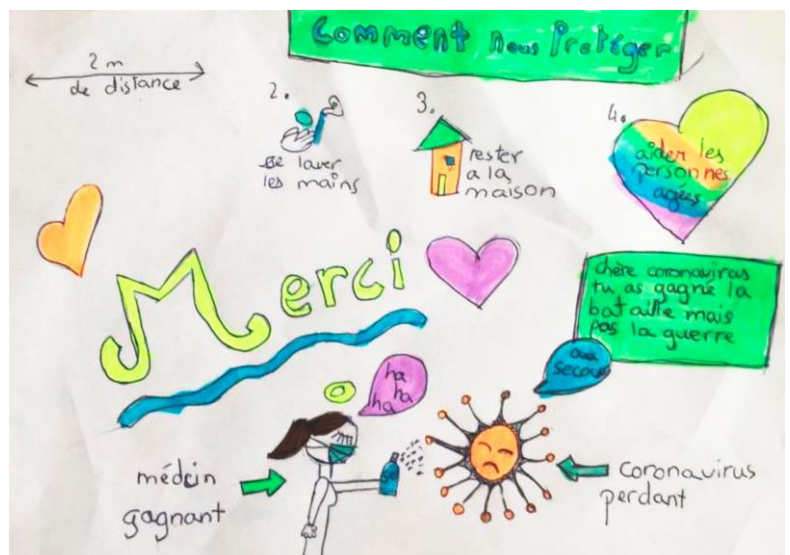


Il est difficilement envisageable de considérer l'année 2020 sans aborder le sujet de la **pandémie de Covid-19**. Celle-ci a gravement affecté un grand nombre de domaines et d'activités, y compris celles liées à la recherche scientifique.

Les laboratoires du Centre de neurosciences psychiatriques ont été fermés durant de longues semaines et les études en cours ont dû être interrompues. La majorité des personnes occupant des postes dans l'administration ont été mises au télétravail. D'autre part, plusieurs membres de l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS) et d'autres groupes de recherche se sont mobilisés pour prêter main forte au personnel du CHUV, mis à rude épreuve par l'afflux de patients et la réorganisation de nombreux services qu'il a fallu entreprendre dans l'urgence pour faire face à la situation.

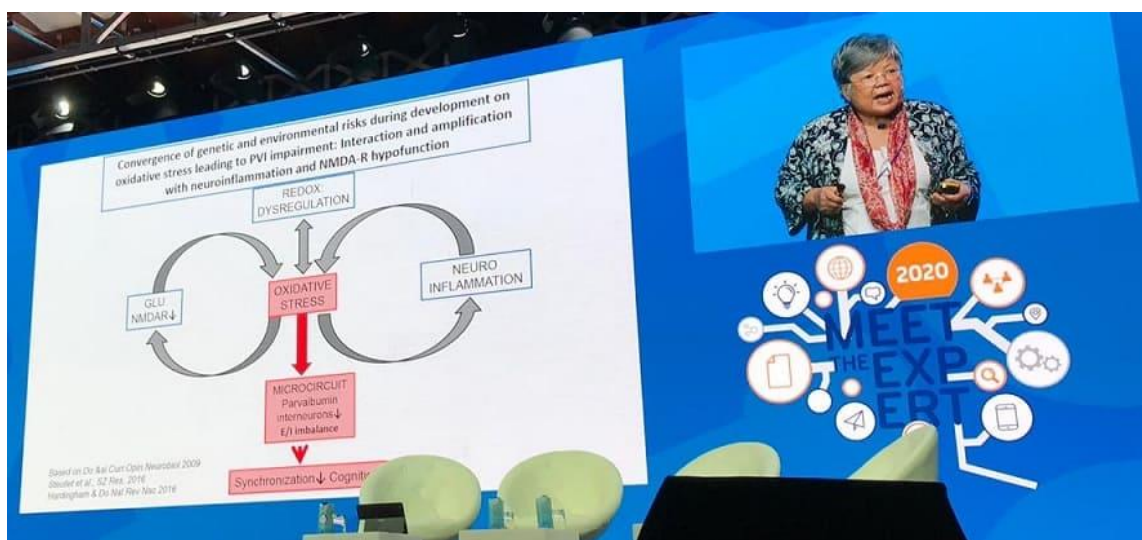
Les témoignages de reconnaissance du public envers le personnel du CHUV ont été très nombreux. Parmi ceux-ci figurent notamment des dessins d'enfants, qui ont beaucoup touché leurs destinataires. Vous en trouverez un petit aperçu ci-dessous.



