

AUX SOURCES DES MALADIES M

LE PÔLE DE RECHERCHE NATIONAL SYNAPSY A CONTRIBUÉ À ORIENTER LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE VERS L'IDENTIFICATION PRÉCOCE DES **SYMPTÔMES DES MALADIES PSYCHIATRIQUES**. UN CHANGEMENT DE PARADIGME QUI OUVRE DES PISTES THÉRAPEUTIQUES PROMETTEUSES.

Dossier réalisé par Vincent Monnet et Anton Vos



ENTALES

Lancé il y a douze ans, le Pôle de recherche national (PRN) Synapsy s'est fixé comme objectif d'étudier les bases biologiques des maladies psychiatriques. Hébergé initialement par l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), puis, depuis six ans, par l'Université de Genève qui partage sa direction avec l'Université de Lausanne et l'EPFL, il a permis de mener des recherches sur les traitements et les diagnostics de troubles tels que l'autisme, la dépression, la bipolarité et la schizophrénie. Entretien avec son premier directeur, Pierre Magistretti, professeur honoraire à la Faculté de médecine de l'UNIGE, à l'Université de Lausanne et à l'EPFL, et actuellement professeur à la King Abdullah University of Science and Technology en Arabie saoudite.

Campus : Cela fait plus de quarante ans que vous étudiez le cerveau, dont douze au sein du PRN Synapsy qui se termine cette année. Le système nerveux central a-t-il encore des secrets pour vous ?

Pierre Magistretti : Bien sûr. En 1979, lorsque j'ai terminé ma thèse en médecine à l'Université de Genève, je voulais être psychiatre. Mais je pensais qu'il fallait d'abord que je comprenne comment fonctionne le cerveau. Sous forme de boutade, j'aime bien dire que,

quarante plus tard, je ne suis toujours pas psychiatre et je ne sais toujours pas comment marche le cerveau.

Les connaissances sur les bases biologiques de la psychiatrie ont tout de même augmenté ?

Oui, les progrès qui ont été faits depuis un demi-siècle sont même impressionnants. Au début du XX^e siècle, il existait déjà une approche scientifique de la psychiatrie mais elle était limitée à des observations morphologiques, histologiques et anatomiques du cerveau. L'un de ses chefs de file était le psychiatre bavarois Aloïs Alzheimer (1864-1915). Il disséquait des cerveaux de patientes et de patients décédés à la recherche de lésions ou de modifications dans les tissus et les cellules cérébraux permettant d'expliquer les maladies psychiatriques. C'est d'ailleurs ainsi qu'il a décrit la maladie qui porte son nom et qui désigne une forme de démence sénile. Cette tradition neuroscientifique de la psychiatrie s'est cependant estompée par la suite au profit de la psychanalyse et d'autres approches psycho-thérapeutiques qui ont connu un formidable essor dès les années 1930. Un peu plus tard, dans les années 1950, on a découvert les premiers antidépresseurs. C'était une révolution pour la psychiatrie mais les neurosciences n'y étaient pour rien.

Comment les antidépresseurs ont-ils vu le jour ?

Certains médecins avaient remarqué qu'il régnait parfois une ambiance curieusement légère dans les sanatoriums qui réunissaient pourtant des personnes souvent gravement malades. Ils ont alors découvert que cet esprit positif était un effet secondaire d'un médicament antituberculeux. Le principe actif a pu être identifié et modifié pour donner naissance aux premiers antidépresseurs. Dans les décennies suivantes, tous les médicaments de ce type ont été développés sans connaître leur mécanisme d'action. Ils ont représenté un outil formidable qui a aidé à désenclaver les hôpitaux en rendant les patients autonomes et plus compatibles avec la société. Mais ils n'ont pas contribué à faire avancer la compréhension des maladies. Il a fallu attendre les années 1980-1990 pour que les neurosciences réémergent grâce au développement de techniques peu invasives et donc applicables à des personnes vivantes telles l'électroencéphalographie quantitative, l'imagerie cérébrale (notamment par résonance magnétique fonctionnelle) ou encore la biologie moléculaire. En parallèle, les études sur les animaux se sont améliorées. Bref, à un moment, il est apparu de plus en plus clairement que les neurosciences allaient un jour pouvoir expliquer l'origine des maladies psychiatriques. Ce, d'autant plus que l'on a également compris que la plasticité neuronale est un mécanisme biologique fondamental qui a lieu à tout âge et qui fait qu'en définitive chacun sculpte son propre cerveau au cours de sa vie. On a également découvert que, contrairement à ce que l'on pensait, rien n'est irréversible. On perd certes des neurones tous les jours à l'âge adulte mais on en produit aussi de nouveaux, sans parler des connexions synaptiques.

Est-ce dans ce contexte que le PRN Synapsy a démarré ?

Oui. Durant les années 2000, les travaux en neurosciences étaient encore très fondamentaux. Les études sur les modèles animaux concluaient systématiquement que les résultats pourraient éventuellement être transposés à l'humain et avoir un impact sur la compréhension de la schizophrénie ou de la dépression. Mais cela s'arrêtait généralement là. L'un des objectifs du PRN Synapsy était de faire un pas de plus et d'appliquer directement les techniques d'investigation sur les patients et les patientes psychiatriques – ce qui ne se faisait pas beaucoup. En effectuant des allers-retours entre les études sur les êtres humains et celles sur les modèles animaux manifestant les mêmes symptômes, il a notamment été possible d'identifier des circuits neuronaux impliqués dans certaines maladies.

Existe-t-il des modèles animaux pour des maladies psychiatriques ?

Il est difficile de créer un modèle de souris dépressive, borderline ou schizophrénique. En revanche, on peut développer un animal qui souffre d'un des symptômes caractéristiques d'une de ces maladies. Il peut s'agir, par exemple, de l'anhédonie, c'est-à-dire l'absence de plaisir, qui est un des traits de la dépression. Dans ce cas précis, il est possible de rendre une souris anhédonique en la soumettant à un stress modéré mais continu – le stress chronique est le principal facteur de risque de la dépression chez l'humain. Un tel animal, lorsqu'on lui propose de boire soit de l'eau sucrée soit de l'eau normale, ne montrera aucune préférence pour l'une ou pour

HOMMAGE

En douze ans d'activité, deux des directeurs du pôle de recherche Synapsy ont disparu de manière prématurée. Dominique Muller, 59 ans, et Alexandre Dayer, 49 ans.



Dominique Muller (1956-2015) : Codirecteur du Pôle de recherche national Synapsy depuis sa création en 2010, Dominique Muller a disparu accidentellement le 29 avril 2015 à la suite d'un accident de vol à voile survenu au Pic de l'Aiguille, dans le département français des Hautes-Alpes. Marié, père de deux enfants et jeune grand-père, Dominique Muller laisse derrière lui le souvenir d'un

scientifique de premier plan dans le domaine qui était le sien – la plasticité synaptique – et d'une personnalité reconnue par tous ceux qui l'ont côtoyé pour sa disponibilité, sa délicatesse et son engagement sans faille en faveur de la science.

Né à Bienne en 1956, Dominique Muller marche sur les traces de son père, médecin de famille à Bassecourt, en rejoignant les rangs de la Faculté de médecine de l'Université de Genève en 1975. Intéressé très tôt par la physiologie des synapses, il obtient un doctorat en médecine et en sciences en 1986 avant de rejoindre l'Université de Californie, Irvine (États-Unis), où il concentre ses travaux sur la potentialisation à long terme, un mécanisme cellulaire impliqué dans l'apprentissage et la mémoire. Une voie qu'il poursuivra à son retour à Genève où il est nommé successivement maître-assistant,

privat-docent, professeur adjoint puis professeur ordinaire, avant de prendre la direction du Département des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine) en 2008. Reconnu internationalement, ses travaux ont apporté plusieurs contributions importantes à la recherche en révélant notamment l'insoupçonnée malléabilité structurelle des cellules nerveuses et en approfondissant les connaissances sur les fondements moléculaires et structurels des maladies neuropsychiatriques. Les méthodes qu'il a élaborées tout au long de sa carrière sont d'ailleurs aujourd'hui encore largement appliquées dans les études de la physiologie et de la morphologie synaptique. Cheville ouvrière du Pôle de recherche national Synapsy, avec son collègue et ami de longue date Pierre Magistretti, il a été membre de divers comités du

l'autre des boissons alors qu'une souris normale choisira systématiquement l'eau sucrée.

Est-ce que cela signifie que l'on préfère désormais parler de symptômes que de maladies psychiatriques ?

Les chercheurs ont en effet depuis quelque temps adopté une approche dimensionnelle des maladies psychiatriques. On considère désormais qu'il existe une série de symptômes « élémentaires », ou endophénotypes, qui peuvent être présents dans différentes pathologies et à différents degrés. Il peut s'agir de l'absence de plaisir ou de motivation mais aussi de l'altération de certaines capacités cognitives ou encore de troubles de la perception. Ces endophénotypes ont le grand avantage d'être – potentiellement – enracinés dans la biologie, idéalement dans des circuits neuronaux, voire dans les gènes. En se basant sur des observations comportementales chez la souris, on peut dès lors étudier en détail les circuits neuronaux impliqués dans ces endophénotypes, se faire une idée des circuits homologues chez l'humain et vérifier les hypothèses grâce aux techniques d'imagerie cérébrale. En d'autres termes, il est possible d'aborder organiquement les pathologies psychiatriques chez l'humain.

Est-ce à dire que les définitions des maladies psychiatriques telles qu'elles sont listées par exemple dans le « DSM » (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) sont désuètes ?

Le DSM, la bible de la psychiatrie, dont la cinquième et dernière édition date de 2013, a joué un rôle important lorsqu'il est apparu dans les années 1950. Sa création était

« EN D'AUTRES TERMES, IL EST POSSIBLE D'ABORDER ORGANIQUEMENT LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES CHEZ L'HUMAIN »

une sorte de réaction à la domination de la psychanalyse et une façon d'injecter de la science dans la psychiatrie. Il y a cependant un consensus aujourd'hui pour dire que cette encyclopédie n'est pas très utile pour comprendre les bases biologiques des maladies psychiatriques. Elle permet, sur la base des symptômes observés, de ranger les patients et les patientes dans certaines catégories ou de les en exclure. Mais le problème, c'est qu'elle crée ainsi une classification un peu stérile qui n'est pas basée sur la biologie et ne permet pas d'avancer dans la compréhension des origines des maladies.

Fonds national suisse de la recherche scientifique. Il a contribué à la création du Centre de neurosciences de Genève et de l'École doctorale lémanique de neurosciences, un programme commun partagé entre les universités de Lausanne et de Genève, qu'il a codirigé de 2002 à 2011. Dominique Muller a reçu de nombreux prix en reconnaissance de ses travaux scientifiques, notamment le prix Bing (1997), le prix Théodore Ott de l'Académie suisse des sciences médicales (2002) et le prix de la Fondation Max Cloëtta (2005).

