

Schizophrénie : que se passe-t-il dans le cerveau des malades ?

Par Cécile Thibert

Publié à l'instant



Environ 600.000 personnes souffrent de schizophrénie en France. Contrairement à une idée très répandue, l'immense majorité ne représente aucun danger pour la société. *Feodora - stock.adobe.com*

FOCUS - Les mécanismes biologiques qui se cachent derrière cette maladie se dévoilent peu à peu, permettant de sortir du cliché de la «folie incurable».

Shining, Fight Club, Shutter Island, Black Swan... La schizophrénie est l'une des maladies mentales les plus présentes sur grand écran. La schizophrénie, ou plutôt une certaine image de cette pathologie. Car au cinéma comme dans la vraie vie, elle n'échappe pas aux stéréotypes. Combien de personnes peuvent en effet se défendre de ne pas associer automatiquement cette maladie à la folie et à la violence ? Loin de ces idées reçues, des médecins et des chercheurs tentent de mieux comprendre les causes et les mécanismes de cette maladie dont les racines sont aussi complexes que les symptômes sont variés.

À découvrir

→ Covid-19 : la troisième dose vaccinale, mode d'emploi

Car il n'existe pas «une», mais «des» schizophrénies, qui associent, à différents degrés, toute une palette de symptômes. *«On les classe en trois groupes : les symptômes dits positifs, car ils viennent en plus d'un comportement normal. On peut citer par exemple les hallucinations auditives (ou plus rarement visuelles) ainsi que le délire, c'est-à-dire le fait d'interpréter différemment la réalité»,* détaille le Dr Boris Chaumette, psychiatre au Groupe Hospitalier Universitaire Paris psychiatrie et neurosciences. *«Il y a également les symptômes négatifs qui correspondent à une diminution des fonctions normales, comme des difficultés pour ressentir des émotions ou pour mener ses activités de la vie quotidienne»,* poursuit le médecin, également chercheur à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et à l'Université de Paris. Enfin, les symptômes dits *«cognitifs»* correspondent à une désorganisation globale de la pensée, associée à des troubles du discours, de la mémoire, de l'attention ou du raisonnement. *«Il faut présenter au moins deux types de symptômes pendant plus de six mois pour parler de schizophrénie»,* précise le Dr Chaumette.

Des schizophrénies aux causes multiples

«D'un patient à l'autre, ce ne sont pas les mêmes symptômes qui prédominent», précise le psychiatre. *«Quand il s'agit des symptômes positifs, on parle de schizophrénie paranoïde. C'est la forme la plus courante. Quand les symptômes négatifs sont davantage présents, il s'agit d'une forme hébéphrénique».* Il existe encore d'autres formes de schizophrénies qui se caractérisent par un aspect plus marquant de la maladie à un moment donné. Mais il faut savoir qu'un même patient peut très bien passer d'une forme à l'autre.

Contrairement à une idée largement répandue, la plupart des personnes souffrant de schizophrénie ne sont pas dangereuses pour les autres, mais pour elles-mêmes (environ 10% se suicident). *«Le terme "schizophrène" est employé n'importe comment, ce qui fait que les gens associent la maladie à l'imprévisibilité, la violence, l'agressivité»,* constate le Pr Pierre-Michel Llorca, psychiatre au CHU de Clermont-Ferrand. *«Certes, il y a toujours des faits divers épouvantables qui surviennent. Mais en pratique, moins de 0,1 à 0,3% des patients schizophrènes sont agressifs, souvent*

à cause de substances psychoactives comme l'alcool. C'est terrible, mais c'est très peu fréquent. En réalité, l'immense majorité des malades qui en souffrent sont des victimes, et non des agresseurs.»

Les différentes formes de la maladie ne se déclarent généralement pas au même âge et ne répondent pas de la même manière aux traitements. *« Cette hétérogénéité suggère que les mécanismes sous-jacents sont différents »*, suppose le Pr Llorca. Pour le Dr Chaumette, la schizophrénie est une maladie systémique. *« Il y a probablement plusieurs façons de rentrer dans la maladie. Et il y a tellement de portes d'entrée que l'on a du mal à en comprendre les causes. »* Précisons que le cerveau des personnes souffrant de schizophrénie ne présente pas d'anomalie morphologique que l'on puisse rattacher à l'apparition de la maladie.

