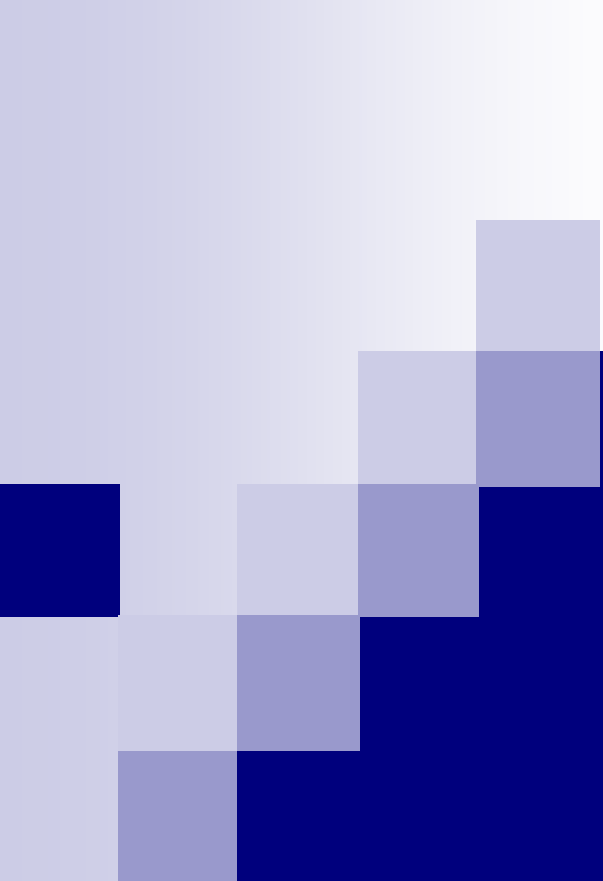




Aspects génétiques des troubles bipolaires de l'humeur

Pr Philip Gorwood

CHU Louis Mourier (AP-HP, Paris VII)

& INSERM U675 (Faculté Bichat, Paris 18)

Agrégation familiale du trouble bipolaire

Risque morbide pour le trouble bipolaire chez les apparentés au premier degré est de

4% - 10%, contre
0,5% chez les apparentés de sujets contrôles

Andreasen et al., 1987; Gershon et al., 1982; Tsuang et al., 1980

Le risque relatif pour le TB chez les apparentés est de
17 à 20

Baron, 1991

Risque plus élevé de dépression chez les apparentés de patients unipolaires
28,4%, plus élevé que de troubles bipolaires :
0,6%.

Andreasen et al., 1987

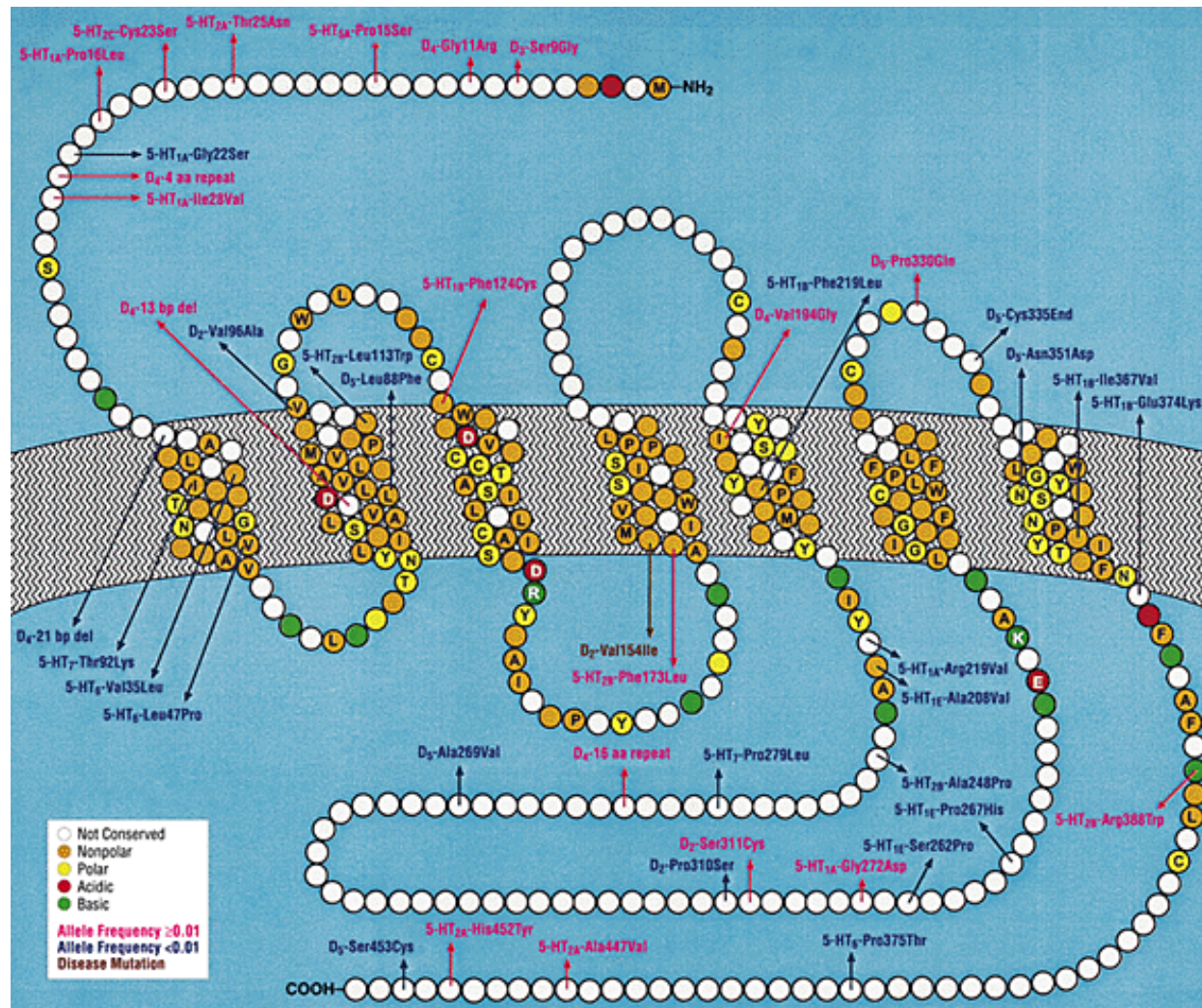
Les études de jumeaux en faveur d'une participation forte des facteurs génétiques, mais montrent aussi que ce n'est pas une pathologie monogénique

	Définition étroite	Définition large
monozygotes (n = 55)	79%	97%
monozygotes, élevés séparément (n = 12)	69%	
dizygotes (n = 52)	24%	38%

Héritabilité

<i>Pathologie</i>	<i>h² estimé</i>
Autisme	90%
Hyperactivité	80%
Schizophrénie	80%
Trouble Bipolaire	80%
Anorexie mentale	70%
Dépendance à l'alcool	60%
TP	40%
Dépression	40%
Phobies	35%
TAG	30%

Les gènes (et SNPs) candidats

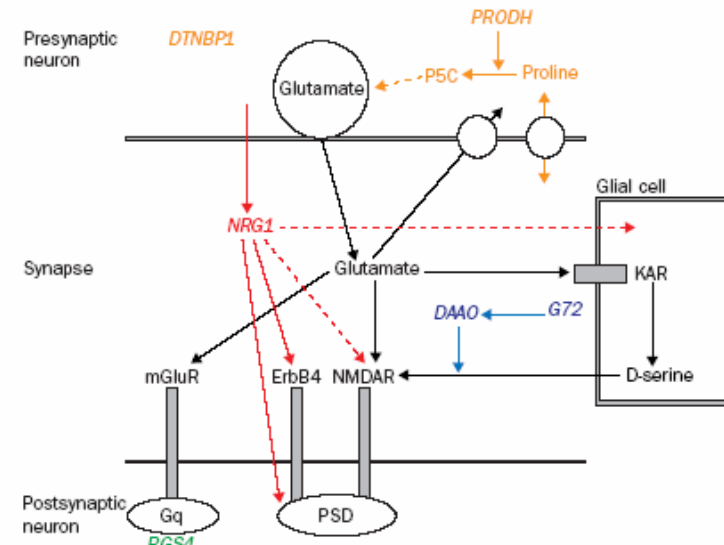


Régions et gènes liés au TB

- 6q16-q22
- 12q23-q24
- 9p22-p21
- 10q21-q22
- 14q24-q32
- 13q32-q34
- 22q11-q22
- 18

