmentation de la suicidalité sous d'autres classes d'antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et tricycliques). De façon surprenante, cette étude associait l'allèle T au phénotype RSAD, alors que c'est au contraire l'allèle G qui était significativement plus fréquemment retrouvé parmi les cas dans notre étude. Cette différence était d'autant plus étonnante que les deux études concernaient des populations d'origine ethnique comparable, à savoir des patients caucasiens. Cependant, l'absence de rôle fonctionnel connu du polymorphisme rs1439050, situé en portion intronique de l'extrémité 5' de *NTRK2*, suggère que ce SNP soit simplement le marqueur d'une mutation fonctionnelle à proximité avec laquelle il serait en déséquilibre de liaison, ce qui explique que l'association puisse être retrouvée avec des allèles différents du même locus dans les deux études.

De façon intéressante, *NTRK2* semble donc être impliqué dans la suicidalité sous antidépresseurs quelle que soit la classe d'antidépresseurs considérée : inhibiteurs de recapture de la sérotonine (escitalopram) et tricyclique (nortriptyline) dans l'étude de Perroud, et désormais la tianeptine, dont la structure moléculaire se rapproche de celle des tricycliques. Pour autant si la voie BDNF/TrkB est désormais admise comme étant une des voies majeures

impliquées dans le mode d'action des antidépresseurs, le mécanisme moléculaire par lequel les antidépresseurs activent la voie neurotrophique reste mal connu.

Une étude sur modèle murin a ainsi montré que le niveau de phosphorylation de TrkB augmentait de façon précoce après l'administration d'antidépresseurs, avant même que ne soit observée l'augmentation de la transcription du BDNF, qui survient à moyen terme (quand ?).⁵¹ Cette phosphorylation précoce de TrkB après la prise d'antidépresseurs pouvait même être observée chez des souris KO pour le gène *BDNF*, ce qui suggère qu'une activation de TrkB indépendante de BDNF pourrait être impliquée dans l'action précoce des antidépresseurs. La nature de cette activation de TrkB indépendante de BDNF n'est pas encore comprise, mais elle semble n'impliquer ni les monoamines elles-mêmes, ni le transporteur de la sérotonine. En effet la fixation directe d'amitriptyline sur TrkB a été retrouvée par une équipe sur des cultures de neurones hippocampiques, mais ce résultat n'a été répliqué pour aucun autre antidépresseur, y compris d'autres tricycliques. Pourtant, une hyper phosphorylation de TrkB est rapportée quelle que soit la classe d'antidépresseur administrée⁵² : ces constatations impliquent l'existence d'un autre mécanisme d'activation que la fixation directe des antidépresseurs sur TrkB, probablement intracellulaire.

Nous n'avons pas retrouvé d'association phénotype-génotype avec les marqueurs de *BDNF* ni de *CREB* comme cela avait été le cas dans d'autres études^{46,47}, ni mis en évidence d'interaction épistatique entre les gènes *BDNF* et *NTRK2*. Ceci peut être dû à un défaut de puissance statistique en raisons d'effectifs insuffisants, mais cela peut aussi aller dans le sens de l'hypothèse émise ci-dessus : TrkB aurait un rôle central dans le mode d'action des antidépresseurs, en particulier de façon précoce, et ce indépendamment de la liaison de BDNF sur TrkB. Une altération fonctionnelle de TrkB pourrait alors, indépendamment de la fixation de BDNF sur ce dernier, gêner l'action des antidépresseurs sur la voie neurotrophique, et

participer ainsi à l'émergence d'effets indésirables tels que la recrudescence des idées suicidaires.

Nous avons relevé des différences significatives entre les deux groupes quant aux caractéristiques du trouble de l'humeur d'une part, et aux caractéristiques de l'épisode actuel d'autre part. En effet, on retrouve plus fréquemment des antécédents de tentative de suicide chez les patients du groupe RSAD que chez les contrôles : il s'agit d'une association largement retrouvée dans la littérature⁵³, le fait d'avoir commis des tentatives de suicide par le passé étant un facteur de risque majeur d'en commettre à nouveau. En ce qui concerne l'épisode actuel, les caractéristiques cliniques du groupe RSAD ne permettaient pas de dessiner un profil clinique clair des patients rapportant une aggravation des idées suicidaires sous traitement antidépresseur. En effet, la tendance à la surreprésentation du symptôme « agitation » dans le groupe RSAD, bien que non significative, va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle il pourrait s'agir d'épisodes mixtes pris à tort pour des épisodes dépressifs : la prescription inadaptée d'antidépresseurs pourrait alors entraîner une accentuation de la symptomatologie hypomaniaque, expliquant alors l'augmentation de la suicidalité. Cependant on s'attendrait dans cette hypothèse à trouver une fréquence plus élevée de premiers épisodes, ou des patients plus jeunes, chez qui un trouble bipolaire n'aurait pas encore été diagnostiqué. Or les patients du groupe RSAD ont le même âge que les contrôles, sont au contraire moins souvent des patients traités pour un premier épisode, et ont tendance à avoir été plus longtemps malades dans leur vie si l'on considère la durée cumulative des épisodes dépressifs (41 mois vs 33 mois). Ces données vont donc plutôt dans le sens de patients plus malades, traités à de nombreuses reprises lors de leurs précédents épisodes, et devenant progressivement peut-être plus résistants aux AD.

Les patients du groupe RSAD ont également reçu plus souvent des benzodiazépines en co-prescription de leur traitement par tianeptine. Ni une plus grande sévérité de la

symptomatologie, ni une plus grande anxiété au diagnostic n'expliquent cette surreprésentation de la prescription de benzodiazépines dans le groupe RSAD, qui peut être alors interprétée comme un possible effet paradoxal activateur de ces molécules¹⁸.

Cependant, malgré l'existence de différences cliniques significatives entre cas et témoins, il est important de noter que l'association avec le SNP rs1439050 restait statistiquement significative après ajustement sur chacune de ces variables, à savoir les variables « antécédents de TS », « premiers épisodes », « consommation de benzodiazépines » et « abus d'alcool ».

Cette étude présente plusieurs limites, dont la principale est la taille restreinte du groupe des patients ayant expérimenté une augmentation de la suicidalité sous antidépresseurs. Néanmoins, si l'effectif du groupe RSAD peut apparaître comme limité pour une approche génétique de type cas-témoins, il est important de rappeler que cette analyse a été prospective et naturalistique. La puissance modeste de cette analyse est donc en partie balancée par la fiabilité et la bonne représentativité de ces données. Par ailleurs, le nombre de SNP testés peut paraître élevé au vu de nos effectifs, mais les gènes testés étaient choisis parmi une seule voie, la voie neurotrophique.

Nous avons recensé 78 cas de RSAD sur une cohorte de 3771 patients traités pour un épisode dépressif majeur, ce qui correspond à une prévalence de 2,1% du phénotype que nous avons défini, à savoir une augmentation du score d'idées suicidaires d'au moins deux points sur l'item 10 de la MADRS au cours du traitement par tianeptine. C'est une prévalence relativement faible par rapport aux chiffres retrouvés dans la littérature, qui est peut-être expliquée par le caractère ambulatoire de la cohorte. Par ailleurs, la définition du phénotype choisie ne faisait pas la différence entre suicidalité émergente sous antidépresseurs (patients sans idées suicidaires avant traitement) et suicidalité aggravée sous antidépresseurs (patients présentant des idées suicidaires à l'initiation du traitement, mais dont l'intensité s'aggrave

sous traitement). En effet, une étude a montré que ces deux notions semblent avoir les mêmes prédicteurs cliniques et n'être que deux aspects d'un même phénomène⁵⁴. Le seuil de 2 points pour l'item 10 de la MADRS a été choisi en concordance avec la littérature, mais il n'existe pas aujourd'hui de consensus pour la définition de la suicidalité sous antidépresseurs: on trouve quasiment autant de définitions que de publications, que ce soit sur l'échelle utilisée (MADRS, HAM-D, QIDS, etc.) ou sur le seuil retenu (+1point, +2 points, etc.). Le choix d'une définition du phénotype RSAD par l'augmentation d'un point seulement à l'item 10 de la MADRS aurait fait passer notre prévalence de RSAD à 4%, ce qui aurait été plus concordant avec la littérature, mais nous aurions alors perdu en spécificité.

Conclusion

Ce travail concourt à pointer la voie neurotrophique pour les gènes potentiellement impliqués dans la suicidalité sous antidépresseurs, et suggère un rôle plus spécifique de *NTRK2*, indépendamment de son activation par la liaison au BDNF. Une étude des variants rares de *NTRK2* par séquençage permettrait d'affiner l'hypothèse d'une perte de fonctionnalité de TrkB chez les patients présentant une recrudescence de la suicidalité sous antidépresseurs. Par ailleurs, la construction d'un score composite associant facteurs de risque cliniques et marqueurs génétiques pourrait être une perspective d'application clinique utile dans la prescription de médicaments antidépresseurs, afin de limiter le risque de survenue de cet effet secondaire rare dont les déterminants sont probablement multiples.

Bibliographie

1. Isometsä, E. Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* **59**, 120–130 (2014).
2. Holma, K. M. *et al.* Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am. J. Psychiatry* **167**, 801–808 (2010).
3. Valuck, R. J. *et al.* Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am. J. Psychiatry* **164**, 1198–1205 (2007).
4. Libby, A. M., Orton, H. D. & Valuck, R. J. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. *Arch. Gen. Psychiatry* **66**, 633–639 (2009).
5. Coupland, C. *et al.* Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ* **350**, h517 (2015).
6. Jick, H., Kaye, J. A. & Jick, S. S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* **292**, 338–343 (2004).
7. Simon, G. E. & Savarino, J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am. J. Psychiatry* **164**, 1029–1034 (2007).
8. Zisook, S. *et al.* Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* **117**, 63–73 (2009).

