

# UNE APPROCHE TRANSLATIONNELLE ET 'ONE HEALTH' DE LA RECHERCHE SUR LA SCHIZOPHRÉNIE

## A TRANSLATIONNAL AND ONE HEALTH APPROACH TO SCHIZOPHRENIA RESEARCH

Par Fanny DEMARS

(Moment scientifique de la Section 1 présenté le 26 janvier 2023 et accepté le 22 février 2023)

**Mots-Clés :** Schizophrénie, psychose, patients à ultra haut risque, délétion 22q11.2, vulnérabilité interindividuelle, stress, extinction de la peur, modèle animal, épigénétique

**Keywords:** Schizophrenia, psychosis, ultra-high risk patients, at-risk mental state, 22q11.2 deletion, interindividual vulnerability, stress, fear extinction, animal model, epigenetic

### INTRODUCTION

Les troubles psychiatriques, comme les troubles anxieux, post-traumatiques et psychotiques tels que la schizophrénie, résultent d'une combinaison de facteurs environnementaux (cannabis, traumatisme, stress,...) et génétiques (Millan *et al.* 2016). Une même anomalie génétique, par exemple une microdélétion 22q11.2 (22q11.2DS) est associée à un risque élevé de schizophrénie (~25%), mais aussi de troubles autistiques, anxieux, bipolaires (McDonald-McGinn *et al.* 2015). Ces maladies constituent un enjeu majeur de santé publique car elles sont invalidantes et fréquentes (environ 1% de la population souffre de schizophrénie). Les troubles psychotiques apparaissent généralement à l'adolescence après une période de symptômes atténués. Parmi ces jeunes dits à « ultra haut risque », environ un tiers développeront une psychose alors que d'autres présenteront une stabilisation ou une régression des symptômes (Figure 1) (Millan *et al.* 2016). Identifier des biomarqueurs prédictifs de l'évolution des symptômes et associés à la physiopathologie d'apparition de la maladie est nécessaire pour développer des stratégies thérapeutiques précoces et personnalisées pouvant prévenir ou limiter la progression des symptômes.

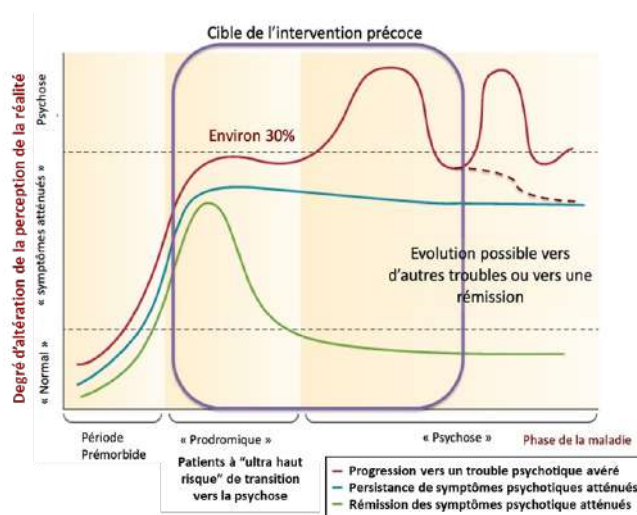


Figure 1 : Évolutions possibles des symptômes psychotiques chez les jeunes souffrant de symptômes atténués. Environ 30% des patients évoluent vers un trouble psychotique avéré (Source : Institut de Psychiatrie)

DVM PhD, 0000-0002-4816-1511, Associée fondatrice et urgentiste chez Vetoadom Alpin, Membre de l'Institut de Psychiatrie, 9 rue du Colonel Denfert Rochereau 38000 Grenoble,  
 Courriel : [fanny.demars@vetoadom-alpin.com](mailto:fanny.demars@vetoadom-alpin.com)  
 ORCID : 0000-0002-4816-1511