Spécifiques

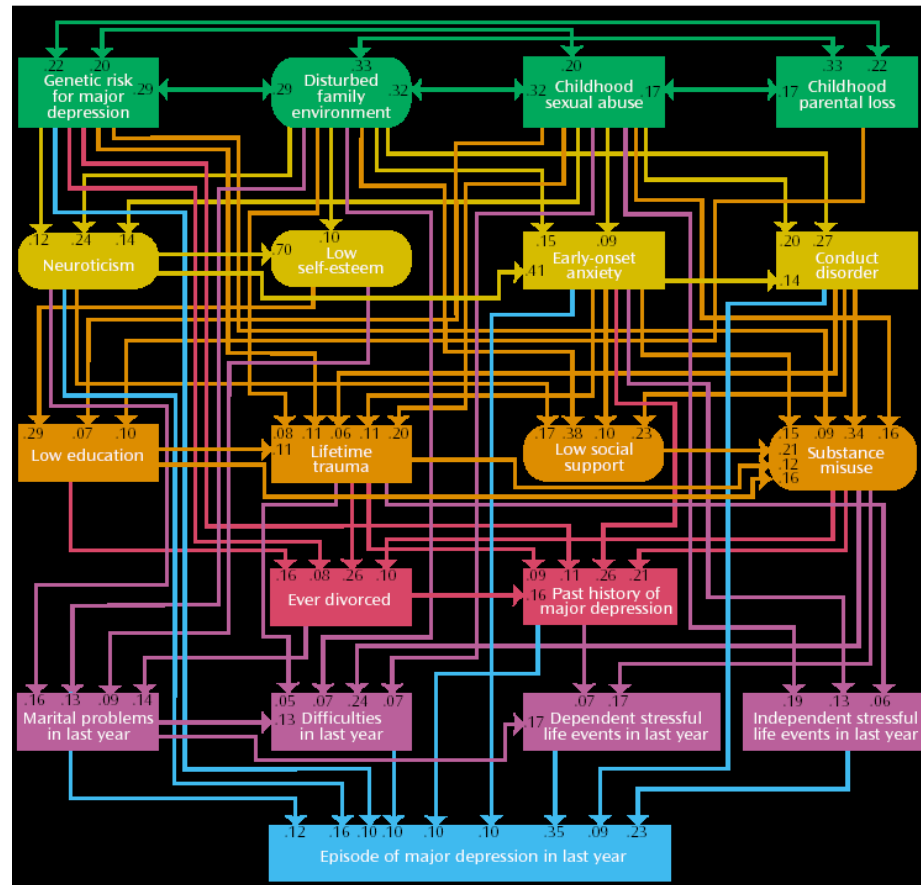
- DAOA(G72)
- BDNF

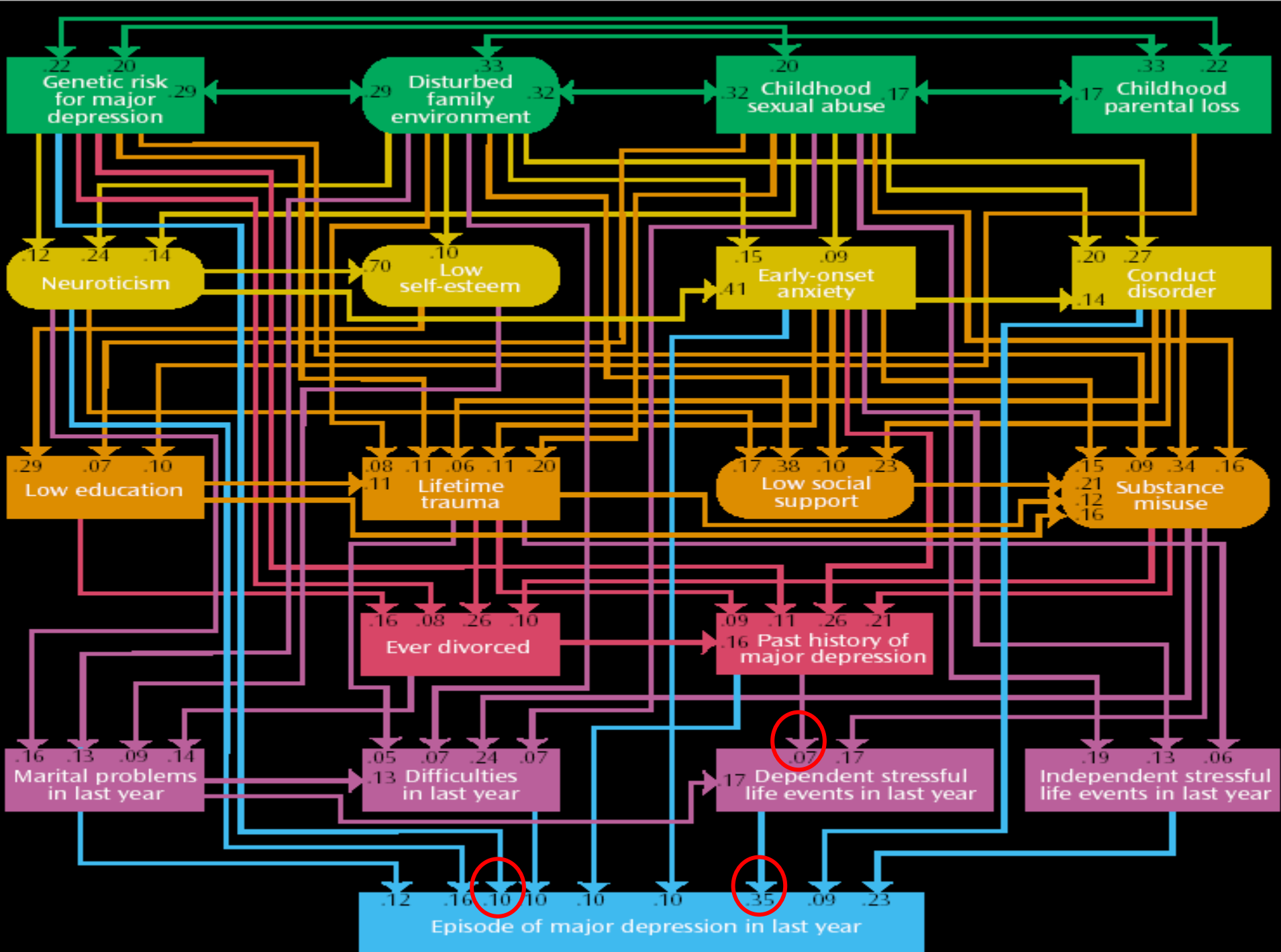


Communs avec SZ:

- DAOA(G72), DISC1, & NRG1

Facteurs de risque des troubles de l'humeur





Risque de récurrence chez bipolaires et unipolaires

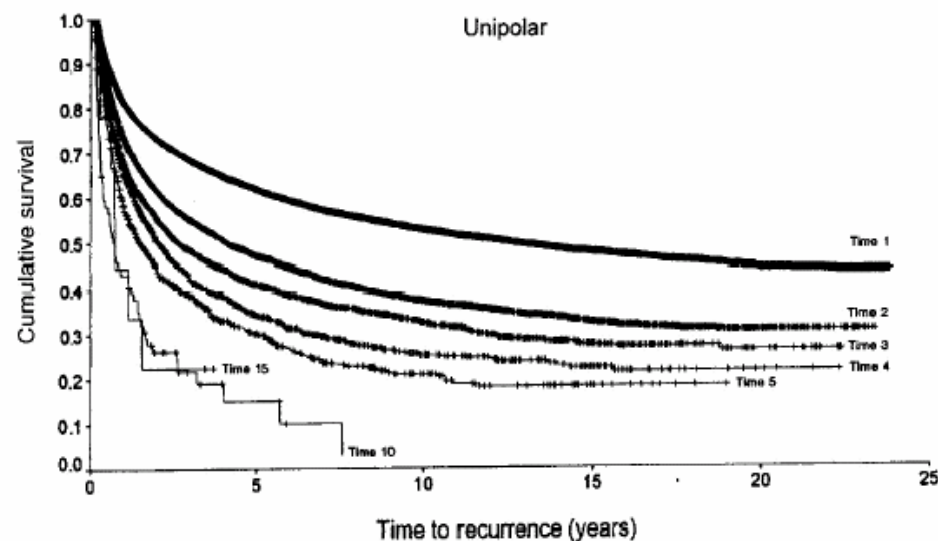


Fig. 1 Recurrence at successive episodes in unipolar affective disorder

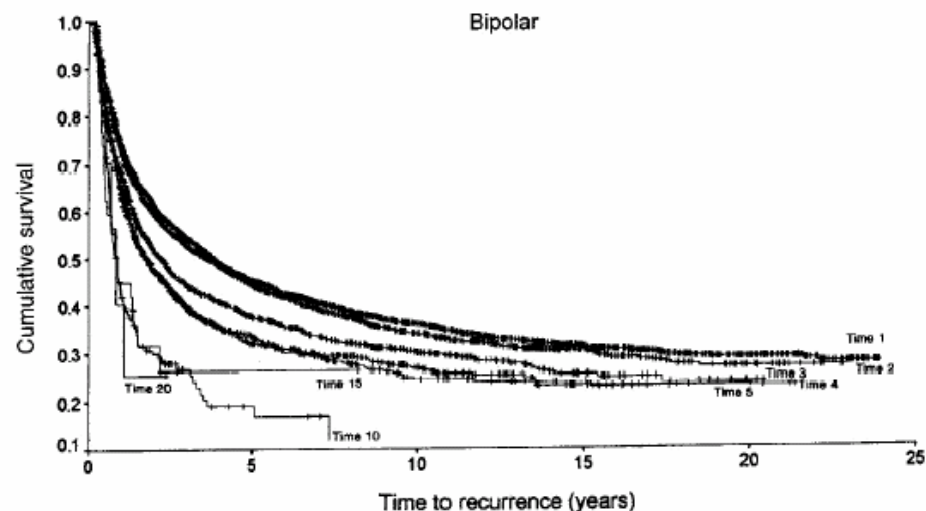
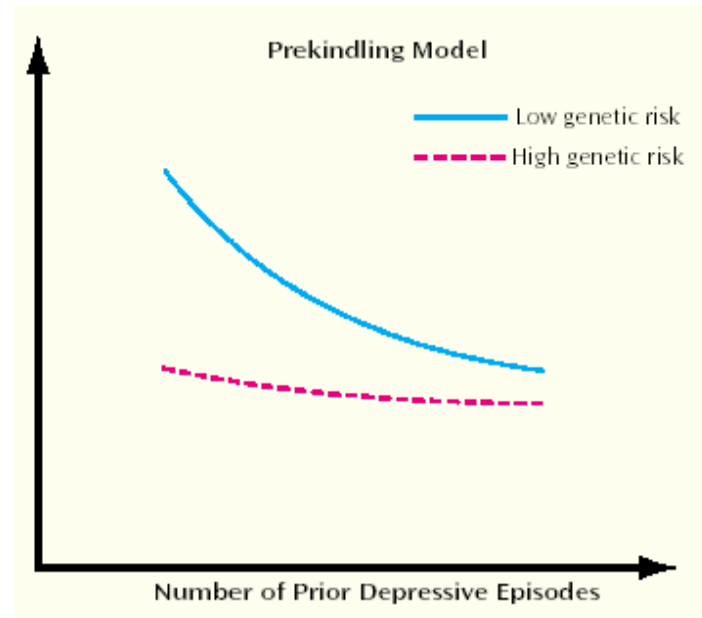


