



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Rapport 19-13. Les biomarqueurs en psychiatrie ☆,☆☆,☆☆☆

Biomarkers in psychiatric disorders

B. Bioulac*, P. Debré, J.J. Hauw, F. Galibert, au nom de la commission I (biologie – génétique – technologie biomédicale)

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 10 mars 2020

MOTS CLÉS

Biomarqueurs ;
Trouble bipolaire ;
Schizophrénie ;
Conduites suicidaires ;
Autisme ;
Trouble obsessionnel compulsif ;
Troubles du comportement alimentaire ;
Maladie d'Alzheimer ;
Inflammation chronique en psychiatrie

Résumé La psychiatrie demeurait une discipline quasi exclusivement clinique faute de marqueurs paracliniques confirmant ou infirmant le diagnostic ou l'évolution. La recherche a pourtant mis en évidence de possibles ou putatifs biomarqueurs sériques, du liquide cérébro-spinal, de neuroimagerie, d'électrophysiologie et de psychophysiologie cognitivo-comportementale et neurodéveloppementale. Ce rapport analyse les possibles biomarqueurs de pathologies majeures : troubles bipolaires, schizophrénies, conduites suicidaires, troubles du spectre de l'autisme, trouble obsessionnel compulsif, troubles du comportement alimentaire, maladie d'Alzheimer. Les biomarqueurs révèlent des altérations structurelles ou fonctionnelles de nature génétique, épigénétique, conformationnelle, neurobiologique (notamment des neurotransmetteurs), endocrinologique et immuno-psychiatrique. La plupart des affections psychiatriques s'accompagnent de dysfonctionnements plus ou moins sévères immunogénétiques et immuno-infectieux. Comme dans toute pathologie d'évolution chronique, dans le domaine des maladies mentales, les biomarqueurs de l'inflammation méritent une attention particulière. L'avancée vers une médecine personnalisée permettra de mieux définir des stratégies de prévention, de dépistage (susceptibilité, vulnérabilité), de diagnostic, et de suivi thérapeutique pour ces pathologies dont les coûts, en France, représentent 8 % des dépenses de santé.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

☆ Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 26 novembre 2019, a adopté le texte de ce rapport par 37 voix pour, 29 voix contre et 20 abstentions.

☆☆ Séance du 26 novembre 2019.

☆☆☆ Une annexe est disponible sur le site internet de l'Académie nationale de médecine (<http://www.academie-medecine.fr/les-biomarqueurs-en-psychiatrie/>). Elle comprend notamment les Figures 2 à 5.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : bernard.bioulac@gmail.com (B. Bioulac), patrice.debre@aphp.fr (P. Debré), j.hauw@academie-medecine.fr (J.J. Hauw), galibert@univ-rennes1.fr (F. Galibert).

KEYWORDS

Biomarkers;
Bipolar disorder;
Schizophrenia;
Suicidal behavior;
Autism;
Obsessive compulsive disorder;
Eating disorders;
Alzheimer's disease;
Chronic inflammation in psychiatry

Summary Up to recently psychiatry was remaining a pure clinical discipline, however neurobiological research has identified a series of biomarkers not only in serum, CSF, urine and saliva but also in neuroimaging and in the electrophysiological and psychophysiological analyses of cognitive behavioral and neurodevelopmental functions. This report especially addresses the biomarkers of some major diseases: bipolar disorder, schizophrenia, suicidal behavior, autism, obsessive-compulsive disorder, and eating behavioral disorders. Alzheimer's disease is included. Biomarkers reflect structural or functional impairment that can involve genetics, epigenetics, neurobiology (dysfunction of neurotransmitters), endocrinology, and immuno-psychiatry. Indeed, most psychiatric conditions are accompanied by more or less severe immuno-genetic and immuno-infectious dysfunctions. Therefore, a particular attention will be dedicated to biomarkers of chronic inflammation in these diseases. We also will stress the need to better develop predictive, diagnosis and prognosis biomarkers to categorize and stratify mental illnesses. Such an approach will allow to establish better strategies for their prevention and screening (susceptibility, vulnerability) as well as to improve their diagnosis and to provide a personalized level of care. One must keep in mind that the cost of psychiatric disorders accounts for 8% of all healthcares in the State budget of France.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La prévalence des pathologies psychiatriques, épreuves personnelles et familiales majeures, et leur poids financier en font un enjeu sanitaire et social majeur : selon l'OMS, cinq des dix pathologies les plus fréquentes dans le monde, touchant les adultes en âge de travailler sont des maladies mentales. En 2020, elles seront la première cause d'invalidité alors qu'elles sont déjà les premiers contributeurs au fardeau des maladies non transmissibles, avant les maladies cardiovasculaires et le cancer.

En France, la prévalence vie entière des maladies mentales est de 18,8 % soit environ 12 millions de personnes, apparemment plus élevée que celle de l'Union européenne (15,7 % soit 80 millions d'individus).

Leur coût annuel est de 107 milliards d'euros (dépenses directes et indirectes), correspondant à 8 % des dépenses de santé en 2013 [1].

L'Académie nationale de médecine vient de produire un rapport intitulé : « Soigner les maladies mentales : Pour un plan de mobilisation nationale » [2] face au constat selon lequel le regard porté sur ces maladies reste trop souvent partagé entre peur et stigmatisation, rejet et incompréhension. L'Académie a ainsi voulu alerter les autorités de notre pays et les convaincre d'une nécessaire mobilisation nationale coordonnée par un institut pour la santé mentale et la psychiatrie, chargé de conduire un programme d'actions incluant la formation des professionnels, l'offre et l'organisation des soins, et la recherche.

