





GRAND ANGLE

SANTÉ MENTALE

Changer d'approches ?



Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury
et Marie Simon**



Les maladies mentales restent encore bien trop souvent considérées comme un sujet tabou. Nous peinons à les reconnaître comme des troubles ordinaires qui peuvent nous toucher ainsi que nos proches, et à intervenir lorsque c'est nécessaire. Difficile en effet de faire correspondre les tourments privés dont nous faisons l'expérience dans notre intimité psychique, avec des dérèglements plus généraux qui pourraient avoir une origine environnementale et biologique, et que l'on pourrait étudier à l'échelle de groupes humains. Aujourd'hui, la recherche biomédicale a pour défi de tisser ces correspondances afin de mieux soigner, mais aussi de casser les stéréotypes qui freinent l'accès aux soins.

Car, non, ce n'est pas que dans notre tête.

En 2016, on estimait qu'une personne sur quatorze environ dans le monde souffrait de dépression, de trouble anxieux, de trouble de stress post-traumatique, de trouble bipolaire ou encore de schizophrénie. Dans les zones où les populations ont connu des conflits armés au cours des dix années précédentes, ce chiffre s'élève à une personne sur cinq. Ces données contredisent directement le préjugé commun selon lequel les maladies mentales s'observent avant tout dans les pays développés – où un niveau de vie moyen élevé, la sédentarité, l'éloignement de la nature et une dépendance croissante aux technologies auraient rendu les individus mentalement plus vulnérables. En effet, les troubles mentaux s'observent partout et ne sont pas affaire de robustesse psychologique ou de style de vie. Leur expression et leur sévérité dépendent certes de facteurs individuels, socioculturels et environnementaux, comme la stigmatisation des maladies mentales, l'accès à des soins de qualité, l'environnement familial, l'exposition à des facteurs de stress et à des traumatismes... Mais à grande échelle, la charge de morbidité¹ qu'ils représentent est lourde : elle est classée au cinquième rang mondial après celle des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies du nourrisson et des troubles musculosquelettiques. Les troubles dépressifs constituent la première charge de morbidité chez les adolescents ; enfin, la dépression reste la première cause d'invalidité dans le monde. Pourtant, cette charge de morbidité est probablement très sous-estimée dans la mesure où dans de nombreux pays, d'Afrique

ou d'Asie centrale notamment, les données sont parcellaires. Par ailleurs, partout où les maladies mentales sont stigmatisées, niées, où la dépression est considérée comme un signe de faiblesse ou d'échec personnel, les individus rechignent à se considérer comme malades et à recourir à des soins, même lorsque cela est possible.

Quantifier les troubles mentaux, une affaire difficile

Ces indicateurs connotent une situation inquiétante pour la santé mentale des populations. Cependant, ils ne permettent pas de se représenter directement si celle-ci se dégrade, si la prévalence² de certains troubles mentaux augmente de manière préoccupante et, si oui, sous l'influence de quels facteurs. « *En épidémiologie des troubles mentaux, nos principales sources d'information ne mesurent pas de façon très fiable la prévalence des maladies mentales, mais permettent d'évaluer leur impact sur la vie des individus*, explique

Bruno Falissard, psychiatre, directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Cesp) à Villejuif et de l'unité Santé mentale et santé publique

à la Maison de Solenn à Paris. *Ces indicateurs sont surtout utiles pour étudier des facteurs de risque et l'évolution des troubles au cours du temps. Certains ont, malgré tout, un intérêt de santé publique évident, comme la consommation de psychotropes ou encore la prévalence des suicides* », précise le chercheur. Si la plupart des troubles mentaux sont documentés aujourd'hui de manière précise et que leurs manifestations donnent lieu à des descriptions cliniques consensuelles, il n'est pas aisé pour autant de déterminer si une population donnée va mieux... ou moins bien.

« *Pour évaluer la santé mentale d'un patient, nous avons recours à des questionnaires. Pour autant, ce ne sont pas des équivalents de dosages biologiques ! Ils vont permettre de dessiner les contours d'un mal-être, de symptômes gênants voire handicapants que l'on peut éventuellement rapporter à une maladie, mais qui sont avant tout propres à une personne, poursuit le psychiatre. Dans ces conditions, il*

« **En épidémiologie des troubles mentaux, les indicateurs ne mesurent pas de façon très fiable la prévalence des maladies** »

faut être prudent quand on les utilise pour décrire une population entière. » Ainsi, on observe parfois une contradiction entre les données issues de différents indicateurs.

1 Charge de morbidité. Indicateur de santé qui représente la perte d'années de vie en bonne santé pour cause de décès précoce, de maladie, de dépendance ou d'incapacité

2 Prévalence. Rapport du nombre de cas d'un trouble ou d'une maladie à l'ensemble de la population

Bruno Falissard : unité 1018 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Saclay

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*, 16 septembre 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (17) 32154-2

F. Charlson *et al.* *Lancet*, 11 juin 2019 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (19) 30934-1

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*, 10 novembre 2018 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (18) 32279-7

V. Patel *et al.* *Lancet*, 18 mai 2016 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (16) 00160-4

H. Whiteford *et al.* *Health Affairs*, 1^{er} juin 2016 ; doi : 10.1377/hlthaff.2016.0082

Observatoire national du suicide, 5 février 2018 ; Suicide : enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence

⚠ Les maladies mentales sont nombreuses, hétérogènes et complexes (ici, une jeune fille anorexique). Leurs causes et leurs mécanismes ne sont pas encore élucidés et aucun marqueur biologique n'a été identifié pour permettre de confirmer leur diagnostic, qui reste fondé aujourd'hui sur l'observation clinique.



« En France, le taux de suicide chez les adolescents a baissé de 26 % entre 2003 et 2014, ce dont on peut se réjouir, poursuit Bruno Falissard. Mais dans le même temps, on observe chez eux une forte augmentation des indicateurs de dépressivité – c'est-à-dire de l'expression d'un sentiment de solitude, d'isolement, d'aliénation et d'anxiété –, une hausse qui pourrait être liée à la perception du monde d'une génération qui peine à imaginer son avenir. » Difficile, alors, d'évaluer avec certitude la prévalence de la dépression chez les adolescents. Les épidémiologistes s'efforcent néanmoins d'isoler les facteurs démographiques, sociaux, familiaux et comportementaux qui y sont associés, afin de faire de la prévention de manière efficace. En l'absence de repères absolument objectifs pour identifier et quantifier une grande partie des troubles mentaux – notamment ceux du comportement, de la personnalité et les troubles anxieux – certains chercheurs arguent que ce qui compte avant tout dans les soins psychiatriques, c'est l'évaluation d'une incapacité. Lorsqu'une personne se trouve entravée pour réaliser des tâches du quotidien, maintenir des liens sociaux, travailler, trouver de la joie dans des loisirs..., c'est qu'il y a un trouble à prendre en charge... même si l'expression de son mal-être et ses symptômes ne correspondent pas toujours à un diagnostic précis – validé par une nomenclature médicale de référence, comme le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5). Les maladies mentales sont des entités définies par convention, et celles-ci évoluent régulièrement grâce à l'accroissement des connaissances, qui elles-mêmes modifient les normes médicales. C'est pour cette raison, par exemple, que la prévalence et les symptômes de l'anorexie mentale varient en fonction du temps, des cultures, et concernent de plus en plus volontiers les hommes. À l'inverse, l'incidence et la présentation clinique de la schizophrénie semblent assez stables.

Office of the Surgeon General. "Culture Counts : The Influence of Culture and Society on Mental Health" in *Mental Health : Culture, Race, and Ethnicity*. Rockville (MD), Substance Abuse and Mental Health Services Administration, août 2001 ; www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44249

D. Mechanic. *Health Affairs*, septembre/octobre 2003 ; doi : 10.1377/hlthaff.22.5.8

Z. Agüera et al. *Plos One*, 16 mars 2017 ; doi : 10.1371/journal.pone.0173781

J. L. Ayuso-Mateos. "Global burden of schizophrenia in the year 2000" ; www.who.int/healthinfo/statistics/bod_schizophrenia.pdf

H. Häfner, W. an der Heiden. *Can J Psychiatry*, 1^{er} mars 1997 ; doi : 10.1177/070674379704200204

Une multiplication des troubles mentaux ?