Fig. 2 Recurrence at successive episodes in bipolar affective disorder

kindling... versus vulnérabilité génétique

Impact des événements de vie

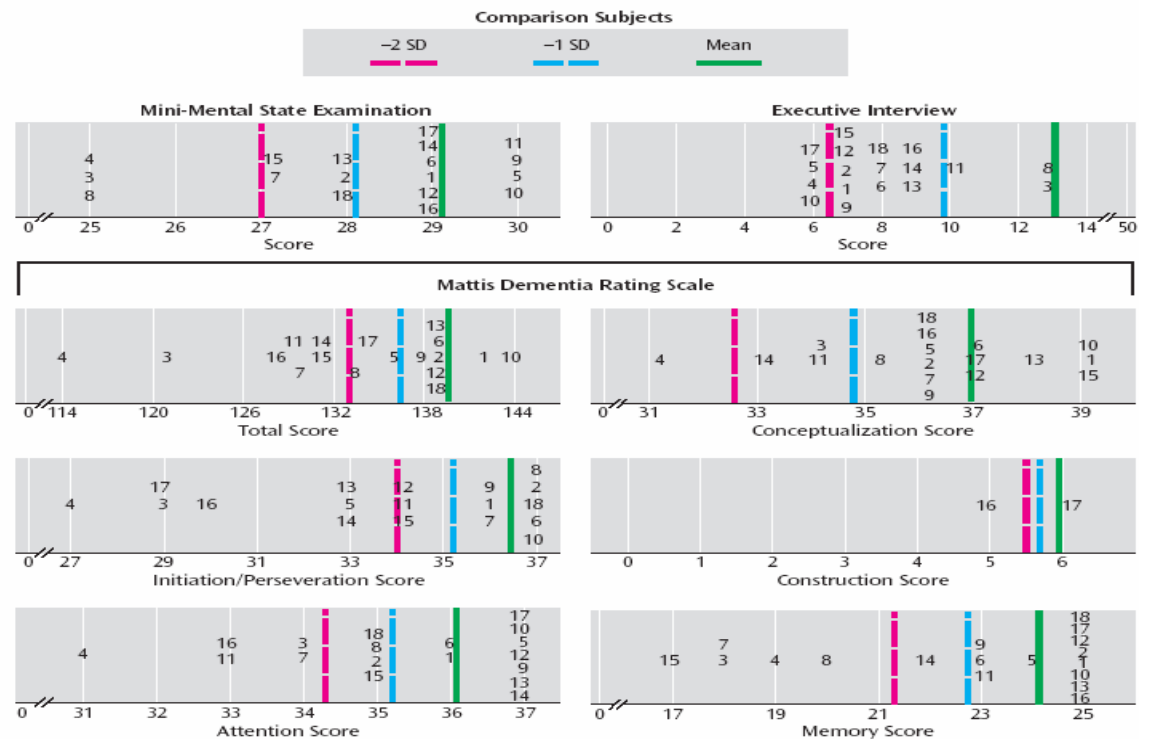


L'effet du kindling est (surtout) limité aux cas sporadiques

TABLE 1. Scores on Tests of Achievement in Mathematics of Adolescents With Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder in Remission and Psychiatrically Healthy Comparison Subjects

Test and Sex of Subjects	Adolescents With Bipolar Disorder in Remission (N=44)		Adolescents With Major Depressive Disorder in Remission (N=30)		Psychiatrically Healthy Comparison Subjects (N=45)		Analysis					
							Effect of Diagnostic Group		Effect of Sex		Interaction of Diagnostic Group and Sex	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F (df=2, 116)	p	F (df=1, 117)	p	F (df=2, 116)	p
Wide-Range Achievement Test-Revised 2 (WRAT-R2) Mathematics achievement percentile (age-corrected)							5.53	<0.005	9.79	<0.005	0.26	0.74
Male	43.4	31.1	51.4	30.4	61.8	26.6						
Female	22.9	19.1	40.6	28.1	43.2	30.1						
All subjects	30.8	26.1	43.9	28.7	51.0	29.9						

FIGURE 1. Individual Ratings of Neuropsychological Function in 18 Elderly Subjects With Bipolar Disorder in Relation to Healthy Comparison Subjects^a



^a Individual subjects are labeled 1, 2, ..., 18. Subjects 9 and 17 had a remote history of alcohol abuse.

Perte de volume de l'hippocampe et dépression

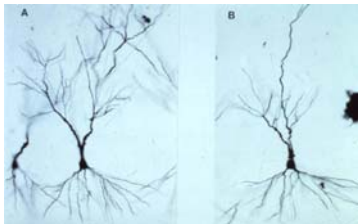
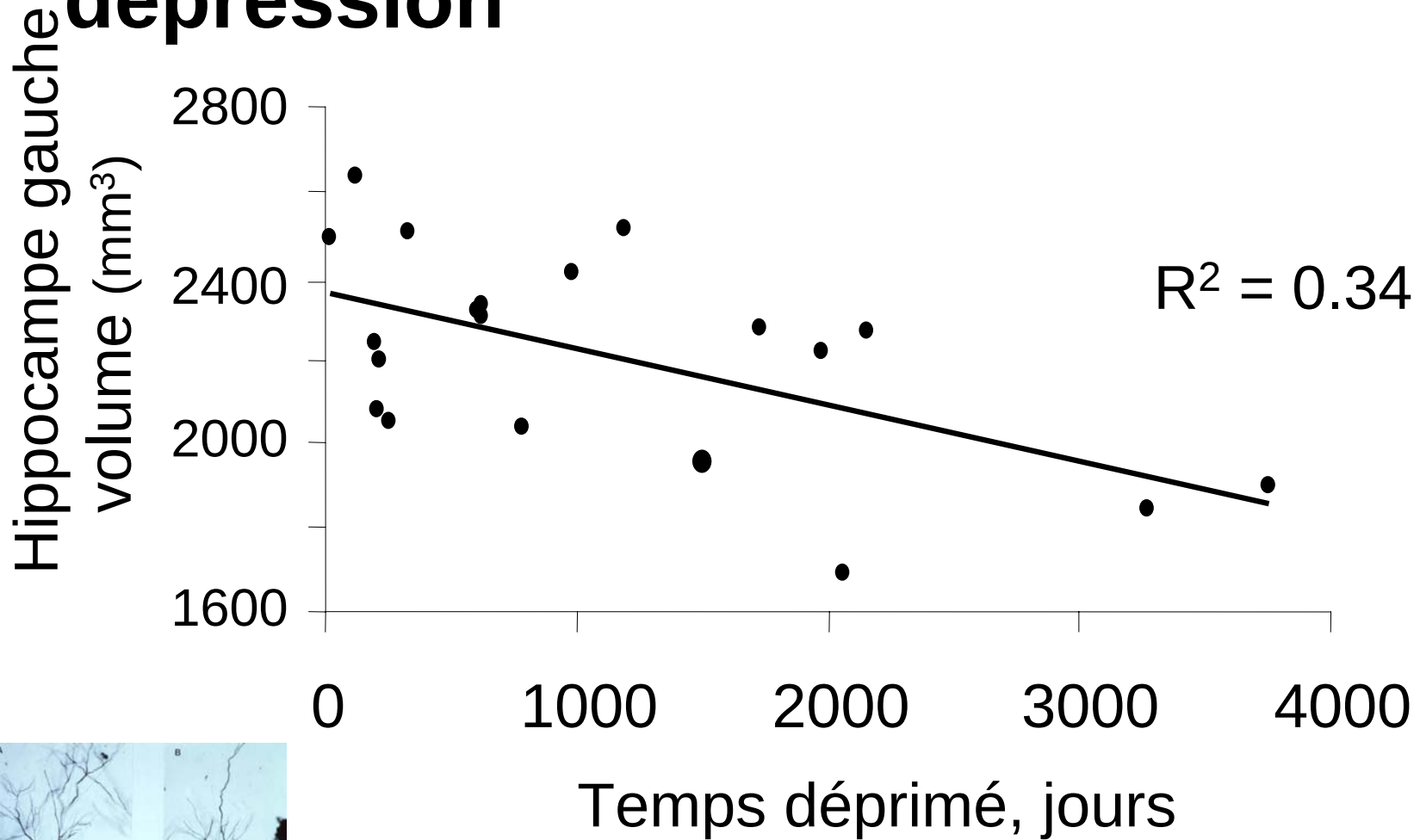
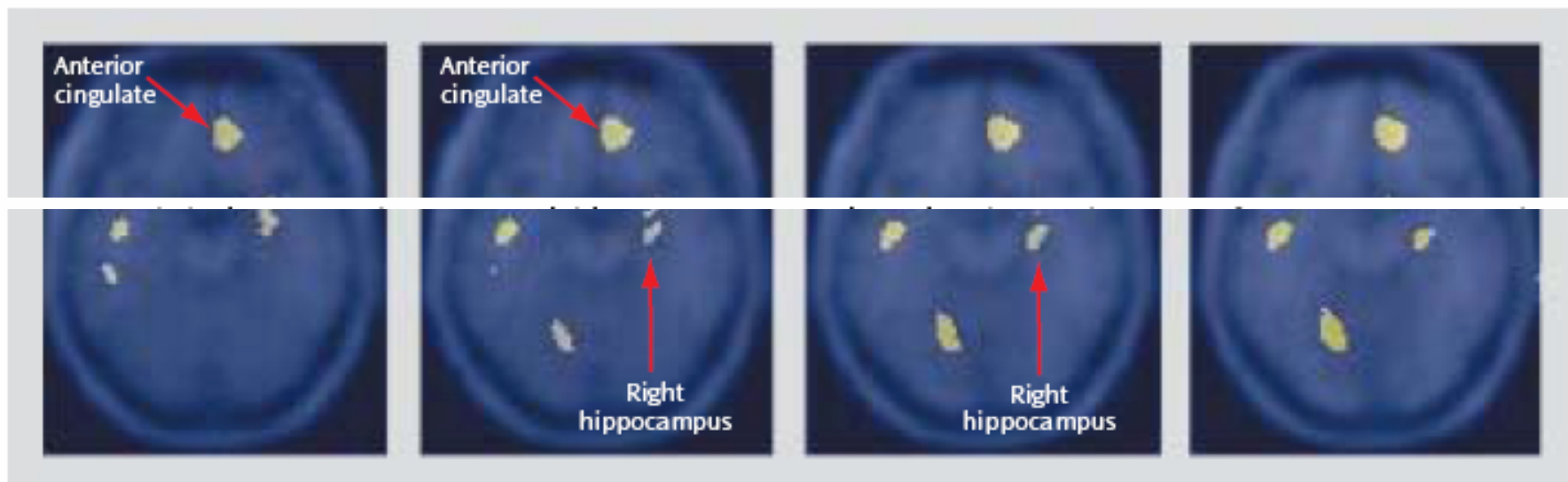
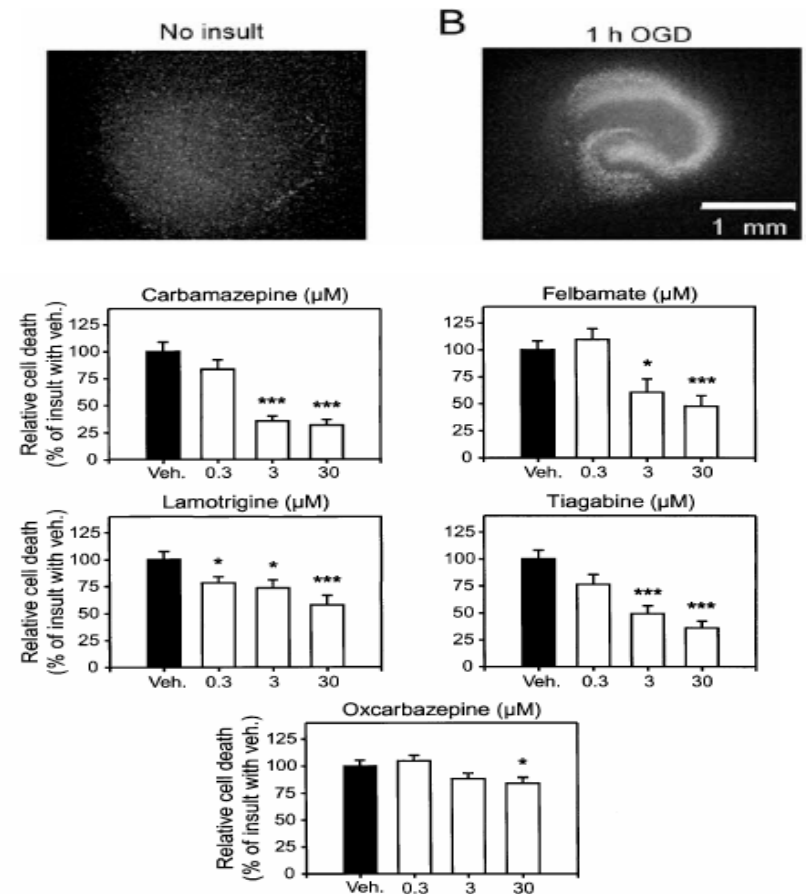
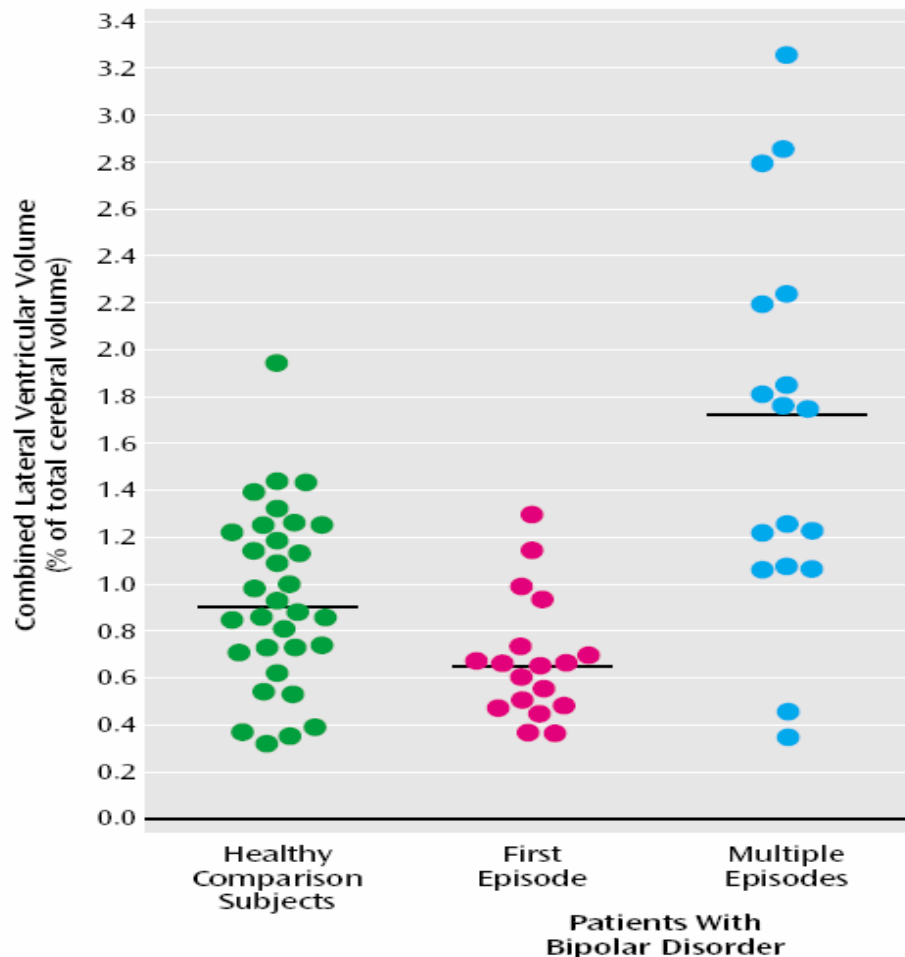