Un grand nombre de congrès internationaux ont été soit annulés soit convertis en éditions virtuelles. Parmi ceux-ci les meetings annuels de la *Schizophrenia International Research Society* (SIRS) à Florence, de la *Society of Biological Psychiatry* (SOBP) à New York ou encore de la *Fédération des sociétés européennes de neurosciences* (FENS) à Glasgow, lors desquels la Prof. Kim Do Cuénod devait présenter un symposium.

Cependant, peu de temps avec les restrictions dues à la pandémie, Kim Do Cuénod a participé comme conférencière à la 5^{ème} édition du Meeting "**Meet the Expert**", lors duquel 400 experts se sont réunis pour discuter de divers aspects portant sur les soins aux patients, l'intervention précoce et les dernières avancées technologiques en matière de santé mentale. Le meeting a eu lieu à Madrid, le 31 janvier et le 1^{er} février 2020, et a remporté un grand succès. Des psychiatres en provenance de toute l'Espagne y ont assisté.

Suite à ce Meeting, Kim Do Cuénod a été invitée par le Prof. Benedicto Crespo-Facorro, Chef du Département de psychiatrie de l'Hôpital Universitaire de Séville, à devenir membre du comité éditorial de la revue intitulée *Revista Salud Psiquiatria y Salud Mental / Journal of Psychiatry and Mental Health*, dont il est l'éditeur en chef. Cette revue est la publication scientifique officielle de la Société Espagnole de Psychiatrie et de la Société Espagnole de Psychiatrie biologique.



NOUVELLES DE LA RECHERCHE

La recherche dans le domaine de la schizophrénie rencontre des difficultés particulières en raison de sa complexité et du fait que son diagnostic est fait uniquement sur la base d'une observation clinique, donc pas entièrement objective. Elle a un besoin impératif, comme c'est le cas dans la plupart des autres maladies, de marqueurs établis à partir de mécanismes biologiques bien documentés permettant de stratifier les patients en sous-catégories, de suivre l'évolution de leur pathologie et d'estimer objectivement l'efficacité du traitement. De tels marqueurs peuvent être par exemple des altérations de la concentration de molécules spécifiques dans le sang, de l'électroencéphalogramme (EEG) ou de l'imagerie cérébrale. Le programme de recherche développé par la Prof. Kim Do contribue à répondre à ces exigences: ses objectifs sont de (a) comprendre la physiopathologie de la schizophrénie, (b) identifier des biomarqueurs précoces et (c) développer des traitements plus rationnels, mécanistes et éventuellement préventifs.

EFFETS DU STRESS OXYDANT SUR LES MITOCHONDRIES DES NEURONES À PARVALBUMINE: IMPLICATION DE miR-137 ET DE COX6 POUVANT CONDUIRE À UNE APPLICATION THÉRAPEUTIQUE

Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises les années précédentes, les interneurons à parvalbumine (PVI) du cortex préfrontal jouent un rôle clef dans la performance des activités cognitives, affectives et sociales, et leurs altérations dans le cerveau des patients souffrant de schizophrénie sont directement liées à leurs symptômes.

Ces PVIs sont inhibiteurs, c'est-à-dire que leur activité bloque celle des neurones principaux qui eux-mêmes les ont excités. Cette séquence très rapide d'excitation et d'inhibition peut être détectée sous forme d'oscillations électriques à haute fréquence (40 Hz) lors d'enregistrements électro-encéphalo-graphiques (EEG), oscillations qui sont altérées chez les patients. Une des particularités des PVIs est que pour assurer ces oscillations rapides, ils produisent des décharges à des rythmes très élevés, nécessitant une très grande consommation d'énergie, elle-même fournie grâce à la présence d'abondantes mitochondries.