Alexandre Dayer (1970-2020):

Directeur du Pôle de recherche national Synapsy depuis 2016, le professeur Alexandre Dayer est décédé de manière prématurée le 28 juin 2020. Alexandre Dayer était un spécialiste internationalement reconnu dans le domaine des neurosciences psychiatriques et du



CHRISTIAN LUTZ

neurodéveloppement.

Formé à la médecine à l'Université de Genève, Alexandre Dayer obtient un doctorat de l'Université de Lausanne (1999), puis un titre de spécialiste en psychiatrie et psychothérapie adulte (Genève, 2009).

Au bénéfice d'une bourse du Fonds national de la recherche scientifique, il séjourne ensuite au National Institute of Mental Health de Bethesda (États-Unis)

dans le cadre d'un stage postdoctoral. De retour dans sa ville natale, il intègre le Département des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine) et est nommé chef de clinique du Département de psychiatrie des Hôpitaux universitaires de Genève. Professeur associé au sein du Département de psychiatrie de l'UNIGE dès 2013, il accède à la fonction de professeur ordinaire en 2018. Chercheur et clinicien aux compétences unanimement reconnues, Alexandre Dayer est l'auteur de travaux de premier plan qui ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes cellulaires, moléculaires et génétiques contrôlant l'assemblage des circuits corticaux et leur rôle dans la vulnérabilité précoce aux maladies mentales. Particulièrement intéressé par l'origine et la diversité des neurones inhibiteurs du cortex cérébral, il a

notamment identifié une source inédite de neurones (située dans l'aire dite « préoptique ») tout en mettant en évidence le rôle critique de la sérotonine dans la migration interneuronale. Alexandre Dayer était également très engagé dans l'enseignement prégrade et postgrade à tous les niveaux de formation au sein de la Faculté de médecine, où il a promu une relève scientifique et médicale d'excellence. Enseignant et mentor passionné, il a contribué à moderniser la formation des étudiants en médecine et à développer une formation approfondie en neurosciences psychiatriques. Apprécié par ses collègues non seulement pour son expertise scientifique mais aussi pour ses qualités humaines, marié et père de deux enfants, il était aussi un homme de culture qui s'adonnait à la pratique du piano et de la peinture.

LE PÔLE SYNAPSY EN BREF

Institutions hôtes:

Université de Genève,
Université de Lausanne,
École polytechnique
fédérale de Lausanne.

Budget:

Plus de
153 millions de francs,
dont 48 millions de la part
du Fonds national suisse
pour la recherche
scientifique.

Durée:

2010-2022

Recherche:

Le PRN
Synapsy a rassemblé
plus de 200 scientifiques,
généralisé plus de
1000 publications et mis
sur pied cinq cohortes
cliniques pour la
recherche sur les
troubles du spectre de
l'autisme et de l'humeur,
la schizophrénie et les
conséquences du stress
sur le cerveau.

Formation:

En plus
d'avoir intégré les
neurosciences à
différents niveaux de la
formation des médecins,
le PRN Synapsy a mis
sur pied le programme
clinicien-scientifique qui
a produit une douzaine
de professeures et
professeurs (assistants et
associés) en psychiatrie
avec des compétences
de recherche en
neurosciences.

Transfert de

technologie: Issue
de Synapsy, la start-up
GliaPharm compte
11 employés et a levé
3,5 millions de francs.
Par ailleurs, six brevets
ont été déposés et une
biobanque rassemblant
les données physiolo-
giques, génétiques et
d'imagerie cérébrale est
à la disposition des
scientifiques travaillant
sur la santé mentale.

<https://nccr-synapsy.ch>



Le « DSM » pourrait-il donc disparaître de la pratique de la psychiatrie ?

C'est tout à fait envisageable. Cela dit, cet ouvrage est encore très utile, et pour de bonnes raisons, dans des études cliniques ou épidémiologiques.

Pour en revenir aux maladies psychiatriques, peut-on dire que les neurosciences opèrent une déstructuration des définitions des maladies psychiatriques...

Ce qui est sûr, c'est que les maladies psychiatriques ne sont pas étanches entre elles. Le résultat qui émerge des travaux menés au sein du PRN Synapsy (et ailleurs), c'est que l'on peut considérer qu'elles partagent, pour certaines d'entre elles, un tronc commun au cours du développement du cerveau et que les premiers signes apparaissent durant l'enfance et l'adolescence. En fait, prendre une photo de l'état psychiatrique d'une personne à l'âge adulte n'est pas très utile. Car c'est alors généralement trop tard. Ce qui se passe, c'est que chez certaines personnes encore très jeunes, le cerveau se développe de manière un peu différente de la norme. Le sujet se trouve alors dans un certain décalage par rapport aux autres individus qui l'entourent, ce qui crée des problématiques psychiatriques. Avec le temps et sans intervention, les symptômes, ou endophénotypes, précoces s'accroissent et produisent des états pathologiques que l'on qualifierait de « type bipolaire », de « type dépression » ou encore de « type schizophrénie ».

Sait-on qui est susceptible de développer de tels symptômes ?

Il existe une composante génétique dans cette évolution mais elle implique de nombreux gènes dont la plupart ne sont pas identifiés en tant que tels, exactement comme pour les maladies cardiovasculaires. On parle donc plutôt de vulnérabilité. Cela ne signifie pas qu'un individu avec un profil génétique favorable au développement d'une maladie psychiatrique en développera forcément une. Tant s'en faut. À cette « teinte » génétique, il faut ajouter l'environnement, le mode de vie, les expériences traumatisantes et en particulier le stress, qui est un facteur de risque important des maladies psychiatriques, qui peuvent jouer le rôle de déclencheurs.

Peut-on détecter les symptômes précoces des maladies psychiatriques et les prévenir ?

La route est encore longue mais certaines pistes thérapeutiques ont déjà pu être identifiées. C'est un autre grand mérite du PRN Synapsy que d'avoir contribué à orienter la recherche dans la direction d'une identification de marqueurs (biologiques, comportementaux...) précoces de

vulnérabilité qui permettent d'imaginer des interventions. Celles-ci ne sont d'ailleurs pas nécessairement pharmacologiques mais peuvent être aussi psychodynamiques. Certaines études sur de jeunes patients et patientes autistes évaluent l'efficacité en matière de rééducation de remédiation cognitive de certaines actions sur la concentration et l'attention (*lire aussi en page 27*). Et les résultats sont très prometteurs. On assiste donc à un véritable changement de paradigme : détecter des marqueurs précoces, intervenir dans le but de diminuer les symptômes, prévenir ou limiter autant que possible une dégradation de l'état psychiatrique de la personne.

Faudra-t-il, à terme, effectuer un dépistage systématique chez tous les enfants ?

Je ne sais pas. Dans tous les cas, il faudra surtout éviter toute forme de stigmatisation. Car nous parlons de vulnérabilité, pas de déterminisme. On peut avoir un profil génétique défavorable, par exemple, sans jamais développer une maladie psychiatrique. En même temps, si on peut intervenir, c'est mieux. Il faudra donc sans doute mettre en place un cadre éthique autour de la détection de ces marqueurs précoces de vulnérabilité psychiatrique.

Est-ce que le PRN Synapsy a contribué à la recherche sur des médicaments psychiatriques ?

Le Pôle mène un ou deux projets pilotes d'intervention avec des médicaments déjà existants mais administrés beaucoup plus tôt qu'habituellement. Plus novatrice est la découverte de l'effet antidépresseur d'une molécule connue depuis longtemps, le lactate, qui est produite par les cellules gliales du cerveau, en particulier les astrocytes. Ces cellules (que l'on désigne parfois comme l'« autre moitié du cerveau ») reçoivent des signaux des neurones et leur répondent en remplissant certaines fonctions physiologiques dont la fourniture d'énergie sous forme de lactate. Il se trouve que ce dernier joue en plus un rôle dans la protection et la plasticité des neurones et donc dans la consolidation de la mémoire. Grâce au PRN Synapsy, nous avons découvert qu'il avait aussi un effet antidépresseur. En poursuivant les investigations, nous avons identifié une série de molécules capables de doper cet effet. En 2016, nous avons fondé Glia Pharm, une start-up basée au Campus Biotech à Genève (*lire aussi en page 22*), afin de mener une de ces molécules vers un essai clinique de phase I.

Est-ce que le nombre de personnes souffrant de maladies mentales augmente ?

Il semble en effet que l'on assiste à une hausse de la prévalence de certaines de ces maladies. Dans le cas de l'autisme,



Pierre Magistretti

Professeur honoraire aux universités de Genève et de Lausanne ainsi qu'à l'EPFL et professeur à la King Abdullah University of Science and Technology en Arabie saoudite

Formation : Après des études de médecine à l'Université de Genève, il réalise une thèse à l'Université de Californie à San Diego avant de revenir à Genève en 1983 pour intégrer le Département de pharmacologie du CMU.

Parcours : Il obtient en 1987 la première bourse START (*Swiss Talent for Academic Research and Teaching*) du Fonds national suisse avec laquelle il intègre la chaire de physiologie à l'Université de Lausanne avant d'y être nommé professeur ordinaire au Département de pharmacologie appliquée. Il est ensuite nommé directeur du Centre de neurosciences psychiatriques à Cery (2004) et professeur au *Brain Mind Institute* à l'EPFL (2005).

par exemple, cela peut en partie s'expliquer par le fait que l'on parle désormais d'un spectre des troubles autistiques qui inclut un plus grand nombre de cas qu'auparavant mais aussi par une plus grande sensibilité de la population et des médecins à cette question. Dans le cas de la dépression, le facteur de risque numéro un est le stress. Et il se trouve que notre société est de plus en plus stressante, que ce soit au niveau social, professionnel ou autre. Et à l'autre bout du parcours de vie, le nombre de démences séniles, dont la maladie d'Alzheimer, augmente simplement parce que la population vieillit de plus en plus.

Est-ce que les neurosciences «remplaceront» un jour la psychiatrie ?

Non. Les deux disciplines sont complémentaires. Une partie de la psychiatrie restera psychodynamique, psychosociale et pourquoi pas psychanalytique, tandis qu'une autre s'inspirera des neurosciences. C'est vrai qu'il y a une trentaine d'années encore, deux extrêmes s'opposaient. D'un côté, dominait une forme de naïveté qui consistait à croire

« IL Y A UN CONSENSUS POUR DIRE QUE LE 'DSM', OU MANUEL DES TROUBLES MENTAUX, N'EST PAS TRÈS UTILE POUR COMPRENDRE LES BASES BIOLOGIQUES DES MALADIES PSYCHIATRIQUES »

que les neurosciences allaient tout résoudre, qu'on allait trouver le gène de la schizophrénie ou de l'autisme. Et de l'autre, il y avait une forte réticence envers ce qui était qualifié d'impérialisme des neurosciences. Mais, petit à petit, on s'est rendu compte de part et d'autre des limites des approches purement psychodynamiques ou purement neuroscientifiques. L'ambiance a changé. Les responsables cliniques de la psychiatrie à Genève et Lausanne ont été très à l'écoute et ont été convaincus de l'importance d'introduire les neurosciences dans leur discipline. Une sorte de confiance s'est établie, voire même une bonne entente. Les échanges vont d'ailleurs dans les deux sens. La neurobiologie permet d'avancer dans la compréhension biologique des pathologies mentales mais elle aura toujours besoin de la compétence du clinicien capable d'identifier de manière subtile et fine les différents symptômes dont on vient de parler. En fait, si on veut avancer dans ce domaine, il faut de très bons cliniciens et de très bons neurobiologistes qui, en plus, soient capables de dialoguer. Et c'est exactement ce que le PRN Synapsy a accompli.

