

NOUVELLES DE LA FONDATION

La constitution du **Cercle des Amis**, lancée au printemps 2009, a pris un **départ** très **positif**. Plus de 300 courriers d'adhésion ont été envoyés entre avril 2009 et février 2010. Ces envois ont été effectués de manière ciblée (réseau de contacts du Comité du Cercle des Amis et de la Fondation) et le taux de retours positifs (de l'ordre de 20%) représente un **résultat encourageant**.

Pour rappel, le Cercle des Amis est ouvert à toutes les personnes et institutions intéressées par la recherche sur la schizophrénie et sensibles aux souffrances causées par cette maladie. Les membres du Cercle s'acquittent d'une **contribution annuelle** de leur choix et sont régulièrement tenus au courant de l'**avancement de la recherche** (conférences, visites de laboratoire, etc.).

Pour toute information, merci de vous adresser au secrétariat de la Fondation (voir coordonnées au verso).

Outre la sensibilisation aux enjeux liés à la schizophrénie et plus largement à la maladie psychiatrique, encore trop largement taboue dans notre société, la **récolte de fonds** auprès de donateurs du secteur privé constitue le principal objectif de la Fondation Alamaya. A ce titre, elle peut compter depuis plusieurs années sur le fidèle soutien de la **Loterie Romande**, dont l'appui est essentiel au maintien des activités de l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS). Cette dernière peut également compter sur le précieux soutien de la **Fondation Stanley Thomas Johnson**. Grâce à des deux institutions, les postes suivants ont pu être financés entre janvier et décembre 2009: 1 biologiste moléculaire (100%), 1 doctorante (100%), 1 technicienne (100%), 1 biologiste (50%) – ainsi que du matériel de laboratoire.

Le financement des travaux de l'URS dépend pour **moitié** de **donateurs privés** – la Fondation Alamaya s'engage dès lors de manière constante et soutenue en vue de gagner l'appui de nouveaux bailleurs de fonds.

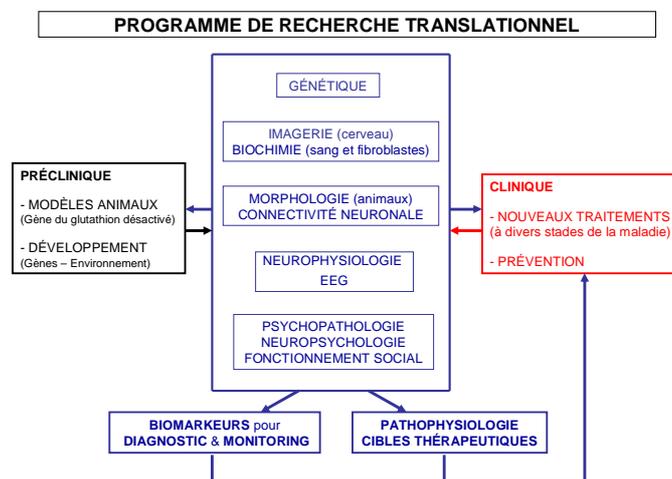
NOUVELLES DE LA RECHERCHE

Les études de l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS), soutenue par la Fondation Alamaya, sont basées sur l'observation d'un **déficit en glutathion** (principal protecteur des cellules nerveuses contre le stress oxydatif) dans le cerveau des patients schizophrènes. Ce déficit est susceptible d'entraver le fonctionnement normal des contacts entre les cellules nerveuses et d'entraîner, au cours du développement, la "malformation" de certains neurones. Ces perturbations sont actuellement considérées comme un **facteur de risque** susceptible d'expliquer les troubles dont souffrent les patients.

Le programme du laboratoire de l'URS est **translationalnel** et porte sur l'interaction entre la recherche clinique et la

recherche expérimentale.

La **recherche clinique**, chez les patients, vise à comprendre les **causes** et les **mécanismes** de la maladie. La **recherche expérimentale** est axée sur les **conséquences** d'une baisse du glutathion; l'abaissement artificiel de la synthèse du glutathion dans des cultures de neurones, des tranches de cerveau et/ou des animaux permet d'établir des "modèles" visant à déterminer si la diminution du taux de glutathion, en particulier au cours du développement, génère des anomalies semblables à celles observées chez les patients. Ces modèles sont également indispensables à l'étude de l'efficacité de nouveaux médicaments.



Ces différents domaines de recherche exigent la participation de divers spécialistes, justifiant un **groupe de recherche multidisciplinaire**.

Comparaison patients chroniques - jeunes malades

L'ensemble des résultats obtenus à ce jour révèle que les **anomalies du système glutathion** identifiées chez les patients chroniques sont **déjà présentes au début des manifestations cliniques de la maladie** – et qu'elles sont beaucoup plus marquées pour les fonctions centrales concernant la synthèse du glutathion et son action protectrice. C'est la preuve qu'elles font **partie inhérente de la pathologie de la schizophrénie** et ne sont pas le résultat de l'évolution de la maladie ni de son traitement. Idéalement, il faudrait explorer si elles sont déjà présentes lors des premiers prodromes (symptômes avant-coureurs de la maladie) chez les adolescents.

Ces résultats prometteurs ouvrent la voie à l'établissement d'un **profil de bio-marqueurs** nécessaires au diagnostic précoce de la maladie.