Ines Khadimallah (chargée de recherche à l'URS) a montré que le stress oxydant entraîne dans le modèle animal une augmentation d'un facteur spécifique, le miR-137, qui induit un dysfonctionnement des mitochondries. Comme elle a montré que la molécule COX6 est un marqueur spécifique des mitochondries des PVIs, et qu'il est abaissé, nous savons donc que ce sont les mitochondries des PVIs qui sont affectées.

De plus, en adoptant une démarche "translationnelle", elle a observé que, dans le sang d'un groupe de patients, de minuscules vésicules provenant du cerveau, appelées exosomes, contiennent un excès de miR-137 d'autant plus élevé que la diminution de COX6 est plus marquée, comme chez l'animal exposé au stress oxydant. Nous avons précédemment montré que de très nombreux modèles animaux, représentant les diverses causes connues de la maladie, présentent finalement presque tous un stress oxydant, suggérant que le stress oxydant pourrait être présent chez de nombreux patients.

Avec Raoul Jenni (collaborateur de recherche de l'URS), Ines Khadimallah a vu que les oscillations à haute fréquence (40 Hz) sont diminuées chez les patients en proportion de l'augmentation de miR-137, en parallèle à une augmentation des symptômes et à une baisse des performances cognitives. Ce qui est très intéressant, c'est que chez l'animal, l'application d'un antioxydant spécifique des mitochondries, le MitoQ, permet de normaliser miR-137, COX6, et PVIs. Comme cette substance est utilisée chez l'homme, il est séduisant de spéculer qu'elle pourrait être efficace chez certains patients. **Ces résultats conduiront ainsi l'URS à mener un [ESSAI CLINIQUE](#) visant à tester si l'adjonction de MitoQ améliore certaines manifestations de la maladie et à en suivre l'efficacité grâce aux marqueurs miR-137 et COX6.**

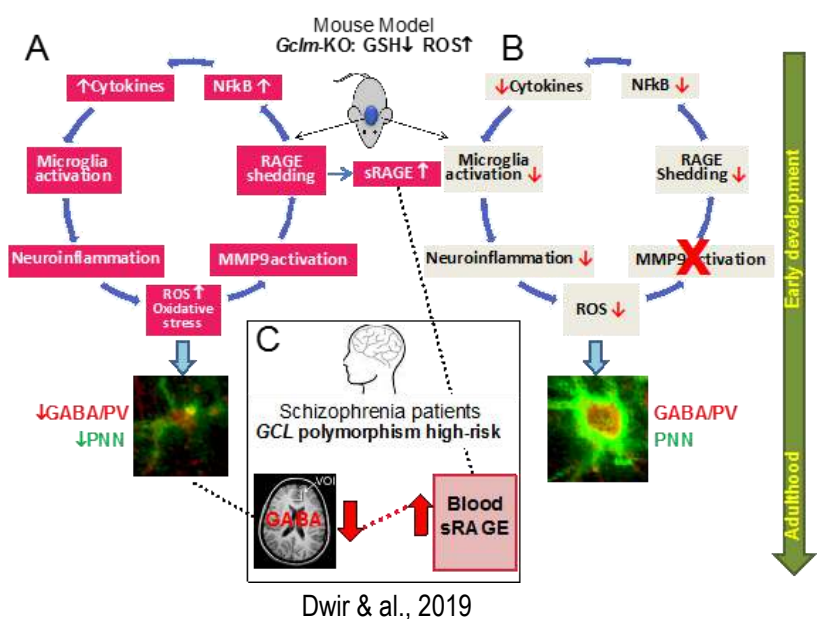
En cas de succès, le traitement des patients souffrant de schizophrénie avec du MitoQ améliorera leurs symptômes et leurs fonctions cognitives qui ne sont pas bien traités par les antipsychotiques actuels. Une meilleure cognition est essentielle pour améliorer le fonctionnement social et professionnel et la qualité de vie. L'atout de ce traitement est d'être basé sur des mécanismes physiopathologiques, et d'être guidé par des biomarqueurs en ce qui concerne la sélection des patients et l'évaluation de l'efficacité. Il s'agit donc d'un **traitement individualisé** de la psychose, une innovation capitale dans le domaine de la psychiatrie. Grâce à une approche pionnière basée sur une expertise de pointe, cette étude ouvrirait ainsi la voie à une percée dans le traitement des troubles psychiatriques, apportant un bénéfice très significatif aux niveaux humain, social et économique.

