médecine/sciences 2025 ; 41 : 490-9

La psychiatrie de précision (PEPR PROPSY) : premiers succès

Les premiers succès de la piste immuno-métabolique en psychiatrie de précision

Ophélia Godin[1], Ariel Frajerman[2,3], Aiste Lengvenyte[4], Jeremy Bernard[1], Ana C. Andreazza[5], Bruno Etain[6,7], Marion Leboyer[1]

> Les troubles psychiatriques sont associés à une forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques, tels que le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique. Ils présentent également des symptômes spécifiques, notamment l'hyperphagie, la prise de poids, l'hypersomnie, la fatigue et l'anhédonie. Des stratégies thérapeutiques non pharmacologiques (exercice physique, régime méditerranéen ou encore régime cétogène), ainsi que pharmacologiques comme le repositionnement de molécules en *add-on* (metformine ou les analogues du GLP1), sont disponibles et pourraient être proposées à ces patients. Par ailleurs, cibler les voies immuno-inflammatoires pourrait également être bénéfique pour eux. <

Vignette (© AdobeStock)

[1]Université Paris-Est Créteil, Inserm U955, IMRB, Neuropsychiatrie translationnelle, Fondation FondaMental, Créteil, France.
[2]Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, Inserm UMR 1266, Pathophysiologie des maladies Psychiatriques, Université Paris Cité, Paris, France.
[3]GHU Paris psychiatrie et neurosciences, Paris, France.
[4]Departement de psychiatrie d'urgence et soins post-aigus, CHU Montpellier, IGF, Université de Montpellier, CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Montpellier, France.
[5]Département de pharmacologie et de toxicologie, Faculté de médecine de Temerty, Université de Toronto, Initiative pour l'innovation mitochondriale, MITO2i, Toronto, Canada.
[6]Inserm UMR-S 1144, optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie OTeN, Université Paris Cité, Paris, France.
[7]Hôpital Fernand Widal, Département de psychiatrie et de médecine addictologique, Groupe Hospitalo-Universitaire AP-HP Nord, DMU Neurosciences, Paris, France.
ophelia.godin@inserm.fr

Les maladies psychiatriques sont des maladies hétérogènes caractérisées par des changements de la pensée, de l'humeur, du comportement, ou une combinaison de ces trois éléments. Cette hétérogénéité rend les approches thérapeutiques imprécises et souvent inefficaces. Depuis de nombreuses années, les données issues de la littérature indiquent que les personnes souffrant de troubles psychiatriques ont un risque accru de présenter des anomalies métaboliques telles que le diabète de type 2, l'obésité, des désordres lipidiques, des anomalies mitochondriales ou encore un syndrome métabolique. L'ensemble de ces anomalies métaboliques participe au développement de maladies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité dans cette population et sont, en partie, responsables d'une réduction de l'espérance de vie de 10 à 20 ans par rapport à la population générale. La fréquence de ces anomalies varie de 20 % à 40 % en fonction de la maladie psychiatrique étudiée. Par ailleurs, de nombreux arguments montrent que ce sous-groupe d'individus présenterait une dépression avec des symptômes cliniques particuliers, comme une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une perte d'énergie, de l'hyperphagie[1], de l'hypersomnie[2], de la fatigue ainsi que de l'anhédonie[3]. Ces patients répondent moins bien aux traitements classiques, soulignant la nécessité de chercher des approches thérapeutiques novatrices. Les anomalies cardio-métaboliques, pourraient permettre d'identifier des sous-groupes transnosographiques pertinents pour la psychiatrie de précision. Ces anomalies sont objectivement mesurables, quantifiables, et sont présentes dans toutes les maladies psychiatriques sévères. Elles reposent sur des mécanismes biologiques identifiables et leur compréhension ouvre la voie au développement de traitements spécifiques

[1] L'hyperphagie est un trouble alimentaire caractérisé par une surconsommation d'aliments (ndlr).

[2] L'hypersomnie est un trouble du sommeil caractérisé par une somnolence diurne excessive et un besoin de sommeil anormalement élevé (ndlr).

[3] L'anhédonie est définie comme l'incapacité ou la difficulté à éprouver du plaisir dans des activités qui étaient auparavant agréables (ndlr).

m/s n° 5, vol. 41, mai 2025
https://doi.org/10.1051/medsci/2025063

et ciblées. Cet article présente les éléments de preuve de l'existence d'un sous-groupe de patients souffrant de dysrégulations immuno-métaboliques ainsi que de symptômes dépressifs spécifiques. Une illustration graphique de l'approche globale suivie par la psychiatrie immuno-métabolique est fournie dans la *Figure 1*.

Troubles psychiatriques et maladies cardio-métaboliques

Les personnes atteintes de troubles psychiatriques sévères présentent une mortalité prématurée significativement plus élevée que la population générale non concernée par ces troubles. Leur espérance de vie est diminuée de 10 à 20 ans, avec un taux de décès systématiquement supérieur quelle que soit la cause de décès [1]. En dehors du suicide, cette surmortalité est principalement due à la présence de comorbidités physiques, notamment cardiovasculaires. En effet, les études internationales s'accordent sur le fait que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques sévères [2, 3]. Récemment, une étude de l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) a confirmé ces résultats en France, et a montré que les principales causes de décès chez les individus souffrant de troubles psychiatriques sont, comme pour la population générale, les maladies cardiovasculaires et le cancer [4].

De nombreuses méta-analyses montrent que les individus souffrant de maladies psychiatriques sont plus à risque de développer un accident vasculaire cérébral, une maladie coronarienne ou encore un infarctus du myocarde. Dans une méta-analyse récente incluant 323 709 participants, Wu *et al.* montrent que les individus souffrant de dépression sont plus à risque de développer une maladie coronarienne et un infarctus du myocarde (HR = 1,22, IC 95 % : 1,13-1,32)[4] [5]. À l'inverse, les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires sont également plus à risque de développer une dépression. La prévalence de la dépression majeure après un infarctus du myocarde est rapportée comme étant de 28,7 % et de 17,7 % après un accident vasculaire cérébral [6]. Par ailleurs, ces prévalences sont influencées par la sévérité de la maladie cardiovasculaire. Par exemple, chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, les taux de dépression varient de 11 % chez les personnes présentant un déficit fonctionnel faible, à 42 % chez les personnes présentant des troubles sévères du fonctionnement cardiaque. De nombreuses méta-analyses montrent que le diagnostic de dépression est associé à un risque ultérieur de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral. Plus récemment, ces résultats ont été renforcés par des études de randomisation mendélienne[5] montrant que la prédisposition génétique pour la dépression est associée à un risque accru de maladies coronariennes, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suggérant ainsi un rôle causal. Ces associations avec les événements cardiovasculaires sont également observées pour les autres maladies psychiatriques sévères. En effet, le risque de développer un accident vasculaire cérébral est augmenté chez les individus souffrant de troubles bipolaires (RR = 1,74, IC 95 % : 1,29-2,35)[6], comme chez les individus souffrant de schizophrénie (RR = 1,71, IC 95 % : 1,19-2,46), selon deux autres méta-analyses [7, 8].