## RESULTATS

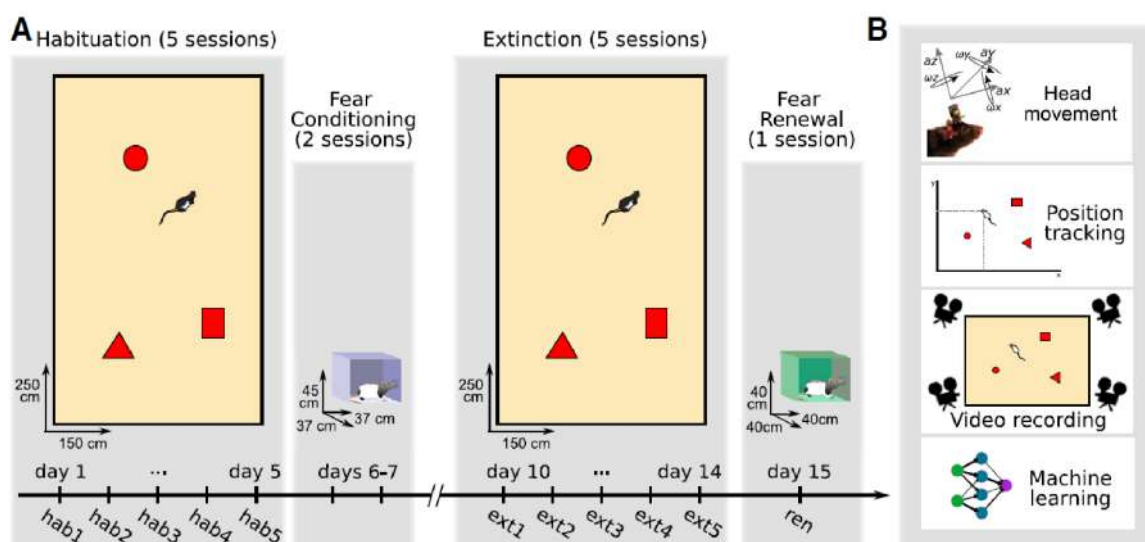
Dans mes travaux de thèse, nous avons développé une approche translationnelle et *One Health* (une seule santé) en combinant des travaux réalisés chez des patients humains ainsi que sur des modèles animaux pour étudier les mécanismes biologiques sous-tendant la pénétrance incomplète du développement de la schizophrénie et des troubles anxieux au sein de population à risque (risques génétiques et/ou environnementaux).

La comparaison de l'expression périphérique des gènes YWHA chez des patients à ultra-haut risque qui ont, ou non, évolué vers un premier épisode psychotique a mis en évidence une association entre conversion psychotique et une dérégulation de l'expression de ces gènes (Demars *et al.* 2020). Cette famille de gènes est connue pour son rôle dans le développement et le fonctionnement du cerveau et dans la schizophrénie (Foote & Zhou, 2012). Nos résultats indiquent que ces gènes pourraient jouer un rôle dès les premières phases du déclenchement de la maladie, ouvrant la voie à l'identification de biomarqueurs pronostiques ou de nouvelles cibles médicamenteuses.

Nous avons ensuite étudié un processus épigénétique, la méthylation de l'ADN du sang périphérique d'individus porteurs d'une délétion 22q11.2, atteints ou non de schizophrénie (Demars, 2021). Nous avons comparé ces résultats à la méthylation de l'ADN mesurée dans le cortex préfrontal d'un modèle de souris pour la délétion 22q11.2 qui ont été exposées ou non à un stress aigu. Ces souris *Df(h22q11)/+* portent une délétion similaire à celle des patients et présentent des déficits des interactions sociales, des capacités cognitives et de la plasticité entre l'hippocampe et le cortex préfrontal, ce qui est cohérent avec les anomalies observées chez les patients atteints de schizophrénie (Tripathi *et al.* 2020 ; Didriksen *et al.* 2017). Les niveaux de méthylation de 34 gènes candidats ont été associés à

la schizophrénie et à la vulnérabilité au stress chez les individus porteurs d'une délétion 22q11.2. Certains de ces gènes sont connus pour leur implication dans le fonctionnement des neurones et des synapses, la signalisation glutamatergique et dopaminergique, les voies de signalisation de l'AMPc, et la régulation de l'expression des gènes.