FIGURE 1. Statistical Parametric Map Overlaid on an MRI Template Showing Brain Areas of Greater Increases in Blood Flow During a Verbal Memory Encoding Task in Healthy Subjects (N=9) Than in Subjects With Depression (N=18)^a



Des gènes de neuroplasticité ?

FIGURE 1. Individual Volumes of Combined Right and Left Lateral Ventricles, Relative to Total Cerebrum, in Patients With First-Episode (N=18) and Multiple-Episode (N=17) Bipolar Disorder and Healthy Comparison Subjects (N=32)^a



A travers 750 peintures et 1600 dessins, Vincent Van Gogh, incarne-t-il la neurotoxicité des épisodes thymiques ?

1886



1887



1887-88



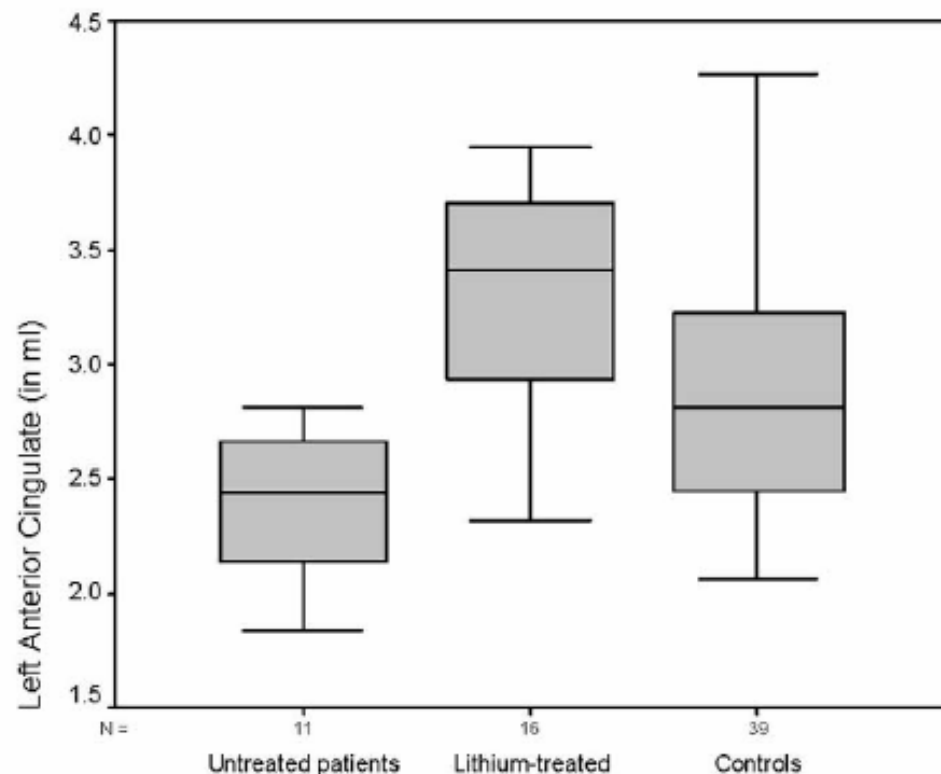
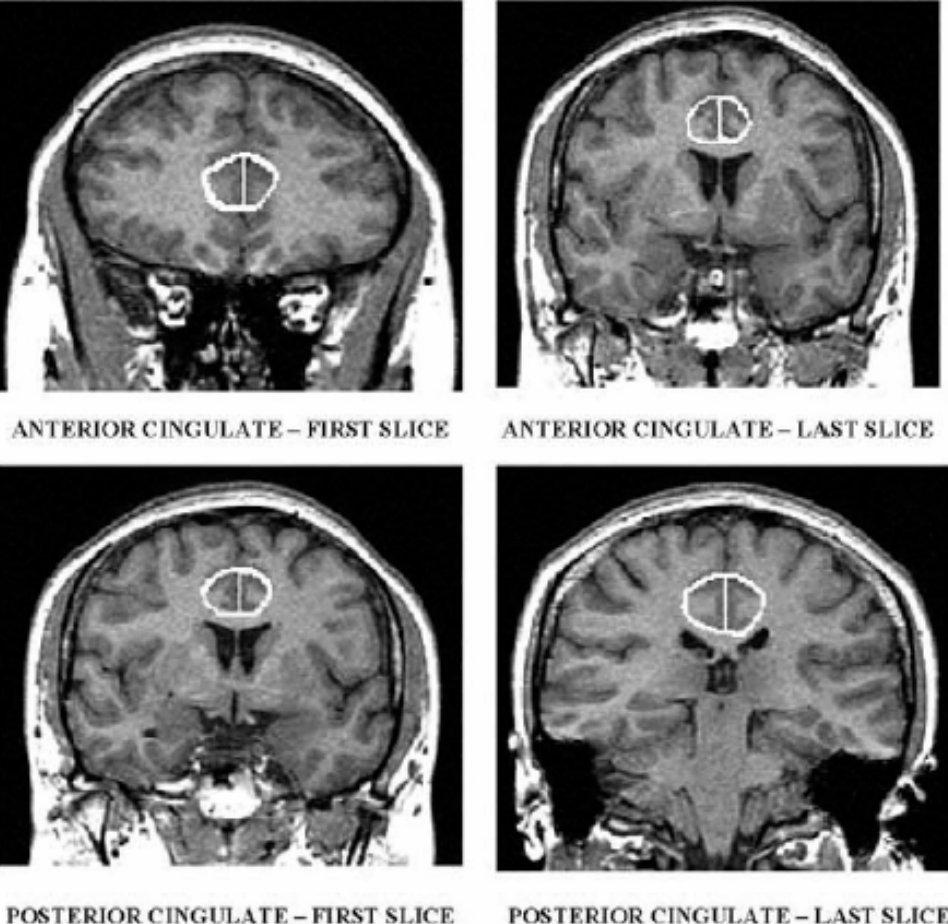