Au-delà des événements cardiovasculaires, les études montrent également que les individus atteints de troubles psychiatriques présentent une forte prévalence de l'ensemble des facteurs de risque métabolique classiques. Dans une très large méta-analyse incluant plus de 2 400 000 participants, Yu *et al.* montrent que les individus souffrant de dépression majeure ont un risque plus élevé (RR = 1,41 ; IC 95 % : 1,25-1,59) de présenter un diabète de type 2 comparé à un groupe d'âge et de sexe comparable et ne souffrant pas de trouble psychiatrique [9]. Ce risque accru de diabète est également retrouvé chez les individus souffrant de troubles bipolaires et de schizophrénie [10]. Par ailleurs, comme pour les maladies cardiovasculaires, des données consistantes indiquent une association bidirectionnelle entre les troubles de l'humeur et le diabète de type 2. Les individus présentant un diabète de type 2 ont un risque plus élevé de développer une dépression, tandis que la dépression est associée à un plus grand nombre de complications et à une mortalité plus élevée dans le diabète de type 2. De manière intéressante, des études prospectives de grande envergure, telles que celles basées sur les données de la *United Kingdom Biobank* et des cohortes finlandaises, ont montré que les causes les plus fréquentes d'hospitalisation chez les personnes souffrant de dépression étaient les maladies endocriniennes, et non les troubles psychiatriques [11]. La prévalence du syndrome métabolique qui associe plusieurs éléments tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité abdominale et des anomalies lipidiques et glucidiques est deux fois plus élevée chez les individus atteints de maladies psychiatriques qu'en population générale, atteignant 30 à 37 % selon de larges méta-analyses, et ce quelle que soit la maladie psychiatrique (dépression unipolaire, bipolaire ou schizophrénie) [12]. Plusieurs revues de la littérature et méta-analyses ont également montré une fréquence plus élevée de l'obésité, du diabète ou du syndrome métabolique chez les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme [13, 14]. En France, les données montrent une prévalence de 20 % dans les troubles bipolaires, 24 %

[4] HR : *hasard ratio*. Il permet d'évaluer l'effet des covariables sur le risque de survenue d'un événement. Lorsque le Hazard Ratio est égal à 1, cela signifie que la covariable n'a aucun effet sur le risque de survenue de l'événement. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. Un intervalle de confiance qui ne contient pas 1 indique que l'estimation est statistiquement significative (ndlr).

[5] La randomisation mendélienne est une méthode en épidémiologie utilisant une variation mesurée des gènes pour examiner l'effet causal d'une exposition sur un résultat (ndlr).

[6] Un risque relatif (RR) de 1,74 signifie que l'événement est 1,74 fois plus probable dans le groupe considéré par rapport au groupe témoin

