



Paris, le 19 mai 2010

Dossier de presse

Le nouveau visage des maladies psychiatriques

Plus d'un siècle après leurs premières caractérisations, les maladies psychiatriques sont toujours un important problème de santé publique. Premières causes de décès chez les 25-34 ans, elles affectent plus de 400 millions de personnes dans le monde, selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

Un des problèmes majeurs pour ces maladies reste l'absence de critère objectif de diagnostic comme peut l'être la mesure de la glycémie dans le diabète, ou la mesure de la tension artérielle dans l'hypertension. La recherche sur ces maladies est donc toujours d'actualité. L'évolution récente des connaissances a permis de confirmer certaines hypothèses mais aussi de revenir sur certains dogmes.

A l'occasion de publications récentes, Patricia Gaspar, directrice de recherche à l'Inserm (Unité 839, Inserm-UPMC, « Institut du Fer à Moulin ») fera le point sur les liens nouveaux qui sont apparus entre la sérotonine, le développement du cerveau et les troubles anxieux et Stéphane Jamain, chercheur au sein de l'Unité Inserm 955 « Institut Mondor de recherche biomédicale ») et membre de la Fondation Fondamental sur les travaux qui montrent que les mêmes gènes peuvent prédisposer à plusieurs maladies psychiatriques, soulevant la question de la frontière entre celles-ci. Toutes ces équipes participent à l'Ecole des Neurosciences de Paris-Ile-de-France (ENP) dont le directeur est Jean-Antoine Girault, également directeur de l'Institut du Fer à Moulin.

Contacts chercheurs

Patricia Gaspar

Co-directrice Unité Inserm UPMC UMR-S 839, Institut du Fer à Moulin

Email : patricia.gaspar@inserm.fr

Tel : 01 45 87 61 11

Stéphane Jamain

Unité Inserm 955

Equipe 15 - Psychiatrie Génétique

Fondation FondaMental

Hôpital Henri Mondor

Email : stephane.jamain@inserm.fr

Tel : 01 49 81 37 75

Contact presse

Priscille Rivière

Email : presse@inserm.fr

Tel : 01 44 23 60 97

Les maladies mentales, des pathologies différentes ?

Classées par l'OMS comme deuxième cause de handicap mondial, les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, l'autisme, les troubles bipolaires (maniacodépression) ou les troubles anxieux affectent une personne adulte sur quatre (27 %) en Europe, soit plus de 80 millions d'individus. Ce sont des maladies handicapantes, associées à un risque élevé de chômage, de marginalisation et de mortalité. Comment identifier ces maladies ? Les causes sont mal connues et les symptômes sont peu spécifiques ce qui rend le diagnostic difficile. Depuis de nombreuses années, les psychiatres du monde entier s'associent pour choisir les critères diagnostiques de ces maladies dans un manuel de référence : le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) dont la 5^{ème} édition est imminente. Les données récentes obtenues par l'équipe de Stéphane Jamain apportent un éclairage nouveau sur les frontières entre les différentes maladies psychiatriques. Ces résultats, portant sur un gène de susceptibilité commun à plusieurs de ces pathologies (syndrome bipolaire précoce et hyperactivité de l'enfant) montrent que des mécanismes génétiques et physiopathologiques identiques pourraient être à l'origine de plusieurs de ces troubles.

Du DSM IV au DSM V

Quinze ans après sa dernière révision complète, le DSM-IV, le manuel de référence pour les professionnels des maladies psychiatriques est en réécriture. La version définitive ne sera éditée qu'en 2013 mais une version provisoire existe d'ores et déjà sur Internet. La nécessité de mettre à jour ce manuel reflète l'avancée des connaissances ces dernières années. L'objectif de cette nouvelle version est de redonner un côté dimensionnel au diagnostic des maladies mentales. Jusqu'alors il s'agissait d'établir des catégories précises aux propriétés clairement définies. Se posait néanmoins le problème des personnes qui ne rentraient pas précisément dans ces catégories. L'approche dimensionnelle vise, elle, à établir des échelles de degrés permettant de définir des catégories cliniquement homogènes et ainsi d'identifier plus facilement les mécanismes physiopathologiques de ces maladies. Par exemple, le nombre d'épisodes ou la qualité du dernier épisode (dépressif, maniaque ou hypomaniaque) permettront de définir des catégories cliniques différentes.

