

# 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 résumé

La 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 de cette journée intitulée « **Regards croisés** » est l'échange : les cliniciens font part aux associations de patients des nouvelles données scientifiques mises en application dans le diagnostic et le soin ; les associations de patients de leur côté rendent compte de leur vécu au quotidien et des attentes des applications médicales. Ainsi, plusieurs thèmes sont débattus : L'impact des perturbations précoces, les troubles du neurodéveloppement, les traitements de la dépression résistante, les nouvelles technologies en remédiation cognitive...

### Risques liés à une exposition précoce

Un grand nombre de travaux ont attiré l'attention sur les risques liés à une exposition précoce à certaines substances dans la constitution d'une pathologie mentale. **Mickael Naassila (Amiens)** rend compte du risque que fait courir une exposition précoce (*in utero*) à l'alcool pour le développement et la maturation du cerveau et les troubles cognitifs associés ce qui, selon lui, justifie le message « Zéro alcool pendant la grossesse et réduction ou abstinence dès le désir de grossesse! ». Il souligne également les risques de neuro-toxicité liée au *binge drinking* à l'adolescence sur des structures cérébrales encore en évolution avec en particulier une perte neuronale, des altérations de la substance blanche et grise. Les travaux mettent en évidence en particulier des déficits de différents types de mémoire et les filles apparaissent plus touchées que les garçons. A l'adolescence, il existe également une sensibilité plus grande des circuits impliqués dans l'addiction. Une exposition précoce à l'alcool (*in utero* ou à l'adolescence) peut donc avoir des conséquences ultérieures telles qu'une diminution des fonctions cognitives, une perturbation des affects, et une sensibilité augmentée au risque d'addiction.

### Comment comprendre le déni dans les addictions

**Nematollah Jaafari (Poitiers)** poursuit sur l'addiction et en particulier sur le déni dans les addictions. Il s'intéresse en particulier à l'addiction à l'alcool rappelant que ce produit est l'un des toxiques qui a le plus d'impacts invalidants sur l'individu (4<sup>e</sup> rang) et sur son entourage (1<sup>e</sup> rang). Dans l'alcoolodépendance, le sujet est peu conscient des réalités de l'alcoolisation et de ses conséquences. Pour contourner ce déni, les cliniciens travaillent sur la notion d'insight, défini en anglais comme la conscience du trouble, mesurable à la fois au niveau clinique et neurobiologique. Grâce à une échelle (*Hanil Alcohol Insight Scale*, 20 items), en cours de validation on peut établir une relation entre le niveau de l'insight d'une part et d'autre part, la sévérité de la consommation d'alcool et l'efficacité de l'entretien motivationnel dans la prévention des rechutes. De plus, on peut évaluer l'effet d'une psychothérapie sur l'insight lui-même. Ainsi l'insight peut aider à la prise de décisions dans les troubles psychiatriques et neurologiques. Un schéma conceptuel de l'insight est actuellement proposé avec deux composantes : l'insight psychique (je me pense) et l'insight somatosensoriel (je me sens). Une étude pilote, en cours de validation, chez des patients tabagiques soumis à 10 séances de rTMS appliquées au niveau de l'insula (ou cortex insulaire), montre une diminution du nombre de cigarettes consommées et une

augmentation de la capacité de résistance. Ainsi, la pulsion comme liaison du corporel au psychisme, peut être supprimée via l'insula.

### **Evaluation des anti-dépresseurs : nouvelles perspectives**

Parmi les maladies psychiatriques, la dépression occupe une place importante, environ 1 personne sur 5 en souffre soit 350 millions de personnes dans le monde, les femmes étant plus atteintes que les hommes. **Claire Gauthier (Paris)** rappelle les traitements actuels médicamenteux et par neuromodulation tels que l'électroconvulsivothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la stimulation du nerf vague. Les molécules d'antidépresseurs renvoient à l'hypothèse de l'hypofonctionnement des voies monoaminergiques cérébrales (sérotonine, dopamine, noradrénaline). C'est ainsi qu'agissent 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 s'accompagne d'un cortège de symptômes (tristesse, apathie, troubles de l'appétit, du sommeil, difficulté de concentration, un ralentissement, agitation, idée de suicide, fatigue, culpabilité...) dans lesquels un 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 l'implication de ces différents neurotransmetteurs. En dehors des voies monoaminergiques, plusieurs autres cibles sont actuellement testées : les voies de la signalisation intracellulaire qui aboutissent in fine à la traduction de gènes spécifiques impliqués dans la survie neuronale ou la neurogénèse ; la piste inflammatoire avec l'effet thérapeutique de l'antibiotique Minocline ; le blocage de la synthèse du cortisol, neurotoxique entraînant une neurodégénérescence ; la voie du glutamate (neurotransmetteur excitateur) par action de la Kétamine, anesthésique antagoniste des récepteurs NMDA ayant une rapidité d'action en cas de risque suicidaire ; la voie de la neurogénèse ciblant les propriétés de stimulation du BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*).

### **Physiopathologie des maladies psychiatriques**

Les psychiatres constatent que 50 à 60 % des patients déprimés sont résistants aux traitements antidépresseurs. **Thérèse Jay (Paris)** évoque d'autres traitements pour ces formes résistantes. Ainsi, des stimulations des aires du cortex préfrontal s'avèrent prometteuses (études pilotes Pré-STHYM et PHRC (STHYM) développées au sein d'un réseau national. Des protocoles expérimentaux réalisés conjointement chez l'homme et chez l'animal permettent de décrypter les anomalies des circuits neuronaux qui sous-tendent la pathologie dépressive dans ses différentes composantes (motrices, cognitives et émotionnelles). Ainsi dans un modèle de rat anxio-dépressif, résistant aux antidépresseurs, on a pu mettre en évidence, après stimulation par des électrodes implantées, le rôle majeur joué par le noyau accumbens ou striatum ventral et les neurones dopaminergiques mésolimbiques. Chez 4 patients diagnostiqués résistants (score Hamilton > 21), les résultats confirment l'efficacité thérapeutique d'une stimulation cérébrale profonde (DBS) au niveau du noyau accumbens (Millet et coll., 2014).

