

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Troubles du stress post-traumatique : la peur généralisée sous-tendue par un transporteur cérébral

Revue : https://www.inserm.fr/		Auteur : Stéphanie Daumas, directrice de l'équipe de Neuropharmacologie pour l'INSERM/CNRS
		Date : 13/03/2023

Le trouble du stress post-traumatique affecte des personnes qui ont été exposées à des situations extrêmement stressantes. Il conduit à une altération de leur capacité à gérer leurs émotions et peut induire un sentiment de peur quasi permanent. Une équipe de recherche parisienne vient de montrer que, chez la souris, une protéine présente dans certains neurones des régions cérébrales impliquées dans la mémoire et la peur, le transporteur VGLUT3, pourrait jouer un rôle important dans ce trouble.

La protéine VGLUT3 pourrait bien être une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre l'apparition de peurs aversives généralisées, comme celles qui caractérisent les troubles du stress post-traumatique. Certaines personnes exposées à des situations particulièrement stressantes ou traumatisantes développent en effet une peur généralisée qui les tétanise dans des contextes a priori non anxiogènes. Ce phénomène constitue un handicap important, qui les conduit à modifier leurs habitudes et leurs comportements pour ne pas se retrouver quotidiennement paralysées par la peur. Leur prise en charge se fonde aujourd'hui sur des psychothérapies, souvent associées des médicaments (sédatifs, antidépresseurs, anxiolytiques) dont l'efficacité est cependant limitée. Disposer de traitements médicamenteux d'action plus spécifique pourrait changer la donne pour les patients. Et c'est précisément ce à quoi pourraient aboutir les travaux conduits par l'équipe de Stéphanie Daumas à l'Institut de biologie Paris-Seine.

Cette équipe est spécialisée dans l'étude des protéines VGLUT, des transporteurs qui permettent de faire pénétrer un neurotransmetteur, le glutamate, à l'intérieur des neurones. Parmi eux, VGLUT3 est atypique car il est exprimé par des neurones initialement décrits comme n'utilisant pas le glutamate pour communiquer avec les autres cellules nerveuses, ce qui interroge les chercheurs. Lors de précédents travaux, l'équipe a montré que des anomalies de son expression au niveau du striatum, une région du cerveau qui régule notamment la motivation et les impulsions, sont associées à des troubles psychiatriques tels que l'addiction ou encore l'anxiété. VGLUT3 est également exprimé dans un sous-groupe de neurones de l'amygdale et de l'hippocampe, deux régions impliquées dans le souvenir et la peur. Aussi, l'équipe a souhaité « disséquer » les différentes catégories de mémoire potentiellement affectées par l'absence de VGLUT3.

Pas de troubles de mémoire mais une peur irraisonnée

Pour cela, les chercheurs ont soumis à différents tests des souris qui présentaient ou non une déficience en VGLUT3. Lors des premières expériences, les animaux devaient simplement mémoriser des lieux ou des objets. À ces tâches, les souris déficientes en VGLUT3 ont fait aussi bien que les autres, de sorte que les chercheurs ont conclu à l'absence d'implication du transporteur dans des processus normaux de mémorisation. Dans un second temps, les chercheurs ont mis les animaux en situation de stress. Et là, le rôle de VGLUT3 s'est révélé déterminant. Il est apparu que lorsqu'ils reçoivent un choc électrique au niveau des pattes, les animaux dépourvus de VGLUT3 développent une peur généralisée. À la suite de cette expérience, ils étaient tétanisés face à n'importe quel nouvel environnement. « En l'absence de VGLUT3, nous observons une potentialisation de la peur, un des symptômes du stress post-traumatique », clarifie Stéphanie Daumas. Autre observation importante, l'acquisition de cette peur généralisée est réversible : des expériences de dissociation de la peur et des situations vécues, sur le modèle des thérapies cognitivo-comportementales proposées aux patients, ont permis aux souris de retrouver un état émotionnel normal.

