

Neurobiologie et schizophrénie

La piste du glutathion

En mars dernier, à Lausanne, à l'occasion de la Semaine internationale du cerveau, la neurobiologiste Kim Do Cuénod, et son équipe, a présenté les résultats de sa recherche sur le glutathion: une voie prometteuse pour déceler la schizophrénie précocement et réguler les anomalies cérébrales constatées chez les personnes qui en souffrent.

En matière de médicaments destinés à soigner les maladies psychiques, le directeur actuel de l'Institut national de la santé mentale aux Etats-Unis dresse un constat accablant: pratiquement aucune nouveauté à signaler ces dernières années, alors que des progrès pharmacologiques majeurs ont été réalisés pour de nombreuses maladies somatiques comme les maladies cardiovasculaires. Pour remédier à cet immobilisme, le directeur préconise une approche translationnelle, dite «inversée»: il s'agit de partir d'observations sur l'homme pour créer des modèles expérimentaux chez l'animal. Le but? Trouver impérativement de nouvelles cibles thérapeutiques.

Cette approche a été appliquée dans le cadre de travaux menés par l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS), à Lausanne, sur une molécule, le glutathion. Sous la direction de la professeure Kim Do Cuénod, l'équipe lausannoise a réussi à identifier une piste génétique expliquant la schizophrénie. Plus prometteur encore: cette découverte devrait déboucher prochainement sur un traitement innovateur,

complémentaire aux neuroleptiques.

Les maladies psychiques sévères comme la schizophrénie sont des affections complexes alliant des composantes génétiques mais aussi environnementales ou sociales. La cause globale de la maladie reste cependant mystérieuse. C'est pourquoi on utilise actuellement un modèle dit de «vulnérabilité» qui tient compte à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Une chose est cependant certaine: cette interaction intervient très tôt au cours du développement. En phase de croissance, le cerveau présente déjà un dysfonctionnement des circuits cérébraux ainsi que des anomalies de la connectivité.

Cette connectivité anormale s'observe aussi bien dans des microcircuits corticaux locaux qu'au niveau des longs faisceaux corticaux qui relient les différentes parties du cerveau. La recherche en neurosciences tente de déterminer les facteurs génétiques, biologiques et chimiques particuliers susceptibles de favoriser le risque de schizophrénie. Le but de ces recherches vise à trouver des marqueurs biologiques qui permettraient de détecter la maladie précocement et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

ment et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

Déficit en glutathion

L'équipe de Kim Do Cuénod travaille sur l'hypothèse génétique de la schizophrénie depuis bientôt une dizaine d'années. L'aventure a commencé par la recherche d'un éventuel marqueur biologique de la maladie. Pour ce faire, l'équipe a analysé le liquide céphalorachidien – grâce à la résonance magnétique – de personnes souffrant de schizophrénie. Au cours de ce processus, elle a observé une différence biologique significative par rapport à la population générale: un déficit en glutathion d'environ une moitié.

Chez les personnes souffrant de schizophrénie, le taux de glutathion est particulièrement bas.

Le glutathion est un antioxydant essentiel à l'élimination des substances toxiques dans le corps humain. Ce neuroprotecteur contribue au maintien de l'équilibre entre réduction et oxydation, ap-

pelé «équilibre redox». Chez les personnes souffrant de schizophrénie, le taux de glutathion est particulièrement bas dans le cortex préfrontal, une région cérébrale centrale pour les fonctions cognitives.

Quelle est la conséquence d'un déficit de glutathion sur l'organisme? En quoi la dérégulation de l'équilibre redox peut-elle favoriser l'apparition de la maladie? On sait qu'un taux de glutathion très faible entraîne un stress oxydatif qui aboutit, à terme, à des lésions au niveau cellulaire. Ce déficit a des répercussions sur le développement des connexions neuronales, ainsi que sur la synchronisation neuronale. Or, les oscillations neuronales jouent un rôle clé dans les fonctions cognitives. Leur dérégulation pourrait expliquer certains déficits cognitifs constatés dans le cas de la schizophrénie.

Quelle est la cause de ce déficit en glutathion? C'est là que le facteur génétique entre en jeu. En effet, cette molécule est fabriquée par deux enzymes. Or, il y a une anomalie dans l'expression du gène de la première enzyme, provoquant le dérèglement de la synthèse du glutathion. Le dysfonctionnement

du glutathion, ainsi que le dérèglement de l'équilibre redox chez les personnes souffrant de schizophrénie, est donc imputable à une origine génétique. La même anomalie génétique pourrait d'ailleurs également jouer un rôle dans d'autres maladies psychiques comme le trouble bipolaire.

Les anomalies repérées

Pour comprendre plus précisément les conséquences d'un déficit en glutathion sur l'organisme, l'équipe a mis au point un modèle dans lequel le gène à l'origine du déficit en glutathion a été volontairement dérégulé. Le but de l'opération était de déterminer si la baisse de glutathion provoquait des anomalies semblables à celles observées chez les patients atteints de schizophrénie.

