



Inserm

La science pour la santé
From science to health



FONDATION
Pierre Deniker
POUR LA RECHERCHE & LA PRÉVENTION EN
SANTÉ MENTALE



La mission associations

2019

Regards croisés sur l'actualité en psychiatrie

Intervention précoce
dans la schizophrénie

Maladies rares et troubles
psychiatriques

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 Solidarités et de la Santé

La Fondation Pierre Deniker créée et reconnue d'utilité Publique en 2007, a pour missions de soutenir des programmes de recherche, de mettre à la disposition des citoyens des outils d'information pour les aider à gérer leur santé mentale, d'aider la société à modifier son regard sur les troubles mentaux pour lutter contre la discrimination, la désinformation et la stigmatisation. Avec le soutien de l'Institut de Psychiatrie créé en 2012, du réseau ScienSAs piloté par la Mission Associations de l'Inserm, une journée de rencontre est organisée réunissant chercheurs, praticiens et associations d'usagers. L'objectif de cette journée est de faciliter la diffusion des connaissances sur les avancées de la recherche et des soins en psychiatrie et de créer des interactions fortes entre les associations et les équipes de recherche. Cette journée ouverte à tous est l'occasion de poser vos questions aux experts de la santé mentale : www.fondationpierredeniker.org

Pour l'Institut de Psychiatrie, cette journée est un rendez-vous d'échanges avec l'espoir de co-construire des avancées nécessaires aux soins en bénéficiant des résultats de la recherche fondamentale. Le but est de créer un espace collaboratif avec la mise en place de nouvelles méthodologies, le partage de données, des approches translationnelles, des modélisations cellulaires ou animales, l'innovation thérapeutique et la création de centres d'excellence. La finalité de notre action est « Mieux connaître pour mieux soigner ». L'Institut de Psychiatrie a remis en 2019 quatre prix : Deux prix de l'Institut de Psychiatrie à Bernard Angerville, CHU Sud pour « *Récupération cognitive précoce chez des patients alcoolo-dépendants au cours du sevrage* » et à Thomas Husson, Inserm-Rouen pour « *Rentabilité diagnostique du séquençage d'exome dans les troubles du spectre autistique* » ; Prix de recherche clinique à Alexandre Yailian, Centre de Neurosciences Cognitives UCB Lyon 1 pour « *Un nouveau marqueur neural du traitement visuel des expressions faciales dans la microdélétion 22q11.2* » ; Prix poster à Julie Coloigner, Inria CNRS pour « *Analyse de la connectivité structurale en dépression* ». www.institutdepsychiatrie.org.

La Mission Associations de l'Inserm coordonne des programmes d'action entre l'Inserm et plus de 500 associations de malades, personnes en situation de handicap et leur famille. Le réseau ScienSAs est un réseau de collaborations entre scientifiques retraités de l'Inserm et les associations de malades. Plus d'information sur : inserm.fr/espace-associations-malade

10h00 Introduction à la Journée : **Pr Catherine Barthélemy, Pr Marie-Odile Krebs**

C'est un plaisir de se réunir chaque année pour impulser des dynamiques nouvelles, découvrir les résultats de la recherche, entendre les messages des associations qui sont les partenaires essentiels au cœur des avancées et des actions partagées. Les progrès dans les soins, l'accompagnement et l'inclusion sociale, modélisés par exemple dans le plan pour l'autisme au sein des TND (2019-2022), et réalisés en collaboration avec les familles, les associations et nos collègues, ouvrent des pistes « pour changer la donne ».

1^{ère} session Intervenir précocement dans la psychose : les freins/les leviers

10h15 : Que pense-t-on en France de la schizophrénie ? Baromètre de la schizophrénie, Pierre de Maricourt (CH Sainte Anne).

Un baromètre de la schizophrénie a été réalisé il y a un an à l'initiative de la Fondation Deniker en collaboration avec l'Unafam et Promesses. La schizophrénie est une maladie mal connue et stigmatisée, aux profils divers, qui nécessite d'avoir un engagement sociétal et pas uniquement médical et associatif. L'enquête a été conduite auprès des personnes représentatives de la population à savoir : le grand public (1 102 français âgés de 18 ans et plus), des patients (113), des aidants (2 800), des médecins généralistes (100), des pharmaciens (100), des infirmiers (100) et des psychiatres (100) ainsi que des conseillers départementaux, en particulier du Conseil Général (responsable de la politique du handicap et de l'aide sociale). Plusieurs questions ont été posées selon le profil des répondants.

1. *Dans votre pratique avez-vous à prendre en charge des personnes souffrant de schizophrénie ?* Concernant les professionnels de la santé, 99 % des psychiatres répondent oui fréquemment vs 69 % des médecins généralistes et 72 % des infirmiers ou des pharmaciens ;
2. *Selon les répondants quel est le niveau de connaissance sur la schizophrénie ?* En déclaratif, on note une connaissance plus importante de la schizophrénie chez les psychiatres, patients et aidants. Logiquement, 100 % des professionnels de santé ont entendu parler de la schizophrénie contre 65 % du grand public et 45 % des conseillers généraux qui ne savent toutefois pas exactement ce que c'est ;
3. *Selon vous combien de personnes seraient touchées par la maladie ?* Concernant la prévalence, actuellement de 1%, peu la connaissent. Elle est très sous-estimée puisque 50 % du grand public pensent qu'elle est inférieure à 0,1% ;
4. *Connaissez-vous ses causes ?* Les réponses sont très variées, soit une maladie liée à des troubles psychiques, amplifiée par la prise de drogue, soit liée au stress psychologique et environnemental, déclenchée à l'âge adulte, héréditaire et d'origine génétique ;
5. *Les répondants pensent-ils que la schizophrénie peut se soigner ?* Pour tous, cette maladie chronique implique un traitement à vie qui peut, s'il est bien pris, permettre d'avoir une vie quasi normale. 20% du grand public, des conseillers généraux et des patients pensent que l'on peut guérir de la schizophrénie ;
6. *Selon vous, quels symptômes correspondent à la schizophrénie ?* Parmi les 4 symptômes les plus fréquemment cités (80-90 %), on trouve le comportement bipolaire, les idées délirantes, les hallucinations et le dédoublement de la personnalité. Parmi les moins cités, les tocs, les troubles de la mémoire, une perte d'appétit et des troubles du comportement alimentaire (50 %) ;
7. *Selon vous, quels sont les différents traitements pour soigner cette maladie ?* les médicaments sont les traitements les plus connus. Viennent ensuite les thérapies de psychoéducation qui abordent les composantes émotionnelles et comportementales et les électrochocs ;
8. *La schizophrénie est-elle dangereuse pour les autres et entraîne-t-elle des comportements agressifs et violents ?* La maladie est considérée comme dangereuse par 83 % du grand public et 70 % des conseillers généraux ; sa dangerosité est également perçue par les médecins généralistes (77 %) et par les pharmaciens (90 %). Cependant, seulement 20 % des patients, 11 % des aidants et 10 % des psychiatres sont tout à fait d'accord avec cette affirmation ;
9. *Qu'évoque le mot « schizophrénie selon les répondants » ?* Pour le grand public : maladie mentale, folie, fou, trouble de la personnalité, psychiatrie puis peur, bipolarité, dédoublement de la personnalité ; Pour les patients : principalement hallucinations, maladie, souffrance, incompréhension, isolement, angoisses, difficultés, délires, incompréhension ; Pour les aidants : principalement souffrance et maladie ; Pour le psychiatre : psychose (31 %), délire (27 %), chronicité (17 %), dissociation, hallucinations ; Pour le médecin généraliste : psychose (32 %), psychiatrie (24 %), dissociation et délire (17 %) ;
10. *Vous sentez-vous bien informé(e) sur cette maladie ?* le sentiment d'être peu informé sur cette pathologie est notamment partagé par le grand public, les pharmaciens, les médecins généralistes et les infirmiers ;
11. *Souhaiteriez-vous recevoir des informations, par quels moyens ?* Oui, 90% des patients et des aidants souhaitent être informés par des brochures explicatives, des témoignages, des articles, des conférences.

