

devenir et limiter l'évolution vers la psychose chronique, et notamment la schizophrénie », assure Marie-Odile Krebs. En effet, à l'adolescence, le cerveau est encore malléable. Il est sensible aux effets néfastes de son environnement, mais aussi aux thérapies. D'où le projet PsyCare coordonné par la psychiatre, porté par l'Inserm et lancé en 2020, qui cible les troubles émergents chez les jeunes de 15 à 25 ans. Ce consortium de 11 équipes regroupe des universitaires, des médecins de plus de 20 centres cliniques, mais aussi des acteurs privés des technologies numériques. « Un des objectifs est notamment d'identifier des biomarqueurs caractéristiques du stade et du profil de l'adolescent afin de proposer une prise en charge personnalisée au bon moment, explique Marie-Odile Krebs. Nous allons aussi sensibiliser les personnes qui travaillent au contact des jeunes afin qu'elles repèrent les premiers signes, et la population générale. En effet, la stigmatisation des troubles psychiques retarde le recours à une évaluation adéquate et aux soins. »

Le défi des troubles de longue durée

Si la schizophrénie peut être retardée, voire enrayée si elle est traitée tôt, le plus grand défi de la psychiatrie aujourd'hui est sans doute la prise en charge de troubles qui ne se « soignent » pas en tant que tels, mais dont les manifestations fluctuent sur le long terme, et avec lesquels le patient doit apprendre à vivre. La dépression chronique est l'un de

ces troubles. Les médicaments actuellement disponibles pour la traiter sont peu variés : ils ciblent généralement les circuits de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine, des neurotransmetteurs[❖] impliqués dans le comportement et les émotions. Or, plus de 50 % des patients n'observent aucune amélioration de leur état lorsqu'ils prennent un médicament antidépresseur pour la première fois, et environ 30 % voient leurs symptômes se maintenir dans le temps, même après avoir tenté d'autres approches thérapeutiques. La résistance aux antidépresseurs apparaît ainsi comme un phénomène préoccupant qui limite considérablement la capacité de la médecine psychiatrique à aider ces patients. « Il existe de nombreux facteurs associés à la résistance aux antidépresseurs, explique Catherine Belzung, directrice de l'unité Imagerie et cerveau à Tours. Par exemple, la présence de certaines comorbidités, et en particulier toutes celles qui concernent des maladies métaboliques comme le diabète et l'hypertension. » En la matière, la fondation FondaMental a montré de forts liens entre la dépression résistante et le syndrome métabolique. Ce dernier est défini par la présence de trois facteurs de risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires sur les cinq suivants : hypertension, glycémie élevée,

embonpoint abdominal, faible taux de bon cholestérol et taux élevé de triglycérides sanguin. Ainsi, entre 2012 et 2018, sur 205 individus atteints de troubles dépressifs majeurs et présentant une résistance au traitement, en moyenne 38 % souffraient de syndrome

métabolique, soit près de 4 fois plus que la prévalence observée en population générale (10 %). Autre facteur potentiel de résistance : une réponse altérée du cerveau. « Dans notre équipe, nous avons montré que lorsqu'on inhibe la création de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe, on supprime la réponse aux antidépresseurs. D'autres chercheurs ont constaté que chez certains patients la faible réponse aux antidépresseurs est associée au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HPA) impliqué dans la réponse au stress. Ce sont des connaissances importantes qui nous permettent d'expliquer en partie ce phénomène et, surtout, d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques », complète Catherine Belzung.

