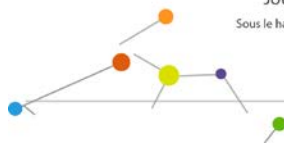




Regards croisés sur l'actualité de la recherche en Psychiatrie

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



Sous l'égide du Ministère des Affaires sociales et de la Santé, l'Institut de Psychiatrie organise cette 3^{ème} édition de la journée : rencontres & échanges entre chercheurs et associations avec le soutien de la Fondation Pierre Deniker et le réseau ScienSAs' de l'Inserm.

9h 30-10h : Introduction, présentation de la journée

Pr Marie-Odile Krebs (Institut de psychiatrie, Sainte-Anne) et **Pr Bruno Millet** (Hôpital Pitié-Salpêtrière; recherche en santé mentale et psychiatrie, président du conseil scientifique de la Fondation Deniker)

L'objectif de cette journée est de partager les connaissances sur les avancées de la recherche et des soins en psychiatrie et créer des interactions fortes entre les équipes de recherche et les associations de patients. Les deux intervenants présentent les partenaires/organiseurs de la journée.

L'Institut de Psychiatrie (GDR 3557) est une association de différents groupes de recherche validés par le CNRS sous l'égide d'Aviesan et soutenue par la Fondation Deniker. Ses missions sont doubles: - **créer** un espace collaboratif entre recherches/cliniciens/bibliothèques qui travaillent dans le domaine de la santé mentale; - **faciliter** une transdisciplinarité autour des thèmes prioritaires et des progrès méthodologiques. A ce jour, la stratégie scientifique est partagée entre 15 équipes labellisées INSERM, CNRS, CEA et 23 équipes hospitalo-universitaires. Les objectifs sont: - **attirer** des jeunes et des collaborations; - **partager** les données en s'appuyant sur des cohortes plus larges (**Big Data**) du fait de l'hétérogénéité des maladies mentales; - **entreprendre** une démarche translationnelle c'est-à-dire traduire certaines données cliniques *de la paillasse au lit du malade* par une modélisation chez l'animal. Actuellement, les recherches portent sur l'intervention précoce, la résistance thérapeutique et les innovations dans les troubles du développement, les psychoses, les troubles de l'humeur, les troubles bipolaires, la schizophrénie.....

L'Institut de Psychiatrie développe un Centre d'excellence thérapeutique pour mettre en œuvre son expertise dans les soins. Il facilite les collaborations et le partage des connaissances, en particulier avec les associations d'usagers et permet de promouvoir des jeunes chercheurs.

La Fondation Deniker, reconnue d'intérêt public, créée depuis 10 ans, soutient la recherche en santé mentale grâce à des programmes ambitieux. Pour 2017, le thème retenu est « Le traitement préventif de la schizophrénie ». La Fondation lutte aussi, par des campagnes de communications *veille-médias* contre la stigmatisation de la maladie mentale et soutient la prévention de la santé mentale. Actuellement 2 programmes de recherche sont développés: 1- le programme « PsyJeunes » qui cherche à sensibiliser la population française sur la santé, l'éducation thérapeutique et les risques entraînés par la toxicomanie chez les jeunes; 2- le programme « Santé mentale chez les salariés », qui vise à établir un partenariat avec les entreprises privées ou publiques pour les sensibiliser aux risques de survenue de troubles mentaux au sein d'entre elles.

Le réseau ScienSAs' de l'Inserm créé en 2012 rassemble des chercheurs/ingénieurs retraités et des associations de patients intéressées par la recherche médicale. Il met en commun des expériences et des compétences réciproques pour à la fois construire un dialogue sur des thèmes émergents dans des groupes de travail et répondre à des besoins spécifiques, soulevés par les associations. ScienSAs' s'intègre dans la politique de dialogue et de partenariat pour favoriser les interactions entre le monde de la recherche et les associations de malades.

Proposer une médecine personnalisée nécessite d'organiser les soins autrement : Olivier Guillin
(Université de Rouen)

Il est important de focaliser l'énergie sur des pathologies qui nous touchent tous. Plusieurs points sont à considérer : - **donner** le meilleur traitement à chaque patient à un instant donné ; - **pouvoir** mettre en place une décision médicale partagée. Plusieurs critères doivent être pris en compte : **choix entre différentes alternatives, modalités d'accessibilité aux soins, accès à l'innovation et aux résultats de la recherche.**

Les troubles de l'humeur sont les pathologies les plus fréquentes puisqu'elles représentent 15 % de la population générale avec 1,23 millions de personnes en ALD (affection de longue durée) « psy » en France ; - la mortalité est élevée (environ 10 000 suicides par an en France) ; - la morbidité (le poids économique de la maladie) est estimée à 800 millions € pour les arrêts de travail en dépit d'une thérapeutique difficile mais efficace avec environ 80 % de rémissions. Pour les 20 % restants, une approche multimodale s'avère nécessaire à chacune des étapes de leur chronicité.

Les troubles de l'humeur au sein de l'hôpital représentent 30 % des patients et 30 % des hospitalisations. Or, si un patient consulte le site d'un centre hospitalier, on lui demande « *De quel secteur dépendez-vous ? Et non pas « De quels symptômes souffrez-vous ?* Une telle approche, valable pour la schizophrénie, n'est pas applicable aux troubles de l'humeur. Autre point à considérer : *Suit-on les flux de patients correctement dans un CMP (Centre médico-psychologique) ?* Au Centre hospitalier de Rouvray, sur 411 patients suivis, 30 % présentent des troubles de l'humeur ou des troubles bipolaires qui prennent 32 % du temps de médecin. A partir de cette observation, la modélisation des données de la littérature a permis la construction d'un algorithme qui prédit le temps médical nécessaire au suivi d'un groupe de patients selon leur état. En comparant les résultats effectifs et théoriques, il ressort que le CMP répond parfaitement aux besoins pour la schizophrénie et les troubles de la personnalité, alors qu'il n'est pas adapté aux troubles de l'humeur. Ces derniers utilisent, en effet 2 fois moins de temps de médecin nécessaire et n'ont strictement aucune flexibilité pour s'adapter à l'évolution des troubles. De même, les durées effectives et théoriques nécessaires à l'optimisation de la rémission varient d'un **facteur 3** selon qu'il y a ou non un suivi (durée moyenne des épisodes 9 mois sans suivi vs 3 mois avec suivi), ce qui est considérable en terme de souffrance et d'incapacité de travail ! A l'échelon individuel, la prise en charge des troubles de l'humeur par un CMP répond imparfaitement aux besoins.