De très nombreux troubles mentaux ont été ajoutés au DSM-5, paru en 2013, dont le trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur de l'enfant et de l'adolescent, le syndrome d'hyperphagie incontrôlée, la dermatillomanie, le trouble dysphorique prémenstruel ou encore l'accumulation compulsive.

Est-ce la marque d'une démultiplication des troubles de l'humeur et du comportement ? Les épidémiologistes estiment plutôt que la psychiatrie est désormais plus attentive aux situations de souffrance psychique au sein de catégories de la population autrefois négligées, comme les enfants, ou encore à l'accroissement des syndromes anxieux liés aux violences sociales et intrafamiliales. La création ou la diversification de nou-

velles catégories diagnostiques, fondées sur la fréquence d'observations cliniques spécifiques, reflète en partie cet intérêt pour des troubles handicapants, qui peuvent être vecteurs de fortes inégalités. Ces « nouvelles » maladies mentales, qui font souvent l'objet de débats nourris, voire de franches controverses, permettent aux patients de voir leur détresse reconnue et légitimée par un diagnostic — d'autant plus que de nombreuses personnes qui pourraient recevoir un traitement n'en bénéficient pas. Dans le même temps, certains praticiens craignent que cette multiplication des catégories pousse à « pathologiser » des situations qui ne relèvent pas nécessairement du soin psychiatrique, et à brouiller la frontière entre santé et bien-être.



⬆ La syllogomanie, ou accumulation compulsive, est le fait d'accumuler de manière excessive des objets sans les utiliser, indépendamment de leur utilité ou de leur valeur, parfois sans tenir compte de leur dangerosité ou de leur insalubrité.

© Arnaud Chocron/Hans Lucas via AFP

Pour autant, on se tromperait en supposant que certaines maladies mentales seraient objectives et universelles tandis que d'autres seraient floues ou exclusivement liées à une culture. « Le regard diagnostique dépend beaucoup de ce que la société attend et tolère du comportement des individus par rapport à une norme. Par exemple, la prévalence du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité chez les enfants explose, illustre Bruno Falissard. Une hypothèse raisonnable pour expliquer ce phénomène est que les exigences de productivité scolaire et extrascolaire augmentent ; on attend des enfants qu'ils soient sans cesse concentrés, polyvalents et perfor-

mants, et cette attente a des conséquences sur ce que l'on désigne comme "déficiente" dans leurs comportements. Les facteurs socioculturels influencent à la fois la définition d'un trouble, son évolution, la propension du malade ou d'un parent à demander de l'aide, et celle des institutions à lui en apporter. D'un autre côté, prendre en compte ces facteurs n'est pas incompatible avec l'étude du substrat biologique des troubles mentaux, bien au contraire. »

C'est sans doute ce qui caractérise les nouvelles approches en psychiatrie : tenter de prendre en compte l'influence de l'environnement sur la manifestation des troubles mentaux,

et celle de la société sur leur reconnaissance, tout en déterminant les variables, en amont de la maladie, sur lesquelles on est susceptible d'agir dans un but de prévention ou de guérison. Pour cela, la recherche explore aujourd'hui un angle longtemps négligé : le lien entre les dysfonctionnements des organes et les maladies mentales. Et en cette matière, le cerveau n'est qu'un suspect parmi tant d'autres.

Inflammation, immunité, métabolisme : les nouveaux suspects

Si les maladies mentales sont difficiles à observer au niveau d'une société entière et se

manifestent de manière unique chez chaque individu, alors quelle est la bonne échelle d'approche ? « *C'est une question fondamentale pour l'innovation en psychiatrie*, explique **Marion Leboyer**, responsable du pôle de Psychiatrie des hôpitaux universitaires Henri-Mondor et directrice de la fondation FondaMental. *Nous travaillons sur des maladies – telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression résistante, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ou encore le stress post-traumatique – qui sont extrêmement hétérogènes. Longtemps, il n'a existé aucun biomarqueur qui permette de classer les patients afin de mieux les traiter, d'une part, et de comprendre la genèse de*

leur pathologie, d'autre part. » C'est pourtant à cette échelle que la recherche est la plus prometteuse : l'identification de groupes de patients qui se ressemblent sur le plan biologique. Aujourd'hui plusieurs champs de recherche, comme la génétique et l'imagerie notamment, tentent de trouver les nouvelles signatures biologiques qui peuvent contribuer à casser cette hétérogénéité et à mieux identifier des sous-groupes au sein de ces maladies. Parmi eux, l'un fait l'objet d'une effervescence toute particulière dans la mesure où il bouleverse le regard que nous portons sur les troubles mentaux : l'immunopsychiatrie. « *Depuis plusieurs dizaines d'années, on sait que les grandes épidémies de maladies infectieuses font le lit des maladies psychiatriques. Ce fut le cas de la rubéole dans les années 1970 : la psychiatre Stella Chess avait montré une prévalence élevée de l'autisme chez les enfants atteints du syndrome de rubéole congénitale, 200 fois supérieure à celle de la population générale à l'époque*, explique Marion Leboyer. *Plus récemment, des études épidémiologiques danoises, dirigées par Michael Benros de l'université d'Aarhus, ont attesté que les infections et les maladies auto-immunes augmentent le risque de schizophrénie, de conduites suicidaires ou encore de troubles de l'humeur. En outre, il y a un si grand nombre de pathogènes associés à des maladies psychiatriques – par exemple la toxoplasmose pour les TOC, la schizophrénie, les troubles bipolaires, les conduites suicidaires, mais aussi les virus de l'herpès, de la grippe, et aujourd'hui de la Covid-19 – qu'il est raisonnable de penser que le moment où l'infection intervient au cours de la vie et ses conséquences inflammatoires sont à l'origine de ce risque accru.* »

Trois voies biologiques activées par les infections seraient susceptibles de favoriser la survenue de maladies psychiatriques.

Le besoin d'une psychiatrie transculturelle

Les mots et les concepts pour décrire la détresse mentale varient considérablement en fonction des cultures, au point que certaines maladies mentales n'existent que dans certaines langues – citons par exemple le « syndrome de résignation » (*uppgivenhetssyndrom* en suédois), un état dissociatif décrit uniquement en Suède et qui implique un type de léthargie caractéristique observée chez des enfants réfugiés. Or, les situations humanitaires critiques nécessitent des outils diagnostiques qui permettent de prendre en charge les individus de manière efficace indépendamment de la langue et de la familiarité des professionnels avec les populations qu'ils rencontrent sur le terrain. D'où l'émergence de la psychiatrie transculturelle, une discipline qui développe notamment des recherches pour créer des outils destinés aux ONG.

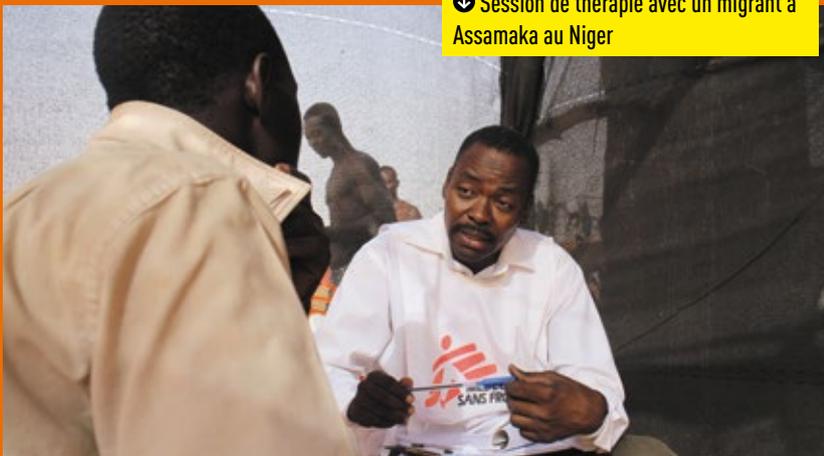
En 2012 par exemple, la psychiatre **Marie Rose Moro** du Cesp de Villejuif et Médecins sans frontières ont mis au point le PSYCAa3-6, un questionnaire permettant d'évaluer l'état mental d'enfants de 3 à 6 ans sur une échelle précise afin de repérer rapidement des signes de détresse psychologique qui pourraient passer inaperçus en fonction du contexte où les enfants sont observés. À partir de données collectées à Maradi au Niger, les chercheurs ont validé leur outil sur différents terrains, dans le but qu'il puisse être utilisé par des non-professionnels de santé mentale.

Marie Rose Moro : unité 1018 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Saclay

📄 K. Sallin *et al.* *Front Behav Neurosci.*, 29 janvier 2016 ; doi : 10.3389/fnbeh.2016.00007

📄 C. Marquer *et al.* *BMC Psychiatry*, 16 octobre 2012 ; doi : 10.1186/1471-244X-12-170

📍 Session de thérapie avec un migrant à Assamaka au Niger



©Pape Cire Kane/MSF

🔗 **Rétrovirus endogène.** Séquence du génome d'un organisme présentant des ressemblances avec des rétrovirus qui n'appartiennent pas à l'organisme

Marion Leboyer : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale

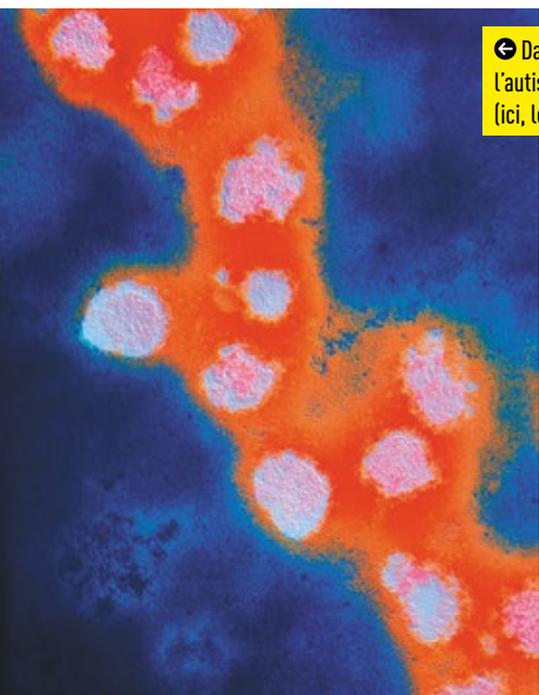
📄 M. E. Benros *et al.* *Am J Psychiatry*, décembre 2011 ; doi : 10.1176/appi.ajp.2011.11030516

📄 J. Hutton. *Front Hum Neurosci.*, 1^{er} février 2016 ; doi : 10.3389/fnhum.2016.00025

📄 H. Lund-Sørensen *et al.* *JAMA Psychiatry*, 1^{er} septembre 2016 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2016.1594

📄 M. E. Benros *et al.* *JAMA Psychiatry*, août 2013 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111

📄 K. Pape *et al.* *Nat Rev Neurol.*, juin 2019 ; doi : 10.1038/s41582-019-0174-4



➔ Dans les années 1970, une prévalence élevée de l'autisme chez les enfants atteints du syndrome de rubéole (ici, le virus) avait déjà été montrée.

©MBS/CSPI/Phanie

Première suspecte identifiée : la réactivation d'un rétrovirus endogène[❖], le HERV-W (*human endogenous retrovirus type W*). « Normalement, ces petits rétrovirus insérés dans notre génome depuis un million d'années sont silencieux sauf dans certains cas, et en particulier quand ils sont réactivés par des infections. Ainsi, leur enveloppe a été retrouvée chez la moitié des patients schizophrènes ainsi que chez ceux souffrant de troubles bipolaires, relate la psychiatre. Or il s'avère que ces enveloppes stimulent l'immunité innée [la première barrière antivirale, ndlr.] à l'origine d'une inflammation qui se révèle toxique pour les neurones. »

La deuxième voie suspectée d'être activée par les infections : la production d'auto-anticorps dirigés contre des récepteurs cérébraux, notamment contre les NMDA (pour N-méthyl-D-aspartate) qui sont indispensables au bon fonctionnement des synapses – les espaces de jonction entre les neurones au travers desquels circulent les neurotransmetteurs. Les auto-anticorps anti-NMDA sont impliqués dans l'encéphalopathie auto-immune, une maladie qui se traduit par une inflammation très sévère du cerveau. Or, dès 2013, les équipes de Marion Leboyer et de **Laurent Groc** de Bordeaux Neurocampus faisaient un double constat : cette encéphalopathie débute souvent par des symptômes psychiatriques (idées délirantes, hallucinations), tandis que

des schizophrènes possèdent des anticorps anti-NMDA dans le sang sans présenter d'atteintes neurologiques. Les deux équipes ont ensuite confirmé que 20 % des schizophrènes ont des anticorps anti-NMDA et montré que, chez ces malades, ces anticorps modifient la dynamique des récepteurs NMDA des synapses. « Ces connaissances ont mis en lumière une nouvelle entité clinique, les psychoses auto-immunes, qui fait l'objet d'un consensus international. En outre, elles ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques à base d'immunoglobulines[❖] ou d'anti-inflammatoires qui neutralisent ces auto-anticorps et qui ont fait leurs preuves dans les encéphalopathies », conclut Marion Leboyer.

Dernière voie associée aux maladies psychiatriques : l'axe cerveau-intestin. « L'inflammation augmente la perméabilité de la barrière digestive. Celle-ci laisse alors passer un certain nombre de nutriments dans la circulation sanguine qui vont contribuer à faire le lien entre l'inflammation périphérique et centrale, explique la psychiatre. En même temps, elle modifie la flore intestinale et provoque une dysbiose, c'est-à-dire un dés-

⬇ L'implication de la barrière digestive (ici, la muqueuse) dans la survenue de troubles mentaux via l'axe intestin-cerveau est un champ de recherche particulièrement prometteur.



© Inserm/Jérémy Béginon (19/13)/MAO

séquilibre de l'écosystème bactérien. Ce déséquilibre, qui se traduit par une baisse de la diversité des bactéries avec une augmentation de certaines souches au détriment d'autres, a des conséquences sur les neurotransmetteurs puisque par exemple 90 % de la sérotonine [qui permet notamment de gérer le stress, ndlr.] est produite dans l'intestin. »

Ainsi, selon l'équipe de **Thomas Dubois** de l'université de Louvain en Belgique, le lien entre déséquilibres biologiques et santé mentale correspond à un cercle vicieux. Un stress psychologique répété ou des infections au cours de la grossesse, de la petite enfance ou de l'adolescence favoriseraient à la fois une dysbiose et un mauvais développement cérébral, lesquels s'accompagneraient d'une inflammation « à bas bruit ». Le système immunitaire étant fragilisé, il répondrait moins bien aux stress avec une inflammation exacerbée qui alimenterait les dysfonctionnements cérébraux et intestinaux. Les dérèglements immunitaires sont donc à la fois des biomarqueurs qui permettent de stratifier les malades et d'affiner le diagnostic, et des cibles thérapeutiques potentielles. Pour autant, ils n'expliquent pas à eux seuls la survenue des maladies psychiatriques. « En effet, l'inflammation est la conséquence d'interactions avec des facteurs de risques environnementaux et un terrain génétique favorable », souligne Marion Leboyer. C'est dans cet esprit que **Ryad Tamouza**, également chercheur à l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil, a étudié le système HLA (pour *human leukocyte antigen*), un ensemble de gènes permettant de reconnaître le soi et le non-soi, c'est-à-dire les virus, bactéries, parasites, qui sont soit en symbiose avec l'organisme (le soi), soit considérés comme des intrus (le non-soi). Il a ainsi montré que certaines combinaisons