Enfin, convaincus de la nécessité d'améliorer les modèles animaux pour une meilleure transposition aux patients, nous avons développé un paradigme d'extinction d'une peur conditionnée chez le rat qui permet de modéliser les différences interindividuelles de rechute de symptômes de peur après thérapies d'exposition (Demars *et al.* 2022). Pour cela, les animaux ont été élevés dans des environnements enrichis et la procédure d'extinction a eu lieu dans des arènes de grandes dimensions, et non comme cela est usuellement réalisé, dans des cages standard de conditionnement aux dimensions restreintes (Figure 2). Une classification automatique des comportements a été développée à partir de l'analyse des mouvements de la tête de l'animal enregistrés par un instrument sans fil miniaturisé. Ce protocole a permis d'identifier différents profils de réponses comportementales post-conditionnement parmi les individus. Nous avons montré que la tendance d'un animal à présenter une réponse comportementale de peur active ou passive à la présentation du stimulus conditionnel était associée à une différence dans les niveaux de vulnérabilités au renouvellement de la peur ainsi qu'à des différences dans l'expression de gènes du cortex préfrontal des animaux. Certains de ces gènes sont connus pour être impliqués dans les voies de signalisation du GABA, dans la régulation du potentiel membranaire et dans l'organisation protéique de la membrane. Ce protocole innovant et l'identification de marqueurs comportementaux et biologiques associés à différents niveaux de vulnérabilité pourraient aider au développement de traitements plus efficaces chez les patients souffrant de troubles anxieux et de stress post-traumatique.



**Figure 2 :** Paradigme éthologiquement pertinent d'extinction d'une peur conditionnée ayant permis de mettre en évidence la présence de différences interindividuelles des réponses comportementales des animaux soumis au même protocole

(A) Protocole comportemental. Les rats ont été habitués à chercher de la nourriture dans l'arène contenant des objets de grandes tailles pouvant être considérés comme des abris (formes rouges) pendant 5 jours (*hab1-hab5*). Ils ont ensuite subi un conditionnement à la peur dans une boîte standard qui a été suivi de 5 jours d'extinction (*ext1-ext5*) dans l'arène, puis du test de renouvellement de la peur (*ren*) dans une nouvelle boîte. (B) Outils ayant permis une évaluation comportementale multidimensionnelle automatisée et précise dans des environnements de grande taille et pendant l'intégralité de sessions de test de plusieurs dizaines de minutes.

(Source : Demars F. 2021)

## CONCLUSION

Pour conclure, dans cette thèse, nous avons exploré les interactions entre gènes et environnement en utilisant des approches translationnelles afin de mieux comprendre la pathophysiologie de la vulnérabilité/résilience interindividuelle aux maladies psychiatriques. Plusieurs limites aux études présentées ont été discutées. Les stratégies de recherche axées sur la prévention, la découverte de biomarqueurs pronostiques précoces et l'étude de la physiopathologie de l'entrée dans la psychose constituent une partie fondamentale de la recherche actuelle sur la psychose en vue du développement de prise en charge précoce, personnalisée et plus efficace des patients.

Le développement de modèles animaux appropriés constitue un autre pilier de la recherche sur les maladies psychiatriques. Nos résultats soutiennent en particulier la pertinence d'étudier des différences interindividuelles au sein d'un même groupe d'animaux soumis à des facteurs de risque ou de protection, et non uniquement les différences entre un groupe « contrôle » et un groupe « test ». Ce travail soutient aussi la généralisation de l'utilisation d'environnements enrichis dont on sait désormais qu'ils n'augmentent pas la variabilité des phénotypes comportementaux ou biologiques des animaux (Kentner *et al.* 2021 ; Voelkl *et al.* 2020 ; Demars, 2021).

## PERSPECTIVES

Convaincue que les avancées récentes dans le domaine de la biologie moléculaire permettront une meilleure compréhens-

sion des pathologies psychiatriques et une approche de médecine personnalisée dans ce domaine, je poursuis mes travaux de thèse dans ce sens notamment grâce au développement d'une collaboration avec le service de médecine du comportement de l'école vétérinaire d'Alfort. Ce projet a pour but d'identifier des biomarqueurs épigénétiques associés à l'évolution longitudinale de comportements répétitifs anormaux de type stéréotypés chez le chien pour permettre une meilleure prise en charge médicale de ces animaux et pour évaluer la pertinence d'un modèle canin de pathologies psychiatriques tels que les troubles anxieux, obsessionnels compulsifs, ou du spectre autistique où les comportements moteurs répétitifs anormaux (tics, stéréotypés, comportements compulsifs) constituent une cause fréquente de souffrance des patients.

