



Regards croisés sur l'actualité de la recherche en Psychiatrie

Journée de rencontre avec les associations de patients

Sous le haut patronage du Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes

Version intégrale

Cette journée est organisée par l'Institut de Psychiatrie, en partenariat avec la Fondation Pierre Deniker et le réseau ScienSAs'- Inserm et placée sous le haut patronage du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des droits de la femme.

L'objectif central de cette journée intitulée « Regards croisés » est d'échanger sur la psychiatrie, la santé mentale, les maladies mentales, les avancées, les demandes, les besoins, les interactions..... Chercheurs, cliniciens, soignants font le point sur les avancées de la recherche et partagent leurs compétences et leurs expériences avec celles des patients et des familles.

Nicole Sarda, Jeanne Etiemble, Dominique Donnet-Kamel, du réseau ScienSAs'-NeuroPsy ont rédigé cette synthèse ; Bernadette Bréant de la Mission Associations Recherche & Société, Département de l'information scientifique et de la communication de l'Insem a relu et mis en page.

9h-9h45 : Présentation des différents partenaires

L'Institut de Psychiatrie a créé un groupe de recherches GDR 3557 (Fédération d'équipes de recherches labellisées Inserm, CNRS) soutenu par Aviesan (12 universités) pour mettre en place un espace collaboratif de recherches autour de thèmes prioritaires en Psychiatrie. Ce GDR regroupe aujourd'hui 23 équipes réparties sur le territoire, équipes hospitalo-universitaires, équipes de recherches (Inserm, CNRS) et équipes cliniques qui ont pour mission scientifique principale d'avancer dans les développements méthodologiques spécifiques et nécessaires à la recherche en psychiatrie. Une Biothèque a été créée dans ce sens. *Sur quoi l'Institut se concentre-t-il ?*

Les maladies psychiatriques sont des maladies complexes à composantes biologiques et environnementales. Elles nécessitent des soins et des modes de représentations nouveaux et font appel à des spécialités en neurosciences pour une recherche « translationnelle ». Les préoccupations actuelles portent sur la prédiction d'évolution des troubles et les réponses aux traitements chez des sujets dits 'vulnérables' ; la prévention des troubles ou des rechutes ; la

réduction de la résistance thérapeutique (non-réponse médicamenteuse ; l'amélioration des autres dimensions que sont le retour à l'autonomie et la reprise de la trajectoire de vie. Concernant la nosographie, les symptômes et les phénotypes sont divers selon les maladies considérées : troubles développementaux, psychoses, schizophrénie, consommations de substances illicites, troubles bipolaires, dépression, anxiété sévère, troubles obsessionnels compulsifs... Pour mieux décrire les troubles associés, une approche transversale dite « trans-nosographique », c'est-à-dire pluridisciplinaire est nécessaire pour aller de la cellule et du génome/épigénome, jusqu'à la description neurophysiologique et à l'imagerie cérébrale. Du fait que les symptômes correspondent à la traduction psychiatrique de troubles cognitifs, la vraie difficulté réside dans leur « modélisation » d'où la nécessité de valider des paradigmes expérimentaux chez l'animal ou chez l'homme soumis à des substances psychoactives (kétamine, cannabis...). L'objectif clé est d'établir des ponts entre les différentes disciplines, des neurosciences fondamentales à la génétique et à l'environnement en passant par la Biothèque et les industries pharmaceutiques Dans ce sens, l'Institut de Psychiatrie est un espace collaboratif qui fédère pour « *Mieux Décrire-Mieux Comprendre-Mieux Traiter* ». Pour plus d'informations rendez-vous sur le site : www.institutpsychiatrie.org.

La Fondation Pierre Deniker (Directrice **Aude Ollé-Laprune**), reconnue d'intérêt public a pour objectif de soutenir la recherche, d'informer sur les maladies mentales et de lutter contre la discrimination, en finir avec la destigmatisation. La santé mentale étant de nos jours un enjeu majeur de santé publique (25 % de la population touchée par des troubles psychiques), la Fondation est un acteur pionnier (créée en 2007 par Henri Lôo et Jean-Pierre Olié, Président). Son programme est ambitieux: - **soutenir** des programmes de recherches ; - **informer** pour mieux gérer la santé mentale des citoyens via notamment les associations ; - **aider la société** à porter un regard nouveau sur les troubles mentaux pour éviter discrimination - désinformation et stigmatisation. Ses missions et sa gestion sont validées par des autorités ad-hoc ; 75 % de ses finances sont consacrés aux missions scientifiques (13 programmes de recherches, 17 bourses et prix à ce jour). Son principal objectif est « Mieux connaître pour mieux soigner ». Elle a soutenu, par exemple, trois programmes de recherche : ICAAR, PSYDEV et Fil Harmonie, ce dernier mettant en relation de façon anonyme et gratuite, des professionnels de la santé mentale et des acteurs de l'Education Nationale. Cette année, les patients et leurs familles sont au cœur de ses préoccupations (le programme ProFamille, le C3RP, l'AFRC). La prévention du jeune adulte (15-25 ans) et une prise en charge précoce s'avérant essentielle, la Fondation Pierre Deniker en a fait son axe prioritaire pour les prochaines années. Le programme #psyJeunes propose des conférences gratuites pour les parents et les équipes éducatives sur santé mentale et adolescence ou comment aider les adolescents en souffrance. La santé mentale au quotidien, un projet d'entreprise, est aussi l'un de ses objectifs afin d'alerter sur les premiers symptômes des maladies psychiatriques ; d'évaluer, de combattre les préjugés et déstigmatiser l'image sociale des personnes atteintes ; d'informer la communauté éducative ou professionnelle ; de renseigner les patients et leur

entourage sur l'offre de soins ; enfin de promouvoir la recherche. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.fondationpierredeniker.org.

Le réseau ScienSAs', créé il y a 3 ans, mène une action qui s'intègre dans la politique de dialogue et de partenariat que l'Inserm mène pour favoriser les interactions entre le monde de la recherche et les associations de malades, les personnes handicapées et leur famille. Cette action est soutenue par le Gram (Groupe de réflexion avec les associations de malades) portée par la Mission Associations Recherche & Société du Département de l'information scientifique et de la communication, avec la collaboration du Département des Ressources humaines. Plusieurs chercheurs et ingénieurs retraités Inserm (85) sont sollicités pour aider les associations (123). Pour information rendez-vous sur le site : <http://sciensas.inserm.fr>.

