



Mots-clés : BDNF, polymorphisme, plasma, sérum, rechute

Keywords: BDNF, polymorphism, plasma, serum, relapse

Le BDNF est-il un bon candidat comme biomarqueur de la rechute ?

Is BDNF a good biomarker candidate for the relapse risk?

H.A.S. Geoffroy*, F. Noble*

De l'étude de son polymorphisme jusqu'à son taux périphérique, le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), une neurotrophine, a été le sujet de très nombreux travaux ces dernières années dans le contexte des maladies psychiatriques. Si, dans le cadre de la dépression, il n'est pas considéré comme un marqueur diagnostique, mais plutôt comme un marqueur de l'amélioration des symptômes dépressifs, dans le cas de certaines addictions, le concept de biomarqueur de la rechute est émergent. Quel bilan peut-on faire sur la mesure du taux de BDNF périphérique dans les addictions ? Est-ce le biomarqueur de la rechute de demain ?

In the past years, BDNF has been extensively studied in the context of psychiatric diseases, investigating every aspects of it, from its polymorphism to its peripheral level. In depression, BDNF level is not a diagnostic marker but is instead useful to follow the improvement of depressive symptoms. On the contrary, the concept of peripheral biomarker of relapse has emerged in the context of addiction. To date, what conclusions can we draw from the peripheral BDNF level in the addiction field? Is it sufficient to consider BDNF as a reliable biomarker of relapse for the future?

UNE NEUROTROPHINE UBIQUITAIRE

Le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau, est une protéine présente chez l'homme comme chez l'animal, dès le plus jeune stade de développement. Cette neurotrophine est ubiquitaire : on la retrouve au niveau central dans diverses régions cérébrales (par exemple, hippocampe, cortex, amygdale, striatum, etc.), mais également en périphérie (par exemple, sang, glandes salivaires, reins, muscles, etc.). C'est une protéine pléiotrope, et son rôle dépend notamment des étapes de développement : indispensable à la neurogenèse, le BDNF participe un peu plus tard à la croissance et à la survie des neurones, tandis qu'à un stade plus avancé, son expression est indispensable dans les phénomènes de potentialisation à long terme, témoin de la neuroplasticité sous-tendant les processus mnésiques. Le BDNF se fixe sur le récepteur membranaire TrkB, un récepteur tyrosine kinase qui possède une forte affinité pour la forme mature du BDNF. Une fois activées, la dimérisation et

l'autophosphorylation de ce récepteur entraînent une signalisation intracellulaire en cascade impliquant 3 voies majeures, dont la finalité est l'activation ou la répression de gènes cibles. Chez l'Homme, il existe un polymorphisme dans le gène du BDNF. Ainsi, le changement d'un nucléotide va affecter le 66^e acide aminé, ce dont résulte un remplacement d'une valine par une méthionine (Val66Met) dans la séquence du propeptide. D'après les données existantes, cela perturbe la sécrétion et la localisation de BDNF et conduit à un trafic intracellulaire moins efficace. Chez l'Homme, l'allèle Met est associé à une perturbation de la mémoire épisodique. Sur le plan clinique, l'analyse de ce polymorphisme est très étudiée dans les maladies psychiatriques, en particulier son lien avec la vulnérabilité aux drogues.

De la même manière, depuis plusieurs années, l'étude du niveau d'expression du BDNF suscite un intérêt majeur en clinique. En effet, le taux périphérique semble perturbé dans certaines maladies psychiatriques. D'une part, on observe, par exemple, chez des sujets souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, des taux sériques plus bas de BDNF que ceux des sujets contrôles, sans que l'on ait pu noter une corrélation avec la sévérité du trouble (1). D'autre part, chez des patients chez lesquels ont été diagnostiqués des troubles dépressifs majeurs, le

taux périphérique de BDNF (plasma ou sérum) est également moins important que chez des sujets sains. Après un traitement antidépresseur adapté, les taux de BDNF reviennent à un niveau basal (2). Qu'en est-il dans le cadre des dépendances aux drogues ?