Les troubles du comportement chez l'animal et les pathologies psychiatriques telles qu'elles sont définies chez l'être humain, regroupent des entités différentes. Il existe néanmoins des mécanismes biologiques cérébraux communs et des symptômes en partie partagés que ce soit dans le cadre de troubles phobiques, anxieux, dépressifs, cognitifs ou des interactions sociales. L'étude comparée des mécanismes biologiques sous-tendant les pathologies psychiatriques et les troubles du comportement chez l'être humain et l'animal, pourrait permettre une amélioration des connaissances des physiopathologies sous-jacentes, aboutissant ainsi à de nouvelles pistes thérapeutiques. La reconnaissance de la pertinence du concept *One Health* dans le domaine de la pathologie et de la santé mentale pourrait ainsi permettre une amélioration de la santé et du bien-être des patients, humains et animaux, et de leur entourage.

## QUESTIONS

### • Gilbert Lenoir : Quelles sont vos perspectives professionnelles ?

FD : Je suis très satisfaite de mon choix d'avoir travaillé dans différents laboratoires de recherche au cours de ma scolarité à l'école vétérinaire, puis en Master et en thèse. Cela m'a permis de participer à divers projets, dans différents laboratoires en France et aux États-Unis, sur des sujets variés. Je souhaite poursuivre mon implication dans la recherche en psychiatrie et neurosciences mais à l'heure actuelle, j'ai décidé de recentrer ma carrière professionnelle sur le développement de VetoAdom Alpin, un service d'urgences vétérinaires à domicile sur l'axe Grenoble-Chambéry Annecy que j'ai co-créé avec le Dr Boitelle et la société EMERGENCE. Je poursuis néanmoins mes travaux de recherche en collaboration avec mon laboratoire de thèse par le co-encadrement d'étudiants en thèse vétérinaire ainsi que par mon implication dans quelques projets du GDR Psychiatrie et Addiction 3557 de l'Institut de Psychiatrie avec le Pr Marie-Odile Krebs.

### • Sylvie Rabot : Vous avez parlé de l'influence de facteurs environnementaux dans le risque de souffrir de schizophrénie, avez-vous plus d'informations à partager sur l'implication de la malnutrition dans le développement de la maladie ?

FD : De nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés comme facteurs de risque pour la schizophrénie. À ma connaissance, les données actuelles restent imprécises sur le détail de l'association entre malnutrition et schizophrénie. Cela s'explique notamment par le décalage temporel entre le développement de la maladie autour de l'adolescence et ce risque environnemental précoce qui semble peu spécifique et pour lequel il faudrait obtenir des informations fiables en ce qui concerne le détail de la nutrition maternelle et juvénile des individus. Néanmoins, il existe un champ passionnant de l'étude des mécanismes physiopathologiques associés aux rôles de la nutrition et du microbiote dans le développement et le fonctionnement cérébral. Des études sur des modèles animaux pourraient notamment permettre dans les prochaines années de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

### • Sylvie Rabot : Existe-il des modèles animaux pour la schizophrénie s'intéressant à l'implication de la malnutrition ?

FD : Malheureusement les modèles animaux pour la schizophrénie généralement reconnus à l'heure actuelle par la communauté scientifique internationale sont très souvent limités à l'étude d'un groupe « contrôle » opposé à un groupe « modèle » ayant

été exposé à un seul ou éventuellement à deux, exceptionnellement trois, facteurs de risque. Cela nécessite donc de se focaliser sur des facteurs aussi spécifiques que possible pour la schizophrénie. Dans ce cadre, la malnutrition périnatale est peu étudiée dans les modèles pour la schizophrénie. Néanmoins, plusieurs études chez l'être humain et sur des modèles animaux s'intéressent à un possible intérêt thérapeutique dans les phases précoces de la maladie de régimes alimentaires spécifiques ou de suppléments alimentaires des jeunes patients à risque.