Des symptômes cliniques différents mais une base génétique commune

Les études familiales, de jumeaux et d'adoption ont démontré depuis longtemps le rôle déterminant des facteurs génétiques dans les maladies psychiatriques comme le trouble bipolaire, la schizophrénie et l'autisme. Dans ces pathologies, le risque que les deux individus soient atteints chez les vrais jumeaux est 5 à 10 fois plus élevé que chez les faux jumeaux et le risque d'être soi-même atteint lorsqu'on a un frère ou une sœur atteint d'un de ces troubles est 10 à 50 fois plus élevé que celui de la population générale.

L'hypothèse des « common variants for common diseases »

L'obtention de la séquence complète du génome humain a grandement accéléré la découverte de gènes associés à des maladies. La comparaison de la séquence d'ADN de deux humains montre une identité de 99,9 %. De nombreuses études issues du séquençage du génome humain ont abouti à la conclusion que les maladies mentales seraient causées par des

variations fréquentes dans les populations. C'est ce que les scientifiques ont appelé les « common variants » pour expliquer ces maladies fréquentes (common diseases). Cependant peu de différences significatives associées à ces variations ont pu être mises en évidence entre les patients et les personnes témoins. Les chercheurs rassemblent donc aujourd'hui de plus grandes populations pour révéler des différences plus subtiles entre les populations de malades et celles de personnes non malades.

□ Identifier des sous-groupes homogènes

De nouvelles approches consistent à aborder ces maladies sous un angle nouveau. Devant l'hétérogénéité des gènes de vulnérabilité, l'idée des chercheurs a été d'identifier des sous-groupes homogènes d'un point de vue clinique en supposant que cette homogénéité serait sous-tendue par un petit nombre de gènes. Dans le trouble bipolaire l'équipe de Stéphane Jamain s'est focalisée sur les cas d'individus touchés par les formes à début précoce (apparition des premiers symptômes avant l'âge de 22 ans). Ces formes sont plus graves, et répondent moins bien aux traitements. Ainsi, les chercheurs ont identifié une mutation fonctionnelle dans un gène codant une protéine contrôlant la libération de neurotransmetteurs (les molécules permettant la transmission de l'information entre les cellules nerveuses). Cette mutation est plus fréquente chez les personnes atteintes de forme à début précoce de trouble bipolaire. De manière intéressante, ce gène avait déjà été impliqué dans les troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez l'enfant, qui sont aussi fortement associés avec des pathologies bipolaires à début précoce.

De manière générale, plusieurs études récentes montrent que des gènes qui avaient initialement été associés au trouble bipolaire, à la schizophrénie ou à l'autisme, jouent également un rôle dans les autres pathologies. Ces nouvelles approches suggèrent que des mêmes gènes pourraient contribuer à la vulnérabilité à plusieurs de ces maladies psychiatriques. Les différences observées dans la manifestation de ces différents troubles résulteraient alors soit d'autres gènes (composante polygénique), soit de l'intervention de facteurs environnementaux.

En effet, s'il existe une composante génétique commune à toutes ces maladies, le fait que le risque par exemple de schizophrénie soit de 50% et non de 100% chez les vrais jumeaux montre qu'être porteur de cette composante génétique ne signifie pas que l'on va nécessairement devenir schizophrène. Les recherches s'orientent donc aujourd'hui vers l'analyse des interactions entre les gènes de vulnérabilité et les facteurs non génétiques, comme la présence de traumatismes pendant l'enfance ou l'exposition maternelle à des agents infectieux pendant la grossesse : c'est la rencontre entre des facteurs de risque et un terrain génétiquement vulnérable, précisément pour ces facteurs, qui expliquerait au mieux le développement de la maladie.

Sérotonine, développement du cerveau, anxiété et dépression

Les cibles des traitements utilisés dans les maladies psychiatriques, comme les antidépresseurs qui modifient la neurotransmission par la sérotonine, constituent d'autres pistes fructueuses d'exploration des maladies psychiatriques et permettent d'envisager des approches thérapeutiques ou préventives. L'équipe de l'Inserm dirigée par Patricia Gaspar à l'Institut du Fer à Moulin, travaille sur le rôle de la sérotonine pendant le développement.