L'équipe cherche maintenant à comprendre le rôle exact de ce transporteur dans les dysfonctionnements cérébraux qui mènent à une peur généralisée. En parallèle, elle développe des molécules capables de se lier à VGLUT3 pour modifier son activité. Un travail qui pourrait aboutir, à terme, au développement de nouveaux traitements.

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Le stress infantile précocement retentirait sur l'activité cérébrale à long terme

Revue : <https://www.inserm.fr/>

Inserm

Auteurs : NC

Date : 07/10/2019

Selon une étude menée chez la souris, le stress précoce favoriserait une maturation anticipée de certaines cellules gliales du cortex préfrontal, associée à une modification à court et à long terme de l'activité neuronale locale.

Le stress précoce subi durant l'enfance peut avoir un impact important sur les fonctions cérébrales adultes. En effet, les enfants concernés sont connus pour présenter une vulnérabilité accrue vis-à-vis du risque ultérieur de troubles dépressifs ou anxieux, de toxicomanie ou de schizophrénie. Reste à en décrire précisément l'origine : est-elle d'ordre épigénétique, moléculaire, cellulaire ? Pour le savoir, des chercheurs ont développé puis étudié un modèle de stress précoce chez la souris. L'idée était d'observer l'impact immédiat du stress pendant le développement, via des études génomiques et des analyses cellulaires menée sur le cortex préfrontal. Cette région du cerveau joue en effet un rôle important dans le contrôle émotionnel. Les chercheurs ont ensuite étudié comment les modifications mises en évidence impactaient le comportement des animaux devenus adultes.



Anne Teissier*, qui a conduit la majeure partie des expérimentations, résume : « *Nous avons observé une modification précoce de la production locale de myéline, une protéine indispensable à une bonne conduction nerveuse. Nous avons identifié que ce phénomène est dû à une maturation anticipée des cellules progénitrices des oligodendrocytes (CPO) en charge de cette synthèse. Or, ces bouleversements sont associés à la modification de l'activité neuronale au cours du développement* ».

Des anomalies cellulaires associées à troubles du comportement

La seconde partie du travail a permis de confirmer l'association entre l'anomalie de maturation des cellules, la modification de l'activité neuronale et les altérations comportementales observées après un stress précoce. Pour cela, les chercheurs ont eu recours à la chimogénétique : grâce à des composés capables de moduler localement l'activité neuronale pendant le développement, ils ont d'abord inhibé l'activité neuronale du cortex préfrontal chez des souriceaux non stressés. Cette expérience a engendré une maturation accélérée des CPO, similaire à celle observée durant la première partie de l'étude. De plus, les animaux ainsi exposés présentaient, à l'âge adulte, des troubles de comportement similaires à ceux d'adultes exposés à un stress précoce. D'autres outils chimogénétiques ont été utilisés pour augmenter transitoirement l'excitabilité neuronale : cela a limité la maturation précoce des CPO et certains comportements associés à la dépression.

« *Ces travaux mettent en évidence une maturation accélérée des cellules productrices de myéline qui se traduit ultérieurement en une incapacité du tissu nerveux à répondre au stress* » explique Patricia Gaspar*, qui a dirigé le travail. Ils pourraient expliquer pourquoi le stress précoce rend vulnérable aux stress ultérieurs. Par extension, cette hypothèse pourrait être transposée à l'humain, ce qui devra être validé par des expérimentations spécifiques. En cas de confirmation, la compréhension fine des mécanismes impliqués pourrait aboutir, à long terme, à une réflexion concernant la prise en charge de ces troubles.

Article scientifique de référence : Teissier A et al. **Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms.** Mol Psychiatry du 22 août 2019

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Chez le lièvre à raquettes, le stress se transmet sur de multiples générations

Revue :

<https://www.sciencesetavenir.fr/>



Auteurs : Rachel MULOT

Date : 12/05/2015

Une mère lièvre chroniquement stressée donne des levrauts plus chétifs qui se reproduiront moins bien à leur tour et ainsi de suite jusqu'à six générations, montre une étude américaine.



