

Les Biomarqueurs en Psychiatrie

Biomarkers in Psychiatric Disorders

Bernard Bioulac, Patrice Debré, Jean-Jacques Hauw, Francis Galibert
(rapporteurs)

Au nom de la commission de Biologie

Personnes auditionnées : Pr Marion Leboyer (Trouble Bipolaire), Pr Marie Odile Krebs (Schizophrénie), Pr Catherine Barthélémy (Autisme), Pr Luc Mallet (Trouble Obsessionnel Compulsif), Pr Philippe Gorwood (Troubles du Comportement Alimentaire), Pr Philippe Courtet (Conduites Suicidaires), Pr Bruno Dubois (Maladie d'Alzheimer), Dr Lucile Capuron (Inflammation Chronique en Psychiatrie).

Annexe

ANNEXE

Cette annexe renvoie de façon extensive aux présentations faites par les différents intervenants. Elle ne reprend pas les résumés français et anglais ainsi que l'introduction du texte principal. De plus, pour sa lecture on pourra se référer à la figure 1 et au Tableau 1 de ce même texte, dès lors les figures de l'annexe seront numérotées de 2 à 5.

LES BIOMARQUEURS DANS DIFFERENTES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES

I - LES BIOMARQUEURS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

Selon la vision traditionnelle, les troubles bipolaires sont une maladie définie par l'alternance d'épisodes maniaques ou dépressifs entrecoupés de périodes normothymiques. Selon la perspective actuelle, il s'agit d'une maladie systémique dont il faut freiner l'évolution chronique et progressive (1). Il est pertinent de se référer, après catégorisation clinique, à la « *logique de stratifications* » (figure 1). Celle-ci se fonde sur l'accès aux caractéristiques d'un patient dans une perspective longitudinale d'évolution de la maladie (2). Elle permet de définir des approches thérapeutiques différentes selon l'évolution spécifique physiopathologique, clinique, et structurale et selon chaque stade des troubles bipolaires. De plus, dans cette maladie systémique, la « *neuroprogression* » définit la réorganisation du système nerveux central (SNC) au cours de l'évolution des troubles mentaux sévères (3).

Une importante étude suédoise, réalisée de 1973 à 2004, a montré qu'il existait tout à la fois des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et l'association de ces deux conditions à un certain nombre de comorbidités, psychiatriques ou somatiques (les maladies cardiovasculaires étant la principale cause de comorbidité et de mortalité).

Les troubles bipolaires sont fréquents, chroniques et graves. Leur prévalence, vie entière, se situe entre 3 et 6,1%. Il s'agit donc, d'un problème majeur de santé publique. L'étude des formes cliniques, des données des tests cognitifs (fonctions exécutives), de l'imagerie et de la biologie, doit permettre d'aboutir, par des stratégies de prévention, d'hygiène de vie et les nouvelles molécules émergentes, à *une psychiatrie personnalisée* (4).

On peut distinguer trois types de biomarqueurs : les biomarqueurs en neuroimagerie, les biomarqueurs génétiques, et les biomarqueurs des mécanismes physiopathologiques.

Les biomarqueurs en neuroimagerie

Ce sont des « *biomarqueurs de maladies* ». Les données de l'imagerie cérébrale révèlent que les anomalies de la réactivité émotionnelle s'accompagnent de dysfonctions des réseaux neuronaux régulant les émotions. On observe une hyperactivation des structures cérébrales qui médient la reconnaissance automatique des émotions, tel le *cortex orbito-frontal* (5). Alternativement, il existe une hypoactivation de la réponse inhibitrice aux émotions du *cortex cingulaire antérieur et des ganglions de la base* (boucle limbique). De plus, d'autres manifestations se font jour comme *l'augmentation du volume du corps calleux* chez les patients présentant des symptômes psychotiques.

Les biomarqueurs génétiques

Il s'agit de « *biomarqueurs des formes cliniques* ». En effet, un groupe de gènes explique l'héritabilité du phénotype et de nombreux facteurs de vulnérabilité génétique. L'étude de symptômes candidats et de critères tel l'âge permet, par l'étude d'associations génétiques pangénomiques (GWAS), l'identification de gènes parfois impliqués dans la fusion des vésicules synaptiques (SNAP25) ou dans le fonctionnement des canaux calciques (CACNB2, CACN1C, CACNA10 ...) (6). Ces gènes ne sont cependant pas spécifiques des troubles bipolaires puisqu'ils sont associés également à la schizophrénie ou à l'autisme. De manière plus générale, certains gènes en relation avec des voies synaptiques (NCAM : Neuréxine 1, NRX1 ; Neurologine : NLG) fondent une vulnérabilité partagée entre des troubles psychiatriques majeurs (7).

Les biomarqueurs des mécanismes physiopathologiques

Ces biomarqueurs sont liés à des mécanismes physiopathologiques telle *l'altération des rythmes circadiens, avec anomalie de sécrétion de la mélatonine*. Des techniques de mesures de biomarqueurs en fonction des rythmes permettent de les rapporter par exemple à la fragmentation du sommeil et la vespéralité accrue. L'étude génétique, en particulier celle du gène de la synthèse de la mélatonine, montre l'association entre les gènes de l'horloge et les variations de cette hormone (8).

A côté de la mélatonine, *le cortisol*, sanguin ou salivaire, constitue le marqueur circadien endocrinien le plus étudié. Son taux moyen sur 24 heures est plus élevé lors des épisodes thymiques dépressifs et traduit la dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Une autre voie d'étude concerne *l'immuno-psychiatrie* et notamment *les anomalies immuno-inflammatoires*. De nombreuses données montrent l'augmentation de *cytokines* et de la protéine C réactive, l'association d'un certain nombre de marqueurs génétiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), des « toll like receptors » (TLR), de l'interféron gamma, de l'IL 10, et de l'IL6. Ceci révèle l'importance du système immunitaire dans la survenue des troubles (9). D'autres auto-anticorps seraient associés aux troubles bipolaires, tels les *auto-anticorps anti-récepteurs glutamatergiques NMDA*. On peut rapprocher de ces données l'association aux troubles bipolaires de certaines infections périnatales, provoquées notamment par le virus de la grippe, les CMV et les

toxoplasmes. Elles expliqueraient l'influence sur ces troubles *des Toll-like récepteurs*, notamment des TLR2 et TLR4. Le rôle intrigant du *HLA-G* peut, par exemple, faire penser à l'implication des voies immunosuppressives. Reste à évoquer la possible réactivation d'*un rétrovirus endogène HERV-W* au cours de ces mécanismes inflammatoires. Des infections virales pourraient réactiver ce rétrovirus endogène qui s'exprimerait alors dans la microglie et les macrophages cérébraux, infections pouvant être à l'origine de phénomènes neurotoxiques.

Par ailleurs il existe une altération du microbiote. (voir VIII-Les Biomarqueurs de l'inflammation chronique, l'Immuno-psychiatrie).

L'interprétation de ces biomarqueurs est un véritable défi puisqu'ils varient vraisemblablement *selon les stades ou niveaux de la maladie* (stade « à risque » et stade « constitué »), nécessitant de mieux mesurer les phénotypes et d'étudier les différentes étapes cliniques en relation avec les risques environnementaux. Dès lors, on fera appel aux différents types de biomarqueurs : sommeil et rythme circadien, système immunitaire et axe hypophyso-surrénalien, imagerie cérébrale et cognition (tests sur les fonctions exécutives). On pourra aussi utiliser des outils connectés pour évaluer une réactivité émotionnelle anormale. L'ensemble de ces données neurobiologiques et inflammatoires guideront, à terme, les traitements et permettront de mieux suivre l'évolution de ces pathologies.

Une telle démarche doit aboutir, après catégorisation et stratification, au développement *d'une psychiatrie personnalisée* avec stratégie de prévention, développement de nouvelles molécules thérapeutiques, y compris les probiotiques, et prise en compte d'une hygiène de vie.

II – LES BIOMARQUEURS DE LA SCHIZOPHRENIE

Décrite initialement en 1896 comme « *dementia praecox* » par Kraepelin, cette psychose, dénommée schizophrénie (SCZ) en 1911 par Bleuler, touche 1% de la population. Cliniquement, elle se caractérise par une dimension déficitaire et cognitive. On distingue des symptômes psychotiques positifs (idées délirantes, hallucinations) et des symptômes négatifs (désorganisation du comportement et du discours, émoussement affectif, alogie, avolition ...). Ces derniers influencent plus nettement le pronostic à long terme. Actuellement la SCZ est considérée comme un trouble cognitif dont l'émergence est différée au moment de l'adolescence. Cependant la SCZ est avant tout un syndrome qui recouvre vraisemblablement plusieurs maladies de physiopathologies différentes. D'ailleurs certaines données génétiques militent en faveur d'un possible continuum entre SCZ, troubles autistiques et troubles de l'humeur.

