

Santé mentale : quand la biologie éclaire les soins

D'audacieux programmes de recherche pluridisciplinaires sont aujourd'hui consacrés à la santé mentale, déclarée grande cause nationale en France en 2025. De quoi renouveler enfin l'approche des troubles psychiques, qui sont parmi les plus stigmatisés.

« *La psychiatrie reste souvent vue, en France, comme une discipline figée, prisonnière d'images anciennes comme le fameux divan…*, constate Boris Chaumette, maître de conférences à l'Université Paris Cité (UPCité), psychiatre à l'hôpital Sainte-Anne, et chercheur à l'Inserm et à l'Institut Pasteur. *Ce qui rebute les patients et donne une idée fausse des troubles dont elle s'occupe.* » Honte, incompréhension, errance diagnostique… Pour les personnes touchées et leurs proches, les conséquences sont lourdes. « *Or c'est aujourd'hui une spécialité très innovante, notamment dans le domaine de la biologie des troubles psychiques* », souligne le jeune chercheur, également neuroscientifique. De quoi s'agit-il? En médecine, lorsqu'un organe dysfonctionne, une ou des pathologies en résultent; l'idée est qu'il pourrait en être de même pour notre cerveau.

Le cerveau, hub de notre organisme

Avec son petit 1,5 kilo en moyenne, ce dernier est sans conteste notre organe le plus complexe avec quelque 100 milliards de neurones qui transmettent l'influx nerveux – et 150 milliards de cellules gliales assurant logistique, soutien et maintenance. Chaque neurone peut de plus former des milliers de jonctions (les synapses) avec ses confrères, créant ainsi un réseau tentaculaire opérant de manière tant consciente qu'inconsciente. C'est peu dire que le lien entre esprit et matière est débattu… « *Il faut remettre tout ce substrat biologique au cœur des réflexions sur la santé mentale. Contrairement à ce qu'on a longtemps cru, le cerveau n'est pas plus la seule somme de ses cellules qu'il n'est isolé dans sa tour d'ivoire par la barrière hématoencéphalique* [qui le sépare de la circulation sanguine]. *Les neurones parlent avec le reste du corps, et cette communication se fait dans les deux sens. Un dialogue anormal peut avoir des conséquences* », précise Pierre Gressens, directeur de l'UMR NeuroDiderot (UPCité – Inserm). Anne-Paule Roqueplo, vice-présidente Recherche de l'Université Paris Cité indique en ce sens qu'« *un des nouveaux projets de recherche interdisciplinaires financés par l'université s'attache à élucider les mécanismes, notamment physiopathologiques, reliant corps et cerveau au cours de la vie afin de comprendre l'impact des dysfonctionnements de leurs communications* ».

L'Université Paris Cité fermement engagée

Hier à la traîne, l'Hexagone rattrape son retard grâce au financement de tels projets, comme avec le programme de recherche exploratoire en psychiatrie de précision (PEPR PROPSY) et l'institut hospitalo-universitaire (IHU) Robert-Debré du Cerveau de l'enfant, où l'Université Paris Cité (UPCité) prend toute sa place.
« *Plus d'une centaine de nos chercheurs, au sein de nos trois facultés (Santé, Sciences, Sociétés et Humanités), travaillent autour de la santé mentale,* détaille Anne-Paule Roqueplo. *Nous en abordons tous les aspects avec une politique de recherche axée sur l'interdisciplinarité.* »
Pour explorer la part biologique des troubles mentaux, de nouvelles techniques – imagerie, génétique, organismes modèles, culture cellulaire, etc. – sont ainsi développées. Les objectifs? Comprendre, enfin, où, quand, comment et pourquoi parfois notre cerveau dérape.