L'hypothèse de la dopamine

L'une des hypothèses historiques est que la schizophrénie serait liée au dysfonctionnement d'un système de neurotransmission : le système dopaminergique. La dopamine est l'une des nombreuses substances chimiques qui permet aux neurones de communiquer entre eux. *« Ce système est notamment impliqué dans la planification de l'action, l'expression émotionnelle ou encore le contrôle de la motricité »*, indique le Pr Llorca. *« Chez les personnes souffrant de schizophrénie, certaines zones du cerveau connaissent un excès de dopamine, tandis que d'autres zones n'en ont pas assez »*. L'excès de dopamine favoriserait ainsi l'apparition d'hallucinations et de délires, tandis que son manque engendrerait des troubles cognitifs et une apathie.

« Les traitements neuroleptiques permettent de diminuer l'excès de dopamine et de réduire ainsi tous les symptômes positifs de la schizophrénie (délires, hallucinations). C'est suite à cette observation que l'on a fait le lien entre le système dopaminergique et la schizophrénie », rappelle le Pr Renaud Jardri, psychiatre pour enfants et adolescents au CHU de Lille. Mais la dopamine ne serait pas le seul neurotransmetteur impliqué dans la maladie, et surtout, il est peu probable qu'il en soit le déclencheur. *« Pendant très longtemps, le modèle dominant était celui-ci. Mais on s'est aperçu que d'autres systèmes de neurotransmission étaient impliqués. Le glutamate est par exemple suspecté d'être impliqué dans les phases précoces de la maladie »*, indique le psychiatre.

La piste de l'inflammation

Depuis quelques années, les chercheurs s'intéressent également à la piste inflammatoire. En général, l'inflammation est une réaction utile à l'organisme puisqu'elle lui permet de se défendre de façon ponctuelle contre une agression. Mais il arrive qu'elle se retourne contre lui et l'attaque de façon chronique, sans que l'on comprenne encore bien pourquoi. Ainsi, des cellules permettant habituellement de défendre l'organisme contre des agents infectieux peuvent produire des substances pro-inflammatoires qui entretiennent l'inflammation et détruisent les neurones. *« On sait qu'il existe de nombreux processus inflammatoires qui peuvent augmenter le stress oxydatif, qui peut à son tour entraîner la destruction de certains neurones, notamment dopaminergiques. Il est probable que le franchissement d'un certain seuil de destruction marque l'entrée dans la maladie »*, présume le Pr Jardri.

De nombreuses études ont ainsi montré que les patients atteints de schizophrénie présentent des perturbations majeures au niveau de l'immunité. Des études post-mortem de cerveaux de patients atteints de schizophrénie ont notamment révélé une forte concentration en marqueurs de l'inflammation ainsi que l'activation des cellules microgliales, qui constituent l'essentiel des cellules immunitaires du système nerveux central, comme le résumaient deux psychiatres français dans cet [article daté de 2016](#).

Le poids de la génétique

Qui de l'inflammation ou de la perturbation des neurotransmetteurs a démarré le premier ? Pour l'heure, le déroulé des événements n'est pas clairement établi, d'autant qu'il est propre à chaque patient, ce qui rend la tâche encore plus complexe. Reste que, comme pour toutes les maladies psychiatriques il n'existe pas une seule mais plusieurs causes. Et en médecine, quand on parle d'étiologie - l'étude des causes des maladies - tous les regards se tournent d'emblée vers la génétique. *« L'étude de plusieurs cas familiaux a permis de mettre en évidence que certains gènes sont particulièrement affectés. Mais c'est une maladie plurifactorielle et polygénique, il n'y a pas qu'un seul gène responsable »*, explique le Pr Pierre-Michel Llorca. *« Et puis, le fait d'avoir plusieurs variants génétiques peut augmenter le risque de déclencher une schizophrénie, mais ce n'est pas une condition suffisante. »*

S'il est indéniable que la génétique est impliquée dans cette maladie, elle n'est donc pas la seule responsable. *« La prévalence de la schizophrénie en population générale est d'environ 0,7%. Prenez maintenant des jumeaux monozygotes, qui ont donc*

exactement le même patrimoine génétique. Si l'un souffre de schizophrénie, l'autre aura 30 à 40% de risque de développer la maladie à son tour. Ce qui montre bien que la génétique n'explique pas tout», explique le Pr Llorca.