TRANSMISSION. Même lorsque le loup n'y est plus, la trouille perdure chez les lièvres d'Amérique *Lepus americanus* (ou "lièvres à raquettes") qui peuplent les forêts boréales du Canada et des Etats-Unis. Elle se transmet de génération en génération et pire, affecte concrètement et physiquement les mères, leurs levrauts, leurs petits-levrauts, etc. C'est ce que montre une étude de l'université de Pennsylvanie sur le stress maternel des hases américaines. Elle recoupe 60 ans de données couvrant six cycles d'expansion et de récession de la population de ces "lièvres à raquettes" connus pour laisser de larges traces dans la neige.

L'EPIGENETIQUE DU STRESS. Car la course à la survie est rude pour ces rongeurs nordiques : quand les conditions environnementales sont bonnes, ils pullulent, doublant leur population chaque année... Mais cela entraîne une augmentation du nombre de prédateurs, lynx, coyotes ou renards alléchés par le grand nombre de proies. Une fois la population de lièvres quasi exterminée, leurs attaquants disparaissent à leur tour et ainsi de suite. Le cycle dure de 8 à 10 ans... entrecoupé de mystérieuses périodes de "stagnation" qui peuvent durer de deux à cinq ans.

"Une fois que les prédateurs ont disparu, la population de lièvres ne repart pas immédiatement, raconte l'écologue Michael Sheriff, de l'université d'Etat de Pennsylvanie. Et ce, même quand la nourriture se fait abondante, même lorsqu'il y a des partenaires pour se reproduire". Jusqu'alors, les chercheurs peinaient à expliquer ces stagnations et leurs durées variables. "La raison pourrait être épigénétique", assure aujourd'hui Michael Sheriff après avoir épluché les données sur les populations de rongeurs de l'Alberta et du Yukon (une province de l'ouest et un territoire du nord du Canada) entre 1961 et 2013.

HORMONES. De précédentes recherches ont déjà suggéré que le stress pouvait affecter les générations futures, y compris chez les humains. Des expériences en laboratoire ont également montré que des pères souris traumatisés pouvaient transmettre leurs troubles du comportement à leur progéniture, via leur sperme. Cette fois, les travaux, couplés à de précédentes mesures de terrain montrent comment les mères lièvres transmettent leur stress à leur petits qui le transmettent à leur tour et ce jusqu'à six générations. Explications : les mères chroniquement stressées, dotées d'un fort taux d'hormones de stress (ou cortisol) donnent naissance à moins de jeunes, et ces levrauts, plus rares, sont aussi plus chétifs. Exposés in utero à l'hormone, cette progéniture a elle-même un taux élevé de cortisol et développe un système de réponse au stress plus réactif, plus sensible... (ce qui l'incite certainement à détalier comme un lapin à la moindre menace).

Un lien formel entre la sévérité d'un événement stressant et la durée pendant laquelle ce stress peut être hérité. Malheureusement, selon Michael Sheriff, "cela perturbe à terme les hormones qui régulent la reproduction et les comportements sexuels de l'espèce peuvent également en être affectés". C'est la première fois que des scientifiques montrent un lien entre la sévérité d'un événement stressant et la durée pendant laquelle ce stress peut être hérité. "Plus le risque de prédation a été sévère, plus l'effet générationnel est long et plus les nouvelles générations sont endommagées", explique l'écologue. Selon lui, même quand un facteur de stress a disparu (des prédateurs), même lorsque l'exposition à ce facteur a été courte (comme lors d'un incendie par exemple), sa signature "hormonale" peut persister plusieurs générations. Et de conclure : "Un animal peut ne pas savoir ce qui est arrivé à ses grands-parents, mais l'histoire de ces derniers est d'une certaine façon inscrite dans son corps."