❖ **Immunoglobuline.** Protéine jouant un rôle central dans la reconnaissance, la liaison et l'adhésion des cellules

Laurent Groc : UMR 5297 CNRS/Université de Bordeaux

Thomas Dubois : université catholique de Louvain/Cliniques universitaires de Mont-Godinne, unité de Médecine psychosomatique

Ryad Tamouza : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

📄 P. Ellul *et al. Med Sci.*, avril 2017 ; doi : 10.1051/medsci/20173304010

📄 J. Jézéquel *et al. Trends Neurosci.*, 26 mai 2018 ; doi : 10.1016/j.tins.2018.05.002

📄 J. Jézéquel *et al. Nature Commun.*, 27 novembre 2017 ; doi : 10.1038/s41467-017-01700-3

📄 T. A. Pollak *et al. Lancet Psychiatry*, 29 octobre 2019 ; doi : 10.1016/S2215-0366(19)30290-1

📄 T. Dubois *et al. Psychiatr Danub.*, septembre 2019 ; PMID : 31488756

de sous-groupes de gènes du HLA différent chez les malades et chez les personnes saines. Il y aurait une sorte de signature génétique propre à chaque pathologie, notamment dans la schizophrénie, les troubles bipolaires et l'autisme, et de manière moins marquée dans la dépression et les troubles de l'hyperactivité. Autre exemple d'implication de la génétique : un variant du gène *SNAP25* (pour *synaptosomal associated protein*) retrouvé à la fois chez des patients atteints de schizophrénie et ceux qui souffrent de troubles bipolaires précoces. Or, cette protéine est un élément clé de la connexion entre les neurones. Les variants identifiés par **Stéphane Jamain**, chercheur dans l'équipe de Marion Leboyer, entraînent une surexpression de 30 % de *SNAP25* associée à une mauvaise connectivité des neurones au niveau du cortex préfrontal, qui est le siège des émotions. Là encore, les chercheurs précisent que cette composante génétique n'explique pas tout : elle contribue à augmenter le risque quand elle est associée à d'autres facteurs.



©Inserm/Patrick Desgrippes

⬆ Le test de la tour de Londres permet d'investiguer les troubles de la planification de l'action et est en particulier utilisé chez les personnes atteintes de schizophrénie.

Le rôle établi du stress et du cannabis

Deux semblent particulièrement importants dans la schizophrénie : le stress et la consommation de cannabis. Ainsi des travaux de l'équipe de **Marie-Odile Krebs**, psychiatre à l'hôpital Sainte-Anne à Paris et chercheuse à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, ont montré chez le rat que le stress répété altère diverses zones du cerveau, principalement les régions « limbiques »

❗ **Neuroplasticité.** Capacité du cerveau à remodeler ses connexions en fonction de l'environnement et des expériences vécues

Stéphane Jamain : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

Marie-Odile Krebs : unité 1266 Inserm/Université de Paris

📄 R. Tamouza *et al.* *Brain Behav Immun.*, 5 octobre 2020 ; doi : 10.1016/j.bbi.2020.09.033

📄 J. Houenou *et al.* *J. Neurosci. Res.*, 25 octobre 2017 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.1040-17.2017

📄 R. Magalhães *et al.* *Mol Psychiatry*, 5 décembre 2017 ; doi : 10.1038/mp.2017.244

📄 V. Mancini *et al.* *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 8 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.bpsc.2020.04.015

📄 J. Bagautdinova *et al.* *Transl Psychiatry*, 24 novembre 2020 ; doi : 10.1038/s41398-020-01090-z

📄 M.-O. Krebs *et al.* *Eur J Pain*, 19 mars 2019 ; doi : 10.1002/ejp.1377

📄 K. Jahn *et al.* *Neuropsychobiology*, 29 juin 2020 ; doi : 10.1159/000507670

📄 O. Kebir *et al.* *Mol Psychiatry*, 26 avril 2017 ; doi : 10.1038/mp.2016.53

📄 B. Chaumette *et al.* *Schizophr Bull.*, 1^{er} janvier 2019 ; doi : 10.1093/schbul/sby009

du cortex impliquées dans les émotions et la mémoire, mais aussi le thalamus. Cette petite structure, nichée au cœur du cerveau et chargée de traiter en particulier les informations sensorielles visuelles et auditives, se révèle à la fois plus petite que la normale et sur-connectée avec le cortex. Ce constat vient d'être confirmé par une équipe de l'université de Genève qui a observé, grâce à l'IRM, ces mêmes anomalies structurales et fonctionnelles chez des patients atteints d'une maladie rare, le syndrome de microdélétion 22q11.2 ; ceux-ci ont des hallucinations auditives et un très haut risque de développer une psychose. Concernant le cannabis, les chercheurs parisiens ont démontré que, dans le cerveau de l'adolescent, ses composés chimiques, les cannabinoïdes, induisent des modifications structurales et de connectivité qui impactent la neuroplasticité❗ du réseau entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. Des arguments s'accumulent donc sur le rôle crucial du système endocannabinoïde – composé de cannabinoïdes endogènes, de récepteurs cannabinoïdes et d'enzymes – dans la maturation cérébrale des adolescents, et sur celui

de son altération par les cannabinoïdes du cannabis, dont le THC (delta-9-tétrahydrocannabinol). Ce phénomène serait associé à une modification de deux gènes, celui de la neurexine (*NRXN1*) et celui de la protéine tau associée aux microtubules (*MAPT*), qui ont justement des rôles clés dans le développement, la préservation et la fonction des synapses. En outre, à la perturbation de la neuroplasticité s'ajouterait celle de l'inflammation et du stress oxydatif. « *La progression vers la maladie pourrait traduire l'incapacité du cerveau à maintenir son homéostasie* [c'est-à-dire son équilibre

pour un fonctionnement normal, ndlr.] », précise Marie-Odile Krebs.

Tous les malades qui souffrent de schizophrénie n'ont pas le même profil génétique et ne répondent pas de la même manière aux facteurs environnementaux. En revanche, les trois quarts d'entre eux ont un point commun : la maladie s'installe peu à

peu, au fil de la maturation du cerveau qui dure jusqu'à l'âge de 25 ans. Les premiers symptômes passent souvent inaperçus. Or « *il est démontré qu'une prise en charge précoce et personnalisée peut modifier le*

« La progression vers la maladie pourrait traduire l'incapacité du cerveau à maintenir son homéostasie »

devenir et limiter l'évolution vers la psychose chronique, et notamment la schizophrénie », assure Marie-Odile Krebs. En effet, à l'adolescence, le cerveau est encore malléable. Il est sensible aux effets néfastes de son environnement, mais aussi aux thérapies. D'où le projet PsyCare coordonné par la psychiatre, porté par l'Inserm et lancé en 2020, qui cible les troubles émergents chez les jeunes de 15 à 25 ans. Ce consortium de 11 équipes regroupe des universitaires, des médecins de plus de 20 centres cliniques, mais aussi des acteurs privés des technologies numériques. « Un des objectifs est notamment d'identifier des biomarqueurs caractéristiques du stade et du profil de l'adolescent afin de proposer une prise en charge personnalisée au bon moment, explique Marie-Odile Krebs. Nous allons aussi sensibiliser les personnes qui travaillent au contact des jeunes afin qu'elles repèrent les premiers signes, et la population générale. En effet, la stigmatisation des troubles psychiques retarde le recours à une évaluation adéquate et aux soins. »