Le recensement des principaux biomarqueurs de pathologies mentales majeures est l'objet du présent rapport. L'approche neuroscientifique des maladies mentales est en mesure d'éclairer la compréhension du psychisme normal et pathologique et de guider une prise en charge personnalisée de la maladie mentale [3] (Fig. 1).

Un biomarqueur est une donnée objectivement mesurable et aisément accessible apportant une indication prédictive, diagnostique et/ou pronostique sur un processus pathologique et sa réponse à une stratégie thérapeutique.

Il existe une grande diversité de biomarqueurs pertinents pour répondre aux enjeux de la psychiatrie : génétiques, cognitifs et psychologiques, électrophysiologiques, de neuroimagerie, biologiques : salive, urine, sang, liquide cérébro-spinal (LCS), incluant les marqueurs de chronobiologie et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les pathologies mentales majeures suivantes sont abordées : trouble bipolaire, schizophrénie, conduites suicidaires, autisme, trouble obsessionnel compulsif, troubles du comportement alimentaires ainsi que la maladie d'Alzheimer dont les biomarqueurs moléculaires sont parmi les plus robustes. Dans la mesure où la neuroinflammation apparaît comme un facteur ou un corrélat de la physiopathologie de certaines maladies mentales, une attention particulière est portée aux biomarqueurs de l'inflammation chronique. Ce rapport résume donc l'essentiel de ces données (Tableau 1). Un développement plus exhaustif pourra être consulté dans l'Annexe.

Le trouble bipolaire (TB) [4]

Le TB est défini par l'alternance d'épisodes maniaques et dépressifs apparaissant le plus souvent à l'adolescence ou l'âge adulte jeune, entrecoupés de périodes dites normothymiques. Il s'agit d'une maladie d'évolution chronique dont les épisodes tendent spontanément à devenir plus fréquents et plus sévères au fur et à mesure de l'avancée en âge. Le TB touche 1 à 3 % de la population, plus de 10 % des apparentés au premier degré des patients porteurs de ce trouble.

Biomarqueurs génétiques

L'hérédité du TB est expliquée par plusieurs groupes de gènes impliqués notamment dans la fusion des vésicules synaptiques (SNAP25), la physiologie des canaux calciques (CANB2, CACN1, CACNA1C, CACNA10...) ou les voies synaptiques (NCAM ; Neurexine : NRX1 ; Neuroligine : NLG).

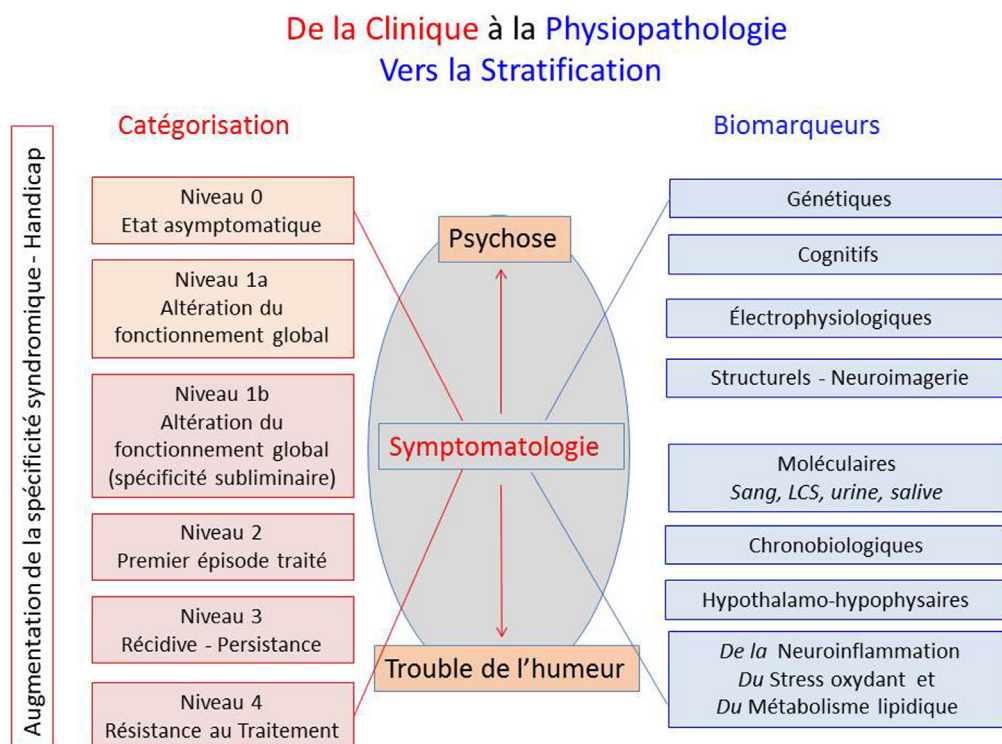
Ces gènes sont associés à d'autres pathologies telles la schizophrénie ou l'autisme [5,6].

Tableau 1 Différents types de biomarqueurs dans les pathologies mentales étudiées.

