

Les rencontres en Santé Mentale #1 – Recherche sur la schizophrénie 3 décembre 2021

La première édition des **Rencontres en Santé Mentale**, avec un focus sur la schizophrénie, s'est déroulée à Bron le 3 décembre 2021. Organisées par l'**Inserm** et le **Centre Hospitalier Le Vinatier**, ces rencontres ont pour but d'**informer le grand public sur les recherches** menées dans les laboratoires, notamment sur **la schizophrénie**. Malgré les limites liées aux respects des conditions sanitaires, trente-cinq participants étaient présents, dont des représentants de l'**UNAFAM** (Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques), des soignants, des chercheurs, des étudiants, des aidants et des malades.

Une brève introduction de la journée a été faite par Claudie Lemercier, chercheur Inserm, Chargée de mission auprès des associations à la délégation régionale Inserm AuRA, et Benjamin Rolland, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, co-responsable à la Direction de la Recherche au Centre Hospitalier Le Vinatier.

Les aidants dans le domaine de la santé mentale.

Les aidants dans le domaine de la psychiatrie, c'est-à-dire les personnes (parents, famille, ...) qui sont confrontés au quotidien à la maladie d'un proche, adultes ou mineurs, et qui accompagnent leur proche à tous les niveaux (vie courante, au niveau administratif, sociétal, soins, éducation, ...) sont des acteurs majeurs pour le rétablissement de leurs proches. Ces **aidants en psychiatrie constituent une population avec des comorbidités plus élevées** que les aidants pour d'autres maladies, avec un quotidien moralement douloureux et des conséquences physiques, psychiques, sociales, émotionnelles et financières associées à leur rôle d'aidant. Afin d'aider et d'accompagner les aidants, les dispositifs mis en place localement ont été présentés par le Dr Romain Rey (CH Le Vinatier).

Le **Centre Lyonnais des Aidants en Psychiatrie (CLAP)** au Centre Hospitalier Le Vinatier (coordonnateur Dr Rey) a mis en place **2 programmes de psychoéducation précoce à destination des aidants**, le programme **BREF** avec l'association Unafam et le programme **LEO** co-construit avec le collectif « Schizophrénie ». Ces deux programmes proposent des séances d'éducation pour les aidants, soit individuelles, soit collectives.

Le **témoignage** de Chrystel, aidante d'un jeune schizophrène, a mis en lumière le vécu douloureux des aidants, leur solitude et leurs doutes, face à la maladie. Les programmes de formation BREF et Léo ont été d'une grande



aide pour Chrystel, pour mieux comprendre la maladie de son proche et être mieux préparée à y faire face.

La Schizophrénie, un problème d'élagage ?

Par **Dr Romain Rey**, Equipe PsyR2, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (Inserm, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet Saint-Etienne), Centre Hospitalier Le Vinatier

Avec l'arrivée des médicaments anti-psychotiques dans les années cinquante, l'hypothèse dopaminergique d'une perturbation du fonctionnement du cerveau au travers du neurotransmetteur Dopamine a été privilégiée. Puis de nombreuses études se sont attachées à rechercher d'autres origines possibles pour la schizophrénie, parmi lesquelles des origines génétiques.

