****

**Vers le premier test d’un biomarqueur pour le trouble du spectre bipolaire : Évaluation de 199 patients en milieu ambulatoire**

**Introduction :**

Le trouble bipolaire se présente sous la forme d'un continuum, dont les différents degrés de gravité et de symptomatologie sont reconnus comme des troubles du spectre bipolaire **(TBS)**. Le trouble du spectre bipolaire repose sur la reconnaissance du fait que la plupart des cas de troubles bipolaires ne correspondent pas exactement aux catégories diagnostiques traditionnelles des troubles bipolaires I et II ou n'atteignent pas les seuils fixés (**NOS)** . En outre, les troubles bipolaires I et II présentent des symptômes inférieurs aux seuils entre les épisodes, qui résistent aux traitements standard et sont associés à une polypharmacie.

Actuellement, la situation suggère que les progrès ont été globalement limités en raison de l'hétérogénéité des troubles de l'humeur, de l'utilisation clinique limitée des marqueurs identifiés et d'une compréhension limitée de la manière dont les biomarqueurs affectent les états physiopathologiques des troubles de l'humeur. Il a été suggéré que la probabilité de découvrir des biomarqueurs diagnostiques qui correspondent précisément à des troubles spécifiques tels que définis dans les systèmes de classification actuels est très faible.

L’objectif de cette étude était d'étudier l'association potentielle entre quatre mutations génétiques spécifiques (un variant de DiO1, deux variants de DiO2 et SLCO1C1) et le risque de TBS, ce qui a conduit à la proposition de développement du premier test potentiel en laboratoire et, en tant que tel, peut aider au diagnostic et à l'intervention précoces.

**Méthode :**

Une analyse des mutations génétiques a été effectuée sur un échantillon de 199 patients qui répondaient aux critères de la CIM 10 pour le trouble bipolaire de type I, II et NOS. Les résultats ont été comparés à une population d'environ 225 000 individus pour les mutations DiO1 rs2235544, 357 000 individus pour les mutations DiO2 rs220514, 299 000 individus pour les mutations DiO2 rs12885300 et 140 000 individus pour les mutations SLCO1C1 au sein de la population générale.

Les résultats ont été également comparés à ceux d'une cohorte de 179 patients souffrant de troubles dépressifs récurrents diagnostiqués de manière similaire à l'aide du Composite International Diagnostic Interview **(CIDI)** et de la CIM 10, et de 152 sujets témoins en bonne santé en ce qui concerne les SNP DiO2 susmentionnés.

La cohorte clinique a été constituée à partir de patients fréquentant une clinique psychiatrique ambulatoire privée et traités par cinq psychiatres. Les patients ont consenti à subir un test génétique pour évaluer leur aptitude à commencer ou à poursuivre un traitement par thyroxine à haute dose **(HDT)**, dans le cadre des directives britanniques Maudsley visant à prédire la tolérabilité et la justification de l'utilisation continue ou de l'initiation d'une HDT. Le génotypage de ces mutations a été réalisé par réaction en chaîne de la polymérase **(PCR)**, puis par séquençage de l'ADN. La présence ou l'absence de chaque mutation a été déterminée pour tous les participants. Des écouvillons buccaux ont été prélevés sur tous les participants pour l'analyse de l'ADN.

Les fréquences génotypiques des quatre mutations génétiques (au moins une mutation) ont été comparées entre le groupe clinique TBS et le groupe de contrôle, ainsi qu'avec les données publiées d'une étude de patients polonais souffrant de troubles dépressifs (N = 179). Les différences entre deux groupes ont été formellement testées avec un test de différence de proportion, comprenant une estimation de la différence et son intervalle de confiance à 95 %.

 **Résultats de l'étude**

la majorité avait un diagnostic de trouble bipolaire sous-seuil (91%), tandis qu'un petit pourcentage avait un diagnostic de bipolarité I (3%) et II (6%). L'âge moyen de la population clinique au moment du test était de 35,3 ans (écart-type = 14,7, intervalle : 13 à 80, N = 195), la majorité étant des femmes (57%). L'âge d'apparition de la maladie était de 25,2 ans (intervalle : 8-71, N = 162). La durée de la maladie au moment de l'évaluation était de 9,4 ans (de 0 à 48, N = 159). Environ 78 % des patients étaient de race blanche et 10 % étaient d'origine asiatique. Des analyses génétiques étaient disponibles pour 178 à 199 cas, et les patients dont tous les gènes avaient été testés présentaient au moins une mutation parmi les huit allèles des quatre gènes. En moyenne, ces patients présentaient 4,5 mutations sur l'ensemble des allèles (intervalle de 1 à 7, N = 177). Environ 77 % des patients avaient un HCL-32 de 14 ou plus (score moyen : 18,3).

 Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes (toutes les valeurs p > 0,23). La prévalence de trois des quatre mutations (DiO1, DiO2 b et SL01C1) était significativement plus élevée dans la population clinique que dans la population générale, avec des différences moyennes allant de 21 % (DiO1) à 49 % (SLCO1C1). La prévalence de l'allèle DiO2 Gly3Asp entre les deux groupes était légèrement différente (p = 0,67). Des associations faibles ou négligeables ont été observées entre la présence d'au moins une mutation parmi les quatre mutations. Seule l'association entre DiO2 Thr92Ala et DiO2 Gly3Asp était statistiquement significative, avec une petite valeur kappa de 0,22 (p < 0,001), alors que toutes les autres associations avaient des valeurs p supérieures à 0,12 et des valeurs kappa inférieures à 0,13. Une comparaison de la population BSD clinique avec les données publiées d'un groupe polonais souffrant de troubles dépressifs montre que le groupe souffrant de troubles dépressifs a significativement moins de mutations DiO2 Thr92Ala que la population générale (12 % de moins, p < 0,001) et la population BSD (33,1 % de moins, p < 0,001).