Article scientifique de référence : M. J. Sheriff, E. K. McMahon, C. J. Krebs, R. Boonstra ; **Predator-induced maternal stress and population demography in snowshoe hares: the more severe the risk, the longer the generational effect**

<https://zslpublications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jzo.12249>

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Découverte d'un déterminant de la vulnérabilité au stress

Revue : <https://www.inserm.fr/>

Inserm

Auteurs : NC

Date : 18/09/2014

Une équipe Inserm vient d'identifier, chez la souris, un nouveau déterminant de la réponse au stress : l'altération d'une protéine appelée OCT2 augmente en effet cette réponse, rendant les animaux plus vulnérables à un stress répété. Cette découverte renforce l'idée selon laquelle les interactions entre gènes et environnement participent à la susceptibilité individuelle au stress.



« Un stress répété entraîne, chez certains individus seulement, un risque de dépression. Cette variabilité s'expliquerait entre autres par une différence dans

© Inserm, P. Latron Unité Inserm 930 « Imagerie et Cerveau

l'activité du produit de certains gènes, en plus de l'exposition au stress », selon Sophie Gautron*, coauteur d'une nouvelle étude Inserm sur le sujet. Les résultats de ses travaux menés chez la souris vont dans le sens d'une interaction gène-environnement pour expliquer la vulnérabilité au stress. Les chercheurs viennent en effet de montrer qu'une protéine nommée OCT2, un transporteur de cation organique présent dans les circuits neuronaux liés au stress, peut modifier la réponse physiologique au stress et accroître les symptômes dépressifs qui résultent d'un stress répété.

L'équipe s'est intéressée à cette protéine car de précédents travaux ont montré qu'elle était sensible à la corticostérone, l'hormone du stress. Pour en savoir plus, les auteurs ont aboli l'expression du gène OCT2 chez des rongeurs et les ont soumis à un stress répété. Ils ont alors constaté une plus grande sensibilité des animaux à ce stress, avec davantage de symptômes dépressifs comme une diminution des soins autonomes, des troubles de mémoire spatiale ou encore des problèmes d'interaction sociale. Ces souris présentaient en outre des niveaux plus élevés de corticostérone et l'altération d'au moins une voie de signalisation impliquée dans le stress.

Une cible thérapeutique

Pour les auteurs, OCT2 est donc un déterminant génétique important dans la vulnérabilité au stress chez la souris. Et il pourrait bien en être de même chez l'homme. « Ces travaux suggèrent d'ores et déjà qu'une altération de l'activité de cette protéine pourrait perturber la réponse au stress et contribuer au risque associé de dépression », explique Sophie Gautron. « Cela ouvre plusieurs pistes de travail. En effet, certains médicaments utilisés dans la lutte contre le cancer ou le diabète bloquent ces transporteurs. Il est possible que certaines de ces molécules diffusent dans le cerveau et il est donc nécessaire de vérifier s'ils n'altèrent pas la réponse au stress. Par ailleurs, dans le cadre d'un projet ANR (Agence nationale pour la recherche), nous allons travailler avec des chimistes pour développer des molécules ciblant ce transporteur, capables de potentialiser l'effet des antidépresseurs », conclut-elle.

Article scientifique de référence : T. Couroussé et coll. **Brain organic cation transporter 2 controls response and vulnerability to stress and GSK3 β signaling.** Mol Psychiatry, édition en ligne du 5 août 2014

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Stress et hypertension : quand la lutte des classes s'en mêle

Revue : <https://www.inserm.fr/>

Inserm

Auteurs : NC

Date : 04/02/2013

L'impact du stress sur la pression artérielle pourrait différer en fonction du statut socioprofessionnel. Alors que le stress semble associé à une pression artérielle plus élevée chez les ouvriers et les chômeurs, il aurait peu d'effet sur les employés et professions intermédiaires et pourrait même être associé à une pression artérielle plus faible chez les cadres et professions libérales. Ces liens complexes viennent d'être révélés par une équipe de l'Inserm qui cherche à clarifier l'association possible entre stress et hypertension.