	Génétiques épigénétiques	Cognitifs	Électrophysiologiques	Structurels et en neuroimagerie	Moléculaires	Chronobiologiques	Hypothalamo–Hypophysaires	De la neuroinflammation Du stress oxydant et du métabolisme lipidique
Trouble bipolaire	Gènes : structure synaptique <i>NCAM, NRX1, NLG, CHRNA7</i> SNAP25 Canaux calciques <i>CACNB2, CACN1C, CACNA10</i>	Tests : Fonctions exécutives		Hyperact. struct. émot : COF Hypoact. réponse inhib : CCA Dysf. Boucle limbique Corps calleux augmenté		Altération du rythme circadien Fragm. sommeil Mélatonine ↓ Sang	Cortisol Sang, salive ↑	Infections périnat : CRP, CMH, TLR2, Cytokines : IL10, IL6, HERV activé AutoAc antiGlu : NMDA ω-3 ↓ ω-6 ↑ Altération du microbiote
Schizophrénie	1000 gènes Gènes : structure synaptique <i>NRX1, NLG</i> Gènes Récep. Glu : <i>NMDA, mGLUR5</i> Gènes <i>Shank 3, 22q11,</i> HERV sur <i>PRODH</i> Méthylation : évolution		Déficit de l'inhibition du réflexe de sursaut	Vagues Amincissement cortical Réseau Hippocampo-frontal Altération cervelet	HVA <i>LCS</i>	↑ Cortisol ↑ Influence endo-cannabinoïdes		Infections périnat : Cytokines : IL1b, IL2, IL6. HERV activé ↑ Homocystéine ↑ Dysf. Redox ω-3 ↓ ω-6 ↑ Altération du microbiote
Conduites suicidaires	Gènes : <i>SAT1</i> <i>SKA2</i> <i>5-HT1B</i>			Dysf. Cortex Préfrontal : orbito-frontal, ventro-médian, dorso-latéral, CCA	5-HIAA <i>LCS</i> Cholestérol, BDNF <i>Sang</i>	↓ ↓	Hyperactivité surrénalienne Dysf. opioïde et vasopressine	Cytokines impactent Syst. Glutama-tergique

Tableau 1 (Continued)

	Génétiques épigénétiques	Cognitifs	Électrophysiologiques	Structurels et en neuroimagerie	Moléculaires		Chronobiologiques	Hypothalamo– Hypophysaires	De la neuroinflammation Du stress oxydant et du métabolisme lipidique
Autisme	800 à 1000 gènes Gènes : structure synaptique <i>NRX1, NLG</i> <i>X fragile, 15q</i> <i>Shank 1, 2 et 3</i> ARNT2	Interactions sociales Langage Immuabilité	<i>Mismatch</i> <i>Negativity</i> Temps de latence diminué	Épaisseur corticale accrue. Nombre neurones augmentés Altérations amygdale et cervelet Dysf. Boucle limbique et noyau accumbens N.VA Thal. augmenté	5-HT Sang p-crésol p-crésyl- sulfate Urine	↑ ↑	Mélatonine Altération Architecture sommeil	↓ Dysf. Ocytocine Vasopressine Ocytocine ↓	Entérocolite lymphocytaire ω-3 ↓ Altération du microbiote
TOC	Gène <i>SLC1A1</i>	Tests : Fonctions exécutives			Glutamate	↑			GABHS, PANDAS, Complexe immun du Virus Borna CD8+ AutoAc anti AMPA
Troubles du comportement alimentaire	Gènes : <i>5-HTA2</i> <i>5-HTA2C, DRD2</i> Méthylome de l'obésité <i>HIF3A</i>			Dysfonctionnement Circuit récompense	5-HIAA <i>LCS</i> Leptine Ghréline PYY <i>Sang</i> (anorexie mentale)	↓	Troubles du sommeil Dysf. Système Orexine/ Hypocrétine	Pulsatilité : LH, œstrogènes, androgènes Cortisol GH IGF-1 Sang (anorexie mentale)	
Maladie d'Alzheimer	Gènes : <i>PSEN1</i> <i>PSEN2, APP</i> <i>APOEε4,</i> <i>TOMM40</i>	Amnésie hippocampique CDR-1, SOB		Atrophie hippocampe Dysf. Hippocampo- frontal. TEP-amyloïde TEP-tau	Peptide amyloïde β42 Protéines τ et τ-P PKR <i>LCS</i>				Cytokines IL-2



d'après McGorry et coll. 2014

Figure 1 Modèle de catégorisation des maladies mentales selon les niveaux cliniques en relation avec les biomarqueurs.

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRM et IRMf)

Ce sont l'hyperactivation des structures impliquées dans la reconnaissance des émotions (cortex orbito-frontal) et alternativement l'hypoactivation de structures qui régulent la réponse inhibitrice des émotions (cortex cingulaire antérieur et ganglions de la base soit la boucle limbique).

Une augmentation du volume du corps calleux est plus souvent observée dans les cas de TB associé à des symptômes psychotiques.

Après une crise aiguë dépressive, il serait pertinent de rechercher une réduction du volume hippocampique, synonyme de trait de vulnérabilité.

Biomarqueurs chronobiologiques et axe hypothalamo-hypophysaire

Les rythmes circadiens sont régulièrement altérés avant ou après aussi bien que lors des phases critiques de la maladie. En témoignent les anomalies du rythme sécrétoire de la mélatonine, la fragmentation du sommeil et le rythme infradien des symptômes (majoration matinale ou vespérale).