**Discussion**

**Dans cet échantillon, les présentations de trouble bipolaire sous-seuil représentaient 91% de toutes les présentations, ce qui est plus élevé que le chiffre rapporté dans la littérature**. Alors qu'il a été constaté que le trouble bipolaire sous-seuil représentait en moyenne 60 % des cas de BSD, les variations entre les études réalisées dans différents pays montrent des fourchettes beaucoup plus larges. La prévalence au cours de la vie du BD infraliminaire dans le cadre du TBS varie de 50 % en Nouvelle-Zélande à 78 % et 80 % en Roumanie et en Inde, respectivement.

Une comparaison avec deux populations générales différentes, du moins en ce qui concerne la DiO2, ne montre pas de grande différence avec les témoins normaux, mais une différence frappante dans la prévalence des mutations homozygotes entre les troubles dépressifs et les troubles du spectre bipolaire. Une étude menée en Allemagne sur des patients atteints de TBS montre la même réponse et la même tolérance que la population américaine et la population britannique, ce qui suggère qu'ils partagent les mêmes caractéristiques de DiO1/DiO2/SLCO1C1.

Trois des quatre mutations évaluées ont montré une prévalence significativement plus élevée chez les personnes ayant reçu un diagnostic de TBS par rapport à la population générale, avec une sensibilité élevée pour identifier correctement les personnes ayant reçu un diagnostic de TBS. Les estimations de sensibilité présentées sont prudentes, car on suppose qu'une petite proportion de 2,40 % des participants de la population générale est également atteinte de trouble du spectre bipolaire. Chacun des trois biomarqueurs avait une sensibilité de 0,8 ou plus, et ils ne sont pas corrélés (presque indépendants), ce qui signifie que la sensibilité pourrait être encore plus élevée si nous pouvions évaluer la combinaison des trois allèles, par exemple, en utilisant une régression logistique multivariable avec les trois mutations comme facteurs prédictifs.

En outre, l'identification de mutations génétiques spécifiques par cette méthode peut fournir des informations précieuses aux cliniciens concernant les réponses des patients aux antidépresseurs, ainsi que la tolérance potentielle à la lévothyroxine à haute dose, une stratégie de traitement proposée dans les lignes directrices existantes qui est rarement utilisée. Il est également important d'initier un traitement précoce des troubles bipolaires en général, avec un faible risque de détérioration pour les patients. En effet, on sait que les troubles bipolaires se détériorent avec les antidépresseurs, alors que le lithium, la quétiapine, la lamotrigine et d'autres stabilisateurs de l'humeur utilisés dans les troubles bipolaires peuvent être utilisés dans les troubles dépressifs sans trop de conséquences sur l'évolution de l'une ou l'autre maladie.

On peut affirmer avec certitude que la maladie progresse par le biais d'une hypothyroïdie neuronale sélective due à des mutations génétiques affectant les concentrations intraneuronales d'hormones thyroïdiennes par le biais d'un transport et/ou d'une activation inefficaces de la T4 en T3. En outre, les SNP des mutations DiO1, DiO2 Thr92Ala et SLCO1C1 présentent une sensibilité et une spécificité élevées pour différencier les troubles dépressifs des troubles du spectre bipolaire. Seuls 7 % des patients atteints de troubles dépressifs présentent des mutations homozygotes de DiO2, contre 34 % des témoins normaux et 53 % des patients atteints de TBS, ce qui montre qu'il devrait y avoir un équilibre dans le nombre de mutations, un plus petit nombre de mutations entraînant des troubles dépressifs et un plus grand nombre de mutations (par rapport aux témoins) entraînant des BSD.

Les variantes de DiO1 sont associées à des tests anormaux de la fonction thyroïdienne au départ, y compris des niveaux élevés de T3 inverse et un rapport rT3/T3 élevé. Cependant, on pense que la DiO1 joue un rôle moins important dans la production cérébrale de T3 que la DiO2, et sa contribution globale à la pathogenèse initiale de la TBS n'est donc pas entièrement comprise jusqu'à présent.

**Conclusions de l'étude :**

**Les résultats préliminaires de cette étude soutiennent le développement d'un outil de prédiction pour diagnostiquer des troubles du spectre bipolaire**. **Malgré plusieurs limites, il existe des preuves substantielles que les mutations peuvent servir de marqueurs des troubles du spectre bipolaire.** Cependant, il est important de reconnaître que la capacité à discuter de la précision de l'outil est actuellement limitée. Dans un contexte clinique plutôt qu'épidémiologique, où les patients présentent des symptômes dépressifs en même temps que d'autres comorbidités ou d'autres facteurs de risque affectant leur humeur, **les tests génétiques (en particulier pour la DiO2) peuvent être utiles en tant qu'outil supplémentaire pour l'identification précoce des patients atteints de trouble du spectre bipolaire**.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Août 2023