1^{ère} Session: **Addiction**

9h45 : Les risques d'une exposition précoce –Mickael Naassila (Amiens).

Comme toute maladie mentale, l'addiction est une maladie complexe dont le risque dépend de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. L'exposition à l'alcool pendant le développement et la maturation cérébrale est une préoccupation majeure dans l'addiction. Une expertise collective Inserm, publiée en 2013-2014, traite de la conduite addictive chez les adolescents. En plus de ses effets tératogènes majeurs (l'alcool est une drogue des plus néfastes), une exposition *in utero* est un facteur prédictif d'une addiction. Le cerveau est, en effet, fragile pendant toutes les étapes de son développement et de sa maturation et aux étapes clé de la vie. L'alcoolisation fœtale a des impacts tant au niveau cognitif que sur l'agénésie complète de certaines structures tels les corps calleux. De ce fait, les messages d'actualité sont calés sur « Zéro alcool pendant la grossesse et réduction ou abstinence dès le désir de grossesse! »

L'adolescence est une période difficile de transition entre adolescence / âge adulte. Elle se caractérise par des modifications hormonales, physiologiques, neuronales et comportementales ; des interactions sociales avec les pairs; des difficultés à planifier et de faibles capacités de jugement ; une considération minimale des conséquences négatives ; la recherche de nouveauté/ sensation, la prise de risques, l'expérimentation des drogues. Les étapes de la maturation cérébrale (de l'arrière vers l'avant du cerveau) se poursuivent jusqu'à 25 ans) : la neurotoxicité de l'alcool sur le cortex préfrontal en termes de perte neuronale est multipliée par un facteur 2,5 à l'adolescence. Par ailleurs, le circuit cérébral de la récompense s'avère très sensible à la consommation des substances (alcool, drogues) alors même que les capacités de jugement sont moindres. Une enquête récente a montré que 34 % des jeunes au collège en fin de 3^{ème} ont expérimenté l'ivresse. D'après un score du *binge drinking* établi chez les étudiants à l'université (consommation massive et très rapide d'alcool jusqu'à 10 verres/h), 40 % de garçons et 16 % de filles peuvent être catégorisés comme des *binge drinkers*. Les conséquences du *binge drinking* sont des atteintes de l'intégrité de la substance blanche cérébrale en particulier au niveau du corps calleux. Il en résulte des altérations de

performance dans la tâche de mémoire de travail spatial en fonction du score de *binge* et des atteintes morphométriques de l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire, plus importantes chez les *binge drinkers* que chez des buveurs sociaux. L'effet du genre est important, puisque les filles sont plus touchées. Ainsi, durant la neuromaturation chez l'adolescent (entre 12-25 ans), des facteurs individuels déclenchant la consommation d'alcool auront des conséquences *neurologiques*, en particulier, liées à des processus neuroinflammatoires et à des atteintes de la substance blanche et de la substance grise préférentiellement au niveau frontal/frontopariétal... et des conséquences *comportementales* telles qu'une diminution des fonctions cognitives et une perturbation des affects. Il en résultera à l'âge adulte, une consommation excessive d'alcool et des neuropathologies. On retrouve les mêmes risques avec une consommation précoce de cannabis.

La précocité de consommation d'alcool durant l'adolescence entraîne-elle une vulnérabilité à l'âge adulte? La répétition d'intoxications alcooliques chez des rats adolescents (âgés de 2 mois), montre une diminution de la plasticité synaptique hippocampique, le mécanisme cellulaire clé de la mémoire. Chez l'homme, à l'adolescence, une relation existe entre précocité de consommation d'alcool et dépendance. En effet, des études rapportent une prévalence élevée de la dépendance à l'alcool (multipliée par un facteur 4) et aux comportements à risques (accidents de la circulation multipliés par un facteur 5) qui est fonction de la précocité du début de consommation régulière d'alcool, le maxima se situant entre 14-16 ans.

En conclusion, l'initiation de l'addiction à l'alcool est multi-causale. Des facteurs individuels, liés à la personnalité ou au tempérament de l'adolescent (impulsivité, prise de risques, réactivité au stress, recherche de sensations), la précocité d'exposition à l'alcool ou aux drogues *in utero* ou à l'adolescence et des facteurs « addictogènes » tels l'environnement familial ou social, la publicité de l'alcool dans les films... s'ajoutent à la prédisposition génétique et au marquage épigénétique.

10h10 : Comment comprendre le déni dans les addictions ? - Nematollah Jaafari (Poitiers)

L'addiction se caractérise par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et donc la poursuite de ce comportement en dépit de ses conséquences négatives. Il existe deux sortes d'addictions : -les addictions aux substances psychoactives (alcool, tabac, drogues illicites, médicaments...); -les addictions sans produit (anorexie, boulimie, addiction au sexe, au travail, aux jeux, aux achats compulsifs). Dans tous les cas, le problème majeur est celui de la rechute.

Le concept de l'addiction repose sur un modèle BioPsychoSocial qui implique à la fois la considération sociale, la volonté du patient et un dysfonctionnement neurobiologique. Selon le rapport du Conseil Européen du cerveau, la prévalence de l'alcool-dépendance touche 9 millions d'individus, 37 millions si on inclue la nicotine, (140 millions à l'échelle mondiale). D'après les données de l'OMS, la France est l'un des pays le plus touché. L'alcool

