

## Avis de Soutenance

Madame Montaine LION

### RECHERCHES BIOMEDICALES Neurologie, imagerie et santé mentale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Étude des variants d'épissage alternatif de GPR56 dans les troubles de l'humeur et les comportements suicidaires*

dirigés par Monsieur Jean NAUDIN et Monsieur Raoul BELZEAUX

Soutenance prévue le **vendredi 21 novembre 2025** à 14h00  
Lieu : Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille  
Salle : CERIMED

#### Composition du jury proposé


M. Jean NAUDIN	AMU- APHM- INT	Directeur de thèse
M. Raoul BELZEAUX	Université de Montpellier - IGF	Co-directeur de thèse
Mme Juliette SALLES	Université et CHU Toulouse	Examinatrice
M. Jean-Christophe DELPECH	INRAE	Examinateur
M. Naguib MECHAWAR	Institut Douglas, Université McGill	Rapporteur
Mme Laurie GALVAN	Nîmes Université (UNIMES) - Laboratoire Activités Physiques et Sportives et processus PSYchologiques : recherches sur les Vulnérabilités - Nîmes Université (APSY-V)	Rapporteure

**Mots-clés :** Biomarqueur, Troubles de l'humeur, Trouble dépressif majeur, GPR56, Physiopathologie, cellules gliales

#### Résumé :

Les troubles de l'humeur, constituent un enjeu majeur de santé publique en raison de leur forte prévalence, de leur évolution chronique et invalidante, et de leur association avec un risque suicidaire élevé. Malgré des avancées croissantes dans ce domaine, les mécanismes biologiques demeurent encore partiellement élucidés, et aucun biomarqueur validé ne permet à ce jour d'affiner le diagnostic, de prédire le risque suicidaire ou d'anticiper la réponse aux traitements. Dans ce contexte, l'étude de marqueurs sanguins constitue une piste prometteuse, à la fois pour mieux comprendre la physiopathologie des troubles de l'humeur et pour identifier de nouveaux outils utiles en clinique. Cette thèse s'inscrit dans cette démarche à travers trois études complémentaires. La première étude s'est intéressée au ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), un marqueur simple de l'inflammation systémique. Dans une cohorte de 221 participants suivis pendant 30 semaines, nous avons montré que le NLR est associé à l'histoire de tentative de suicide. Les traumatismes de l'enfance sont également liés à une élévation du NLR, y compris chez les témoins. Enfin, en

l'absence de traumatisme précoce, ce marqueur distingue les patients suicidaires des non-suicidaires. Ces résultats indiquent que le NLR reflète à la fois l'impact de facteurs distaux (traumatismes précoces) et proximaux (comportement suicidaire) sur l'inflammation périphérique. Malgré sa variabilité intra-individuelle, il pourrait constituer un biomarqueur simple et peu coûteux de vulnérabilité suicidaire, à condition de prendre en compte les antécédents traumatiques. La deuxième étude s'est intéressée au gène GPR56, un récepteur d'adhésion couplé aux protéines G. Ce gène présente plusieurs variants issus de l'épissage alternatif, dont le rôle dans la dépression et la réponse au traitement restait jusqu'ici inconnu. Pour les distinguer, nous avons développé des outils de qPCR spécifiques et analysé leur expression dans une cohorte prospective de 48 patients suivis pendant 30 semaines pour un épisode dépressif majeur. Nous avons mis en évidence une surexpression spécifique du variant S4 chez les patients répondeurs, contrairement au variant S3, qui n'était pas associé à l'amélioration clinique. Ces résultats suggèrent que GPR56-S4 pourrait constituer un biomarqueur clé de la réponse aux antidépresseurs et confortent l'hypothèse de son implication physiopathologique, notamment via ses fonctions microgliales et synaptiques, dont les altérations sont bien documentées dans la dépression. La troisième étude a évalué la réponse transcriptionnelle au stress social aigu (TSST) dans une cohorte composée de 55 femmes avec trouble de l'humeur, dont 34 avec phénotype suicidaire. L'expression de 12 gènes a été mesurée à cinq temps avant et après le stress. Six gènes (GPR56 et son variant S4, THBS1, P2RX7, RELA et MMP8) ont montré une modulation significative. Les analyses de réseaux ont mis en évidence une architecture distincte selon le phénotype, avec un module spécifique P2RX7-GPR56-S4 chez les patientes suicidaires et une force globale du réseau plus élevée chez les non-suicidaires. Ces résultats suggèrent que la vulnérabilité suicidaire repose non seulement sur l'ampleur de la réponse transcriptionnelle, mais aussi sur la désorganisation des interactions moléculaires sous contrainte sociale. Dans leur ensemble, ces travaux soulignent l'importance de l'inflammation périphérique et de gènes clés comme GPR56 dans la physiopathologie des troubles de l'humeur et du suicide. Ils montrent l'intérêt d'approches dynamiques, isoforme-spécifiques et intégratives basées sur l'analyse de réseaux pour l'identification de biomarqueurs sanguins. Ces résultats ouvrent des perspectives pour une stratification plus fine des patients et s'inscrivent dans le développement d'une psychiatrie de précision, visant à améliorer la prévention et la prise en charge du risque suicidaire.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI