

# Éditorial

## Psychiatrie biologique v3.0

Bruno Giros



> Lorsqu'un psychiatre reçoit un nouveau patient, même avec une très bonne connaissance de la neurobiologie et des neurosciences, le diagnostic qu'il va faire et les traitements qu'il proposera seront essentiellement fondés sur son expérience clinique. Et c'est bien là le grand échec du DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5<sup>e</sup> édition*)<sup>1</sup> publié en 2013, dont l'objectif souhaité avait été d'introduire des marqueurs biologiques ou génétiques pour le diagnostic des maladies mentales. Devant l'absence objective de ces marqueurs, c'est une version augmentée du DSM-4 qui avait été proposée au tout dernier moment. La conséquence la plus préjudiciable de ce constat tient dans la grande méfiance qu'entretiennent nombre de psychiatres vis-à-vis des neurosciences (voir par exemple un article récent paru dans une tribune du *New York Times* [1]). Or, personne ne niera que le siège principal des pathologies psychiatriques est le cerveau, objet d'étude des différentes disciplines des neurosciences. Le cerveau est l'organe le plus complexe de notre corps. Avec ses dizaines de milliards de neurones, empaquetés dans des centaines de milliards de cellules gliales, chaque cellule peut établir plusieurs dizaines de milliers de contacts. Complexité retrouvée au sein de noyaux puis de voies entre ces noyaux où le signal transmis n'est pas binaire, mais, pour être schématique, possède une valeur variant entre -1 et +1 qui peut changer au cours du temps. Les réseaux neuronaux ont beaucoup appris aux mathématiciens, mais encore très peu aux biologistes sur le fonctionnement intégré de notre cerveau. Le constat est vertigineux et il faudra encore du temps pour avoir une vision purement « mécanistique » de cet organe dont le fonctionnement unique dépend des gènes qu'il exprime et de son environnement, environnement qu'il peut lui-même contribuer à modifier. Comprendre comment ce cerveau fonctionne ouvrira certainement la porte sur la possibilité d'enfin soigner, sinon guérir, de manière ciblée et rationnelle, les 20 % de personnes dans la population souffrant - ou qui souffriront - d'un problème psychiatrique au cours de leur vie [2]. Dans les années 1950-1960, les grandes familles de molécules psychotropes ont été découvertes : ce sont les antipsychotiques de première génération (typiques), les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de monoamine oxydase, ou encore les

thymorégulateurs comme le lithium. Dans les années 1980, les cibles moléculaires de ces psychotropes ont été caractérisées et les gènes correspondants ont été clonés au cours des années suivantes. Dans le même temps, et grâce à ces nouvelles connaissances moléculaires, de nouvelles générations de molécules sont apparues, comme les SSRI (*serotonin-specific reuptake inhibitors*) pour la dépression ou les antipsychotiques de seconde génération, des molécules présentant moins d'effets secondaires et ayant un peu plus d'efficacité sur les symptômes cognitifs des patients. On était alors persuadé que la « psychiatrie biologique » allait continuer à faire des progrès spectaculaires et permettre de traiter les patients de mieux en mieux. Cependant, malgré les efforts considérables de la recherche académique et les dizaines de milliards de dollars dépensés par les laboratoires pharmaceutiques, les progrès réalisés jusqu'à ce jour sont demeurés minimes. Ce constat d'échec concernant d'éventuelles nouvelles avancées thérapeutiques fondées sur une connaissance rationnelle du cerveau a malheureusement entraîné l'abandon complet de la recherche sur les maladies psychiatriques par la plupart des grandes compagnies pharmaceutiques, il y a de cela plusieurs années.

Pourtant les progrès récents des neurosciences, dont il faut se souvenir qu'elles sont une science « jeune » parmi les différentes disciplines de la biologie, sont spectaculaires. Les extraordinaires avancées technologiques en imagerie médicale et en génétique ont en effet permis de mener des études de plus en plus précises, sur des nombres de plus en plus importants de patients. C'est ainsi que l'imagerie cérébrale a permis d'identifier des régions cérébrales particulières ou que les progrès de la génétique moléculaire ont permis d'identifier des gènes impliqués dans l'étiologie ou la vulnérabilité dans les maladies psychiatriques, grâce à la comparaison des groupes de patients à des groupes contrôles. Ces avancées sont devenues essentielles pour tenter de mieux définir le cadre conceptuel de notre compréhension analytique des maladies. Elles restent cependant, pour le moment, encore insuffisantes pour poser des diagnostics individualisés.