est l'un des toxiques qui a le plus d'impacts invalidants sur l'individu (4^{ème} rang) et sur son entourage (1^{er} rang). En psychanalyse, selon la théorie freudienne, **le déni** est un mécanisme de défense dont la finalité est de maintenir l'intégrité du Moi suite au refus de reconnaître la réalité d'une perception traumatisante. Dans l'alcool-dépendance, le déni fait que le sujet est plus ou moins conscient des réalités de l'alcoolisation et de ses conséquences. *Comment le mesurer?* Depuis les années 1980, la notion d'**insight**, définit en anglais la conscience du trouble. La conscience est indéfinissable et non mesurable, alors que l'insight est mesurable à la fois au niveau clinique et neurobiologique. En psychiatrie, selon la définition « catégorielle » de la conscience des conséquences, on distingue, la névrose i.e *en avoir conscience*, de la psychose i.e *ne pas en avoir conscience*. Ainsi, d'après les données de l'OMS en 1973, 70 % des schizophrènes auraient un faible niveau d'insight. L'introduction de l'aspect multidimensionnel de l'insight : *conscience de la maladie, des différents symptômes et des troubles cognitifs ; *conscience de la nécessité de soins ou d'une psychothérapie ; *conscience des conséquences familiales, sociales et professionnelles, modifie les résultats puisque s'il est pris en compte, seul 32 % de patients schizophrènes auraient un faible insight. Dans l'alcool-dépendance, l'échelle HAIS (*Hanil Alcohol Insight Scale*, 20 items) en cours de validation, sert à évaluer l'aspect dimensionnel de l'insight des patients. Les applications cliniques sont intéressantes :- lors d'abstinence éthylique, des patients ayant un bon niveau d'insight ont moins de rechutes comparativement aux patients avec un faible insight ; - l'insight s'améliore chez les patients éthyliques qui bénéficient d'une psychothérapie par rapport à un groupe contrôle ; - chez des patients schizophrènes avec une comorbidité alcool-dépendante, le taux de rechute est moindre selon leur niveau d'insight vs leur pathologie. Plusieurs données importantes émergent : -l'existence d'une relation entre le niveau de l'insight et le niveau de sévérité de la consommation d'alcool ; - l'influence de l'insight sur l'efficacité de l'entretien motivationnel dans la prévention des rechutes. Par ailleurs, l'insight intervient pour la prise de décisions dans les troubles psychiatriques.

A partir de l'observation faite chez des patients tabagiques opérés d'une tumeur cérébrale de l'insula n'éprouvant plus le besoin de fumer, la *conceptualisation* de l'insight comme **sensation** a été proposée. Deux composantes sont alors impliquées dans la **pulsion** que celle-ci soit automatique (inconsciente) ou consciente (sensation de manque ou *craving*), à savoir, l'insight psychique (je me pense) et l'insight somatosensoriel (je me sens). Dans ce schéma conceptuel, l'insula ou cortex insulaire est impliqué. Pour tester ce point, une étude pilote est en cours de validation chez des patients tabagiques qui sont soumis à 10 séances de rTMS (stimulations magnétiques transcrâniennes) appliquées au niveau de cette région. Les résultats sont encourageants puisqu'ils indiquent une réduction du *craving*, (envie irrésistible), une diminution du nombre de cigarettes consommées et une augmentation de la capacité de résistance suite au traitement.

En conclusion, l'insight est à la fois un concept et un phénomène, seul ce dernier peut être évalué, soit au final une faible partie de l'insight.

10h45 : Evaluation des antidépresseurs, nouvelles perspectives - Claire Gauthier (Paris)

La prévalence de la dépression est actuellement de 17 % soit environ 1 personne sur 5. On estime que 350 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde, les femmes étant plus atteintes que les hommes. L'OMS prévoit que la dépression sera la 2^{ème} cause de morbidité d'ici 2020 après les maladies cardiovasculaires, le risque suicidaire étant par ailleurs élevé. Il existe des traitements médicamenteux et des traitements par neuromodulation tels que l'électroconvulsivothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la stimulation du nerf vague, qui s'avèrent efficaces. Historiquement, en 1957 la découverte par hasard de l'effet antidépresseur de l'imipramine va donner lieu au développement des antidépresseurs tricycliques (R. Kuhn, Suisse). De même, l'observation de l'effet euphorisant d'un antituberculeux, l'iproniazide sur les malades atteints de tuberculose (N. Kline, Etats-Unis) conduit aux IMAO. L'efficacité de ces composés a donné naissance à l'hypothèse monoaminergique de la dépression. La dépression serait en lien avec un hypofonctionnement des voies monoaminergiques cérébrales (sérotonine, dopamine, noradrénaline) que les antidépresseurs viendraient rétablir. De nouvelles molécules ayant une action ciblée sur un neurotransmetteur donné, sont alors développées comme les inhibiteurs de la recapture à action ciblée sur la sérotonine ou ISRS et ceux à action ciblée sur la recapture de la sérotonine et la noradrénaline ou IRSNA. L'épisode dépressif majeur selon le DSM-5 est défini par un cortège de symptômes : 2 items majeurs (tristesse de l'humeur, apathie/perte de plaisir) et 4 items parmi les troubles de l'appétit, du sommeil, une difficulté de concentration, un ralentissement /agitation, l'idée de suicide, une fatigue, des idées de culpabilité. Chaque neurotransmetteur se trouve majoritairement impliqué : la sérotonine (5HT) dans le sommeil et l'appétit ; la noradrénaline (NA) dans la concentration et la fatigue et la dopamine (DA) dans la prise de plaisir ou les ralentissements psychomoteurs. L'approche thérapeutique doit donc prendre en considération cet aspect dimensionnel. Parmi les antidépresseurs les plus connus, citons l'Anafranil (tricyclique) le Prozac et le Zoloft (ISRS), l'Effexor (ISRNA). Les antidépresseurs sont prescrits dans les troubles dépressifs, les syndromes douloureux, la migraine, les troubles du sommeil. En début de traitement, le risque suicidaire est une donnée clinique très controversée. Certaines données rapportent une augmentation des idées suicidaires, avec risque suicidaire majoré (« levée d'inhibition »). A contrario, traiter la dépression diminue le risque de suicide. En effet, les dernières données statistiques indiquent que parallèlement à l'augmentation de prescription des ATD par un facteur 6, le taux de suicide a diminué de 19,4 à 17,6/100 000 durant ces dernières décennies. Des critères sont à considérer lors de la prescription d'un antidépresseur à savoir : - délai d'action de 3 à 6 semaines ; - pas de dépendance ; - durée du traitement de 6 mois au minimum pour un premier épisode, plus longue en cas de récurrence ; - efficacité renforcée par une psychothérapie associée ; - consultations régulières et arrêt progressif. Actuellement, en dehors des voies monoaminergiques, les molécules en développement clinique ciblent : - les voies de la signalisation intracellulaire qui aboutissent *in fine* à la traduction de gènes spécifiques