Le défi des troubles de longue durée

Si la schizophrénie peut être retardée, voire enrayerée si elle est traitée tôt, le plus grand défi de la psychiatrie aujourd'hui est sans doute la prise en charge de troubles qui ne se « soignent » pas en tant que tels, mais dont les manifestations fluctuent sur le long terme, et avec lesquels le patient doit apprendre à vivre. La dépression chronique est l'un de

ces troubles. Les médicaments actuellement disponibles pour la traiter sont peu variés : ils ciblent généralement les circuits de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine, des neurotransmetteurs[❦] impliqués dans le comportement et les émotions. Or, plus de 50 % des patients n'observent aucune amélioration de leur état lorsqu'ils prennent un médicament antidépresseur pour la première fois, et environ 30 % voient leurs symptômes se maintenir dans le temps, même après avoir tenté d'autres approches thérapeutiques. La résistance aux antidépresseurs apparaît ainsi comme un phénomène préoccupant qui limite considérablement la capacité de la médecine psychiatrique à aider ces patients. « Il existe de nombreux facteurs associés à la résistance aux antidépresseurs, explique Catherine Belzung, directrice de l'unité Imagerie et cerveau à Tours. Par exemple, la présence de certaines comorbidités, et en particulier toutes celles qui concernent des maladies métaboliques comme le diabète et l'hypertension. » En la matière, la fondation FondaMental a montré de forts liens entre la dépression résistante et le syndrome métabolique. Ce dernier est défini par la présence de trois facteurs de risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires sur les cinq suivants : hypertension, glycémie élevée,

embonpoint abdominal, faible taux de bon cholestérol et taux élevé de triglycérides sanguin. Ainsi, entre 2012 et 2018, sur 205 individus atteints de troubles dépressifs majeurs et présentant une résistance au traitement, en moyenne 38 % souffraient de syndrome

métabolique, soit près de 4 fois plus que la prévalence observée en population générale (10 %). Autre facteur potentiel de résistance : une réponse altérée du cerveau. « Dans notre équipe, nous avons montré que lorsqu'on inhibe la création de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe, on supprime la réponse aux antidépresseurs. D'autres chercheurs ont constaté que chez certains patients la faible réponse aux antidépresseurs est associée au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HPA) impliqué dans la réponse au stress. Ce sont des connaissances importantes qui nous permettent d'expliquer en partie ce phénomène et, surtout, d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques », complète Catherine Belzung.

Actuellement, la plupart des traitements ciblent les neurotransmetteurs monoaminergiques, à l'exclusion de la kétamine qui vise les récepteurs glutamatergiques ; elle a montré une efficacité notable dans de nombreux essais cliniques, mais est encore loin d'être utilisée couramment. « Nous ne disposons donc pas d'un très grand éventail thérapeutique pour cette maladie actuellement, ce qui explique en grande partie pourquoi les médicaments ont des effets aussi insatisfaisants, précise la chercheuse. Les premières générations d'antidépresseurs étaient peu spécifiques avec beaucoup d'effets secondaires, et la recherche a dirigé ses efforts sur la disparition de ces derniers, plutôt que d'explorer

de nouvelles cibles thérapeutiques », complète Catherine Belzung. Actuellement, la plupart des traitements ciblent les neurotransmetteurs monoaminergiques, à l'exclusion de la kétamine qui vise les récepteurs glutamatergiques ; elle a montré une efficacité notable dans de nombreux essais cliniques, mais est encore loin d'être utilisée couramment. « Nous ne disposons donc pas d'un très grand éventail thérapeutique pour cette maladie actuellement, ce qui explique en grande partie pourquoi les médicaments ont des effets aussi insatisfaisants, précise la chercheuse. Les premières générations d'antidépresseurs étaient peu spécifiques avec beaucoup d'effets secondaires, et la recherche a dirigé ses efforts sur la disparition de ces derniers, plutôt que d'explorer

❦ **Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

Catherine Belzung : unité 1253 Inserm/Université de Tours

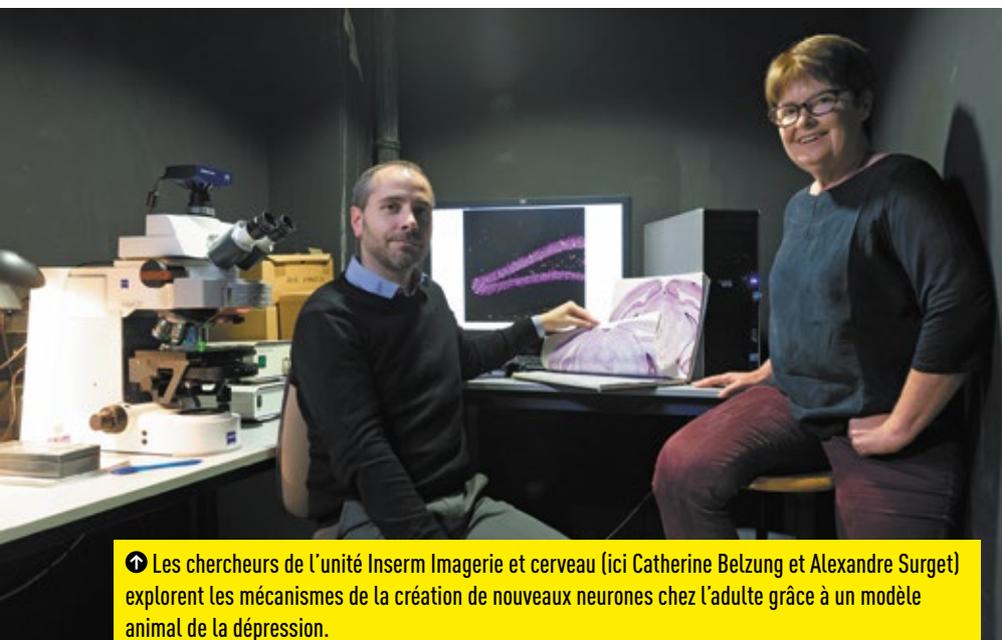
📄 P. Fusar-Poli et al. *JAMA Psychiatry*, 1^{er} juillet 2020 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779

📄 A. Menke. *Front Psychiatry*, 28 février 2019 ; doi : 10.3389/fpsy.2019.00101

📄 O. Godin et al. *J Clin Psychiatry*, 15 octobre 2019 ; doi : 10.4088/JCP.19m12755

📄 A. McGirr et al. *Psychol Med*, 10 juillet 2014 ; doi : 10.1017/S0033291714001603

📄 I. Kirsch et al. *PLOS Med*, 4 février 2008 ; doi : 10.1371/journal.pmed.0050045



📌 Les chercheurs de l'unité Inserm Imagerie et cerveau (ici Catherine Belzung et Alexandre Surget) explorent les mécanismes de la création de nouveaux neurones chez l'adulte grâce à un modèle animal de la dépression.

une autre voie. C'est pourquoi la dépression nous semble un mal si difficile à vaincre et pourquoi elle s'installe durablement chez de nombreux malades. De plus, des recherches ont montré que les effets des antidépresseurs étaient d'autant plus importants que les patients étaient gravement atteints. On peut en déduire que toute une partie des patients, qui sont moyennement atteints par la dépression, ne réagiront jamais de manière favorable à ce type de traitement. Une partie de la résistance aux antidépresseurs viendrait donc du fait qu'ils n'ont pas été évalués dans les populations de patients les plus pertinents », conclut Catherine Belzung. Aujourd'hui, il s'agit donc de cibler les patients qui ne répondront pas aux antidépresseurs afin de leur proposer des thérapies cognitivo-comportementales¹ adaptées, capables de leur offrir des effets durables, afin que la dépression ne devienne pas une composante à part entière de leur identité. Ce risque de s'approprier la maladie comme une fatalité à laquelle on n'échappe pas est d'ailleurs caractéristique de tous les troubles mentaux de longue durée, et en particulier dans les troubles consécutifs à un traumatisme.