© Freepik

LE CAS DE LA SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est un trouble évolutif. En fonction du risque génétique et selon l'effet de certains facteurs environnementaux, les symptômes s'intensifient progressivement. Après une phase à risque, ils peuvent évoluer vers un premier épisode psychotique. Si ces symptômes deviennent chroniques, on parle alors de schizophrénie. L'enjeu est d'éviter cette évolution défavorable et les recherches en cours visent à comprendre les mécanismes biologiques impliqués pour pouvoir proposer des solutions médicales. Vie embryonnaire, adolescence et âge adulte se distinguent clairement et sont des fenêtres de vulnérabilité mais aussi de prévention et de soin.

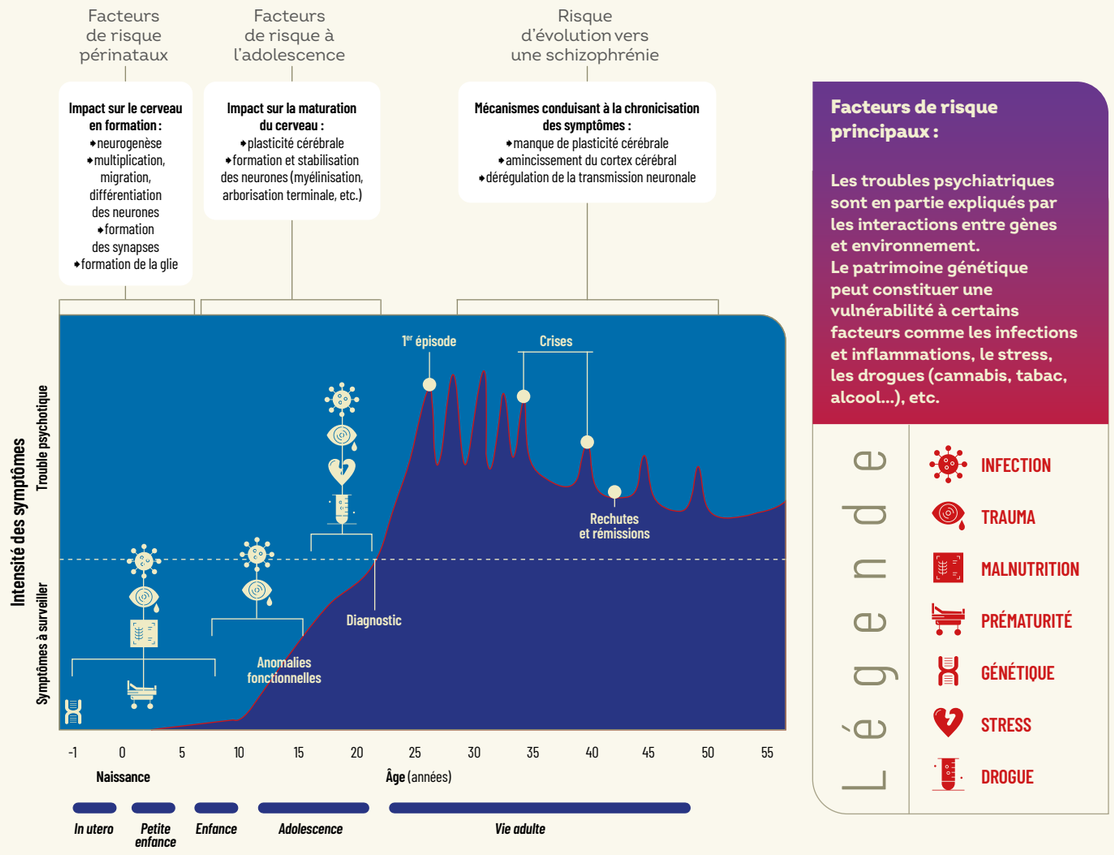


Schéma d'après Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. de Millan et al., Nature Reviews Drug Discovery 2016

Reste à assimiler la masse gigantesque de données qui arrive… De grands axes d'avancées se dessinent toutefois dans les laboratoires et en clinique.