impliqués dans la survie neuronale ou la neurogénèse. Citons le rôle de la protéine GSK3 (Glycogene synthase kinase) qui joue un rôle dans l'efficacité du lithium lors de troubles maniaque-dépressifs ; - la piste inflammatoire. Certains types de dépression créent un état pro-inflammatoire avec production de cytokines aux effets délétères. L'effet thérapeutique de l'antibiotique Minocline dans la dépression majeure est en cours d'évaluation ; - la voie du cortisol. Dans la dépression, l'hypersécrétion de cortisol est potentiellement neurotoxique. Le blocage de sa synthèse ou de ses récepteurs s'avère être une stratégie prometteuse ; - la voie du glutamate. Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur. La Kétamine, un anesthésique antagoniste des récepteurs NMDA, possède une action antidépressive rapide puisqu'en 24 h, 71 % des patients pharmaco-résistants sont répondeurs, 24 % en rémission. Cette rapidité d'action s'avère intéressante en cas de risque suicidaire ; - la voie de la neurogénèse. L'augmentation de la sécrétion de cortisol entraîne une diminution de la production du BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), un facteur essentiel à la prolifération, la différenciation et la survie des neurones en particulier dans l'hippocampe. Les propriétés de stimulation du BDNF constituent une voie de recherche prometteuse pour la pathologie dépressive.

11h10 : Physiopathologie des maladies psychiatriques -Thérèse Jay (Paris)

La dépression majeure est une pathologie chronique invalidante. On estime que sa prévalence est de l'ordre de 6 % dans la population française. Elle est fréquente, une personne sur dix en souffre. Elle se caractérise par des symptômes majeurs, des troubles du comportement dont fréquemment une tristesse permanente, une perte de motivation et de plaisir (anhédonie), un ralentissement psychomoteur qui affecte l'attention, la concentration et la mémorisation. S'y associent une perte d'appétit, des troubles du sommeil et une altération de la libido. Les traitements médicamenteux et psychothérapeutiques s'avèrent efficaces mais le risque de rechute est très élevé, même plusieurs années après la rémission. Les psychiatres constatent que 50 à 60 % des patients déprimés sont résistants aux traitements antidépresseurs. En cas de pharmaco-résistance, la stimulation cérébrale est une option intéressante. Aujourd'hui, la stimulation cérébrale n'est plus expérimentale, c'est un traitement efficace, en particulier dans la maladie de Parkinson. Elle diminue la souffrance liée à la rigidité, aux tremblements, aux dyskinésies. En effet, la délivrance d'une stimulation atténuée voire supprime les troubles, mais ceux-ci réapparaissent dès l'arrêt de la stimulation. Les bénéfices de la stimulation cérébrale profonde perdurant pendant plus de 20 ans après la chirurgie, son application serait vitale pour des patients très handicapés. Actuellement, une intervention précoce est privilégiée. En psychiatrie, des stimulations des aires du cortex préfrontal sont prometteuses contre des formes majeures des états dépressifs pharmaco-résistants et les troubles obsessionnels compulsifs. Des études expérimentales sont en cours sur plus de 300 patients dans le monde. Les études pilotes Pré-STHYM et PHRC (STHYM) développées au sein d'un réseau national dirigé par le Professeur Bruno Millet (Service de Psychiatrie adulte, Hôpital Pitié Salpêtrière) visent à répondre aux points suivants : 1- *Comment fonctionne la stimulation cérébrale profonde (DBS) ?* La stimulation cérébrale profonde fonctionne comme un

« pacemaker ». Les impulsions électriques délivrées dans des zones cérébrales précises modifient le fonctionnement des circuits neuronaux déficients. 2- *Quels sont les intérêts d'une recherche translationnelle ?* Les protocoles expérimentaux faits conjointement chez l'homme et chez l'animal permettent : 1. d'évaluer les caractéristiques comportementales et émotionnelles de la dépression propre à chaque modèle. 2. de préciser les mécanismes thérapeutiques potentielles de la stimulation cérébrale profonde sur le modèle animal ; 3. de déterminer précisément les structures et la connectivité neuronale en isolant sélectivement les circuits distincts qui peuvent contribuer aux effets bénéfiques de la stimulation sur les comportements dépressifs. A ce jour les résultats obtenus sont les suivants : - Chez le rat Wistar-Kyoto (WKY), un modèle animal anxio-dépressif et résistant aux antidépresseurs, le suivi des caractéristiques comportementales appropriées après des stimulations délivrées grâce à des électrodes implantées a permis d'identifier les circuits neuronaux responsables de l'anhédonie chez l'animal. Il en ressort le rôle majeur joué par le noyau accumbens ou striatum ventral et les neurones dopaminergiques mésolimbiques dans : - l'identification et l'évaluation de la signification émotionnelle d'un stimulus, en particulier lorsque celui-ci a valeur de « récompense » (au sens large du terme) ; - la genèse des états émotionnels en rapport avec cette « récompense » ; - les phénomènes d'apprentissages liés à la motivation et aux processus décisionnels qui contrôlent les mouvements dirigés vers une telle « récompense »... Chez l'homme, plus d'un tiers de patients souffrant de dépression majeure sont résistants aux traitements classiques médicamenteux, à la psychothérapie et/ou à la psychothérapie. Chez 4 patients diagnostiqués résistants (score Hamilton > 21), les résultats confirment l'efficacité thérapeutique d'une DBS au niveau du noyau accumbens (Millet et coll., Eur Neuropsychopharmacol, 2014). Ces résultats sont encourageants car ils contribuent à clarifier la notion de résistance dans la dépression majeure. Dans ce contexte, la DBS présente un intérêt majeur pour les patients résistants et contribue à la compréhension de la physiopathologie de la dépression avant et après son application. Elle est complémentaire à d'autres techniques de stimulation cérébrale dont la stimulation magnétique transcrânienne. En recherche psychiatrique, le fait d'expérimenter conjointement sur l'homme et sur l'animal permet de décrypter les anomalies des circuits neuronaux qui sous-tendent la pathologie dépressive dans ses différentes composantes (motrices, cognitives et émotionnelles) dans un but thérapeutique optimal.