Sur le nycthémère le taux moyen de cortisol (sanguin ou salivaire), marqueur endocrinien le plus étudié, est élevé lors des épisodes thymiques dépressifs : il traduit une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [7].

Biomarqueurs de la neuroinflammation, stress oxydant, métabolisme lipidique

Les taux de cytokines et de protéine C-réactive sont augmentés.

Des marqueurs génétiques du complexe majeur d'histocompatibilité laissent supposer une implication des voies suppressives. Les récepteurs de type Toll (TLR2, TLR4), l'interféron gamma, IL-10 et IL-6 sont des potentiels outils d'aide à une compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu. La réactivation d'un rétrovirus endogène humain (HERV-W) liée à des infections virales s'exprimerait dans la microglie et les macrophages cérébraux, induisant une neurotoxicité.

Ces dysfonctionnements immunitaires vont de pair avec la formation d'autoanticorps anti-récepteurs glutamatergiques. Le stress oxydant abaisse le niveau des acides gras essentiels oméga-3 alors que celui des acides gras oméga-6, pro-inflammatoires, est très augmenté [3]. Il peut exister des altérations du microbiote à type de dysbiose [8].

La schizophrénie (SCZ)

Cette psychose est considérée comme un trouble du neurodéveloppement générateur de désordres cognitifs d'émergence différée à l'adolescence. On distingue des symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations) et négatifs (désorganisation du comportement et du discours, émoussement affectif, alogie, avolition ...) : ce sont ces derniers qui influencent le pronostic à long terme.

Ce syndrome identifié schizophrénie recouvre vraisemblablement plusieurs maladies de mécanismes différents.

Biomarqueurs génétiques

La prévalence du trouble vie entière en population générale est de 1 % passant à 10 % chez un apparenté de premier degré. Les études d'association pangénomique (GWAS) montrent qu'un millier de gènes divers sont porteurs de la vulnérabilité à cette pathologie [9].

La microdélétion 22q11 et les mutations affectant SHANK3 jouent un rôle dans la transmission synaptique. Sur-tout, il existe une grande variabilité du nombre de copies de gènes pouvant concerner cette pathologie : 15q11.2, 15q13.3, 22q12, CHRNA7, Neurexine 1 [5]. Les mutations des récepteurs glutamatergiques NMDA (GRIN2A, GRIN2B) et métabotropiques mGLUR5 (GRM5, PPEF2) sont communes à la SCZ et à l'autisme [10].

Au plan épigénétique, la méthylation de certains gènes expliquerait l'évolution différente des personnes à risque particulièrement au moment d'une éventuelle transition psychotique actant le passage d'une vulnérabilité à une pathologie. Ces modifications concernent aussi certaines voies biologiques (proline, méthionine, interleukine 17). Citons, enfin, le rôle potentialisateur d'un rétrovirus humain endogène (HERV) sur le gène *PRODH*.

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRM)

Il est décrit un défaut de gyrification hémisphérique résultant des vagues d'amincissement du cortex lors du développement cérébral à l'adolescence : il porte sur le réseau hippocampo-frontal, les aires associatives pariétales, temporales et le cervelet [11].

Biomarqueurs moléculaires

Un dysfonctionnement dopaminergique (DA) est révélé par des anomalies des taux d'acide homovanillique (HVA) dans le LCS. L'hyperdopaminergie sous-corticale mésolimbique rendrait compte des signes positifs et l'hypodopaminergie frontale sous-tendrait les signes négatifs.

Des dysfonctionnements sérotoninergiques (5-HT) et glutamatergiques (GLU) sont également observés avec en particulier un déséquilibre entre les systèmes glutamatergique et gabaergique (GABA) [12].

Les données épidémiologiques (risque de trouble schizophrénique accru chez les adolescents consommateurs de cannabis) disent l'implication des endocannabinoïdes dont la libération est influencée par l'hypercortisolémie lors du stress.

Biomarqueurs de la neuroinflammation, axe hypothalamo-hypophysaire, stress oxydant, métabolisme lipidique

Des agents infectieux (grippe, rubéole, toxoplasmose, HSV2...) sont décrits comme facteurs de risque ultérieur de maladie du fait de leur présence en période périnatale. Ils activent, via la microglie, le système de l'inflammation et la

production de cytokines impactant le neurodéveloppement. Les interleukines IL-1bêta et IL-2, agissent sur le système dopaminergique et IL-6 sur les neurones 5-HT avec un effet apoptotique. Cela représenterait « la seconde frappe » de la genèse de la SCZ venant sur un terrain à vulnérabilité génétique (« première frappe »).

Le stress, avec dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et hypercortisolémie, est une autre forme de « seconde frappe ». Adossé à un terrain inflammatoire, le stress oxydant implique plusieurs éléments : la baisse du métabolisme des monocabonés (folates), l'augmentation de l'homocystéine (agent pro-oxydant) et le dysfonctionnement du système redox (régulation du glutathion) [13] ; il est en outre inducteur d'une déficience en acides gras polyinsaturés essentiels oméga-3.

De plus, sont rapportées des altérations du microbiote [14].

La minocycline qui s'oppose aux effets de la neuroinflammation et du stress oxydant, l'aspirine et les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) se sont révélés susceptibles d'une action thérapeutique.

Des biomarqueurs précoces chez des sujets à haut risque à partir d'un prélèvement sanguin pourraient être proposés : un panel de 25 molécules impliquées dans la réponse inflammatoire et immunitaire aurait une valeur prédictive d'évolution psychotique avec une sensibilité de l'ordre de 90 % (cohorte ICARR) [15].