RÔLE DANS L'ADDICTION À LA NICOTINE

Il n'existe que peu d'études chez l'Homme sur les taux de BDNF dans la dépendance à la nicotine. Cependant, l'influence du polymorphisme Val66Met du BDNF dans ce contexte a été décrite. Dans cette étude, on a inclus 600 participants dans la population chinoise, dont la moitié était des fumeurs. En comparant ces 2 groupes, on n'a relevé aucun effet du génotype sur les taux sériques de BDNF, si ce n'est que les fumeurs possédant l'allèle Met auraient tendance à fumer plus jeunes que ceux possédant le génotype Val/Val (3). Une autre étude, incluant des participants allemands, indique que ceux qui possèdent la méthionine seraient plus vulnérables à l'initiation et au maintien du comportement de prise de nicotine : le variant perturberait la sécrétion de BDNF dans l'hippocampe. Sachant que la nicotine améliore les performances de mémoire de travail – dépendantes de l'hippocampe –, et que le BDNF participe à de nombreuses formes de plasticité dans cette région du cerveau, l'une des hypothèses des auteurs est que les porteurs de l'allèle Met compensent un dysfonctionnement cognitif par la prise de nicotine (4). Enfin, le gène NTRK2, codant pour le récepteur TrkB du BDNF, semblerait être un gène de susceptibilité de la dépendance à la nicotine. En effet, une étude a analysé plusieurs polymorphismes de ce gène au sein de 2 groupes ethniques aux États-Unis (Européens-Américains et Africains-Américains) et a démontré que des variations alléliques, dont un haplotype majeur, sont associées à la dépendance à la nicotine (5).

Une autre étude a comparé les niveaux plasmatiques de BDNF de fumeurs et de non-fumeurs, et a déterminé les taux, 4 et 12 semaines après l'arrêt du tabac, en présence et en l'absence de traitements de substitution (varénicline ou patch de nicotine). Il s'avère que le taux de BDNF chez les fumeurs au début de l'étude est moins élevé que chez les non-fumeurs. En revanche, quel que soit le sous-groupe de patients abstinents, le taux de BDNF augmente 4 semaines après l'arrêt du tabac par rapport à l'état basal. Il est suivi d'une tendance à la diminution entre 4 et 12 semaines (6). Une autre recherche clinique rapporte également des niveaux plasmatiques élevés de BDNF dans les 2 mois suivant l'arrêt du tabac par rapport au taux basal. Par ailleurs, les auteurs rapportent un métabolisme bouleversé par l'arrêt du tabac, avec des concentrations plasmatiques de leptine et de ghréline

* Laboratoire de neuroplasticité et thérapies des addictions, CNRS ERL 3649 – Inserm U 1124, université Paris-Descartes, Paris.



perturbées. Ceci est intéressant compte tenu des liens existants entre ces 2 peptides et le BDNF dans la régulation de la prise alimentaire.

Chez le rongeur, des études ont montré que l'exposition à long terme à la nicotine réduit le nombre de neurones et augmente les marqueurs de l'apoptose dans le cortex ou l'hippocampe. Il est donc possible que l'augmentation de l'expression de BDNF observée soit le reflet d'une capacité de régénération des neurones endommagés, sachant que, dans la littérature, les augmentations de BDNF sont associées à la survie neuronale et à la différenciation.

DANS LA DÉPENDANCE À L'ALCOOL

D'un point de vue génétique, une étude a montré que les individus possédant le **génotype Val/Val** (forme sauvage) étaient ceux qui rechutaient le plus vite pendant la première année de leur prise en charge thérapeutique (7). Ce lien est encore plus prononcé chez les individus dont la famille elle-même a connu des dépendances à l'alcool, ce qui suggère une interaction entre le génotype Val/Val et des facteurs familiaux tels que d'autres polymorphismes génétiques ou l'influence de l'environnement (régulations épigénétiques).

Un travail très récent, mené chez l'adolescent, a essayé de comprendre le lien existant entre la consommation précoce d'alcool, le polymorphisme Val66Met et l'activation de certaines régions cérébrales liées à l'anticipation des récompenses par IRM fonctionnelle dans le test de "Monetary Incentive Delay Task" adapté chez l'adolescent (les "bonnes" réponses sont récompensées par un bonbon). Pour les porteurs de l'allèle Met (Val/Met ou Met/Met), l'activation du putamen, lors de l'anticipation de la récompense, est liée à la consommation d'alcool : ceux qui consomment le plus sont ceux dont le putamen s'active le moins, tandis qu'une forte activation est associée à une faible consommation. Ainsi, chez les porteurs de l'allèle Met âgés de 14-15 ans, l'activation du putamen prédit leur consommation d'alcool 2 ans après, à l'âge de 16-17 ans (8). Concernant les taux périphériques de BDNF, l'étude la plus récente n'a observé qu'une tendance, non significative, du taux sérique de BDNF à augmenter chez des sujets dépendants à l'alcool par rapport à des sujets contrôles sains entre 18 et 35 ans (9). Une autre a quantifié le taux sérique de BDNF chez des patients alcoolodépendants. Six mois après leur inclusion, leur taux sérique de BDNF a augmenté par rapport à leur taux basal, qu'ils soient abstinents ou non. Cependant, le taux de BDNF était plus élevé chez les individus abstinents que chez les non abstinents (10). Une autre étude, réalisée pendant le sevrage, a montré que la conversion du proBDNF en BDNF mature était perturbée à l'état basal, alors que le taux de ce dernier

augmentait après une semaine de sevrage, ce phénomène constituant un mécanisme d'adaptation à un stress physiologique (11).