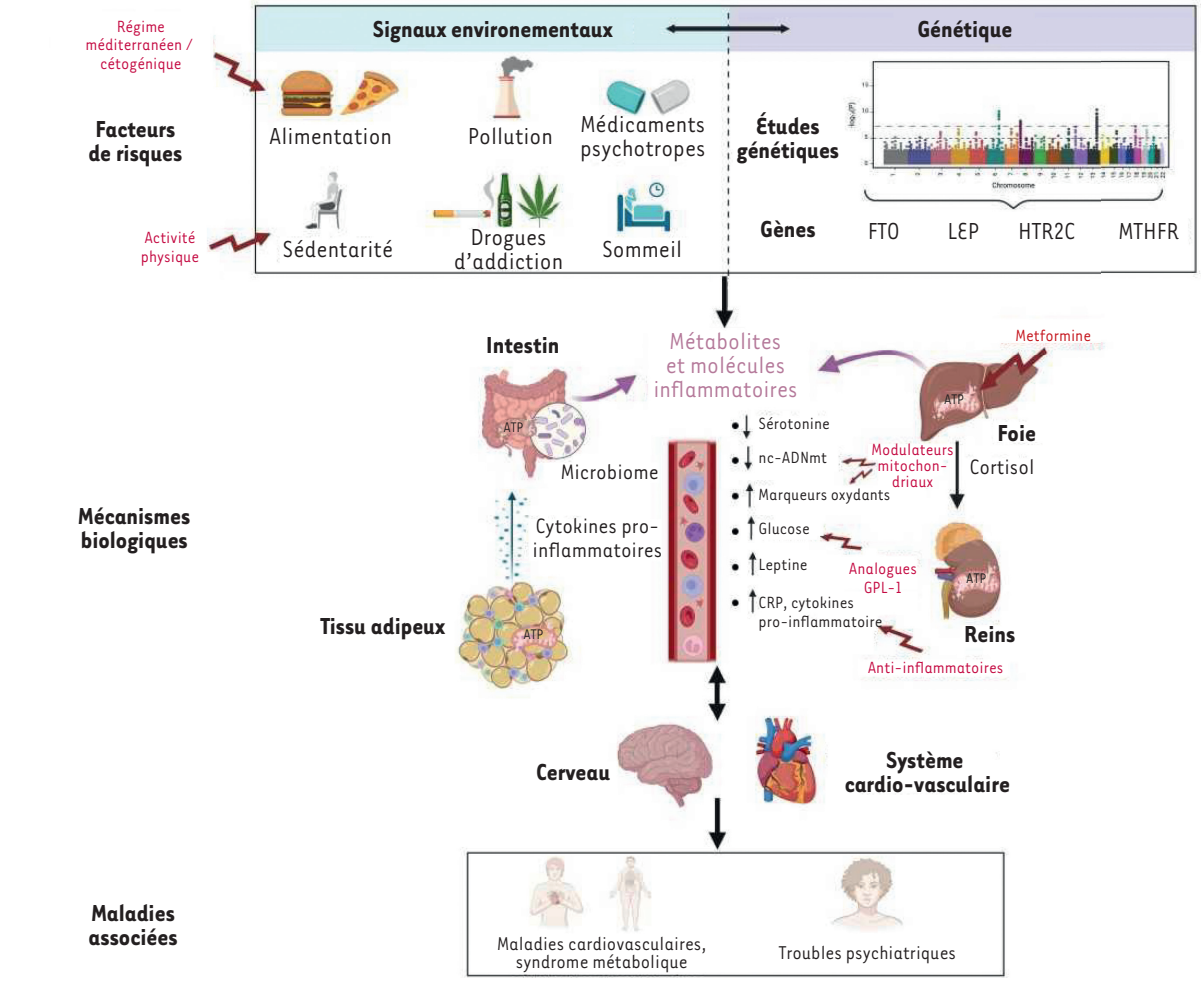

Figure 1. Psychiatrie immunométabolique. L'interaction gène-environnement entraîne des modifications des voies biologiques qui mène à l'apparition des troubles psychiatriques et de leurs comorbidités cardiovasculaires et métaboliques. Les flèches rouges représentent les possibilités de traitements. FTO : gène associé à la masse grasse et à l'obésité ; LEP : leptine ; HTR2C : récepteur sérotoninergique 2C ; MTHFR : méthyl-tétrahydrofolate réductase ; CRP : protéine réactive C ; nc-ADNmt : nombre de copies d'ADN mitochondrial ; ATP : adénosine triphosphate ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1*.

dans la schizophrénie, et 38 % dans la dépression résistante, contre 10 % en population générale sans trouble psychiatrique [15, 16]. Les composants individuels du syndrome métabolique, comme l'obésité, ont également une relation bidirectionnelle avec la dépression majeure. Les taux d'obésité dans les études nord-américaines chez les personnes souffrant de maladies psychiatriques sévères varient entre 42 % et 60 % [17]. Des méta-analyses de données observationnelles prospectives ont rapporté que la dépression à l'inclusion augmentait le risque de développer une obésité et que l'obésité à l'inclusion augmentait le risque de survenue d'une dépression future.

Les symptômes cliniques spécifiques

Plusieurs études ont suggéré que les personnes souffrant d'une dysrégulation immuno-métabolique présenteraient des symptômes cliniques de dépression spécifiques, comme une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une hyperphagie, une hypersomnie, une fatigue ainsi que de l'anhédonie [18, 19]. Des études à grande échelle ont ainsi détecté des associations entre les marqueurs d'adiposité (indice de masse corporelle et tour de taille) ou le syndrome métabolique et les symptômes dépressifs tels que l'augmentation de l'appétit, le sentiment de pesanteur des membres, le manque d'énergie et de motivation. Deux études épidémiologiques portant sur un très large échantillon d'environ 150 000 sujets présentant des symptômes dépressifs ont montré une association entre des taux élevés de protéine C réactive dans le sang et une augmentation de l'appétit et du sommeil, un manque d'énergie et de la fatigue, ainsi que des troubles de la motivation. Depuis, de nombreuses études épidémiologiques avec

des données plus fines ont confirmé que des différences significatives concernant les paramètres immuno-métaboliques, incluant l'indice de masse corporelle, le tour de taille, les cytokines, les taux de glucose et les métabolites des lipides, étaient observées chez des sujets dépressifs présentant des symptômes atypiques. À l'inverse, les différences concernant les paramètres immuno-métaboliques étaient relativement faibles ou inexistantes lorsque ces études portaient sur des patients ayant d'autres profils dépressifs cliniques, tels que ceux présentant une diminution de l'appétit/du poids ou une mélancolie classique. Par ailleurs, ces patients répondent moins bien au traitement par les antidépresseurs classiques, soulignant la nécessité de chercher des approches thérapeutiques novatrices [20]. Ainsi, il a été suggéré que la combinaison d'anomalies biologiques immuno-métaboliques et la présence de symptômes atypiques liés à l'énergie pourraient permettre d'identifier une dimension bioclinique appelée « dépression immuno-métabolique » [21]. Cependant, jusqu'à présent, les données sont principalement basées sur des cohortes d'individus souffrant de dépression unipolaire, alors que la majorité de ces symptômes atypiques et de ces comorbidités sont partagés avec d'autres troubles psychiatriques, tels que les troubles bipolaires, psychotiques ou du spectre de l'autisme. Par ailleurs, les études montrent que le syndrome métabolique et le diabète sont associés aux symptômes positifs et négatifs[7], ainsi qu'à une altération globale des fonctions cognitives chez les personnes souffrant de schizophrénie [22, 23].

Facteurs de risque

Les comorbidités métaboliques sont fréquemment présentes avant même le début de la maladie [24] et sont entretenues et aggravées par une série de facteurs environnementaux, dont beaucoup sont modifiables. Parmi ceux-ci, figurent le style de vie et les effets indésirables des psychotropes.

Un style de vie délétère

Les habitudes alimentaires des personnes souffrant de troubles psychiatriques sévères sont souvent déséquilibrées, caractérisées par une consommation excessive de matières grasses et de sucres rapides, avec des apports insuffisants en fibres, fruits et légumes, ainsi qu'en vitamines essentielles telles que les vitamines C et E. Ces habitudes alimentaires sont souvent influencées par les symptômes de la maladie mentale elle-même, mais aussi par les effets secondaires des médicaments, qui peuvent modifier les signaux de faim ou les préférences alimentaires. Par ailleurs, elles sont généralement associées à un mode de vie sédentaire, à un manque d'activité physique régulier et à des rythmes de sommeil perturbés. Les individus atteints de troubles psychiatriques sévères souffrent également d'addictions, notamment à l'alcool, au tabac et au cannabis, dont la fréquence dans cette population varie entre 30 % et 50 % selon les études. L'ensemble de ces comportements constitue en soi des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques importants et est associé à une moins bonne santé en général.

Les effets indésirables des médicaments psychotropes

Il est clairement reconnu que certains médicaments psychotropes favorisent la prise de poids, des anomalies lipidiques et glucidiques, et une toxicité cardiaque. De nombreuses méta-analyses d'essais randomisés contrôlés ont montré que les antipsychotiques, et en particulier ceux de seconde génération, peuvent induire des dysrégulations métaboliques et cardiovasculaires [25]. La clozapine et l'olanzapine semblent être les molécules les plus délétères sur le plan métabolique, la rispéridone et la quétiapine confèrent un risque intermédiaire, et l'aripiprazole et la ziprazidone ont un profil métabolique plus neutre. Outre les antipsychotiques, les études soulignent également le rôle de certains antidépresseurs (en particulier les tricycliques) et thymorégulateurs dans la survenue de ces anomalies [26]. Les effets des psychotropes sur le poids ou les anomalies lipidiques et glycémiques diffèrent donc selon leur classe, mais également parmi les individus prenant le même traitement, suggérant que des facteurs personnels, familiaux ou génétiques pourraient également influencer ces réponses métaboliques.