Les conduites suicidaires (CS)

La France est située au 7^e rang de l'Union européenne avec 8500 morts annuels et 15 à 20 fois plus de tentatives de suicide [16,17].

Biomarqueurs génétiques

Les études pangénomiques suggèrent que l'expression anormale des gènes *SAT1* et *SKA2* est un marqueur de risque suicidaire. Le dysfonctionnement du gène qui code pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1B constitue un endophénotype corrélé avec la dimension d'impulsivité [18].

Au plan épigénétique, des méthylations sont responsables d'une moindre expression de gènes de l'axe du stress et des neurotrophines. Des facteurs environnementaux très précoces contribuent à la vulnérabilité [17].

Biomarqueurs cognitifs

Le trouble « CS » a été ajouté dans les catégories du DSM-5. Des perturbations des cognitions sociales sont un facteur prédictif [16,17].

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRM)

Des anomalies de la neuroplasticité touchant les régions ventrolatérales, médiales et dorsolatérales du cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur ont été rapportées et corrélées à la dimension suicidaire.

Biomarqueurs moléculaires, axe hypothalamo-hypophysaire

Le dysfonctionnement du système sérotoninergique avec diminution de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) dans le LCS est un trait prédictif de CS. S'y ajoutent une diminution du taux sanguin du cholestérol et de l'expression de l'ARNm du BDNF. De plus, il existe une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et le test à la dexaméthasone peut avoir une valeur prédictive chez les sujets déprimés. On relève également une dysfonction des systèmes opioïdérique et vasopressinergique.

Biomarqueurs de la neuroinflammation, stress oxydant

La mise en jeu de cytokines conduit à des perturbations immunitaires responsables d'anomalies glutamatergiques : ceci peut rendre compte de l'action antidépressive et anti-suicidaire de la kétamine.

L'autisme/le trouble du spectre de l'autisme

Le trouble autistique se caractérise par des altérations dans deux domaines majeurs : les interactions sociales et le langage, d'une part, et le caractère restreint et répétitif des centres d'intérêts, des activités et des comportements, d'autre part. [19].

Biomarqueurs génétiques... le gène introuvable...

Le taux de concordance est très élevé (80 %) chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse monogénique a cependant fait place à une conception polygénique : 800 à 1000 gènes seraient impliqués...

Dans 10 % des cas, il existe une association du trouble autistique à une pathologie chromosomique ou génétique tels que le syndrome de l'X fragile (FMR1), le syndrome 15q, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le TDAH...

De nombreuses microduplications et microdélétions ont été rapportées sur : 16p11.2, 16p11.3, 17q11.2, 9q34, SHANK 1 et 2.

Les recherches se centrent désormais sur l'équilibre fonctionnel entre synapse excitatrice (glutamatergique) et synapse inhibitrice (gabaergique), mettant en jeu les gènes codant pour les neuroligines (NLGN3, NLGN4X), les neu-rinxines et SHANK 3 [5].

Sur le locus 15q11q13, le gène *GABRB3* contribuerait au besoin d'immuabilité caractéristique des sujets avec autisme.

Les gènes *HRAS1* et un haplotype (groupe d'allèles) avec des gènes codant pour le transporteur de la 5-HT interviendraient dans l'hyper-sérotoninémie souvent observée.

Un gène *ARNT2* et son variant seraient spécifiquement impliqués dans le syndrome d'Asperger.

La présence de *NLGN4* est associée à l'autisme avec retard mental.

Biomarqueurs psychologiques

Le besoin d'immuabilité, les anomalies du comportement d'orientation visuelle et de l'exploration des visages sont clairement codifiables : cette démarche est pertinente pour une meilleure définition du phénotype.

Biomarqueur électrophysiologique

L'EEG révèle l'hyper-sensibilité au changement par la « *Mismatch Negativity* ». Cette « négativité de discordance » chez l'enfant autiste entraîne une latence raccourcie lors de présentation de sons « déviants ». Ce marqueur apparaît spécifique [19].

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRM et IRMf)

Une macrocéphalie avec augmentation du nombre de neurones concerne surtout sur le cortex préfrontal. Des anomalies de l'amygdale et du cervelet, et une hypoconnectivité sont assez fréquemment rencontrées.

Biomarqueurs moléculaires et chronobiologiques, axe hypothalamo-hypophysaire

Il existe une hypersérotoninémie et une augmentation du p-crésol et du p-crésyl sulfate dans les urines.

Par ailleurs, à une baisse des taux sanguins de mélatonine s'associent des troubles de l'architecture du sommeil.

Un dysfonctionnement des systèmes vasopressinergique et ocytocinergique avec baisse du taux sanguin de l'ocytocine, l'hormone de l'attachement, est souvent noté.

Biomarqueurs de la neuroinflammation, métabolisme lipidique

Des altérations du microbiote, une entérocolite lymphocytaire, une déficience en acides gras polyinsaturés oméga-3 sont observées [20].

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Le TOC est un trouble défini par la présence d'obsessions (idées, pensées ou images intrusives, récurrentes et anxio-gènes) et de compulsions (comportements ou actes mentaux répétitifs ou ritualisés visant à neutraliser ou à réduire la charge anxieuse provoquée par l'émergence des pensées obsédantes) dont le sujet connaît le caractère absurde. Le traitement du TOC relève, selon sa gravité, de différentes approches : thérapie cognitivo-comportementale, pharmacologie et dans les formes très sévères, stimulation cérébrale profonde par voie chirurgicale [21].