Fort de ce constat, un Centre régional *START* a été ouvert au sein du Service de Psychiatrie de Rouvray pour traiter les troubles de l'humeur complexes ou chroniques. Son objectif est une médecine personnalisée avec une prise en charge et une coordination multimodale (neurochirurgie, neuroimagerie, génétique, financeurs...) alternative à l'hospitalisation. Trois phases sont prises en compte : la phase I : aigüe (durée 2 à 6 semaines) ; la phase II : amélioration et consolidation (durée 2 à 6 semaines) ; la phase III : résolution des symptômes persistants (durée 4 à 20 semaines). A chaque phase, les professionnels engagés sont différents et les séquences thérapeutiques établies avec le patient vont du suivi individuel avec un référent, à l'éducation thérapeutique, aux innovations cliniques, à la remédiation cognitive et aux techniques de stimulations (ECT, DBS)... Le bilan du suivi régulier de 41 patients atteints de troubles sévères est positif ; on note une satisfaction générale de l'écoute et du soutien par les intervenants et 7 patients en rémission. L'intérêt de ce centre est aussi de faire bénéficier les patients des dernières avancées thérapeutiques avec plusieurs projets en cours : 1- Projet **STIMAGNECT** (10 patients inclus en 6 mois) portant sur « *La rTMS (stimulation magnétique transcrânienne) peut-elle avoir un effet starter sur les ECT (électroconvulsivothérapies) ?* » ; 2- Projet **STIM** (3 patients inclus en 6 mois) portant sur « *Efficacité et tolérance de la DBS (électrostimulation profonde) dans la dépression résistante* » ; enfin, 3- Projet portant sur « *Cure d'ECT en ambulatoire complet* ». L'objectif final est d'accompagner le patient vers un retour à l'emploi.

Questions

-Dans le trouble de personnalité « borderline » (cas limites) un tel suivi est-il envisageable ? Non, car les variations d'humeur anarchiques et les difficultés d'adaptation au système proposé rendent difficile la prise en charge

-Le choix n'existe pas du fait de la sectorisation ! Pour y palier, l'Institut de Psychiatrie s'intéresse à la mise en place d'offres thérapeutiques dans plusieurs territoires.

Modélisation et utilisation des connaissances : enseignements sur le Big Data. Jean Charlet (Ingénieur, Inserm U1142/LIMICS, Paris)

L'objectif principal de l'informatique médicale est l'amélioration de la qualité des soins grâce à une meilleure maîtrise (accès, mémorisation, organisation, partage) des données. La manière dont on organise la modélisation des connaissances et des données (textes, valeurs numériques, images... entre les différents acteurs (médecins, hôpitaux...) est très complexe entre les différents organismes d'assurances et de gestion.

On parle d'**ontologie** c'est-à-dire de modèles formels issus de différents domaines : *e-Santé* du Conseil de l'ordre médical (CNOM), *e-Santé-Vigilance*, *M-Santé* (objets connectés, capteurs), *Télésanté* (service de santé en ligne), *Télémedecine* (télésurveillance, téléexpertise, objets connectés). Cet ensemble hétérogène souligne l'importance de standardiser « **un codage** » du vocabulaire médical et d'utiliser des **terminologies** compatibles. On parle alors de Web sémantique, ingénierie des connaissances et intelligence artificielle. De plus, l'ensemble des données collectées sur la prévention, le diagnostic, la thérapie, la coordination et le suivi qui arrivent aux services de la recherche et de la santé (parcours de soin, bien-être, bien vieillir...) nécessitent d'énormes **moyens de stockage**. Ce raz de marée de données informatiques implique de les différencier selon leurs provenances : plateformes (Biologie ; Imagerie ; Génomique), objets connectés ou sources externes auxquelles le patient est confronté.

On parle de « **patient empowerment** » où comment responsabiliser et renforcer la capacité du patient à agir sur les facteurs déterminants de sa santé, par exemple en accédant à ses propres données ; d'« **Exposome** », qui correspond à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit le sujet de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement *in utero* et qui complète l'effet du génome. Or, bien que les systèmes d'exploitation soient de plus en plus performants, la gestion de **données interopérables** « qui ne se parlent pas » est très complexe. Des projets européens visent à analyser l'ensemble des soins prescrits à un patient : décloisonner les systèmes d'information pour intégrer, partager, réutiliser les données pour le soin, la recherche et la santé.

Le projet LERUDI (Lecture Rapide en Urgence du Dossier Informatisé du patient) a pour objectif la mise au point et l'évaluation d'un prototype de moteur de fouille de textes, capable d'extraire à partir de dossiers médicaux électroniques, pour un patient à un temps donné, des informations utiles voire déterminantes pour le praticien dans sa décision médicale finale. **Un codage sémantique s'avère indispensable** pour indexer les bases textuelles, vérifier le codage médical et améliorer *in fine* la détection automatique de la pathologie. Comme 80 % de l'information médicale est textuelle, de nouveaux ordres de grandeur sont à créer pour la capture, la recherche, le partage, le stockage et l'analyse des données sur une base numérique. Les **big data**, ou **données massives**, désignent des ensembles de données tellement volumineux qu'ils en deviennent difficiles à traiter/analyser avec les outils classiques de gestion de base de données. Quelques exemples : - des interfaces de synthèse doivent permettre d'identifier la pathologie d'un patient à partir des médicaments qui lui ont été prescrits pendant les 3 dernières années ; - la **modélisation ontologique** décrit par exemple, pour un patient atteint de SLA (sclérose latérale amyotrophique), son parcours de santé et identifie les points de fragilité (défaut de kinésithérapeutes..) et les leviers (recherche d'ergothérapeutes, de psychologues..) qui s'avèrent utiles à l'amélioration de ses troubles.

- Comment intégrer les données issues des approches imagerie-génomique-clinique ?

*Pour le cancer, intégrer les données du séquençage du génome ouvrira des voies de compréhension et de thérapies innovantes

*Pour les maladies rares type mendéliennes également, où seul le phénotype est connu,

*En psychiatrie, les symptômes cliniques, la caractérisation précise du **phénotype** (ensemble de phénotypes observés) seront croisés avec les variants génomiques

- Comment gérer un grand nombre de données (**Big Data**), souvent très hétérogènes, en termes de *volumétrie, vélocité, variété, véracité et PMSI* (Programme de médicalisation des systèmes d'information)

Questions

- *Fiabilité et qualité des objets connectés pour les troubles bipolaires en **Quantified self** (autoquantification, mesure et analyse de ses données personnelles)?* Exemple de l'évaluation du sommeil à partir du portable : les données sont ensuite postées sur des réseaux sociaux pour partager les connaissances et échanger entre patients utilisateurs du réseau. *Se pose la question de la sécurisation des données ?*

Des Big data existent-ils en psychiatrie au niveau européen? Non, à l'heure actuelle, il n'y a pas de gros projets d'informatique, la difficulté majeure étant que les informations en majorité textuelles doivent être recodées.

-Précautions à prendre vis-à-vis du patient à partir des récapitulatifs des feuilles de soins ? Dans de telles études, il y a une anonymisation et un décalage des dates en chiffres aléatoires, afin de rendre difficile ou impossible la « ré-identification » du patient.

2^{ème} session : Stress -peur/ anxiété et angoisses : 11h10-12h05

Les circuits de la peur et leurs dérèglements, Thérèse Jay (Centre de Psychiatrie et Neurosciences ; UMR-S894 Inserm, Faculté de Médecine Paris Descartes)

Qu'est ce que la **peur** ? La peur est une réaction subjective de l'organisme en présence ou dans la perspective d'un danger. Elle se manifeste par une augmentation du rythme cardiaque, l'écarquille des yeux, la chair de poule, des tremblements... et la libération d'une hormone, l'adrénaline. C'est aussi une réponse adaptative face à des situations traumatisantes ou menaçantes qui aide à échapper à un danger potentiel. La peur est brève et surmontable mais peut devenir une peur massive, excessive et durable de diverses situations appelée **phobie**. La thérapie cognitive et comportementale permet de guérir la phobie. La guérison commence par « l'enlèvement » de la représentation de la cause phobique. Cependant, l'exposition à des événements très stressants peut entraîner chez certains individus un **état de stress post-traumatique (ESPT)**. Dans ce cas, les représentations de l'événement traumatique reviennent de façon itérative (cauchemars, réviviscence du traumatisme). Au niveau du cerveau, l'amygdale, joue un rôle clé dans l'apprentissage du conditionnement de peur. Elle renforce la rétention mnésique et l'encodage des souvenirs (émotions) et module la consolidation des souvenirs épisodiques. L'amygdale reçoit en continu des influx sensoriels (auditifs, visuels ou/et olfactifs). Lorsque les informations sont considérées dangereuses pour l'organisme, elles activent des voies de sortie en direction de l'hypothalamus et du tronc cérébral. La charge émotionnelle induit alors une libération d'adrénaline et de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Ces libérations hormonales vont activer certaines structures de l'amygdale (appelées **BLA**, bande latérale de l'amygdale) en lien avec les souvenirs émotionnels. Plusieurs travaux en neuroimagerie (TEP et IRMf) ont montré que le niveau d'activation de ces structures lors de la vision de scènes émotionnellement négatives ou neutres, prédisait la force de rappel du souvenir. Ainsi, les sujets qui présentent une importante activation de l'amygdale et sont les plus émus sont ceux qui se souviennent ultérieurement le mieux des scènes émotionnelles visionnées. *Comment convergent les informations ?* Le cortex préfrontal médian (**CPF**) et la **BLA** sont les régions cérébrales impliquées dans l'acquisition et l'expression des réponses conditionnées de peur. Les réponses adaptatives de peur qui aident à échapper à un danger potentiel, passent par le biais d'une association entre un stimulus neutre au départ et la présence d'un facteur stressant. Cette association robuste permet la formation **d'une trace de mémoire** qui persiste pendant des années et génère des modifications structurelles et fonctionnelles dans le cerveau. Cet apprentissage associatif peut se réaliser en une seule fois et chaque exposition ultérieure au stimulus conditionné induit une récupération de la mémoire associative. Lorsqu'il n'y a plus d'association avec le stimulus on parle d'**extinction**. Il faut donc améliorer chez le sujet

la mémoire de l'extinction. Ce nouvel apprentissage appelé **récupération spontanée** nécessite son maintien grâce à une organisation temporelle des circuits impliqués.

Comment analyser la peur chez l'animal ? Le modèle le plus utilisé est celui de la **peur conditionnée** c'est-à-dire qu'on associe un stimulus sonore à un autre stimulus désagréable, un choc électrique léger généralement. La première étape permet à l'animal de mettre en place une **mémoire aversive persistante**. En d'autres termes, l'animal finit par se souvenir et apprendre que le son est associé à un état désagréable et déclenche systématiquement une réponse d'immobilisation, indice de sa peur. Dans un second temps, la **procédure d'extinction** consiste à présenter de façon répétée le son seul, ce qui induit une inhibition temporaire des réponses conditionnées de peur. Cette inhibition n'est que temporaire car un simple passage du son favorise la récupération spontanée des réponses conditionnées de peur, ce qui, d'un point de vue clinique, peut être associé au phénomène **de rechute** des réponses traumatiques, rechute souvent observée dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique par les thérapies d'exposition. En effet, suite à un contexte traumatique, 40 % à 50 % des patients ne présentent pas d'améliorations cliniquement significatives. Deux formes d'exposition sont utilisées dans le traitement de l'ESPT (état de stress post traumatique) : l'exposition imaginaire ou l'exposition réelle à des déclencheurs liés à l'événement traumatique. Dans le cadre de l'exposition imaginaire, la victime raconte des souvenirs évoquant de l'anxiété, de façon systématique, prolongée et répétitive. Dans le cadre de l'exposition réelle, elle confronte des événements déclencheurs liés au traumatisme qui génèrent en elle de l'anxiété. Certains auteurs laissent entendre que les taux élevés d'anxiété induits par l'exposition à des événements déclencheurs liés à l'événement traumatique sont susceptibles d'accroître les niveaux de détresse psychologique des patients, entraînant des effets indésirables et un taux élevé d'abandon du traitement.

Chez l'animal, un même modèle existe, qui comporte trois phases : le **conditionnement, l'extinction et le retour à la peur**. Quels sont les systèmes impliqués dans le retour à la peur ? l'hippocampe transmet des informations au CPF (cortex préfrontal médian) qui aide l'organisme à discriminer un environnement sûr ou dangereux. Tout dysfonctionnement de coordination entre ces 2 régions contribuera donc à une réponse émotionnelle exagérée (ce que l'on observe chez des patients souffrant d'anxiété). Chez l'animal, il est possible de déterminer la contribution des neurones-cibles qui contrôlent ces comportements de retour à la peur. Ainsi, une activation **optogénétique** (activation spécifique de gènes en utilisant la lumière) du circuit de l'hippocampe au CPF diminue fortement le retour de la réponse de peur. En conclusion, les neurones de l'hippocampe qui projettent au CPF contrôlent **le retour de la peur** dépendant du contexte.

Plusieurs questions demeurent avant que ces conclusions soient transférables à l'homme : *Mécanisme(s) impliqués ? Quel type de synchronisation neuronale ? Dynamique de communication entre hippocampe et CPF : synchronisation, oscillations ? La signature du retour de la peur constitue-t-elle une cible thérapeutique potentielle des troubles anxieux ?*

Questions :

-Dans les phobies, quels sont les circuits ? L'amygdale sûrement comme en cas de peur.

-Traitement par les huiles essentielles ? Rien n'est publié

-Dans le cas de maltraitance dans l'enfance (stress répétitifs), guerre, attentats, les circuits sont-ils les mêmes à l'âge adulte ? Relation vers la schizophrénie ? Dans ce dernier cas, la temporalité est différente et dépendante de la vulnérabilité génétique.

-Thérapie par EMDR (approche utilisée en psychothérapie utilisant le mouvement des yeux) ? Elle semble fonctionner mais doit être couplée à une approche pharmacologique.

Stress post-traumatique, nouvelles méthodes thérapeutiques, Bruno Millet (Pitié-Salpêtrière, Paris)

Durant janvier et novembre 2015, des actes terroristes ont été commis en France faisant de nombreuses victimes. Ils ont été sources d'un émoi international et d'une mobilisation citoyenne sans précédent des hôpitaux de Paris pour prendre en charge les patients traumatisés et les soignants confrontés à des « blessures de guerre sans précédent » et désespérés. En collaboration avec le Professeur Brunet (Canada), l'étude

PARIS Mem évalue l'intérêt de la technique du **blocage de la reconsolidation mnésique** à une large échelle chez des sujets souffrant de stress post-traumatique (ESPT) grave.

L'état de stress post-traumatique a trois dimensions : **la reviviscence** émotionnelle de l'événement traumatique ; **des troubles du sommeil** avec cauchemars à cause de la restitution mnésique ; **une conduite d'évitement** du sujet, aux conséquences importantes pour la société. Outre les psychothérapies classiques, des approches comportementales et cognitives ou la méthode EMDR sont validées. L'approche comportementale vise à décontextualiser progressivement le trauma. L'EMDR utilise la stimulation sensorielle soit par le mouvement des yeux soit par des stimuli auditifs ou cutanés pour focaliser l'attention du sujet et le désensibiliser progressivement du trauma. Le blocage de la reconsolidation mnésique est une approche thérapeutique innovante qui s'appuie sur des données neurobiologiques. Le trauma stimule la production d'hormones de stress. Celles-ci consolident le souvenir via l'amygdale et l'hippocampe, le cortex préfrontal analysant lui le contexte environnemental. Le souvenir est alors réactivé par des symptômes d'**intrusion traumatique**. La théorie de la reconsolidation mnésique postule qu'un souvenir remémoré redevient instable avant de se consolider à nouveau en mémoire à long terme, d'où le terme de « reconsolidation ». Un projet de recherche a été conçu sur ce concept, et utilise le propranolol, un β -bloquant, qui empêche la synthèse protéique notamment dans l'amygdale lors de la phase de plasticité transitoire requise pour reconsolider la charge émotionnelle du souvenir.

Comment se déroule une séance de reconsolidation ? Le sujet prend du propranolol, 1h avant son rendez-vous. Avec l'aide d'un psychologue, il se remémore le trauma et le répète pendant environ 10 min. Au bout des 6 séances, le souvenir **traumatique** devient un **mauvais** souvenir et n'entraîne plus les conséquences du stress traumatique. Le critère d'évaluation apprécie la différence du score moyen de symptômes post-traumatiques (questionnaire PCL-S) pré- *versus* post-traitement à 7 semaines comparativement à un groupe témoin. Les résultats obtenus sont assez spectaculaires avec une forte amélioration chez les patients. Une étude médico-économique analyse le suivi du traitement à 3 et 12 mois en termes de *rapidité, efficacité, durée, coût, taux d'abandon et de rechute*. A ce jour, l'étude est multicentrique (15 centres impliqués) et a déjà inclus 100 sujets. Elle peut s'étendre à des sujets demandeurs. Pour participer, les individus doivent répondre aux critères suivants : -ressentir des difficultés à reprendre une vie normale après un stress post-traumatique ; - être âgé (e) de 18 ans ou plus ; - être affilié (e) à la Sécurité Sociale ; - être disponible pour environ un rdv/semaine pendant 8 semaines ; - ne pas être enceinte. (Contact : 01 42 16 15 35)

Questions :

- *L'étude est elle applicable à des traumatismes anciens de l'enfance revécus de façon continue par un patient ?* Oui, mais plus l'épisode est ancien plus il devient difficile à effacer. Si le trauma ancien est récurrent, le sujet peut être inclus dans l'étude.

- *Y a-t-il des effets secondaires négatifs du propranolol ?* Oui, effet hypotenseur car bradycardisant (diminution de la fréquence cardiaque). Electrocardiogramme obligatoire. Les posologies utilisées sont supérieures à celles utilisées pour l'hypertension. L'asthme et une insuffisance cardiaque sont des contre-indications.

- *Durée du traitement ?* Longue car comme pour tout essai thérapeutique, différentes phases doivent être respectées : vérifier s'il est actif sur l'animal, chez le sujet sain, comparaison *versus* placebo....

- *Pour l'autisme, inclusion de la mémoire olfactive ?* Oui, tout influx sensoriel est comparable

- *Prise en compte de tous les sens mais aussi de la description globale ?* On prend en compte toutes les mémoires

- *La confrontation à la mort d'un proche, d'un deuil pathologique, présence d'une symptomatologie identique à un stress post-traumatique ?* Oui, cette technique peut être utilisée.

Modérateur : Jeanne Etienne (directeur de recherche émérite Inserm), présente les intervenants. La séance s'organise autour de 3 dialogues, avec pour chacun, le représentant d'une association posant le problème d'après son expérience et un clinicien/chercheur exposant les recherches actuelles susceptibles d'apporter des réponses.

Premier dialogue : Grossesse, inflammations et troubles de la sphère autistique (TSA) : *Dominique Donnet-Kamel (Arapis) et Pierre Gressens (Directeur de recherche UMR 1141 Inserm - Hôpital Robert Debré)*

Dominique Donnet-Kamel : Depuis 20 ans, la dimension génétique dans les **troubles du spectre autistique (TSA)** est reconnue mais on assiste aujourd'hui à des interrogations grandissantes des familles sur le rôle de l'environnement dans les TSA. La grossesse et le développement intra-utérin du fœtus apparaissent comme une période sensible à l'environnement. De nombreux facteurs sont suspectés, dont la pollution par les micro- et nano- particules, les métaux lourds ou les pesticides, mais également des infections virales ou bactériennes de la mère qui seraient à l'origine d'une inflammation perturbatrice du développement cérébral.

-1- Lien entre prématurité et autisme ? De nombreuses études épidémiologiques confirment que la prématurité apparaît comme un facteur de risque majeur de troubles du spectre autistique. On note un facteur de risque 5 à 15 fois plus élevé de développement de TSA lors d'une naissance prématurée entre 23-28 semaines de gestation par rapport à une naissance à terme.

-2- Lien entre prématurité et inflammation ? Plusieurs questions se posent: - *Quels sont les liens entre infection de la mère ou du nouveau-né et inflammation dans le cerveau du fœtus ? - Comment l'inflammation perturbe-t-elle le développement et la maturation du cerveau ? - Quelles sont les causes de cette inflammation ? Connaît-on les vecteurs infectieux en cause ? Sont-ils les seuls impliqués ? D'autres facteurs peuvent-ils en être à l'origine ? - Y a-t-il des fenêtres de susceptibilité particulières pour l'autisme et d'autres troubles du neurodéveloppement ? - L'inflammation du cerveau du fœtus est-elle passagère ou demeure-t-elle après la naissance ?*

Pierre Gressens : L'infection intra-utérine entraîne une réponse **inflammatoire** du placenta (la chorioamniotite) qui déclenche un accouchement prématuré spontané et des anomalies cérébrales pour le fœtus avec un risque plus élevé qu'en population générale de développer des signes autistiques. L'autisme est considérée comme une maladie de la **synapse** (zone située entre deux neurones et assurant la transmission des informations de l'une à l'autre). Dans l'autisme, la moitié des gènes impliqués codent pour des protéines de la synapse. La microglie, une cellule immunitaire, joue un rôle crucial pour éliminer l'excès de synapses et d'épines dendritiques, formées *in utero* et après la naissance, qui deviennent inutiles au cours du développement cérébral jusqu'à l'adolescence. Par un signal de reconnaissance de type '*mange-moi*' l'interaction microglie-synapse est capitale dans ce processus d'élimination des synapses. Des études faites chez la souris montrent en effet, que la suppression de ce signal affecte l'interaction sociale. Dans le cas de l'autisme, une infection amniotique serait à l'origine d'un processus qui conduirait à une inflammation généralisée avec production de cytokines pro-inflammatoires circulant dans le sang du fœtus. Ces cytokines activeraient les cellules microgliales qui sont impliquées dans les anomalies synaptiques.

Quels types d'infections génèrent ces cascades ? Il s'agit généralement d'infections bactériennes peu agressives au niveau du placenta et des infections virales. Reproduire une infection bactérienne n'est pas facile, aussi pour mieux comprendre, on produit chez la souris, à la naissance, une inflammation périphérique et on analyse sa répercussion au niveau cérébral. A partir du **transcriptome** (ensemble de l'expression des gènes), les analyses montrent une double altération : d'une part, l'expression accrue de gènes codant pour des microglies toxiques d'où une toxicité locale augmentée ; d'autre part, une diminution de l'expression de gènes utiles à la régulation du nombre de synapses **de type '*mange-moi*'**, conduisant ainsi à une perte de leur fonctionnalité.

Existent-ils des fenêtres de susceptibilité particulières ? Que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, il n'y a pas de réponse formelle. Une fenêtre de susceptibilité existe pendant la 1^{ère} semaine de vie intra-utérine chez la souris, période qui correspond aux 3 premiers mois de grossesse chez la femme. Des hypothèses existent qui suggèrent que, selon les caractéristiques de l'inflammation (persistante ou non), les répercussions pourraient être différentes sur le développement cérébral de l'enfant et du jeune adulte, pouvant être à

l'origine soit de troubles autistiques (inflammation persistante) soit de schizophrénie (inflammation jugulée ou latente). Ces deux troubles pourraient donc dépendre de mécanismes communs.

Concernant la question de la *prématurité et inflammation à long terme* ? Une étude récente montre que les prématurés qui développent des problèmes neurologiques présentent des taux sanguins élevés de TNF α (molécule de l'inflammation) pendant les 6 premières années attestant d'une inflammation en périphérie. Chez des individus nés prématurés, une étude en PET-Scan montre une inflammation persistante de la microglie qui perdure à l'âge de 17 ans, comme une empreinte de l'inflammation fœtale. D'ailleurs, chez l'animal, l'analyse du **transcriptome** (ensemble des ARN issus de la transcription du génome) montre que la microglie garde la mémoire de l'inflammation précoce à très long terme.

Les recherches actuelles sur l'inflammation cérébrale peuvent-elles :

1- Identifier des marqueurs biologiques prédictifs d'un risque d'autisme (TSA) ou d'autres troubles neurodéveloppementaux ? 2- Identifier des facteurs de protection du cerveau du fœtus pendant la grossesse ou après la naissance (nutrition, supplémentation, médicaments) ? 3- Agir sur la prévention et la sensibilisation des femmes aux épisodes infectieux ? Il n'y a pas de marqueurs prédictifs à l'heure actuelle. Les phénomènes épigénétiques impliqués sont à rechercher. Chez la femme enceinte après rupture des membranes, des essais thérapeutiques avec des antibiotiques à large spectre ont été testés sur des petites cohortes sans que les résultats soient probants. Pour la prévention, on ne peut donc rien envisager à ce jour. Quant aux corticoïdes, ils peuvent bloquer l'inflammation mais ne permettent pas de restaurer la fonction « *mange la synapse* » de la microglie. D'autres pistes sont testées. Des essais ont lieu chez l'animal avec l'idée qu'une alimentation riche en acides gras ω 3/ ω 6 pourrait atténuer l'inflammation de la microglie. Chez des enfants prématurés, l'analyse des **SNPs** (polymorphisme nucléotidique d'une paire de bases du génome) montre des variations de plusieurs voies du **métabolisme lipidique**, résultat qui suggère qu'un apport nutritionnel lipidique adéquat pourrait corriger les anomalies cérébrales chez les prématurés.

Deuxième dialogue : Alcoolisation fœtale et neurodéveloppement : *Véronique Faudou-Sourisse (Vivre avec le SAF) et David Germanaud (Neuropédiatrie et pathologie moléculaire, NeuroSpin, UMR-1169, Robert Debré, Paris).*

Véronique Faudou-Sourisse évoque trois trajectoires de vie qui montrent la difficulté du parcours de diagnostic et le suivi d'enfants diagnostiqués tardivement TCAF (troubles du comportement associés à alcoolisation fœtale) ou SAF (syndrome alcoolisation fœtale) complet. Les troubles rapportés chez le premier enfant (hyperactivité, troubles des apprentissages, trouble des conduites...) sont rattachés à un TCAF à l'âge de 11 ans. Dans le second cas, un diagnostic de SAF complet est effectué à l'âge de 15 ans, chez un enfant ayant eu un syndrome de sevrage à la naissance, en relation avec une mère alcoolisée. Il présente un retard de développement et de nombreux troubles depuis l'enfance. Chez le troisième cas présenté, c'est seulement à l'âge de 19 ans qu'un diagnostic de SAF est porté; Il s'agit d'un enfant adopté, violent, devenu SDF à l'adolescence.

Ces trois cas illustrent le fait qu'un diagnostic enfin posé est un élément crucial d'une prise en charge mieux comprise et plus efficace.