3^{ème} Session : **Neurodéveloppement et psychiatrie**

14h : Introduction à la problématique du neurodéveloppement et des troubles du neurodéveloppement - Dominique Donnet-Kamel (Réseau ScienSAs') et Catherine Barthélemy (Tours)

En 2015, un groupe de travail « NeuroPsy » s'est constitué au sein de ScienSAs' pour réfléchir sur « Le neurodéveloppement et ses troubles ». *Pourquoi ?* Deux raisons principales. D'une part, l'avancée des recherches en neurosciences souligne la précocité des troubles et

leur répercussion sur le développement des enfants tout au long de leur vie, entraînant selon leur gravité un handicap majeur. D'autre part, les observations cliniques faites par les professionnels, pédopsychiatres, psychiatres...en particulier celles du Professeur Guilberg, psychiatre, à l'origine d'un concept intitulé « Essence », montrent l'importance du repérage et de la prise en charge précoces de ces troubles. Les associations et les scientifiques impliqués dans le réseau ont retenu pour cette session trois questions : 1- *Définitions et origines communes de ces troubles ?* ; 2- *Leurs comorbidités ou troubles associés ?* 3- *Les conséquences sur la prise en charge et les traitements.*

14h10 : Définition et origines communes de ces troubles ? - Scania de Schonen (Paris)

Une réelle difficulté existe pour établir une classification de ces troubles du fait de leur modulation par l'environnement. Le DSM-5 classe les troubles neurodéveloppementaux en fonction soit des gènes, soit d'anomalies cérébrales trouvées par IRM *in utero*. Il répertorie les déficits cognitifs, les troubles de la communication, les troubles du spectre de l'autisme, les troubles de l'attention et d'hyperactivité (TDAH), des apprentissages, les troubles moteurs (mouvements stéréotypés, tics de type Tourette) ou de coordination. Tous les troubles concernent des fonctions cognitives amorcées dès la naissance puis remodelées et développées par l'environnement. Si des anomalies génétiques sont impliquées, les troubles ont une héritabilité importante. Compte tenu de l'origine multigénique, par exemple de l'existence de plus de 300 gènes potentiellement impliqués pour l'autisme, il existe une pénétrance incomplète. On ne trouve pas un sous-ensemble de gènes stable pour chacun de ces handicaps. Actuellement trois pistes de recherche sont privilégiées : les facteurs environnementaux, dont le facteur inflammatoire, qui interagiraient avec des facteurs génétiques ; la mise en évidence, du point de vue statistique, d'un facteur génétique global qui rendrait compte de l'importante co-variabilité phénotypique et des facteurs génétiques spécifiques ; enfin il faut prendre en considération le fait que le cerveau dans sa trajectoire « aberrante » pour des raisons génétiques, s'adapte le mieux possible. Ainsi, les observations réalisées chez le sujet (on peut dire en bout de chaîne), montrent, les signes cliniques comportementaux des capacités adaptatives d'un cerveau au développement anormal. Ce dernier point est important à prendre en compte, c'est pourquoi il faut des études précoces comme cela est actuellement développé en Angleterre et aux Etats-Unis.

14h20 : Causalité gène-environnement ? - Angèle Consoli (Paris)

L'importance du remodelage et des facteurs environnementaux est désormais admise. Sur le plan génétique, des gènes, des anomalies chromosomiques et/ou des mutations sont des facteurs de causalité de nombreux troubles du neurodéveloppement à spectre autistique (TSA). C'est le cas de la trisomie 21, du syndrome d'Angelman (UBE3a), de l'X fragile (FMR1) ou du syndrome de Rett (MECP2) Les mécanismes monogéniques ou associés à des « variants » complexifient l'expression phénotypique de ces troubles. Sur le plan environnemental, des facteurs pré-, péri- ou néonataux tels que : l'âge des parents ; la place de

l'enfant dans la fratrie ; les maladies durant la grossesse ; les conditions d'accouchement ; la prématurité ; -le poids à la naissance.... sont des facteurs de risque. D'après des études récentes, les facteurs ethniques, la migration des populations, les facteurs socio-économiques, la prise médicamenteuse pendant la grossesse (traitements à l'acide valproïque, aux antidépresseurs), l'exposition à la pollution par l'ozone ou aux nanoparticules... en période péri- ou postnatale augmentent la comorbidité des TSA avec ou sans déficience intellectuelle. Sur un modèle animal, les résultats confirment que l'exposition à des nanoparticules en période prénatale affecte la différenciation neuronale responsable alors d'altérations comportementales genre-dépendantes. Prenant en compte la multiplicité de ces facteurs de risque dont : 1- des facteurs génétiques qui affectent pendant la période intra-utérine et/ou postnatale précoce, la prolifération neuronale et gliale, la formation axonale et dendritique des synapses, la croissance cérébrale, l'épigénèse, le remodelage de la chromatine, la myélinisation... toutes les fonctions clés qui accompagnent le développement et la maturation cérébral ; 2- des facteurs pré, péri et néonataux qui affectent le développement cérébral pendant la période intra-utérine et/ou postnatale précoce ; 3- des facteurs environnementaux en particulier, ceux liés au statut socio-économique parental, une modélisation est proposée. Elle se base sur l'hypothèse que l'accumulation d'un certain nombre de ces facteurs conduit à des trajectoires neurobiologiques altérées et à des trajectoires comportementales déviantes qui définissent *in fine* les diverses caractéristiques du phénotype autistique. Lors d'une prédisposition familiale, des résultats suggèrent qu'il serait possible d'agir précocement sur "le remodelage neurodéveloppemental" par supplémentation d'acide folique pendant les premières semaines de gestation (4-8 semaines).