• **Sophie Brouard : Existe-t-il des modèles de stress dans les modèles animaux pour la schizophrénie ? Pouvez-vous détailler les raisons du changement de vos perspectives professionnelles ?**

FD : Effectivement le stress environnemental, éventuellement psychosocial, fait partie des facteurs environnementaux de risque étudiés dans de nombreux modèles animaux pour la schizophrénie. Trois périodes clés d'interactions avec le développement cérébral sont principalement étudiées : la période *in utero*, juvénile puis l'adolescence. Les protocoles de stress chez le rongeur sont nombreux et variés. Les études comparant des animaux « contrôles » à des animaux ayant été soumis à un stress permettent l'amélioration de la compréhension des mécanismes à court et long terme de réponses et d'adaptation des organismes au stress aigu ou chronique. Néanmoins, dans le cadre de l'étude de la physiopathologie de maladies, il semble plus pertinent de s'intéresser à l'étude des différences interindividuelles au sein du groupe d'animaux soumis à un même stress pour étudier les mécanismes physiopathologiques associés à la vulnérabilité/résilience des animaux présentant une réponse physiologique ou pathologique au stress.

Je suis très heureuse d'avoir pu travailler aux côtés de nombreux chercheurs qui m'ont énormément appris et cela a été un grand plaisir de travailler dans la recherche en neurosciences pendant plusieurs années, notamment pendant ma thèse auprès des Dr Thérèse Jay et du Pr Marie-Odile Krebs. J'ai longuement hésité en ce qui concerne mon changement professionnel qui vient principalement d'une meilleure compatibilité entre mon caractère et mon quotidien d'urgentiste vétérinaire et d'associée fondatrice chez VetoAdom Alpin qu'au temps long nécessaire à des travaux de recherche de qualité.

• **Pierre Sai : Pouvez-vous préciser les maladies ciblées par l'étude initiée en collaboration avec le CHUVA sur les modèles spontanés de maladies chez le chien ?**

Les maladies canines spontanées sont maintenant reconnues comme d'excellents modèles translationnels, notamment pour les maladies neurodégénératives, l'épilepsie, les phobies. L'étude envisagée dans le cadre de la thèse d'Antonin Forestier est une étude pilote visant à évaluer la faisabilité et la pertinence d'études de plus grande envergure. Nous avons effectué un recrutement large d'animaux souffrant de troubles du comportement d'origine a priori non neurologique. Nous nous sommes concentrés sur les comportements moteurs répétitifs anormaux pour permettre une approche quantitative détaillée. Nous avons aussi recueilli les données concernant d'éventuels troubles de l'humeur, des interactions sociales, de communication avec l'être humain, des capacités cognitives, du sommeil, de l'alimentation, de l'anxiété, de l'agressivité ou de l'intégration sensorielle. Les pathologies humaines associées à des comportements moteurs répétitifs anormaux (tics, stéréotypies, comportements compulsifs) comprennent notamment les troubles anxieux, obsessionnels compulsifs, ou du spectre autistique.

• **Pierre Sai : Pensez-vous que l'étude de la pathologie spontanée chez le chien ait un apport scientifique intéressant pour des maladies humaines en psychiatrie puisque l'on se heurte à des limites similaires, notamment pour la constitution de cohortes suffisamment étoffées et homogènes et à des limites éthiques qui sont également importantes chez l'animal de compagnie ?**