Traumatismes, une histoire de temps et d'émotions

« Quand une personne ressent des séquelles psychiques plus d'un mois après un traumatisme, on parle de trouble de stress post-traumatique (TSPT). Il s'agit d'une forme de trouble anxieux très sévère qui se manifeste entre autres par l'irruption parasite d'éléments sensoriels et d'émotions fortes, comme la peur et la colère. Ces intrusions peuvent provoquer une grande détresse chez les personnes traumatisées, puisqu'elles font apparaître des "reviviscences" – une odeur, un son, une image, une pensée extraits du traumatisme, explique Francis Eustache, directeur de l'unité Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine à Caen et spécialiste de la mémoire au centre Cyceron. La personne essaye de s'en protéger grâce

¹ **Thérapie cognitivo-comportementale.** Traitement validé par des études de psychologie scientifiques et consistant en des exercices pratiques permettant de réduire des symptômes gênants

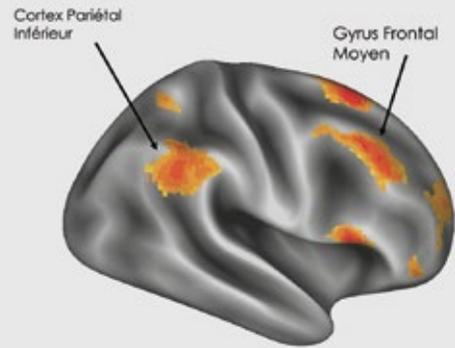
Francis Eustache, Pierre Gagnepain : unité 1077 Inserm/Université de Caen Normandie/EPHE

Denis Peschanski : UMR 8058 CNRS/Université Paris 1 - Panthéon-Sorbonne

² F. Eustache, B. Desgranges. *Les nouveaux chemins de la mémoire*, Inserm/Le pommier, octobre 2020

³ A. Mary et al. *Science*, 14 février 2020 ; doi : 10.1126/science.aay8477

➔ La méthode *Think/No Think* permet de modéliser l'intrusion de souvenirs. Ici, la distribution de l'activité cérébrale lors d'une tâche *No Think* après un traumatisme laisse apparaître que le gyrus frontal moyen contribue à envoyer un signal inhibiteur à la mémorisation.



© Inserm/Pierre Gagnepain

à l'évitement d'indices qui font surgir ces intrusions. Mais quand cet évitement est massif, il devient une carapace, facteur d'isolement. Autrement dit, ce qui était un outil de protection peut devenir un symptôme. » Or comme pour toute affection psychiatrique, traiter ce trouble nécessite de le connaître.

Longtemps non reconnu, le TSPT est aujourd'hui l'objet d'approches innovantes. Après les attentats parisiens du 13 novembre 2015, le neuroscientifique caennais et l'historien Denis Peschanski ont lancé le programme « 13-Novembre » qui vise à comprendre comment se construisent mémoires collective et individuelle. Parmi les études du programme, Remember s'intéresse aux composantes neurologiques de la mémoire. Portée par Pierre Gagnepain, également chercheur au centre Cyceron, elle a inclus 175 personnes : 102 étaient au plus près des attentats, et parmi elles 55 présentent un TSPT, 73 autres n'ont pas été directement concernées et servent de témoins. L'idée des chercheurs était de déterminer s'il était possible de dissocier un souvenir de son contenu émotionnel. Pour cela, ils ont « fabriqué » une intrusion mentale sans effet délétère grâce à la technique du *Think/No Think* : les participants apprennent par cœur des paires d'associations de mots et d'images, par exemple le mot « chaise » est associé à l'image d'un ballon. Puis selon la couleur du mot, vert ou rouge, ils doivent se remémorer (*Think*) ou non (*No Think*) l'image qui lui était associée. Durant cet exercice, les chercheurs observent les zones d'activation du cerveau grâce à l'IRM. « Les résultats montrent que chez les personnes qui ont un TSPT, lors d'une intrusion [c'est-à-dire quand la personne revoit l'image à son insu, ndlr.], le réseau qui permet le contrôle et fait intervenir les régions frontales, en avant

du cerveau, impliquées dans la mémoire et les émotions, ne s'active pas suffisamment, voire pas du tout. En revanche, il s'active dans des situations où il n'y a pas d'intrusion, décrit Francis Eustache. Ces personnes sont donc toujours un peu dans l'expectative d'une intrusion qui pourrait survenir à tout moment. Elles s'épuisent et n'ont plus les ressources suffisantes pour inhiber l'intrusion quand elles le devraient. Contrairement aux "vrais" souvenirs qui sont construits à partir d'évènements, d'émotions reliés entre eux et pour lesquels nous savons qu'ils se situent dans le passé, la représentation du traumatisme est faite d'éléments disparates et les intrusions font resurgir ce "souvenir" traumatique au présent. Dans ce cas, on peut parler de blessés psychiques, car la plaie reste béante. »

À l'occasion de la pandémie de Covid-19, les chercheurs ont étendu Remember et interrogé les participants pendant le premier confinement, puis lors du déconfinement. L'objectif est d'étudier l'effet d'un deuxième traumatisme chez les personnes qui ont vécu les attentats, avec ou sans TSPT, car « elles sont toutes fragilisées », précise Francis Eustache. Enfin, à partir de 2026, les chercheurs s'intéresseront aux enfants des victimes afin d'établir s'il existe une transmission intergénérationnelle du traumatisme et éventuellement des facteurs épigénétiques. L'étude est donc loin d'être terminée, mais elle pourrait avoir d'ores et déjà des implications thérapeutiques. Aujourd'hui, les traitements du TSPT obligent à se confronter au traumatisme pour le déplacer dans le passé. Or ces travaux suggèrent que des méthodes comme *Think/No Think*, déconnectées de l'évènement traumatisant, pourraient permettre d'entraîner les patients à mettre en place des mécanismes de contrôle de la mémoire complémentaires et efficaces.

Aujourd'hui, les connaissances foisonnantes des mécanismes défaillants du cerveau ouvrent la voie à des pistes thérapeutiques très variées. Cependant, certaines approches ont longtemps eu mauvaise presse à cause de leur ancrage historique – comme la stimulation électrique, par exemple. L'intervention physique sur le cerveau convoque encore aujourd'hui un imaginaire défavorable associé au contrôle et à la mutilation des patients, mais cela est heureusement en train de changer : certaines techniques sont désormais considérées comme efficaces pour certaines indications, ou très prometteuses.

Stimuler pour apaiser : la piste de la neuromodulation

Ayache Bouakaz, responsable de l'équipe Imagerie, biomarqueurs et thérapie au sein de l'unité iBrain de Tours, étudie l'utilisation d'ultrasons pour la neuropsychiatrie. « *Le champ d'application des ultrasons s'élargit très vite actuellement*, explique le chercheur. *En clinique, ils ont été approuvés très récemment par la FDA [l'agence américaine des produits alimentaires et de médicaments, ndlr.] pour le traitement de la maladie de Parkinson, des tremblements ou encore des douleurs chroniques. Des traitements pour Alzheimer et l'épilepsie font actuellement l'objet d'essais cliniques, et nous travaillons également à utiliser les ultrasons pour délivrer des médicaments grâce à la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique*». Cette effervescence a ouvert la voie à des indications proprement psychiatriques. *Aujourd'hui, nous sommes parmi les premiers à étudier le traitement de la dépression par ultrasons.* » L'équipe tourangelle d'Ayache Bouakaz explore en effet depuis quelques années les effets de la neurostimulation par ultrasons sur des modèles de souris dépressives, dans un projet pilote. « *Nous savons que les ultrasons ont une action biomécanique lorsque nous les focalisons sur le cerveau. Cette action induit soit une excitation, soit une inhibition de l'ac-*