14h40 : Comorbidité ou troubles associés ? -Christine Gétin (présidente de l'association hyper super TDAH)

Pour illustrer la question des comorbidités et/ou des troubles associés prenons l'exemple du TDAH. Selon l'HAS - décembre 2014- Recommandation de bonne pratique « Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ». Ce trouble, avec ou sans hyperactivité, est dans 80 % des cas associé à un autre trouble. Il existe en effet, une constellation de troubles associés ou comorbidités : troubles des apprentissages (25-40 %) ; troubles oppositionnels avec provocation (TOP) et troubles des conduites (25-35 %) ; troubles émotionnels de l'humeur et troubles anxieux (15-35 %) ; troubles du sommeil (30-50 %) ; troubles du spectre autistique, le TDAH est présent dans 58 % des TSA ; tics chroniques ; troubles de l'usage de substances, la prévalence des TDAH pouvant être multipliée par un facteur de risque de l'ordre de 1,3 à 3,5 selon la substance illicite. La terminologie "troubles du neurodéveloppement" englobe donc tout un panel de troubles. Plusieurs questions se posent : Sont-ils des troubles associés ou des troubles concomitants ? A-t-on affaire à un trouble dominant ou à un trouble différentiel ? Par exemple, dans le cas du TDAH, un TSA est souvent associé. Soulignons que dans le DSM-IV, ces 2 troubles sont distincts et exclusifs l'un de l'autre alors que dans le DSM-5, ces 2 troubles peuvent être associés. L'étude de

Miodovnik, A., et al. (2015) « Timing of the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder », attire l'attention sur le fait de ne pas rester « figé » sur le 1^{er} trouble diagnostiqué.

En effet, il convient de prendre en compte les données suivantes : 1-le premier trouble diagnostiqué entraîne un retard de diagnostic des autres troubles et un défaut de prise en charge précoce : Ex : le diagnostic de TDAH entraîne un retard du diagnostic de TSA de 3 ans ; La prise en charge des troubles des apprentissages retarde le diagnostic de TDAH ; 2- d'autres troubles peuvent apparaître au cours du développement ; enfin, 3- les troubles du neurodéveloppement peuvent être associés à des pathologies diverses (épilepsie), génétique (X fragile) ou environnemental (petit poids de naissance).

A partir de ces constatations, plusieurs questions se posent :- *quelle démarche clinique permettrait de balayer l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux ? - dispose-t-on d'outils de repérage à spectre large ? - doit-on multiplier les bilans ou les refaire régulièrement ? - l'organisation actuelle des soins est-elle adaptée pour répondre aux besoins de diagnostic dans des délais raisonnables ?*

14h50 : La question du diagnostic - Catherine Barthélemy

La question du diagnostic infléchit les travaux de recherche et la prise en charge. Chez l'humain, la détermination des mécanismes est complexe. On examine les causes à partir d'examen cliniques, de prélèvements... pour constituer des cohortes de population sur la base des diagnostics. Les dimensions sémiologiques, comportementales et fonctionnelles sont à prendre en considération. Entre 0-5 ans, pourquoi vouloir classer les enfants sur des critères difficiles à étudier ? Il faut envisager une démarche de diagnostic rationnelle, une organisation pluridisciplinaire « à étage », des examens des différentes fonctions, (difficultés d'attention visuelle-sociale, dyspraxie, dysphasie...) grâce à de très bons spécialistes. Toute une série d'intervenants y compris éducateurs, rééducateurs.... doivent rationaliser la trajectoire du parcours de diagnostic pour que les enfants aient des « gains fonctionnels ». Cohérence- Continuité- Complémentarité sont indispensables.

15h : Conséquences de l'approche neurodéveloppementale en termes de thérapeutique et de suivi ? - Nathalie Gros (présidente de la fédération nationale des dys)

Sous la rubrique des troubles des apprentissages, il existe une grande variété de troubles (dysphasie, dyspraxie, dysorthographe, dyscalculie...). A l'heure actuelle, il n'y a pas de thérapie médicale globale mais une grande variété de thérapies cognitives et éducatives : leurs spécificités sont-elles adaptées à chaque enfant ? Il est important de souligner l'importance du diagnostic et d'une approche pluridisciplinaire pour la prise en charge. En relation avec la complexité des troubles, des acteurs divers dont ceux du monde éducatif sont sollicités. Les questions suivantes se posent : *Existe-t-il des formations spécifiques avec des outils évalués et adaptés pour les professionnels concernés ? Dans le monde de l'Education ou il n'y a aucune*

connaissance a priori, comment établir la coordination avec le domaine de la recherche ? Comment établir le lien santé-famille ? santé-monde du travail ? Dans ce contexte, un dialogue s'avère très utile !

15h10 : Principe de prise en charge dans les troubles du neurodéveloppement ? - Isabelle Amado (Paris)

D'après les données de Kahn et Keefe (2013), la prise en charge tient compte des particularités cliniques des patients à savoir la charge neurodéveloppementale importante depuis l'enfance : - les anomalies morphologiques mineures et les troubles somatiques ; - la coexistence d'une atteinte des fonctions instrumentales (calcul, langage, praxies) ; - les troubles moteurs qui s'ajoutent aux troubles exécutifs, mnésiques et attentionnels fréquents et à des difficultés de cognition sociale. Cet ensemble conduit à des difficultés d'insertion ou d'intégration sociale à l'adolescence ou des jeunes en milieu universitaire. Il faut aussi prendre en considération la possibilité d'une errance diagnostique, l'intolérance et/ou une mauvaise réponse aux traitements. Une réflexion dans un continuum enfant-adulte est indispensable. Concernant l'évaluation de la prise en charge, celle-ci doit être multidisciplinaire à la fois *médicale* : traitement, contexte, opportunité d'une réhabilitation sociale, parcours... et *neuropsychologique* : agir sur attention, mémoire, fonctions exécutives, fonctions instrumentales, cognition sociale. On s'appuiera donc sur des réseaux en ville grâce en particulier à l'infirmière qui effectue la thérapie de remédiation, suit le patient au quotidien et travaille en synergie avec les réseaux d'insertion en ville (relais universitaires, ESAT...) . L'importance de l'évaluation fonctionnelle (stabilisation des troubles attentionnels) est essentielle pour construire le partenariat et développer les souhaits d'un projet qui tiendra compte des aspirations du patient.