Aujourd'hui le débat entre maladie neurodégénérative et maladie du développement a été tranché en faveur de *l'origine neurodéveloppementale* de la SCZ. Le modèle de vulnérabilité rend compte de la dimension diachronique des interactions gènes et environnement. La théorie de la « *double frappe* » (« *double hit* ») propose qu'un premier trouble, lors du neurodéveloppement, soit révélé par un second

facteur lié à l'environnement au cours de l'adolescence. La maturation cérébrale à l'adolescence représente également une période à risques en elle-même (10).

Les facteurs de risques « précoces » incluent les infections fœto-maternelles, et les complications obstétricales, tandis que les facteurs environnementaux tardifs sont plutôt liés aux infections, au stress et aux substances toxiques (*cannabis* surtout).

Les biomarqueurs génétiques

Le poids des facteurs génétiques est identifié : environ 10% pour un apparenté de premier degré. Les études d'association génome entier sur d'immenses populations ont permis de calculer un score de risque polygénique incluant environ un millier de gènes. Les variants fréquemment identifiés rendent compte de 20% de la variance. Comme dans l'autisme ou la déficience intellectuelle, on a jusqu'ici identifié une quinzaine de polymorphismes génétiques du type « variation du nombre de copies » (CNV), en particulier *de novo*, impliquée dans la SCZ. Leur pénétrance est forte mais non complète et leur fréquence rare (4 à 5%). Il est intéressant de signaler *les mutations des récepteurs glutamatergiques NMDA* communes à la SCZ et à l'autisme. Enfin, certains gènes paraissent avoir un rôle particulier dans la SCZ : 22Q11, SHANK 3, Neurexine 1, CHRNA7 ... (11, 12).

Les modifications épigénétiques commencent à être étudiées. Elles seraient médiatrices de l'influence de l'environnement. La modification de *la méthylation* de certains gènes expliquerait l'évolution différente des personnes à risque en intervenant particulièrement dans la transition psychotique. Des modifications épigénétiques sont aussi observées dans des voies biologiques possiblement impliquées dans la SCZ (proline, méthionine, interleukine 17 ...). Dans cette veine, citons le rôle potentialisateur d'un rétrovirus endogène (HERV) sur le gène PRODH qu'on lie à la SCZ.

Les biomarqueurs anatomiques et la neuroimagerie

Il existe souvent un défaut *de gyrification hémisphérique* au cours de la maturation, affectant la substance blanche comme le cortex. A l'adolescence, on note des « *vagues* » d'amincissement du cortex avec diminution du nombre de synapses. *Le réseau hippocampo-frontal*, les *aires associatives (pariétales et temporales)* et *le cervelet* sont particulièrement touchés, pour ce qui concerne tant le nombre de neurones que leur connectivité (13).

Les biomarqueurs liés aux neurotransmetteurs

L'hypothèse dopaminergique est une des premières qui fut avancée pour la SCZ. On évoque en particulier, une hyperdopaminergie sous-corticale (mésolimbique) rendant compte des signes positifs et une hypodopaminergie frontale sous-tendant les signes négatifs. Autre élément majeur, les neuroleptiques, principale thérapie antipsychotique, sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Les mesures des métabolites de la dopamine (DA) tel l'acide homovanillique (HVA) dans le LCS confirment partiellement cette hypothèse.

L'hypothèse sérotoninergique aurait moins de poids. Les symptômes négatifs pourraient être liés à un hypofonctionnement de la sérotonine (5-HT) dans le cortex. Par ailleurs, le récepteur 5-HTA exerce une action antipsychotique via une modulation du tonus dopaminergique.

Le système glutamatergique est le principal système de neurotransmission mis en cause aujourd'hui dans la SCZ. En fait, les altérations relèvent surtout des interactions ou déséquilibres entre les systèmes glutamate (GLU) et DA et GLU et acide Gamma Amino-Butyrique (GABA). Il en résulte un état d'hypoglutamatergie. Il est intéressant de souligner que plusieurs mutations génétiques de novo portent sur des gènes codant pour le récepteur NMDA : GRIN 2A, GRIN 2B et pour le récepteur métabotrope mGLUR5 tels GRM5 ou PPEF2 (14).

Les endocannabinoïdes régulent l'activité des systèmes glutamatergique et dopaminergique. Leur libération est influencée par les glucocorticoïdes, en particulier lors du stress. La prise de cannabis provoque un risque accru de troubles psychiatriques chez l'adolescent.

Les biomarqueurs et les pathologies métaboliques

Certaines maladies métaboliques, dont le diagnostic devrait être fait dans l'enfance, sont susceptibles de se révéler à l'adolescence sous la forme de signes de type schizophrénie. Ces pathologies peuvent impliquer le *métabolisme des monocarbonés (folates)*, celui de *l'homocystéine et/ou du système redox (régulation du glutathion)* (15). Le diagnostic précoce de ces pathologies qui relèvent parfois de traitements spécifiques est crucial.

Les biomarqueurs de l'inflammation

Des agents infectieux sont associés à la SCZ. Ils interviendraient en période prénatale (grippe, rubéole, toxoplasmose, HSV2). Ils activeraient, via la microglie, le système de l'inflammation et de la production de *cytokines* pendant la grossesse et donc le neurodéveloppement (neurogenèse, synaptogenèse) (16). IL-1 β produirait un affaiblissement irréversible de la densité et de la distribution dans la connectivité du système DA. IL-2 interagirait avec le métabolisme de la DA et IL-6 exercerait un effet apoptotique sur les neurones à 5-HT.

Ce processus inflammatoire représenterait « *la seconde frappe* » dans la genèse de la SCZ., après la vulnérabilité génétique (« *première frappe* »).

Outre l'inflammation, **le stress** serait une autre source de « seconde frappe ». En effet, *l'hypercortisolémie* est observée chez le patient psychotique. Il existe une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec activation des circuits dopaminergiques et retentissement sur le système glutamatergique.

Un antibiotique : **la minocycline** est susceptible de jouer un rôle thérapeutique dans la SCZ. Cette molécule impacte plusieurs « *sites de défaillance* » dans les enchaînements physiopathologiques de la SCZ. Elle renforce la transmission glutamatergique via les récepteurs NMDA, inhibe l'activation de la microglie, réduit l'apoptose neuronale et a des propriétés anti-stress oxydatif. Des anti-inflammatoires tels l'aspirine et les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ont aussi des effets antipsychotiques.

Il faut, par ailleurs, noter une altération du microbiote (voir VIII-Les Biomarqueurs de l'Inflammation chronique, l'Immuno-psychiatrie).

Biomarqueurs précoces

Ces dernières années ont vu le développement de marqueurs précoces chez des sujets à haut risque (vulnérabilité génétique, profil protéomique, émergence de discrets troubles cognitifs). Ainsi, l'équipe de M.O. Krebs, avec l'Université de Montréal et celle de Cambridge, a identifié des voies préférentiellement *modulées par méthylation au cours de la transition psychotique* et un panel de biomarqueurs moléculaires sériques prédictifs de l'évolution psychotique à 90% lorsqu'ils sont joints aux données cliniques (cohorte ICARR) (17) (figure 2). Cette approche permet une prise en charge du patient en amont de l'apparition des symptômes de la maladie.

III - LES BIOMARQUEURS EN PÉDOPSYCHIATRIE : MODÈLE DE L'AUTISME

L'autisme tient une place centrale au sein des troubles du neurodéveloppement qui constituent le chapitre consacré à la pédopsychiatrie dans la classification des maladies mentales (DSM5 2013). Avec l'autisme, sont regroupés : la déficience intellectuelle, le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), qui sont souvent associés chez le même patient, et des troubles plus spécifiques du langage, des apprentissages, de la motricité (18).

Dès la toute petite enfance, avant 3 ans, le trouble autistique se caractérise par des altérations persistantes dans deux domaines majeurs du fonctionnement : *les interactions sociales et le langage* et *les intérêts, activités et comportements restreints et répétitifs*. C'est dans ce deuxième domaine que figurent, depuis 2013, les troubles sensoriels.