Actuellement, la plupart des traitements ciblent les neurotransmetteurs monoaminergiques, à l'exclusion de la kétamine qui vise les récepteurs glutamatergiques ; elle a montré une efficacité notable dans de nombreux essais cliniques, mais est encore loin d'être utilisée couramment. « Nous ne disposons donc pas d'un très grand éventail thérapeutique pour cette maladie actuellement, ce qui explique en grande partie pourquoi les médicaments ont des effets aussi insatisfaisants, précise la chercheuse. Les premières générations d'antidépresseurs étaient peu spécifiques avec beaucoup d'effets secondaires, et la recherche a dirigé ses efforts sur la disparition de ces derniers, plutôt que d'explorer

de nouvelles cibles thérapeutiques », complète Catherine Belzung. Actuellement, la plupart des traitements ciblent les neurotransmetteurs monoaminergiques, à l'exclusion de la kétamine qui vise les récepteurs glutamatergiques ; elle a montré une efficacité notable dans de nombreux essais cliniques, mais est encore loin d'être utilisée couramment. « Nous ne disposons donc pas d'un très grand éventail thérapeutique pour cette maladie actuellement, ce qui explique en grande partie pourquoi les médicaments ont des effets aussi insatisfaisants, précise la chercheuse. Les premières générations d'antidépresseurs étaient peu spécifiques avec beaucoup d'effets secondaires, et la recherche a dirigé ses efforts sur la disparition de ces derniers, plutôt que d'explorer

❖ **Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

Catherine Belzung : unité 1253 Inserm/Université de Tours

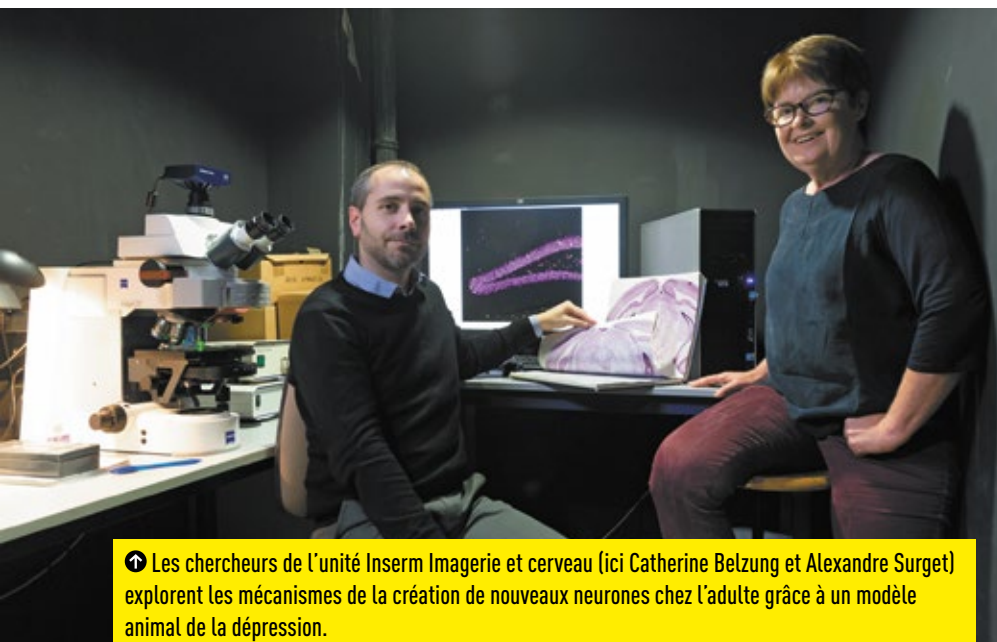
📄 P. Fusar-Poli et al. *JAMA Psychiatry*, 1^{er} juillet 2020 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779

📄 A. Menke. *Front Psychiatry*, 28 février 2019 ; doi : 10.3389/fpsy.2019.00101

📄 O. Godin et al. *J Clin Psychiatry*, 15 octobre 2019 ; doi : 10.4088/JCP.19m12755

📄 A. McGirr et al. *Psychol Med*, 10 juillet 2014 ; doi : 10.1017/S0033291714001603

📄 I. Kirsch et al. *PLOS Med*, 4 février 2008 ; doi : 10.1371/journal.pmed.0050045



📌 Les chercheurs de l'unité Inserm Imagerie et cerveau (ici Catherine Belzung et Alexandre Surget) explorent les mécanismes de la création de nouveaux neurones chez l'adulte grâce à un modèle animal de la dépression.