GLIAPHARM OU LES PROMESSES DU « DEUXIÈME CERVEAU »

Fondée en 2016 et installée depuis 2017 au Campus Biotech, GliaPharm est une start-up issue du Pôle de recherche national (PRN) Synapsy et de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL). Codirigée par Sylvain Lengacher, qui en est l'un des quatre fondateurs, elle emploie actuellement 11 personnes et a levé à ce jour quelque 3,5 millions de francs. Son objectif consiste à découvrir des composés capables de traiter des troubles neurologiques et psychiatriques tels que la démence, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la dépression en ciblant non pas les neurones mais un autre type de

cellules du cerveau dites gliales. GliaPharm mène actuellement des expériences visant à enregistrer une de ses molécules à l'Agence européenne des médicaments (EMA) en vue de lancer un premier essai clinique de phase 1, si possible en 2023 encore. Souvent désignées comme le « deuxième cerveau », les cellules gliales sont entre 1,5 et 2 fois plus nombreuses que les neurones. Comme elles ne génèrent pas de signaux électriques, elles ont été considérées pendant longtemps comme une sorte de « colle » qui fournit simplement un soutien structurel aux neurones – d'où leur nom.

En réalité, les cellules gliales sont des éléments très actifs du cerveau. Elles reçoivent des signaux des neurones et leur répondent en remplissant certaines fonctions physiologiques dont la fourniture d'énergie sous forme de lactate. Il se trouve que ce dernier joue en plus un rôle dans la protection et la plasticité des neurones et donc dans la consolidation de la mémoire. Des recherches menées à Synapsy ont montré qu'il a aussi un effet antidépresseur. Les chercheurs de GliaPharm, qui dispose de sa propre plateforme technologique (GliaX), ont identifié différentes molécules capables

d'activer un certain type de cellules gliales (les astrocytes, en l'occurrence) de manière à ce qu'elles prennent plus de glucose dans le sang et produisent plus de lactate dans le cerveau et augmentent ainsi son effet neuroprotecteur et antidépresseur. Des études menées notamment sur des modèles animaux par GliaPharm ont montré que leur molécule freinait la progression de la sclérose latérale amyotrophique, une maladie neurodégénérative actuellement incurable, et améliorerait les performances de la mémoire dans le cas de la démence.

« POUR CERTAINS, SYNAPSY REPRÉSENTE L'ENTIER DE LEUR PARCOURS PROFESSIONNEL »

Camilla Bellone, professeure associée au Département des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine), est l'actuelle directrice du Pôle de recherche national Synapsy. Elle a succédé à Alexandre Dayer, subitement disparu en 2020. Elle est notamment chargée d'organiser la suite du PRN alors que le financement du Fonds national pour la recherche scientifique prendra officiellement fin en novembre de cette année.

Que restera-t-il du PRN Synapsy après sa clôture officielle ?

L'un des principaux héritages du Pôle est d'avoir formé des chercheurs, chercheuses, cliniciens et cliniciennes capables de parler le même langage et de travailler ensemble sur des projets alliant les neurosciences fondamentales et la pratique psychiatrique. Les neurosciences sont ainsi entrées en psychiatrie tout comme la problématique de la patientèle est entrée dans les laboratoires. De nombreuses recherches en neurosciences se basent désormais sur des questions cliniques. C'est un avantage essentiel qui a mis du temps à se constituer mais qui nous permet d'avoir toutes les cartes en main pour tenter de répondre aux questions très complexes que pose la compréhension des bases neurologiques des maladies psychiatriques. Le PRN a même mis sur pied un programme de formation de cliniciens-chercheurs, ou *clinician scientists*, qui maîtrisent les deux disciplines. Pour ce faire, les responsables du pôle ont identifié de jeunes médecins montrant de l'intérêt pour les neurosciences et les ont soutenus afin qu'ils et elles suivent un enseignement dans cette discipline, tout en gardant, si possible, un pied dans la pratique clinique. C'est ainsi qu'en douze ans, 12 professeurs et professeures (assistants et associés) en psychiatrie ont été formés dans les deux cultures. Avec tous les étudiants, étudiantes et postdoc, qui gravitent autour, cela forme une petite communauté de très haut niveau qui va croître et essayer et qui place les universités de Genève et de Lausanne à la pointe mondiale dans ces domaines. Il faut dire que, pour certains d'entre nous, l'aventure de Synapsy couvre presque tout notre parcours professionnel. Nous n'avons, pour ainsi dire, rien connu d'autre. Pour ma part, quand le pôle a été lancé il y a 12 ans, j'étais encore postdoctorante chez Christian Lüscher, professeur au Département

des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine) et un des membres fondateurs du PRN. Et maintenant, je le dirige.

Est-ce qu'une structure universitaire permettra de poursuivre les travaux de Synapsy ?