Des risques multifactoriels

Parmi les facteurs de risque de chacun, les plus évidents sont génétiques, qu'il s'agisse d'une vulnérabilité familiale ou d'une variation individuelle: mutation, délétion, duplication, etc. « *Plus d'un millier de gènes peuvent être impliqués dans l'apparition des troubles du spectre autistique (TSA), des centaines pour la schizophrénie ou la bipolarité,* indique Boris Chaumette. *Nous en découvrons régulièrement de nouveaux, en particulier qui modifient l'architecture cérébrale ou le fonctionnement des synapses. Certains ont un impact direct, tandis que d'autres créent une vulnérabilité latente qui pourra se révéler ultérieurement en fonction de l'exposition à un environnement spécifique, comme la prise de cannabis, etc. Nous progressons vite et des tests génétiques sont désormais disponibles pour certains types de troubles.* » Et Anne-Paule Roqueplo d'ajouter : « *Nos équipes de recherche ont publié de nombreuses avancées significatives, notamment sur l'hétérogénéité génétique des TSA, permettant d'améliorer leur classification et d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques concernant l'épilepsie, les troubles du sommeil, voire certaines déficiences intellectuelles ou encore sur la génétique et les bases moléculaires des comportements addictifs.* »
Mais si un nombre croissant de patients bénéficient d'un tel diagnostic, souvent aucune cause génétique ne peut être repérée: « *L'ADN ne fait pas tout,* rappelle Boris Chaumette. *L'environnement, la prise de toxiques, les facteurs de stress comme les traumas, mais aussi l'inflammation et certaines infections sont d'autres facteurs majeurs.* »
Dans cette liste, autant les causes psychologiques paraissent évidentes, autant l'inflammation peut surprendre. « *Les premières observations remontent pourtant aux années 1960, après d'importantes épidémies de rubéole entre autres.*

CHIFFRES CLÉS EN FRANCE

Population concernée par...

... des troubles du spectre autistique

600 000 personnes

(1 % de la population)

... la dépression

2,5 millions de personnes

Près de 20 % de la population connaîtra un épisode dépressif au cours de sa vie.

... la schizophrénie

600 000 personnes

(1 % de la population)

... la bipolarité

jusqu'à 1,6 million de personnes

(1,5 à 3 % de la population)

Il nous manquait la compréhension des mécanismes», explique Pierre Ellul, maître de conférences en psychiatrie à l'Université Paris Cité et chercheur à l'IHU du Cerveau de l'enfant et au laboratoire NeuroDiderot UPCité-Inserm. Les choses ont changé et il est désormais clair que l'inflammation post-infection est une composante majeure dans l'installation des troubles psychiques et du neurodéveloppement.

Chez la femme enceinte par exemple, les conséquences peuvent être multiples: non seulement l'inflammation «allumée» par son système immunitaire peut déclencher le travail prématurément, mais elle peut également se transmettre à l'enfant par le placenta. *«Elle va alors perturber le système immunitaire du fœtus, affecter ses neurones et son neurodéveloppement,* détaille Pierre Ellul. *Une conséquence concrète est que chez ces enfants, la voie du stress cellulaire est activée en permanence: leur cerveau sera hyperconnecté avec un réseau synaptique trop important, créant ainsi une sorte de "bruit de fond" qui brouille la communication entre neurones. Ce pourrait être la cause de 15% des cas de TSA chez l'enfant.»* Et de souligner aussitôt l'importance de l'environnement et de la variabilité interpersonnelle. Pour une infection donnée, deux mères ne réagiront pas de la même façon, et pour une même réponse immunitaire maternelle les conséquences ne seront pas forcément identiques chez deux fœtus.

«L'inflammation a un double effet, a constaté Pierre Gressens. *Elle perturbe le neurodéveloppement et, lorsqu'elle persiste, le fonctionnement cérébral. Si on est optimiste, on peut considérer que ça ouvre une plus grande fenêtre d'intervention thérapeutique...» «Il apparaît souvent que la structure du cerveau n'est pas trop altérée, c'est surtout la connexion entre synapses qui l'est,* continue Pierre Ellul. *C'est d'autant plus intéressant que ces anomalies se traitent.»* D'où l'importance d'identifier tant les profils à risques que l'origine et les mécanismes des troubles afin d'agir... et surtout d'agir tôt, lorsque le cerveau est encore très plastique.