9. Harada, T., Inada, K., Yamada, K., Sakamoto, K. & Ishigooka, J. A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **10**, 2115–2121 (2014).
10. Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G. & Rihmer, Z. Agitated ‘unipolar’ depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J. Affect. Disord.* **85**, 245–258 (2005).
11. Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F. & Leboyer, M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **10**, 867–876 (2008).
12. Kraepelin, E. *La folie maniaque-dépressive*. (Editions Jérôme Millon, 1993).
13. Akiskal, H. S. & Benazzi, F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 914–921 (2005).
14. Gillet, C., Polard, E., Mauduit, N. & Allain, H. [Acting out and psychoactive substances: alcohol, drugs, illicit substances]. *L'Encéphale* **27**, 351–359 (2001).
15. Saïas, T. & Gallarda, T. [Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review]. *L'Encéphale* **34**, 330–336 (2008).
16. Jones, K. A., Nielsen, S., Bruno, R., Frei, M. & Lubman, D. I. Benzodiazepines - Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust. Fam. Physician* **40**, 862–865 (2011).
17. Albrecht, B. *et al.* Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **48**, 1096–1114 (2014).
18. Delavenne, H., Garcia, F. D. & Thibaut, F. [Do antidepressant treatments influence self-harm and aggressive behaviors?]. *Presse Médicale Paris Fr. 1983* **42**, 968–976 (2013).
19. Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J. & Gorwood, P. Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur.*

- Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* (2014).
doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.007
20. Seemüller, F. *et al.* The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* **12**, 181–189 (2009).
 21. Möller, H.-J. *et al.* Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **27**, 114–128 (2012).
 22. Brent, D. A. & Mann, J. J. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **133C**, 13–24 (2005).
 23. Voracek, M. & Loibl, L. M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien. Klin. Wochenschr.* **119**, 463–475 (2007).
 24. Petersen, L., Sørensen, T. I. A., Andersen, P. K., Mortensen, P. B. & Hawton, K. Genetic and familial environmental effects on suicide--an adoption study of siblings. *PloS One* **8**, e77973 (2013).
 25. Brent, D. A. & Mann, J. J. Familial pathways to suicidal behavior--understanding and preventing suicide among adolescents. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2719–2721 (2006).
 26. Gupta, V. K., You, Y., Gupta, V. B., Klistorner, A. & Graham, S. L. TrkB Receptor Signalling: Implications in Neurodegenerative, Psychiatric and Proliferative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 10122–10142 (2013).
 27. Finkbeiner, S. CREB Couples Neurotrophin Signals to Survival Messages. *Neuron* **25**, 11–14 (2000).
 28. Klein, R. *et al.* Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death. *Cell* **75**, 113–122 (1993).

29. Sen, S., Duman, R. & Sanacora, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry* **64**, 527–532 (2008).
30. Guilloux, J.-P. *et al.* Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Mol. Psychiatry* **17**, 1130–1142 (2012).
31. Tripp, A. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **169**, 1194–1202 (2012).
32. Kozisek, M. E., Middlemas, D. & Bylund, D. B. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol. Ther.* **117**, 30–51 (2008).
33. Coppell, A. L., Pei, Q. & Zetterström, T. S. C. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* **44**, 903–910 (2003).
34. Altar, C. A., Whitehead, R. E., Chen, R., Wörtwein, G. & Madsen, T. M. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol. Psychiatry* **54**, 703–709 (2003).
35. Huang, T.-L., Lee, C.-T. & Liu, Y.-L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J. Psychiatr. Res.* **42**, 521–525 (2008).
36. Siuciak, J. A., Lewis, D. R., Wiegand, S. J. & Lindsay, R. M. Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmacol. Biochem. Behav.* **56**, 131–137 (1997).

37. Avdoshina, V. *et al.* Single-nucleotide polymorphisms in TrkB and risk for depression: findings from the women's interagency HIV study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **64**, 138–141 (2013).
38. Pandey, G. N. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* **11**, 1047–1061 (2008).
39. Dwivedi, Y. *et al.* Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide. *Biol. Psychiatry* **65**, 319–328 (2009).
40. Pregelj, P. *et al.* The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *J. Affect. Disord.* **128**, 287–290 (2011).
41. Sarchiapone, M. *et al.* Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* **57**, 139–145 (2008).
42. Zai, C. C. *et al.* The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* **15**, 1037–1042 (2012).
43. Kang, H.-J. *et al.* BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J. Affect. Disord.* **151**, 679–685 (2013).
44. Kohli, M. A. *et al.* Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 348–359 (2010).
45. Chojnicka, I. *et al.* Analysis of four genes involved in the neurodevelopment shows association of rs4307059 polymorphism in the cadherin 9/10 region with completed suicide. *Neuropsychobiology* **66**, 134–140 (2012).

46. Perroud, N. *et al.* Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **34**, 2517–2528 (2009).
47. Perlis RH, Purcell S, Fava M & et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the star*d study. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 689–697 (2007).
48. Laje, G. *et al.* Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* **164**, 1530–1538 (2007).
49. Rabelomanana, S. *et al.* Antidepressants: general practitioners' opinions and clinical practice. *Acta Psychiatr. Scand.* **113**, 460–467 (2006).
50. Musil, R. *et al.* Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **23**, 663–674 (2013).
51. Rantamäki, T. *et al.* Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS One* **6**, e20567 (2011).
52. Rantamäki, T. *et al.* Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-Cgamma signaling pathways in mouse brain. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **32**, 2152–2162 (2007).
53. Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C. & Saunders, K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* **147**, 17–28 (2013).
54. Perroud, N. *et al.* Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med.* **7**, 60 (2009).

55. Laje, G. *et al.* Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet. Genomics* **19**, 666–674 (2009).
56. Hérique, A. & Kahn, J.-P. [Guidelines and reality in practical use of and compliance to antidepressants in the treatment of depression: incidence survey in Lorraine and Champagne-Ardenne (France)]. *L'Encéphale* **35**, 73–79 (2009).
57. Purcell, S. *et al.* PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 559–575 (2007).