tivité neuronale en fonction des paramètres que nous utilisons. Si nous ne comprenons pas encore les mécanismes qui régissent ces effets, en revanche nous maîtrisons bien quels paramètres ultrasonores permettent de stimuler efficacement une zone frontale du cerveau impliquée dans la dépression : le cortex cingulaire antérieur. » Grâce à cette méthode, les chercheurs sont capables de modifier le comportement de souris stressées, que l'on a préalablement comparées à des souris sous antidépresseurs et à un groupe contrôle. « *Nous utilisons un test fiable, qui consiste à lâcher les rongeurs dans une arène au centre de laquelle est disposée une forte source lumineuse. Les souris anxieuses se trouvent figées sur le bord de l'arène, tandis que les souris en bonne santé explorent leur environnement de façon active*, précise le chercheur. *La mesure de l'activité des souris en fonction du temps est un bon indicateur de leur niveau de dépression et d'anxiété, et nous a permis d'observer l'efficacité très nette du traitement par ultrasons, supérieur d'ailleurs au traitement par antidépresseurs.* » Évidemment, il faudra attendre la phase clinique pour s'assurer que ces résultats sont transposables chez l'Homme, et surtout que les effets du traitement sont stables dans le temps. C'est la prochaine étape du projet. D'autres types de neurostimulation, comme la stimulation magnétique transcrânienne – qui consiste à délivrer une impulsion magnétique sur le cortex cérébral à travers le crâne – ont montré quelques promesses

pour moduler l'activité cérébrale et ainsi atténuer des émotions indésirables, comme les épisodes de peur panique liés au trouble de stress post-traumatique. Des résultats encourageants ont été obtenus récemment chez l'animal, par **Wissam El-Hage** et son équipe de psychiatrie neurofonctionnelle de l'unité iBrain à Tours : en intervenant sur le cortex préfrontal, les chercheurs ont réussi à supprimer chez des souris des comportements de peur non motivés par une menace immédiate, l'un des symptômes les plus handicapants du TSPT. Ces techniques pourraient également contribuer à traiter des symptômes isolés, que l'on ne parvient pas à associer à une maladie spécifique et pour lesquels il n'existe pas de traitement à disposition ; c'est le cas de certaines formes d'hallucinations, par exemple. « *Cependant, la stimulation magnétique transcrânienne possède un certain nombre de limitations, notamment*

parce qu'elle ne permet pas une très grande profondeur d'exploration », précise Ayache Bouakaz. Elle semblerait ainsi avoir un effet modeste sur la dépression résistante aux antidépresseurs – qui pourrait s'accroître au fur et à mesure de l'amélioration des techniques et protocoles utilisés. Cependant, les preuves dont nous disposons actuellement pour évaluer l'efficacité de traitements à base de stimulation magnétique transcrânienne pour des maux aussi différents que les troubles obsessionnels compulsifs, l'anxiété ou la schizophrénie sont encore trop faibles pour conclure de manière définitive sur son

« Nous savons que les ultrasons ont une action biomécanique lorsque nous les focalisons sur le cerveau »

❖ **Barrière hémato-encéphalique.** Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central, qui protège le cerveau contre les agents pathogènes et les composés toxiques circulant dans le sang

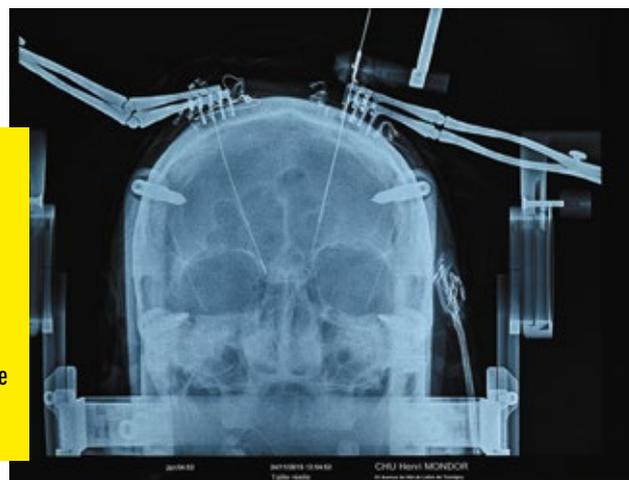
Ayache Bouakaz, Wissam El-Hage : unité 1253 Inserm/Université de Tours

📄 M. Legrand et al. *BioRxiv*, 21 octobre 2019 ; doi : 10.1101/813006v1

📄 M. Legrand et al. *Brain Stimul.*, 8 septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.brs.2018.09.003

📄 A. Somani et al. *Gen Psychiatr.*, 12 août 2019 ; doi : 10.1136/gpsych-2019-100074

➔ La stimulation cérébrale profonde peut être utilisée dans le traitement des TOC. Elle consiste à implanter dans le cerveau des électrodes connectées à un neurostimulateur qui délivre un courant électrique de faible intensité dans la région du cerveau concernée.



intérêt clinique. « Comme la stimulation magnétique transcrânienne, les ultrasons constituent une technique émergente qui exigera des années avant d'être parfaitement au point. Cependant, parce qu'ils se diffusent très profondément dans le cerveau et permettent un ciblage précis, ils suscitent tous nos espoirs pour des applications efficaces sur le long terme », ajoute le chercheur. Il faut distinguer ces techniques de la stimulation transcrânienne à courant direct, qui permet d'exciter les neurones d'une zone précise du cerveau grâce à un courant électrique de faible intensité appliqué sur le crâne, et qui s'est montrée efficace dans le traitement de la dépression en association avec une thérapie cognitive-comportementale. La stimulation cérébrale profonde, quant à elle, permet d'atteindre des structures cérébrales profondes à l'aide d'électrodes implantées au sein même des tissus. Approuvée par la FDA pour le trai-

tement des TOC très sévères, elle est par définition très invasive, et constitue donc rarement un traitement de choix – sauf en cas de symptômes extrêmement invalidants. « La stimulation électrique est comotée très négativement dans les représentations collectives. Paradoxalement, de nombreux appareils qui permettent de se traiter "chez soi" sont commercialisés et utilisés par des particuliers, notamment aux États-Unis, afin d'améliorer la concentration et les performances cognitives, regrette Ayache Bouakaz. Nous avons d'un côté des craintes essentiellement fondées sur une méconnaissance du sujet, et de l'autre une utilisation mal encadrée d'une technique dont on ne connaît pas les mécanismes d'action, ni les effets à long terme si elle est utilisée en dehors du cadre médical. »

De fait, on ne sait pas exactement par quelles voies le courant électrique modifie l'activité cérébrale. En 2018, les équipes



© Sylvie Gory-Fauré

La stimulation électroconvulsive agit sur la neurogenèse. Ainsi, sur cette coupe de cerveau, des neurones néo-formés apparaissent en blanc dans la couche granulaire du gyrus denté de l'hippocampe.

d'Annie Andrieux et de Sylvie Gory-Fauré de l'Institut des neurosciences de Grenoble ont étudié ce phénomène sur un modèle de souris dépressives caractérisées par un déficit de la motivation. Les chercheurs ont montré que l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie – un traitement de la dépression sévère par chocs électriques administrés sous anesthésie – pouvait s'expliquer au moins par un aspect : une augmentation de la formation de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe, particulièrement bien intégrés aux réseaux de neurones existants, juste après l'administration des chocs électriques. Comprendre exactement comment l'activité électrique permet de modifier l'activité neuronale pour soulager les symptômes des patients sera décisif pour améliorer ces traitements, mais également pour renforcer l'adhésion des patients à ce genre de techniques si leur efficacité était démontrée sur le long terme, accompagnée d'une psychothérapie.