Les mécanismes impliqués

Les facteurs génétiques

Au cours de la dernière décennie, des études GWAs (*genome wide association studies*) et des études de gènes-candidats ont identifié des variants génétiques communs entre les maladies cardiovasculaires, métaboliques et psychiatriques. Une revue récente de la littérature a mis en évidence 24 gènes pléiotropes ayant des effets partagés entre les troubles de l'humeur et les affections cardio-métaboliques [27,28] (➜).

(➜) Voir *m/s* n° 1, 2025, page 68

De la même manière, un article de synthèse a montré que les gènes associés à la masse grasse et à l'obésité, notamment le gène *FTO* (*fat mass and obesity-associated protein*), impliqué dans la régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique, les gènes codant pour la leptine et la méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine, ainsi que le gène du récepteur 5-hydroxytryptamine (*5-HT2C*) de la sérotonine, sont impliqués dans la pathogenèse commune du syndrome métabolique et de la schizophrénie [29]. Plus récemment, les nouveaux modèles de randomisation mendélienne ont suggéré un rôle causal des troubles psychiatriques dans le développement de maladies cardio-métaboliques. Ainsi, une

[7] Les symptômes dits positifs ne sont pas observés chez les personnes en bonne santé (hallucinations, délires etc), et les symptômes dits négatifs sont un affaiblissement de capacités psychologiques normalement présentes (démotivation, apathie, etc.) (ndlr).

large étude incluant plus de 800 000 individus a montré que la prédisposition génétique à la dépression majeure était associée à un risque accru de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde et d'autres maladies cardiovasculaires [30]. Dans une autre étude utilisant la randomisation mendélienne, les auteurs suggèrent un rôle causal des niveaux élevés d'insuline à jeun dans l'émergence de la schizophrénie [31]. De plus, une étude portant sur 17 millions d'individus a révélé que 50 % de la comorbidité entre troubles mentaux et maladies cardio-métaboliques repose sur des facteurs génétiques, tandis que certains troubles comme le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité et l'anorexie présentent principalement une base environnementale [32]. Par ailleurs, deux études génomiques à grande échelle ont montré que seules les personnes déprimées présentant une augmentation de l'appétit, du poids ou de la durée du sommeil pendant un épisode dépressif portaient un plus grand nombre de variants génétiques à risque pour des marqueurs immuno-métaboliques (protéine C réactive, indice de masse corporelle, leptine et triglycérides), confirmant ainsi la spécificité de ce sous-groupe [33].

Les dysrégulations immunitaires, métaboliques et endocriniennes, centrales et périphériques

De nombreuses observations suggèrent que certains sous-groupes de patients atteints de troubles psychiatriques partagent des mécanismes physiopathologiques liés à des systèmes homéostasiques déréglés, notamment la réponse inflammatoire et le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Ces mécanismes sont également reconnus comme des facteurs clés dans les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité.

L'inflammation

Bien que différents mécanismes neurobiologiques aient un rôle dans l'association entre les maladies psychiatriques et les comorbidités immuno-métaboliques, de nombreuses études chez l'être humain et chez l'animal ont mis en évidence l'importance de l'inflammation dans ce processus [34,35]. Le diabète de type 2, l'obésité ou le syndrome métabolique sont en effet associés à un état inflammatoire chronique de bas grade caractérisé par une augmentation de la concentration de cytokines inflammatoires circulantes. Le tissu adipeux, en particulier dans la région abdominale, est un organe endocrinien actif produisant des cytokines et des hormones inflammatoires. Par conséquent, il est un contributeur majeur de cet état d'inflammation chronique dit de bas bruit.

Tout comme le tissu adipeux, le microbiote intestinal joue un rôle central dans le développement de l'inflammation de bas grade associée à l'obésité et au syndrome métabolique [36]. Une dysbiose (altération de la composition microbienne) et une altération de la barrière intestinale favorisent la translocation de composants bactériens (tels que les lipopolysaccharides) dans la circulation, exacerbant l'inflammation. Au-delà de cet effet systémique, le microbiote intestinal et ses métabolites influencent également la fonction cérébrale et la régulation de l'humeur via l'axe intestin-cerveau, notamment en modulant la synthèse des neurotransmetteurs.

Par ailleurs, il est clairement établi que l'inflammation systémique peut induire une inflammation cérébrale, caractérisée par la production locale de cytokines inflammatoires. Ainsi, les cytokines produites en périphérie peuvent atteindre le cerveau — soit directement en traversant la barrière hémato-encéphalique, soit indirectement par l'activation de la microglie — et entraîner une diminution de la neurogenèse dans les structures cérébrales régulant les émotions. Dans le cerveau, les cytokines sont capables de moduler des mécanismes neurobiologiques impliqués dans la régulation de l'humeur, dont le métabolisme et la fonction des neurotransmetteurs (les monoamines), l'activité neuroendocrinienne, la plasticité neuronale et/ou les connexions neuronales entre différentes structures cérébrales [37]. Les cytokines pro-inflammatoires catalysent également la synthèse de la kynurénine à partir du tryptophane, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de la sérotonine et une augmentation de la synthèse des catabolites du tryptophane, perturbant la neurotransmission et conduisant à des lésions neuronales. Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont rapporté une augmentation des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1β, l'IL-2, l'IL-6 et le TNF-α (*tumor necrosis factor*) chez les individus souffrant de maladies psychiatriques comparés à la population générale [38].

Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), impliqué dans la régulation des réponses neuroendocriniennes au stress, a également été décrit comme une voie biologique commune pouvant expliquer le lien entre les maladies psychiatriques et les troubles cardio-métaboliques. Une suractivation de cet axe induit une production excessive de cortisol, augmentant la production endogène de glucose par le foie et entretenant une hyperglycémie persistante. Ce mécanisme contribue également à une perturbation du métabolisme des lipides et des protéines, entraînant ainsi une prise de poids et possiblement un diabète de type 2. Parallèlement, l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entretient un état inflammatoire chronique. Le cortisol, bien que principalement immunosuppresseur à court terme, devient dysfonctionnel en situation de stress chronique, favorisant paradoxalement un état pro-inflammatoire via une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF-α. Ces cytokines modulent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en agissant sur les récepteurs corticaux, créant

ainsi un cercle vicieux où l'hyperactivité et l'inflammation aggravent les troubles métaboliques et psychiatriques. De plus, une activation prolongée ou chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a des effets délétères sur d'autres systèmes physiologiques. Elle peut diminuer l'efficacité musculaire, contribuer à une fatigue chronique, perturber les rythmes circadiens et altérer la plasticité neuronale, exacerbant ainsi les troubles psychiatriques.

Les anomalies mitochondriales et le stress oxydatif

Les mitochondries sont des organites cellulaires connus pour leur implication dans divers processus biologiques, en particulier dans la production d'adénosine triphosphate (ATP), le métabolisme des espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'homéostasie du calcium, la mort et la survie cellulaires, ainsi que dans la plasticité synaptique. Elles ont la particularité d'avoir leur propre ADN et sont présentes en milliers de copies dans chaque cellule [39] (➜).

(➜) Voir *m/s* n° 2, 2024, page 197

Plus une cellule a besoin d'énergie, plus elle possède de mitochondries. Dans le cerveau, leur activité est cruciale pour la modulation de l'activité neuronale, la plasticité neuronale à court et à long terme, la résilience cellulaire et les adaptations comportementales. Des anomalies mitochondriales ont été mises en évidence par de nombreuses études, soulignant un dysfonctionnement bioénergétique, une réduction du nombre de copies d'ADN mitochondrial et des variations génétiques des ADN mitochondriaux ou nucléaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques, par exemple dans les troubles bipolaires ou dans le trouble du spectre de l'autisme [40,41]. Ces anomalies s'accompagnent d'une altération de la production d'énergie et d'un niveau plus élevé de stress oxydatif : elles sont responsables de la production en excès d'espèces oxydatives et d'un basculement vers une glycolyse non oxydative, entraînant des altérations de la phosphorylation oxydative et de la production d'ATP, se traduisant notamment par des niveaux élevés de lactate. Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes de défenses antioxydants, et son implication dans le développement de comorbidités métaboliques telles que l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle et l'intolérance accrue au glucose a largement été rapportée dans la littérature. Ces dysfonctions ont également été associées à la présence de syndrome métabolique chez les patients atteints de troubles bipolaires [42]. Des hypothèses récentes proposent que la dysfonction mitochondriale joue un rôle central dans l'interaction entre les processus métaboliques et inflammatoires, ce qui pourrait potentiellement expliquer les niveaux élevés de lactate et les processus inflammatoires dérégulés observés chez les patients atteints de troubles psychiatriques [43].

Le dérèglement du système leptine/ghréline

Plusieurs facteurs hormonaux sont impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique. Certaines hormones, comme la leptine, diminuent la prise alimentaire tandis que d'autres, comme la ghréline et l'adiponectine, l'augmentent. La leptine, sécrétée par les cellules du tissu adipeux (les adipocytes), agit sur les récepteurs de l'hypothalamus dans le cerveau, réduisant ainsi l'appétit et augmentant la thermogénèse par stimulation du système sympathique. En plus de ces fonctions métaboliques, la leptine a également un impact vasculaire, favorisant l'athérosclérose, l'angiogenèse et le stress oxydatif. Des taux élevés de leptine sont constatés dans de nombreuses maladies inflammatoires et jouent un rôle important dans le développement de l'inflammation de bas grade et des anomalies vasculaires qui accompagnent le syndrome métabolique. À l'inverse, la ghréline, qui a un effet orexigène[8] et modifie l'équilibre énergétique, serait associée négativement à la graisse corporelle et aux niveaux de leptine. En stimulant la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse, la ghréline contribue à maintenir l'équilibre du métabolisme, à dégrader les graisses corporelles ainsi que les tissus adipeux et à augmenter la masse musculaire. Des études suggèrent qu'un déséquilibre de ces hormones joue également un rôle dans la régulation de l'humeur, montrant des taux anormaux de leptine et de ghréline chez les individus souffrant de dépression. Cependant, les résultats restent contradictoires dans la littérature [44]. Des taux élevés de leptine suggèrent l'existence d'une résistance centrale à la leptine, un phénomène souvent observé chez les personnes atteintes d'obésité ou de diabète de type 2, en raison d'une production accrue de leptine à long terme. Par ailleurs, des études ont montré que la ghréline et la leptine agissent aussi sur les régions du cerveau impliquées dans le traitement de la récompense, comme l'amygdale ou le striatum, jouant ainsi un rôle potentiel dans la modulation des comportements alimentaires et de l'humeur [45]. Par exemple, dans une étude utilisant un test mesurant la sensibilité à la récompense (*monetary incentive delay*) chez des individus atteints d'une dépression majeure, les auteurs observent que des niveaux élevés de leptine étaient associés à une hypoactivation du striatum (noyau accumbens, putamen, caudé) pendant la tâche d'anticipation de récompense [46].

Les altérations du microbiome

Des preuves émergentes soulignent l'importance du microbiome dans l'interconnexion entre les troubles métaboliques et psychiatriques, en particulier dans les symptômes de dépression dite « atypique », caractérisée par une hyperphagie, une prise de poids et une hypersomnie [47]. Une dysbiose microbienne, marquée par une altération de la composition du microbiote intestinal et buccal, joue un rôle central dans la

[8] Orexigène désigne toute substance ou médicament capable de stimuler ou d'augmenter l'appétit (ndlr).

dérégulation immunitaire et énergétique. Le microbiote intestinal contribue de manière significative à l'inflammation de bas grade dans l'obésité et le syndrome métabolique. Il peut également moduler la fonction cérébrale et la régulation de l'humeur via l'axe intestin-cerveau [48] (➜).

(➜) Voir *m/s* n° 10, 2024, page 757

En parallèle, des études suggèrent que des dysfonctionnements du microbiote oral facilitent le passage de microbes pathogènes et de leurs métabolites à travers la barrière hémato-encéphalique, affectant ainsi la fonction cérébrale. Ces interactions, qui pourraient survenir dès les premières étapes du développement, mettent en lumière le rôle du microbiome comme un acteur clé dans la susceptibilité aux comorbidités cardio-métaboliques et psychiatriques.