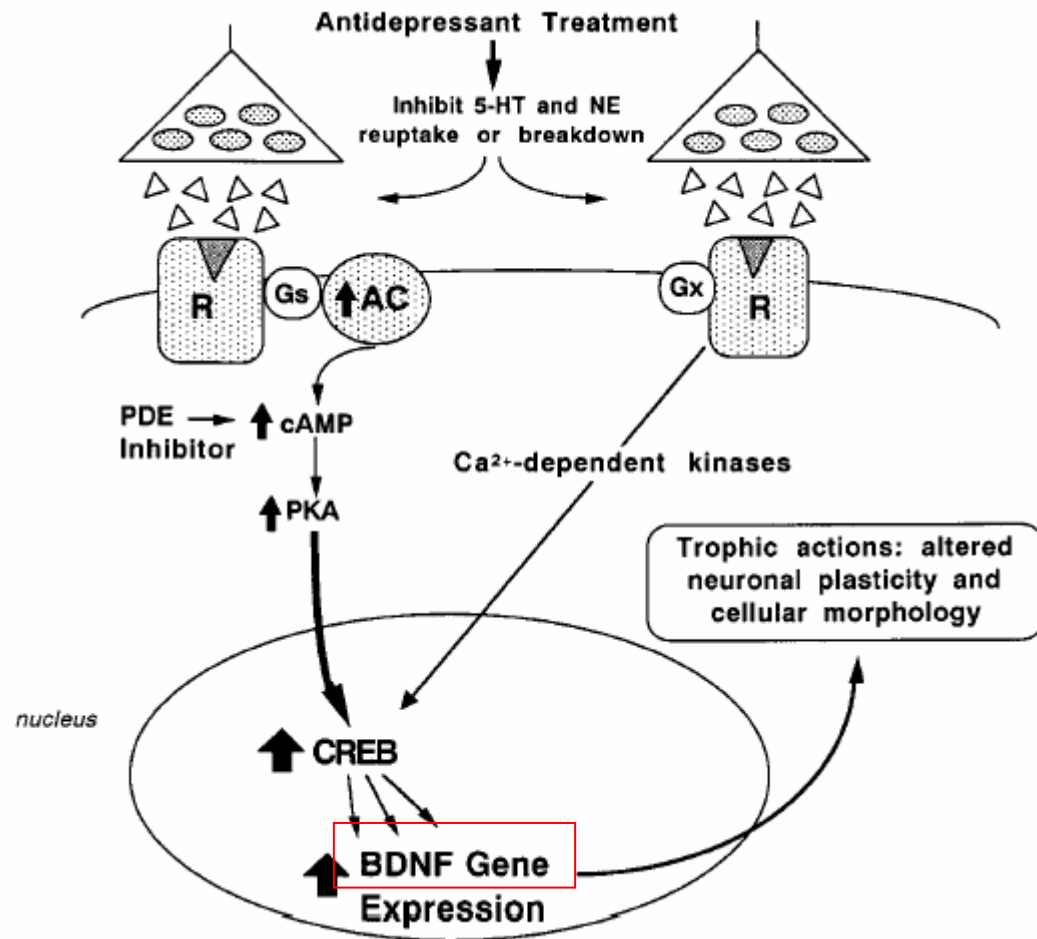
Table 1. Volumetric Measures of the Cingulate Cortices in Bipolar Patients and Healthy Control Subjects

Cingulate Cortex Volumes (cm ³)	BP Patients (n = 27)	Untreated BP Patients (n = 11/27)	Lithium-Treated BP Patients (n = 16/27)	Healthy Control Subjects (n = 39)
Left Anterior Cingulate	2.92 ± .60	2.39 ± .34	3.28 ± .50	2.89 ± .60
Left Posterior Cingulate	2.76 ± .50	2.42 ± .31	2.99 ± .43	2.61 ± .59
Right Anterior Cingulate	3.15 ± .70	2.75 ± .65	3.42 ± .61	2.97 ± .62
Right Posterior Cingulate	2.80 ± .60	2.53 ± .62	2.99 ± .49	2.71 ± .58

Data are presented as mean ± SD.

BP, bipolar disorder.

Une voie finale commune dans le traitement des troubles de l'humeur ?



Pourquoi un tel délai avant l'amélioration de la dépression?

Time Course(s) of Clinical Improvement

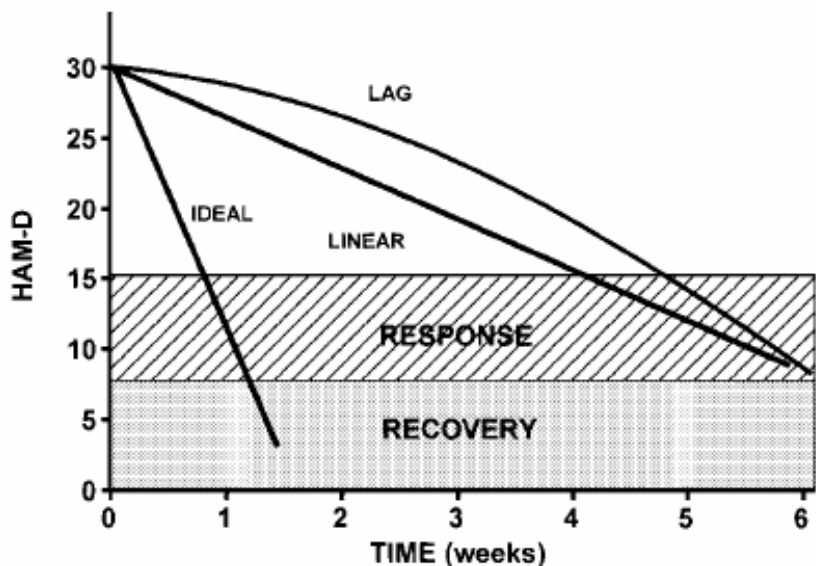


Table 2 Effect of treatment of rats with sertraline on ^3H -cyanoimipramine binding in the CA3 region of the hippocampus

Duration of sertraline treatment (days)	n	^3H -CN-IMI binding (% of control value ^a)
4	4	88 ± 6
10	4	69 ± 7^b
15	4	11 ± 6^b
21	4	6 ± 2^b

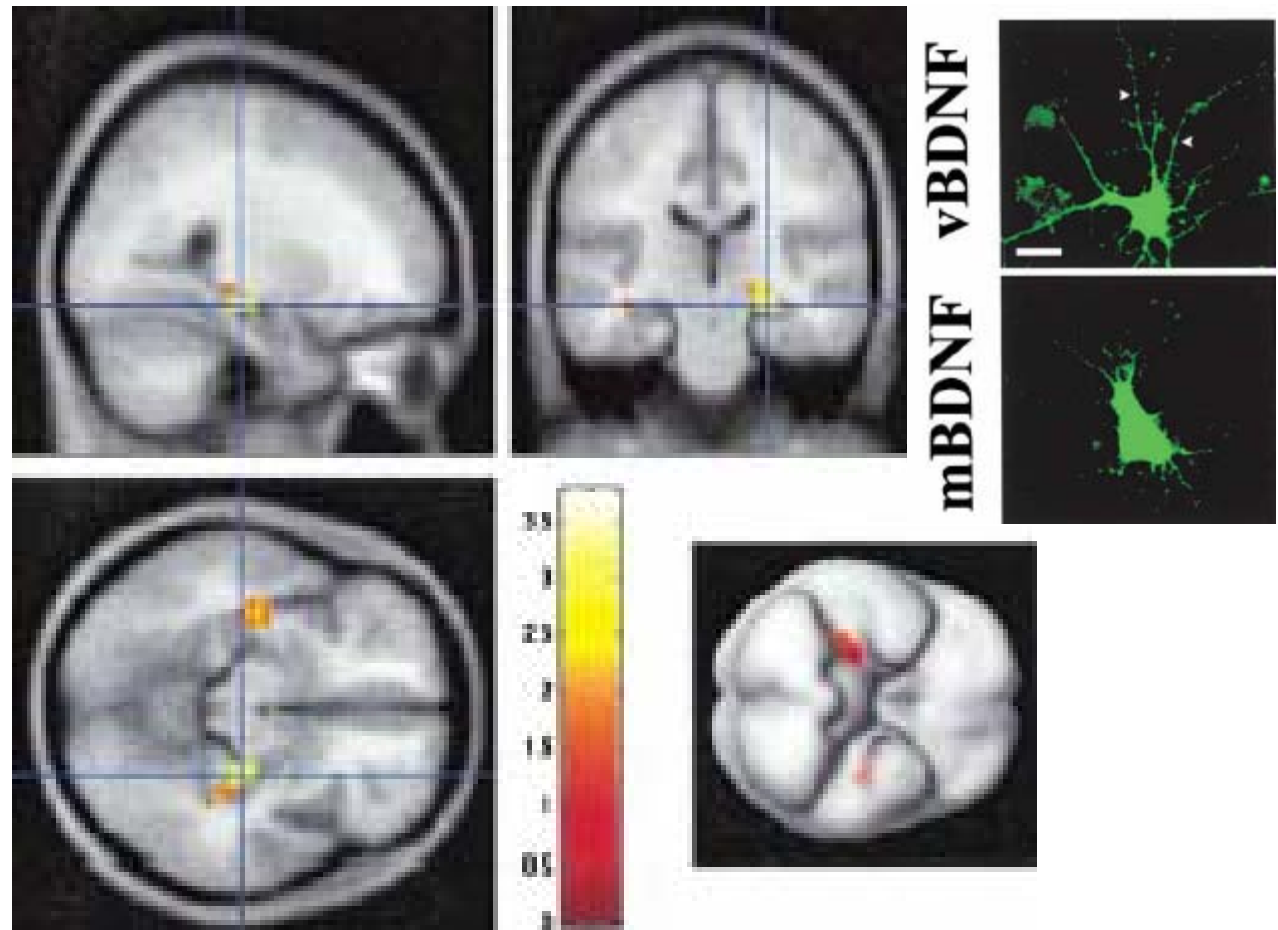
^aBinding value in control rats was $413 \text{ fmoles mg}^{-1} \text{ protein}$.
^b $P < 0.01$, comparison of each time of treatment with the control value; ANOVA followed by Newman-Keuls *post hoc* comparisons.

BDNF et Trouble Bipolaire

- A partir de 53 trios complets
- Transmission préférentielle de l'allèle val 66 du BDNF *Val/66* ($\chi^2=6.0$, $df=1$, $p=0.014$; sib-tdt: $p=0.014$).
- Excès (tendance) de transmission de l'allèle Val 66 du BDNF dans un échantillon de 334 trios (Tr/NTr=108/87, $P=0.066$).