La schizophrénie étant une maladie qui isole, les principaux défis sont : *Pour les patients* : se faire des amis (54 %) ; gérer les tâches quotidiennes (54 %) ; se motiver à faire quelque chose (52 %) ; prendre soin de soi (42 %) ; chercher un travail (35 %). *Pour l'aidant*, près d'un tiers (30 %) se considère seul à accompagner leur proche. Leurs principaux défis sont : savoir prendre du recul (60 %) ; adopter la bonne posture (59 %) ; prendre les meilleures décisions (51 %) ; surmonter et gérer leur angoisse liée au rôle d'aidant (49 %) ; enfin savoir comment répondre aux sollicitations du proche malade (47 %). En effet, les aidants accompagnent leur proche dans les situations suivantes : conseils sur les décisions importantes (83 %) ; aides pour les tâches administratives (71 %) ; aides financières (70 %). Plus d'1 aidant sur 2 accompagne son proche sur sa thérapie (rappel des rendez-vous, de la prise ou de l'achat du traitement).

L'étude ABBA portant sur 20 000 patients montre que *les parents de patients* atteints de schizophrénie reçoivent plus de soins psychiatriques, avant ou au moment du diagnostic que les autres groupes. Cela suggère que la santé mentale des parents de patients atteints de schizophrénie se détériore jusqu'au diagnostic et ce niveau de détérioration reste élevé par la suite. Les diagnostics parentaux les plus fréquents sont des troubles affectifs, de l'anxiété et même de la schizophrénie (0,1 à 1 % vs 0 à 0,1 % dans les autres groupes). De plus, ces parents ont plus de risque de recevoir des soins psychiatriques que ceux de patients atteints de schizophrénie moins sévère. *Pour le patient*, il en ressort une prise en charge globale puisque 81 % des patients bénéficient d'un suivi psychologique (psychiatres, psychothérapeutes...) et 74 % reçoivent un traitement médicamenteux qui se décline ainsi : 60 % suivent un traitement antipsychotique oral quotidien et 20 % sont actuellement traités par un antipsychotique injectable. Cependant, 11 % des patients déclarent ne recevoir aucun traitement. Les thérapies de psychoéducation sont encore peu connues des patients (53 %) mais logiquement plus connues des psychiatres qui les citent à 91 %. Ainsi, 80 % des patients interrogés déclarent être satisfaits de leur traitement actuel bien que 30 % des patients déclarent ne pas avoir d'avis sur le choix de leur traitement ou ne pas avoir pour habitude de prendre des décisions quant à leur traitement. Pour les traitements, 77 % des patients ont déjà entendu parler des formulations injectables mais seulement 26 % s'en sont vus prescrire bénéficiant d'une meilleure image auprès des psychiatres. Les traitements injectables présentent de nombreux avantages : une garantie de l'observance (98 %), une prévention des rechutes (93 %) et une adhésion au traitement (83 %). Notons que les problèmes de tolérance sont associés aussi bien aux traitements oraux (73 %) qu'injectables (52 %). Rappelons que les traitements oraux sont associés à une plus grande difficulté d'administration (68 %). Enfin, considérant les traitements retard, sur 110 patients, l'acceptation ou la non-acceptation est identique (de l'ordre de 32 %). En conclusion, la schizophrénie souffre toujours d'une mauvaise connaissance dans la population générale avec la persistance d'idées reçues dans sa définition comme le dédoublement de la personnalité (sans doute entretenue par des représentations en particulier cinématographiques) mais également dans ses conséquences avec la surreprésentation du risque de dangerosité. Cette méconnaissance est partagée par les hommes/femmes politiques qui pourtant ont en responsabilité la prise en charge du handicap et de l'aide sociale. Néanmoins, il existe un vrai désir d'une meilleure connaissance. Enfin concernant les patients et leur entourage, il faut persévérer dans l'information apportée au patient et dans la nécessité de son implication directe dans les soins. Concernant les aidants, on note la charge importante pour eux, que ce soit en pratique mais également concernant la charge mentale qui nécessite un soutien des soignants mais aussi de la société de façon générale.

10h45 : Amélioration de l'accès aux soins dans le cadre de l'intervention précoce dans la schizophrénie.

Eric Fakra (Pôle Universitaire de Psychiatrie, CHU Saint-Etienne) ; PsyR², Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CNRL)

Il est capital que psychiatres, personnels sanitaires, usagers, aidants, associations puissent unir collectivement leurs forces pour représenter le droit des patients à bénéficier d'une prise en charge précoce de la schizophrénie, celle-ci étant très en retard en France comparativement à d'autres pays. *Comment se développe la schizophrénie ?* Les connaissances évoluent. On sait qu'il existe un modèle de vulnérabilité inné qui tient compte de la charge génétique et des multiples variants génétiques dont l'accumulation entraîne le

risque de développer la pathologie. Pendant les processus actifs d'organisation et de maturation cérébrale chez le fœtus, de nombreux facteurs environnementaux de stress, statistiquement très importants, s'y ajoutent allant des complications obstétricales et infantiles (infections, trauma, hypoxie) au stress social, émotionnel (1^{ère} et 2^{ème} générations de migrants) voire à l'abus de substances illicites (cannabis). Chacun de ces facteurs impacte beaucoup la survenue de la pathologie schizophrénique qui peut alors être multipliée par un facteur 3-4. Plus récemment, on a compris que l'entrée dans la schizophrénie se fait en plusieurs étapes dont la plus cruciale et la plus critique se situe lors du 1^{er} épisode psychotique. *Pourquoi une intervention précoce ?* Toutes les atteintes (perte cérébrale, altération cognitive) se faisant durant les 1^{ères} années, on pense qu'une intervention précoce et intensive avec l'objectif ambitieux d'obtenir la rémission totale durant cette période (ne pas laisser le malade s'approprier sa pathologie) va être prédictive du pronostic au long cours, le risque de rechute étant malheureusement très important. Plusieurs programmes sont développés dans plusieurs pays (hormis en France) qui visent à donner des soins spécifiques et personnalisés, plus adaptés aux jeunes patients, à leur rythme de vie pour les « accrocher à leurs soins ». *Pourquoi n'a-t-on pas en France des équipes de soins de ce type compte tenu du bénéfice au long court ?* On dispose pourtant d'arguments pour intervenir rapidement aux vus des résultats de programmes de prise en charge précoce. Citons le programme OPUS (2009) qui montre qu'une prise en charge intensive pendant 2 ans avec un suivi pendant 5 ans, permet une économie de 24 000 euros / patient! Il est important de considérer comme marqueur la durée de psychose non traitée i.e la durée entre le début de la psychose et le début du traitement. *Qu'arrive-t-il si la prise en charge est retardée ?* La psychose est une expérience très traumatisante et angoissante pour le sujet, « plus les délais sont longs, plus la guérison risque d'être tardive et incomplète ». Parallèlement, on connaît ses conséquences néfastes avec les difficultés familiales engendrées (épuisement de la famille) ; l'appauvrissement du réseau social et l'augmentation des difficultés de réinsertion socioprofessionnelle ; l'itinérance ; l'interruption du parcours scolaire professionnel et les abus de substance illicite. S'y ajoutent les problèmes judiciaires ; un risque accru de suicide supérieur à celui de la dépression ; une entrée plus traumatisante dans la maladie (policiers, ambulanciers...) ; des doses plus importantes d'antipsychotique du fait d'une réponse plus lente au traitement et peut-être une durée d'hospitalisation plus longue. Au final, on aura donc une rémission incomplète des symptômes et un pronostic appauvri. Le fait de pouvoir traiter précocement permettrait donc d'éviter la chronicité et l'auto-stigmatisation ; de soutenir le processus de maturation et le développement identitaire ; de miser sur la relation de confiance et de réduire les traitements coercitifs ; de maintenir l'espoir et l'acquisition des tâches développementales (socialisation, scolarisation, insertion dans un milieu de travail...) et d'éviter les ruptures trop longues au plan professionnel et social. Les principes fondamentaux d'une intervention précoce reposent avant tout sur un accès rapide à des soins de qualité et à l'expertise, une augmentation de la conscience de la communauté sur la santé mentale, un parcours de soins lisibles avec un accès facile aux dispositifs "youth friendliness".

Il est important de signaler les freins tant au sein même de la relation entourage/patient que chez les médecins et le système de soins : Pour le patient : son attitude de déni et celle des proches et des intervenants, la stigmatisation et/ou la peur de la stigmatisation, des modèles de croyances de la pathologie qui s'opposent aux modèles médicaux ; Pour le médecin : son attitude, son pessimisme, sa crainte à intervenir par peur de « sur diagnostiquer » et de stigmatiser, sa vision non actualisée de la pathologie schizophrénique et enfin ses difficultés de choix entre s'appuyer sur la famille ou privilégier la relation de confiance avec le patient ; Pour le système de soins : une prévention primaire peu développée et une organisation des soins psychiatriques opaque et peu compréhensible, le constat du peu de liens avec la médecine de ville ainsi qu'une très nette séparation pédopsychiatrie/psychiatrie adulte et au final, un manque de ressources et de professionnels formés à intervenir. En France, on souffre du fléau d'une vision ancienne de l'organisation des soins fondée sur l'hospitalisation. Cette organisation s'appuie surtout sur le psychiatre dont malheureusement le nombre est en nette diminution. Il est important de réfléchir au parcours du patient avant son arrivée dans les soins psychiatriques. Des moyens doivent être trouvés pour rencontrer le patient dans un endroit non stigmatisant. C'est ce qui est entrepris au CHU de St-Etienne à la fois dans le programme PRESTO qui comporte plusieurs volets: une campagne d'information grand public

pour réduire la stigmatisation, une formation des acteurs de 1^{ère} ligne et un délai d'adressage réduit avec une équipe mobile pivot et le programme PsyPrems de la Maison des Adolescents. Leur finalité est de réduire les délais de demande d'aide (par l'entourage), de diagnostic (contact avec les associations ou médecin généraliste) et d'adressage (médecins généralistes puis soins spécialisés en psychiatrie) afin de réduire la durée de la psychose non traitée. En conclusion, beaucoup reste à faire pour faciliter l'accès aux soins pour une intervention précoce !

Discussion

1- *Parmi les patients qui se font soigner quel est le pourcentage de déni et de non-connaissance de leurs troubles?* 100 % des patients passent par une phase fluctuante de déni. En France la durée de non connaissance du trouble est considérable de l'ordre de 18 -24 mois vs 8 mois voire de 3 à 6 mois dans les pays où des programmes sont généralisés. Très peu d'enquêtes évaluent les symptômes atténués, y compris chez les étudiants d'où une réelle problématique pour anticiper les programmes de soins.

2- *Quelques précisions sur le programme PsyPrems?* C'est une structure mise en place il y a 18 mois qui comporte 2 infirmières, 1 médecin à 40 %, 1 psychologue et une assistante sociale à temps partiel. Avec un adressage de 30 patients pour 1 prise en charge intensive sur 1 an, cette unité est complètement saturée ! *Ce programme est-il généralisé ?* On ne sait pas. Nous nous sommes inspirés du modèle de Caen avec une prise en charge intensive, le premier avantage étant de court-circuiter les urgences et de faciliter l'adhésion des patients aux soins par un contact avec l'équipe.

3- *En période de crise, les parents téléphonent et ne trouvent aucun soignant ? Comment savoir quand l'intervention est la plus pertinente? CHU et/ou CMP ?* La grande difficulté reste pendant les périodes de crises. Du point de vue sanitaire, il y a un besoin de ressources.

2^{ème} session Pour une recherche participative en psychiatrie comment impliquer les personnes concernées

La recherche participative en psychiatrie est une recherche complémentaire qui doit savoir impliquer les personnes concernées. Au niveau des thématiques, *y-a-t-il des champs oubliés ? Comment établir des rencontres, des discussions ?* L'objectif de cette session est de présenter le point de vue des usagers, leurs attentes et besoins.

11h15 : Pour une recherche participative en psychiatrie. Regard des Familles.

-Attentes et Besoins, Marie Jeanne Richard, Unafam.

Qu'est-ce que la recherche participative ; Attente et besoins des familles ? Une mode? Un grand débat? Un partenariat? Une mise en commun des savoirs médicaux et expérientiels, souvent non homogènes, pour résoudre une problématique ou la co-construire? Qui implique-t-elle?

Intérêts pour les chercheurs ? Du rôle d'expert dans le domaine qu'il étudie, le chercheur passe à celui de partenaire sur le terrain. Il fait partie de la communauté et devient un participant à égalité, tout en cherchant à accroître les compétences et les moyens d'action de ceux avec qui il intervient. Il en résulte une valorisation de son travail. *Qu'en est-il des acteurs associatifs ?* Ils ne sont plus « objets » mais « sujets » de la recherche. Ils servent d'une part, à orienter la recherche vers d'autres logiques qu'une logique de profit ou de puissance du sachant et d'autre part, à partager et à valoriser les savoirs qui sont issus de l'expérience.

Comment se situe l'Unafam dans les projets de recherches ? Pour répondre aux familles, l'Unafam soutient depuis 3 ans des projets de recherche avec la FRC: 1/Nouveau modèle animal de schizophrénie pour mieux comprendre et traiter les patients ; 2/Bénéfices psychologiques et physiologiques d'un programme de réduction du stress basé sur la pleine conscience (*Mindfulness*) réalisé auprès des aidants de malades souffrant de troubles psychiques sévères ; 3/L'espérance de vie réduite (15-20 années) des personnes suivies pour des troubles psychiques : des défauts dans le parcours de soins somatiques?

Deux autres sujets sont aussi soutenus: 1/Etude exploratoire des symptômes précurseurs de la maladie perçus par les familles ayant comme objectifs : Signes précurseurs tels que décrits par les familles ;

comment développer la notion de famille experte ? Un début de recherche participative ou collecte de données, de verbatim? 2/un soutien local à Toulouse sur un programme de recherche réalisé par la FERREPSY sur la contention mécanique.

Concernant les attentes des familles et les sujets de recherche éligibles à une recherche participative, citons par ordre d'importance : la production de connaissances sur les médicaments ; la recherche de marqueurs biologiques ; comment renforcer la compétence de l'entourage ; les indicateurs d'efficience à court moyen et long terme ; comment annoncer le diagnostic ; quels accompagnements ; le déni de la maladie et après ; Viennent ensuite des études en sciences humaines sur les accompagnements, l'habitat, la qualité de vie, le lien social.

Quelles sont nos attentes de cette recherche participative ? En priorité, des productions scientifiques largement étayées qui nous aident dans nos plaidoyers auprès des politiques publiques et bien évidemment, des recherches qui correspondent aux attentes des personnes en situation de handicap et à leur entourage. Nous nous interrogeons sur le sort réservé aux chercheurs eux-mêmes atteints de troubles psychiatriques suite à ce verbatim de l'un d'entre eux « *pourrais-tu parler des chercheurs souffrant de troubles psychiatriques et de l'omerta terrible qui les entourent, puisque rien n'est prévu pour eux si ce n'est l'arrêt de travail, sans oublier ceux qui sont allés au bout du bout en "arrivant à cacher" le suicide ?* ». En conclusion, des limites existent aussi bien sur notre capacité à problématiser ou à dépasser le recueil de données qu'en termes de disponibilité à y consacrer. N'oublions pas de prendre en compte la visibilité de ce type de recherche et/ou les financements alloués aux chercheurs et aux acteurs de projets participatifs. La fenêtre d'intersection entre pour/avec/par est très petite!

-Intervention de [Bénédicte Chénu](#), membre du Collectif Schizophrénie.

Ce réseau a été créé en 2015 pour porter la voix forte des aidants et de leurs savoirs expérientiels auprès des pouvoirs publics lorsqu'ils parlent de leurs proches malades. Son objectif est d'associer usagers, proches et chercheurs. Les aidants savent en effet, identifier et parler des maladies, les comprendre, les mettre à distance, parler des traitements et des effets indésirables. S'y associent des groupes de recherche et d'épidémiologie populaire utiles à de nouvelles compétences de savoirs et d'expertise. Ce réseau œuvre enfin à dé-stigmatiser la maladie. La recherche participative devrait être une norme éthique et un prérequis pour les financements, comme elle l'est en Angleterre. Les proches, peu nombreux souvent, s'engagent mais avec défiance du fait de l'absence de retour sur les résultats et l'impression d'être utilisés. Plusieurs thématiques récurrentes devraient être prises en compte par les chercheurs, citons les effets indésirables des médicaments, l'évaluation des thérapies, une réflexion conjointe pour élaborer des protocoles de recherches.

-Intervention de [Christopher Archer](#), [Fabienne Furger](#), [Maria Halpen](#), *Meeting for Minds*

Meeting for Minds a été fondé en 2012 pour ouvrir des portes sur la recherche neuroscientifique à des personnes qui souffrent de maladies psychiques : « La Science représente l'espoir ». Deux Forums ont eu lieu en 2016, axés sur une synergie avec les chercheurs sur « comment ouvrir vos portes pour regagner l'espoir de la science chez les malades ? ». Frapper aux portes des laboratoires est chose aisée mais rencontrer un scientifique/chercheur pour une recherche participative est plus difficile. Il dira « *Qu'il n'a pas le temps, que ce n'est pas dans l'axe de sa recherche, que c'est difficile pour sa carrière...* ». A Zurich et à Bern, des chercheurs spécialisés en neurosciences ont pu intervenir. Le déroulement des interventions/interactions a été filmé de façon à établir une collaboration entre tous les « partenaires de recherche ».

Fabienne Furger coordinatrice du **Projet Synergie** en Suisse. Le projet a été mis en place avec une association d'usagers et des chercheurs. Trois projets de recherches ont été établis sur la base de rencontres (1/mois) entre chercheur et personnes (2-3) ayant l'expérience de la maladie. Participants et chercheurs partagent un savoir acquis sur la maladie de sorte que ces expériences individuelles, créant un lien de confiance, ont une portée collective. Les projets et leurs financements doivent être bénéfiques pour les deux parties.

Cécilia Lobo (Projet Transmission épigénétique des traumatismes à travers les générations). Récit personnel.

« Ce qui m'a motivée à rejoindre le projet Synergie, c'est le côté scientifique versus théorie de l'anormalité de la part du psychiatre/psychologue. Prendre conscience qu'un trauma modifie un épigène est une notion incroyable ! Au début de la collaboration, on est impressionné face à une personne qui a un statut scientifique. Mais on est vite à l'aise car le chercheur, curieux de savoir comment le malade vit avec son trauma et peut le surmonter, bénéficie du côté humain bien différent des modèles de souris sur lesquelles il travaille. Mais grâce à ses protocoles, il nous démontre qu'un épigène est capable de se remodeler suite à un environnement favorable. Ainsi, notre rétablissement lors de décompensations devient alors plus rapide, la souffrance plus gérable. Pourquoi une telle collaboration est importante et pertinente ? Pour comprendre la maladie, il faut savoir écouter la personne qui la vit ! »

Discussion : Co-construction de projets de recherche, quelles méthodologies, quels outils ? Bernadette Bréant, responsable de la Mission Associations de l'Inserm.

Faire des associations de malades des partenaires de la recherche est une des priorités de l'Inserm. La base Inserm-Associations recense plus de 500 associations de personnes malades ou en situation de handicap, toutes maladies confondues. Le partenariat entre l'Inserm et les associations se fait grâce à un double dispositif : une structure qui réfléchit sur le partenariat à mettre en place avec les associations de malades et une structure opérationnelle qui rapproche les chercheurs avec les malades et les associations qui les représentent. Des cycles de formations sont proposés sur des thèmes choisis par les associations de malades (vaccinations, séquençage génétique). Le collège de relecteurs, formé par la Mission, permet d'assurer la compréhension du cadre et des objectifs de la recherche, l'énoncé clair des contraintes liées à celle-ci et le respect des droits des patients; il peut faire des propositions concernant d'éventuelles améliorations de prise en charge ou de déroulement de la recherche. Il favorise aussi la participation et l'adhésion des patients aux recherches. Le groupe Inserm-Alcool, créé en 2006 regroupe actuellement 9 associations de malades issus de mouvements d'entraide de personnes souffrant d'alcoolisme et des chercheurs. Un projet sur le repérage des personnes qui souffrent de troubles d'alcoolisation fœtale est en cours. Chercheurs et associations ont le même poids pour discuter, élaborer des projets de recherches et signer les publications. Il n'y a plus d'experts mais des partenaires qui placent les patients au cœur des dispositifs de recherches d'où une « véritable démocratisation scientifique » !

Divers points de discussion : questions/réponses

Dominique Willard « Dans le domaine de la psychoéducation, mise en place de la formation **Profamille**. Son objectif est d'apprendre et de partager un savoir indispensable pour progresser. Elle s'adresse aux familles mais en général co-animation avec des mamans. De même, le programme Sésame qui a pour objectif le partage, le dialogue, la dé-stigmatisation ».

Un père aidant : -« L'utilisateur ne doit pas être un objet-sujet mais un sujet-acteur car lui connaît mieux que quiconque sa maladie, sa souffrance. Il faut que de paria, il passe à citoyen. On doit aussi prendre en compte l'impact de la misère, la pauvreté. Il faut donc à la fois une inclusion sociale et économique de l'utilisateur.

Isabelle Blanqui Unafam : « Cas de mon fils (9 ans) en plein épisode psychotique ; Parcours de soins : Appel pompiers/Urgences/Pas d'écoute car manipulateur-refus d'être hospitalisé/Retour à la case départ/Mise en danger ! » Questions des parents : Où en est la formation des psychiatres du secteur hospitalier pour que les parents soient écoutés? Pourquoi ne pas leur expliquer les fondements biologiques et physiologiques de la maladie évitant ainsi la stigmatisation et rechercher l'efficacité de l'éducation thérapeutique sachant que seul 15 % d'entre eux savent qu'ils peuvent être aidés ? Qu'est ce qui est fait en psychoéducation par rapport à ce qui est obligatoire ? Besoin d'un dispositif d'annonce de la pathologie comme pour d'autres pathologies (cancer)? Méthode de soins en Finlande « Open dialogue » qui éradiquerait la maladie suite à la prise en charge à domicile dès la 1^{ère} crise psychotique ! Réalisable en France ? Recette miracle ? Non car ne s'adresse qu'à certains patients! Pourquoi les personnels sociaux éducatifs, observateurs au quotidien ne sont jamais associés aux programmes de recherche ?

12h35 3^{ème} session Schizophrénie et TOC, différences et similitudes. Pr Bruno Millet - Hôpital Pitié-Salpêtrière

L'existence d'un lien troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et psychose est connue depuis longtemps. La personne est anxieuse et développe des comportements compulsifs en réponse à l'anxiété. La prévalence de TOC dans la schizophrénie (SCZ) est de 7,8 à 48 % contre 1,2 à 2,4 % en population générale. Les TOC sont corrélés chez les patients SCZ à un moins bon fonctionnement cognitif, à des scores plus élevés de dépression et à des symptômes négatifs plus sévères. TOC et SCZ ont des caractéristiques communes proches (prévalence, facteurs de risque environnementaux communs, âge d'apparition similaire, sex-ratio de 1, côté chronique de l'enfance à l'âge adulte, diminution de la charge émotionnelle, peu de rémission...). Ce qui souligne la complexité de la maladie psychique est le fait que la SCZ-typique est une désorganisation majeure alors que le TOC-typique est une sur-organisation avec un caractère égodystonique (contraire à ses valeurs, déplaisant) des symptômes, reconnus par le sujet comme étant produits par sa propre pensée (présent dans 85 à 90 % des TOC). Au niveau physiopathologique, on observe en neuro-imagerie, des anomalies fonctionnelles plus probantes dans les TOC que dans la SCZ, dont une hyper-activation du cortex orbito-frontal (marqueur fort). La sérotonine et la dopamine sont impliquées. L'atteinte fonctionnelle est plus diffuse dans la SCZ. L'interaction génétique/environnement est clairement établie pour le TOC et la SCZ, avec en plus un facteur toxique précipitant dans la SCZ. En neuropsychologie, on note pour les personnes atteintes de TOC des perturbations mémorielles visuo-spatiales et un manque de flexibilité et d'inhibition mais les patients restent compréhensibles car leur pensée est rationnelle. Aujourd'hui, les TOC sont atténués par des stimulations profondes du noyau sub-thalamique que l'on sait être en relation étroite avec le cortex préfrontal et pour certains patients par des stimulations magnétiques transcrâniennes du cortex orbito-frontal.

Concomitance entre TOC et SCZ ? Dans la SCZ, pendant les prodromes ou dans sa phase contrôlée, des TOC peuvent être induits par des antipsychotiques (clozapine). *Les TOC servent-ils à structurer la pathologie SCZ ?* Non, car les études montrent une aggravation. Concernant la comorbidité, les données de la littérature indiquent que 15 % des patients schizophrènes ont un TOC au cours de leur vie contre 2 % en population générale. De même, les résultats issus d'une méta-analyse montrent des séquences temporelles différentes : diagnostic de TOC précédant celui de SCZ de l'ordre 48 % vs diagnostic de SCZ précédant celui de TOC de l'ordre de 30,4 % vs diagnostics posés de façon concomitante de l'ordre de 21,6 %.