L'impact du stress sur la pression artérielle pourrait différer en fonction du statut socioprofessionnel. C'est ce que montre une équipe de l'Inserm, à l'issue d'une étude portant sur près de 123 000 personnes ayant réalisé un bilan dans un centre d'exams de santé conventionné par l'Assurance Maladie.

Suspectant l'impact du statut socioprofessionnel sur les liens entre stress et hypertension, les auteurs ont réparti ces personnes en trois catégories professionnelles. Leur pression artérielle a été mesurée et leur niveau de stress évalué grâce à un questionnaire rapide en quatre items. « *Ce questionnaire est tout à fait adapté aux études de grandes cohortes comme celle-ci*, explique Cédric Lemogne, coauteur des travaux. *Il permet de mesurer si une personne se sent dépassée par les événements, s'il lui semble que ses ressources ne lui permettent plus de faire face aux contraintes qu'elle subit* » décrit-il.

TROIS CATEGORIES PROFESSIONNELLES PASSEES AU TENSIOMETRE

Après une analyse statistique prenant en compte de nombreux facteurs de risque d'hypertension, les résultats montrent que, toutes catégories professionnelles confondues, il n'y a pas de lien entre stress et pression artérielle. Néanmoins, à y regarder de plus près, les auteurs ont constaté que chez les personnes appartenant à la catégorie la plus élevée, le stress est corrélé de façon négative à la pression artérielle. Cela signifie que les individus rapportant une situation de stress ont moins de probabilité d'être hypertendus. Inversement, dans la catégorie professionnelle la plus basse et chez les chômeurs, le stress est associé positivement à une tension élevée. « *C'est la première fois qu'une étude de grande ampleur montre l'influence du statut socioprofessionnel sur le lien entre stress et pression artérielle. Ce lien est parfois considéré comme une évidence alors qu'il fait toujours débat. Les études sont très contradictoires : certaines montrent une association significative alors que d'autres pas du tout. Des études montrent même une association inverse. Nos résultats suggèrent que tout ceci est à nuancer. Néanmoins, je tiens à préciser que dans notre étude, nous parlons de pression artérielle élevée et non d'hypertension, ce qui aurait demandé plusieurs mesures de la pression artérielle à plusieurs jours d'intervalle* » clarifie Cédric Lemogne.

DES STRESS PLUS DURS QUE D'AUTRES ?

Face à ces résultats, les chercheurs se sont essayés à quelques hypothèses.

« *Les personnes qui occupent des postes peu valorisés ou qui sont au chômage éprouvent peut être un stress plus dur, lié par exemple à la précarité financière ou à des conditions de travail pénible, par rapport à une personne ayant un métier plus confortable, suggère le chercheur. Au niveau cérébral, la perception d'un faible rang social est associé à une réactivité accrue, ce qui pourrait déclencher une élévation plus forte de la pression artérielle en cas de stress* » décrit-il. Autre théorie

intéressante : la perception de son propre stress. « *Les personnes appartenant aux catégories socioprofessionnelles plus élevées pourraient avoir davantage conscience d'être stressées face à certaines situations. Or, certains travaux suggèrent qu'une meilleure conscience de nos émotions favorise la régulation de la pression artérielle* » explique-t-il.

Article scientifique de référence : E. Wiernik et coll., **Occupational Status Moderates the Association Between Current Perceived Stress and High Blood Pressure : Evidence From the IPC Cohort Study**. Hypertension, édition en ligne du 14 janvier 2013

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Thérapies psychédéliques : une panacée ?

Revue : <https://www.inserm.fr/>

Inserm

Auteurs : NC

Date : 10/01/2022

Soigner l'anxiété, la dépression ou la dépendance à l'alcool avec du LSD ou des champignons hallucinogènes... Longtemps taboue, la recherche sur les psychédéliques s'accélère. Mais ces substances peuvent-elles vraiment révolutionner la prise en charge des patients souffrant de troubles mentaux ? Ou leurs promesses sont-elles de simples mirages ? Plongée dans le terrier du lapin blanc.



Classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au troisième rang des maladies les plus fréquentes après les cancers et les maladies cardiovasculaires, les troubles mentaux constituent un problème de santé publique majeur. À elle seule, la dépression concerne près de 300 millions de personnes dans le monde, selon l'OMS. Quant à l'addiction à l'alcool, deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, elle représente une des premières causes d'hospitalisation en France et est à l'origine d'environ 41 000 morts par an, d'après l'agence Santé publique France. Or ces troubles restent mal soignés : environ un tiers des patients dépressifs présentent une dépression résistante aux traitements actuels ; et près de 50 % des dépendants à l'alcool qui suivent une cure de sevrage rechutent dans les 6 mois qui suivent. D'où, la nécessité de trouver des alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte, les psychédéliques apparaissent très séduisants.

Illicite dans beaucoup de pays, dont la France, cette famille de psychotropes – c'est-à-dire de produits qui agissent sur le cerveau – comprend le composé synthétique LSD (acide lysergique diéthylamide), mais aussi plusieurs substances naturelles utilisées depuis des millénaires dans des rites religieux ou mystiques en Amérique du Sud. Parmi elles, la psilocybine, issue de champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe*, ou le DMT (N, N-diméthyltryptamine) extrait de la liane ayahuasca. Agissant sur les récepteurs de la sérotonine, notamment impliquée dans la gestion des humeurs, ces composés induisent une altération profonde des perceptions et de la conscience. Or l'expérience psychédélique qui en résulte est réputée dissiper une dépression, un stress ou une addiction.

De fait, la recherche sur les psychédéliques dans le domaine de la psychiatrie est née aux États-Unis dès la fin des années 1940, et a été très prolifique jusqu'au milieu des années 1960. Mais après l'interdiction, en 1970, des drogues récréatives outre-Atlantique, elle a sérieusement marqué le pas. Depuis une vingtaine d'années, elle connaît malgré tout une renaissance, stimulée par les limites des traitements actuels contre les troubles mentaux. Lors de travaux publiés en avril 2021, les psychiatres parisiens Lucie Berkovitch¹, Bruno Roméo² et leurs collègues ont analysé les résultats de 25 études publiées entre 1990 et 2020, dont l'objectif était l'évaluation de plusieurs psychédéliques (LSD, psilocybine) contre divers troubles mentaux (symptômes anxiodépressifs de fin de vie, dépression, addictions...). Les chercheurs concluent que ces substances constituent « des thérapeutiques prometteuses, d'efficacité rapide », avec des bénéfices pouvant durer « plusieurs mois après une prise unique ».

Mais voilà, la plupart de ces études portaient sur une dizaine à une cinquantaine de patients, alors que les travaux nécessaires à l'autorisation d'un médicament conventionnel en incluent généralement plusieurs milliers. Par ailleurs, les essais cliniques analysés étaient ouverts, et non en double aveugle et randomisés :

les patients et leurs soignants connaissaient la nature du traitement reçu, ce qui introduit un biais important dans les résultats.

LE TEMPS DU DOUBLE AVEUGLE - En avril 2021, une équipe britannique du Collège impérial de Londres a rapporté avoir mené un essai en double aveugle et randomisé pour comparer l'effet de la psilocybine à celui de l'escitalopram, un antidépresseur conventionnel. Les résultats sont en apparence très encourageants : les patients traités avec la première étaient 22 % plus nombreux à présenter une diminution de plus de 50 % de leur niveau de dépression que les patients sous traitement médicamenteux (70 % contre 48 %). Là encore, le nombre de sujets recrutés (59) était très faible. D'où la nécessité de poursuivre des recherches plus ambitieuses.