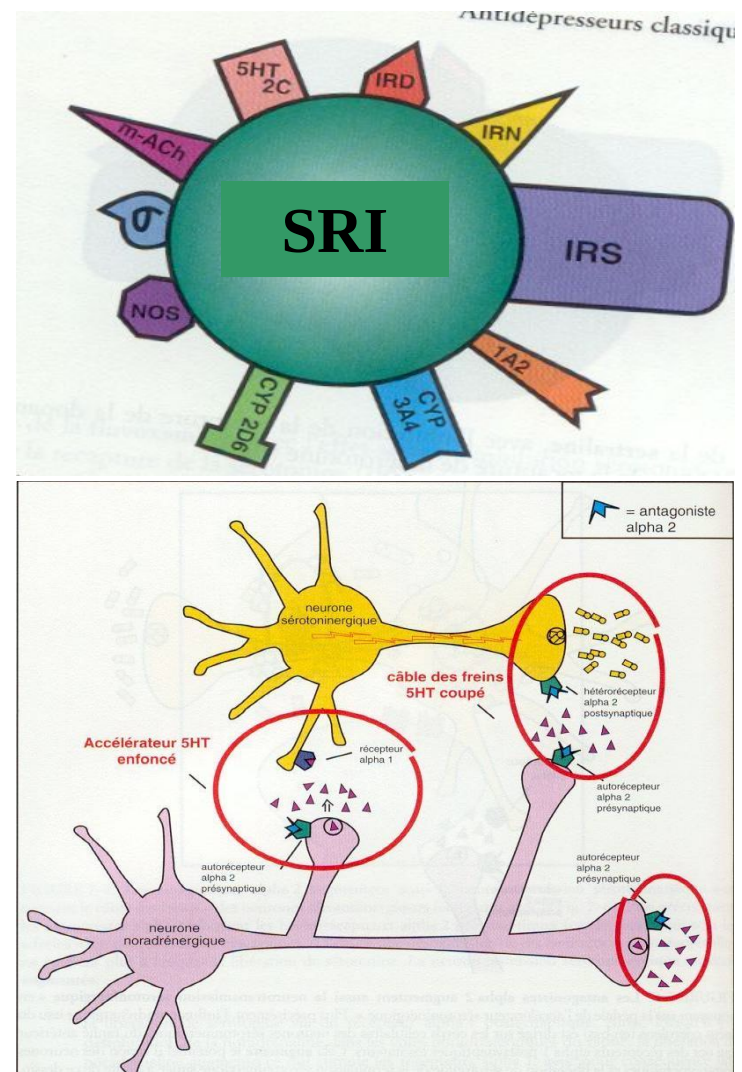
Sujets Val/Val vs Val/Met (BDNF)

- L'administration de BDNF augmente le 5-HIAA de manière dose dépendante
- Les souris KO pour le BDNF ont des anomalies de la fonction sérotoninergique



Effet spécifique du 5-HTT ?

- Les antidépresseurs n'ont pas un profil comparable...
- Et le profil de répondeur n'est pas parfaitement superposable...
- Rôle du gène 5-HTT ?



Le 5-HTT : gène candidat royale

- Une méta-analyse récente montre un OR de 1,12 (95% CI 1,03-1,21) pour le 5-HTTLPR et de 1,12 (95% CI 1,02-1,22) pour le VNTR du 2^{ème} intron.
- Ni le type d'étude, K-Té vs TDT ($P=0.41$ et $P=0.91$), ni l'éthnie ($P=0.35$ et $P=0.66$) ne contribue à l'effet global.

Rôle de l'environnement

Mesure de l'interaction gène x environnement selon le pourcentage de sujets atteints chez des sujets plus ou moins exposés

- Rapport de risque

- $a > c.b$

- Différence de risque

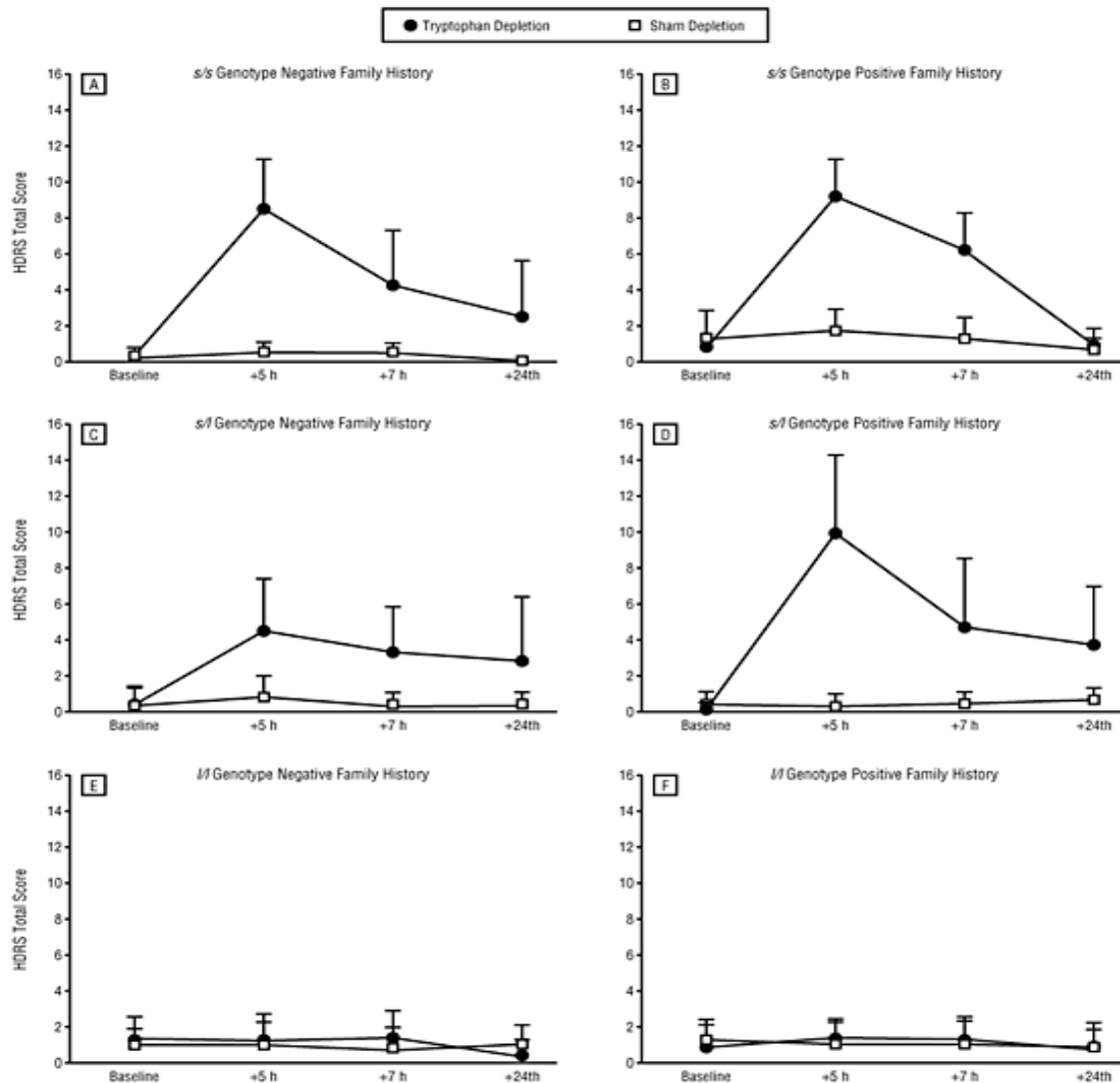
- $a > c+b$

<u>Environnement</u>	<u>Génotype</u>	
	<u>Oui</u>	<u>Non</u>
Oui	a	b
Non	c	d

$$RR \text{ (Risque relatif)} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

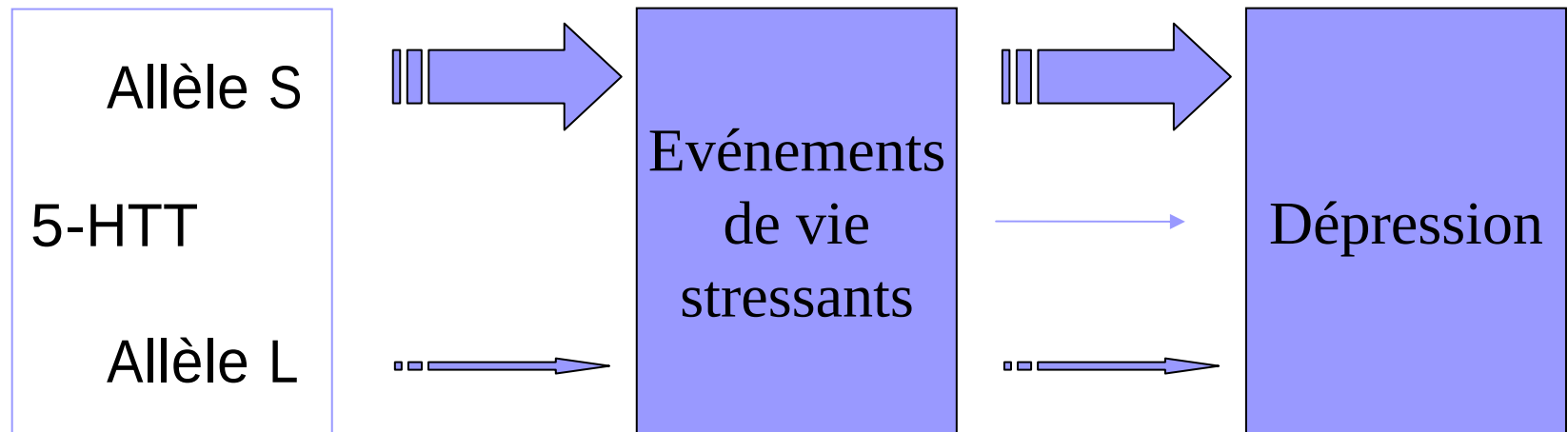
$$OR \text{ (Odds Ratio)} = ad/bc$$

Vulnérabilité génétique pour la dépression récurrente et place du 5-HTT



Les polymorphismes du gène 5-HTT sont associés à une vulnérabilité accrue aux effets de la déplétion en Trp

Interaction GxE dans la dépression



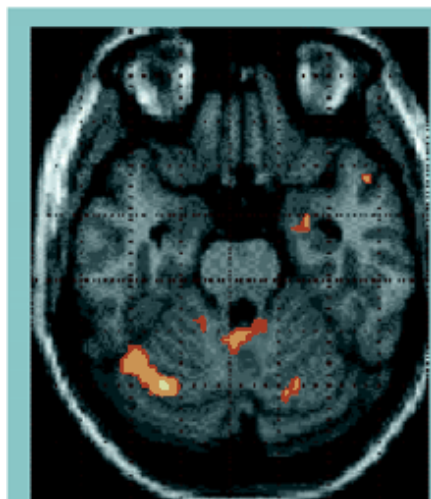
(5-HTT: gène codant pour la cible des antidépresseurs)

Les événements de vie stressants sont « dépressogènes », essentiellement chez les sujets porteurs de l'allèle « S » (forme hypofonctionnelle du 5-HTT)

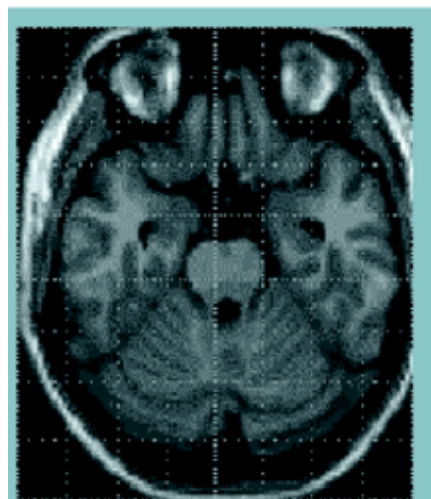
Caspi et al. (2003) Science. 2003 Jul 18;301(5631):386-9.

Interaction GxE dans l'anxiété

S



L



Hariri et al. (2002) Science, 297:400-402.

