

UN NOUVEAU FACTEUR DE PRONOSTIC ET DE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION **Une découverte à l'honneur dans *Nature Medicine***

Un travail de recherche, piloté par des équipes du réseau de la Fondation FondaMental, propose une avancée inédite pour les 30% de patients résistants aux traitements standards. Cette étude identifie la protéine Elk-1 comme marqueur de pronostic des dépressions résistantes aux traitements classiques, et comme cible de nouvelles stratégies thérapeutiques. Publiée dans *Nature Medicine* du 7 mai 2018, cette découverte résulte d'une collaboration entre des équipes de recherche clinique et fondamentale de l'Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS) (CNRS-Inserm-Sorbonne Université), de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, de l'Institut de Neurosciences de la Timone (Université Aix-Marseille /CNRS), de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (Université McGill) et de l'Université Paris-Descartes.

La dépression est la maladie psychiatrique la plus fréquente, touchant plus de deux millions de personnes en France chaque année. Si elle se soigne bien dans la grande majorité des cas, les stratégies thérapeutiques restent toutefois inefficaces pour un patient sur trois, occasionnant des risques de rechutes et de complications sévères. L'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques est donc un enjeu de premier ordre pour les patients présentant une dépression chronique et résistante aux traitements standards.

Quand la régulation de l'expression des gènes déraille...

Portée par des équipes pluridisciplinaires associant recherche clinique et fondamentale, **cette recherche a permis de démontrer l'implication d'une protéine, le facteur de transcription Elk-1, dans la dépression et la résistance au traitement.** Régulant l'expression de très nombreux gènes directement au sein de la cellule, cette protéine joue un rôle important dans la modification des émotions et du comportement.

L'originalité de l'étude et la robustesse des résultats obtenus tiennent par ailleurs à la méthodologie utilisée, qui associe trois approches successives : des études cliniques, des analyses sur tissus cérébraux post-mortem et des modèles animaux.

Les apports des études cliniques

Deux études cliniques indépendantes ont tout d'abord été conduites à Montréal et Marseille. Menées sur des patients souffrant de dépression, ces études ont mesuré, au cours du temps (deux prélèvements sur 8 semaines), la présence du marqueur Elk-1 dans le sang. Des résultats identiques, associant un mauvais pronostic à un taux de Elk-1 élevé, ont été retrouvés dans les deux études.



« Dans le sang, les variations de Elk-1 sont corrélées à la réponse clinique, ce qui permet de définir Elk-1 comme un biomarqueur sanguin facile à suivre au cours du temps. Il pourrait être un bon indicateur du pronostic de la dépression et aider à la décision thérapeutique tel que le changement de traitement anticipé pour éviter l'échec thérapeutique. » **Dr Raoul Belzeaux**, AP-HM, Institut de Neurosciences de la Timone (Aix-Marseille Université/CNRS), Fondation FondaMental.

Les apports de l'analyse des tissus cérébraux post-mortem

L'étude de tissus cérébraux post-mortem issus de la Banque de cerveaux Douglas – Bell Canada (BCDBC) a ensuite permis de confirmer le rôle clé joué par des taux élevés de Elk-1 dans le cerveau (en particulier au niveau de l'hippocampe, très impliqué dans la dépression) dans la dépression résistante. Ces résultats ont été obtenus après comparaison entre des sujets sains, décédés de cause naturelle, et des sujets décédés par suicide au cours d'une dépression.

Les apports des modèles animaux

De plus, le recours aux modèles animaux a été déterminant pour valider le lien de cause à effet entre le facteur de transcription Elk-1 et la dépression et tester l'efficacité d'une molécule pour contrer l'action de Elk-1 et agir sur les symptômes dépressifs.

Les mêmes résultats dans le sang et dans le cerveau sont observés chez la souris et chez l'humain. Chez la souris, augmenter l'expression de Elk-1 dans l'hippocampe, la structure cérébrale étudiée post-mortem, suffit pour induire des comportements dépressifs. A l'inverse, inhiber sa signalisation à l'aide d'un composé qui perturbe spécifiquement l'interaction protéine-protéine entre Elk-1 et son régulateur principal, la MAP-kinase-ERK, induit des effets antidépresseurs.

Agir au « cœur » de la dépression

La portée de ces résultats est importante car, au-delà de l'identification d'un marqueur biologique impliqué dans la dépression, ces travaux ont permis de tester, à un stade préclinique, l'efficacité d'un nouveau traitement (qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet¹).

Autre nouveauté, cette découverte repose sur un mode d'action totalement différent de celui de la pharmacologie standard des antidépresseurs. Alors que ces derniers agissent au niveau de la synapse, à la surface des cellules, la nouvelle approche pharmacologique mise au jour à travers ces résultats consiste à cibler directement un facteur de transcription pour traiter la dépression, au cœur de la machinerie cellulaire.



« Autrement dit, là où les antidépresseurs habituels agissent à l'extérieur de la cellule pour modifier l'information qui arrive à cette dernière, l'inhibiteur de Elk-1 agit à l'intérieur de la cellule pour modifier la façon dont l'information est traitée. » Dr. Eleni Tzavara, Directeur de recherche Inserm, Neurosciences Paris-Seine, IBPS (Inserm / CNRS / Sorbonne Université), membre du réseau FondaMental.

Cette stratégie alternative est d'un intérêt décisif pour le développement de nouveaux médicaments, et un nouvel espoir pour cibler le « cœur » de la dépression.

Ce travail a été dirigé par **Eleni Tzavara** (Directeur de Recherche Inserm, Neurosciences Paris Seine, IBPS (Inserm-CNRS-Sorbonne Université), membre du réseau FondaMental), en collaboration avec une équipe de recherche translationnelle en psychiatrie à Marseille sous la responsabilité de **Raoul Belzeaux** (Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille / Institut de Neurosciences de la Timone (Aix-Marseille Université/CNRS), membre du réseau FondaMental) et une équipe franco-canadienne sous la responsabilité de **Bruno Giros** (Chaire de Recherche du Canada à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (Université McGill), et Directeur de Recherche CNRS, membre du réseau FondaMental).



Le projet a bénéficié du soutien financier de : ERA-NET-Neuron, LABEX-Biopsy, la Fondation pour la Recherche sur le Cerveau, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, la DGOS (Projet Hospitalier de Recherche Clinique), le Conseil Régional d'Aquitaine, les Instituts de recherche en santé du Canada et la Fondation FondaMental.

Contacts presse :

Fondation FondaMental : Laurence de la Touche – laurence@agencethedesk.com - 06 09 11 11 32

¹ WO2010/037841 ; TREATMENT OF MOOD AND ANXIETY DISORDERS