Comment s'effectuent les prises en charge ? La remédiation cognitive qui évalue la cognition sociale s'effectue à l'aide d'une batterie de tests (ClaCos) (Groupe de Recherche en Psychiatrie GDR 3557). Des programmes personnalisés de remédiation cognitive tiennent compte de chaque dimension du niveau de développement psychomoteur et des aspirations et souhaits de chaque personne. Ils renforcent les ressources personnelles par : -un parcours combiné neurocognitif – cognition sociale ; - une reprise de parcours si nécessaire ortho ou psychomoteur en ville (réseau++) ; - un parcours intégratif (TCC gestion du stress, EHS) intégrant des structures médico-sociales (SAMSAH, SAVS) ; - des systèmes passerelles telles que les activités physiques, médiateur des difficultés d'interactions sociales – l'abord du corps qui peut conduire parfois à un début de verbalisation, à une élaboration autour des difficultés d'interaction sociale et d'une éventuelle dysmorphie. Les méthodes de neurocognition améliorent quant à elles, les fonctions déficitaires, telles que mémoire ou planification adaptation sociale, estime de soi... La remédiation cognitive doit s'envisager au sein d'un parcours intégratif vers la réhabilitation sociale y compris dans le monde du travail.

Exemples de différents programmes et jeux

RECOS (Vianin 2011) pour les jeunes patients avec une réinsertion possible. Il est basé sur l'information papier/crayon -*individuel, ludique*;

CRT (Wykes 2002) pour les patients nécessitant une réinsertion progressive fondée sur l'information papier/crayon pour *Attention/mémoire-planification* ;

NEAR (Medalia, 2002) en groupe et informatisé pour *Troubles de la communication-Motivation-Entraide*.

GAIA, pour la cognition sociale en individuel, pour aide à la *Reconnaissance des émotions faciales* ;

SCIT, en groupe, pour aide *Aux émotions, aux perceptions, aux biais du raisonnement* ;

RC2S, en groupe, est utilisé pour *Les interactions sociales complexes ; l'explicitation ; les jeux de rôle ; la réalité virtuelle*.

Cognitus et Moi (projet) développé pour les enfants 6-11 ans, dont le design définitif a été soumis début 2015, vise les troubles attentionnels et visuo-spatiaux, l'acquisition de la lecture n'est pas un pré-requis. Un bilan neuropsychologique est nécessaire au préalable. Il comporte 16 séances en individuel sur deux fois 8 semaines. L'enfant est accompagné tout le long de son parcours par Cognitus, petit personnage qui a une valence de renforcement positif et qui comporte une tâche implicite de cognition sociale. Le transfert de compétences est un élément fondamental : chaque séance est reprise avec les parents avec des tâches à domicile (l'enfant se verra remettre un « cahier pour la maison » avec des gommettes, des coloriages, dans une perspective d'entraînement visuo-spatial. Programme soutenu par l'ARS.

Mathurin est un jeu de réalité virtuelle dans un espace en ville. L'un des objectifs de l'axe « présence et design d'environnements virtuels » est d'approfondir la compréhension de cette présence, qui est cruciale dans le traitement des troubles mentaux. Jeu soutenu par l'ARS.

En conclusion de la session : Pour les troubles du neurodéveloppement, les collaborations entre neurologues, pédiatres ou pédopsychiatres.... sont indispensables même à l'intérieur de l'hôpital. Au quotidien, on constate : un manque de communication sur le positionnement théorique ; une segmentation du langage entre psychiatrie et neuropsychiatrie et une segmentation entre enfant/adulte. La psychiatrie doit avoir une lecture « physiologique » en relation avec des anomalies du développement. Il faudrait développer des cliniques spécialisées en neurodéveloppement.

4 ème Session: **Remédiation cognitive /nouvelles technologies**

15h30 : La réalité virtuelle au service de la psychiatrie – Pascale Piolino (Paris)

En psychiatrie, la réalité virtuelle est une simulation informatique interactive immersive dont la finalité est de permettre une activité sensori-motrice et cognitive dans un monde artificiel, qui peut être « imaginaire, symbolique ou une simulation de certains aspects du monde réel ». Elle permet d'améliorer l'évaluation et la réhabilitation du patient. Les aspects cognition-

identité sont au cœur des perturbations psychiatriques. La conscience de soi-même et de l'autre, les difficultés à conceptualiser le présent et le futur (*qui est-on? en fonction de qui on a été? que serons-nous*), les fonctions exécutives, la capacité de mémoire prospective et/ou de théorie de l'esprit, toutes ces fonctions sont sous-tendues par un réseau cérébral en partie commun. Pour une réhabilitation efficace, l'ensemble de ces processus doit être stimulé. La construction du sentiment d'identité est déterminée par une sémantisation, une généralisation, à partir d'expériences vécues, leurs répétitions pouvant aboutir à des croyances délétères ou bien positives sur soi-même. Le mécanisme de sémantisation est hippocampo-dépendant, le cortex préfrontal étant impliqué pour les aspects abstraits de soi. Chez des patients schizophrènes et autistes (Asperger), une étude portant sur les capacités à se projeter dans le temps (passé, futur) de manière épisodique ou abstraite a permis de montrer que le trouble crucial de ces patients est celui de la reviviscence ou de la pré-reviviscence d'expériences épisodiques témoignant du soi perturbé. *La réalité virtuelle est-elle une solution?* Cette technique a fait ses preuves en permettant aux sujets d'être immergés et d'interagir dans des environnements en 3D imaginaires, symboliques ou simulateurs de certains aspects du monde réel. Les contrôles et la flexibilité cognitifs permettent une activité sensori-motrice et cognitive dans laquelle le corps prend de l'importance, on parle de « cognition incarnée ». La force de la réalité virtuelle repose sur la boucle Action-Perception-Environnement en temps réel et en instantané. *La réalité virtuelle, sur quoi? Pourquoi et comment?* Les résultats d'une méta-analyse montrent l'intérêt de tels « tests incarnés » en neuropsychologie dans les troubles de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire par rapport à des tests désincarnés, type papier/crayon ou ordinateur. En résumé, Rizzo et coll (2004) montrent l'intérêt positif de la réalité virtuelle sur les aspects suivants : validité écologique et pertinence clinique (implication du sujet) ; contrôle expérimental total (chronométrage, stimuli, réponses...) ; environnement multimodal (son, vision...) et immersif ; grande flexibilité ; cognition incarnée et située ; réhabilitation (transfert au réel).