Le traitement des données de type « big data » grâce aux nouvelles approches de l'intelligence artificielle pourrait permettre de révéler des opportunités diagnostiques qui

<sup>1</sup> Publié par l'Association américaine de psychiatrie (APA) depuis plus de 60 ans, le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* » propose une classification des troubles mentaux. Conçu comme un guide à la pratique quotidienne des professionnels, c'est un ouvrage de référence. Émanant d'un groupe d'experts internationaux, il tente de décrire les troubles mentaux de façon systématique : caractéristiques diagnostiques, prévalence, évolution, facteurs de risque et pronostiques, questions diagnostiques liées à la culture ou au genre.

soient mieux ciblées. L'émergence de l'utilisation de techniques moléculaires dans le cadre de recherches pré-cliniques est tout aussi spectaculaire. Ainsi, les techniques de transgénèse ciblée par recombinaison homologue ou intersectionnelle permettent d'étudier le rôle spécifique de gènes d'intérêt exprimés dans des populations neuronales ciblées. Les approches d'optogénétique et de chémogénétique permettent, quant à elles, de disséquer la circuiterie fine activée pour la mise en place d'un comportement précis. Cette recherche pré-clinique s'adapte désormais de plus en plus également aux problématiques propres à l'homme : par exemple, la vulnérabilité inter-individuelle (ce qui va faire qu'un individu donné va développer un épisode dépressif après un stress alors qu'un autre ne le fera pas) est une dimension qui s'étudie désormais chez l'animal. Durant 50 ans, seuls les animaux mâles étaient étudiés dans nos laboratoires. Aujourd'hui, la recherche en neuroscience porte aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Cette évolution devrait permettre ainsi un transfert plus adapté des observations faites chez l'animal aux patients des deux sexes, les taux de prévalence et des origines biologiques pouvant être différents pour une pathologie donnée.

En psychiatrie, probablement plus que dans tout autre domaine de recherche, l'articulation entre la recherche pré-clinique et la recherche clinique est essentielle pour aboutir à des avancées thérapeutiques. Les laboratoires pharmaceutiques se désintéressant de ces problématiques, les avancées à venir devraient reposer sur le monde académique, ou sur des *start-up*, travaillant sur des cibles ou des hypothèses qui auront été définies. Il y aura évidemment des échecs ou des déceptions, comme, par exemple, les promesses non-tenues à ce jour des agonistes mGluR<sub>2</sub> (*metabotropic glutamate receptor 2*) [4] pour le traitement des psychoses. Des avancées importantes ont néanmoins été réalisées, comme en témoignent les récents résultats sur l'utilisation de la kétamine pour le traitement de la dépression [5] avec des effets majeurs sur la prévention de rechutes suicidaires [6], ou encore, le développement rationnel d'un nouveau médicament à partir d'une cible identifiée, agoniste inverse du récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine pour le traitement de la narcolepsie [7].

Le temps de la recherche est un temps long, mais il y a peu de doutes que la décennie à venir permettra de voir au lit des malades des avancées significatives pour repenser la prise en charge, la détection et le traitement des maladies psychiatriques. Fruits de la collaboration intelligente entre cliniciens et chercheurs fondamentalistes, il n'y aura pas de « petites » victoires, toutes les avancées seront essentielles pour aller vers la banalisation tant attendue des maladies psychiatriques, qui pourtant touchent à la complexité profonde de nos existences. ♦

## Biological psychiatry v3.0

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES


1. [https://www.nytimes.com/2016/10/15/opinion/theres%2Dsach%2Da%2Dthing%2Das%2Dtoo%2Dmuch%2Dneuroscience.html?\\_r=0](https://www.nytimes.com/2016/10/15/opinion/theres%2Dsach%2Da%2Dthing%2Das%2Dtoo%2Dmuch%2Dneuroscience.html?_r=0)
2. Murray CJL, Lopez AD. *The World Health Organization and the World Bank. Global health statistics: A compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions*. Cambridge, Mass : Harvard University Press, 1996.
3. González-Maeso J, Ang R, Yuen T, et al. Identification of a novel serotonin/ glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature* 2008 ; 452, 93-7.
4. Duman RS. Neurobiological advances identify novel antidepressant targets. *World Psychiatry* 2013 ; 12 : 207-9.
5. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2018 ; 175 : 327-35.
6. Schwartz JC. The histamine H<sub>3</sub> receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 2011 ; 163 : 713-21.

B. Giros

Professeur de psychiatrie  
Chaire de recherche du Canada  
sur la neurobiologie des maladies psychiatriques  
Université McGill - Centre de recherche  
de l'hôpital Douglas, Montréal Québec, Canada  
[bruno.giros@mcgill.ca](mailto:bruno.giros@mcgill.ca)

### TIRÉS À PART

B. Giros



**Tarifs d'abonnement m/s - 2018**

**Abonnez-vous**

**à médecine/sciences**

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales**

---

**Bulletin d'abonnement page 1010 dans ce numéro de m/s**