Les systèmes dits « sérotoninergiques » sont impliqués dans une large gamme de comportement chez l'adulte. La sérotonine est un messager chimique synthétisé dans le cerveau. Elle régule des fonctions telle que l'humeur, les rythmes éveil/sommeil, l'appétit et les états d'anxiété. Dans la dépression, de nombreux arguments suggèrent une diminution de la fonction sérotoninergique. Les antidépresseurs les plus couramment administrés ciblent particulièrement le transporteur de la sérotonine dont ils bloquent l'action (augmentant ainsi la sérotonine dans le cerveau).

Les antidépresseurs et le développement

L'équipe de Patricia Gaspar a démontré très récemment que la sérotonine s'accumulait dans des localisations inattendues du cerveau au cours du développement et que la sérotonine modulait la construction des réseaux neuronaux (croissance axonale, mort et prolifération cellulaire). Des données expérimentales récentes chez l'animal ont montré que des modifications (même courtes et transitoires) du métabolisme de la sérotonine pendant la vie postnatale induisent une vulnérabilité particulière aux comportements de type anxieux et de type dépressif et des perturbations des rythmes éveil/sommeil.

Les chercheurs de l'Institut du Fer à Moulin, ont montré que le transporteur de la sérotonine est très largement exprimé dans le cerveau en développement. Les antidépresseurs ciblant ces molécules ont donc des effets beaucoup plus larges pendant le développement que pendant la vie adulte. Ceci conduit à s'interroger sur les éventuels risques pour le fœtus de l'administration d'antidépresseurs pendant la grossesse, sachant qu'il y a un risque de ne pas traiter des patientes, ou d'interrompre un traitement. De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont montré que les antidépresseurs administrés pendant la grossesse n'ont pas d'effet tératogène (malformation de l'embryon), ou de surmortalité. Cependant les éventuels risques encourus pendant la période postnatale, une période où les circuits neuronaux sont encore très plastiques sont importants à éclaircir. Une étude épidémiologique (Jaddoe et al. 2008) sur ce sujet est en ce moment en cours aux Pays-Bas. Elle vise à déterminer si les enfants de femmes ayant suivi un traitement antidépresseur au cours de leur grossesse, ont des altérations du développement cérébral (imagerie, tests neuropsychologiques) qui pourraient constituer un terrain favorisant l'apparition de pathologies de type anxieux.

L'étude Génération R- de Rotterdam

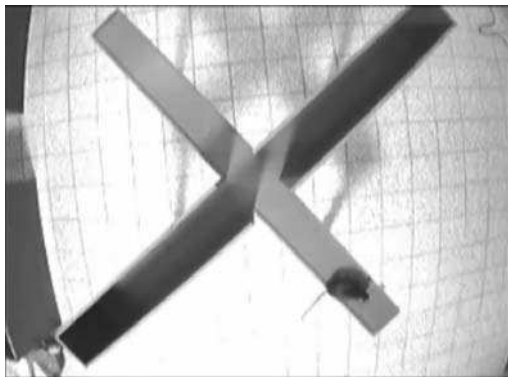
Le Centre Médical Erasmus de Rotterdam a mis en place une cohorte prospective suivant les enfants depuis la vie fœtale jusqu'à l'adolescence et la vie adulte. Cette étude a pour but d'identifier des causes génétiques et environnementales de pathologies de la croissance physique et psychologique. 9 778 mères ont participé à l'étude initiale. Ceci a permis d'identifier un groupe de mères ayant suivi un traitement antidépresseurs pendant la grossesse et un groupe contrôle sans prise médicamenteuse. Un des projets spécifiques d'exploration est lié aux recherches fondamentales conduites par les chercheurs de l'Institut du Fer à Moulin. Ainsi les enfants des groupes définis (avec et sans antidépresseurs) subiront des tests psychologiques afin d'explorer leurs capacités sensorielles (fonctions tactiles et visuelles fines), et passeront des examens d'imagerie cérébrale permettant d'explorer les connexions fonctionnelles.

Les modèles génétiques chez la souris sont très utiles pour la recherche en psychiatrie. Ils permettent de reproduire certains désordres génétiques identifiés chez l'homme, et d'étudier des symptômes neuropsychiatriques communs, comme l'anxiété ou la dépression.