Annexe 1 - Tableau 1. Item 10 de la MADRS

Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale

Item 10 – Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide.

| | |
|---|--|
| 0 | Jouit de la vie comme elle vient |
| 1 | |
| 2 | Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères |
| 3 | |
| 4 | Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis |
| 5 | |
| 6 | Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide |

Tableau 1. Item 10 de la MADRS. Score allant de 0 à 6

Annexe 2 - Tableau 2. SNPs testés pour chaque gène d'intérêt

| Nom du gène | Chromosome | SNPs testés |
|-------------|------------|--|
| BDNF | 11 | rs6265, rs962369 |
| NTRK2 | 9 | rs10868235, rs1114800, rs1867283, rs1147198, rs1187286, rs1439050, rs1387923 |
| P75NTR | 17 | rs2072446 |
| CREB | 2 | rs2551919, rs4675690 |
| PKC | 2 | rs1360550 |

Tableau 2. SNPs testés pour chaque gène d'intérêt. 13 SNPs sur 5 gènes.

Annexe 3 - Tableau 3. Description de la population étudiée

| Caractéristiques cliniques et démographiques. | | | |
|---|-------------|-------------|---------|
| | RSAD | Contrôles | p |
| | N=78 | N=312 | |
| <u>Caractéristiques démographiques</u> | | | |
| Moyenne (SD) | | | |
| Âge (en années) | 50,0 (14,7) | 47,7 (14,2) | 0,23 |
| Effectifs (%) | | | |
| Hommes | 26 (33,3) | 101 (32,4) | 0,87 |
| <u>Caractéristiques de l'épisode actuel</u> | | | |
| Moyenne (SD) | | | |
| Score HAD total lors de la V1 | 26,3 (7,2) | 24,9 (6,2) | 0,16 |
| Score HAD dépression lors de la V1 | 12,6 (4,4) | 12,0 (3,9) | 0,30 |
| Score HAD anxiété lors de la V1 | 13,7 (4,2) | 12,9 (3,5) | 0,14 |
| Posologie tianeptine (mg/j) | 2,9 (0,4) | 2,8 (0,5) | 0,54 |
| Effectifs (%) | | | |
| Co-prescription de benzodiazépines | 46 (62,2) | 125 (40,8) | <0,01 * |
| Abus d'alcool pendant le traitement | 4 (5,3) | 3 (1,0) | 0,03 * |
| <u>Caractéristiques du trouble de l'humeur</u> | | | |
| Moyenne (SD) | | | |
| Âge au premier épisode | 38,6 (14,9) | 34,5 (14,2) | 0,16 |
| Nombre total d'épisodes | 3,1 (3,6) | 2,4 (1,6) | 0,17 |
| Durée cumulative des épisodes (en mois) | 41,2 (34,3) | 32,9 (26,3) | 0,18 |
| Effectifs (%) | | | |
| Premiers épisodes | 31 (40,3) | 178 (57,4) | <0,01 * |
| Antécédents de tentatives de suicide | 20 (26,0) | 17 (5,6) | <0,01 * |

Tableau 3. Description de la population étudiée. * $p \leq 0,05$

Annexe 4 - Tableau 4. Analyse en association mono-marqueur

| Chromosome | Gène | SNP | Position (bp) | Allèle | RSAD N (%) | Contrôles N (%) | p | p permutation | 1/OR |
|------------|----------|------------------|-----------------|------------|--------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------|
| 2 | CREB | rs2551919 | 208430383 | C | 129 (82,7) | 518 (83,0) | 0,921 | | 0,98 |
| | | | | T | 26 (17,3) | 106 (17,0) | | | |
| | | rs4675690 | 208507807 | C | 87(55,5) | 334(53,6) | 0,676 | | 1,08 |
| | | | | T | 69 (44,5) | 290 (46,4) | | | |
| 9 | NTRK2 | rs1147198 | 87275598 | A | 120 (76,7) | 466 (74,8) | 0,627 | | 1,11 |
| | | | | C | 36 (23,3) | 158 (25,3) | | | |
| | | rs1439050 | 87288193 | G | 116 (74,67) | 397 (63,6) | 0,010* | 0,017* | 1,69 |
| | | | | T | 40 (25,3) | 227 (36,4) | | | |
| | | rs1187286 | 87415028 | A | 125 (80,0) | 461 (74,0) | 0,124 | | 1,41 |
| | | | | C | 31(20,0) | 163 (26,1) | | | |
| | | rs1867283 | 87450766 | A | 62 (40,0) | 308 (49,4) | 0,040* | 0,072 | 1,46 |
| | | | | G | 94 (60,0) | 316 (50,7) | | | |
| | | rs10868235 | 87493755 | C | 62 (40,0) | 294 (47,1) | 0,119 | | 1,33 |
| | | | | T | 94 (60,0) | 330 (52,9) | | | |
| | | rs11140800 | 87508137 | A | 94 (60,0) | 380 (60,9) | 0,844 | | 0,96 |
| | | | | C | 62 (40,0) | 244 (39,1) | | | |
| rs1387923 | 87640886 | C | 70 (44,7) | 271 (43,4) | 0,773 | | 0,95 | | |
| | | T | 86 (55,3) | 353 (56,6) | | | | | |
| 11 | BDNF | rs6265 | 27679916 | A | 32 (20,7) | 151 (24,2) | 0,361 | | 1,23 |
| | | | | G | 124 (79,3) | 473 (75,8) | | | |
| | | rs962369 | 27734420 | A | 114 (73,3) | 493 (79,1) | 0,129 | | 0,73 |
| | | | | G | 42 (26,7) | 131 (20,9) | | | |
| 10 | PKCε | rs1360550 | 30487760 | C | 64 (40,8) | 250 (40,1) | 0,876 | | 0,97 |
| | | | | T | 92 (59,2) | 374 (59,9) | | | |
| 17 | p75NTR | rs2072446 | 49510457 | C | 146 (93,3) | 583 (93,4) | 0,961 | | 0,98 |
| | | | | T | 10 (6,7) | 41 (6,6) | | | |

