

Dans un rapport adopté le 20 novembre 2019, l'Académie Nationale de Médecine a procédé à un recensement des recherches les plus récentes concernant « les biomarqueurs en psychiatrie », pas supplémentaire dans la reconnaissance des pathologies psychiatriques comme des maladies à part entière. En ce qui concerne la schizophrénie, plusieurs types de marqueurs sont identifiables :

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

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) . 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 schizophrénie 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 monocarbonés (folates), l'augmentation de l'homocystéine (agent pro-oxydant) et le dysfonctionnement du système redox (régulation du glutathion) ; il est en outre inducteur d'une déficience en acides gras polyinsaturés essentiels oméga-3. De plus, sont rapportées des altérations du microbiote. 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). »