Plusieurs questions se posent : chez des SCZ qui développent des TOC, la pathologie est plus sévère. *Pourquoi ? Quel en est le mécanisme puisque souvent provoqué par certains antipsychotiques ?* On retient l'hypothèse que les réseaux neuronaux dysfonctionnels seraient associés à un système de récompense qui pourrait être un dénominateur commun entre TOC et SCZ.

Actuellement le travail scientifique est basé sur des sous-types de maladies mentales créées à partir de descriptions cliniques. Depuis le DSM5 (2013), la classification clinique est orientée en fonction d'outils comme l'imagerie cérébrale, mais la pratique et l'expérience montrent que le phénomène est plus complexe avec un recouvrement fréquent des syndromes. La médecine étant de plus en plus personnalisée et individualisée, les classifications des maladies sont affinées en utilisant la technique de "*machine Learning*" qui se fonde sur des approches statistiques, en fonction des signatures cérébrales pour définir des sous-types de schizophrénie (paranoïde, hétérotypique, catatonique...) et de TOCs (laveurs, vérificateurs, composante obsessionnelle majeure ou compulsive, ...).

Notre objectif est de conduire une étude pilote à partir des 2 pathologies TOC et SCZ. Il s'agit de combiner les données cliniques, génétiques et de neuroimagerie de patients atteints de TOC ou SCZ typiques et de patients sur la frange entre TOC/SCZ et de voir comment la technique de "*machine Learning*" va les classer. Les techniques de *machine Learning* sont très complexes. L'idée est d'apporter un certain nombre de solutions de sorte que la machine pourra prédire tel traitement pour tel malade !

Questions : *Coexistence de syndromes (TOC/SCZ/autisme) comment les expliquer ? Les difficultés cognitives sont prises en compte ?* Certaines personnes avec des troubles du neurodéveloppement ont des capacités

importantes qui masquent et rendent plus difficiles les diagnostics. Ces patients s'orientent alors vers plusieurs associations pour essayer de comprendre et se faire aider !

14h15 : Table Ronde sur Maladies rares et troubles psychiatriques : la microdélétion 22q11

Le réseau ScienSAs de l'Inserm

Flavie Mathieu – Responsable du Collège des relecteurs de l'Inserm et du réseau ScienSAs

La Mission Associations de l'Inserm, créée en 2003, est dédiée au rapprochement entre les scientifiques et les associations de malades. Elle organise des formations destinées aux membres des associations, des rencontres nationales avec la participation d'acteurs politiques et d'académiciens, des journées rencontres-débats entre les différents partenaires associations/scientifiques/cliniciens autour de grandes thématiques et des rencontres dans les laboratoires de l'Inserm. Elle coordonne également des groupes de travail comme le Collège des relecteurs, le groupe Inserm Alcohol (qui développe des projets de recherche participative) et le réseau ScienSAs, créé en 2012, composé de scientifiques retraités et de membres d'associations. La mission du réseau ScienSAs est d'établir des collaborations, ponctuelles ou pérennes, pour aider les associations à faire de la médiation scientifique (traductions d'articles, veille scientifique), organiser des rencontres (tables rondes, colloques, séminaires), et construire des projets de recherche avec un chercheur en activité ou retraité (aide à la démarche scientifique, enquêtes, analyse de données ...). Les collaborations scientifiques/associations peuvent être sous forme de binôme ou de trinômes ou sous forme collective au travers des groupes de travail. Le groupe de travail NeuroPsy s'investit dans le champ de la neurologie et de la psychiatrie avec 30 membres, moitié scientifiques moitié membres d'associations. A ce jour, il compte plus de 30 collaborations et la co-construction depuis 4 ans de la table ronde de "Regards Croisés" et rédige les actes de la rencontre. Pour en savoir plus: inserm.fr/associations-malades

Conférences introductives

14h15-14h45 :

Les maladies fréquentes sont-elles rares? **Dr Boris Chaumette** Inserm U1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris ; Centre Hospitalier Sainte Anne - GHU Paris, McGill University - Montréal

D'après les données de la Fondation Deniker, 25 % de la population est touchée par les maladies psychiatriques qui sont ainsi au 3^{ème} rang des maladies les plus fréquentes après le cancer et les maladies cardio-vasculaires. Le poids de la génétique est extrêmement important dans les maladies psychiatriques en particulier dans la schizophrénie, l'autisme, l'hyperactivité avec troubles de l'attention. La génétique des maladies psychiatriques est très complexe. Il existe de rares cas de maladies (moins de 1/1000) avec un ou deux gène(s) impliqué(s) dont le polymorphisme (dit "variant") a une fréquence rare et un effet fort. La plupart des maladies impliquent de nombreux gènes avec des variants assez fréquents, à effets faibles (variants communs). Des études à haut débit (appelées GWAS pour "*Genome Wide Association Study*") comparant un grand nombre d'individus schizophrènes à des volontaires sains mettent en évidence plus de 100 gènes associés à la schizophrénie. Cependant, ces variants fréquents n'expliquent qu'une partie de la part héréditaire de la maladie. Le terme de schizophrénie pourrait regrouper plusieurs centaines de maladies psychiatriques rares ; l'intérêt se porte alors sur l'étude des variants rares par diverses approches :

- au niveau recherche, la variation d'une seule paire de bases du génome (*Single Nucleotide Variant, SNV*) grâce à des méthodes à haut débit comme le séquençage exome entier ;
- au niveau clinique, la recherche de la variabilité du nombre de copies d'un gène (*Copy Number Variation, CNV*). Le CNV est une forme particulière de polymorphisme dans lequel le nombre de copies d'un même gène (ou d'un segment chromosomique) est variable suite à une délétion (perte) ou une duplication (gain) ; Les puces à ADN permettent d'automatiser ces approches. Dans sa dernière publication, le Consortium

International PGC (*Psychiatric Genomics Consortium*), a publié la liste des CNV "à risque", comme la délétion 22q11.21 dans la schizophrénie ou "protecteurs", comme la duplication 22q11 dans l'autisme.

Que peut-on faire de ces résultats de dépistage génétique? On peut faire du conseil génétique pour les variants à effet fort, lorsque les familles nous interrogent sur les risques que d'autres membres soient touchés. Cela peut aussi servir à prévenir les comorbidités (cas de la délétion 22q11 souvent associée à une malformation cardiaque d'où une échographie cardiaque prescrite par les psychiatres), lutter contre la stigmatisation puisqu'on peut nommer et expliquer la pathologie par la biologie vs accusation de l'éducation, travailler sur le déni... Les maladies rares représentent plus de 7 000 maladies (3 millions de personnes, 1 personne/20 concernée, dont 80 % d'origine génétique avec handicaps physiques ou psychiques). En conclusion, les maladies fréquentes sont probablement dans un grand nombre de cas des pathologies rares !

La microdélétion 22q11.2 Un syndrome prototypique et ce qu'il nous apprend Dr Caroline Demily CRCMR - GénoPsy, CH le Vinatier, Institut Marc Jeannerod, Université Lyon 1.

La microdélétion 22q11.2DS est la plus fréquemment rencontrée, soit une naissance entre 1/2000-3000, bien que sous diagnostiquée. Le diagnostic est formel par des analyses de génétique moléculaire qui montrent 1 seule copie de la région 22q11 vs deux copies de la sonde témoin. Un diagnostic périnatal est possible dans le sang circulant. Le phénotype 22q11 est complexe car très variable d'un individu à l'autre, voire asymptomatique. A ce jour, plus de 180 manifestations cliniques sont décrites. Les atteintes médicales les plus fréquentes sont : une cardiopathie congénitale, des anomalies de l'arc aortique et de l'éjection des ventricules, une dysmorphie faciale associées à un déficit immunitaire, une hypocalcémie, un risque d'épilepsie. Au plan cognitif, on constate une cascade de difficultés d'apprentissage des interactions sociales dues à une atteinte visuo-spatiale prédominante chez les petits qui ont du mal à planifier, à organiser. Plus tardivement, on observe un apprentissage correct de la lecture mais un retentissement sur la capacité à appréhender les mathématiques, un fléchissement scolaire au milieu du primaire, conduisant à une désadaptation de l'adulte.

Au niveau du phénotype psychiatrique et comportemental, d'après l'"*International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*", on retiendra : une fréquence accrue de l'autisme chez l'enfant 22q11DS dans 11-15 % des cas ; une fréquence des comorbidités psychiatriques supérieures chez les enfants 22q11 sans TSA, des TDAH (40 %) avec une composante hyperactive au second plan, des troubles psychotiques (50 % > 25 ans), une schizophrénie (25-40 %), un niveau cognitif plus faible (déclin cognitif et fonctionnel prédictif à 50 % chez l'adolescent de la délétion 22q11), de l'anxiété, de la dépression (10 % à l'adolescence, 16 % à l'âge adulte), des troubles bipolaires (x4) et des troubles oppositionnels avec provocation durant l'enfance.

Les troubles de la cognition sociale tant pour la reconnaissance émotionnelle que pour la lecture intentionnelle sont plus sévères au regard de la schizophrénie. Les résultats d'une étude faite sur une population de patients adolescents vs un groupe contrôle, montrent que les seuils de détection des émotions faciales (colère, joie, peur, tristesse, dégoût) sont inférieurs sauf pour le dégoût. Les patients 22q11 ont un filtre sur toutes les émotions faciales mais ont une acuité plus forte pour le dégoût en résonance avec la survenue de symptômes psychotiques à forte connotation interprétative. Fort du diagnostic 22q11, des soins doivent être plus appropriés et fonction de l'âge. L'évaluation neurodéveloppementale/psychiatrique doit être régulière: un bilan psychomoteur et neuropsychologique (tous les 2 ans et les 5 ans à l'âge adulte) ; une évaluation orthophonique et du langage (tous les 2 ans) ; un dépistage de TDAH (annuel dans l'enfance) ; une évaluation du comportement (annuel surtout pour anxiété) ; des évaluations des compétences sociales et de l'autonomie (annuelle) ; une évaluation de l'intégration scolaire/professionnelle et des apprentissages (annuelle) ; la recherche de symptômes psychotiques (annuelle).

Du fait de la période critique de vulnérabilité à l'adolescence (10-20 ans) une évaluation biannuelle systématique est aussi souhaitable pour rechercher l'anxiété, les troubles de l'humeur et les troubles psychotiques ainsi qu'un bilan neuropsychologique et de la cognition sociale. Un bilan général (prise de

poids, scoliose, ostéoporose, trouble de la phonation ...) est recommandé ainsi qu'un suivi de l'adaptabilité sociale (échec scolaire, recherche d'emploi, remise en question). Comme il n'y a pas de recommandations précises pour la prise en charge médicamenteuse, on a recours à la prescription de chlorhydrate de méthylphénidate et/ou d'antipsychotiques (clozapine) pour lesquels les recommandations sont les mêmes que dans la SCZ non syndromique mais avec une vulnérabilité accrue à la maladie de Parkinson et au diabète. L'information doit être claire, documentée et la plus précoce possible pour les familles, pour lutter contre les fausses croyances et la stigmatisation. Grâce à un modèle murin de 22q11, on pourra aller au plus près des mécanismes cérébraux et trouver de nouvelles pistes thérapeutiques.

Intervention de Murielle Poher (Salpêtrière), Vincent Desportes (Filière Nationale de Santé DéfiScience)

Ce sont des dispositifs de santé relativement récents, avec 23 filières actuellement en France. Ils sont nés dans le cadre d'un décret de 2014 sur les Maladies Rares du neurodéveloppement. La filière Nationale de Santé DéfiScience à l'hôpital Mère-Enfant à Lyon est dirigée par le neuropédiatre, Vincent Desportes. La filière veut porter une double approche à la fois syndromique, prenant en compte la spécificité de chaque syndrome et fonctionnelle, selon le niveau de développement, le profil cognitif et les troubles associés du fait de la grande hétérogénéité des syndromes. Actuellement, on compte répartis dans l'hexagone 27 centres de référence (financements alloués par la DGOS) et 79 centres de compétence dont 3 centres de référence et 17 Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares à expression psychiatrique (CRCMR), ce qui reste bien peu au regard de la santé mentale ! L'une des caractéristiques de ces centres est sa multidisciplinarité (pédiatres, neurologies, pédopsychiatres, généticiens, endocrinopédiatres...). Les associations et réseaux constitutifs de la filière sont des associations de familles ou des réseaux associatifs, y compris les fédérations, concernés par les maladies relevant de la filière et souhaitant contribuer à la mise en œuvre du projet DéfiScience. L'idée est de consolider un ensemble d'acteurs qui partagent une communauté d'intérêts.

Comment marche une filière ? Seule elle ne fait rien, mais elle est un support pour les CRCMRs dont elle catalyse l'action. Elle décroïsonne les inter-CRCMR, évalue les groupes de travail, la formation et les appels à projet. Enfin, elle participe au lobbying/partenariats lors des Etats Généraux de la Déficience Intellectuelle, du projet START financé par l'ARS ou la stratégie nationale des troubles du spectre autistique (TSA) et des troubles du neurodéveloppement (TND). Dans le cadre de l'appel à projets 2019-2023 par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), les missions des filières sont axées sur : Diagnostic et prise en charge ; Recherche ; Formation et information ; Europe et international. Un site Internet ressources dédié à la déficience intellectuelle et aux troubles du neurodéveloppement est à la disposition de tous, professionnels de l'accompagnement et du soin, familles, institutionnels, élus.

Pour en savoir plus: www.defiscience.fr

15h00-16h30

1^{er} dialogue : Comment repérer, diagnostiquer et traiter les porteurs d'une microdélétion 22q11 ?
Interventions de Françoise Neuhaus (Génération 22) et Caroline Demily (CRCMR GéoPsy, CH le Vinatier, Institut Marc Jeannerod, Université Lyon 1)

L'association Génération 22 est une association nationale des personnes atteintes du Syndrome de Délétion 22q11.2 et leur famille. Créée en 1997, elle se compose de 18 bénévoles, 600 membres et plus de 300 familles sur un Groupe Facebook. Dans la délétion, les symptômes sont très variables en nombre ou intensité, mais un certain nombre de patients sont asymptomatiques, donc identifiés tardivement à l'âge adulte ou quand ils ont des enfants. Le diagnostic génétique peut être posé en anténatal ou à l'âge adulte en fonction des signes d'appel. Dans 80-90 % des cas, la délétion est de *novo*, une notion importante pour les familles qui viennent nous voir sous le choc du diagnostic sans être elles-mêmes atteintes ! Elles ont besoin d'être accompagnées, écoutées et informées (recommandations, conseils). Nos actions sont des groupes de paroles (1^{er} à Ste Anne) et des réunions régionales « Info Familles » avec les CRCMRs, en présence d'experts de la délétion pour partager nos expériences. L'association organise un congrès national G22 biennuel

(2018), une Conférence 22q11Europe biannuelle, le Congrès International 22q11 Society et le Congrès biannuel 22q11 Europe qui se tiendra à Barcelone (2020). L'association a établi de nombreux partenariats avec les CRCMR (Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares), les filières de Santé Malades Rares (AnDDI-Rares, Défiscience, TETECO), l'Alliance des Maladies Rares, Collectif DI, Eurordis, Orphanet, Maladies Info Services, le réseau Méditerranée, PRIOR.....

« Cas de Laura atteinte de délétion 22q11 (de novo) ; Née en 1988, deux sœurs (1981 et 1990). Tout a commencé par l'apparition de problèmes ORL (otite à 3 semaines, puis à répétitions pendant l'enfance) et des troubles du comportement, ne supporte rien dans son lit, ne joue pas, très passive, pleure beaucoup, passe la journée dans les bras ; marche à 18 mois ; à 24 mois, ne dit que « mama » pour tout et s'exprime par gestes. Le suivi médical est lourd jusqu'à 10 ans : bilan hôpital pédiatrique, consultation neurologique, bilan maxillo-facial, opération vélopharyngée, bilan orthopédique. A 15 ans, 1^{er} épisode psychotique (retrait social, insécurité hors de la maison, demande garde du corps) suivi par un neurologue « c'est un comportement d'adolescente... ». A 19 ans, enfin diagnostic génétique « Syndrome de délétion 22q11! » Les prises en charge vont faire appel à de nombreux spécialistes dont ORL, gastroentérologue, rhumatologue, endocrinologue, médecin interniste, psychiatre et généticien à l'âge adulte. Au niveau comportemental, on note en fonction de l'âge, opposition, retrait social, déscolarisation et ce jusqu'à l'âge adulte où elle reprend confiance et accepte une formation pour adulte. Aujourd'hui, à 30 ans, elle est contente de sa vie car elle a enfin réussi à se faire des amis et a désormais une vie sociale, un long parcours du combattant ! »

Questions

1-Un diagnostic 22q11 permet-il une meilleure trajectoire développementale? Dans quelle mesure il est indispensable à tout âge? Oui pratiquer un diagnostic est indispensable à tout âge pour alerter et conseiller sur le risque de transmission génétique ; dépister et prévenir les complications médicales ; accompagner le parcours cognitif, comportemental et de sociabilité.