Au contraire, l'équipe de **K.H. Joe** a observé une diminution du taux plasmatique de BDNF par rapport à celui des sujets contrôles. Ils ont mesuré ce taux après 30 jours d'hospitalisation, afin de diminuer les effets de l'intoxication à l'alcool et le syndrome de sevrage, chez des patients ne prenant pas de médicaments psychoactifs (12). Une autre équipe a également observé une diminution de BDNF sérique, à la fois au début de l'admission par rapport aux taux des sujets contrôles et au septième jour de sevrage, par rapport au moment de l'admission. Chez le rongeur, des travaux ont montré que le fait de diminuer le taux de BDNF, au niveau central, majorait leur consommation d'alcool alors que son augmentation l'atténuait. La voie de signalisation du BDNF servirait de voie homéostatique impliquée dans la régulation de l'addiction à l'alcool. Ainsi, la fonction normale du BDNF pourrait être altérée dans le cadre d'une exposition chronique à l'alcool : le mécanisme de neuroprotection endogène engagé contre les effets centraux de l'alcool serait perturbé. Dans la mesure où le BDNF peut traverser la barrière hémato-encéphalique et où on a décrit certaines corrélations entre les taux centraux et périphériques, il est possible que les faibles taux de BDNF sérique soient le reflet de son altération au niveau central.

Ainsi, lors de la consommation d'alcool, les données sur le taux de BDNF sont assez contradictoires. Il semble en effet que sa quantification soit dépendante du temps de sevrage, du choix de la mesure dans le sérum ou dans le plasma et de la prise ou non de médicaments psychoactifs, tous ces facteurs étant chacun des éléments déterminants dans la mesure du taux périphérique de BDNF.

ET DANS CELLE À L'HÉROÏNE ET À LA COCAÏNE

Plusieurs études tendent à montrer que la vulnérabilité à l'addiction à l'héroïne pourrait avoir des causes génétiques, impliquant plusieurs gènes. Par exemple, celle sur le polymorphisme Val66Met du BDNF, menée chez des hommes d'origine chinoise, a montré que ceux qui possèdent le génotype hétérozygote (Val/Met) abusaient de l'héroïne à des âges plus précoces que des hommes ayant un génotype homozygote (Val/Val ou Met/Met) [13]. Très récemment, des chercheurs ont étudié la relation entre la concentration plasmatique de BDNF et le polymorphisme Val66Met chez des héroïnomanes. Chez les patients dépendants, le taux périphérique de BDNF était plus bas, mais la distribution de ce polymorphisme n'a pas été corrélée avec la dépendance. Ils ont également démontré que plus

la durée de la dépendance est longue, plus le taux de BDNF est bas. D'après les auteurs, un taux de BDNF bas refléterait une moins bonne protection neuronale et un certain degré de dégénérescence chez les patients dépendants (14).

A. Heberlein et al. ont montré également que le taux sérique de BDNF est diminué chez des patients dépendants à l'héroïne, par rapport à des sujets contrôles (15). L'héroïne pourrait donc être responsable d'une modification de la synthèse de la neurotrophine BDNF. En tant que régulateur de la survie neuronale, une diminution du BDNF pourrait avoir des conséquences délétères au niveau des neurones du système nerveux central. En revanche, **J. Zhang et al.** rapportent des taux sériques élevés de BDNF chez des patients dépendants aux opiacés (héroïne ou méthadone), et ce taux est corrélé avec l'intensité du désir pour la drogue (*craving*). Les auteurs avancent qu'en augmentant l'activité des circuits nigrostriés et la libération de dopamine le BDNF augmente l'effet récompensant des drogues (16). Pendant le sevrage, les concentrations périphériques de BDNF semblent également augmenter. On l'a démontré, à la fois au début du sevrage (1-7 jours) et 1 mois après l'arrêt de la consommation d'héroïne (17).