Recherche de causes génétiques

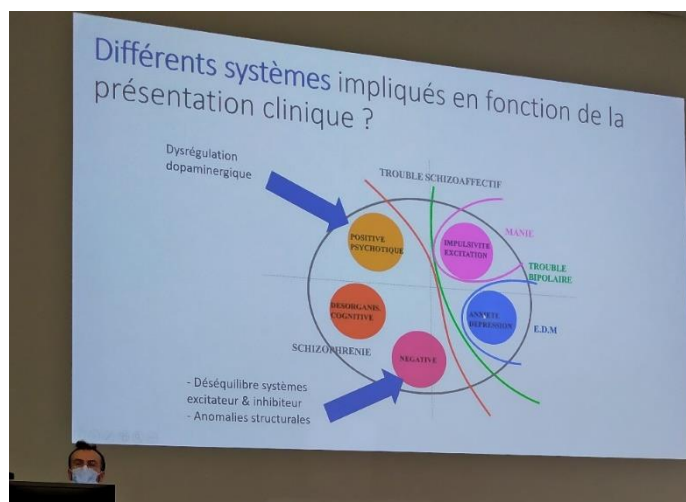
Les susceptibilités génétiques prédisposant à la maladie ont fait l'objet de travaux de grande ampleur par un consortium constitué de dizaines d'équipes internationales, les résultats ayant été publiés en 2014 dans la revue internationale *Nature*. L'analyse du génome (ADN) de plus de 35000 patients et 45000 témoins a permis d'identifier plus d'une centaine de régions du génome corrélées avec la schizophrénie. Parmi ces régions génomiques candidates, la grande majorité ne renferme pas de gènes, mais elles seraient plutôt impliquées dans la régulation de l'expression d'autres séquences d'ADN contenant des gènes. En ce qui concerne les régions porteuses des gènes, l'une d'entre elles contient une zone d'ADN codant notamment pour **deux gènes impliqués dans la défense immunitaire innée**. Il s'agit **des gènes C4A et C4B codant pour la protéine C4 de la cascade du système du complément**, un ensemble de protéines présentes dans le plasma et les tissus. Cette région d'ADN est complexe puisque le nombre de copies de C4 est variable d'un individu à l'autre et que chacun des deux gènes existent en forme courte en forme ou en longue lorsqu'une insertion rétrovirale qui augmente le niveau d'expression du gène est présente. Les auteurs de l'étude ont pu montrer que **plus le niveau d'expression de C4A est élevé plus le risque associé à la schizophrénie croît**.

Quel serait le lien entre le niveau d'expression de C4 et la physiopathologie de la schizophrénie ?

La protéine C4 participe avec les autres protéines du complément à la défense immunitaire innée en permettant la reconnaissance et l'élimination des pathogènes, des cellules mortes et des complexes immuns circulants. C4 est exprimé dans de très nombreux tissus dont le cerveau, notamment dans les astrocytes et les neurones. Présent également au niveau **des synapses** (zone de contact entre 2 neurones dans le cerveau), il a été suggéré que C4 pourrait jouer un rôle dans le **processus de maturation synaptique** (Pruning en anglais), période où les **synapses sous-utilisées sont élaguées** (éliminées). Ce remaniement des synapses a lieu à l'adolescence ou chez le jeune adulte, période où se déclare souvent la schizophrénie. Les scientifiques ont testé le rôle de C4 chez la souris et ils ont pu montrer que, **chez les souris déficiences pour C4, l'élagage synaptique était réduit lors de la maturation des circuits neuronaux**. En revanche, un niveau d'expression élevé de la protéine C4 (augmentation plus ou moins grande selon le type de gènes C4 présents chez l'homme) conduisait à **un excès néfaste de l'élagage des synapses**, ce qui perturberait les circuits neuronaux. Ces pistes de recherche prometteuses sont toujours étudiées.



Enfin, la schizophrénie ayant de multiples aspects, il est possible, voir probable, que différents systèmes soient impliqués en fonction de la présentation clinique.

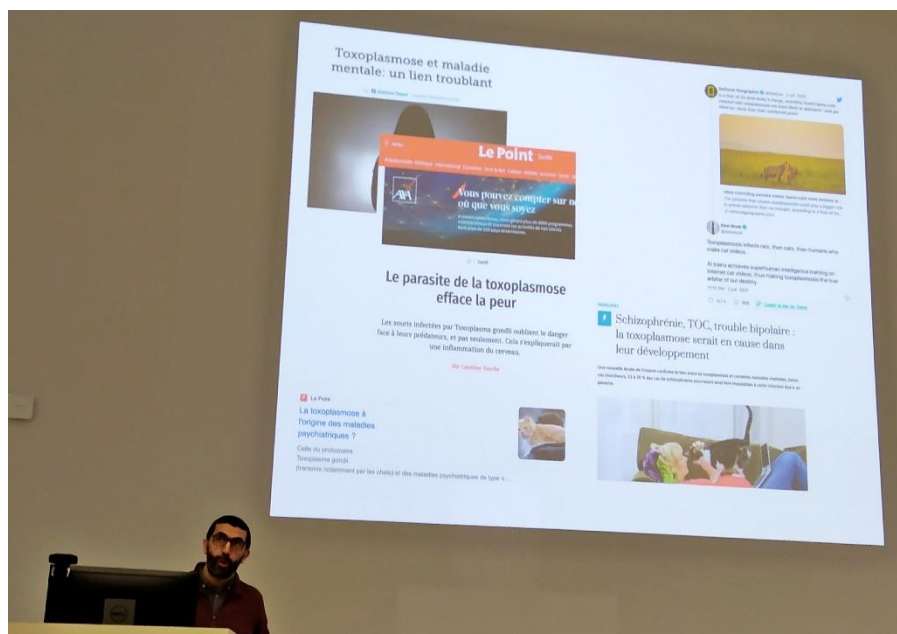


Toxoplasmose et Schizophrénie : un parasite dans notre cerveau ?

Par **Dr Mohamed-Ali Hakimi**, directeur de recherche Inserm, Inserm U1209, Université Grenoble Alpes, CNRS, directeur de l'équipe « « Interaction Hôte-Pathogènes et Immunité des Infections » à Grenoble.

Plusieurs hypothèses coexistent pour tenter d'expliquer l'origine de la schizophrénie. L'une d'entre elles suggère la présence d'anomalies neurodéveloppementales au cours de la grossesse, en réponse à **une vulnérabilité génétique ou à l'exposition à des facteurs environnementaux** à un stade précoce du développement du fœtus.

Des **agents infectieux** ont déjà été incriminés dans plusieurs maladies mentales, notamment le protozoaire responsable de la **toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*** pour la schizophrénie. Mais qu'en est-il réellement et que connaît-on d'un point de vue scientifique du rôle éventuel de ce parasite dans ce domaine ?



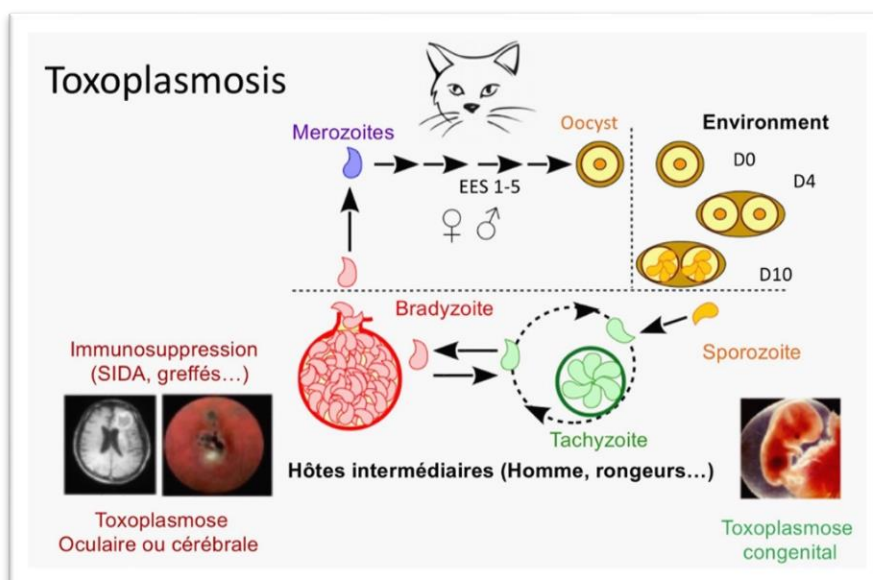
Le parasite et son cycle de vie : du chat au cerveau

La toxoplasmose est **une affection très fréquente** qui toucherait environ un tiers de la population mondiale. Chez l'homme, la maladie est le plus souvent bénigne sauf chez les personnes immunodéprimées ou chez les femmes enceintes qui peuvent transmettre le parasite au fœtus (toxoplasmose congénitale). **Le parasite peut être présent dans le cerveau**, dans les muscles ou encore dans les yeux.

La **contamination** se fait par consommation de viandes ou poissons contaminés mal cuits, de fruits ou légumes contaminés ou par contact avec les selles de chat infecté (nettoyage litière, etc...).

Le cycle du parasite est complexe, mais la reproduction sexuée de *Toxoplasma gondii* n'a lieu que chez **son hôte définitif, c'est à dire le chat** (ou tout autre féliné). Il en résulte la production de sporozoïtes rejetés dans l'environnement (excréments du chat), les sporozoïtes étant la forme de dispersion du parasite à un **grand nombre d'hôtes intermédiaires dont l'homme** fait partie mais aussi les oiseaux, les rongeurs, les caprins ou les ovins.

Chez les hôtes intermédiaires, le parasite peut être présent sous 2 formes. L'une d'entre elles est appelée « **Tachyzoïte** », et nommée « forme verte » dans la présentation, permet une réplication rapide du parasite qui peut alors représenter un danger pour l'organisme. L'autre forme appelée « **Bradyzoïte** », et désignée « forme rouge » dans l'exposé, a une réplication lente. Le parasite est alors enfermé dans **des kystes délimités par une enveloppe**, ces kystes pouvant être très **nombreux dans le cerveau**.



La forme « rouge » se traduit donc par une **phase clinique silencieuse et prolongée**. En d'autres termes, le parasite des kystes **cohabite avec l'hôte et le système immunitaire** de celui-ci apprend à tolérer le parasite. Cependant un **déséquilibre du système immunitaire peut conduire à un réveil du parasite** et à un basculement vers une réplication active.

A l'heure actuelle, les tests disponibles en laboratoire permettent de diagnostiquer une infection actuelle ou passée à *Toxoplasma gondii* à partir d'un prélèvement sanguin. Aucun des tests sur le marché ne permet de **mettre en évidence spécifiquement la présence chronique des kystes**, présents dans le cerveau et dans d'autres tissus.

L'équipe « Interaction Hôte-Pathogènes et Immunité des Infections » s'est donc attaché à **trouver des marqueurs spécifiques de la forme chronique** « rouge » afin de détecter la présence persistante du parasite chez l'homme. Ces travaux ont permis d'identifier la **protéine BCLA** (Brain cyst load-associated antigen) comment étant spécifiquement exprimée dans l'enveloppe des kystes de parasites. Le système immunitaire de l'hôte induit d'ailleurs la production d'anticorps dirigés contre **BCLA**.

Grâce à cette découverte, l'équipe a pu **développer un test immunologique de type ELISA, breveté**, qui permet de détecter la présence chronique du parasite « forme « rouge ». Ce test a permis d'identifier la « forme rouge » des kystes dans des échantillons de sang de souris infectées par *Toxoplasma gondii*, mais aussi dans le sang de patients infectés et porteurs d'anticorps anti-BCLA. La valorisation de ce test à l'échelle industrielle est en cours.

Comme *Toxoplasma gondii* est suspecté jouer un rôle dans certaines maladies mentales dont la schizophrénie, une **collaboration avec la fondation FondaMental**, dont l'activité est dédiée à l'étude des pathologies mentales, est en cours pour analyser la présence éventuelle de la forme rouge (chronique dans les kystes), en comparaison avec la forme verte (réplication active du parasite) dans le sang de patients à différents stades de la maladie Schizophrénie. Les résultats de ces travaux devraient apporter un éclairage nouveau sur les relations possibles entre la schizophrénie et la toxoplasmose.

Un grand merci aux intervenants pour cette première des « Rencontres en Santé Mentale » ainsi qu'à tous les participants pour leurs nombreuses questions aux orateurs. Nous espérons vous revoir encore plus nombreux courant 2022 à la deuxième édition de ces rencontres co-organisées par l'Inserm et le Centre Hospitalier Le Vinatier.

Claudie LEMERCIER, Chargée de mission « Associations » à la Délégation Inserm Auvergne Rhône Alpes.
claudie.lemercier@inserm.fr