Nous avons déjà créé en 2019 à Genève le Synapsy Center for Mental Health, dont je suis la directrice. Des structures similaires devraient être fondées également à l'Université de Lausanne et à l'École polytechnique fédérale de Lausanne. Chaque centre sera géré de manière indépendante mais l'objectif est que tous soient intégrés dans un réseau, le Synapsy Network. Nous espérons ainsi conserver la capacité de mener des projets translationnels basés sur des problématiques cliniques mais traités avec des connaissances neuroscientifiques. Nous aimerions également poursuivre le programme de formation des jeunes *clinician scientists* et intégrer des cours spécifiques sur les neurosciences psychiatriques dans l'École doctorale lémanique en neurosciences, dont l'origine remonte aux années 1990. Nous souhaiterions enfin accentuer notre communication vers la cité, aussi bien pour faire connaître nos travaux que pour déstigmatiser les maladies mentales auprès du grand public.

Comment allez-vous financer cela ?

Nous avons d'ores et déjà reçu le soutien de la fondation genevoise NeuroNA qui nous versera 40 millions de francs pour dix ans. Ce budget est destiné à la création de deux postes de professeur, l'un à l'Université de Genève, l'autre à l'EPFL, et à la construction d'une plateforme appelée Human cellular neuroscience basée sur l'étude de cellules souches et d'organoides, c'est-à-dire de modèles en trois dimensions d'un organe, ou d'un mini-organe, maintenu en culture. À l'aide de ce financement, nous comptons aussi constituer une biobanque qui sera installée au Campus Biotech. Puis nous cherchons actuellement d'autres fonds pour poursuivre nos recherches dans les domaines des circuits neuronaux (circuit neuroscience) et de la psychiatrie computationnelle (computation neuroscience). Par ailleurs, le Département de psychiatrie (Faculté de médecine) prévoit d'ouvrir de nouveaux postes de professeurs pour pérenniser l'héritage du PRN Synapsy.



Camilla Bellone

Professeure associée au Département des neurosciences fondamentales de la Faculté de médecine et directrice du PRN Synapsy

Formation : Après des études en pharmacie, elle commence sa thèse en 2000 à l'Université de Milan. Elle la termine en 2006 à Genève dans le laboratoire de Christian Lüscher, professeur au Département des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine). Elle enchaîne avec un séjour postdoctoral de deux ans à l'Université de Californie à San Francisco.

Parcours : Elle retourne à Genève en 2008 et décroche une bourse Ambizione au Fonds national suisse en 2011. Après un passage de deux ans à l'Université de Lausanne, elle obtient le poste de professeure assistante en 2016 au Département des neurosciences fondamentales.

CONNEXIONS NEURONALES

L'AUTISME ET LE COURT-CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

LE DÉFICIT SOCIAL CARACTÉRISTIQUE DU TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE EST CAUSÉ PAR DES **DÉFAUTS DE DÉVELOPPEMENT** DU CIRCUIT NEURONAL DIT DE LA RÉCOMPENSE. CAMILLA BELLONE LES DÉBUSQUE À L'AIDE DE MODÈLES DE SOURIS.

Seule dans sa cage, la souris, sans doute par hasard, appuie sur un levier aménagé sur une des parois. Une porte s'ouvre aussitôt et voilà le rongeur en contact, à travers une grille, avec un congénère. Les deux se regardent, se sentent, se frottent le museau. Après sept secondes, la porte se referme. Désireuse de renouveler la rencontre, la souris apprend vite que c'est en actionnant le levier qu'elle peut revoir son compagnon. Le plaisir ressenti par l'animal, ainsi que son anticipation après plusieurs tentatives fructueuses, est confirmé par une électrode implantée dans son cerveau qui enregistre l'activation de neurones appartenant au système

dit de la récompense.

Sans en avoir l'air, cette expérience, menée par l'équipe de Camilla Bellone, professeure assistante au Département des neurosciences fondamentales (Faculté de médecine) et parue le 2 décembre 2021 dans la revue *Nature Neuroscience*, représente une étape importante dans une étude au long cours visant à une meilleure compréhension des bases biologiques

des troubles du spectre autistique (TSA). Elle permet en effet de mesurer de manière inédite l'activité neuronale d'un modèle de souris en lien avec son comportement social.

Les personnes atteintes de TSA présentent un déficit en matière d'interactions sociales, comme si les règles de la communication entre les individus n'étaient pas – ou peu – intégrées. Ce déficit développemental, selon les spécialistes cliniques, serait la conséquence d'un manque de « motivation » à interagir avec son entourage qui apparaîtrait dès la toute petite enfance et qui empêcherait l'apprentissage des codes de la communication. Dans certains cas et si rien n'est entrepris, ce déficit devient avec les années un handicap de plus en plus lourd.

« L'UN DES COMPORTEMENTS LES PLUS IMPORTANTS POUR LA SURVIE DE L'ESPÈCE HUMAINE EST L'INTERACTION SOCIALE »

Le circuit de la récompense Au niveau des circuits neuro-naux, le principal moteur de la motivation chez l'humain – et chez la souris – est le circuit dit de la récompense qui sillonne le cerveau d'une région cérébrale à l'autre (les principales étant l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens ou encore l'hypothalamus). Les acteurs de ce système sont les neurones sécrétant la dopamine, le neurotransmetteur du plaisir et du désir, ainsi que d'autres molécules telles que le GABA, la noradrénaline ou la sérotonine. Le circuit de la récompense est activé quand on assouvit sa faim, sa soif ou son désir d'une relation sexuelle mais aussi dans toute une série d'autres actions de la vie. Il fournit ainsi la motivation nécessaire pour adopter des comportements adéquats assurant la préservation de l'individu et sa reproduction.