Mais tous les troubles ne sont pas si précoces ni leur cause si «simple» à identifier. Chez les adultes, c'est moins le neurodéveloppement qu'un dérèglement du fonctionnement cérébral qui cause les symptômes – et même du fonctionnement de l'organisme dans son ensemble. *«On redécouvre l'importance du métabolisme dans la dépression ou la schizophrénie,* pointe Thierry Galli, directeur de l'Institut de psychiatrie et neuroscience de Paris à l'hôpital Sainte-Anne (UPCité-Inserm). *Notre cerveau, c'est 2% du poids de notre corps et 20% de sa consommation énergétique globale: des dysfonctionnements dans son approvisionnement, même insuffisants pour mettre notre vie en péril, pourraient le perturber de manière durable, pendant le développement, l'apprentissage et après.»*

Importance du métabolisme

Le métabolisme, ajoute le spécialiste, comprend toutes les réactions chimiques qui font «tourner» notre organisme. C'est pour cela qu'avec son équipe, il se penche aussi sur le rôle de petites vésicules sécrétées, les exosomes, dans la schizophrénie. Ces vésicules sont impliquées dans le développement neuronal, le «nettoyage» des cellules et leur communication, par des mécanismes mal connus, distincts de ceux des neurotransmetteurs.

Toutes ces avancées laissent présager une meilleure compréhension de ces troubles et de leur diversité – encore largement sous-estimée. Elles permettent aussi d'identifier des champs de recherche en attente. Il en est un particulièrement emblématique, dont l'importance explose : l'adolescence, ce maelström biologique et hormonal. *«Il s'agit d'une période fondamentale, or on en est encore au descriptif des troubles qui surviennent à cet âge... voire évoluent ou disparaissent,* soulève Pierre Gressens. *Nous n'avons pas de compréhension profonde de ce qui se passe, aucune explication sur comment un tableau clinique peut changer. C'est un trou noir de la connaissance en psychiatrie biologique.»*

«Face à ces champs de recherche peu investigués, il faut diversifier nos approches, les affiner. Dans les laboratoires et les structures de recherche d'UPCité et l'IHU Robert-Debré du Cerveau de l'enfant, tout se répond: la clinique, le préclinique et la recherche fondamentale. C'est notre force, estime Pierre Ellul. *Nos laboratoires se complètent.» «Cela nous permet d'entrer tant dans la complexité générale que dans la compréhension fine au niveau moléculaire,* s'enthousiasme Thierry Galli. *Avec des données qui arrivent en génomique, en métabolomique, en protéomique... que l'on confronte entre elles et avec celles issues des modèles, etc. De la même manière qu'un oncologue parle de tumeurs, on pourra parler demain de mécanismes moléculaires et cellulaires et de leur dérégulation à propos des maladies mentales. Un changement de paradigme est en cours.»*

L'enjeu fondamental, dans tous les sens du terme, puisqu'il s'agit d'explorer cette *terra incognita* qu'est encore notre cerveau, est de comprendre et prévoir ses «séismes»; mais aussi d'améliorer la vie de millions de personnes. *«Les troubles mentaux sont des maladies comme les autres, avec des soubassements biologiques que l'on découvre. Ce n'est pas une question de contrôle de soi, de volonté de l'individu,* appuie Boris Chaumette. *Comprendre tout cela, c'est permettre une prévention efficace et apporter des solutions thérapeutiques rationnelles.»* ●

© Daprès PHARMACOmédicale.org

Bibliographie sélective

https://psy-care.fr/
https://pepr-propsy.fr/
https://cerveau-enfant.org/
https://www.fondation-fondamental.org/