Les stratégies thérapeutiques

Les anomalies immuno-métaboliques peuvent être modifiées et corrigées par plusieurs stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques, dans des sous-groupes de patients porteurs de marqueurs de dysfonctionnements métaboliques, ouvrant ainsi la voie à la médecine de précision.

Les approches non pharmacologiques

Le régime méditerranéen/cétogène

Les bienfaits d'une alimentation saine sur la santé physique des personnes, ont largement été démontrés en population générale ou chez des individus souffrant de maladies chroniques telles que le diabète de type 2, l'hypertension ou encore la maladie d'Alzheimer. Plus récemment, des méta-analyses chez des personnes souffrant de troubles psychiatriques confirment également ces observations. Ces études ont ainsi indiqué que le régime méditerranéen, riche en fruits, légumes, grains entiers et huiles saines, pourrait réduire l'inflammation, diminuer les taux de triglycérides, de cholestérol, la glycémie, et favoriser la perte de poids chez les individus souffrant de troubles de l'humeur [49]. Ce régime peut influer sur les composantes du syndrome métabolique grâce à sa teneur élevée en fibres alimentaires, en acides gras oméga 3 et 9, en glucides complexes, en antioxydants, en minéraux, en vitamines et en substances bioactives, telles que les polyphénols. Les mécanismes par lesquels il agit sont principalement liés au stress oxydatif et à l'inflammation.

Le régime cétogène, riche en graisses, modéré en protéines et pauvre en glucides, pousse le corps à utiliser les corps cétoniques[9] comme source d'énergie principale, remplaçant le glucose produit habituellement à partir des glucides. Ce régime favorise la perte de poids et réduit la graisse hépatique en inhibant la lipogenèse et en augmentant l'oxydation des acides gras. Bien établi pour traiter l'épilepsie pharmaco-résistante, il montre aussi un potentiel prometteur dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer grâce à ses effets neuroprotecteurs : réduction du stress oxydatif, amélioration des fonctions mitochondriales et modulation des neurotransmetteurs. La connaissance de ces mécanismes d'action motive son étude dans les troubles psychiatriques [50].

Le style de vie

Les interventions globales sur le style de vie, incluant l'exercice physique, une alimentation équilibrée et une amélioration des cycles de sommeil, ont montré un impact positif modéré sur les paramètres métaboliques, notamment la réduction du poids corporel, du tour de taille, des triglycérides et du cholestérol LDL (*low-density lipoprotein*), chez des patients atteints de troubles de l'humeur ou de schizophrénie [49, 51]. Bien que les effets soient généralement modestes et les résultats parfois contradictoires en raison du faible nombre d'études, ces approches non pharmacologiques sont prometteuses et méritent d'être intégrées dans une prise en charge globale.

Par ailleurs, au-delà de l'effet positif sur les anomalies immuno-métaboliques, de nombreuses études, essais thérapeutiques et revues de la littérature, suggèrent que ces stratégies non pharmacologiques basées sur le style de vie (exercice physique, alimentation, sommeil, addiction) pourraient également avoir un impact sur la santé mentale des individus avec notamment une réduction des symptômes dépressifs, psychotiques et une amélioration de la cognition globale [52].

Les approches pharmacologiques

Les traitements anti-diabétiques et anti-obésité

Les traitements métaboliques, tels que les antidiabétiques et les agents anti-obésité, offrent des perspectives prometteuses pour les individus souffrant de troubles psychiatriques, particulièrement ceux présentant des anomalies immuno-métaboliques.

La metformine, traitement de référence pour le diabète de type 2, a été associée, dans des essais cliniques de grande envergure, à des bénéfices cardiovasculaires chez des sujets atteints d'un diabète de type 2. Depuis, de nombreuses méta-analyses d'essais thérapeutiques se sont intéressées aux potentiels effets des traitements métaboliques chez les individus souffrant de troubles psychiatriques, principalement ceux traités par antipsychotiques [49, 53, 54]. Globalement, ces études mettent en évidence un effet positif de la metformine en combinaison avec le traitement usuel sur la diminution de la prise de poids, l'amélioration des paramètres lipidiques, et la diminution des critères du syndrome métabolique. Cependant, ces effets sont modérés et

[9] Les corps cétoniques sont des substances produites par le foie lors de la dégradation des graisses, servant de source d'énergie alternative lorsque le glucose est faible ou absent, et incluent l'acétoacétate, le bêta-hydroxybutyrate et l'acétone.

semblent plus marqués chez des individus au stade précoce de la maladie. Les études montrent une bonne tolérance avec peu d'effets secondaires. Cependant, il est important de rappeler que ces études sont fondées sur des échantillons de petite taille, avec un suivi sur une courte période. De plus, les groupes d'étude sont très hétérogènes, et contiennent principalement des individus atteints de schizophrénie. Par ailleurs, la metformine est contre-indiquée chez les individus souffrant d'une insuffisance rénale sévère, ou abusant d'alcool avec atteinte hépatique documentée. Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale et les taux de vitamine B12 chez les personnes prenant de la metformine [55].

Plus récemment, les analogues du *glucagon-like peptide* (GLP-1), et en particulier le sémaglutide et le liraglutide, ont révolutionné la gestion de l'obésité dans la population générale grâce à leur capacité à induire une perte de poids significative. Ces molécules, déjà approuvées pour le traitement de l'obésité en France, font l'objet d'un grand intérêt en psychiatrie. En plus de leur effet sur le poids, les analogues du GLP-1 apportent des bénéfices cardiovasculaires et métaboliques, et pourraient atténuer certains mécanismes sous-jacents aux troubles psychiatriques, tels que l'inflammation systémique et le stress oxydatif. Les premiers résultats des essais thérapeutiques semblent montrer une diminution du poids chez les individus atteints de schizophrénie. D'autres essais, incluant une population souffrant de troubles psychiatriques plus larges (troubles bipolaires, dépression majeure) sont nécessaires pour confirmer ces résultats [56]. De plus, des recherches exploratoires suggèrent un effet potentiel des analogues du GLP-1 sur l'amélioration des fonctions cognitives, en raison de leur action neuroprotectrice et anti-inflammatoire. Cependant, ces mécanismes restent à être confirmés.