Les évaluations neuropsychologiques, mettent en évidence, dès cet âge, un contraste marqué entre les compétences sociales et non sociales de l'enfant : déficits de l'attention partagée, de l'imitation et du langage d'une part, très bonnes capacités visuo-spatiales, excellente maîtrise du monde des objets, d'autre part. Ces évaluations confirment les observations quantitatives à partir de films qui ont permis d'extraire des « *marqueurs comportementaux spécifiques* », validés par la communauté internationale (19).

Les recherches centrées sur la physiopathologie du trouble ont pour but d'identifier des anomalies structurales et neurofonctionnelles « *pivots* », témoins d'altérations survenues à *des périodes clefs du neurodéveloppement* (20).

Parmi les biomarqueurs/endophénotypes les plus solidement établis, peuvent être retenus : les biomarqueurs génétiques, les biomarqueurs morphologiques et neuroanatomiques, les biomarqueurs psychophysiologiques dans les deux dimensions (interactions sociales, comportements et intérêts restreints) et les biomarqueurs biochimiques et hormonaux.

Les biomarqueurs génétiques

Les facteurs génétiques contribuent largement aux mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'autisme. Le taux de concordance très élevé chez les jumeaux monozygotes, la récurrence de

l'autisme dans les fratries sont des arguments majeurs. Dans 10% des cas l'autisme est associé à une pathologie chromosomique ou génétique comme *X fragile*, *sclérose tubéreuse*, *syndrome 15 q...* De l'hypothèse « *monogénique* », la recherche a abouti à une *conception polygénique* avec forte incidence de cette pathologie altérant le développement cérébral (21). Les modèles animaux et cellulaires confirment les anomalies du développement et du fonctionnement synaptique et ouvrent des perspectives thérapeutiques. L'importance de la caractérisation clinique des populations étudiées est majeure pour ces recherches.

Les biomarqueurs morphologiques et neuroanatomiques

Des anomalies physiques mineures sont décrites, affectant les extrémités mais surtout le crâne et la face. Le lien avec les anomalies du développement embryonnaire est probable. Une macrocéphalie pendant l'enfance (23 études) et une dynamique atypique de croissance du périmètre crânien en période périnatale ont été décrites. Un excès de poids cérébral dans l'autisme correspondrait à un excès de neurones, notamment dans *le cortex préfrontal*. Des anomalies structurales (cavités, substance blanche, épaisseur corticale) et cytoarchitecturale du néocortex sont en faveur d'un trouble anténatal du neurodéveloppement cérébral.

Les biomarqueurs psychophysiologiques

Première dimension : troubles des interactions sociales

Certains résultats obtenus antérieurement (EEG) montrent, chez des enfants autistes, une activation très atypique du cortex dit « *miroir* » lors de la perception visuelle *du mouvement d'autrui*. Sur la base d'explorations fonctionnelles d'enfants autistes, d'enfants à risque et d'études longitudinales, *des anomalies des comportements d'orientation visuelle sociale et d'exploration des visages sont détectées* dès les premiers mois de vie et persistent chez l'adolescent et l'adulte (22). Des corrélations entre les comportements d'exploration visuelle des visages et le fonctionnement, lors de tâches ou de repos, de structures cérébrales impliquées dans les cognitions sociales ont été établies en neuroimagerie (IRMf, PET).

Deuxième dimension : caractère restreint et répétitif des intérêts et comportements

Un biomarqueur électrophysiologique cérébral (EEG) de l'hypersensibilité au changement a été mis en évidence. La détection de variations, même minimales, des caractéristiques des stimulations sensorielles s'exprime par un raccourcissement de la latence de la « *Mismatch Negativity* » (*MMN*) (23). Cette hyperréactivité au changement, observée également en IRMf est corrélée aux caractéristiques comportementales et aux scores de sévérité de l'autisme. Ainsi, les comportements répétitifs et restreints caractéristiques de l'autisme visent généralement à prévenir ou minimiser le changement. Un tel besoin *de préserver l'identique* pose la question des possibilités d'anticiper et de traiter les changements survenus dans l'environnement. L'électrophysiologie permet donc l'étude de la réactivité cérébrale lors de la détection passive du changement. On s'appuie sur un protocole qui consiste à délivrer au sujet une séquence de sons identiques. On répète les stimulations standards et on y introduit de façon occasionnelle des sons rares dits « *déviants* » qui en diffèrent par l'une de leurs

caractéristiques physiques (ici la fréquence du son). Ces sons déviants font apparaître une réponse cérébrale particulière sur l'EEG ou l'IRMf : *la Mismatch Negativity (MMN)* ou *négativité de discordance*. Celle-ci reflète le traitement automatique, pré-attentionnel, d'une irrégularité dans la séquence de stimulation (figure 3).

Cette réponse est atypique chez les enfants autistes chez lesquels elle présente une latence raccourcie comparée aux enfants témoins (TEM), signe *d'une réactivité cérébrale particulièrement vive au changement*. De plus, lorsque l'on dissocie le groupe d'enfants atteints d'autisme en 2 sous-groupes en fonction du score clinique d'intolérance au changement (Int+ et Int-), on constate que la latence de la MMN est d'autant plus raccourcie que les enfants présentent des difficultés à tolérer le changement sur le plan comportemental (figure 3). La spécificité de ce « *biomarqueur* » est à l'étude (groupes de comparaison, études familiales).

Les biomarqueurs biochimiques et hormonaux

L'hypersérotinémie (5-HT) est l'un des marqueurs les plus fiables et les mieux caractérisés de l'autisme. Elle serait liée à une anomalie du transport plaquettaire de la sérotonine. L'hypersérotinémie a un caractère familial, plus marqué dans les familles « *multiplex* ». Le lien avec des anomalies *des régulations ocytocinergique et vasopressinergique* est à l'étude (24).

D'autres substances (éliminées par les urines) pourraient constituer des marqueurs : les profils métaboliques urinaires, établis par chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse, des personnes atteintes d'autisme sont à l'étude. Parmi ces composés, le *p.cresol* et *p.cresyl sulfate* sont éliminés en excès dans les urines. Enfin, des altérations de *l'architecture du sommeil* et de l'alternance veille-sommeil, très fréquentes dans l'autisme, ont été mises en lien avec des anomalies de la synthèse et de la libération de *la mélatonine* (24).

Les biomarqueurs de la neuroinflammation

On observe des altérations du microbiote, une entérocolite lymphocytaire et une déficience en acide gras polyinsaturés oméga-3 (voir VIII-les Biomarqueurs de l'Inflammation chronique, l'Immuno-psychiatrie)

Perspectives

Les progrès dans l'identification et la validation de biomarqueurs reposent sur le développement d'explorations fonctionnelles, légères, non invasives, en situation « *naturelle* ». Ils reposent également sur des analyses portant sur de larges populations et sur la description de trajectoires développementales, notamment dans des cohortes d'enfants à risque. Enfin, dès à présent, la mise en place d'études thérapeutiques contrôlées intègre l'évaluation de biomarqueurs psychophysiologiques et d'imagerie cérébrale (24).

IV - LES BIOMARQUEURS DANS LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est défini par la présence d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des idées, pensées ou images intrusives et récurrentes qui entraînent une anxiété importante. Les compulsions sont des comportements ou des actes mentaux répétitifs ou ritualisés visant à neutraliser ou à réduire la charge anxieuse provoquée par l'émergence des pensées obsédantes (American Psychiatric Association, 1994).

Le TOC est une maladie fréquente dont la prévalence est de 2 à 3% (vie entière) et le sex-ratio proche de 1. L'âge de début de la maladie a une distribution bimodale ; il se situe autour de la puberté chez la plupart des patients (12-14 ans) mais peut être plus tardif (20-22 ans).

Plusieurs facteurs génétiques, infectieux et environnementaux tels les événements périnataux, le stress, les traumatismes et la neuro-inflammation agissent sur les systèmes de neurotransmetteurs du système nerveux central (SNC) impliquant en particulier le glutamate (GLU), la sérotonine (5-HT) et la dopamine (DA) (25).

Ces neurotransmetteurs (NT) interviennent dans *le fonctionnement des boucles cortico-sous-cortico-corticales* qui incluent *le « trio » : cortex, noyaux gris centraux et thalamus*. Ces structures interconnectées forment des boucles ou circuits contribuant à la régulation des fonctions motrices, cognitives, émotionnelles et comportementales (25).

Dans le TOC, on trouve des altérations fonctionnelles dans deux de ces boucles : celle où est inséré *le cortex orbito-frontal (COF)* et celle qui comprend *le cortex cingulaire antérieur (CCA)* encore dite boucle limbique.

Cet ensemble de données conduit à retenir différents types de biomarqueurs.

Les biomarqueurs génétiques

Plusieurs gènes impliqués dans *les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques* (synthèse, recapture, inactivation et sous-types de récepteurs) sont susceptibles de participer à la physiopathologie du TOC.

Plus particulièrement intéressantes sont *les variations du gène SLC1A1* qui code pour le transporteur au glutamate EAAC-1. Ceci faciliterait non seulement *une hyperglutamatergie extrasynaptique* et donc la neurotoxicité glutamatergique mais aussi affaiblirait le système immunitaire et favoriserait une infection *au virus de Borna (BDV)* (26).

Les biomarqueurs infectieux et inflammatoires

Dans le TOC à début précoce, il peut exister *les stigmates immunitaires d'une infection à streptocoques du groupe β hémolytique (GABHS)* dans le cadre d'un désordre psychiatrique auto-immun chez l'enfant associé à une infection à streptocoques (PANDAS). Cette situation se retrouve dans la chorée de Sydenham.

Dans les TOC à début plus tardif, et dit *non PANDAS*, on peut observer d'autres marqueurs immunitaires tels, en particulier, *les complexes immuns spécifiques du virus de Borna* dans le sang circulant. On observe aussi un déséquilibre entre les lymphocytes CD4+ et CD8+ avec augmentation du taux des CD8+. Ajoutées à la vulnérabilité génétique, liée au gène SLC1A1, ces modifications

humorales, cellulaires et la présence de cytokines favoriseraient *la formation d'auto-anticorps dirigés vers les récepteurs glutamatergiques AMPA* responsables de la transmission synaptique excitatrice rapide. Ainsi, cet ensemble de données conforte l'hypothèse de l'emballement glutamatergique dans les réseaux impliqués dans la genèse du TOC.

Les biomarqueurs liés aux neurotransmetteurs

La concentration de glutamate dans le LCR de patients porteurs de TOC est plus élevée que chez le sujet sain (26). *Le dysfonctionnement du système sérotoninergique* se traduit par plusieurs éléments : modification de la concentration de l'acide 5-Hydroxy-Indol-Acétique (5-HIAA) dans le LCR et altération de la recapture de la 5-HT (plaquettes et lymphocytes). Ces éléments militent en faveur d'une diminution de la 5-HT extra-synaptique disponible et sont en cohérence avec l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs sélectifs de recapture de la 5HT (IRS) dans le TOC.

Les biomarqueurs en neuroimagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), qu'elle soit volumétrique ou morphométrique (VBM), autorise la définition de marqueurs de taille et de volume portant sur des structures insérées dans les boucles cortico-sous-corticales impliquées dans le TOC (27).

Il existe *une diminution de volume des cortex orbito-frontal (COF) et cingulaire antérieur (CCA)*. Par ailleurs, la taille *du noyau antérieur du thalamus (VA) est augmentée*. Ces données sont à rapprocher de l'hypothèse de l'emballement glutamatergique qui porterait sur les neurones du VA. Leur excitation anormale entraînerait, via la voie thalamo-corticale, la destruction des neurones du COF et du CCA. L'utilisation de la tomographie par émission de positrons (TEP) et du [¹⁸F] fluorodexoxyglucose a révélé l'augmentation du métabolisme au niveau du COF, du CCA et de la tête du noyau caudé chez les patients porteurs de TOC. La tomographie d'émission photonique (TEMP) et la mesure du débit sanguin cérébral pour apprécier l'activité cérébrale régionale montrent son augmentation dans le COF, le CCA et le thalamus.

Ces anomalies fonctionnelles sont corrélées à l'intensité des symptômes obsessionnels (27).

L'IRM fonctionnelle (IRMf) apparaît comme un outil majeur pour étudier l'activité cérébrale lors « *d'épreuves de provocation* » du TOC. D'une façon générale l'exposition à « *un objet contaminant* » induit l'augmentation d'activité du COF, du CCA et du noyau caudé en concomitance avec l'aggravation du TOC. Ces anomalies à l'IRMf sont fortement atténuées dès lors qu'un traitement par les ISR est efficace.

Les biomarqueurs psychologiques

Ces marqueurs font d'abord appel aux classiques échelles pour le diagnostic et le suivi du TOC (échelles de Hamilton pour la dépression et l'anxiété, échelle de Yale pour quantifier les obsessions et compulsions, et échelle spécifique pour analyser le fonctionnement global).

Mais d'autres tests psychologiques destinés à évaluer *les fonctions exécutives* liées au COF et au CCA (planification de l'action, prise de décision, détection des erreurs, gestion des conflits...) tels le Stroop

test, la Wisconsin Card Sorting Test (WCST), sont utiles pour définir le TOC « vérificateur » ou « accumulateur » (25).

Certains tests psychomoteurs sont particulièrement importants, comme ceux qui incluent une tâche d'exposition à l'évaluation critique et qui suscitent doute et vérification. Cette approche de la capacité à évaluer son propre fonctionnement cognitif ou *métacognition* est déterminante dans la compréhension de la physiopathologie du TOC.

Cet ensemble de biomarqueurs doit permettre, à terme, une meilleure identification des patients souffrant de TOC qui pourront bénéficier de thérapies ciblées (médicaments, thérapie cognitivo-comportementale, stimulation cérébrale profonde ...) (28).

Ce dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales a conduit, dès les années 90, à l'utilisation de *la stimulation à haute fréquence (SHF)* du noyau sous-thalamique (NST) dans la maladie de Parkinson, et a ouvert un nouveau champ de recherche (28,29). En effet, la neuromodulation cérébrale a permis de reconnaître plusieurs des circuits impliqués dans la genèse de certaines affections psychiatriques (TOC, maladie de Gilles de la Tourette, tics, dépression, manies ...). Ainsi la stimulation du NST dans ses secteurs associatifs et limbiques ou celle du striatum ventral améliore considérablement les sujets porteurs de TOC sévères et résistants (28).

Une telle approche chez l'homme autorise l'étude électrophysiologique peropératoire de l'information traitée par les ganglions de la base et plus particulièrement l'exploration *des corrélats neuronaux des processus métacognitifs* dans une tâche comportementale conçue pour provoquer un sentiment de doute ou d'incertitude et un comportement de vérification (30). Cette démarche en physiopathologie humaine suscite, parallèlement, la création de modèles animaux tel le primate non humain où l'on peut créer un comportement répétitif voisin du TOC et procéder simultanément à l'enregistrement unitaire des ganglions de la base insérés dans les boucles cortico-sous-corticales. Un autre modèle concerne le rongeur mobile chez qui il est possible, grâce à l'optogénétique et aux enregistrements neuronaux, d'étudier les mécanismes thérapeutiques de la SHF dans le TOC (31).

Le couplage des données collectées par l'électrophysiologie et la neuroimagerie doit non seulement aider à saisir le déséquilibre survenant dans la dynamique des réseaux au cours du TOC mais encore faciliter la définition *de nouvelles cibles* pour la stimulation cérébrale profonde

V - LES BIOMARQUEURS ET LES CONDUITES SUICIDAIRES

L'épidémie silencieuse du suicide frappe durement la France, située au 7ème rang de l'UE avec près de 11 000 morts annuels. La souffrance humaine assortie aux suicides et aux tentatives de suicide est majeure. Les investissements dans la recherche sur les conduites suicidaires (CS) sont négligeables alors que leur coût est considérable. Pourtant les voies de recherches sont nombreuses comme en atteste par exemple l'agenda proposé en 2014 par l'Alliance Américaine pour la prévention du suicide. L'épidémiologie et la clinique des conduites suicidaires ont conduit à adopter un modèle heuristique

(« *vulnérabilité stress* ») des conduites suicidaires. Ainsi, si les stress environnementaux et les troubles psychiatriques sont des conditions nécessaires à la survenue de CS, elles ne sont pas suffisantes. Dans ces contextes, l'expression d'*une vulnérabilité spécifique* explique la survenue de CS. Pour identifier les sujets à plus haut risque, il faut donc mieux appréhender les facteurs de vulnérabilité. Au point de vue clinique, il s'agit des antécédents personnels et familiaux de CS, de l'impulsivité agressive et du désespoir. L'amélioration de la connaissance de la physiopathologie des CS a conduit à l'entrée d'un trouble « CS » dans les catégories à l'étude du DSM-5. En effet, autant que tout autre trouble communément admis, les CS peuvent être identifiés cliniquement et disposent de marqueurs biologiques. Ils seront brièvement abordés tant « in vitro » dans les cerveaux de sujets décédés par suicide, que, « in vivo », dans les études comparant des sujets aux diagnostics identiques avec ou sans histoire de CS (32).

Les biomarqueurs génétiques

La génétique épidémiologique démontre l'existence d'une vulnérabilité génétique dans les CS depuis 20 ans, de nombreuses études rapportant l'implication de gènes de différents systèmes biologiques. Dans l'attente d'études pangénomiques de taille suffisante pour identifier de nouveaux variants génétiques, des études récentes combinant plusieurs approches, ont suggéré que les expressions anormales de *deux gènes SAT1 et SKA2* représentent des *biomarqueurs suicidaires* (32,33). Le dysfonctionnement du gène qui code pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1B constitue un endophénotype avec l'impulsivité.

La maltraitance précoce est un facteur de vulnérabilité majeur de CS à l'âge adulte. Ceci a conduit au développement d'études épigénétiques qui ont démontré que des modifications de *méthylation* responsables de la moindre expression de gènes de l'axe du stress et des neurotrophines étaient associées aux CS ou aux abus dans l'enfance. Identifier des anomalies de régulation épigénétique dans les CS, indépendamment des facteurs de stress, représente un objectif actuel de ce champ d'investigation. En outre, il faut admettre désormais que des facteurs environnementaux très précoces contribuent à la vulnérabilité.

Les biomarqueurs et systèmes de neurotransmetteurs et endocriniens

L'identification d'une vulnérabilité suicidaire remonte à la découverte d'*anomalies sérotoninergiques* spécifiquement associées aux CS (34). Ainsi, *les taux abaissés de 5-HIAA dans le LCS* sont considérés comme un trait biochimique prédictif de CS, indépendamment des troubles psychiatriques. Pourrait être liée à ces anomalies, l'observation très souvent rapportée d'*une diminution du taux de cholestérol* total dans les CS. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est considéré comme étant hyperactif dans les CS, avec notamment un risque de suicide à long terme chez les sujets déprimés non supprimeurs lors du test à la dexaméthasone. Les données concernant *les autres systèmes monoaminergiques* sont moins abondantes et moins consistantes, en-dehors d'une probable diminution d'activité noradrénergique liée à une régulation négative secondaire à l'activité de l'axe du stress.

Les anomalies morphologiques rapportées dans les cerveaux de suicidés suggèrent l'existence d'anomalies de la *neuroplasticité*, qui sont d'ailleurs sous-tendues par celles des systèmes neurotrophiques, notamment du *BDNF* (35). Plus récemment, les arguments s'accumulent en faveur d'une *neuroinflammation* tant cérébrale que périphérique dans les CS (35). Ces perturbations immunitaires pourraient être responsables aussi *des anomalies glutamatergiques* rapportées dans les CS, qui pourraient être régulées par la kétamine, aux propriétés anti-suicide.

Les biomarqueurs neuroanatomiques

Il est maintenant possible de proposer une neuroanatomie des conduites suicidaires impliquant notamment *les régions ventrolatérale, médiale et dorsolatérale du cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur* (36). Les anomalies de prise de décision sont un trait cognitif de vulnérabilité bien établi. Cet ensemble d'anomalies pourrait être responsable *de perturbations des cognitions sociales*, d'une vulnérabilité aux stress sociaux et d'une sensibilité accrue à l'exclusion sociale. Ainsi, l'hypermotilité à l'exclusion sociale présente chez certains sujets pourrait se traduire par une douleur sociale générant des idées de suicide. *Les systèmes opioïdiques, vasopressinergiques, inflammatoires* trouveraient eux aussi un rôle dans la vulnérabilité suicidaire en régulant ces processus (35,36)).

Facteurs pharmacologiques

L'étude des mécanismes de certains médicaments actifs sur le risque suicidaire fournit une voie d'approche pertinente. Par exemple, l'aggravation d'un risque suicidaire par *les antidépresseurs* fait intervenir des gènes impliqués dans la réponse aux antidépresseurs et aussi des gènes glutamatergiques. Ce système biologique est régulé par la *kétamine* qui démontre des propriétés anti-suicidaires puissantes. Enfin, le *lithium*, également connu pour son action anti-suicide possède des cibles thérapeutiques potentielles vis à vis du suicide.

Les pistes sont déjà nombreuses pour fournir des marqueurs biologiques du risque suicidaire. Nous devons maintenant réaliser des études longitudinales portant sur des cohortes de grande taille destinées à évaluer la place des marqueurs cliniques et biologiques et de leur combinaison, dans le risque suicidaire. Un tel projet va démarrer prochainement en France, soutenu par l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique (AFPBN) et la Fondation Fondamental.

VI- LES BIOMARQUEURS DANS LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont *l'anorexie mentale* (restriction alimentaire pathologique, peur inappropriée de prendre du poids et altération de la perception du poids et de la silhouette), *la boulimie* (fréquentes frénésies alimentaires avec perte de contrôle et comportements

compensatoires de prise de poids), *l'hyperphagie boulimique* (crises de boulimie sans faim, isolée, jusqu'au dégoût, avec souffrance). S'y ajoutent les TCA atypiques (potomanie, polydipsie psychogènes, grignotage pathologique...).

Les biomarqueurs génétiques et épigénétiques

L'héritabilité des TCA est forte : anorexie mentale : 48-88%, boulimie : 54-83%, hyperphagie boulimique : 41-57%. Les gènes candidats concernent *les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C, le récepteur dopaminergique DRD2, le gène du BDNF et celui de son récepteur* (37, 38). Les *études épigénétiques* impliquent le BDNF et le DRD2 [37]. On évoque un *méthylome de l'obésité*, avec association entre le niveau de méthylation en cg22891070 et un polymorphisme nucléotidique (SNP) de HIF3A.

Les biomarqueurs endocriniens

Les marqueurs biologiques sont essentiellement endocriniens. Dans l'anorexie mentale, on note des anomalies de *l'axe gonadotrope* (baisse de la pulsativité de l'hormone lutéinisante (LH), des œstrogènes, des androgènes), *de l'axe corticotrope* (augmentation du cortisol), *des hormones de croissance* (augmentation de la GH, baisse de l'IGF-1) et des *hormones régulatrices de l'appétit* (baisse de la leptine, augmentation de la ghréline et du PYY) (39, 40). Ces résultats sont étroitement corrélés au poids des patients. Il est difficile d'affirmer si ces anomalies sont causales, ou résultent des conséquences de la faible masse grasseuse des personnes. Les neuropeptides impliqués dans la régulation alimentaire sont régulés par *le système de récompense* sous-cortical [aire tegmento-ventrale (VTA) et noyau accumbens] et par des aires corticales (insula, cortex orbito-frontal et cortex cingulaire antérieur) pour les *aspects décisionnels*. Ces troubles alimentaires étant comportementaux, il est logique que ces régions cérébrales soient les plus directement concernées (41).

Les marqueurs biologiques doivent rendre compte des spécificités des TCA : (a) l'excès de femmes par rapport aux hommes; (b) les aspects ethniques (plutôt caucasiens); (c) les antécédents de troubles nutritionnels et gastro-intestinaux durant l'enfance; (d) le poids élevé avant l'émergence du trouble et l'insatisfaction corporelle; (e) la mauvaise estime de soi; (f) les abus sexuels et autres agressions graves durant l'enfance; (g) les antécédents familiaux de TCA ainsi que leur forte héritabilité, et enfin (h) l'excès de comorbidité psychiatrique.

Les biomarqueurs de neuroanatomie fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle a changé la « peur de perdre du poids » en « plaisir de perdre » : face à des silhouettes très amaigries ou en surcharge pondérale, les réseaux de l'anxiété ne sont pas suractivés ; en revanche, le *striatum ventral* l'est face à la maigreur. Il s'agit donc *d'un trouble de la récompense* plutôt que de la crainte (41, 42). Les troubles de la récompense liés à l'alimentation touchent aussi les personnes saines apparentées au premier degré aux anorexiques, leur conférant le caractère d'endophénotype. Une étude récente affine ce concept : les personnes atteintes survalorisent les récompenses tardives et sont moins sensibles aux récompenses immédiates. Cela rend compte des nombreuses facettes de l'anorexie mentale : l'auto contrôle excessif, le manque de flexibilité mentale,

la tolérance accrue à la souffrance, la moindre impulsivité, le perfectionnisme, la réussite scolaire supérieure à la moyenne, la surreprésentation féminine et l'association aux récepteurs œstrogènes.

En conclusion, *l'imagerie des cognitions* paraît aujourd'hui la plus informative. Fonctionnellement positionnée en amont des marqueurs biologiques, elle donne les résultats les plus intéressants. La génétique, l'étude des facteurs environnementaux, ouvrent des champs de recherche. Les TCA pourraient plutôt s'articuler autour *d'un effet récompense pathologique*, plus valide qu'un évitement phobique, le lien « appétit/processus d'apprentissage et de récompense » étant plus important qu'on ne le pensait (41, 42).