Tableau 4. Analyse en association mono-marqueur. * $p \leq 0,05$

Annexe 5 - Article soumis

*Soumission le 30 juin 2015 à « European Neuropsychopharmacology »
(format « Short Communication »)*

Neurotrophin genes and antidepressant-worsening suicidal ideation: a prospective case-control study.

Voegeli G,^{1,4,5} Ramoz N,⁴ Shekhtman T,³ Courtet P,⁶ Gorwood P,^{4,5} Kelsoe JR^{1,2,3}

¹ Department of Psychiatry, VA San Diego Healthcare System, La Jolla, CA, USA

² Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

³ Institute for Genomic Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

⁴ INSERM U675, Center for Psychiatry and Neuroscience, Sainte-Anne Hospital, Paris, FRANCE,

⁵ CMME, Sainte-Anne Hospital, Paris, FRANCE,

⁶ CHRU Montpellier, Inserm U888, University of Montpellier I, Montpellier, FRANCE

Abstract

Increase of suicidality is a rare but serious phenomenon associated with antidepressants. The BDNF/NTRK2 neurotrophin pathway is involved in the pathophysiology of depression, suicide and in antidepressants mechanism of action. The aim of this study was to test for association between genetic polymorphisms of BDNF/NTRK2 pathway genes and antidepressant worsening suicidal ideation (AWSI). This is a case-control study comparing patients with AWSI to patients without AWSI. Patients were collected from a cohort (3771 outpatients diagnosed for Major Depression and treated with tianeptine). AWSI was defined by an increase of at least 2 points on MADRS-item10 (item "suicidal thoughts") during the treatment (N=78). 13 SNPs covering 5 BDNF/NTRK2 pathway genes were genotyped. 78 cases matched inclusion criteria and 312 controls matched for age, sex and suicidal thoughts at baseline were selected. 2 SNPs of the NTRK2 gene were significantly associated to the onset of AWSI: rs1439050 ($p=0.01$) and rs1867283 ($p=0.04$). The association remained significant for rs1439050 after adjustment for 4 potentially confounding factors: suicide attempt history ($p<0.01$), first episodes ($p=0.02$) benzodiazepines co-prescription ($p=0.04$) and alcohol abuse ($p=0.02$). This prospective study highlights the potential role of the neurotrophin pathway, and especially of NTRK2, in AWSI. It is also consistent with previous studies supporting the role of NTRK2 in suicidality.

1. Introduction

Increase of suicidal thoughts during antidepressant treatment is a rare but serious phenomenon that has led the FDA to issue a black box warning in 2006. Genetic studies, as adoption or twin studies, have shown the role of genetics in suicidality, independently from mood disorders²⁵. Among the different pathways involved in depression and suicidality, the neurotrophin or BDNF/NTRK2 pathway is a major one to consider. Indeed, in depression, both neurotrophic factor BDNF and its main receptor TrkB have been shown to be decreased, at both the RNA and protein level³¹. This decrease is reversible with antidepressant treatment^{35, 36} even showed an « antidepressant-like » effect of a brain BDNF-infusion in rodents. Molecular mechanisms of suicide also involve the BDNF-NTRK2 pathway. A decrease of BDNF and NTRK2 transcription levels, as well as qualitative impairments such as decrease of autophosphorylation capacity of TrkB, have been found in post-mortem suicide brains³⁸.

Recent pharmacogenetic studies suggest that antidepressant-worsening suicidal ideation (AWSI) could be genetically driven (Laje et al., 2007). Some of these studies involving genes of the neurotrophin pathway, such as BDNF, NTRK2 or transcription factor CREB^{46,47}. Apart from the large STAR*D and GENDEP consortium, the limited number of large prospective studies probably reduced the chances to replicate or invalidate such results. Therefore, in a large naturalistic cohort of depressed outpatients treated by tianeptine, we tested the association between common variants of genes of the neurotrophin pathway and the occurrence of antidepressant induced suicidality (AWSI).

2. Experimental procedures

Sample

GENESE is a large prospective naturalistic cohort of 3771 French outpatients diagnosed for major depression and treated with tianeptine, one of the most prescribed antidepressants among French General Practitioners (GP) (Herique and Kahn, 2009). Dosage of tianeptine was managed by GP and had to range between 1 and 3 pills a day. During the first visit, GPs validated the diagnosis of major depressive episode checking all DSM-IV criteria for major depressive episode (MDE), looked for the diagnosis of alcohol abuse, and rated suicidal thoughts using a single item (item 10, suicidal ideas) of the the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Patients self-evaluated depressive symptoms at baseline using to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), then fulfilled the item 10 of MADRS at home at day 14. HAD-S and MADRS-item 10 were finally rated by GPs during the last visit (between day 42 and day 56) to assess the evolution of the MDE. DNA was collected at baseline by buccal swab.