Les objectifs actuels concernent le développement de nouveaux outils pour : 1-évaluer les déficits de la mémoire épisodique ou des troubles associés dans la vie quotidienne ; 2-créer des liens avec d'autres fonctions cognitives (fonctions exécutives, attention, perception/action, self) ; 3-s'intéresser aux variables de santé et aux variables psychologiques du patient ; 4-optimiser les facteurs d'encodage et de consolidation (self, action, émotion) ; 5-valider des programmes de réhabilitation cognitive, d'entraînement personnalisé dont le neuro-feedback ; 6-proposer des aides à domicile pour des jeux sur tablettes ou sur iPhone.

Dans ce cadre, une plateforme de réalité virtuelle a été mise en place. En quelques heures ou quelques jours à partir d'un puzzle d'images virtuelles, le sujet peut construire ou reconstruire son propre environnement, ses propres scénarios et situations de la vie quotidienne et les mettre en action. A la fin, par des tâches de « binding » à court terme, un score sera établi basé sur le libre rappel du *Quoi? Détails? Où? Quand?* Pour des patients schizophrènes, un projet de réhabilitation cognitive est en cours à l'hôpital Sainte-Anne en collaboration avec l'Institut de Psychiatrie, la Fondation Deniker, le groupe référent C3RP de Remédiation

Cognitive et Réhabilitation Psychosociale et le groupe du Professeur Amado. Ce programme est fondé à la fois sur la réhabilitation cognitive des fonctions exécutives, de planification, de mémoire de travail, des mémoires prospective et rétrospective, la cognition sociale via l'immersion dans un environnement quotidien et la réhabilitation affective (self-perception, émotion).

15h45 : Quand les troubles sont complexes : un parcours de soins individuels- Marie-Cécile Bralet (Paris)

Dans les cas de schizophrénie et de troubles neurodéveloppementaux complexes, le patient est orienté vers un Centre de Remédiation Cognitive et de Réhabilitation (CRISALID, Clermont l'Oise) pour un parcours de soins personnalisés et innovants. Exemple du déroulement d'un bilan : un jeune homme âgé de 21 ans présente des troubles envahissants du développement. Le bilan porte sur : -un examen clinique qui note de l'épilepsie, une dyspraxie visuo-spatiale, des épisodes dépressifs dont un sévère avec des éléments psychotiques et des troubles graves du comportement... à différentes étapes de sa petite enfance et de son adolescence; des antécédents familiaux (difficultés organisationnelles, dyslexie et difficultés relationnelles, épilepsie). Par ailleurs, sa sœur souffre de dyspraxie visuo-spatiale, de retard dans les apprentissages et de troubles des relations sociales ; -un entretien motivationnel avec un psychiatre, un neuropsychologue et un IDE pour une analyse de la demande, un recueil de la plainte et du souhait et une description du fonctionnement de l'unité ; - un bilan neuropsychologique avec des tests spécifiques pour la cognition de base et la cognition sociale. L'ensemble des professionnels (psychiatre, psychologue...) y compris la famille font une synthèse de pré-inscription en restituant les points forts du bilan pour établir la prise en charge. On lui propose une prise en charge **RECOS**, une remédiation cognitive en individuel pour travailler les points suivants : mémoire de travail, attention et vitesse de traitement de l'information et fatigabilité à la tâche (autorépétition, encodage multitrace, description verbale) et une prise en charge **TOMRemed** en groupe, technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit (ToM=*Theory of Mind*) qui est destinée à aider les patients atteints de schizophrénie à améliorer leur capacité de compréhension des états mentaux d'autrui et donc leurs relations à l'autre. Le bilan d'étape montre une normalisation progressive de la mémoire de travail, une amélioration de l'attention, de la vitesse de traitement et de la flexibilité ; une amélioration dans l'adaptation des stratégies /dyspraxie, mais des difficultés persistantes lors du test d'évaluation **Esat transition** pour la planification, la rapidité et les relations sociales. Dans une deuxième étape, on lui propose un programme **RECOS** (*respiration/TAD transfert de Compétences*), une planification personnalisée de travail à domicile appelé « Job Coaching » et un programme **SCIT** pour la gestion *Emotions/Perception/Biais Raisonnement*. En conclusion, le parcours de soin de ce patient comporte une évaluation globale personnalisée pluri-professionnelle et familiale en amont pour évaluer sa plainte et son objectif. Il se fait en adaptant les programmes de remédiation cognitive qui seront fonction de la spécificité de ses troubles (cognitions sociales/cognitions froides/praxies). Les améliorations constatées nécessitent donc une prise en charge intégrative

au cours de ce parcours, associant des compétences issues des domaines Sanitaire/Université/Recherche/Privé/Médico-social.

Questions:

-Un univers virtuel est-il adaptable aux patients schizophrènes avec hallucinations? Oui! si le patient est stabilisé et sans médicament. Il existe des thérapies qui ciblent les hallucinations ex: les stimulations transcrâniennes. On peut « immerger » les patients et les mettre face à leurs hallucinations.

-Reconnaissance d'un handicap, oui ! Mais limites pour les personnes d'un certain âge ? La démarche en amont avec l'équipe de secteur référent est capitale. L'objectif est d'acquérir des stratégies pour une qualité de vie. Importance de réunions collaboratives pour conclure sur ce qui est possible et non possible. La recherche en psychiatrie demande des moyens!

-Programmes d'entraînement sur tablettes disponibles à domicile? Job Coaching oui mais au niveau du Social Coaching ? Oui, des tablettes existent mais quelqu'un doit guider le programme. Quant à l'accompagnement, il se fait après concertation avec les structures médico-sociales.

-Développement de ces programmes à l'étranger mais dans les CMP? Aucun accès même sur Paris! Mission confiée à l'ARS pour la diffusion de projet de Santé Mentale pour des thérapies psycho-sociales.

Pour conclure, il convient de souligner l'importance de journées type "Regards croisés". Elles contribuent à présenter les avancées de la recherche, à faire évoluer la conception de la maladie mentale et contribuer à la déstigmatiser. Mais entre déclarations d'intention, frilosité politique et expériences de terrain, beaucoup cependant reste à faire tant pour les patients que pour les familles!