VII - LES BIOMARQUEURS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative d'installation lente et d'évolution progressive. Sa progression clinique s'étend sur 10 ans en moyenne. Le début, souvent insidieux, se caractérise par une détérioration cognitive évoluant, *in fine*, vers un état démentiel. La prévalence de la MA est de 1% de 65 à 69 ans et de 20% de 85 à 89 ans.

L'entrée progressive dans la maladie s'exprime par des troubles de la mémoire. Il s'agit essentiellement « *d'un syndrome amnésique de type hippocampique* » qui se traduit par une atteinte de la capacité de former de nouveaux souvenirs (déficit de rappel différé de listes, de mots, d'objets ...). De plus les souvenirs récents s'effacent (amnésie de fixation) (43).

A ces troubles mnésiques s'ajoutent des troubles du comportement (apathie, défaut d'intérêt pour l'entourage, désinhibition sexuelle, turbulence nocturne, attitude d'opposition ...) et des troubles du langage de type « manque du mot ». De plus, il peut s'ajouter différents éléments syndromiques : dépression, délire, confusion.

La phase d'état s'installe en plusieurs années et aboutit à un syndrome démentiel incluant une altération de l'ensemble des fonctions cognitives : amnésie, aphasie, apraxie, agnosie, troubles de l'idéation, du jugement et de la pensée.

L'examen neuropathologique montre deux lésions caractéristiques : *les plaques séniles* formées par l'agrégation pathologique *du peptide bêta-amyloïde* et *les dégénérescences neurofibrillaires* dues à l'agrégation anormale *des protéines Tau*. Ces protéines ont un effet délétère sur les neurones, les synapses et les réseaux. Elles participent au processus global de *neurodégénérescence* (44). Les dégénérescences neurofibrillaires se développent d'abord au niveau de *l'hippocampe*, structure hautement impliquée dans la mémoire épisodique. Puis, ces stigmates neuropathologiques débordent les structures temporales internes et sont observées dans d'autres régions corticales.

Au stade de démence de type Alzheimer, on connaît plusieurs catégories de biomarqueurs : génétiques, moléculaires dans le LCR et en neuroimagerie (TEP, IRM ...).

Cependant, tout l'intérêt de ces outils réside dans *leur utilisation précoce* au cours de l'évolution de la maladie. On sait aujourd'hui que ces biomarqueurs peuvent, pour certains, être présents au stade préclinique, et ce, jusqu'à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes.

Les biomarqueurs génétiques

On doit mettre à part *les marqueurs génétiques*. En effet, les mutations, qui portent sur l'un des trois gènes suivants : PSEN1, PSEN2 et APP, sont observées dans les très rares *formes génétiques familiales à transmission autosomique dominante* soit environ 0,1% des cas.

Couplage de la clinique avec les biomarqueurs moléculaires et en neuroimagerie

Au stade prodromique, qui peut coïncider avec un léger déficit cognitif ou « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI), les critères diagnostiques retenus entre 2010 et 2014 font ressortir l'importance d'une meilleure quantification clinique *couplée* à l'utilisation *des biomarqueurs moléculaires dans le LCS* et de ceux fournis par *la neuroimagerie* (43, 45).

Pour ce qui concerne *la symptomatologie*, l'évaluation du syndrome amnésique hippocampique s'appuie d'abord sur des éléments cliniques : plainte mnésique du patient, présence d'un trouble de la mémoire épisodique et absence de syndrome démentiel. Cependant il est fait appel à des batteries de tests neuropsychologiques et en particulier à l'étude *du rappel libre et total*.

Dans le LCS, il existe *une diminution de la concentration du peptide amyloïde β 42 et une augmentation de celle de la protéine Tau totale (τ) et de sa forme phosphorylée (τ -P)* (46,47).

L'imagerie par IRM révèle une *atrophie médio-temporale* tandis que la *tomographie par émission de positrons (TEP-FDG)* détecte un *hypométabolisme de la région pariéto-temporale*. Enfin *la TEP-PIB amyloïde* montre une rétention du radio-ligand.

La combinaison des données cliniques (troubles de la mémoire) et des critères fournis par les marqueurs du LCS (diminution d'A β 42 et augmentation de τ) et ceux produits par l'imagerie (diminution du volume de l'hippocampe) accroît considérablement la spécificité du diagnostic tant de MCI que, plus tard, de MA constituée. Les marqueurs spécifiques de la MA (A β 42 et τ) *sont présents dans le LCS* même à *un stade très précoce* (45, 47,48).

L'utilisation des biomarqueurs dans le LCS implique que les deux molécules : A β 42 et Tau soient considérées *ensemble* dans la démarche diagnostique. En effet, la diminution de la concentration d'A β 42 peut être observée dans des états démentiels autres que la MA. De plus, mieux que la simple combinaison des deux molécules, il est plus pertinent d'avoir recours *aux rapports τ A β 42 ou P- τ A β 42*.

Des études en imagerie moléculaire (PET-PIB-amyloïde) ont confirmé que le dépôt du peptide A β 42 et la formation de plaques débutaient très en amont des premiers signes cliniques (MCI et démence). Ces études sur des cohortes ou par projection et modélisation indiquent que les dépôts pathologiques peuvent survenir jusqu'à 25 ans avant l'émergence des symptômes et signes cliniques (49).

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 (50)

Les biomarqueurs physiopathologiques et les biomarqueurs topographiques

Les travaux de Dubois et ses collègues (2010, 2014) distinguent, in fine, deux types de biomarqueurs : *les marqueurs physiopathologiques ou de « diagnostic » et les marqueurs topographiques ou « de progression »*. Les premiers sont constitués par les modifications de concentration des protéines A β 42 et τ dans le LCS et les données fournies par l'imagerie moléculaire, c'est à dire le PET amyloïde (plaques) et le PET-Tau (dégénérescences neurofibrillaires). Les seconds correspondent à l'atrophie de l'hippocampe et de l'isocortex exprimé par l'IRM et l'hypométabolisme cortical détecté par la TEP-FDG.

Les marqueurs physiopathologiques ou de diagnostic reflètent le *processus d'amyloïdose et de taupathie* en cours (« in vivo »). Ils sont présents à toutes les étapes de la maladie, mêmes à la phase asymptomatique. Difficiles à mettre en corrélation avec la sévérité clinique, ils sont indispensables pour l'inclusion dans des protocoles d'essais cliniques.

Les marqueurs topographiques, ou de progression (marqueurs « d'aval »), peu spécifiques de la maladie, indiquent la *sévérité* de l'état clinique. Absents aux stades précoces de la maladie (précliniques), ils indiquent sa *progression*.

Les études couplées en imagerie moléculaire et post-mortem ont révélé la progression des pathologies Tau et A β 42 dans le système nerveux central. Il a ainsi été montré que le développement de la pathologie Tau touche d'abord le cortex entorhinal et l'hippocampe puis l'isocortex (44). En revanche, les dépôts A β 42 apparaissent en premier dans l'isocortex puis les cortex entorhinal et l'hippocampique, et plus tard les ganglions de la base, le mésencéphale et le cervelet.

Il existe donc *un continuum dans l'évolution temporelle des biomarqueurs* en relation avec les grandes étapes de la MA, tout en sachant qu'une longue phase préclinique, ou encore compensée, précède l'état prodromique et l'état démentiel. La figure 4, partie A, représente un modèle temporel de cette cascade événementielle. La partie B, à titre de référence, traduit en valeurs réelles l'évolution de l'ensemble de ces marqueurs, y compris celles qui se rapportent à l'évaluation clinique (CDR, SOB, ADL), dans la forme familiale et héréditaire. L'intérêt réside dans le fait que les patients porteurs de mutations des gènes PSEN1, PSEN2, APP, ont une cognition normale pendant la phase pré-symptomatique mais développeront ultérieurement la maladie (47, 48).

En résumé, les données prodiguées par les différents types de biomarqueurs ont eu pour effet (49) :

- *d'isoler un stade pré-démentiel*, prodromique, et de ne plus lier le diagnostic de MA à la présence du syndrome démentiel,
- et donc d'inscrire la maladie dans *un continuum* allant du stade asymptomatique aux stades symptomatiques, prodromique puis démentiel,
- de montrer la valeur ajoutée des biomarqueurs pour *le diagnostic*,
- de définir les phénotypes cliniques caractéristiques de la maladie,

- de définir les personnes asymptomatiques à risque (sujets biomarqueurs positifs sans troubles cognitifs), les personnes pré-symptomatiques (porteurs de mutations AD sans troubles cognitifs) et les formes atypiques [aphasie primaire progressive (APP) et atrophie corticale postérieure (ACP)],
- de permettre l'étude de médicaments à des stades beaucoup plus précoces, tel par exemple, le bapineuzumab, un anticorps monoclonal qui cible le peptide Aβ amyloïde.