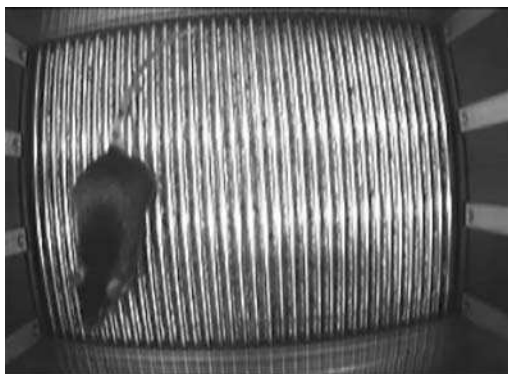
Les chercheurs du Fer à Moulin explorent les conséquences d'une dysfonction de la sérotonine pendant le développement en collaboration avec plusieurs équipes européennes (projet DEVANX¹ coordonné par Patricia Gaspar). Leurs études portent sur des modèles de souris permettant de modifier la fonction des systèmes de neurotransmetteurs pendant le développement et d'examiner en quoi ces modifications prédisposent aux pathologies anxieuses.

Les chercheurs ont produit des modèles de souris qui permettent de diminuer la fonction sérotoninergique à différentes périodes de la vie et dans différentes parties du cerveau. Des travaux récents ont montré que l'absence d'un récepteur à la sérotonine dans une région spécifique du cerveau pendant le développement suffit à induire un comportement anxieux pendant la vie adulte. Les recherches en cours montrent qu'une diminution de la sérotonine cérébrale a des conséquences différentes sur les comportements reflétant un état d'anxiété chez la souris.

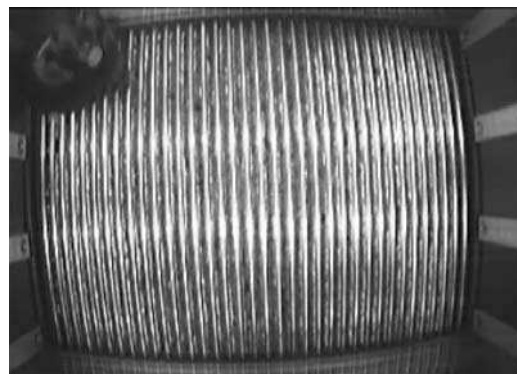
La diminution de sérotonine est anxiolytique dans des situations physiologiques (comme des tests de « conflit »), alors qu'elle est « anxiogène » dans des situations de peur conditionnée (peur « apprise »). Les images suivantes illustrent ces deux situations.



Cette image extraite d'une vidéo montre une souris sur un labyrinthe surélevé. La souris a le choix d'explorer ou d'aller se cacher dans un compartiment sombre. Ce test mesure le conflit entre deux comportements normaux de la souris: exploration d'un nouvel environnement, et mise à l'abri d'éventuels prédateurs.



A gauche, la souris explore normalement un nouvel environnement.



A droite, la souris est filmée 24h après avoir reçu un choc dans cette boîte : elle reste immobile traduisant une inhibition comportementale.

Le rôle du développement de différents circuits sérotoninergiques dans ces réponses est à l'étude. Ces études pourraient permettre d'affiner les approches thérapeutiques chez l'homme.

¹ <http://devanx.vitamib.com/>

Comment avancer plus vite ?

Associer des recherches sur le développement et le fonctionnement du cerveau et des recherches sur les maladies psychiatriques est essentiel. Il faut faciliter les passages entre recherche fondamentale et médicale en améliorant la formation des psychiatres aux neurosciences. Plusieurs outils récemment mis en place en France favorisent ces recherches et ces échanges.

□ **L'Institut du Fer à Moulin (IFM)** www.u839.idf.inserm.fr

Un centre de recherche de l'Inserm et de l'Université Pierre et Marie Curie. Une centaine de personnes, une dizaine d'équipes cherchent à mieux comprendre le développement et la plasticité du cerveau et leurs perturbations à l'origine de maladies neurologiques ou psychiatriques (dépression anxiété mais aussi autisme, schizophrénie, addictions..).

□ **La fondation FondaMental** www.fondation-fondamental.org

La fondation FondaMental, fondation de coopération scientifique (réseau thématique de recherche et de soins en santé mentale), créée en 2007 par le Ministère de la Recherche fédère sur l'ensemble du territoire, psychiatres et chercheurs de haut niveau appartenant à plus de soixante laboratoires de recherche et de services hospitaliers travaillant dans le domaine de la psychiatrie. Ses travaux portent prioritairement sur les trois maladies psychiatriques considérées comme les plus invalidantes : les troubles bipolaires, la schizophrénie et l'autisme de haut niveau (syndrome d'Asperger). Ils favorisent également la compréhension et le traitement de pathologies comme la dépression ou les conduites suicidaires.