Les anti-inflammatoires

Des traitements visant les voies immuno-inflammatoires, pourraient être bénéfiques pour les patients présentant, à la fois, un trouble psychiatrique et des anomalies cardio-métaboliques. Des études ont montré des effets antidépresseurs significatifs dans certaines populations, notamment avec l'infliximab[10], pour des patients présentant une inflammation élevée [57]. De plus, une étude récente a exploré l'utilisation d'IL-2 à faible dose comme traitement adjuvant dans la dépression unipolaire et bipolaire, suggérant que son potentiel à moduler la réponse immunitaire peut aussi renforcer l'effet des antidépresseurs [58]. Cependant, des essais d'utilisation de molécules comme le célécoxib[11] ou la minocycline[12] n'ont pas apporté de bénéfices clairs sur les symptômes dépressifs dans des populations non stratifiées par biomarqueurs de l'inflammation. Ces résultats soulignent l'importance de cibler des profils inflammatoires spécifiques pour maximiser l'efficacité des traitements anti-inflammatoires, qui, bien qu'encore limités dans leur portée générale, constituent une piste prometteuse dans une approche de médecine de précision.

Enfin, d'autres approches émergentes, comme la stimulation magnétique crânienne, la stimulation du nerf vague, les psychédéliques ou la kétamine, possèdent également des effets anti-inflammatoires. L'augmentation du nombre de diverses stratégies révèle la nécessité de considérer les interactions complexes entre l'inflammation, le métabolisme et les troubles psychiatriques dans l'élaboration des traitements adaptés.

Les modulateurs des fonctions mitochondriales

Au cours des dernières années, un certain nombre d'agents visant à améliorer les défenses antioxydantes ou le fonctionnement des mitochondries ont été étudiés comme potentiels facteurs thérapeutiques. Ainsi, des nutraceutiques comme la N-acétylcystéine (NAC), l'acide alpha-lipoïque (ALA) et l'acétyl-L-carnitine (ALCAR), qui possèdent des propriétés antioxydantes, sont utilisés dans le traitement des troubles psychiatriques [59]. Une méta-analyse a notamment montré que la NAC, considérée comme un traitement sûr et bien toléré, améliore les symptômes des patients souffrant de troubles psychiatriques majeurs [60]. De plus, la coenzyme Q10 (ubiquinone) a amélioré les symptômes dépressifs dans une étude ouverte de deux semaines chez des patients bipolaires, et la supplémentation en la coenzyme Q10 a des effets positifs sur la fatigue, les troubles cognitifs et les difficultés affectives dans plusieurs conditions neurologiques et neuropsychiatriques [61]. Enfin, les acides gras oméga-3 ont montré des effets bénéfiques tant pour l'amélioration des symptômes que pour le traitement des comorbidités, en améliorant le fonctionnement global dans les troubles de l'humeur et la schizophrénie [61, 62](➜).

Néanmoins, il est nécessaire de réaliser d'autres essais contrôlés, de grande envergure et bien conçus, notamment, en stratifiant les patients selon leur physiopathologie, pour différents troubles psychiatriques.

(➜) Voir *m/s* n° 2, 2005, page 216

Conclusion

La santé mentale et la santé physique sont indissociables : les individus atteints de troubles psychiatriques présentent une forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique tels que le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique et cette relation est, dans la plupart des cas, bidirectionnelle. Ce sous-groupe d'individus souffrant d'une dysrégulation immuno-métabolique présenterait par ailleurs des symptômes cliniques particuliers, notamment les symptômes atypiques, les symptômes négatifs ou encore des altérations cognitives. Les individus présentant un

[10] L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui inhibe l'activité du TNF-α.

[11] Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

[12] La minocylcine est un antibiotique du groupe des cyclines. Elle a des propriétés anti-inflammatoires et traverse la barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait un médicament intéressant.

trouble psychiatrique et des anomalies immuno-métaboliques pourraient bénéficier de programmes visant à prévenir ou à améliorer la survenue de ces anomalies mais aussi à corriger l'évolution de leurs troubles psychiatriques. L'ensemble de ces paramètres sera collecté et évalué dans le cadre de la cohorte *French Mind* du PEPR PROPSY sélectionné dans le cadre de France 2030 : un examen physique comprenant taille, poids, pression artérielle, tour de taille, et la détection des comorbidités somatiques à l'aide d'une analyse de sang sera réalisée. Différents questionnaires évaluant les symptômes atypiques, la fatigue, les symptômes positifs et négatifs ainsi qu'une batterie de tests neurocognitifs et des examens d'imagerie par résonance magnétique nous permettront d'explorer toutes ces hypothèses. ◊

SUMMARY

The first successes of the immuno-metabolic track in precision psychiatry

Psychiatric disorders are associated with a high prevalence of cardiovascular and metabolic risk factors such as diabetes, obesity, and metabolic syndrome, as well as specific symptoms: hyperphagia, weight gain, hypersomnia, fatigue, and anhedonia. Non-pharmacological therapeutic strategies (exercise, Mediterranean or ketogenic diets) as well as pharmacological approaches, such as repositioning molecules (metformin or GLP1 receptor agonists), are available and could be proposed to these patients. In addition, targeting immuno-inflammatory pathways may be beneficial for these individuals. ◊

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0013 (France 2030).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