AWSI was defined as an increase of at least 2 points on MADRS-item10 between baseline and day 14 or final visit. The other inclusion criteria were age above 18 and Caucasian ethnicity. We did not distinguish treatment 'emergent' suicidality from treatment 'increasing' suicidality, as Perroud et al., (2009b) showed that both notions were not referring to distinct phenotypes. We selected controls matched for age, sex and severity of suicidal thoughts on MADRS-item 10 at baseline. A ratio of 4 controls for one case was chosen to increase statistical power.

Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) selection

SNPs selection was made according to 4 criteria (1) SNPs of neurotrophin pathway genes previously reported as associated with either suicide or AWSI, (2) minor allele frequency (MAF) > 5%, (3) distance between 2 SNPs > 10000bp to limit linkage disequilibrium (LD), (4) total number of SNPs <20 because of the moderate size of our sample. The priority was given to NTRK2 while choosing SNPs, given its major role in antidepressant molecular mechanism of action. A total of 13 SNPs were therefore included: rs6265 and rs962369 from *BDNF*, rs10868235, rs1114800, rs1867283, rs1147198, rs1187286, rs1439050 and rs1387923 from *NTRK2*, rs2072446 from *p75NTR* (BDNF and

NGF low affinity receptor), rs2551919 and rs4675690 from *CREB* (transcription factor downstream from BDNF) and rs1360550 from *PKC* (involved in NTRK2 PLC γ signal cascade).

Genotyping

Genotyping was performed using a 5' exonuclease assay (Taqman, Life Technologies). Assay products were run on an Applied Biosystem 7900HT Fast Real-Time PCR System (Life Technologies).

Statistics

The case-control single-SNP analysis was performed using a logistic regression model as implemented in PLINK ⁵⁷ (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>). Empirical P-values were estimated by permutation to lower the risk of chance finding due to multiple comparisons. Haplotypes analysis was also conducted using PLINK. The only results taken into account were the results of the omnibus test, which tests all observed haplotypes. Clinical data analyses used Student t-test and Chi-square test, and potentially confounding factors were controlled for by a logistic regression analysis.

3. Results

Clinical features

Seventy-eight patients met the criteria for the AWSI group and 312 patients were selected as controls, for a ratio of 4 controls per case. Groups were not significantly different in regards to socio-demographic characteristics such as age and gender (Table 1). Concerning current episode, alcohol abuse and benzodiazepines co-prescription were more often reported in cases (respectively 5.3% vs. 1.0%, $p=.03$ and 62.2% vs. 40.8%, $p<.01$). Concerning mood disorder, the current episode was less frequently a first episode in cases (40.3% vs. 57.4%, $p<.01$). Comparing the presence of all DSM-IV criteria of major depressive disorder, one item was more frequently rated for cases, namely agitation (85.3% vs 75.5%, $p= 0.07$), but the difference is not statistically significant. Lastly, suicide attempt history was much more frequent in cases than controls (26.0 vs. 6.3, $p<.01$).

Single SNP association analysis

Two SNPs were significantly associated with AWSI, both being located in *NTRK2 gene* (Table 2): rs1439050 ($p=0.010$, $1/OR= 1.69$), and rs1867283 ($p=0.040$, $1/OR= 1.46$). Only rs1439050 remained significant after the permutation process ($p=.017$).

Adjustment for potential confounding variables

Given the significant differences on some clinical features between cases and controls, we conducted a covariate analysis. After adjustment for suicide attempts history, alcohol abuse benzodiazepine co-prescription and 1st episodes separately, rs1439050 remained significant (respectively $p<.01$, $p=.02$ $p=0.4$ and $p=.02$).

Haplotype analysis

Three haplotypes, all composed of *NTRK2* markers, were associated with AWSI: only one involves rs1439050 (rs1439050|r1187286), with an omnibus test p-value (.03) lower than rs1439050 alone, in accordance with the partial LD between these two SNPs. The two other haplotypes consisted of 2 or 3 *NTRK2* SNPs (rs10868235|rs11140800, omnibus test p-value =.04, rs1867283|rs10868235|rs1114080, omnibus test p-value=.02).

4. Discussion

In this study, we replicate the findings of Perroud et al. (2009) about *NTRK2* SNP rs1439050, that is, this particular polymorphism is associated to the increase of suicidal thoughts during antidepressant treatment. But surprisingly, associations in our two studies go in a different direction each (OR for allele T <1 in our study (OR=0.587) and >1 in their study (OR=1.268)). This is surprising as GENDEP and GENESE cohorts both consist of Caucasian European patients, who should share the same ethnicity basis. An explanation is that rs1439050, an intronic SNP with no specific role reported, is not the mutation explaining the phenotype, but is probably in LD with a nearby functional mutation of *NTRK2*.

