

Paris, le 6 juin 2013

## Information presse

### Les promesses de l'optogénétique pour aider à mieux traiter les TOC

Grâce à un travail mené au Massachusetts Institute of Technology de Boston, Eric Burguière, chercheur à l'Inserm au sein du centre de recherche de l'ICM et ses collaborateurs ont réussi à réduire le comportement compulsif de souris à l'aide de l'optogénétique, une technique alliant stimulation lumineuse et génie génétique. En stimulant par la lumière des neurones bien spécifiques dans le cerveau, les chercheurs ont rétabli un comportement normal chez des souris présentant à l'origine des comportements répétitifs pathologiques comparables à ceux observés chez les patients atteints de TOC.

Ces résultats sont publiés dans la revue [\*Science\*](#) le 7 juin 2013



Les comportements répétitifs sont caractéristiques d'un certain nombre de maladies neuropsychiatriques, notamment dans le TOC où ils peuvent se développer de manière compulsive au point de devenir un véritable handicap pour la vie quotidienne (se laver les mains jusqu'à 30 fois par jour, vérifier à l'excès qu'une porte est bien verrouillée etc.). Le TOC touche 2-3% de la population et en France on estime que plus d'un million de personnes sont atteintes de ce trouble.

Le traitement habituel du TOC consiste à utiliser des traitements pharmacologiques (antidépresseurs, neuroleptiques) et/ou des psychothérapies comportementales. Toutefois malgré ces combinaisons thérapeutiques, des symptômes sévères persistent chez environ un tiers des patients. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes cérébraux qui sont à l'origine de ces comportements répétitifs pour mieux pouvoir les traiter.

De précédentes études en neuroimagerie ont permis d'identifier chez les personnes atteintes de TOC, des dysfonctionnements dans des circuits de neurones situés entre l'avant du

cerveau (cortex orbitofrontal) et des structures cérébrales plus profondes (les ganglions de la base).

Dans cette nouvelle étude, Eric Burguière et ses collaborateurs (au laboratoire du Pr. Ann Graybiel au MIT) ont concentré leurs recherches sur ce circuit de neurones pour, à la fois examiner sa fonction en détail et développer une approche pour traiter les comportements compulsifs chez un modèle mutant de souris.

Chez ces souris mutantes, les comportements compulsifs se traduisent par des toilettages répétés tout au long de la journée pouvant déclencher des lésions cutanées. D'un point de vue physiologique, ces animaux n'expriment pas une protéine (du a l'absence du gène *Sapap3*) normalement présente dans les synapses des neurones du striatum, une structure faisant partie des ganglions de la base et associée à des fonctions telles que l'apprentissage de séquences, l'émergence d'habitudes, ou encore la prise de décision.

Grâce à ce modèle de souris, des premières observations ont permis aux chercheurs de montrer que l'émergence des compulsions chez les souris mutantes était due à un déficit d'inhibition comportementale. Les souris ne peuvent pas réprimer l'action de toilettage même lorsque cela n'est pas nécessaire. Ils ont ensuite pu montrer, grâce à des enregistrements de l'activité des neurones, que la défaillance de communication dans le cerveau entre le néocortex et le striatum conduit à une hyperactivité des neurones du striatum chez ces souris.

### **L'apport de la lumière**

Pour vérifier cette hypothèse, ils ont eu recours à l'optogénétique. Cette méthode consiste à modifier les neurones précédemment identifiés pour leur faire exprimer des protéines sensibles à la lumière, appelées opsines. Grâce à cette sensibilité accrue des cellules neuronales à la lumière, il devient possible de contrôler leur activité en les excitants ou au contraire en les inhibant via un simple faisceau lumineux.

Lorsque les chercheurs ont excité par stimulations lumineuses les neurones du cortex qui envoient des messages vers le striatum, les comportements compulsifs des souris ont été largement atténués. En revanche, en dehors de ces périodes de stimulation, les comportements compulsifs réapparaissent.

« Nos découvertes montrent que la stimulation sélective du circuit peut rétablir un comportement normal chez des souris présentant à l'origine des comportements répétitifs pathologiques et qui ressemblent à des comportements observés chez certains patients atteints de TOC » précise Eric Burguière.

Cette étude est prometteuse d'un point de vue méthodologique car elle montre que l'approche avec la technique d'optogénétique pourra permettre d'identifier le rôle de circuitries neuronales du cerveau qui, si elles sont dysfonctionnelles, peuvent provoquer des comportements pathologiques.

Pour le chercheur, cette étude est également intéressante du point de vue des perspectives cliniques. « J'ai effectivement choisi d'effectuer mon retour en France dans une équipe de l'Inserm<sup>1</sup> pour étudier en parallèle les effets physiologiques et comportementaux de stimulation cérébrale profonde chez des patients souffrant de TOCs, et chez des souris avec la technique d'optogénétique, et ce, afin de mieux comprendre l'effet de ces stimulations.

---

<sup>1</sup> (Equipe BEBG dirigée par le Dr. Luc Mallet à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière) grâce à une aide apportée par la fondation FondaMental.

## **L'optogénétique : une technique récente pleine de promesse**

Née au milieu des années 2000, l'optogénétique est une technique qui combine les apports de l'optique et du génie génétique. Elle consiste à modifier génétiquement certaines cellules neuronales pour les rendre sensibles à la lumière. Le but ? Activer ou inhiber à distance une sous population neuronale précise grâce à un rayon de lumière ; et sans affecter les cellules voisines contrairement à la stimulation électrique. L'intérêt ? Étudier les relations causales entre l'activité de voies cérébrales ciblées et les comportements qu'elles contrôlent.

### **Sources**

#### **Optogenetic Stimulation of Lateral Orbitofronto-Striatal Pathway Suppresses Compulsive Behaviors**

Eric Burguière,1 Patrícia Monteiro,1 Guoping Feng,1 Ann M. Graybiel1\*

**Science** <http://dx.doi.org/10.1126/science.1232380>

### **Contact chercheur**

#### **Eric Burguière**

Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière.

Equipe « Comportement, émotion et ganglions de la base »

01 57 27 44 25

[eric.burguiere@icm-institute.org](mailto:eric.burguiere@icm-institute.org)

### **Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)