1. Chan JKN, Correll CU, Wong CSM, *et al.* Life expectancy and years of potential life lost in people with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023 ; 65 : 102294.
2. Meng R, Yu C, Liu N, *et al.* Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open* 2020 ; 3 : e1921043.
3. Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, *et al.* Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022 ; 19 : e1003960.
4. Coldefy M, Gandré C. Personnes suivies pour des troubles psychiques sévères : une espérance de vie fortement réduite et une mortalité prématurée quadruplée. *Questions Économie Santé* 2018 ; n° 237.
5. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e2815.
6. Feng L, Li L, Liu W, *et al.* Prevalence of depression in myocardial infarction: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e14596.
7. Prieto ML, Cuéllar-Barboza AB, Bobo WV, *et al.* Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014 ; 130 : 342-53.
8. Fan Z, Wu Y, Shen J, *et al.* Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013 ; 47 : 1549-56.
9. Yu M, Zhang X, Lu F, *et al.* Depression and risk for diabetes: a meta-analysis. *Can J Diabetes* 2015 ; 39 : 266-72.
10. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, *et al.* Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016 ; 15 : 166-74.
11. Frank P, Batty GD, Pentti J, *et al.* Association between depression and physical conditions requiring hospitalization. *JAMA Psychiatry* 2023 ; 80 : 690-9.
12. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, *et al.* Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015 ; 14 : 339-47.
13. Chieh AY, Bryant BM, Kim JW, *et al.* Systematic review investigating the relationship between autism spectrum disorder and metabolic dysfunction. *Res Autism Spectr Disord* 2021 ; 86 : 101821.
14. Li YJ, Xie XN, Lei X, *et al.* Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020 ; 21 : e13123.
15. Godin O, Etain B, Henry C, *et al.* Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014 ; 75 : 1078-85.
16. Godin O, Bennabi D, Yrondi A, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in a cohort of individuals with treatment-resistant depression: results from the FACE-DR study. *J Clin Psychiatry* 2019 ; 80 : 19m12755.
17. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, *et al.* Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2021 ; 12 : 769309.
18. Lamers F, Milaneschi Y, Vinkers CH, *et al.* Depression profilers and immuno-metabolic dysregulation: longitudinal results from the NESDA study. *Brain Behav Immun* 2020 ; 88 : 174-83.
19. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 ; 52 : 89-104.
20. Vreijling SR, Chin Fatt CR, Williams LM, *et al.* Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2024 ; 224 : 89-97.
21. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, *et al.* Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *Lancet Reg Health Eur* 2024 ; 48 : 101166.
22. Zhao C, Habtewold TD, Naderi E, *et al.* Association of clinical symptoms and cardiometabolic dysregulations in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Eur Psychiatry* 2023 ; 67 : e7.
23. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, *et al.* Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021 ; 78 : 510-8.
24. Perry BI, McIntosh G, Weich S, *et al.* The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016 ; 3 : 1049-58.
25. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, *et al.* Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 : 64-77.
26. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev* 2019 ; 20 : 1680-90.
27. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, *et al.* The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017 ; 7 : e1007.
28. Gilgenkrantz H. La pléiotropie antagoniste et le paradoxe de la sénescence. *Med Sci (Paris)* 2025 ; 41 : 68.
29. Malan-Müller S, Kilian S, Heuvel LL van den, *et al.* A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016 ; 170 : 1-17.
30. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, *et al.* Genetic liability to depression and risk of coronary artery disease, myocardial infarction, and other cardiovascular outcomes. *J Am Heart Assoc* 2021 ; 10 : e017986.
31. Li Z, Chen P, Chen J, *et al.* Glucose and insulin-related traits, type 2 diabetes and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *EBioMedicine* 2018 ; 34 : 182-8.
32. Meijsen J, Hu K, Krebs MD, *et al.* Quantifying the relative importance of genetics and environment on the comorbidity between mental and cardiometabolic disorders using 17 million Scandinavians. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 5064.

33. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, *et al.* Genetic association of major depression with atypical features and obesity-related immunometabolic dysregulations. *JAMA Psychiatry* 2017 ; 74 : 1214-25.
34. Capuron L, Lasselin J, Castanon N. Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity. *Neuropsychopharmacology* 2017 ; 42 : 115-28.
35. 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.
36. Sankararaman S, Noriega K, Velayuthan S, *et al.* Gut microbiome and its impact on obesity and obesity-related disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2023 ; 25 : 31-44.
37. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2014 ; 21 : 95-101.
38. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, *et al.* Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019 ; 49 : 1958-70.
39. Selosse MA. Les mitochondries, organites ou bactéries ? *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 197-8.
40. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G, *et al.* The Role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Front Psychiatry* 2021 ; 12 : 546801.
41. Frye RE, Rincon N, McCarty PJ, *et al.* Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Dis* 2024 ; 197 : 106520.
42. Zachos KA, Choi J, Godin O, *et al.* Mitochondrial biomarkers and metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2024 ; 339 : 116063.
43. Bernard J, Tamouza R, Godin O, *et al.* Mitochondria at the crossroad of dysregulated inflammatory and metabolic processes in bipolar disorders. *Brain Behav Immun* 2024 ; 123 : 456-65.
44. Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, *et al.* Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investig* 2014 ; 11 : 167-72.
45. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, *et al.* The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 ; 80 : 457-75.
46. Burrows K, McNaughton BA, Figueroa-Hall LK, *et al.* Elevated serum leptin is associated with attenuated reward anticipation in major depressive disorder independent of peripheral C-reactive protein levels. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 11313.
47. Refisch A, Sen ZD, Klassert TE, *et al.* Microbiome and immuno-metabolic dysregulation in patients with major depressive disorder with atypical clinical presentation. *Neuropharmacology* 2023 ; 235 : 109568.
48. Sansonetti PJ, Doré J. Le microbiome humain à l'épreuve de l'anthropocène : de la corrélation à la causalité et à l'intervention. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 757-65.
49. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, *et al.* The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019 ; 18 : 53-66.
50. Morris G, Puri BK, Carvalho A, *et al.* Induced ketosis as a treatment for neuroprogressive disorders: food for thought? *Int J Neuropsychopharmacol* 2020 ; 23 : 366-84.
51. Croatto G, Vancampfort D, Miola A, *et al.* The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: an umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. *Mol Psychiatry* 2023 ; 28 : 369-90.
52. Firth J, Solmi M, Wootton RE, *et al.* A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020 ; 19 : 360-80.
53. Correll CU, Sikich L, Reeves G, *et al.* Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry* 2020 ; 19 : 69-80.
54. Silva VA de, Suraweera C, Ratnatunga SS, *et al.* Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016 ; 16 : 341.
55. Frajerman A, Morin V, Chaumette B, *et al.* Management of cardiovascular co-morbidities in young patients with early onset psychosis: state of the art and therapeutic perspectives. *L'Encephale* 2020 ; 46 : 390-8.
56. Trott M, Arnautovska U, Siskind D. GLP-1 receptor agonists and weight loss in schizophrenia — past, present, and future. *Curr Opin Psychiatry* 2024 ; 37 : 363-9.
57. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, *et al.* Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018 ; 23 : 335-43.
58. Poletti S, Zanardi R, Mandelli A, *et al.* Low-dose interleukin 2 antidepressant potentiation in unipolar and bipolar depression: safety, efficacy, and immunological biomarkers. *Brain Behav Immun* 2024 ; 118 : 52-68.
59. Sousa CNS de, Silva Leite CMG da, Silva Medeiros I da, *et al.* Alpha-lipoic acid in the treatment of psychiatric and neurological disorders: a systematic review. *Metab Brain Dis* 2019 ; 34 : 39-52.
60. Deepmala, Slattery J, Kumar N, *et al.* Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 ; 55 : 294-321.
61. Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, *et al.* Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2016 ; 68 : 694-713.
62. Bourre JM. Acides gras ω-3 et troubles psychiatriques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 216-21.

TIRÉS À PART
O. Godin

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org