David Germanaud Depuis 2007, les autorités de santé mettent en garde sur les risques liés à l'alcoolisation pendant la grossesse et la prévention chez des femmes alcoolodépendantes. Sur 15 ans, des repères épidémiologiques montrent une consommation d'alcool très stable qui varie de 4 à 10 % pendant la grossesse aux Etats-Unis. En France, 4 % de femmes reconnaissent consommer plus de 4 verres/j. En termes de conséquence, les données de la HAS indiquent 7 à 8 000 cas /an d'alcoolisation fœtale responsables de TCAF (prévalence 1 % des naissances) ou de SAF plus sévères (prévalence 0,1 à 0,3 % des naissances). A partir d'un seuil élevé de consommation d'alcool, les conséquences neuro-développementales sont extrêmement fréquentes (grande prématurité ; comorbidité d'environ 50 %). L'exposition prénatale à l'alcool est associée à un grand nombre de troubles. Dans une expertise collective, « Déficiences Intellectuelles, 2016 », les principaux critères retenus, (du fœtus à l'âge adulte) sont repartis comme suit : **Au niveau médical** : Mort-nés, grands prématurés ; **Particularités physiques** : Morphologie faciale, Retard de croissance somatique, Microencéphalie, Malformations (cerveau, yeux, cœur, squelette) ; **Déficits**

psychomoteurs : Langage, Ajustement, Autonomie, Alimentation... **Au niveau social** : *Troubles des apprentissages* : Attention, Mémoire, Planification, Organisation, Abstraction, Interactions sociales ; *Troubles du comportement* : Hyperactivité, Impulsivité sociale, colère, Mésestime de soi, Faible compréhension des consignes, des règles sociales, Inconséquence des actes... A partir d'un *continuum* d'éléments spécifiques et de singularités peu importantes, le médecin établit un pronostic **probabiliste** d'un syndrome SAF ou de troubles non syndromiques. Le contrôle cognitif aussi bien dans les capacités froides « je me concentre... » que dans les capacités chaudes « je contrôle mes émotions » complète le diagnostic. A l'âge adulte, ces troubles entraînent un **surhandicap** qui mène le sujet dans son parcours de vie vers : rupture scolaire, toxicomanie, alcoolisme, tentative de suicide, prison (x20), SDF...

Quels sont les objectifs thérapeutiques pour éviter ce surhandicap ? **Apaiser** les quêtes des parents ; **Tarir** les fausses interprétations pour ramener l'enfant vers une prise en charge efficace ; **Mieux comprendre** un profil complexe et **appréhender** les spécificités ; **Mettre en place** un suivi et une prise en charge médico-sociale précoce en cas de SAF connu car il existe un haut risque récurrent familial. A ce jour, 200 enfants sont suivis à Robert Debré ; **Diligenter** une activité de recherche clinique sur des modèles animaux, dans divers domaines (perceptions des émotions, imagerie, biomarqueurs neuro-anatomiques, diagnostiques et/ou pronostiques, susceptibilité génétique).

Troisième dialogue : Perturbateurs endocriniens et trouble psychiatrique : le cas du Distilbène. *Marie-Odile Soyer-Gobillard (Hhorages (Halte aux HORMones Artificielles pour les Grossesses, CNRS, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6) et Oussama Kebir (Inserm UMR 894, Pathophysiologie des Troubles Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Descartes, Paris 5).*

Marie-Odile Soyer Gobillard. Les effets indésirables des hormones de synthèse administrées pendant des décennies à des mères lors de leur(s) grossesse(s) ne sont pas encore complètement connus ni admis par la communauté médicale et scientifique internationale. Si les effets somatiques du perturbateur endocrinien qu'est le Distilbène (**DES**) en matière de malformations génitales, de stérilité et de cancers sont reconnus depuis longtemps, il n'en n'est pas de même des troubles psychiatriques qui peuvent toucher une partie des enfants imprégnés. Non, le DES ce n'est pas de l'histoire ancienne, comme on l'entend dire bien souvent ! Ce perturbateur endocrinien poursuit ses dégâts sur plusieurs générations, ses effets trans-générationnels ont été démontrés aussi bien chez l'animal que chez l'homme... Non, l'Ethinylestradiol, estrogène de synthèse n'est pas un médicament anodin : comme le DES, il a été synthétisé en 1938, prescrit en cocktail avec lui ou en remplacement, puis interdit pour les femmes enceintes depuis seulement 1980... Il est présent dans de nombreuses marques de pilules contraceptives, c'est l'estrogène synthétique le plus distribué au monde. En 2002, l'Association Hhorages est fondée et rassemble à ce jour, 1 285 dossiers, 1 986 grossesses, 61 mort-nés, 302 pré-exposés sans troubles et 1 216 exposés sur ordonnance souvent porteurs de troubles psychiatriques lourds tels que schizophrénie ou troubles bipolaires. Un questionnaire élaboré avec les scientifiques et les médecins, (soumis à la Cnil) a été envoyé aux familles qui se sont manifestées spontanément auprès de l'Association Hhorages. Une synthèse a été réalisée sous forme de tableaux informatisés qui permettent le recueil de données, et en particulier de dresser la liste des produits administrés. Les deux molécules sont majoritairement citées. En 2016, une étude portant sur 1 182 enfants, indique que 84 % des enfants exposés au DES présentent des troubles psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires). *Comprendre le mécanisme d'action in utero et établir le lien moléculaire avec les désordres psychiatriques s'avère capital.* En 2007, en collaboration avec le Professeur Krebs, deux projets ont été élaborés : un **projet PICRI** (Partenariat Institution-Citoyen pour la Recherche et l'Innovation) et un **projet ANR** intitulé « Influence des traitements hormonaux sur le développement cérébral pendant la grossesse : étude des modifications phénotypiques psychiatriques, comportementales et biologiques dans des familles informatives ».

Oussama Kebir. *Pourquoi s'intéresser à l'exposition prénatale au DES ?* En psychiatrie, depuis une dizaine d'années, du fait de l'héritabilité de plusieurs troubles psychiatriques, les cliniciens s'intéressent à la recherche en génétique et aux biomarqueurs. Les mécanismes de régulation épigénétique, c'est-à-dire comment l'ADN est modifié par des facteurs de l'environnement, sont à l'étude. Les troubles psychiatriques complexes impliquent en effet, une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux. L'ADN existe sous deux formes : une forme ouverte (**euchromatine**) accessible à une régulation épigénétique par

différents facteurs de l'environnement : produits, stress chronique, facteurs périnataux, DES... et une forme compactée (**hétérochromatine**) inaccessible.

Quelle est la définition d'un perturbateur endocrinien ? Toute molécule chimique qui interfère avec le système endocrine et produit des effets néfastes sur des sujets au préalable bien portants. Citons les molécules DES, pesticides, bisphénol... Bien que les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure que l'exposition péri- ou prénatale à ces substances augmente l'incidence de troubles psychiatriques les plus sévères, des liens sont de plus en plus admis pour des troubles du neurodéveloppement (spectre autistique et hyperactivité chez l'enfant). Il est démontré que ces molécules agissent par des mécanismes qui perturbent la méthylation de l'ADN, l'état de la chromatine (forme ouverte hypo-méthylée, forme compacte hyper-méthylée). De 1930 à 1970, la malheureuse expérience du DES a touché jusqu'à 2 millions de grossesses, dont 200 000-300 000 en France. La communauté scientifique reconnaît surtout ses effets sur la sphère uro-génitale. Une méta-analyse récente rapporte des risques élevés de ménopause prématurée (x 2,5), d'avortements spontanés, d'infertilité et un risque très important d'adénocarcinome à cellules claires du vagin chez les jeunes filles issues de ces grossesses. Au niveau psychiatrique, les arguments épidémiologiques sont moins nets, bien qu'en faveur d'une prévalence accrue de troubles dépressifs et anxieux. Avec l'aide d'Hhorages, un projet a eu pour objectif de tester sur le plan moléculaire, une signature épigénétique particulière du DES. Le protocole de recherche a inclus 300 familles soumises à des entretiens, des examens cliniques, des prélèvements sanguins et l'examen de l'arbre généalogique. Dans les fratries sélectionnées exposées ou non exposées, d'âge moyen 40 ans, porteurs de troubles psychiatriques divers, 8 sujets souffrent de schizophrénie dans les fratries exposées. Depuis 2012, l'essor de la génomique fonctionnelle permet de cartographier les marqueurs épigénétiques. Grâce à l'utilisation des techniques à haut-débit *via* les **puces à ADN**, il est possible d'obtenir une représentation de l'état de méthylation dispersé dans l'ensemble du génome (450 000 points). A partir d'un effectif réduit (70 sujets), les résultats ne montrent pas de changement spécifique après une exposition au DES. Cependant une analyse par région « **clusters** » montre une hyper-méthylation dans la région du gène ZFP57 (facteur de transcription) chez des sujets psychotiques exposés (7 sujets). Ce facteur qui joue un rôle dans l'immunité et le neurodéveloppement est hyperméthylé chez des sujets autistes vs sujets témoins. ***Ce facteur constitue-t-il une cible du DES au niveau du génome ?***

Questions :

-Spécificité de l'hypothèse inflammatoire pour l'autisme et l'hyperactivité; et pour la schizophrénie ? Pour l'autisme et les troubles précoces du neurodéveloppement, la réponse est oui ! Pour la schizophrénie, le suivi s'avère trop difficile !

-Quid des répercussions de l'alcoolisme masculin ? Nous avons la certitude qu'il n'est pas impliqué dans les troubles ! *Pour les troubles du neurodéveloppement, existence d'une signature épigénétique singulière des gamètes du père?* Pas de preuve, mais quand le père consomme, souvent la mère consomme aussi !

-Traitement hormonal lors d'Ectopie testiculaire et Cryptorchidie et schizophrénie ? La Cryptorchidie (absence d'un ou deux testicules dans la poche testiculaire appelée le scrotum) à la naissance est traitée avec des hormones ; la schizophrénie est vue à l'adolescence ; *la probabilité d'un lien ?* Encore mal définie à ce jour!

-Existe-t-il un parallélisme entre troubles réactionnels de l'attachement et cerveau mal construit dû à l'alcool ? Quand une mère est alcoolisée pendant la journée, on peut supposer que cela va engendrer des troubles de l'attachement chez l'enfant. Beaucoup de mécanismes restent à comprendre sur l'origine des difficultés émotionnelles lors des troubles réactionnels de l'attachement.

Les enjeux de l'intervention précoce au carrefour de la pédopsychiatrie et de la psychiatrie adulte :
Julie Bourgin (Psychiatre, centre hospitalier Sainte-Anne, Centre d'évaluation pour les jeunes adultes et les adolescents)

D'après la **charge mondiale de morbidité**, indicateur de santé global normalisé par l'OMS, on voit que les maladies psychiatriques sont prédominantes entre 10 et 28-30 ans et sont les plus invalidantes dans cette tranche d'âge.

Quelques définitions classiques sont utiles à rappeler. **Intervention précoce** : l'effet ou l'action de quelque chose dans un processus et/ou action d'intervenir dans une situation critique (cas de désordres psychotiques) ; **Précocité** : qui se produit avant le temps normal ou habituel ; **Enjeux** : changer nos habitudes pour moduler un processus en cours et anticiper.

Cliniquement, le processus pré-morbide anté - ou périnatal commence très jeune avant l'émergence de symptômes psychotiques ; il existe des traits de vulnérabilité cognitifs, neuro-moteurs et sociaux stables et des symptômes positifs (productifs) et négatifs. Au cours du temps, les symptômes évoluent de cette **phase pré-morbide** vers **la phase prodromale précoce** c'est-à-dire vers le début d'un retentissement sur le fonctionnement (1^{er} marqueur clé invalidant) de l'individu, puis vers un premier épisode **d'état psychotique constitué**, le déclin fonctionnel s'aggravant. Les sujets à haut risque de transition psychotique, avant le diagnostic de schizophrénie, ont **un risque relatif de 460** de développer un trouble psychotique comparé à la population générale. Chez ces sujets, après le début des symptômes, le risque d'évoluer est d'environ 30 % dans les 2 premières années, puis il y a plateau la 3^{ème} année, pour atteindre un risque d'environ 35 % en 10 ans. La majorité des transitions a lieu dans les 3 premiers mois et 50 % dans les 8 mois, **la fenêtre d'action** est donc restreinte.

Comment faire pour repérer plus tôt les symptômes? On parle de probabilité, de risques et non de diagnostic précis catégoriel d'où la notion **d'état mental à risque de transition psychotique**. Il existe des échelles validées sur le plan international qui permettent aux psychiatres de repérer des sujets à risque de développer la schizophrénie. Elles s'appuient sur **les symptômes de base** à la fois sensoriels, cognitifs, très subjectifs et les **critères à risque de transition psychotique** avec des symptômes plus francs, plus visibles qui se rapprochent des symptômes positifs classiques.

Quels sont les facteurs de risque ou charge associative de transition psychotique ? Une méta-analyse parue en 2017 montre que les **complications obstétricales** pendant la grossesse, conduisent à un risque de transition psychotique multiplié par un facteur 3. **Les traumatismes et la maltraitance infantile** (négligence, abus sexuels chez l'enfant...) multiplient le risque par un facteur 5,9. Le lien de causalité entre environnement et maladie reste difficile à établir, mais il est certain que 86,8 % des sujets à risque ont subi des traumatismes infantiles dans leur parcours de vie. Quant au déficit fonctionnel, il débute sans doute 15 ans avant le 1^{er} épisode psychotique. Un repérage pour une intervention précoce s'avère donc indispensable en pédopsychiatrie !