2-Depuis l'ouverture du Centre GenoPsy vous avez reçu plus de cent cinquante patients atteints de délétion 22q11 : pour quels motifs viennent-ils vous consulter ? Quels bilans proposez-vous ? A Lyon, 170 personnes de 18 mois à 65 ans sont suivies. Les motifs sont divers en fonction de l'âge. Les personnes qui nous les adressent, sont essentiellement des généticiens, neurologues, psychiatres ou pédopsychiatres pour avoir des évaluations plus spécifiques. De manière générale, dans l'enfance, pour prévenir l'émergence d'un trouble psychotique. Quant aux adultes, ils ont déjà tous des troubles psychiques. Donc notre rôle est de les évaluer et les accompagner.

3-Les parents sont inquiets pour l'avenir immédiat ou lointain de leur enfant mais sont particulièrement préoccupés qu'il développe une schizophrénie : Quels sont les moyens pour des parents de détecter ou de prévenir une schizophrénie ? Le message délivré aux familles est contradictoire à partir du moment où la prise en charge est bien calée et organisée dans le quotidien. D'une part il faut qu'ils puissent oublier cette microdélétion mais d'autre part ils doivent rester en alerte et très vite consulter dès qu'ils constatent une anxiété, un déclin cognitif à l'adolescence, des troubles phobiques inhabituels !

4-Des cas sévères, parfois précoces de schizophrénie touchent des personnes avec une délétion : Y-a-t-il un lien établi avec des signes dans la petite enfance tels que les troubles de l'attention, des traits autistiques, des troubles du comportement ? Est-ce que le tableau des problèmes psychiques dans le 22q11 est le même que dans la population ? Est-ce que la prise en charge est identique ? Les liens établis les plus robustes à survenue ultérieure de schizophrénie sont un grand tableau anxieux, le déclin cognitif à l'adolescence et les troubles phobiques (10-12ans). Le tableau de schizophrénie dans la délétion est différent, avec plus de symptômes interprétatifs, d'hallucinations visuelles et d'hallucinations cénesthésiques (corporelles) qui concernent la sensibilité proprioceptive et intéroceptive et moins d'hallucinations auditives aussi riches que dans la schizophrénie. En cas de symptômes sévères, le traitement par clozapine (Leponex) est préconisé bien qu'en France il y ait une réserve à l'utilisation de cette molécule. Pour le reste de la prise en charge, il faut reposer la question de la réévaluation, réajuster les outils de rééducation (langage, cognition sociale) pour être en adéquation durant le neurodéveloppement et à l'âge adulte pour le projet de vie. Il y a un bénéfice à la réhabilitation cognitive.

5-On constate que les besoins de soins psychiques sont importants pour les personnes 22q11 mais en revanche, elles sont sous traitées ou pas du tout : Comment changer cette situation afin d'améliorer le fonctionnement des personnes avec une délétion 22q11? C'est une question de réévaluation avec des outils de rééducation. A partir de la triade évaluation-souhaits-besoins, il faut co-construire un projet de vie.

6-Le fonctionnement psychique différent des personnes avec un 22q11 est difficile à comprendre pour l'entourage (parents, enseignants etc...) et pour la personne elle-même et par conséquent difficile à expliquer : Pouvons-nous espérer la création d'un programme psycho éducatif qui s'adresse aux familles d'enfants et aux patients? Cela existe déjà comme le programme Profamille par exemple.

7-Des cas résistants aux médicaments chez des adolescents parfois sont très impactant et entraînent une forte régression dans leur développement : connaît-on des études en cours ou de nouvelles approches qui pourraient aider à les soigner? Les cas résistants ont probablement été mal évalués. Dans nos cas résistants, on constate une polymédication aux anti-psychotiques pourvoyeuse d'effets secondaires y compris psychiatriques donc un cercle vicieux mais on arrive quand même à stabiliser les personnes avec la clozapine moyennant l'application des recommandations internationales. De nouvelles approches et molécules plus spécifiques sont envisageables grâce à l'étude précise de l'influence des gènes de la région 22q11 sur des voies métaboliques à l'aide par exemple de modèles animaux.

8-D'un côté des individus souffrant de schizophrénie ont montré des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires, de l'autre de nombreuses personnes (75 % avec un 22q11) ont un déficit immunitaire primitif. Des études génétiques et des protéines ont fourni des preuves convaincantes impliquant des altérations des processus immunitaires/inflammatoires dans la schizophrénie. Est-ce que ces constats pourront déclencher des études collaboratives sur la délétion 22q11 entre chercheurs en neurosciences et en immunologie ? Oui, des travaux avec les chercheurs de ces spécialités sont en cours. Néanmoins, soulignons que les personnes 22q11 présentent une hypoplasie ou aplasie du thymus donc des problèmes inflammatoires. Des expériences en immunologie sont en cours, à partir de cellules *in vitro* en réponse à des agents infectieux.

2ème dialogue : Faire face à la schizophrénie : Evelyne Wagnon (Association Schizo?... Oui!) et **Isabelle Amado** (GHU Paris, CRCMR)

L'association Schizo?... Oui! regroupe 400 adhérents, souvent des familles. Elle dispose d'une ligne téléphonique et organise la tenue de colloques biennaux, la rédaction des actes des colloques et la publication d'ouvrages de réflexion. Elle organise aussi une collecte annuelle de dons pour les recherches sur la schizophrénie en relation avec la Fondation pour la Recherche Médicale et a des relations avec de nombreuses associations du champ de la psychiatrie. Elle est membre du collectif schizophrénie de GAMIAN-Europe. Elle lutte pour faire tomber le tabou qui frappe cette pathologie en assumant le nom schizophrénie et pour supprimer des dispositifs discriminatoires.

Questions

1-Quelle proportion de personnes atteintes du syndrome 22q11 va faire une crise psychotique ? Comment se fait le diagnostic du trouble psychotique quand la délétion a été diagnostiquée ? Le déclenchement des troubles psychotiques pour mon fils a été brutal, est-ce toujours le cas ? Oui, les troubles psychiatriques surviennent chez 75 % des personnes ayant une microdélétion 22q11 et 25 à 41 % auront des troubles schizophréniques. Pour les autres troubles : troubles humeur 40 % ; troubles anxieux 30 % ; TDAH 45 % des adolescents. Les comorbidités psychiatriques sont donc à prendre en compte en particulier les troubles de l'humeur ou attentionnels.

2-Quels sont les signes précoces ou comportements qui pourraient prédire l'apparition des troubles psychotiques ? Quelles sont les périodes les plus vulnérables ? Pourquoi ces troubles peuvent apparaître tardivement ? Chez l'adulte, on s'aperçoit que rien ne diffère du diagnostic SCZ. Le déclenchement des troubles psychotiques dans la microdélétion 22q11 n'est en rien différent du déclenchement de la psychose dans la population générale, pour âge, mode de survenue, symptômes ou traitements administrés. Les signes précoces sont souvent centrés autour de termes persécutifs qui se résolvent avec des faibles doses

d'antipsychotiques. On note toujours des anomalies cognitives, une baisse des performances à s'organiser et des difficultés dans les interactions sociales. Les modes de prévention de la survenue de psychose pour les personnes avec microdélétion 22q11 ne sont pas connus, sinon les modes de prévention généraux de type prévention face au cannabis ou autre toxiques. Comme dans la pathologie schizophrénique, la période la plus fréquente d'apparition de la psychose est située au début de l'adolescence jusqu'au début de l'âge adulte, donc la période de transition enfant /adulte. C'est une période sensible : maturation pubertaire, maturation cérébrale et neurodéveloppementale survenant à l'adolescence. Au niveau environnemental : période critique liée à la complexité des enjeux environnementaux, scolaires, affectifs, sociaux. Ces éléments deviennent plus compliqués et peuvent accroître la vulnérabilité de la personne

3- Outre les problèmes somatiques, ces enfants ont des difficultés tout au long de leur scolarité, comme des phobies scolaires, des prodromes toujours soulignés par les parents, qui devraient alerter les médecins. Pourquoi ces difficultés ne sont-elles pas prises en compte suffisamment en amont ? Il y a une insuffisance de formation des médecins généralistes ou des somaticiens qui fréquemment occultent les symptômes psychiatriques quand bien même ils sont présents. C'est une période charnière : l'entourage de la personne avec microdélétion 22q11 qui était plutôt adapté à une prise en charge et un suivi enfant doit s'adapter à l'entrée à l'âge adulte, et ceci à tous niveaux. Une meilleure coordination et un travail systématique en réseau dès l'entrée à l'âge adulte devraient faciliter la prise en charge et à terme permettre de déployer une politique de prévention. Il y a donc une réelle nécessité d'accentuer les efforts pour une politique de prévention dès l'enfance en cas de troubles anxieux pour aborder des situations nouvelles.

