Résumé

Introduction Le trouble dépressif caractérisé (TDC) est un fardeau mondial dont le traitement par des antidépresseurs (ATD) est modestement efficace. Les prédicteurs de la réponse aux antidépresseurs peuvent contribuer à améliorer les résultats thérapeutiques. Des centaines d'associations biologiques sont observées au niveau génétique et métabolomique, mais de nouvelles méthodes, outils et stratégies continuent d'évoluer, ouvrant de nouvelles voies d'analyse. L'objectif de cette thèse est d'exploiter de nouvelles stratégies pour explorer l'association de la variation génétique au sein des gènes candidats avec les résultats cliniques et les concentrations de métabolites après le traitement ATD.

Méthodes Ce travail est basé sur l'analyse des données de METADAP, une cohorte prospective, multicentrique et naturaliste de 624 patients âgés de 18 à 65 ans souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) dans le contexte de TDC et nécessitant un nouveau traitement ATD. Les patients ont subi une évaluation clinique et biologique à l'inclusion et 1, 3 et 6 mois après le début du traitement par ATD. Les données analysées comprenaient des mesures cliniques, des données génétiques provenant d'un panel de gènes séquencés à haut débit ou d'un génotypage TaqMan et des concentrations de sérotonine (5-HT) et d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA).

Résultats 1) le polymorphisme génétique ERICH3 rs11580409(A>C) a été associé à une amélioration clinique, mais pas aux niveaux de 5-HT, après un traitement ATD chez des patients déprimés ; 2) l'allèle A du polymorphisme génétique MAOA rs979605(A>G) a été associé à une plus mauvaise amélioration clinique chez les femmes que chez les hommes, tandis que le polymorphisme génétique MAOB rs1799836(T>C) a été associé au rapport 5-HIAA/5-HT plasmatique ; 3) l'accumulation de variations génétiques rares d'ARRB1 et deux polymorphismes génétiques d'ARRB1 ayant des conséquences fonctionnelles potentielles, rs553664(G>A) et rs536852(A>G), ont été associés à des résultats cliniques plus défavorables ; 4) dans un panel de gènes candidats, la variation génétique de SLC1A1 a été la plus associée à des mesures cliniques ; l'allèle C du polymorphisme génétique SLC1A1 rs301435(T>C) a été associé à une amélioration clinique plus défavorable.

Conclusion Ce travail s'est appuyé sur de nouvelles stratégies pour révéler plusieurs associations entre les variations génétiques candidates et les résultats cliniques à la suite d'un traitement ATD. Ces résultats suggèrent plusieurs associations dépendantes du contexte. Cependant, la plupart d'entre elles restent des associations nécessitant une réplification indépendante et une validation fonctionnelle dans le contexte du traitement ATD de TDC.

Abstract

Introduction Major Depressive Disorder (MDD) is a global burden whose treatment with antidepressant drugs (ATDs) is modestly effective. Predictors of ATD response may help improve therapeutic outcomes. Hundreds of biological associations are observed at both the genetic and metabolomic level, but novel methods, tools, and strategies continue to evolve, opening new avenues of analysis. The objective of this thesis is to leverage novel strategies to explore the association of genetic variation within candidate genes with clinical outcomes and metabolite concentrations following ATD treatment.

Methods This work is based on the analysis of data from METADAP, a prospective, multicentric, and naturalistic cohort of 624 patients between 18 and 65 years of age suffering from a major depressive episode (MDE) in the context of MDD and requiring a new ATD treatment. Patients underwent clinical and biological evaluation at inclusion and 1, 3, and 6 months after beginning ATD treatment. Analyzed data included clinical measures, genetic data from a high-throughput sequencing gene panel or TaqMan genotyping, and serotonin (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) concentrations.

Results 1) the ERICH3 rs11580409(A>C) genetic polymorphism was associated with clinical improvement, but not 5-HT levels, following ATD treatment in depressed patients; 2) the A allele of the MAOA rs979605(A>G) genetic polymorphism was associated with worse clinical improvement in females compared to males, while the MAOB rs1799836(T>C) genetic polymorphism was associated with the plasma 5-HIAA/5-HT ratio; 3) rare ARRB1 genetic variation accumulation and two ARRB1 genetic polymorphisms with potential functional consequences, rs553664(G>A) and rs536852(A>G), were associated with worse clinical outcomes; 4) across a candidate gene panel, SLC1A1 genetic variation was most associated with clinical measures; the C allele of the SLC1A1 rs301435(T>C) genetic polymorphism was associated with worse clinical improvement.

Conclusion This work leveraged novel strategies to reveal several associations between candidate genetic variation and clinical outcomes following ATD treatment. Several context-dependent associations are suggested by these findings. However, most remain associations requiring independent replication and functional validation in the context of ATD treatment for MDD.