Ses missions : mettre en place une vraie politique de prévention, de dépistage et de diagnostic des maladies psychiatriques :

1/ **Soins** : créer un réseau National et Européen de centres experts, centres de consultations spécialisées, permettant le suivi de cohortes à l'aide d'un dossier médical informatisé, unique et partagé par tous les centres.

2/ **Recherche** : fédérer un réseau national de chercheurs publics et privés, en lien avec des plateformes fondamentales (biologie moléculaire, imagerie cérébrale...) qui a déjà permis des découvertes majeures (découverte des mutations de gènes dans l'autisme, innovations thérapeutiques...).

3/ **Formation des professionnels de santé et sensibilisation du monde de l'entreprise** au dépistage et à la connaissance des facteurs de risque des maladies mentales.

4/ **Communication** sur les maladies mentales auprès du grand public pour diminuer la stigmatisation.

Les centres experts sont des structures régionales, adossées à un service hospitalo-universitaire et au réseau national et international de laboratoires de recherches labellisé par le Ministère de la Recherche. Ils regroupent et fédèrent des équipes d'excellence afin de construire les liens indispensables entre recherche et soins. Le réseau fédère plus de 42 laboratoires de recherche dans des domaines allant de l'épidémiologie à la recherche médico-économique, à la recherche en génétique, imagerie cérébrale, processus cognitifs, biochimie, immunologie, virologie, etc., en lien avec le réseau national des CIC en neurosciences et des réseaux européens. Ce réseau permet donc la construction d'une plateforme de recherches cliniques et translationnelles, accélérant la recherche française en psychiatrie tant dans le domaine de la recherche clinique, de la recherche sur les mécanismes des maladies, ou de la recherche sur l'innovation thérapeutique. En particulier,

l'identification de marqueurs de vulnérabilité tant génétique qu'environnementaux devrait aider au développement d'une stratégie innovante de prévention primaire, complétant le dispositif de prévention secondaire (diagnostic et dépistage au sein des centres experts).

Huit centres experts Troubles Bipolaires sont ouverts depuis le début 2010. Ils sont situés au sein des hôpitaux suivants :

Créteil (Hôpital Chenevier) – Pr Leboyer
Paris (Hôpital Lariboisière) – Pr Lépine
Versailles (Hôpital André Mignot) – Pr Hardy-Bayle
Bordeaux (Hôpital Ch Perrens) – Pr Antoniol
Nancy (Hôpital J D'Arc) – Pr Kahn
Montpellier (Hôpital Lapeyronie) – Pr Courtet
Grenoble (Hôpital Sud) – Pr Bougerol
Marseille (Hôpital St Marguerite) – Pr Azorin

Les centres experts Schizophrénie et Autisme de haut niveau ouvriront progressivement courant 2010.

- **L'École des Neurosciences de Paris-Ile-de-France (ENP)** <http://www.paris-neuroscience.fr/enp>

Ce réseau d'excellence associe des équipes travaillant dans tous les domaines des neurosciences en Ile de France. L'ENP favorise les échanges et les projets collaboratifs entre ces équipes, organise un programme de formation doctorale permettant d'attirer de brillants doctorants du monde entier et l'installation de nouvelles équipes grâce à ses chaires d'excellence. L'ENP organise aussi des cours, conférences, ateliers, écoles thématiques. Plusieurs équipes participent à la fois à l'ENP et à la fondation FondaMental et développent des projets communs.

Sources

A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain.

Etain B, Dumaine A, Mathieu F, Chevalier F, Henry C, Kahn JP, Deshommes J, Bellivier F, Leboyer M, Jamain S.
Mol Psychiatry. 2009 Jan 6.

Association of AKT1 gene variants and protein expression in both schizophrenia and bipolar disorder.

Karege F, Perroud N, Schürhoff F, Méary A, Marillier G, Burkhardt S, Ballmann E, Fernandez R, Jamain S, Leboyer M, La Harpe R, Malafosse A.
Genes Brain Behav. 2010 Feb

Serotonin transporter transgenic (SERT(cre)) mouse line reveals developmental targets of serotonin specific reuptake inhibitors (SSRIs).

Narboux-Nême N, Pavone LM, Avallone L, Zhuang X, Gaspar P
Neuropharmacology. 2008

New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs.

Homberg JR, Schubert D, Gaspar P.
Trends Pharmacol Sci. 2010