En ce qui concerne la cocaïne, d'après la littérature, une régulation dynamique du taux de BDNF périphérique semble exister et dépend du moment du dosage réalisé chez les patients. Alors qu'une différence était relevée avec l'héroïne, l'équipe de **F. Angelucci** (14) n'a pas observé de différence dans le taux sérique de BDNF mesuré chez des patients dépendants à la cocaïne et ceux des sujets contrôles. **M. Corominas-Roso et al.** ont quantifié, pour leur part, moins de BDNF sérique chez des patients dépendants à la cocaïne au début de leur admission à l'hôpital que les taux de celui des sujets contrôles, non dépendants. Ce taux a progressivement augmenté, jusqu'à leur sortie de l'hôpital (18). Un autre travail a retrouvé ces résultats : ils ont observé une augmentation du taux de BDNF chez les patients dépendants à la cocaïne, 12 jours après l'arrêt de la drogue, et cette augmentation est corrélée avec le *craving* pour cette drogue (19). Le taux sérique de BDNF est alors proposé comme pouvant être un biomarqueur de l'addiction à la cocaïne.

Quelques années auparavant, le BDNF avait déjà été proposé comme un bon biomarqueur de la rechute (20). En effet, ces travaux ont montré que plus le taux de BDNF dans le sérum était élevé, plus la rechute était proche dans le temps. Les patients abstinents pendant 3 semaines présentent également une sensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (cortisol et ACTH), lequel pourrait moduler le taux de BDNF. En effet, le stress étant fortement lié à la possibilité de rechute, les changements dans le taux périphérique de BDNF pourraient refléter les adaptations du système de stress avec la rechute à la cocaïne. Les travaux menés chez le rongeur



voit également dans ce sens, puisque l'exposition à un stress de souris auxquelles on propose de la cocaïne provoque une augmentation de la corticostéroïde et du BDNF dans les régions centrales du circuit de la récompense lors du sevrage à la cocaïne. De nombreuses études menées chez le rongeur rapportent une augmentation du BDNF central au cours du temps. On retrouve ce phénomène après des protocoles d'injections contingentes et non contingentes de cocaïne.


De la même manière, on a également exploré le lien entre rechute et augmentation de BDNF chez le rongeur. En effet, selon les régions cérébrales, des injections locales de BDNF peuvent potentialiser la recherche de cocaïne lors de l'abstinence ou encore faciliter la réinstallation du comportement de prise de drogue.

DANS LE CADRE D'ABUS DE MÉTHAMPHÉTAMINE

Enfin, dans le cadre de la consommation et l'abus de méthamphétamine, le taux de BDNF semble être également perturbé. Cependant, une étude récente concernant le polymorphisme Val66Met n'a pas rapporté de différences dans la distribution du génotype entre les patients abusant de la méthamphétamine et des témoins. En revanche, les chercheurs relatent que les porteurs homozygotes pour l'allèle Met ou Val/Met, hétérozygotes, abusent plus jeunes de la drogue que les porteurs homozygotes pour l'allèle Val. Ils montrent aussi qu'il semble que les porteurs homozygotes Val soient moins impulsifs. Ce travail intéressant rapporte que la fréquence des allèles est différente selon l'origine des populations. Ainsi, la fréquence de l'allèle Met serait de 38,9% chez les Japonais, alors qu'elle serait de 56% chez les Chinois et les Malaisiens. Enfin, dans la mesure où les porteurs de l'allèle Met verraient le transport intracellulaire de BDNF diminuer, ainsi que sa sécrétion, les chercheurs proposent que cela pourrait affecter la sécrétion de dopamine, ce qui modifierait les effets comportementaux liés à la méthamphétamine (21). Une autre étude, sur le polymorphisme, a cependant rapporté qu'on trouvait moins de porteurs de l'allèle Met parmi les patients dépendants de la méthamphétamine. Ainsi, l'hypothèse avancée – toujours en lien avec la dopamine – serait que les porteurs Val/Val auraient plus de BDNF central que les porteurs Met, ce qui augmenterait l'effet euphorique lié à la drogue et les rendrait plus vulnérables (22). Quant aux études périphériques, elles semblent controversées. Celles-ci n'incluent que peu de patients et méritent d'être confirmées à partir d'un plus grand échantillon. La plus récente a rapporté une diminution de BDNF sérique chez les patients ayant abusé de la méthamphétamine, à la fois entre 1 et 7 jours de sevrage, puis entre 8 et 21 jours d'abstinence, par rapport à un groupe contrôle. À l'inverse, chez

des patients abstinents depuis 30 jours ou plus, une autre étude a rapporté une augmentation de ces taux, plasmatiques, par rapport à ceux de patients témoins. Une régulation dynamique du taux de BDNF au cours de l'abstinence n'est donc pas à exclure.