Interestingly, *NTRK2* seems to be involved in AWSI regardless of the class of antidepressant, as the association has been reported for a serotonin reuptake inhibitor, escitalopram, and a tricyclic antidepressant, nortriptyline in the study of Perroud et al. (2009), and now tianeptine, an atypical antidepressant whose chemical structure is close to tricyclics. The actual molecular mechanism of action of antidepressants on the neurotrophin pathway remains unclear, but some studies have recently suggested that TrkB could play a major role, independently of BDNF binding. Rantamäki et al., (2011) showed that administration of antidepressants to rodents induced an increase of the phosphorylation level of TrkB, while BDNF transcription levels remained unchanged. This phenomenon was even found to occur in BDNF knocked-out mice, confirming that BDNF binding is not necessary to short-term TrkB activation by antidepressants. Even if the actual mechanism of autophosphorylation of TrkB by antidepressants remains unsolved, as no binding of antidepressants on TrkB has ever been found, this activation was interestingly replicated for several classes of antidepressants⁵². A functional alteration of TrkB could then affect the action of antidepressants on the neurotrophin pathway, and participate in the emergence of side effects such as AWSI.

Interestingly, although having a suicide attempt history is known to be a major risk-factor for suicide and AWSI¹⁹, association between rs1439050 and AWSI resisted adjustment for this confounding variable. Adjustment for alcohol abuse or benzodiazepine prescription, both higher in cases, did not alter this association either. Overall, our clinical features did not determine a clear profile of patients experiencing AWSI: while the trend toward a higher rate of agitation at diagnosis among cases could support the hypothesis of mixed states mistaken for depressive episodes and wrongly treated by antidepressants¹⁰, the lower rate of first episodes in cases as well as the trend toward a higher number of depressive episodes in their history and a longer cumulative duration of depressive episodes contradict this argument.

There are several limits to this study. The main one is the modest size of our cases sample. However, the prospective and naturalistic design of this study, and therefore the good reliability and representativeness of the data partly balance this lack of power. Second, our AWSI prevalence (1.8% of the cohort) is lower than those reported in the literature (4-20%)⁵⁴. One explanation is that GENESE is an outpatient cohort, which excludes the most severe depressions, perhaps exposed to more AWSI. Second, no consensus exists about the definition of AWSI. Taking an increase of at least 1 point on MADRS-item10 as AWSI definition would have risen our prevalence to 4.0%, which is more consistent with literature.

In conclusion, this study reports an association between AWSI and SNP rs1439050 of *NTRK2*. Our findings support the hypothesis of a major role of *TrkB* in antidepressants mechanism of action on neurotrophin pathway, and therefore in AWSI.

Table 1. Clinical features of both groups. * P-value < 0.05

| | AWSI group N=78 | Control group N=312 | p-value | |
|---|----------------------------|--------------------------------|----------------|---|
| <u>Demographic characteristics</u> | | | | |
| Mean (SD) | | | | |
| Current Age (years) | 50.0 (14.7) | 47.7 (14.2) | 0.23 | |
| N (%) | | | | |
| Men | 26 (33.3) | 101 (32.4) | 0.87 | |
| <u>Current episode characteristics</u> | | | | |
| Mean (SD) | | | | |
| Total baseline HAD score | 26.3 (7.2) | 24,9 (6.2) | 0.16 | |
| Baseline depression HAD score | 12.6 (4.4) | 12.0 (3.9) | 0.30 | |
| Baseline anxiety HAD score | 13.7 (4.2) | 12.9 (3.5) | 0.14 | |
| Tianeptine dose (mg/j) | 2.9 (0.4) | 2.8 (0.5) | 0.54 | |
| N (%) | | | | |
| Benzodiazepines co-prescription | 46 (62.2) | 125 (40,8) | <0,01 | * |
| Alcohol abuse | 4 (5.3) | 3 (1.0) | 0,03 | * |
| <u>Mood disorder characteristics</u> | | | | |
| Mean (SD) | | | | |
| Age at first episode | 38.6 (14.9) | 34.5 (14.2) | 0.16 | |
| Total number of episodes | 3.1 (3.6) | 2.4 (1.6) | 0.17 | |
| Cumulative duration of episodes (months) | 41.2 (34.3) | 32.9 (26.3) | 0.18 | |
| N (%) | | | | |
| First episodes | 31 (40.3) | 178 (57.4) | <0.01 | * |
| Suicide attempts history | 20 (26.0) | 17 (5.6) | <0.01 | * |

Table 2. Single SNP analysis of 13 SNPs (allelic analysis).