« L'un des comportements les plus importants pour la survie de l'espèce humaine, et qui est aussi source de plaisir – et donc de récompense –, est l'interaction sociale, commente Camilla Bellone, qui est également la directrice du Pôle de recherche national Synapsy. L'enjeu de ma recherche consistait donc à découvrir le lien – s'il existe – entre le circuit neuronal de la récompense et les interactions sociales. Si on y parvient, on saura mieux où chercher pour détecter d'éventuels dysfonctionnements responsables d'un déficit social chez certains individus et imaginer des stratégies thérapeutiques capables de soigner ou d'améliorer les symptômes de l'autisme. »

S'auto-administrer du social La chercheuse s'est ainsi lancée dans le développement d'un modèle de souris permettant d'étudier plus en détail les bases neuronales des interactions sociales et, surtout, de leurs dysfonctionnements. Le défi s'avère complexe. Le déficit social peut en effet prendre autant de formes qu'il y a de patients ou de patientes. Les causes potentielles sont, elles aussi, multiples. L'idée de Camilla Bellone consiste à tenir compte de tout cela.

Elle pense alors à reprendre un concept d'expérience développé dans le cadre de la dépendance à la cocaïne, un domaine dans lequel elle a travaillé plusieurs années.



C'est ainsi qu'elle conçoit le système de cage décrit plus haut permettant à la souris de s'auto-administrer non pas de la cocaïne mais du contact social à volonté. L'électrode implantée dans le cerveau permet de suivre l'activité des neurones dopaminergiques du circuit de la récompense qui augmente durant l'interaction sociale mais aussi avant, au moment de presser sur le levier. Et dans les cas où il n'y a pas de souris de l'autre côté de la porte, cette activité chute fortement, traduisant la déception du petit rongeur solitaire.

L'étude dans son ensemble, qui comprend d'autres expériences complémentaires, parvient ainsi à démontrer que ce sont les neurones liés au système de la récompense qui sont responsables de la motivation poussant les individus à interagir avec leurs semblables.

Un déficit d'orientation *«À partir de là, nous avons pu progresser dans nos investigations, précise Camilla Bellone. Nous nous sommes concentrés sur un aspect plus particulier de l'autisme qui est un déficit dans l'orientation de l'attention vers un stimulus social. Une personne autiste ne tourne pas automatiquement son regard vers les yeux ou le visage d'un autre individu.»*

Dans un papier paru le 10 février 2022 dans *Nature Communications*, la chercheuse a mis en évidence le rôle joué dans ce comportement par un sous-circuit appartenant au système de la récompense qui relie la région appelée le colliculus supérieur à l'aire ventrale tegmentale. Elle et son équipe ont découvert qu'une perturbation artificielle de ce circuit provoque une modification du comportement de la souris. Par exemple, lorsqu'elle entre en contact avec une congénère, elle ne se tourne plus vers elle, alors que c'est la première chose qu'elle ferait normalement.

Ces deux avancées – le rôle du système de récompense dans l'interaction sociale et celui du sous-circuit du colliculus supérieur dans l'orientation de l'attention – ont trouvé une première confirmation chez des sujets humains. Des mesures par IRM réalisées en collaboration avec Marie Schaer, professeure associée au Département de psychiatrie (Faculté de médecine), ont en effet détecté des déficits de fonctionnement dans ces deux circuits chez de jeunes patientes et patients affectés par des TSA (*lire aussi l'article ci-contre*).

La faute à l'inflammation Une autre dimension du travail de Camilla Bellone réside dans la découverte de ce qui peut provoquer les altérations des circuits neuronaux et engendrer des troubles de type autistique. Dans un article paru le 12 janvier 2022 dans *Molecular Psychiatry*, elle

C'EST AINSI QU'ELLE CONÇOIT LA CAGE PERMETTANT À LA SOURIS DE S'AUTO-ADMINISTRER NON PAS DE LA COCAÏNE MAIS DU CONTACT SOCIAL À VOLONTÉ

montre, pour la première fois, qu'un processus inflammatoire en serait capable, en tout cas chez des individus présentant une vulnérabilité génétique face aux TSA. Pour ce faire, les scientifiques ont conçu des souris – ayant un comportement parfaitement normal – dont un exemplaire du gène appelé *Shrank3* est muté, l'autre étant sain. Ce gène est connu pour être responsable d'une forme monogénique (et rare) de l'autisme. Les scientifiques ont ensuite déclenché chez ces rongeurs une inflammation de manière artificielle. Il en résulte une altération de certains circuits du système de la récompense et une modification du comportement dans le sens d'un déficit social.

«Une inflammation est un phénomène commun qui peut avoir beaucoup de causes (virus, bactéries...) et qui se manifeste par une montée de fièvre, explique Camilla Bellone. Le stress peut également jouer un rôle car il augmente le niveau d'inflammation. Nos travaux suggèrent donc que si un tel processus inflammatoire survenait chez un individu génétiquement vulnérable dans sa petite enfance ou même lorsqu'il est encore dans le ventre de sa mère, cela pourrait augmenter le risque de développer une forme d'autisme dans les années suivantes.»

Quant à définir une prédisposition génétique aux TSA, c'est un problème qui n'est de loin pas résolu. Le nombre de gènes potentiellement impliqués dans une forme d'autisme ou une autre est en effet très grand. Tous ne sont pas identifiés et encore moins les combinaisons qui présenteraient les risques les plus grands de développer des symptômes autistiques.