Essai clinique en phase de psychose débutante

La **N-acétyl-cystéine (NAC)** s'est avérée favorable chez les patients chroniques; nous avons donc mis sur pied une étude avec de la NAC chez des **jeunes patients** en phase de psychose débutante. Après une longue période de préparation, elle a commencé début 2009. En l'espace d'une année, 44 patients (parmi les malades traités dans le cadre du programme d'intervention précoce du Département de psychiatrie du CHUV) se sont avérés éligibles pour l'étude; 34 se portaient assez bien pour qu'on leur en fasse la demande, 16 ont accepté et 18 ont refusé. Ce **taux de participation** représente un grand **succès** au vu de la complexité de l'étude et de l'interaction avec des patients psychotiques. A ce jour, il est encore trop tôt pour tirer des conclusions sur l'effet de la NAC chez les jeunes psychotiques.

Synchronisation corticale

Des enregistrements électro-encéphalo-graphiques (EEG) effectués lors de la première étude NAC chez des patients chroniques avaient conduit à la démonstration d'une **amélioration spectaculaire par la NAC de certains potentiels évoqués auditifs**; ces constatations ont fait l'objet d'une publication en 2008 dans le journal *Neuropsychopharmacology*, la publication officielle de l'*American College of Neuropsychopharmacology*. En reprenant ces enregistrements et en les analysant avec une autre méthode, nous avons trouvé que **la NAC améliore également la synchronisation neuronale de l'EEG de repos**, ajoutant un argument supplémentaire aux effets objectifs positifs de ce traitement. Cette amélioration correspond notamment à celle de certains **symptômes de désorganisation des patients**.

Modèle animal déficitaire en glutathion

Chez les souris dont le glutathion est très fortement abaissé depuis la conception, nous avons découvert que

seules quelques régions du cerveau sont particulièrement sensibles au dérèglement du glutathion et manifestent les traces d'un stress oxydatif. Nous avons pu observer ce phénomène dans deux régions, le cortex cingulaire antérieur et une partie de l'hippocampe. Il est très intéressant de relever que **les équivalents humains de ces deux régions sont directement affectés chez les patients souffrant de schizophrénie**.

Le **stress oxydatif** localisé entraîne des **anomalies spécifiques** d'une classe de neurones inhibiteurs indispensables à la synchronisation de larges populations de neurones directement impliqués dans les **fonctions cognitives**. Nous pensons donc toucher ici à un des problèmes centraux de la pathologie schizophrénique. La partie de l'étude de ce modèle expérimental concernant l'hippocampe a conduit à une importante publication fin 2009 dans le *Journal of Neuroscience*, une des plus importantes revues mondiales dans le domaine des neurosciences.

Mesure des métabolites cérébraux

Pour mieux comprendre la maladie, il est important de connaître les conséquences d'un déficit d'origine génétique en glutathion sur d'autres substances clefs du système nerveux. A cet effet, les patients sont examinés par **résonance magnétique spectroscopique (RMS)**, la seule méthode qui permet actuellement des mesures de métabolites cérébraux de manière non invasive; cette méthode peut maintenant être appliquée aux petits animaux de laboratoire en utilisant une intensité magnétique élevée. Il devient ainsi possible de **comparer les valeurs mesurées chez l'homme et chez l'animal**.

Cette approche devrait permettre d'établir des **marqueurs biologiques** de la maladie et de rechercher quelles substances sont capables de corriger les déviations métaboliques chez la souris avant de les tester chez l'homme.

Témoignant du rayonnement régional et international de notre recherche, de nombreuses **collaborations** ont été développées, notamment avec: le Brain and Mind Institute et le Centre de BioImagerie Médicale de l'**EPFL**, le Service de Radiologie du **CHUV**, des collègues d'**Oslo (N)**, de **Copenhague (DK)**, de **Harvard-Boston** et **Stanford (USA)**, et de **Riken-Tokyo (J)**. En 2009, les résultats des travaux de l'URS ont été présentés lors de **conférences** – à caractère **scientifique** d'une part et à des fins de **vulgarisation** d'autre part – en **Suisse** (Berne, Lausanne, Montreux, Sion, Vevey, Zurich), en **Allemagne** (Berlin), au **Canada** (Vancouver) et aux **Etats-Unis** (Bethesda, San Diego, Stanford).

**MERCI À TOUS LES AMIS ET DONATEURS DE LA FONDATION
LEUR SOUTIEN EST ESSENTIEL À L'AVANCEMENT DE LA RECHERCHE**

Avec le soutien de la



Siège de la Fondation:
Secrétariat:

Chemin de la Becque 42, CH – 1814 La Tour-de-Peilz
Mme Cristina Marich – c/o MMC SA, Grand Chemin 63, CH – 1066 Epalinges
Tél. +41 (0)21 341 41 03 – Fax +41 (0)21 341 41 01 –
Email cmarich@alamaya.net

Relation bancaire:

Banque Julius Baer & Cie SA, Rue du Grand-Chêne 7-9, CH – 1002 Lausanne
IBAN: CH 65 0851 5026 0026 6200 3 – **BIC:** BAERCHZZ – **CLEARING:** 8515
80-3244-6

CCP – La Poste: