UNIVERSITÉ DE GENÈVE

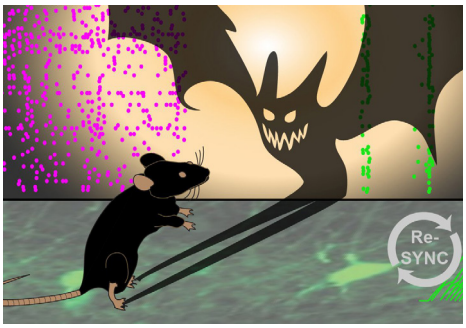
COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 12 septembre 2017

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 17 septembre 2018, 17h heure locale

Resynchroniser des neurones pour gommer la schizophrénie

En augmentant l'excitabilité d'une sous-population de neurones inhibiteurs «défectueux», des chercheurs de l'UNIGE rétablissent la synchronisation des réseaux neuronaux de l'hippocampe et parviennent à supprimer certains symptômes comportementaux associés à la schizophrénie.



© UNIGE

Illustrations haute définition

La schizophrénie est un trouble psychiatrique souvent sévère et invalidant qui affecte environ 1% de la population mondiale. Si depuis quelques années les recherches suggèrent qu'une désynchronisation des neurones pourrait être la cause des symptômes neuropsychiques dont souffrent les patients – troubles de la mémoire, hyperactivité ou encore phénomènes hallucinatoires – l'origine cellulaire d'une telle désynchronisation demeure mal connue. Aujourd'hui, un pas décisif dans la compréhension de cette maladie a été franchi. Des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) sont non seulement parvenus à décrypter un mécanisme cellulaire menant à la désynchronisation des réseaux neuronaux, mais aussi à corriger ce défaut d'organisation dans un modèle animal adulte, supprimant de fait des comportements anormaux associés à la schizophrénie. Ces résultats, à découvrir dans la revue *Nature Neuroscience*, montrent qu'une intervention thérapeutique est envisageable à tous les âges de la vie.

La schizophrénie, dont les manifestations cliniques peuvent différer d'un patient à l'autre, est une maladie neurodéveloppementale caractérisée par de nombreux symptômes cognitifs et comportementaux, notamment des hallucinations visuelles ou auditives, des problèmes de mémoire et de planification ou encore une hyperactivité. Si l'on ignore encore l'origine exacte de cette maladie très invalidante, certaines mutations génétiques en augmentent fortement le risque. Par exemple, dans le syndrome de DiGeorge, les personnes affectées ont 40 fois plus de risque de développer des troubles schizophréniques que la population générale. Appelé aussi syndrome de la délétion 22q11, cette anomalie génétique humaine est marquée par l'absence d'une trentaine de gènes sur l'une des deux copies du chromosome 22.

«Que se passe-t-il dans le cerveau des patients souffrant de ces modifications comportementales caractéristiques de la maladie ? Nous voulions non seulement comprendre de quelle manière les réseaux neuronaux dysfonctionnaient, mais aussi s'il était possible de rétablir leur fonctionnement normal, notamment à l'âge adulte», explique Alan Carleton, professeur au Département des neurosciences fondamentales de la Faculté de médecine de l'UNIGE, qui a dirigé ces travaux.

Une affaire de réseaux

Les neuroscientifiques genevois ont choisi de se pencher sur les réseaux de neurones de l'hippocampe, une structure cérébrale impliquée notamment dans la mémoire. Ils ont pour cela étudié un modèle

murin qui reproduit l'altération génétique du syndrome de DiGeorge ainsi que des changements comportementaux associés à la schizophrénie. Dans l'hippocampe d'une souris contrôle, les milliers de neurones qui composent le réseau se coordonnent selon une séquence d'activité très précise, dynamique dans le temps et synchronisée. Par contre, dans les réseaux neuronaux de leur souris modèle, les scientifiques genevois ont observé tout autre chose: les neurones présentaient le même niveau d'activité que dans des animaux contrôles, mais sans aucune coordination, comme si ces cellules étaient incapables de communiquer correctement entre elles.

«L'organisation et la synchronisation des réseaux neuronaux se fait grâce à l'intervention de sous-populations de neurones inhibiteurs, notamment les neurones à parvalbumine», souligne Alan Carleton. «Or, dans ce modèle animal de la schizophrénie, ces neurones sont beaucoup moins actifs. Sans une inhibition correcte qui permet de contrôler et de structurer l'activité électrique des autres neurones du réseau, l'anarchie règne ainsi en maître.»

Rétablir l'ordre neuronal, même à l'âge adulte

Les scientifiques ont alors tenté de rétablir la synchronisation nécessaire au bon fonctionnement des réseaux neuronaux. Pour cela, ils ont ciblé spécifiquement les neurones à parvalbumine de l'hippocampe. En stimulant ces neurones inhibiteurs dysfonctionnels, ils ont restauré l'organisation séquentielle et le fonctionnement normal des réseaux neuronaux. Conséquence de cette resynchronisation: les scientifiques ont corrigé des anomalies comportementales de ces souris modèles de schizophrénie, supprimant leur défaut d'hyperactivité et leur déficit de mémoire.

Ces résultats très positifs suggèrent qu'une intervention thérapeutique est possible, y compris à l'âge adulte. «Ce dernier élément est vraiment essentiel. La schizophrénie se déclare en effet à la fin de l'adolescence, même si les altérations sont très probablement présentes dès le stade neurodéveloppemental. D'après nos travaux, renforcer l'action d'un neurone inhibiteur faiblement actif, même après avoir passé les périodes de développement cérébral, pourrait suffire à rétablir le bon fonctionnement des réseaux neuronaux et faire disparaître certains comportements pathologiques.»

Les traitements actuels de la schizophrénie sont essentiellement basés sur l'administration d'antipsychotiques ciblant les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. Si leur effet sur les symptômes hallucinatoires est notable, ils restent cependant moins efficaces pour améliorer de nombreux symptômes notamment cognitifs. Une approche visant à pallier le défaut des neurones à parvalbumine pour augmenter leur effet inhibiteur apparaît donc comme une cible prometteuse, mais il faudra encore du temps avant la mise au point d'un traitement basé sur cette stratégie. Les neuroscientifiques veulent maintenant confirmer leurs résultats plus largement en étendant notamment leurs recherches à des formes de schizophrénie résultants d'altérations génétiques différentes de celles du syndrôme de DiGeorge.

contact

Alan Carleton
Professeur associé au
Département des neurosciences fondamentales
Faculté de médecine
+41 22 379 54 26
Alan.Carleton@unige.ch

DOI: 10.1038/s41593-018-0225-y

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch
www.unige.ch