

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Immunologie

Par

Pierre Solomon

**« Identification de profils omiques liés à la sévérité des maladies
psychiatriques du spectre affectif à psychotiques »**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13/12/2024

Unité de recherche : Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI)
UMR1064 – CHU Nantes – Hotel Dieu, 30 Bd Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 01

Rapporteurs avant soutenance :

Prénom Nom	Raoul Belzeaux	Professeur d'université – Praticien Hospitalier (PU-PH), Faculté de Médecine, Université de Montpellier
Prénom Nom	Marion Leboyer	Professeur d'université – Praticien Hospitalier (PU-PH), Laboratoire Neuro-Psychiatrie translationnelle, Université Paris Est Créteil

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)

Dir. de thèse : Jérémie Poschmann Directeur de recherche, CR2TI (UMR1064), Nantes Université

Invité(s)

Antoine Roquilly PH, CR2TI (UMR1064), Nantes

Titre : Identification de profils omiques liés à la sévérité des maladies psychiatriques du spectre affectif à psychotiques

Mots clés : Trouble psychiatriques, Signature de gène, Classification non-supervisée, Transcriptome, Protéome, Épigénome

Résumé : Les troubles psychiatriques (TP), tels que la schizophrénie, et les troubles bipolaires, affectent environ 12,5% de la population mondiale en 2019. Ces troubles sont définis par une perturbation de la cognition, de l'humeur, et du comportement d'un individu. Aujourd'hui, la psychiatrie est la seule branche de la médecine moderne pour laquelle aucun biomarqueur (BM) n'a été validé pour aider à réaliser le diagnostic. Pourtant, de nombreuses études montrent qu'il existe un lien entre le système immunitaire (SI) et les TP. Il devrait donc être possible d'identifier des BM des TP dans le sang. Lors de cette thèse, j'ai utilisé des méthodes omiques pour investiguer le SI d'individus atteints de TP après les avoir regroupés par la similarité de leurs troubles ou selon la sévérité de leurs symptômes. J'ai identifié des signatures altérées de miRNA spécifiques ou

communes à des groupes élargis de TP, incluant des miARN déjà associés aux TP ainsi que d'autres qui ne l'étaient pas déjà. J'ai également étudié le SI de patients atteints de TP après les avoir classés de façon non supervisée en 2 groupes, selon la sévérité de leurs symptômes, à l'aide des données phénotypiques collectées durant l'étude longitudinale PsyCourse (IPPG, Germany). Si les analyses du méthylome et du miRNA n'ont pas permis d'identifier de différences entre les 2 groupes de sévérité, l'analyse du protéome a permis d'identifier des signatures spécifiques avec notamment une up-régulation de PLAUR, un gène connu pour être associé à la disruption de la barrière hémato-encéphalique et aux capacités cognitive des individus. Dans l'ensemble, cette thèse apporte un éclairage sur les signatures moléculaires liées à la sévérité des TB.

Title : Identification of omics profiles linked to the severity of psychiatric illnesses from the affective to psychotic spectrum

Keywords : Psychiatric disorders, Gene signature, Unsupervised classification, Transcriptome, Proteome, Epigenome

Abstract : Psychiatric disorders (PD), such as schizophrenia, and bipolar disorder, affect approximately 12.5% of the global population in 2019. These disorders are defined by a disturbance in cognition, mood, and behaviour or an individual. Today, psychiatry is the only branch of modern medicine for which no biomarker (BM) has been validated to help make the diagnosis. However, many studies show that there is a link between the immune system (IS) and PD. It should therefore be possible to identify BMs of PDs in the blood. In this thesis, I used omics methods to investigate the IS of individuals with PD after grouping them by the similarity of their disorders or by the severity of their symptoms. I identified altered miRNA signature specific or common to broad

groups of PD, including miRNAs already associated with BD as well as others that were not already associated with BD. I also studied the proteome, methylome and miRNAome of PD patients after unsupervised classification into 2 groups, according to the severity of their symptoms, using phenotypic data collected during the longitudinal PsyCourse study (IPPG, Germany). While methylome and miRNA analyses did not identify differences between the 2 severity groups, proteome analysis identified specific signatures, including an up-regulation of PLAUR, a gene known to be associated with blood-brain barrier disruption and cognitive abilities. Overall, this thesis sheds light on the molecular signatures related to BD severity