| Chromosome | Gene | SNP | Position (bp) | Allele | AWSI N (%) | Controls N (%) | P-value | P-value after permutation | 1/OR |
|------------|--------|------------|---------------|----------|--------------------|-------------------|---------------|---------------------------|-------------|
| 2 | CREB | rs2551919 | 208430383 | C | 129 (82.7) | 518 (83.0) | 0.921 | | 0.98 |
| | | | | T | 26 (17.3) | 106 (17.0) | | | |
| | | rs4675690 | 208507807 | C | 87(55.5) | 334(53.6) | 0.676 | | 1.08 |
| | | | | T | 69 (44.5) | 290 (46.4) | | | |
| 9 | NTRK2 | rs1147198 | 87275598 | A | 120 (76.7) | 466 (74.8) | 0.627 | | 1.11 |
| | | | | C | 36 (23.3) | 158 (25.3) | | | |
| | | rs1439050 | 87288193 | G | 116 (74.67) | 397 (63.6) | 0.010* | 0.017* | 1.69 |
| | | | | T | 40 (25.3) | 227 (36.4) | | | |
| | | rs1187286 | 87415028 | A | 125 (80.0) | 461 (74.0) | 0.124 | | 1.41 |
| | | | | C | 31(20.0) | 163 (26.1) | | | |
| | | rs1867283 | 87450766 | A | 62 (40.0) | 308 (49.4) | 0.040* | 0.072 | 1.46 |
| | | | | G | 94 (60.0) | 316 (50.7) | | | |
| | | rs10868235 | 87493755 | C | 62 (40.0) | 294 (47.1) | 0.119 | | 1.33 |
| | | | | T | 94 (60.0) | 330 (52.9) | | | |
| | | rs11140800 | 87508137 | A | 94 (60.0) | 380 (60.9) | 0.844 | | 0.96 |
| | | | | C | 62 (40.0) | 244 (39.1) | | | |
| | | rs1387923 | 87640886 | C | 70 (44.7) | 271 (43.4) | 0.773 | | 0.95 |
| | | | | T | 86 (55.3) | 353 (56.6) | | | |
| 11 | BDNF | rs6265 | 27679916 | A | 32 (20.7) | 151 (24.2) | 0.361 | | 1.23 |
| | | | | G | 124 (79.3) | 473 (75.8) | | | |
| | | rs962369 | 27734420 | A | 114 (73.3) | 493 (79.1) | 0.129 | | 0.73 |
| | | | | G | 42 (26.7) | 131 (20.9) | | | |
| 10 | PKCε | rs1360550 | 30487760 | C | 64 (40.8) | 250 (40.1) | 0.876 | | 0.97 |
| | | | | T | 92 (59.2) | 374 (59.9) | | | |
| 17 | p75NTR | rs2072446 | 49510457 | C | 146 (93.3) | 583 (93.4) | 0.961 | | 0.98 |
| | | | | T | 10 (6.7) | 41 (6.6) | | | |

Titre en français : Suicidalité sous antidépresseurs: aspects clinique et étude cas-témoin pharmacogénétique.

Résumé (français) :

La recrudescence de la suicidalité sous antidépresseurs (RSAD) est un phénomène rare mais grave. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour le comprendre : le profil pharmacocinétique des antidépresseurs (AD), l'existence d'un trouble du spectre bipolaire passé, un effet paradoxal désinhibiteur des benzodiazépines, et enfin la mauvaise réponse au traitement AD.

Cette étude pharmacogénétique cherche à mettre en évidence des facteurs génétiques de vulnérabilité à la RSAD, par l'étude de polymorphismes de gènes de la voie neurotrophique, qui a été impliquée dans la physiopathologie de la dépression, du suicide, et dans le mode d'action des antidépresseurs. Il s'agit d'une étude cas-témoins comparant des patients issus de la cohorte GENESE (3771 patients traités par tianeptine pour un épisode dépressif majeur) avec ou sans RSAD. La RSAD était définie par une augmentation d'au moins 2 points du score de suicidalité sur l'item 10 de la MADRS. 13 SNPs de 5 gènes de la voie neurotrophique ont été génotypés. 78 cas et 312 témoins ont été inclus. Deux SNPs de *NTRK2*, étaient significativement associés à l'augmentation de la suicidalité sous antidépresseurs : rs1439050 ($p=0,01$) et rs1867283 ($p=0,04$). L'association restait statistiquement significative pour rs1439050 après ajustement sur des variables potentiellement contaminantes: antécédents de tentatives de suicides ($p<0,01$), premiers épisodes ($p=0,02$), coprescription de benzodiazépines ($p=0,04$), et abus d'alcool au cours de l'étude ($p=0,02$). Ce travail souligne le rôle de la voie neurotrophique et en particulier de *NTRK2* dans la RSAD.

Mots clés (français) : suicide, antidépresseur, pharmacogénétique

Titre en anglais: Antidepressant-worsening suicidal ideation: clinical aspects, and a case-control pharmacogenetics study.

Abstract (english):

Antidepressant-worsening suicidal ideation (AWSI) is a rare but serious phenomenon. Multiple hypotheses have been suggested to explain AWSI: pharmacokinetic profile of antidepressants (AD), mixed states mistaken for unipolar depressive episodes, paradoxical action of benzodiazepines, and non or partial response to AD. The BDNF/NTRK2 neurotrophin pathway is involved in the pathophysiology of depression, suicide and in antidepressants mechanism of action. The aim of this study was to test for association between genetic polymorphisms of BDNF/NTRK2 pathway genes and (AWSI). This is a case-control study comparing patients with AWSI to patients without AWSI. Patients were collected from a cohort (3771 outpatients diagnosed for Major Depression and treated with tianeptine). AWSI was defined by an increase of at least 2 points on MADRS-item10 (item "suicidal thoughts") during the treatment (N=78). 13 SNPs covering 5 BDNF/NTRK2 pathway genes were genotyped. 78 cases matched inclusion criteria and 312 controls matched for age, sex and suicidal thoughts at baseline were selected. 2 SNPs of the NTRK2 gene were significantly associated to the onset of AWSI: rs1439050 ($p=0.01$) and rs1867283 ($p=0.04$). The association remained significant for rs1439050 after adjustment for 4 potentially confounding factors: suicide attempt history ($p<0.01$), first episodes ($p=0.02$) benzodiazepines co-prescription ($p=0.04$) and alcohol abuse ($p=0.02$). This prospective study highlights the potential role of the neurotrophin pathway, and especially of NTRK2, in AWSI. It is also consistent with previous studies supporting the role of NTRK2 in suicidality.

Keywords (english) : suicide, antidepressant drugs, pharmacogenetics

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06