L'étude de pathologies psychiatriques chez le chien envisagée sous un angle translationnel comme modèle pour l'étude de pathologie humaine comporte des avantages et des inconvénients, différents de ceux des études réalisables chez des rongeurs de laboratoire et chez des patients humains : cela rend cette approche complémentaire et donc pertinente. À titre d'exemple, selon les critères d'inclusion dans la cohorte, il est possible de bénéficier d'une variation génétique contrôlée et d'étudier de nombreux animaux issus de mêmes portées, partageant une partie des facteurs de risque et de protection génétique et environnementaux pré/péri-nataux. Concernant l'inclusion et le suivi longitudinal des animaux, ainsi que la réalisation d'exams complémentaires modérément invasifs, on note un succès de l'étude pilote réalisée à ce jour. Le suivi est facilité par la rapidité de la croissance chez le chien où les périodes juvénile-adolescence-jeune adulte sont traversées beaucoup plus rapidement que chez l'être humain. Par ailleurs, le génome, le métabolisme, la pharmacocinétique, le développement du cerveau des chiens sont plus proches des nôtres que ceux des rongeurs. Les chiens partagent aussi notre environnement et donc une partie des facteurs environnementaux de risque/protection. Par conséquent, l'étude des troubles psychiatriques spontanés chez le chien constitue une voie intéressante, parallèlement à l'amélioration des modèles de rongeurs. De plus ces travaux ont aussi pour objectif d'améliorer nos connaissances vétérinaires en vue d'une meilleure prise en charge de ces animaux. Enfin, ces recherches permettent aussi de rappeler le support biologique des maladies psychiatriques, chez l'être humain comme chez l'animal, élément clé pour améliorer la déstigmatisation de ces maladies à l'origine de souffrance pour les patients et leur entourage, et souvent à l'origine d'un retard d'accès aux soins.

## REMERCIEMENTS

Je suis très honorée que mon travail ait fait l'objet du Prix de thèse d'Université 2022 de l'Académie vétérinaire de France en partenariat avec Boehringer-Ingelheim. Je remercie le Pr Krebs pour son accompagnement tout au long de ma thèse ainsi que l'ensemble des membres de son équipe et des co-auteurs des publications présentées qui ont permis la réalisation de ce travail. Mon contrat doctoral a été rendu possible par un financement « espoir de la recherche » de la Fondation pour la Recherche Médicale.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun

## COMITÉ D'ÉTHIQUE

Toutes les études réalisées dans le cadre des travaux rapportés ici ont été approuvées par des comités éthiques notamment par le Comité de protection des personnes, Ile-de-France III, Paris, France.

## BIBLIOGRAPHIE

- Demars F. Interindividual variability in behavioral responses to gene and environment interactions. Thèse d'université, Paris. 2021
- Demars F, Kebir O, Marzo A, Iftimovici A, Schramm C, Krebs MO *et al.* Dysregulation of peripheral expression of the YWHA genes during conversion to psychosis. *Scientific reports.* 2020; 10 (1): 1-9.
- Demars F, Todorova R, Makdah G, Forestier A, Krebs MO, Godsil BP *et al.* Post-Trauma Behavioral Phenotype Predicts the Degree of Vulnerability to Fear Relapse after Extinction in Male Rats. *Current Biology.* 2022; 32 (14): 3180-3188.e4.
- Didriksen M, Fejgin K, Nilsson SR, Birknow MR, Grayton HM, Larsen PH *et al.* Persistent gating deficit and increased sensitivity to NMDA receptor antagonism after puberty in a new mouse model of the human 22q11.2 microdeletion syndrome: a study in male mice. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN.* 2017; 42 (1): 48.
- Foote M & Zhou Y. 14-3-3 Proteins in Neurological Disorders. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* 2012; 3 (2): 152-64.
- Kentner AC, Speno AV, Doucette J, Roderick RC. The Contribution of Environmental Enrichment to Phenotypic Variation in Mice and Rats. *ENeuro.* 2021; 8 (2).
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA *et al.* 22q11.2 Deletion Syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2015; 1: 15071.
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P *et al.* Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives; *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016; 15 (7): 485-515.
- Tripathi A, Spedding M, Schenker E, Didriksen M, Cressant A, Jay TM. Cognition- and Circuit-Based Dysfunction in a Mouse Model of 22q11.2 Microdeletion Syndrome: Effects of Stress. *Translational Psychiatry.* 2020; 10 (1): 1-15.
- Voelkl B, Altman NS, Forsman A, Forstmeier W, Gurevitch J, Jaric I *et al.* Reproducibility of Animal Research in Light of Biological Variation. *Nature Reviews Neuroscience.* 2020; 21 (7): 384-93.