En France, Luc Mallet, psychiatre au CHU Henri-Mondor et chercheur à l'Institut ducerveau (ICM) à Paris, et ses collègues ont lancé début décembre 2021 le projet AdelyLSD. « Représentant la première grande étude française sur les psychédéliques, ce projet vise notamment à évaluer les possibles bénéfices du LSD contre la dépendance alcoolique. Cela, via une approche translationnelle qui combinera des études chez des rongeurs, menées par les équipes de Mickaël Naassila⁴ à l'université de Picardie Jules-Verne et d'Éric Burguière³ à l'ICM, et un essai randomisé en double aveugle, qui comprend 210 patients suivis dans 8 services d'addictologie d'Île-de-France », détaille le psychiatre. Les premiers résultats de ces travaux ne sont pas attendus avant la fin 2024.

À Amiens, l'équipe de Mickaël Naassila travaille en parallèle sur un autre grand projet, européen cette fois : Psi-Alc, lancé en 2019 pour une durée de 4 ans, et mené en partenariat avec des chercheurs allemands, italiens et suisses. Leur but est, entre autres, de décrypter les mécanismes d'action qui pourraient réduire l'envie de boire de l'alcool, après absorption de psilocybine. Lors de premiers travaux chez le rat, publiés en novembre 2021, le groupe a constaté que ce psychédélique était capable de restaurer l'activité d'un gène dont l'expression est diminuée chez les dépendants à l'alcool : mGluR2. Lequel code pour une protéine dite « récepteur métabotrope de type 2 du glutamate », présente sur des neurones du cortex préfrontal (au niveau du front). « Comprendre les mécanismes via lesquels les psychédéliques seraient efficaces contre l'addiction à l'alcool, et d'autres troubles mentaux, est crucial pour valider leur possible efficacité », explique Mickaël Naassila. Reste que s'ils confirment leurs promesses, les psychédéliques ne seront pas pour autant des pilules miracles. Et pour cause !

GARE A NE PAS S'EMBALLER- Parce que les psychédéliques peuvent provoquer des états d'intense panique mêlés d'angoisses, phobies et confusion, leur usage doit être encadré par un professionnel de santé qui s'assure du bien-être physique et psychologique du patient, pendant et après le traitement. Or, « vu le nombre limité de psychiatres en France, cela devrait constituer un frein majeur à une utilisation large en psychiatrie », relève Lucie Berkovitch. Par ailleurs, le risque n'est pas nul de voir leur démocratisation favoriser un usage récréatif de ces substances... comme cela a été le cas pour la kétamine, un autre psychotrope autorisé depuis fin 2020 en France comme antidépresseur, et dont la capacité à provoquer une sensation de déconnexion entre le corps et l'esprit a conduit à de nombreux abus récréatifs potentiellement dangereux.

De fait, « si leur efficacité est validée, les psychédéliques devraient rester réservés aux patients qui répondent mal aux traitements conventionnels », assure Wissam El Hage⁵, psychiatre et directeur du centre d'investigation clinique de Tours. Mais même en se conformant strictement à cette restriction, l'ajout de ces substances à la pharmacopée actuelle constituerait une avancée majeure... tant l'impact clinique, social et économique des troubles mentaux peu, pas ou mal soignés est considérable.

SVT	Thème 3C : Comportement et stress : vers une vision intégrée de l'organisme	Term Spé SVT
Activité	Chapitre 2 : Stress chronique, l'organisme débordé	ESTHER

Dépression : Un futur médicament enfin efficace ?

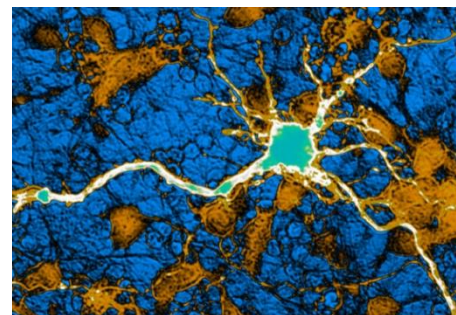
Revue : <https://www.inserm.fr/>

Inserm

Auteurs : NC

Date : 04/02/2013

De l'espoir pour traiter la dépression : en s'intéressant à une famille méconnue de protéines présentes dans le cerveau, les chercheurs de l'unité Inserm Neurosciences Paris Seine ont développé un candidat-médicament qui pourrait révolutionner le traitement des 300 millions de personnes touchées dans le monde.