- **Schizophrénie et génétique. Un ADN de la folie ?** Boris Chaumette, HumenSciences (2024)
- **Enjeux et objectifs de la psychiatrie de précision,** *Médecine/sciences* vol. 41, n°5 (mai 2025). Coordonné par Marion Leboyer
- **Clinical and molecular overview of cortical malformations,** Pravata M.V., Gressens P., et Cappello S., *Neocortical Neurogenesis in Development and Evolution* (Wieland Huttner ed., 2023)
- **Key roles of glial cells in the encephalopathy of prematurity,** Van Steenwinckel J., Gressens P. *et al.*, Glia (2023)

Université Paris Cité lance une série de trois émissions consacrées à la santé mentale : des chercheurs de l'université répondent aux questions d'un journaliste et du public d'étudiants qui les entourent pour partager leurs connaissances à la pointe de la recherche.

Au programme :

- Retrouvez l'émission **« La santé mentale et les jeunes »** tournée le 15 septembre 2025 pour la rentrée universitaire.
- Le 10 octobre 2025, découvrez l'émission **« Santé mentale et génétique ».**
- À partir de novembre 2025 : **« L'impact des bouleversements environnementaux et sociétaux sur la santé mentale ».**

> «Face à ces champs de recherche peu investigués, il faut diversifier nos approches, les affiner.»
>
> *Pierre Ellul*

VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Dans l'imaginaire collectif, la psychiatrie biologique a longtemps évoqué de petites pilules destinées à assommer qui les avale. L'arsenal chimique a malheureusement moins évolué que pour d'autres aires thérapeutiques depuis les années 1950 et la découverte des classes de médicaments utilisés en psychiatrie : anxiolytiques et hypnotiques, antipsychotiques, antidépresseurs et régulateurs de l'humeur. Des traitements durs, dont les effets secondaires sont lourds et fréquents à dose usuelle : *«On parle de marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que les doses nécessaires à l'effet bénéfique sont proches de celles à risques»,* précise Xavier Declèves, directeur de l'unité Inserm Optimisation thérapeutique en neuropharmacologie, pharmaco-toxicologue à l'hôpital Cochin et professeur à l'Université Paris Cité.

Les choses ont pourtant changé. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) permet de mesurer la concentration sanguine du médicament administré afin d'évaluer si la posologie est optimale et de l'adapter au besoin. Un affinage utile, car le bénéfice-risque de tout médicament est établi sur des cohortes de patients sélectionnés lors d'études cliniques avant la mise sur le marché, ce qui minimise les variabilités interindividuelles existantes: le STP permet de revenir à l'individu. *«Chacun a sa vie, son environnement et sa génétique qui le font métaboliser le médicament plus ou moins vite. Notre rôle est d'identifier la bonne molécule, le bon dosage et le bon intervalle de prise»,* souligne le chercheur. Cette approche prend en compte l'environnement auquel le patient est exposé, de la cigarette qui accélère l'élimination du traitement à l'anodin jus de pamplemousse à l'effet inverse... ou les éventuelles autres thérapies suivies pour anticiper toute interaction médicamenteuse. Et de nouveaux outils continuent à être investigués, comme l'IRM pour mesurer directement dans le cerveau la présence du médicament et mieux comprendre la réponse thérapeutique d'un patient en ayant accès à ses concentrations sur son site d'action. À côté de tests génétiques, la caractérisation des acteurs de l'élimination hépatique des traitements pourrait aussi être utile afin d'estimer en amont la réponse à la molécule envisagée. *«Malheureusement, il reste beaucoup d'échecs. Seul 30% des personnes atteintes de troubles bipolaires répondent bien au lithium par exemple,* note Xavier Declèves. *Nous continuons à améliorer la prise en charge et la tolérance à ces molécules, pour qu'un maximum de patients bénéficie du meilleur effet thérapeutique possible.»*

Une marge thérapeutique étroite

Les traitements utilisés contre les troubles mentaux ont une zone thérapeutique étroite : les doses efficaces contre les symptômes sont souvent proches de celles entraînant des effets secondaires.