Le rééquilibrage du glutathion est envisagé comme une mesure complémentaire aux médicaments actuels.

Chez l'animal, on a observé une augmentation du stress oxydatif et des lésions oxydatives, localisées principalement dans l'hippocampe. L'électrophysiologie, quant à elle, a révélé une diminu-

tion significative des inter-neurons GABA, importants pour la synchronisation neuronale. La corrélation de cette expérience sur l'animal est une altération du comportement, de la mémoire, du stress et des émotions. L'animal privé de glutathion et soumis à un stress reproduit donc certaines anomalies du cerveau et du comportement cognitif observés chez les patients.

Le déséquilibre de la balance redox a un impact sur le développement des connexions nerveuses avant la naissance. Ce déséquilibre est expliqué en grande partie par l'anomalie génétique due à la synthèse déficiente de glutathion. Mais des facteurs environnementaux pourraient également être impliqués dans ce dérèglement. Les hypothèses sont encore multiples. Le problème pourrait résulter de complications obstétriques, de virus contractés lors de la gestation, voire de traumatismes psychosociaux. Ce qui est sûr en matière de schizophrénie, c'est que cette maladie prend ses racines déjà lors du développement du sujet pour ne se déclencher qu'ensuite, généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

Pour mieux comprendre le rôle du glutathion sur le développement, un autre modèle expérimental a été mis sur pied. Au cours de son développement, le profil neurochimique de l'animal subit

des altérations, surtout dans le cortex préfrontal mentionné plus haut. Cette altération s'amplifie particulièrement au cours de la période péri-pubertaire. Il a également été constaté une anomalie au niveau du neurotransmetteur glutamate qui se retrouve chez les patients atteints de schizophrénie. Reste à savoir si l'on peut normaliser cette altération neurochimique, maintenant qu'on a découvert son origine génétique.

Quelle utilisation?

Comment normaliser la synthèse du glutathion? Comme le glutathion est une molécule qui ne passe pas la barrière hémato-cérébrale, il est nécessaire d'avoir recours à la N-acétylcystéine (NAC), précurseur¹ du glutathion capable d'agir directement sur le gène qui fabrique cette molécule. Les résultats expérimentaux se sont révélés tout à fait probants. L'administration de cette substance par voie orale à des animaux a effectivement montré une augmentation du taux de glutathion. L'interneurone GABA à l'origine des problèmes de synchronisation neuronale a été, quant à lui, totalement normalisé. Cette anomalie génétique se révèle donc réversible grâce à la prise de NAC.

Le rééquilibrage du glutathion par la NAC est envisagé comme une mesure complémentaire aux médicaments actuels. Actuellement, les psychoses comme la schizophrénie sont traitées au moyen de neuroleptiques.

Ces médicaments, appelés aussi antipsychotiques, agissent principalement sur un neurotransmetteur, la dopamine, et parfois la sérotonine avec les neuroleptiques de nouvelle génération.

Mais leur champ d'action est limité: ils touchent principalement les symptômes les plus visibles de la maladie qu'on appelle «symptômes positifs», comme les délires et hallucinations. Le problème est qu'ils n'ont que peu, voire aucun effet sur les symptômes dits négatifs, comme le retrait social ou les déficits cognitifs engendrés par la schizophrénie. En outre, ils se limitent à atténuer les symptômes de la maladie sans toutefois parvenir à en guérir les causes.

Quels sont les premiers résultats d'un traitement combiné de NAC et de neuroleptiques? Les tests réalisés sur des patients souffrant de schizophrénie débutante ont montré des résultats encourageants: une amélioration de l'état clinique global, une amélioration des symptômes négatifs sur lesquels les neuroleptiques n'avaient pas d'action jusque-là, ainsi qu'une amélioration des effets secondaires des neuroleptiques. De plus, le glutathion pourrait devenir un des moyens de dépister la schizophrénie plus précocement.

Izabella Biro

¹ Acide aminé produit par le corps qui stimule la production de glutathion.

Maladie psychique et cerveau

Les maladies psychiques sont dévastatrices au niveau humain, social, mais aussi en matière de coûts. Or les progrès pharmacologiques stagnent. La Confédération a pris bonne note de cette situation et a décidé de créer un Pôle de recherche national dédié aux maladies psychiques. Sous le nom de Synapsy, le projet regroupe les universités de Genève et de Lausanne, ainsi que l'EPFL. L'enjeu de ce pôle: rapprocher la psychiatrie et la recherche sur le cerveau. Une des mesures phares consistera à former des psychiatres spécialisés en neurosciences.

Prévention

Prévention contre le burn-out

Un groupe de prévention NOBURNOUT vient d'être créé à Lausanne. Il se déroule sur 6 séances. Prochaines dates et informations complémentaires: www.noburnout.ch