Biomarqueurs génétiques

Des variations du gène *SLC1A1* codant pour le transporteur du glutamate EAAC-1 sont corrélés à ce trouble. Cela induirait une hyperglutamatergie extra-synaptique dont la

neurotoxicité affaiblirait le système immunitaire et favoriserait une infection par le virus de Borna. Des gènes impliqués dans les systèmes sérotoninergique et dopaminergique interviendraient aussi dans la physiopathologie du TOC [22].

Biomarqueurs psychologiques

Ils font appel aux échelles classiques : Hamilton (anxiété, dépression), Yale (obsessions, compulsions) et à des tests d'évaluation des fonctions exécutives tels le test de Stroop ou le test de Wisconsin (WCST) [22]. Ces outils doivent être utilisés pour mieux cerner les caractéristiques phénotypiques.

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRM, IRMf, TEP)

Le dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales incluant les cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur est corrélé à l'intensité des symptômes obsessionnels. Le volume de ces cortex peut diminuer et celui du noyau ventral du thalamus augmenter exprimant un « emballement glutamatergique ».

Biomarqueurs moléculaires

Il existe une concentration élevée de glutamate et un dysfonctionnement sérotoninergique avec baisse du 5-HIAA dans le LCS ainsi qu'une altération de la recapture de la sérotonine mesurable dans les plaquettes et les lymphocytes sanguins.

Biomarqueurs de la neuroinflammation

Dans le TOC à début précoce, on peut rencontrer les stigmates immunitaires d'une infection à streptocoque bêta-hémolytique (GABHS) et un désordre auto-immun (TOC PANDAS). Dans le TOC tardif, dit non-PANDAS, on trouve dans le sang circulant les complexes immuns spécifiques du virus de Borna avec déséquilibre entre les lymphocytes CD4+ et CD8+ au profit des CD8+. Cet état, associé à la présence de cytokines, induirait la formation d'autoanticorps dirigés vers les récepteurs glutamatergiques AMPA [22].

Les troubles du comportement alimentaire (TCA)

Les TCA sont l'anorexie mentale (restriction alimentaire pathologique et altération de l'image du corps et de la perception du poids), la boulimie (fréquentes frénésies alimentaires avec perte de contrôle et comportements compensatoires à type de vomissements provoqués et/ou prise de laxatifs), les alternances entre phases anorexiques et boulimiques, l'hyperphagie boulimique (crises de boulimie sans faim). S'y ajoutent les TCA atypiques : potomanie, polydipsie psychogène, grignotage pathologique. . .

Biomarqueurs génétiques

L'hérédité des TCA est forte (anorexie mentale : 48–88 % ; boulimie : 54–83 % ; hyperphagie boulimique : 41–57 %). Les gènes candidats concernent des récepteurs sérotoninergiques : 5HT2A et 5HT2C, dopaminergique : DRD2, le gène du *BDNF* et son récepteur [23].

Au plan épigénétique il existerait un méthylome de l'obésité impliquant des gènes précédents et un SNP de HIF3A.

Biomarqueurs de neuroimagerie (IRMf)

L'IRMf révèle l'hyperactivation des circuits de la récompense, particulièrement du striatum ventral inséré dans le système dopaminergique et du cortex préfrontal impliqué dans la prise de décision, mettant ainsi en exergue le plaisir de perdre du poids [24].

Biomarqueurs moléculaires et chronobiologiques, axe hypothalamo-hypophysaire

Dans l'anorexie mentale, la dynamique des hormones régulatrices de l'appétit est perturbée, particulièrement avec baisse de la leptine et augmentation de la ghréline et du PYY. À cela s'ajoutent d'autres dysfonctions hormonales : une baisse de l'IGF-1, de la pulsativité de la LH, des œstrogènes et des androgènes, et une augmentation du cortisol et de la GH. La perturbation du système orexine/hypocrétine contribue à la survenue de troubles du sommeil.

La maladie d'Alzheimer [25]

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative d'installation lente et d'évolution progressive. La phase préclinique est très longue, avec un stade prodromique caractérisé par un léger déficit cognitif ou « Mild Cognitive Impairment » (MCI). La progression clinique s'étend sur 10 ans en moyenne.

Biomarqueurs génétiques

Des mutations des gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP* sont observées dans les très rares formes génétiques familiales à transmission autosomique dominante, de début précoce.

Dans les formes sporadiques, il existe des gènes de susceptibilité (*APOE e4*, *TOMM40*). Ces derniers peuvent contribuer au « processus dynamique de conversion » de la phase préclinique asymptomatique vers l'état symptomatique.

Biomarqueurs psychologiques

Le syndrome amnésique hippocampique est évalué par des batteries de tests neuropsychologiques (rappel libre et total). Les autres manifestations et variantes de la maladie sont quantifiées par des tests spécifiques (CDR-SOB) [25].

Les biomarqueurs topographiques en neuroimagerie

L'atrophie hippocampique et la réduction du volume du néocortex sont révélés par l'IRM, l'hypométabolisme cortical par la TEP-FDG.

Les biomarqueurs physiopathologiques moléculaires et en neuroimagerie

Plusieurs biomarqueurs moléculaires robustes sont identifiés : baisse de la concentration du peptide amyloïde A bêta 42 et augmentation de la protéine Tau totale (Tau) et phosphorylée (Tau-P) dans le LCS et, d'autre part, par l'imagerie moléculaire : TEP amyloïde (plaques) et TEP Tau (dégénérescence neurofibrillaire). Récemment on a montré que le taux dans le LCS de la *Double-Stranded RNA-Dependent Protein Kinase*, dite PKR, pouvait prédire le déclin cognitif dans la MA [26].

Les biomarqueurs de la neuroinflammation

Des stigmates de l'inflammation chronique telle la présence de cytokine comme IL-2 se rencontrent dans la maladie d'Alzheimer.

L'immuno-psychiatrie [8,22,27]

Il existe dans de nombreuses maladies psychiatriques une augmentation des facteurs et marqueurs de l'inflammation chronique : cytokines et protéine C réactive, marqueurs génétiques du complexe majeur d'histocompatibilité, interleukines : IL-6 et IL-10, interféron gamma, récepteurs Toll-Like des cellules dendritiques (TLR2, TLR4).

Certaines infections périnatales (grippe, rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus, HSV2) sont souvent associées à ces pathologies (trouble bipolaire, schizophrénie, TOC.) et contribuent à la mise en jeu du système immunitaire.

On relève plusieurs anomalies immunologiques :

- troubles de l'homéostasie lymphocytaire avec des profils cytokiniques propres à certaines populations de lymphocytes TH1, TH2, TH17 ;
- modifications de populations lymphocytaires telles les cellules NK ;
- présence d'autoanticorps dirigés contre des antigènes neuronaux (auto-récepteurs anti-glutamatergiques NMDA) [8,22] ;
- réactivation d'un rétrovirus endogène HERV-W [8].

Les cytokines interagissent de façon négative sur le métabolisme de neurotransmetteurs telles la DA ou la 5-HT [27]. L'enzyme guanosine-triphosphate-cyclohydrase (GTP-DLH1) est responsable de la production de tétrahydrobioptérine (BH4), un cofacteur indispensable à la synthèse de la DA. Les cytokines et le stress oxydant déroutent l'activité du GTP-DLH1 vers la production de néoptérine. Celle-ci, libérée par les monocytes, dérégule le métabolisme de la DA et instaure une symptomatologie avec apathie, anhédonie et

hypomotivation retrouvée dans diverses pathologies comme le TB ou la SCZ.

Les cytokines, tel l'interféron, diminuent la concentration de tryptophane, précurseur de la 5-HT, par l'induction de l'indoléamine-2-3-dioxygénase (IDO) [27]. Cette enzyme produit de la kynurénine au détriment de la 5-HT. De plus, la kynurénine est métabolisée en acide quinolinique par la microglie. Ce dernier, puissant agoniste des récepteurs NMDA, exerce des effets neurotoxiques et induit des symptômes affectivo-cognitifs et neurovégétatifs pouvant se retrouver dans des pathologies dépressives et/ou suicidaires.

Par ailleurs, des études récentes se tournent vers le microbiote [8,14,20,28,29]. Des anomalies intestinales sont rapportées dans des maladies psychiatriques : trouble bipolaire, schizophrénie, autisme, TOC. Des données expérimentales, chez l'animal, montrent que des perturbations de l'axe cerveau-intestin-système immunitaire sont associées à une dysbiose. Le rôle possible des probiotiques sur les maladies psychiatriques, par l'amélioration de la perméabilité intestinale, conforte cette théorie centrée sur le système entérique neuronal. Ces explorations, encore fragmentaires tant chez l'animal que chez l'homme, sont susceptibles d'ouvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les pathologies psychiatriques.

On ne peut exclure que la présence de biomarqueurs de l'inflammation chronique dans beaucoup de maladies mentales puisse ne pas relever directement d'une cause spécifique mais être en rapport avec la chronicité du processus pathologique.

Conclusion et recommandations

On ne dispose pas de biomarqueurs liés à une physiopathologie claire de telle ou telle maladie mentale. Il n'est pas possible de recommander au praticien de recourir à un validateur externe pour conforter ou infirmer un diagnostic bien que certains examens évoqués dans le présent rapport soient faciles à obtenir : dosage sanguin de cortisol, de mélatonine, de sérotonine, de la C-reactive protéine, une somnographie, une IRM cérébrale voire un bilan génétique.

Ceci ne saurait faire ignorer que des biomarqueurs relativement fiables s'expriment dans certaines pathologies psychiatriques : les marqueurs génétiques (STA1, SKA2) dans les conduites suicidaires ; l'endophénotype déficit d'inhibition du réflexe de sursaut lié au gène *CHRNA7* dans la schizophrénie ou encore la diminution du temps de latence dans le test de *Mismatch Negativity* dans l'autisme.

Il importe désormais de reconsidérer les phénotypes cliniques en prenant en compte les divers stades (ou niveaux) de la maladie (*clinical staging*) [3], (Fig. 1). Ceci va du « stade à risque et asymptomatique » en passant par le « stade débutant » jusqu'au « stade constitué et résistant » (stades 0 à 4). Cette catégorisation clinique permettra de mieux appréhender la présence de biomarqueurs et l'information qu'ils apportent aux différents stades de la maladie.

Ainsi convient-il d'étudier un (ou des) ensemble(s) de biomarqueurs :

- pour le trouble bipolaire, la chronobiologie (sommeil et rythmes circadiens), le système immunitaire et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (cortisol) ou encore la neuroimagerie avec l'endophénotype qui lie la reconnaissance des émotions et le gène *CACNAC1* ;
- pour les troubles du comportement alimentaire, la génétique et l'épigénétique et l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadotrope ou les dosages de la leptine et de la ghréline (sang) ;
- pour les conduites suicidaires, la génétique et en particulier l'endophénotype qui associe impulsivité et récepteur 5-HT_{1B}, ce dysfonctionnement sérotoninergique pourrait être confirmé par la baisse du 5-HIAA dans le LCS ou encore la diminution du cholestérol et du BDNF dans le sang (Tableau 1).

Considérant que les progrès technologiques qui ont apporté des avancées utiles à l'ensemble de la médecine ne sauraient être ignorés pour la compréhension des symptômes psychocomportementaux.

Considérant que des anomalies biologiques sous-tendent des états mentaux pathologiques ce qui ouvre la voie à une compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu, il est nécessaire de promouvoir une démarche de stratification de ces phénotypes cliniques pour aller vers une médecine personnalisée [3].

L'Académie nationale de médecine recommande de :

- la création de plateformes de recherche clinique spécifiquement dédiées à une redéfinition des phénotypes cliniques des maladies mentales en s'aidant des informations que les biomarqueurs déjà identifiés sont susceptibles de fournir (sous-types). Ces plateformes doivent être adossées au réseau des Centres d'Investigation Clinique (CIC) ;
- d'inciter les praticiens à un usage d'arbres décisionnels diagnostiques et thérapeutiques [3], (Fig. 1) ;
- de solliciter et soutenir les équipes publiques ou privées, en mesure d'œuvrer pour la recherche de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles thérapeutiques des maladies mentales.

Personnes auditionnées

Pr Marion Leboyer (trouble bipolaire), Pr Marie Odile Krebs (schizophrénie), Pr Philippe Courtet (conduites suicidaires), Pr Catherine Barthélémy (autisme), Pr Luc Mallet (trouble obsessionnel compulsif), Pr Philippe Gorwood (troubles du comportement alimentaire), Pr Bruno Dubois (maladie d'Alzheimer), Dr Lucile Capuron (inflammation chronique en psychiatrie).

Déclaration de liens d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs expriment leur gratitude au Pr J.P. Olié pour ses suggestions très constructives.

Références

- [1] Chevreur K, Prigent A, Bournaud A, et al. The cost of mental disorders in France. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;8:879–86.
- [2] Olié JP. Rapport 19-06. Au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission V (Santé mentale-Neurosciences-Addictions). Soigner les maladies mentales : pour un plan de mobilisation nationale. *Bull Acad Natl Med* 2019;7:379–495.
- [3] McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211–23.
- [4] Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a position paper from the International Society of Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust NZ J Psychiatry* 2013;47:321–32.
- [5] O'Dushlaine C, Kenny E, Heron E, et al. Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility. *Mol Psychiatry* 2011;16:286–392.
- [6] Etain B, Dumaine A, Mathieu F, et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry* 2010;15:748–55.
- [7] Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, et al. Sleep and circadian rhythm associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorders. *Exp Opin Ther Targets* 2015;19:747–63.
- [8] Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012;141:1–10.
- [9] Bourgin J, Krebs MO. Dépistage précoce de la schizophrénie et prise en charge des premiers épisodes psychique. *Rev Prat* 2013;63:336–42.
- [10] Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest* 2013;123:4557–63.
- [11] Dazzan P, Soulsby B, Mechelli A, et al. Volumetric abnormalities predating the onset of schizophrenia and affective psychoses: an MRI study in subjects at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38:1083–91.
- [12] Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, et al. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. Has an angel shown the way? *Schizophr Bull* 2012;38:958–66.
- [13] Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, et al. One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions. *Trends Mol Med* 2009;15:562–70.
- [14] Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv* 2019;5:eaau8317, <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aau8317> [eCollection 2019 Feb].
- [15] Chan MK, Krebs MO, Cox D, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry* 2015;5:e601.
- [16] Jollant F, Lawrence N, Olié E, et al. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:319–39.
- [17] Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, et al. Toward a signature for suicide. *Am J Psychiatry* 2014;171:1259–77.
- [18] Courtet Ph, Jollant F, Castelnaud D, et al. Suicidal behavior. Relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Genetics* 2005;1336:25–33.
- [19] Barthélémy C, Bonnet-Brilhaut F. L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte. Paris: Éditions Lavoisier; 2012. p. 205.
- [20] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell* 2013;155:1451–63.
- [21] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121–34.

- [22] Rotgé JY, Aouizerate B, Tignol J, et al. The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder, an integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* 2010;165:408–17.
- [23] Gorwood P, Kipman A, Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa. *Eur J Pharmacol* 2003;480:163–70.
- [24] Frank GW. Advances from neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr* 2015;20:391–400.
- [25] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:324–34.
- [26] Hugon J, Mouton-Liger F, Dumurgier J, et al. PKR involvement in Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther* 2017;9:83–95.
- [27] Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011;130:226–323.
- [28] Debré P. *L'Homme microbiotique*. Paris: Éditions Odile Jacob; 2015. p. 288.
- [29] McVey Neufeld KA, Luczynski P, et al. What's bugging your teen? The microbiota and adolescent mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:300–12.