Une autre approche possible: la pharmacogénétique

- Du tour du génome au gène candidat, la pêche est maigre...
- La génétique des cibles des psychotropes (qui améliorent les patients) fournit un autre type d'approche

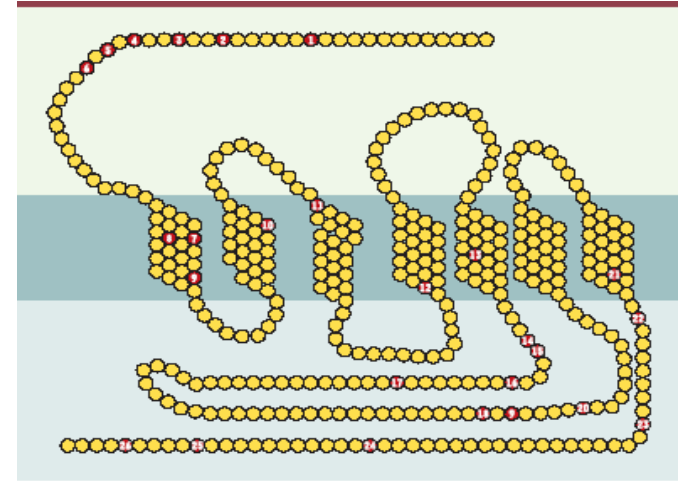


Figure 2. Séquences en acides aminés des différents récepteurs sérotoninergiques montrant les résidus concernés par des polymorphismes génétiques chez l'homme. Le récepteur type (fonctionnellement couplé aux protéines G) est représenté avec ses sept domaines transmembranaires. Chacun des 26 polymorphismes ci-dessous (numérotés de 1 à 26 dans la séquence) renvoie au récepteur concerné (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1E, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5A, 5-HT6, 5-HT7), avec l'indication des deux acides aminés possibles pour la même position dans la séquence. (1) (1-5-HT5A) Pro15Ser; (2) (2-5-HT2A) Thr25Asn; (3) (3-5-HT2C) Cys23Ser; (4) (4-5-HT1A) Pro16Leu; (5) (5-5-HT1A) Gly22Ser; (6) (6-5-HT1A) Ile28Val; (7) (7-5-HT6) Val35Leu; (8) (8-5-HT7) Thr92Lys; (9) (9-5-HT6) Leu47Pro; (10) (10-5-HT2B) Leu113Trp; (11) (11-5-HT1B) Phe124Cys; (12) (12-5-HT2B) Phe173Leu; (13) (13-5-HT1B) Phe219Leu; (14) (14-5-HT1A) Arg219Val; (15) (15-5-HT1E) Pro267His; (16) (16-5-HT2B) Ala248Pro; (17) (17-5-HT7) Pro279Leu; (18) (18-5-HT1A) Gly272Asp; (19) (19-5-HT1E) Ser262Pro; (20) (20-5-HT1E) Pro267His; (21) (21-5-HT1B) Ile367Val; (22) (22-5-HT1B) Glu374Lys; (23) (23-5-HT2B) Arg388Trp; (24) (24-5-HT6) Pro375Thr; (25) (25-5-HT2A) Ala447Val; (26) (26-5-HT2A) His452Tyr (d'après [39]).

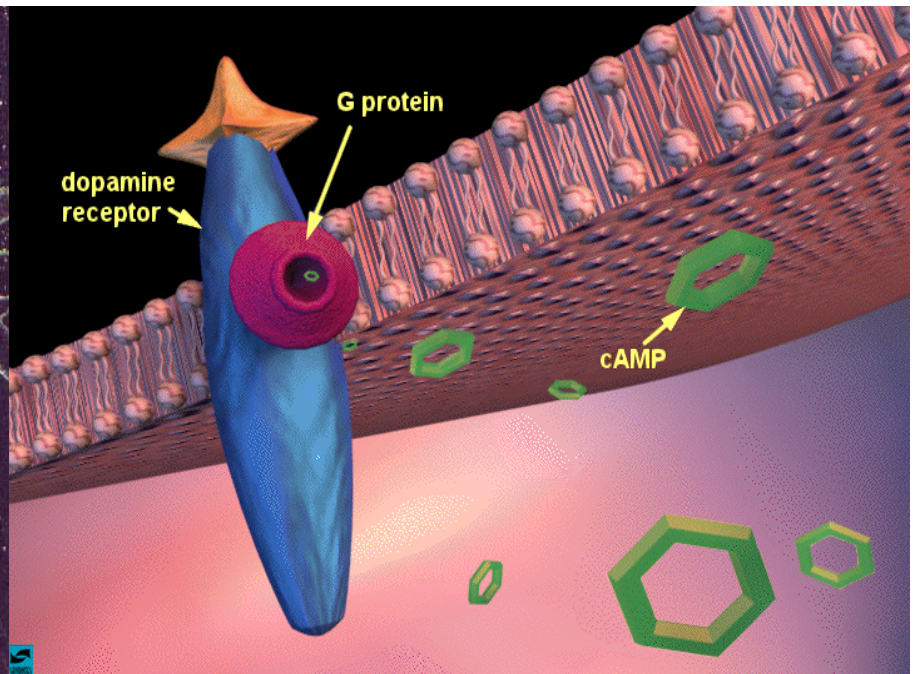
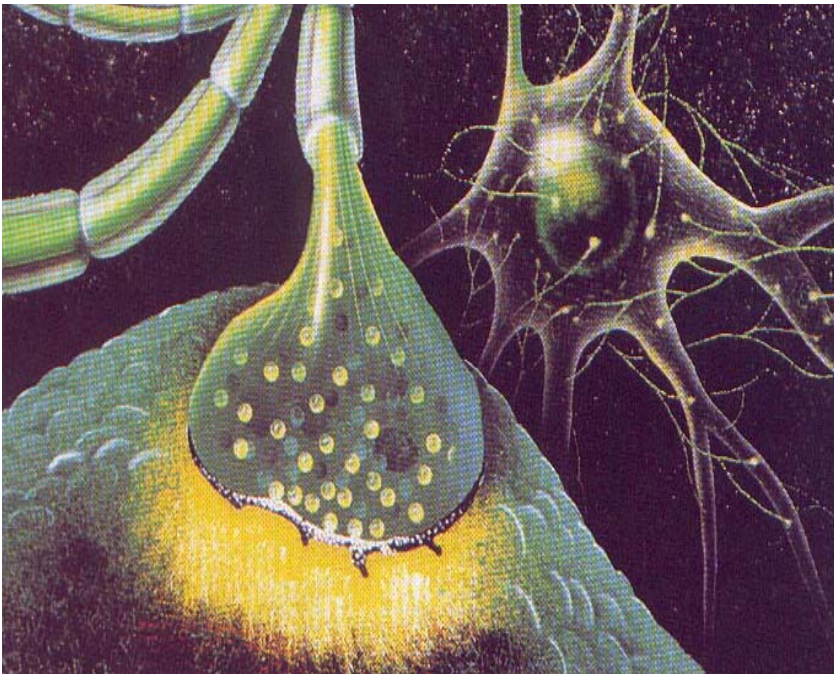
Les domaines de la psychopharmacogénétique.

■ Pharmacocinétique

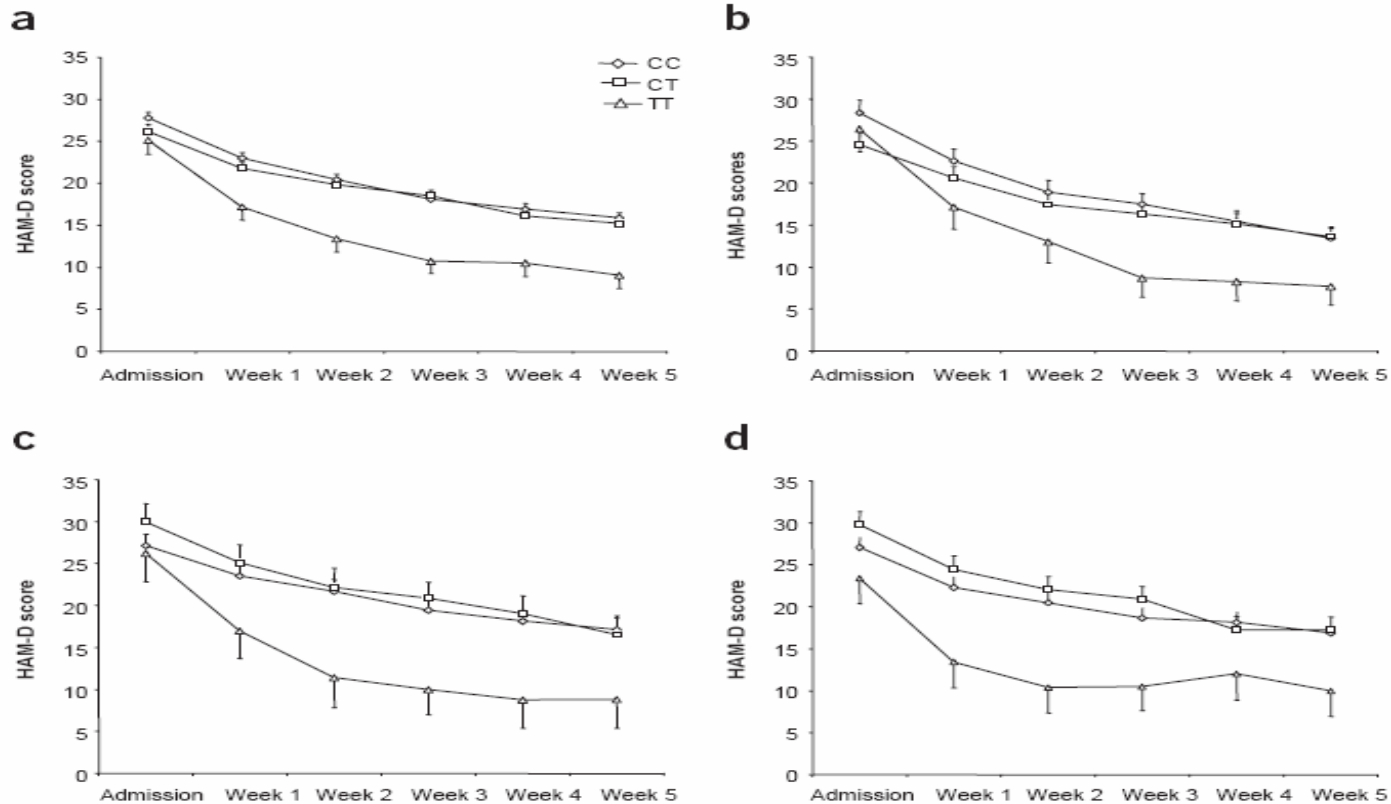
- Absorption, distribution, métabolisme, excrétion