Des facteurs de risque variés

D'autres éléments entrent forcément en jeu. Leur cible ? Le cerveau. *«De par son haut degré de sophistication, le cerveau humain connaît une longue période de maturation - de l'ordre de 20 ans -, qui peut être influencée par de nombreux facteurs»,* souligne le Pr Llorca. Facteurs qui peuvent se manifester avant même la naissance, dans l'utérus. *«Parmi les événements environnementaux le plus souvent mis en évidence, la survenue d'infections durant la grossesse chez la mère est désormais clairement associée avec un risque plus élevé de développer une schizophrénie chez l'enfant à naître»,* souligne cet article publié par deux médecins dans la revue *l'Information psychiatrique*. Les auteurs indiquent ainsi qu'*«une infection par Influenza, Herpès simplex de type 2, Cytomégalovirus et Toxoplasma gondii ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques de CRP (marqueur de l'inflammation, NDLR) chez la mère durant la grossesse sont associés à une augmentation du risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte»*. Autre facteur de risque : des difficultés lors de l'accouchement qui aboutissent à une privation temporaire du nourrisson en oxygène.

En outre, le fait d'avoir été exposé pendant la petite enfance à un virus qui aime se nicher dans le cerveau augmente aussi le risque de présenter des troubles psychotiques à l'adolescence. Une étude publiée dans *Schizophrenia Research* en 2012 a même montré que les personnes ayant survécu à une infection virale du système nerveux dans leur enfance présentent un risque presque deux fois plus élevé de souffrir de schizophrénie que la population générale. *«Les mécanismes possibles peuvent inclure à la fois les effets directs des agents pathogènes et les effets de la réponse inflammatoire sur le cerveau en développement»,* concluaient alors les auteurs de l'étude.

Les drogues, des facteurs déclenchants

Plus tard, à l'adolescence, le cerveau reste vulnérable. *«On estime que 6 à 8% des cas de schizophrénie seraient attribuables à la consommation de cannabis»,* affirme le Dr Boris Chaumette. *«Cela ne veut pas dire que tous les gens qui fument du cannabis vont devenir schizophrènes, mais certaines personnes ont des*

prédispositions génétiques qui les rendent très sensibles. Quelques joints peuvent suffire. Heureusement, cela peut être réversible si les troubles sont pris en charge rapidement.» D'autres drogues ayant un impact sur le système dopaminergique, tels que les acides, la kétamine ou les amphétamines peuvent aussi favoriser le déclenchement de la maladie. *«Et un traumatisme dans l'enfance peut également perturber la maturation du cerveau»,* ajoute le Dr Chaumette.

Pour résumer, la schizophrénie est la conséquence d'une perturbation de la maturation cérébrale, sur fond de terrain génétique défavorable. Peu le savent, mais cette maladie n'est pas une fatalité. Car si jusqu'à l'âge de 20-25 ans, le cerveau est sensible aux effets néfastes de son environnement, il l'est également aux traitements médicamenteux et aux psychothérapies. *«Il existe ce sentiment que la schizophrénie est une fatalité, une maladie chronique pour la vie. Mais en réalité, énormément de patients arrivent à une rémission complète. Les trois quarts des malades répondent bien aux traitements antipsychotiques, c'est énorme dans le champ de la médecine !»,* s'exclame le Pr Renaud Jardri.

Prise à temps, la maladie peut en effet voir son ampleur considérablement réduite, ou même disparaître pour de bon. Or dans la grande majorité des cas, la maladie s'installe très progressivement jusqu'à l'âge de 25-30 ans, rendant difficile le diagnostic. *«L'un des principaux facteurs pronostiques est la durée de psychose sans traitement. Plus elle est longue, plus on a de mal à atteindre la rémission complète»,* explique le Pr Renaud Jardri. Une durée notamment déterminée par l'accès aux soins, qui reste compliqué. *«Le délai d'attente pour avoir un rendez-vous dans un centre médico-psychologique, qui est la porte d'entrée dans le système de soins psychiatriques, est de 3 à 6 mois. Il faut absolument raccourcir ce délai.»*