### **Neurodéveloppement et troubles du neurodéveloppement (table ronde)**

Depuis 2013 certains troubles qui affectent le neurodéveloppement de l'enfant ont été regroupés sous la rubrique « troubles du neurodéveloppement » dans le DSM-5. Le réseau ScienSas de l'Inserm qui partage sa réflexion entre scientifiques et associations de patients comme l'indique **Dominique Donnet-Kamel (ScienSas)** s'est saisi de la thématique du neurodéveloppement et de ses troubles à travers trois questions : *Définitions et origines communes de ces troubles ; Leurs comorbidités ou troubles associés ; Les conséquences sur la prise en*

*charge et les traitements.* Associations de patients, scientifiques et professionnels croisent leurs connaissances et expériences au cours de cette table ronde.

**Scania de Schonen (Paris)** souligne la difficulté d'une définition des troubles du neurodéveloppement. Le DSM-5 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 ou de coordination. Tous ces troubles concernent des fonctions cognitives amorcées dès la naissance puis remodelées et développées par l'interaction avec l'environnement. Actuellement plusieurs pistes de recherche sont privilégiées : les facteurs environnementaux, dont le facteur inflammatoire, qui interagiraient avec des facteurs génétiques ; un facteur génétique global et rendant compte de l'importante co-variabilité phénotypique, des facteurs génétiques spécifiques. Enfin notons l'intérêt des observations du cerveau les plus précoces possibles avant qu'interviennent les capacités adaptatives.

**Angèle Consoli (Paris)** fait part de la multiplicité des facteurs de risque impliqués 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 cérébrale ; 2- des événements pré, péri et néonataux qui affectent le développement cérébral pendant la période intra-utérine et/ou postnatale précoce ; 3- des facteurs environnementaux, socio-économiques.... Aujourd'hui, l'hypothèse admise est 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 par exemple 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).

La question des comorbidités et/ou des troubles associés est particulièrement importantes pour les associations note **Christine Getin (présidente de l'association hyper super TDAH)**. En effet : 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 (trouble déficit de l'attention, hyperactivité), un TSA (trouble du spectre autistique) est souvent associé. Le premier trouble diagnostiqué entraîne souvent un retard de diagnostic des autres troubles et un défaut de prise en charge précoce. Par exemple, 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 ; d'autres troubles peuvent apparaître au cours du développement ; enfin, les troubles du neurodéveloppement peuvent être associés à des pathologies diverses d'ordre médical (épilepsie), génétique (X fragile) ou environnemental. 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 ?

**Catherine Barthélemy (Caen)** évoque la question du diagnostic. 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 ».

Sous la rubrique des troubles des apprentissages, il existe une grande variété de troubles (dysphasie, dyspraxie, dysorthographe, dyscalculie...). Pour **Nathalie Gros (présidente de la fédération nationale des « dys »)**, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de thérapie médicale globale mais une grande variété de thérapies cognitives et éducatives : leurs spécificités sont-elles adaptées à chaque enfant ? En relation avec la complexité des troubles, des acteurs divers dont ceux du monde éducatif sont sollicités. Existe-t-il des formations spécifiques avec des outils évalués et adaptés pour les professionnels concernés ? Dans le monde de l'Éducation où il n'y a aucune connaissance a priori, comment faire le lien avec la recherche ? Comment établir le lien santé-famille ? santé-monde du travail ? Dans ce contexte, un dialogue s'avère très utile !

**Pour Isabelle Amado (Paris)**, une réflexion dans un continuum enfant-adulte est également indispensable. Concernant la prise en charge, celle-ci doit être multidisciplinaire à la fois *médicale* : le traitement, le contexte, l'opportunité d'une réhabilitation sociale, le parcours ... et *neuropsychologique* : agir sur l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, les fonctions instrumentales, la cognition sociale. Elle s'appuie sur des réseaux en ville grâce à l'infirmière qui effectue la thérapie de remédiation, suit le patient au quotidien et travaille en synergie avec les réseaux d'insertion. L'importance de l'évaluation fonctionnelle (stabilisation des troubles attentionnels) est essentielle pour construire le partenariat et développer un projet qui tiendra compte des aspirations du patient. Elle évoque différents programmes et jeux qui peuvent être utilisés en groupe ou de manière isolée et à différents âges.

### **Réalité virtuelle au service de la psychiatrie**

**Pascale Piolino (Paris)** poursuit sur le développement de nouveaux outils en psychiatrie et décrit la réalité virtuelle, une simulation informatique interactive immersive. Elle conduit à une amélioration dans l'évaluation et la réhabilitation du patient. 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 déterminent 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.

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

### **Troubles complexes et parcours de soins individualisés**

Quand les troubles sont complexes, il faut un parcours de soins individuels insiste **Marie-Cécile Bralet (Paris)**. Ce parcours comporte une évaluation globale personnalisée pluri-professionnelle et familiale en amont pour évaluer la plainte du patient et l'objectif du soin. Il se fait en adaptant les programmes de remédiation cognitive en fonction de la spécificité des troubles (cognitions sociales/cognitions froides/praxies). Les améliorations constatées nécessitent donc une prise en charge intégrative au cours du parcours, associant des compétences issues des domaines de la santé, de la recherche et du médico-social.