Facteurs de risque et dynamique de conversion

Un dernier point concerne *les facteurs de risque* dans la MA. Pourquoi une forme dite asymptomatique bascule-t-elle vers un MCI puis vers un syndrome démentiel. Dans les rares cas de sujets porteurs de mutations de la MA, la réponse est attendue. Mais dans les autres cas, on peut se référer à un modèle hypothétique où certains facteurs de risque induiraient un « *processus dynamique de conversion* » de l'état préclinique asymptomatique vers l'état symptomatique. Ces facteurs incluent de nombreux éléments : âge, *gènes de susceptibilité* (*APOE e4*, *TOMM40*), présence des biomarqueurs (Aβ 42, Tau, imagerie), comorbidités (accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, diabète, obésité), plainte mnésique (49).

Alternativement, d'autres facteurs sont susceptibles *de contrecarrer* le risque de conversion : facteurs génétiques, prévention, plasticité neuronale, hyperactivité des neurones restants, réserve cognitive.

En conclusion, les biomarqueurs ont permis de réels progrès dans l'approche clinique et physiopathologique de la MA ainsi que dans sa claire identification par rapport aux autres démences (démence lobaire fronto-temporale, démence à corps de Lewy ...).

Leur étude, en phase préclinique est, et sera, déterminante pour établir un pronostic évolutif de la maladie. Cependant, certaines préoccupations pratiques (nécessité de ponction lombaire) et surtout éthiques existent lors de la découverte de biomarqueurs chez des sujets asymptomatiques pour lesquels, à ce jour, on ne dispose pas de traitement.

Dès lors, la recherche doit se poursuivre tant sur les modèles animaux que sur l'homme (suivi de cohortes) pour saisir « *les mécanismes de bascule* » de l'état asymptomatique vers l'état de maladie (49). Cette démarche, de plus, est susceptible de contribuer à la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques.

VIII- LES BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE, L'IMMUNO-PSYCHIATRIE

Cytokines et réponses comportementales

Un ensemble de données cliniques et précliniques atteste de *l'implication des relations neuro-immunes* dans la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques. Lors de l'activation du système de l'immunité innée, les cytokines pro-inflammatoires (interleukine IL-1, IL-6, facteur de nécrose tumorale TNF-α) non seulement coordonnent la réponse inflammatoire locale mais aussi, permettent

au cerveau d'élaborer un ensemble de réponses biologiques et comportementales généralement adaptées à ce qui se passe à la périphérie. Néanmoins, lorsque l'inflammation persiste ou devient mal régulée, ces modifications biologiques et comportementales s'intensifient, pouvant alors donner lieu à *l'apparition de véritables symptômes neuropsychiatriques* (51). Ce phénomène peut expliquer la prévalence particulièrement importante de troubles dépressifs chez les patients souffrant d'affections somatiques à caractère inflammatoire ou dans des conditions non pathologiques caractérisées par une activation chronique, à bas bruit, de processus inflammatoires (ex. : obésité, vieillissement).

Hypothèse inflammatoire de la dépression

Renforcées par la forte analogie sémiologique entre comportement de maladie et symptomatologie dépressive, ces observations ont conduit à proposer *une hypothèse inflammatoire de la dépression*. Les premiers travaux indiquant une association entre immunité et symptomatologie dépressive ont mis en évidence la diminution des réponses immunes (*réduction de l'activité des cellules Natural Killer : NK et de la prolifération lymphocytaire*) chez les patients dépressifs. Ils ont été suivis d'une seconde génération de travaux mettant l'accent sur l'activation de la composante innée de l'immunité. Elle se traduit par l'augmentation des concentrations circulantes de cytokines et de leurs récepteurs solubles chez des patients dépressifs. Ces altérations immunes se sont avérées plus prononcées chez les patients souffrant de dépressions sévères ou de dysthymies et l'amélioration des paramètres immunitaires a été corrélée à la rémission des symptômes. D'autres travaux ont démontré l'existence de signes inflammatoires dans diverses autres pathologies neuropsychiatriques.

Effets psychotropes de l'inflammation

Afin d'identifier les mécanismes impliqués dans *les effets psychotropes de l'inflammation*, plusieurs groupes ont utilisé le modèle de l'immunothérapie clinique par *cytokines*. Leurs résultats ont montré que l'activation chronique de processus inflammatoires (liée à l'administration répétée d'interféron-alpha) est associée à deux syndromes comportementaux distincts : *un syndrome neurovégétatif et un syndrome « affectivo-cognitif »*. Ils se distinguent par leur phénoménologie, leur dynamique temporelle et leur réponse à un traitement antidépresseur. Le syndrome neurovégétatif (fatigue, ralentissement, lassitude...) apparaît chez l'ensemble des personnes traitées par cytokines et répond peu à l'administration prophylactique d'un antidépresseur de type inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS). Le syndrome « affectivo-cognitif » s'installe chez une plus faible proportion de personnes vulnérables et peut être prévenu par un traitement antidépresseur de type IRS. En outre, la présence de signes dépressifs infracliniques pré-thérapeutiques (indicateurs probables d'un trait dépressif) *et l'hyperréactivité de l'axe corticotrope* (révélatrice d'une sensibilisation du système de réponse au stress) sont des marqueurs de vulnérabilité aux effets dépresseurs des cytokines.

Cytokines, systèmes sérotoninergique et glutamatergique

Diverses données de la littérature indiquent que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des symptômes neurovégétatifs et « affectivo-cognitifs » lors de processus inflammatoires reposent sur l'intervention de plusieurs enzymes. Les cytokines, comme l'interféron, peuvent diminuer

les concentrations circulantes de **tryptophane**, l'acide aminé précurseur de la **sérotonine**, par l'induction de l'enzyme *Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)*. Cette induction s'observe à la fois à la périphérie et dans le cerveau de souris soumises à une stimulation immunitaire périphérique. L'IDO est exprimée par les macrophages et les monocytes activés et elle constitue la première enzyme de dégradation du tryptophane *dans la voie de la kynurénine*, au détriment de la voie de la sérotonine (figure 5). La kynurénine périphérique est transportée dans le SNC où elle est métabolisée soit **en acide quinolinique** par la microglie et les macrophages activés, soit en *acide kynurénique* par les astrocytes. L'acide quinolinique (52), puissant agoniste des récepteurs NMDA et de l'activité glutamatergique, exerce *des effets neurotoxiques* alors que l'acide kynurénique, un antagoniste des récepteurs NMDA, aurait *des effets neuro-protecteurs*. Les données chez l'animal indiquent que l'inflammation active de manière préférentielle la voie neurotoxique par l'induction d'acide quinolinique et que ce mécanisme participe à l'apparition de symptômes neuropsychiatriques, en particulier émotionnels et cognitifs. Chez l'homme, diverses études montrent un lien entre acide quinolinique et pathologie dépressive et/ou suicidaire.

Cytokines et système dopaminergique

Les cytokines ont également la capacité de « dérouter » l'activité de l'enzyme *Guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1 (GTP-DCHI)*, responsable de la production de tétrahydrobioptérine (BH4), vers la production de **néoptérine** (53). *Le BH4 est un cofacteur* de diverses réactions enzymatiques, telles la phénylalanine-hydroxydase (PHA), la tyrosine-hydroxylase (TH), la tryptophane-hydroxylase (TPH) et la synthèse du monoxyde d'azote (NO) par NO synthase. Il joue donc un rôle majeur dans la biosynthèse des principaux neurotransmetteurs, dont la **dopamine** (figure 5). En situation d'activation chronique de l'immunité, la libération de néoptérine par les monocytes/macrophages activés se fait au détriment de l'activité du BH4, qui est en outre fortement diminuée par le stress oxydant. Cette situation conduit à d'importantes dérégulations dans le métabolisme de la tyrosine puis de la dopamine, pouvant participer à l'apparition de symptômes comportementaux « dopaminergiques », comme la fatigue, l'apathie, l'anhédonie, la diminution de la motivation et le ralentissement (54). Diverses données récentes sont en faveur d'une telle hypothèse et indiquent un déficit de BH4 dans plusieurs pathologies psychiatriques (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble bipolaire) où ces symptômes sont observés.