CONCLUSION

Quelle que soit la drogue d'abus, le taux de BDNF est fortement impacté à l'échelle périphérique et semble être souvent le reflet de processus adaptatifs en faveur d'un retour vers un état homéostatique. La recherche d'une "empreinte biologique" laissée par les drogues afin de prédire la rechute est primordiale, et malgré la concentration des efforts et la richesse des études, à la fois fondamentales et cliniques, le BDNF ne peut être actuellement considéré comme un biomarqueur fiable de la rechute, tant les études sont controversées. En effet, selon que la mesure se fait dans le sérum ou dans le plasma, les variations peuvent être opposées. L'étude du BDNF dans le plasma semble refléter les variations de BDNF circulant, du BDNF libre, tandis que la mesure dans le sérum prend en compte le taux de BDNF dans les plaquettes, ces dernières le stockant de manière très importante. Les études cliniques relatent souvent que la mesure du BDNF est plus stable dans le sérum. En effet, les plaquettes chez l'homme circulent dans le sang pendant 10 jours avant d'être renouvelées alors que la demi-vie du BDNF dans le plasma est très courte (moins d'une heure). Les résultats des recherches cliniques sont également difficiles à interpréter dans la mesure où le taux de BDNF chez les patients est aussi potentiellement lié à des facteurs confondants, tels que l'usage d'un traitement de substitution ou de détoxification, et l'inclusion de patients parfois polyconsommateurs. La recherche fondamentale dans le domaine est donc d'un enjeu crucial. Finalement, compte tenu de la complexité d'interprétation des études cliniques actuelles et des différents facteurs confondants intrinsèques, ne faut-il pas tendre vers la recherche de combinaisons de biomarqueurs, plutôt que vers la quête d'un unique biomarqueur de la rechute? 

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord* 2010;122(1-2):174-8.
2. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 2010;7(4):231-5.
3. Zhang XY, Chen da C, Xiu MH et al. BDNF Val66Met variant and smoking in a Chinese population. *PLoS One* 2012;7(12):e33295.
4. Lang UE, Sander T, Lohoff FW et al. Association of the met66 allele of brain-derived neurotrophic factor

(BDNF) with smoking. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190(4):433-9.

5. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ et al. Association of specific haplotypes of neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 gene (NTRK2) with vulnerability to nicotine dependence in African-Americans and European-Americans. *Biol Psychiatry* 2007;61(1):48-55.

6. Bhang SY, Choi SW, Ahn JH. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in smokers after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2010;468(1):7-11.

7. Wojnar M, Brower KJ, Strobbe S et al. Association between Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and post-treatment relapse in alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(4):693-702.

8. Nees F, Witt SH, Dinu-Biringer R et al. BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: role for early alcohol consumption. *Alcohol* 2015;49(2):103-10.

9. Lhullier AC, Moreira FB, da Silva RA et al. Increased serum neurotrophin levels related to alcohol use disorder in a young population sample. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39(1):30-3.

10. Costa MA, Girard M, Dalmay F, Malauzat D. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(11):1966-73.

11. Huang MC, Chen CH, Chen CH et al. Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal. *Alcohol* 2008;43(3): 241-5.

12. Joe KH, Kim YK, Kim TS et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(11):1833-8.

13. Chen SL, Lee SY, Chang YH et al. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients. *Sci Rep* 2015;5:8148.

14. Angelucci F, Ricci V, Pomponi M et al. Chronic heroin and cocaine abuse is associated with decreased serum concentrations of the nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *J Psychopharmacol* 2007;21(8):820-5.

15. Heberlein A, Dürsteler-MacFarland KM, Lenz B et al. Serum levels of BDNF are associated with craving in opiate-dependent patients. *J Psychopharmacol* 2011;25(11):1480-4.

16. Zhang J, Zhang X2, Su H et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels during opiate withdrawal. *Neurosci Lett* 2014;571:61-5.

17. Von Diemen L, Kapczinski F, Sordi AO et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor expression in early crack cocaine withdrawal. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(1): 33-40.

18. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in cocaine-dependent patients during early abstinence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1078-84.

19. Su H, Tao J, Zhang J et al. An association between BDNF Val66Met polymorphism and impulsivity in methamphetamine abusers. *Neurosci Lett* 2014;582:16-20.

20. D'Sa C, Fox HC, Hong AK, Dileone RJ, Sinha R. Increased serum brain-derived neurotrophic factor is predictive of cocaine relapse outcomes: a prospective study. *Biol Psychiatry* 2011;70(8):706-11.

21. Cheng CY, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Wu HC, Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism is associated with substance abuse in males. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;140(1-2):86-90.

22. Sim MS, Mohamed Z, Hatim A, Rajagopal VL, Habil MH. Association of brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism with methamphetamine dependence in a Malaysian population. *Brain Res* 2010;1357:91-6.