La psyché au rythme de l'actualité

La crise sanitaire actuelle liée au nouveau coronavirus rassemble tous les ingrédients qui favorisent les maladies psychiatriques : une pathologie infectieuse, de multiples sources

Annie Andrieux, Sylvie Gory-Fauré :

unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

C. L. Nord et al. *Neuropsychopharmacol.*, 30 avril 2019 ; doi : 10.1038/s41386-019-0401-0

M. T. Holland et al. *Front Psychiatry*, 28 février 2020 ; doi : 10.3389/fpsy.2020.00055

R. Wurzman et al. *Ann Neurol.*, 23 mai 2016 ; doi : 10.1002/ana.24689

J. Jonckheere et al. *Brain Stimul.*, 15 août 2018 ; doi : 10.1016/j.brs.2018.08.001

L'e-santé au service de la psychiatrie

Dès le milieu des années 2010, la psychiatrie a vu l'intérêt des smartphones, des ordinateurs et d'Internet pour le diagnostic et une prise en charge au plus proche des besoins spécifiques de chaque patient. De nombreux outils d'e-santé commencent à faire leurs preuves dans diverses pathologies. L'essai clinique européen E-Compared dans la dépression a montré que l'e-thérapie comportementale et cognitive (e-TCC) médiée par les technologies Internet et mobile et associée à des interventions en face à face est aussi efficace que la TCC classique. Le projet PsyCare va quant à lui évaluer une approche similaire dans la schizophrénie, chez des patients âgés de 16 à 35 ans. L'équipe de Philippe Courtet de l'hôpital Lapeyronie à Montpellier évalue emma* (pour *Eco-logical Mental Momentary Assessment*), une application qu'elle a mise au point pour la prévention des suicides. Selon les premiers retours sur 14 patients, le taux de participation est élevé même si les réponses au questionnaire qui permet de suivre l'évolution du patient chez lui s'étiolent au fil du temps. Par ailleurs, la moitié des participants a utilisé les modules de régulation des émotions et 11 sur 14 se sont servis de l'application pour solliciter une aide extérieure pendant une

crise. Ces résultats sont encourageants, mais les chercheurs notent qu'emma* doit évoluer pour mieux répondre aux besoins individuels et être intégrée dans les procédures d'urgence. Une adaptation dont a su faire preuve l'équipe de Karine Chevreul, directrice adjointe de l'unité Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (Eceve) à Paris. En effet, son application et son site Internet StopBlues, qui préviennent la souffrance psychique et ses conséquences*, se sont enrichis d'un module propre à la Covid-19 dès le début de la pandémie.

*Voir S85n° 39, C'est pour demain, « StopBlues, le numérique pour prévenir le mal-être », p. 16-17

Philippe Courtet : unité 1061 Inserm/Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

Karine Chevreul : unité 1123 Inserm/Université Paris-Diderot

A. Kleiboer et al. *Trials*, 3 août 2016 ; doi : 10.1186/s13063-016-1511-1

M. Morgiève et al. *J Med Internet Res.*, 9 octobre 2020 ; doi : 10.2196/15741

L'application emma®



© Fondation Fondamental/P. Courtet

de stress, la violence du confinement, et des millions de gens, et donc de profils génétiques, exposés. Un objet d'étude inespéré pour la psychiatrie dont de nombreux scientifiques se sont emparés dès le début de la pandémie. Tempo Covid est un projet qui s'appuie sur la cohorte Tempo de près de 1 200 volontaires, créée il y a plus de dix ans auprès de personnes ayant participé, en 1991, à une étude sur la santé mentale des enfants. Dès le 24 mars, **Maria Melchior**, spécialisée dans l'étude des inégalités sociales en matière de santé mentale, et son équipe de l'institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris ont régulièrement interrogé les participants au cours du premier confinement général qui a eu lieu sur le territoire français, en profitant d'un avantage certain : les chercheurs étaient en mesure de comparer facilement ces nouvelles données avec celles issues des questionnaires réalisés les années précédentes, c'est-à-dire en conditions normales.

« Nous voulions tester deux hypothèses, explique l'épidémiologiste. D'une part, il fallait déterminer dans quelle mesure le fait d'avoir déjà eu des problèmes de santé mentale avant la crise sanitaire pouvait constituer un facteur de risque pour la manifestation d'un épisode dépressif ou anxieux. Et de fait : la probabilité de développer des symptômes significatifs d'anxiété et de dépression pendant le confinement s'est révélée deux fois plus élevée chez les personnes déjà prédisposées à ce type de troubles. D'autre part, nous voulions savoir si le fait d'avoir développé des symptômes de la Covid-19 était associé à l'apparition de troubles mentaux. » Les chercheurs ont observé un lien entre symptômes sévères – en particulier respiratoires – et symptômes anxieux et dépressifs élevés. « Ce constat nous pousse à formuler de nouvelles hypothèses de recherche. Est-ce qu'on observe là les effets du SARS-CoV-2 sur le système immunitaire, qui lui-même est impliqué dans la dépression ? Ou plutôt les effets du climat anxio-gène induit par l'épidémie et la crise sociale et économique qui en résulte ? » demande la chercheuse. Les prochaines étapes consisteront à évaluer

« La probabilité de développer des symptômes significatifs d'anxiété et de dépression pendant le confinement s'est révélée deux fois plus élevée chez les personnes déjà prédisposées à ce type de troubles »

l'impact de l'épidémie sur les inégalités sociales en matière de santé mentale à partir de ces données.

Autre observation intéressante : parce que la majorité des participants de la cohorte Tempo ont entre 30 et 45 ans et ont des enfants qui vivent au sein de leur foyer, les chercheurs les ont interrogés sur les symptômes manifestés par lesdits enfants. Résultat : 20 % d'entre eux ont montré des signes d'hyperactivité avec déficit de l'attention associés aux difficultés psychologiques et économiques des parents. « Ce sont des phénomènes connus, cependant nous avons pu le mesurer avec précision durant une période très particulière qu'est un confinement, et ces résultats

devront être intégrés dans la prise de décision publique, souligne Maria Melchior. Les retentissements de l'épidémie sur la santé mentale des populations ont été observés partout où nous avons regardé. C'est d'autant plus intéressant que la plupart des études dont nous disposons jusque-là concernant les troubles mentaux liés à des épidémies de maladies infectieuses, comme le SRAS et Ebola, avaient été réalisées sur des soignants. On retrouve aujourd'hui en population générale deux sources de stress associées à l'anxiété et à la dépression : l'isolement, et la crainte de contaminer autrui. »

Une autre étude menée par **Fabien D'Hondt** et son équipe au Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), auprès de 70 000 étudiants durant le premier confinement, dévoile que près de la moitié d'entre eux (43 %) présentaient au moins un trouble psychique, dont un quart indiquait de l'anxiété, du stress, de la détresse, et 11 % des idées suicidaires. Mais l'impact psychiatrique de la pandémie ne se limiterait pas aux personnes connues pour présenter des fragilités psychiques, ni au stress engendré par le confinement et la peur de la maladie. Une vaste étude américaine portant sur plus de 60 000 personnes ayant contracté la Covid-19 montre que ces malades semblent présenter un fort risque de séquelles psychiatriques. En analysant les données de santé recueillies entre 14 et 90 jours après l'infection, les



©Valentin Béloni / Hans Lucas via AFP

Les étudiants étrangers ont été les plus affectés par les conséquences du confinement. Ici, une étudiante d'origine mexicaine, confinée seule dans son studio de 18 m² du Crous, suit un cours en ligne.

chercheurs ont observé chez ces malades sans antécédents psychiatriques un risque accru de développer des troubles anxieux, des insomnies ou une démence, en particulier pour les personnes de plus de 65 ans. À présent, de nombreux collectifs universitaires de psychiatres s'inquiètent de l'impact réel de la crise sanitaire sur la santé mentale de la population et de la capacité du système de soins français à l'absorber. Plus que jamais, la feuille de route pour la santé mentale et la psychiatrie établie fin 2018 par le ministère de la Santé prend tout son sens. Pour rappel, elle a pour objectifs de promouvoir le bien-être mental, prévenir et repérer précocement la souffrance psychique, et prévenir le suicide ; de garantir des parcours de soins coordonnés et soutenus par une offre en psychiatrie accessible, diversifiée et de qualité ; et d'améliorer les conditions de vie et d'inclusion sociale et la citoyenneté des personnes en situation de handicap psychique. Tout un programme, à l'aune d'une épidémie infectieuse qui pourrait devenir une pandémie psychiatrique. ■

Maria Melchior : unité 1136 Inserm/Sorbonne Université

Fabien D'Hondt : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille, Lille Neurosciences et cognition

M. Wathelot et al. *JAMA Netw Open*, 23 octobre 2020 ; doi : 10.1001/2020.25591

M. Taquet et al. *Lancet Psychiatry*, 9 novembre 2020 ; doi : 10.1016/S2215-0366(20)30462-4