Microbiote

Par ailleurs, des études récentes se tournent vers **le microbiote** (55,56,57,58). 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 en pathologie psychiatrique (Tableau 1).

RÉFÉRENCES

1- Allilaire J-F

Comment dépister et pourquoi traiter précocement la maladie bipolaire ?
Bull Acad Natl Med., 2010, 194, 9, 1695-1704.

2-McGorry P., Keshavan M., Goldstone S. et al.

Biomarkers and clinical staging in psychiatry. World Psychiatry, 2014, 13, 211-223

3- Berk M., Conus P., Kapczinski F. et al.

From neuroprogression to neuroprotection : implications for clinical care.
Med J Aust, 2010, 193, 4, 36-40.

4- Frey B.N., Andreazza A.C., Houenou J. et al.

Biomarkers in bipolar disorder : a positionnal paper from the International Society of Bipolar Disorders Biomarkers Task Force.
Aust NZ J Psychiatry, 2013, 47, 4, 321-332.

5- Sarrazin S., Poupon C., Linke J. et al.

A multicenter tractography study of deep white, matter tracts in bipolar disorder.
JAMA Psychiatry, 2014, 71, 4, 388-396.

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, 7, 748-755.

7- O'Dushlaine C., Kenny E., Heron 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.

8- Bellivier F., Geoffroy P-A., Etain B. et al.

Sleep and circadian rhythm associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorders.
Exp Opin Ther Targets, 2015, 19, 6, 747-763.

9- 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.

10- Olié J.P., Mouaffa K.F., Krebs M.O. et al
Mise au point : les schizophrénies, maladies du neurodéveloppement.
Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009, 67, 4, 251-255.

11- Bourgin J. et Krebs M.O.
Dépistage précoce de la schizophrénie et prise en charge des premiers épisodes psychiques.
Rev Prat, 2013, 63, 3, 336-342.

12- Giusti-Rodriguez P, Sullivan P.F.
The genomics of schizophrenia: update and implications.
J Clin Invest, 2013, 123, 11, 4557-63.

13- 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, 5, 1083-91.

14- Javitt D.C., Zukin S.R., Heresco-Levy U. et al.
Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. Has an angel shown the way?
Schizophr Bull, 2012, 38, 5, 958-66.

15- Krebs M.O., Bellon A., Mainguy G. et al.
One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions.
Trends Mol Med, 2009, 15, 12, 562-70.

16- Arias I, Soriozano A., Villegas E. et al.
Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis.
Schizophr Res, 2012, 136, 1-3, 128-36.

17- Chan M.K., Krebs M;O., Cox D. et al.

Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of shizophrenia before disease onset.

Transl Psychiatry, 2015, Jul 14; e601

18- Barthélémy C., Bonnet-Brilhaut F.

L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte

Editions Lavoisier, Paris, 2012, 205 pages.

19- Barthélémy C., Bonnet-Brilhaut F.

Autism.

In Neuroscience in the 21st century-From basic to clinical, Pfaff DW Editor, 2013 Springer, New York, 2431-2443.

20- Ruggeri B., Sarkans U., Schumann G. et al.

Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new.

Psychopharmacology (Berl), 2014, 231, 6, 1201-16.

21- Delorme R., Ey E., Toro R., et al.

Progress toward treatments for synaptic defects in autism.

Nature Medecine, 2013, 19, 6, 685-694.

22- Martineau J., Cochin S., Magné R. et al.

Impaired cortical activation in autistic children: is the mirror neuron system involved ?

Int J Psychophysiol, 2008, 68,1,35-40.

23- Gomot M., Blanc R., Clery H. et al.

Candidate electrophysiological endophenotypes of hyper-reactivity to change in autism.

J Autism Dev Disord, 2011, 41, 6, 705-714.

24- Dawson G., Jones E.J., Merkle K. et al.

Early behavioural intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2012, 51, 11, 1150-9.

25- Aouizerate B., Guehl D., Cuny E. et al.

Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology imagery and physiology.

Prog Neurobiol, 2004, 72, 3, 195-221.

26- Rotgé J.Y., 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, 408-407.

27- Shaw P., Sharp W., Wharton A. et al.

Subcortical and cortical morphological anomalies as an endophenotype in obsessive-compulsive disorder.

Mol Psychiatry, 2015, 20, 224-231.

28- Mallet L., Polosan M., Jaafari N., et al.

Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder.

N Engl J Med, 2008, 359, 2121-2134.

29- Mallet L., Schupbach M., N'Diaye K. et al.

Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior.

Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104, 10661-10666.

30- Burbaud P., Clair A.H., Langbour N. et al.

Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder.

Brain, 2013, 136, (pt1), 304-317.

31- Burguière E., Monteiro P., Feng G., et al.

Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors.

Science, 2013, 340, 1243-1246.

32- Oquendo M.A., Sullivan GM, Sudol K. et al.

Toward a biosignature for suicide.

Am J Psychiatry, 2014, 171, 12, 1259-77.

33- Courtet Ph., Jollant F., Castelnau D. et al.

Suicidal behavior: Relationship between phenotype and serotonergic genotype.

Am J Genetics, 2005, 1336, 1, 25-33.

- 34- Deveci A, Aydemir O, Taskin O et al.
Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors : a comparative study with depression.
Neuropsychobiology, 2007, 56 (2-3), 93-97.
- 35- Courtet P., Giner L., Seneque M. et al.
Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model.
World J Biol Psychiatry, 2016, 8,564-86.
- 36- 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, 5, 319-39.
- 37- Gorwood P., Kipman A., Foulon C.
The human genetics of anorexia nervosa.
Eur J Pharmacol, 2003, 480, 1-3, 163-170.
- 38- Gorwood P.
Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response.
Am J Pharmacogenomics, 2004, 4, 1, 9-17.
- 39- Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V, et al.
Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset.
Psychoneuroendocrinology, 2007, 32, 2, 106-113.
- 40- Lawson EA, Eddy KT, Donoho D, et al.
Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index.
Eur J Endocrinol, 2011, 164, 2, 253-261.
- 41- Gorwood P.
Neurobiological mechanisms of anhedonia.
Dialogues Clin Neurosci, 2008, 10, 3, 291-299.
- 42- Frank GK.

Advances from neuroimaging studies in eating disorders.
CNS Spectr, 2015, 20, 4, 391-400.

43- Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al.
Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon.
Lancet Neurology, 2010, 9, 11, 1118-1127.

44- Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C.
Classification and basic pathology of Alzheimer disease.
Acta Neuropathol, 2009, 118, 1, 5-36.

45- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al.
Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer disease : the IWG-2 criteria.
Lancet Neurol, 2014, 13, 6, 614-629.

46- Blennow K., Hampel H., Weiner M., et al.
Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease.
Nature Rev. Neurol, 2010, 6, 131-144.

47- Shen L, Thompson PM, Potkin SG et al.
Genetic analysis of quantitative phenotypes in AD and MCI : Imaging, Cognition and Biomarkers.
Brain Imaging Behav, 2014, 8, 2, 183-207.

48- Bateman R.J, Xiong C., Benzinger T.L.
Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease.
N Engl J Med 2012, 367, 995, 795-804.

49- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H. et al.
Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.
Alzheimers Dement, 2016, 12, 3, 292-323.

50- Hugon J., Mouton-Liger F., Dumurgier J., et al. PKR involvement in Alzheimer's disease.
Alzheimer Res. Ther, 2017, 9, 83-95

51- Capuron L, Miller AH
Immune system to brain signaling : neuropsychopharmacological implications.
Pharmacol Ther, 2011, 130, 2, 226-38.

52- Steiner J, Walter M, Gos et al.

Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus : evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission?

J Neuroinflammation, 2011, 8, 94-105.

53- Capuron L., Geisler S., Kurz K. et al.

Activated immune system and inflammation in healthy ageing : relevance for tryptophan and neopterin metabolism.

Curr Pharm Des, 2014, 20, 38, 6048-57.

54- Capuron L., Pagnoni G., Drake D.F. et al.

Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration.

Arch Gen Psychiatry 2012, 69, 10, 1044-1053

55- Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al.

The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. Cell, 2013, 155, 7 ,1451-1463

56- Debré P.

L'Homme microbiotique. Editions Odile Jacob, Paris, 2015, 288 pages

57- Landman C., Quévrain E.

Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, 2016,37,6,418-423

58- McVey Neufeld K.A., Luczynski P., Seira Oriach C., et al.

What's bugging your teen? -The microbiota and adolescent mental health. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, [2016, 70, 300-312](#)