Découvrir de nouveaux médicaments est un processus long et complexe qui nécessite des approches combinées et souvent multidisciplinaires. C'est tout l'intérêt et la pertinence de la démarche adoptée par Sophie Gautron et son équipe du laboratoire Neurosciences Paris Seine*, spécialisée en neurobiologie des maladies psychiatriques, qui ont uni leurs compétences à celles d'une équipe de chimie pharmaceutique à l'université Paris Descartes. Cette collaboration fructueuse vient d'aboutir au développement d'un potentiel candidat-médicament pour traiter de manière plus efficace la dépression.

Fréquente et invalidante, la dépression concerne 300 millions de personnes dans le monde et son impact clinique, social et économique est très important. Et si les premiers antidépresseurs ont été découverts il y a 65 ans, cette maladie reste encore mal soignée. Les traitements actuels, notamment des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, un neurotransmetteur impliqué dans l'humeur, ont des délais d'action longs et une efficacité variable. Environ 30% des patients ne répondent pas de manière satisfaisante aux traitements et souffrent de dépression dite « résistante ». Mettre au point de nouveaux médicaments plus performants et qui agissent avec des modes d'action différents, constitue donc aujourd'hui un enjeu médical majeur.

Testé avec succès sur un modèle animal de dépression chronique

Des études récentes ont montré qu'une famille peu connue de protéines présentes dans le cerveau, les transporteurs de cations organiques (OCT), jouait un rôle dans la régulation de l'humeur. « Nous avons donc fait l'hypothèse que ces transporteurs pouvaient être des cibles thérapeutiques, explique Sophie Gautron, et en collaboration avec Nicolas Pietranscosta de l'université Paris Descartes, nous avons utilisé une approche de modélisation 3D in silico [à l'aide d'algorithmes informatiques, ndlr.] pour développer un nouveau ligand des OCT. » Il a fallu ensuite optimiser cette molécule, en augmentant son affinité pour les OCT et sa capacité à diffuser dans le cerveau. Le composé synthétisé, une prodrogue, a été testé avec succès sur un modèle animal de dépression chronique, dans lequel les souris présentent des anomalies similaires aux symptômes des patients dépressifs : anxiété, troubles cognitifs, aversion sociale ou encore anhédonie, c'est-à-dire la perte du plaisir dans les activités quotidiennes. Après administration de la prodrogue, les souris ont montré une nette diminution de tous les symptômes, aussi efficacement qu'avec l'antidépresseur de référence, la fluoxétine (Prozac®), et même un effet accéléré à 11 jours sur l'anhédonie. « Nous avons observé que cette molécule agit sur l'activité des neurones dopaminergiques au sein d'une région du cerveau importante pour les processus de récompense et donc pour l'anhédonie », décrit Sophie Gautron.

Ces premiers résultats inédits et ces travaux originaux apportent la preuve de concept que les transporteurs de cations organiques constituent des cibles thérapeutiques pertinentes pour les troubles de l'humeur. Les équipes de Sophie Gautron et de Nicolas Pietranscosta vont donc poursuivre leurs investigations afin d'optimiser la prodrogue synthétisée dans des études précliniques puis envisager des études cliniques sur l'Homme. Objectif à terme : développer une nouvelle classe d'antidépresseurs.

Article scientifique de référence : A. Orrico-Sanchez et coll. **Antidepressant efficacy of a selective organic cation transporter blocker in a mouse model of depression..** Mol Psychiatry, 16 octobre 2019