■ Pharmacodynamique

- Activité biologique

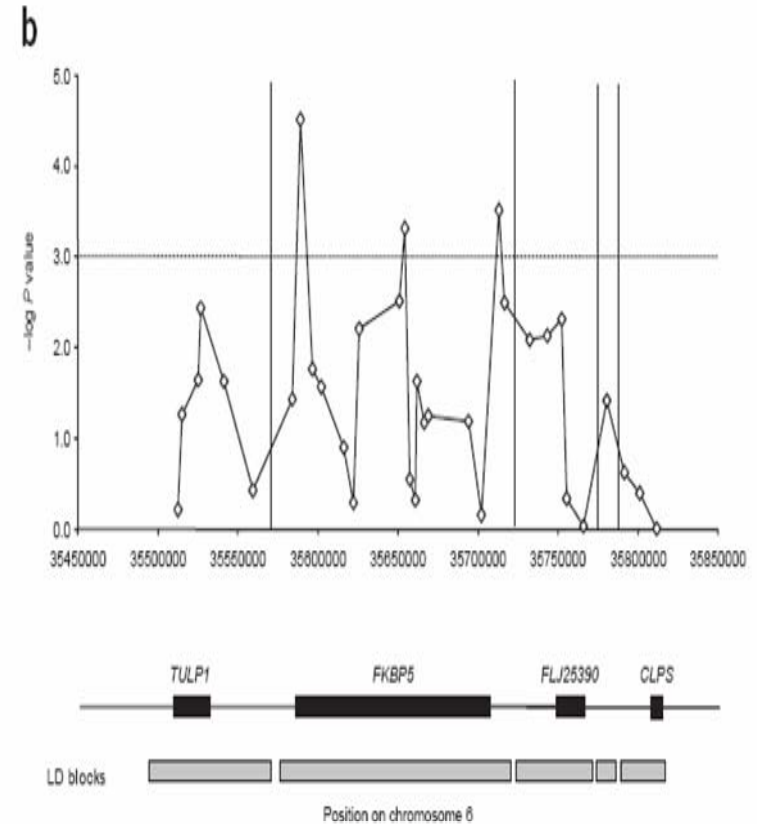


Enfin de « vraies » études de PGx dans les troubles de l'humeur



L'étude faisant référence pour la PGx des troubles de l'humeur

- I:
Existe-t-il une association significative ?

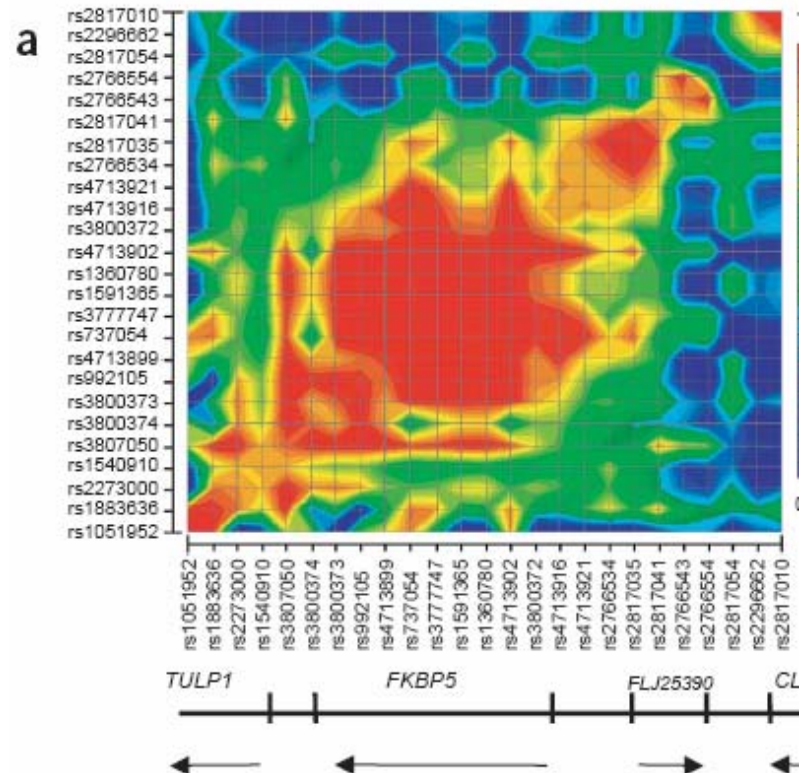


L'étude faisant référence pour la PGx des troubles de l'humeur

■ II:

L'association observée concerne-t-elle un haplotype particulier (linkage disequilibrium) ?

Ou s'agit-il d'une mutation fonctionnelle



L'étude faisant référence pour la PGx des troubles de l'humeur

■ III

Le résultat n'est pas
plutôt expliqué par la
chance ?

*Ou un biais de
stratification ?*

Table 1 Association of FKBP5 SNP genotypes with response to antidepressants after 2 weeks of treatment

SNP	Nonresponder	Responder	P value
Max-Planck Institute of Psychiatry			
rs3800373	AA, 51; CA, 35; CC, 0	AA, 77; CA, 48; CC, 21	0.00003
rs1360780	CC, 49; CT, 36; TT, 1	CC, 75; CT, 50; TT, 22	0.00048
rs4713916	GG, 49; AG, 36; AA, 1	GG, 71; AG, 53; AA, 22	0.00031
Ludwig Maximilian University, Augsburg and Ingolstadt hospitals			
rs3800373	AA, 26; CA, 15; CC, 1	AA, 16; CA, 23; CC, 4	0.053
rs1360780	CC, 25; CT, 16; TT, 1	CC, 14; CT, 24; TT, 5	0.020
rs4713916	GG, 26; AG, 15; AA, 1	GG, 21; AG, 18; AA, 4	0.27

L'étude faisant référence pour la PGx des troubles de l'humeur

■ IV:

Le phénotype analysés est-il celui réellement impliqué (pas d'effet confondant) ?

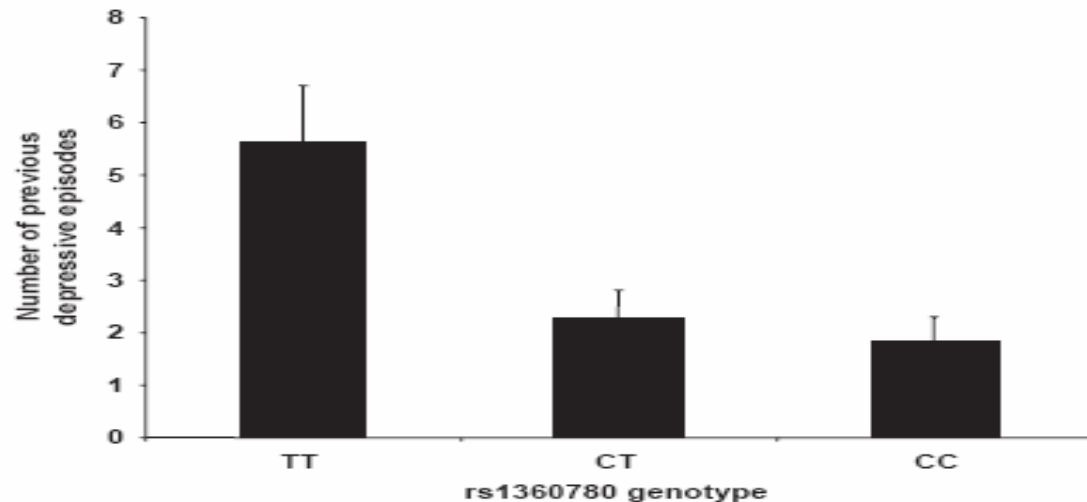
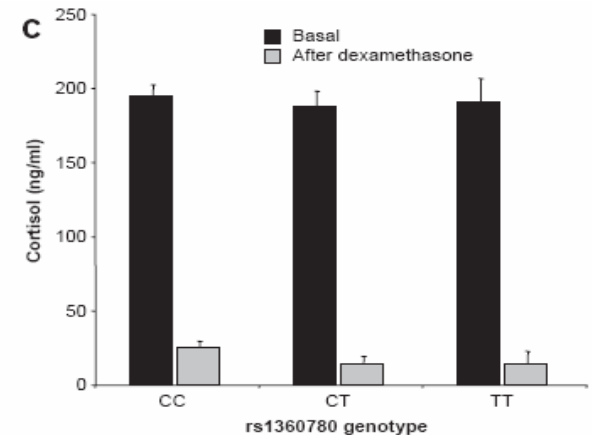
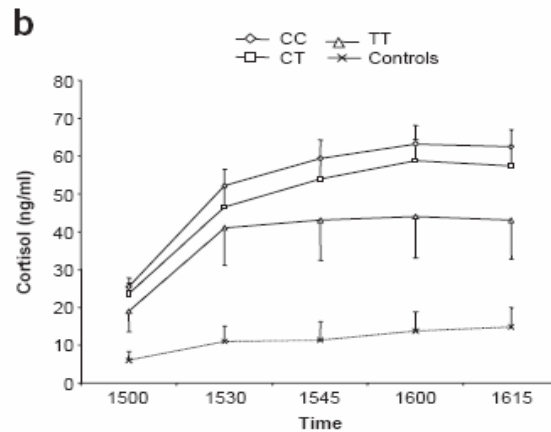
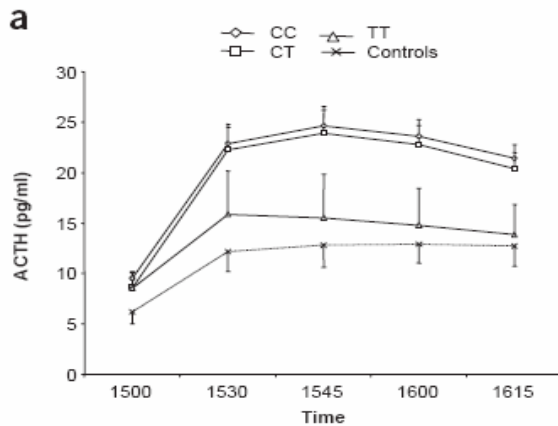


Figure 3 Number of previous depressive episodes and rs1360780 genotype. A one-way ANOVA showed a significant genotype effect: $F_{2,283} = 5.29$; $P = 0.005$.

L'étude faisant référence pour la PGx des troubles de l'humeur

V: Existe-t-il une cohérence interne aux résultats (liens biologiques entre un gène et une réponse clinique) ?



Conclusions

- Pas de gène encore explicitement impliqué dans la vulnérabilité génétique au trouble bipolaire, malgré une forte héritabilité...
- De la liaison *sauvage* (puissance d'abord) mais nécessaire,
- aux approches plus fines (spécifiques), mais limitée) de PGx et GxE,
- les paris sont ouverts!