

population et a été traité de manière relativement efficace au cours de ces dernières décennies. Cependant son origine biologique est toujours incertaine. Dans les années 90, des études internationales ont constaté une diminution considérable du nombre de cellules (neurones et cellules gliales) et une réduction des mécanismes de protection cellulaire dans le cerveau de personnes atteintes de trouble bipolaire. Cette perte cellulaire, liée à l'inflammation qui s'intensifie au cours des crises mania-codépressives, affecte le cortex frontal et possiblement l'hippocampe, deux des régions étudiées par Carolina et Cristoforo Scavone. La perte ou la dysfonction de neurones dans le cortex frontal permet peut être d'expliquer pourquoi les patients ont des difficultés à contrôler leurs impulsions et leurs épisodes maniaques.

Dans un travail de révision publié cette année dans la revue *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Beny Lafer et Cristoforo Scavone ont proposé un modèle essayant d'expliquer comment les mécanismes inflammatoires peuvent modifier une voie de signalisation intracellulaire actionnée par la protéine Wnt qui régule la prolifération, la migration et la spécialisation des cellules. Tous ces processus semblent être (à un moindre ou plus grand degré) compromis durant les troubles de l'humeur, comme la bipolarité et la dépression. Dans ce type de problèmes psychiatriques, il y a de fortes évidences montrant que le dysfonctionnement de la chaîne de réactions chimiques déclenchée par cette protéine est dû au fait que deux des médicaments les plus utilisés pour traiter le trouble bipolaire (le lithium et le valproate) agissent sur ces voies de communication intracellulaire, rétablissant ce canal de transmission et éventuellement évitent la mort des neurones. « Les découvertes sur les mécanismes d'action des stabilisateurs de l'humeur ont modifié le cours des recherches sur les récepteurs dans les membranes cellulaires et sur les neurotransmetteurs qui se lient à ces récepteurs pour que cela ce produise dans l'univers intracellulaire », explique Beny Lafer.

Cette nouvelle manière d'aborder les problèmes psychiatriques a rapproché les équipes de Cristoforo Scavone et de Beny Lafer et permettra peut être de mettre au point de nouveaux traitements. Parmi les molécules qui dans l'avenir pourront devenir une bonne cible thérapeutique

pour le trouble bipolaire, Beny Lafer souligne le facteur *neurotrophique* dérivé du cerveau (BDNF). Cette molécule, qui a de nombreuses fonctions, régule également la survie et la ramification des neurones ainsi que les fonctions relatives à la signalisation par la protéine Wnt qui, d'une certaine manière, sont dérégées durant les épisodes mania-codépressifs.

Il semble même y avoir un rapport moléculaire entre les troubles de l'humeur, l'action des corticoïdes et l'influence du stress, bien qu'il n'ait pas encore été défini. Les chercheurs supposent que ce rapport est dû au NF-kappaB, autant impliqué dans la réponse cérébrale aux corticoïdes que dans la signalisation de la protéine Wnt, modifiée dans le trouble bipolaire.

À la recherche de solutions et si possible de nouvelles formes de traitement, Beny Lafer et son élève de doctorat Li Wen Hu, en partenariat avec Eliza Kawamoto, mènent des recherches sur les modifications qui se produisent dans la voie de la protéine Wnt. Ils veulent comparer le niveau de protéines de cette chaîne biochimique trouvé dans le sang de personnes atteintes de trouble bipolaire et qui reçoivent une médication (lithium) depuis le début des recherches, avec celui de personnes souffrant de troubles mais n'utilisant pas de lithium et finalement avec celui d'individus sains. Ils ont jusqu'à présent collecté des échantillons de 20 personnes du premier groupe, 17 du second et 36 du troisième. « Nous ne savons pas encore si la dysfonction qui survient dans les pro-

cessus inflammatoires est la cause ou la conséquence des épisodes de la maladie qui s'améliorent avec l'usage de stabilisateurs d'humeur », affirme Beny Lafer.

Le fait de suspecter que les corticoïdes aggravent l'inflammation cérébrale provient d'une observation clinique. Des patients bipolaires qui prennent des corticoïdes pour combattre les inflammations voient leur cadre psychiatrique s'aggraver. En outre, l'usage de médicaments ayant une action contraire à celle des corticoïdes dans le traitement de la dépression se trouve encore en phase initiale de tests. Bien que le lithium ait un mécanisme d'action différent des corticoïdes, les chercheurs n'écartent pas le fait qu'ils puissent agir sur certaines cibles intracellulaires communes. Mais il est difficile de le savoir. « Il s'agit d'une succession d'évènements chimiques complexes, finement régulés par l'organisme, en réponse au stress et aux processus inflammatoires », déclare Cristoforo Scavone. « Interférer dans ce système pourrait déclencher des conséquences encore ignorées ». ■

Articles scientifiques

1. Munhoz, C. D. *et al.* Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner. **Journal of Neuroscience**, v. 30(41), p. 13.690-8. 13 octobre 2010.
2. Hu, L.W. *et al.* The role of Wnt signaling and its interaction with diverse mechanisms of cellular apoptosis in the pathophysiology of bipolar disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35(1), p. 11-17. 15 janv. 2011.