4-La prise en charge est difficile car à une maladie somatique compliquée s'ajoute une autre maladie compliquée que les psychiatres ne savent pas comment stabiliser. Comment éviter le surdosage du traitement? Il faut se documenter personnellement et parfois grâce à une association pour enfin connaître les bons circuits de soins, même en habitant à côté de Paris. Pourquoi les personnes stabilisées ne sont pas directement orientées vers des psychologues ou de la remédiation cognitive pour une prise en charge globale plus favorable au rétablissement ? Il faut bien gérer la transition enfant-adulte par une évaluation multidisciplinaire à la fois médicale (symptômes/traitement), neuropsychologique, fonctionnelle, somatique et sociale (rôle du réseau car les parents ne sont pas préparés). Cela nécessite la co-construction du projet de vie qui doit être partagé entre l'ensemble des acteurs présents auprès du jeune et discuter avec le secteur et dans le contexte des ressources du territoire. Des efforts sont aussi à faire pour étendre ce bilan au milieu professionnel en proposant des bilans de compétences adaptés.

5-Comment envisager dans l'avenir que tous ces jeunes enfants atteints de la délétion 22q11 puissent avoir accès à ces prises en charge avec TCC et remédiation cognitive, le bienfait serait de réduire, voire empêcher la survenue des troubles psychotiques? Cela passe par un partenariat actif avec les parents pour discuter ensemble sur le bilan et ses résultats, sur les choix offerts ; pour cadrer l'évolution du jeune adulte dans la mesure du possible au sein du réseau de soin coordonné ; pour orienter les parents vers les associations et toute structure support qui peut fournir des informations et à terme pour créer un programme de type Profamille afin d'accroître le niveau d'information et de gestion des troubles et améliorer le niveau émotionnel au sein de la famille pour le bien être de la personne.

3ème dialogue : Quelle prise en charge des patients et leur famille après diagnostic des troubles psychiatriques dans les maladies rares ? **Jocelyne Viateau** (Unafam) et **Dominique Willard** (GHU Paris et association Promesse)

L'Unafam est une association née en 1963. Elle est reconnue d'utilité publique. Pour réaliser ses missions, l'Unafam s'appuie sur ses 2 000 bénévoles motivés ayant un savoir expérientiel c'est-à-dire accompagnant eux-mêmes un proche souffrant d'une maladie psychique. Elle regroupe 15 000 familles adhérentes confrontées aux troubles psychiques d'un des leurs. Ses missions se déclinent selon 2 grands axes : Entraide et formation ; Défense des intérêts des malades et de leurs proches dont la lutte contre la stigmatisation. Numéro d'appel national (01 42 63 03 03) non surtaxé « écoute famille » avec des psychologues qui se relaient. Ses missions : défense des intérêts des malades et de leurs proches ; Participation à l'élaboration de la politique de santé en psychiatrie ; Soutien à la recherche ; Contribution à l'insertion sociale,

professionnelle, au logement : veille de l'existant, promotion et accompagnement des projets de création de structures : logement accompagné, emploi accompagné, GEM... enfin signalons, ses luttes pour obtenir l'effectivité des droits des personnes et contre la stigmatisation.

Présentation de la vie d'une jeune fille B : B présente une mutation de *novo* : une délétion au niveau de la région 8p23.1 correspondant à la perte du gène GATA4 connu pour être responsable de malformations cardiaques associées à une déficience intellectuelle et d'autres signes inconstants d'où résulte un parcours de vie difficile dès la période anténatale, puis dans l'enfance avec un léger retard des différentes acquisitions et des difficultés importantes dans les apprentissages pratiques (motricité fine, habillage, coordination pour alimentation). Une scolarisation enfance-adolescence à domicile jusqu'au niveau 3ème, suivie par plusieurs tentatives d'insertion dans la vie professionnelle. Tentative de prise d'autonomie mais dégradation progressive avec installation de troubles anxieux importants, repli sur soi, isolement, compulsions alimentaires, troubles du sommeil. Plusieurs tentatives de suicide et un parcours du combattant pendant 5 ans à partir de la première hospitalisation en psychiatrie. Elle est orientée en foyer d'accueil médicalisé (FAM). Aujourd'hui à 30 ans, vit en foyer d'accueil médicalisé de Pommeroeul (Belgique) : Elle est heureuse !

Questions sur la prise en charge globale des patients et de leurs familles après le diagnostic de trouble psychiatrique dans les maladies rares (et les autres!)

1-Quelle devrait être la nature du suivi et de l'accompagnement pour les patients et les familles ? Où ? Quand ? Comment ? Il y a un grand décalage entre ce qui doit être fait et ce qui est proposé. La prise en charge ne peut se faire sans partager et expliciter toute information avec la famille au sujet de cette pathologie complexe. Il faut donc un soutien familial, une aide psychologique et des informations sur les associations de familles. L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi à un patient devenu adulte. Elle fait partie intégrante de la prise en charge globale de la maladie. Il faut accompagner les périodes importantes du développement : début de la scolarité, suivi des apprentissages, adolescence, passage de l'enfance à l'âge adulte. Théoriquement d'après le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) on a tout !

2-Quelle aide devrait être apportée aux familles ? L'annonce du diagnostic signifie qu'une vie différente commence, dont on n'a pas le mode d'emploi. Très vite, on saisit que c'est le début d'une situation particulière. Les questions sur l'avenir de l'enfant restent sans réponse, c'est l'inconnu, un tsunami ! Les familles ont donc une demande triple : un soutien émotionnel, une éducation thérapeutique et des rencontres régulières avec l'équipe soignante de leur proche. La psychoéducation familiale est donc indispensable. En quoi consiste-elle ? Tout d'abord, une information « savoir sur la maladie », une pédagogie à transmettre i.e un savoir faire face à la maladie et un savoir être face au proche malade. Elle nécessite l'utilisation de stratégies spécifiques de modifications des comportements et de la psychologie pour savoir mieux gérer son propre stress et au final se soulager du fardeau émotionnel et adapter au projet de vie face aux pertes liées à la maladie. Profamille est un groupe d'accompagnement des familles. Son programme éducatif (site Profamille.org) validé par l'ARS répond à ces objectifs. Il s'adresse aux familles et à la fratrie (parents, frères et sœurs, grands-parents, conjoints) ! Pourquoi la psychoéducation familiale ? Selon les résultats d'une méta-analyse publiés entre 1998 et 2009 (44 études) sur la psychoéducation dans la schizophrénie, l'absence des proches donne des résultats moins favorables ! Le groupe Promesse est un groupe de paroles pour les frères et sœurs. En conclusion, il faut dé-diaboliser la psychiatrie et savoir lui donner de la qualité de vie. Allons y ensemble !

Editeur (publisher) : Inserm

Editeur (direction) : Mission Associations de l'Inserm

Auteur : Le réseau ScienSAs de l'Inserm

Rédaction : Nicole Sarda, Chercheur ScienSAs

Relecture et mise en page : Dominique Donnet-Kamel, Jeanne Etiemble, Marie-Ange Litadier-Dossou, Flavie Mathieu.

101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
www.inserm.fr

Sous l'égide du ministère de la Santé, l'Institut de Psychiatrie co-organise, avec la Fondation Pierre Deniker et le réseau ScienSAs de la Mission Associations de l'Inserm, une rencontre annuelle réunissant chercheurs, praticiens et associations de malades. L'objectif de cette journée « Regards croisés sur l'actualité de la recherche en psychiatrie » est de faciliter la diffusion des avancées de la recherche et des soins en psychiatrie. Ouvert à tous, cet événement qui a lieu à la suite du Congrès de l'Encéphale en janvier est l'occasion pour les associations d'échanger avec les équipes de recherche et les soignants. Le groupe NeuroPsy de du réseau ScienSAs y organise une table ronde entre associations et chercheurs sur des thèmes choisis par les associations.

La Mission Associations de l'Inserm

Département de l'information scientifique et de la communication
Inserm, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13
mission.associations@inserm.fr