STRESS OXYDANT ET INFLAMMATION

Comme nous l'avons rapporté il y a deux ans, de nombreuses données suggèrent que le cerveau des patients est l'objet de réactions immunitaires entraînant une neuroinflammation susceptible d'induire un stress oxydant. Nous nous étions alors demandé si, à l'inverse, le stress oxydant cérébral pouvait initier la neuroinflammation et par quel mécanisme.

Daniella Dwir (post-doctorante à l'URS) avait montré que dans notre modèle animal *gclm ko*, dont nous savons qu'il souffre d'un stress oxydant et d'un déficit en neurones à parvalbumine (PVIs) dans le cortex préfrontal médian, cette même région présente, particulièrement pendant la période pubertaire, une activation importante des cellules *microgliales*, responsables des réactions immunitaires. Elle avait également démontré que cette réponse implique une voie de signalisation appelée MMP9 – RAGE, qui active un ensemble de facteurs impliqués dans les défenses immunitaires. Ces derniers vont à leur tour stimuler la formation de molécules oxydantes et amplifier ainsi le stress oxydant de manière permanente. En effet, après avoir débuté pendant la jeunesse de l'animal, ce stress persiste jusque chez l'adulte.

Nous avons donc affaire ici à un cercle vicieux, le stress oxydant induisant une neuroinflammation, qui à son tour augmente le stress oxydant, et ainsi de suite. Ce cercle vicieux peut être interrompu en appliquant une substance qui bloque l'enzyme MMP9: le stress oxydatif disparaît et les neurones à parvalbumine sont normalisés chez l'adulte.



Dwir & al., 2019

Ces observations chez l'animal ont permis une translation chez l'homme: la molécule RAGE soluble, dont nous venons de voir qu'elle était augmentée dans le cerveau lors de stress oxydant, peut être mesurée dans le sang des patients: elle est plus élevée chez eux que chez les sujets contrôles, indiquant une probable réaction inflammatoire du cerveau. Cette augmentation de RAGE est d'autant plus élevée que le transmetteur GABA est plus bas dans le cortex préfrontal, surtout chez les patients qui ont un problème de régulation redox. Comme ce transmetteur inhibiteur est utilisé par les neurones à parvalbumine, il est séduisant de spéculer que cela reflète le défaut de ces neurones dans le cortex préfrontal des patients. Ce que nous avons vu maintenant, c'est que l'adjonction de N-acétylcystéine au traitement des patients s'accompagne d'une baisse des valeurs sanguine de RAGE, reflétant vraisemblablement une amélioration des neurones à parvalbumine, qui est à son tour reflétée dans une amélioration des fonctions cognitives.

LA FONDATION ALAMAYA EST RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE
LES DONS SONT DÉDUCTIBLES DES IMPÔTS – MERCI DE VOTRE SOUTIEN!

Pour toute information ou l'envoi de bulletins de versement, merci de contacter notre secrétariat:

Mme Cristina Marich – Le Grand Chemin 63, CH – 1066 Epalinges – Tél.: +41 21 341 41 03 – Email: cmarich@alamaya.net

Siège de la Fondation: Chemin de la Becque 42, CH – 1814 La Tour-de-Peilz

Relation bancaire: Banque Julius Baer & Cie SA, Avenue de la Gare 39, CH – 1001 Lausanne

IBAN: CH 65 0851 5026 0026 6200 3 – BIC: BAERCHZZ – CLEARING: 8515