Comment contrecarrer « le processus » des troubles du neurodéveloppement ? Deux études montrent une amélioration des biomarqueurs électrophysiologiques chez le nouveau-né à 13 semaines après une supplémentation nutritionnelle en phosphatidylcholine au début du 2^e trimestre de grossesse chez la femme. De même, une étude en neuro-imagerie montre que l'épaisseur corticale est diminuée chez le sujet malade vs le sujet sain, avec de surcroît une diminution au cours du temps de la matière grise au niveau préfrontal, bien avant l'entrée dans la maladie. Le **Staging model of mental illness** (prise en charge à différents stades) sur des cohortes homogènes constitue le challenge suivant à relever.

Psychose émergente, comment les adolescents et jeunes adultes accèdent-ils aux soins ? *Alice Oppetit (Psychiatre, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière)*

Les enjeux de l'intervention précoce sont de trois ordres : - **retarder** ou **empêcher** la survenue de la maladie ; - **améliorer** le pronostic fonctionnel en limitant les hospitalisations ; - **prendre en compte** les enjeux socio-économiques. Pour ce dernier point, il faut savoir que le coût total des hospitalisations en

France est de 109 milliards d'euros /an. D'après une source de la Cour des Comptes en 2011, 1 € dépensé dans le champ de la prévention en fait épargner 15. Pour qu'une intervention précoce puisse avoir lieu, encore faut-il que les patients concernés accèdent aux services spécialisés et aux consultations de professionnels de l'intervention précoce. Or, ce pré-requis indispensable ne se fait pas facilement. En effet, à partir de la Cohorte EPOS (*European Prevention of Psychosis Study*), il a été montré que le délai moyen entre les premiers symptômes et la demande d'aide est de 72,6 semaines, qu'il faut 110,9 semaines supplémentaires avant une prise en charge spécialisée, ce qui fait un total de **3,5 années** en moyenne pendant lequel l'état clinique à risque de transition psychotique n'est pas détecté ! Par ailleurs, l'accès aux soins est complexe car dépendant conjointement de **-déterminants individuels** : 1- Caractéristiques du sujet (sexe, niveau de compétence émotionnelle) ; 2- Symptômes présentés (symptômes de dépression, de repli < à symptômes plus aigus tels que passage à l'acte, idées délirantes) ; 3- Modèle explicatif des troubles (« je suis né comme ça » ou « j'ai l'impression que mon cerveau ne fonctionne plus comme avant » ; - **déterminants sociaux** : 1- Rôle de l'entourage (aucun jeune ne s'est frayé un chemin jusqu'aux soins tout seul) ; 2- Degré de stigmatisation véhiculé (« Pas envie de passer pour un faible » ou « Voir un psychiatre c'est pour les fous ! » ; 3- Milieu scolaire (le milieu scolaire est révélateur des difficultés) ; enfin, de- **déterminants liés au système de santé** : 1- Collaborations entre les professionnels de santé (en France, le taux d'adressage du médecin généraliste vers le psychiatre est le plus bas d'Europe, de l'ordre de 8 %) ; 2- Accessibilité aux soins (disponibilité, gratuité) ; 3- Qualité de l'alliance thérapeutique (instauration d'un climat de confiance avec l'intégration de l'entourage à la prise en charge).

Le bilan dressé, la question de l'**après** se pose. Lorsqu'un patient est pris en charge pour un premier épisode psychotique, le risque de désengagement est massif, de l'ordre de 50 %. Selon une étude réalisée en Suisse, après une hospitalisation pour un premier épisode psychotique dans un service standard, 50 % des patients échappent aux soins. Les antécédents judiciaires, l'abus de substance, le fait de vivre seul et la sévérité des symptômes sont associés à un risque plus important d'échappement au suivi. La discussion du diagnostic avec le patient en cours d'hospitalisation, la construction d'un plan de traitement en collaboration entre les équipes hospitalière et ambulatoire, l'initiation du traitement ambulatoire durant l'hospitalisation et l'élaboration des projets concrets avec lui pour des besoins de base (logement, finances ou occupation), d'activités de la vie quotidienne ou de psychoéducation sont autant d'éléments associés avec une bonne insertion ultérieure dans les soins. Selon les principes du **case-management**, des équipes mobiles d'*Assertive Community Treatment* (ACT, prise en charge solide, affirmée dans le milieu) ont vu le jour notamment au Danemark (projet OPUS) ou en Suisse (*Treatment and early Intervention in Psychosis Program*). L'ACT est une composante essentielle des psychoses débutantes. Ces dispositifs pluridisciplinaires réduisent considérablement le taux de désengagement (7 % contre 50 % pour une prise en charge standard) et aussi la durée de psychose non traitée qui varie alors entre 1 et 6 mois *versus* 1 à 7 ans pour les soins standards. Sachant que la durée est associée à une diminution du pronostic fonctionnel à long terme, on mesure l'importance de développer ces interventions précoces pour les patients présentant une psychose émergente. En conclusion, la trajectoire de soins des personnes jeunes se fait en 3 phases : 1- **le help-seeking**, c'est-à-dire reconnaître le problème et demander de l'aide ; 2- **le referral** = adressage c'est-à-dire aider les patients à obtenir une consultation spécialisée en dépit des difficultés ; 3- **l'engagement** dans les soins, étape capitale facilitée grâce aux dispositifs de **Case Management**. Pour favoriser un bon parcours, il faut informer à la fois les patients, leur famille, le grand public, les professionnels du milieu scolaire, tous les professionnels de santé, des médecins généralistes aux psychiatres qui ne sont pas forcément formés à la symptomatologie subtile de **l'état mental à risque**. D'où l'intérêt de campagnes de communication !

Questions :

L'intérêt du protocole de réhabilitation pour les jeunes est-il d'éviter le taux d'échappement ? Oui intérêt dès la première hospitalisation.

-Avant l'émergence des symptômes psychotiques, et souvent pendant l'enfance, il y a de petits signes de dysfonctionnement, intérêt de sensibiliser les pédiatres ? Oui, on voit bien que les champs de formation sont différents. La psychiatrie est très mal connue des confrères. Formation plus spécifique obligatoire !

-80 % des enfants sont suivis par des médecins généralistes. Les MG pourraient-t-ils faire des repérages précoces chez des adolescents grâce à des outils précis ? Oui, car le psychiatre reste souvent sur le plan de l'attachement avec une vision interprétative des liens alors que les parents demandent une approche plus médicalisée. Intérêt dans ces cas des équipes mobiles.

Rédaction : Nicole Sarda, Chercheur ScienSAs'-NeuroPsy

Relecture et mise en page : Jeanne Etiemble et Dominique Donnet-Kamel, chercheures ScienSAs'-NeuroPsy
Bernadette Bréant, Mission Associations Recherche & Société, Inserm