MÉTHODE DE DENVER

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU CHEVET DE L'AUTISME

UN NOUVEL OUTIL DÉVELOPPÉ À GENÈVE PERMET DE POSER UN **DIAGNOSTIC PRÉCOCE** ET DE PROPOSER UNE INTERVENTION INTENSIVE DE DEUX ANS GRÂCE À LAQUELLE TROIS QUARTS DES ENFANTS NÉS AVEC AUTISME INTÈGRENT UNE SCOLARITÉ NORMALE DÈS L'ÂGE DE 5 ANS.

Les parents inquiets de savoir si leur enfant de 2 ou 3 ans est atteint d'un trouble du spectre autistique (TSA) pourraient peut-être bientôt en avoir le cœur net rien qu'en faisant analyser, via une application sur téléphone mobile, une simple petite vidéo de leur progéniture enregistrée à la maison. C'est la perspective que laisse entrevoir une étude parue le 23 juillet dans *Scientific Reports* et réalisée par l'équipe de Marie Schaer, professeure associée au Département de psychiatrie (Faculté de médecine) et membre du Pôle de recherche national Synapsy en collaboration avec Thomas Maillart, maître d'enseignement et de recherche à la Faculté d'économie et de management. Le taux de réussite atteint pour l'instant 80% alors que ce nouvel outil informatique n'est qu'un prototype servant à établir une preuve de concept et que les possibilités de perfectionnement sont donc importantes.

La technique mise en œuvre exploite un enregistrement vidéo de quelques minutes d'un enfant interagissant librement (et sans capteurs de mouvement) avec un adulte au cours d'une séance de jeu. À des fins pratiques et d'anonymat, un logiciel spécial efface tous les éléments du décor ainsi que l'apparence des protagonistes pour ne conserver que leur squelette sous la forme de bâtonnets qui se meuvent dans un espace vide. Ensuite, un algorithme basé sur une intelligence artificielle (IA) passe tous les gestes en revue. Grâce à l'entraînement qu'il a reçu au préalable, le logiciel produit alors un diagnostic. Cette tâche est rendue possible par le fait que les personnes avec autisme ont des difficultés avec les interactions sociales et en particulier avec la communication

non verbale comme le fait de regarder son interlocuteur, de pointer des objets du doigt, de s'intéresser à ce qui les entoure, etc. Un certain nombre de leurs gestes diffèrent donc sur ce plan de ceux des enfants sans autisme.

« Dans le cadre de l'étude, pour mettre au point l'IA, nous lui avons fourni une soixantaine d'heures d'enregistrements en indiquant à chaque fois si l'enfant dans la vidéo est ou non atteint d'un TSA, explique Marie Schaer. Fort de ce savoir, le logiciel a ensuite analysé plus de cent soixante heures de

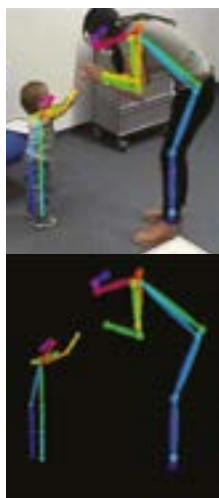
nouveaux enregistrements et indiqué si, selon lui, les enfants entrent dans l'une ou l'autre des catégories. Contrairement à ce qui s'est fait dans ce domaine ces dernières années, notre IA ne se concentre pas sur un comportement autistique en particulier mais analyse de manière globale tous les gestes de l'enfant. »

« NOTRE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE NE SE CONCENTRE PAS SUR UN COMPORTEMENT AUTISTIQUE EN PARTICULIER MAIS ANALYSE DE MANIÈRE GLOBALE TOUS LES GESTES DE L'ENFANT »

Pas de faux espoirs Si la technique genevoise a donné la preuve de son fonctionnement, ses performances ne sont toutefois pas encore totalement satisfaisantes. Les 20% d'erreurs que commet encore l'IA sont essentiellement des cas d'enfants

autistes qu'elle ne parvient pas à détecter et qui passent à travers les mailles de son filet pour des raisons qui restent encore à trouver. Les concepteurs et conceptrices de l'outil diagnostique souhaitent donc réduire le risque de donner de faux espoirs aux parents.

Pour y parvenir, ils ont refait l'expérience mais en se basant sur la bande audio des enregistrements vidéo. L'IA, cette fois-ci, a été nourrie avec les mots produits par l'enfant – s'il y en a –, des sons répétitifs et les échanges avec l'adulte. Là encore, le taux de réussite de la machine



Extraction des « squelettes » sur une vidéo. Cette technique permet de préserver le strict minimum des caractéristiques d'une scène nécessaires à l'identification de l'interaction sociale.



Marie Schaer

Professeure associée au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine.

Formation : Après des études de médecine à Genève, elle commence en 2005 une thèse en neurosciences. Elle suit une formation clinique en pédopsychiatrie au sein de l'Office médico-pédagogique à Genève et en psychiatrie adulte à l'Hôpital universitaire de Zurich.

Parcours : Entre 2013 et 2016, elle rejoint l'Université de Stanford (États-Unis) pour se spécialiser en imagerie cérébrale. En 2016, elle devient médecin responsable du Centre de consultation spécialisé en autisme et du Centre d'intervention précoce en autisme, en parallèle avec son mandat de professeure boursière du Fonds national suisse.

dans la pose du diagnostic est bon mais ne dépasse pas les 80%. Une première tentative de combinaison des deux méthodes n'a, elle non plus, pas permis d'améliorer la performance. Pour l'instant. Les scientifiques réfléchissent donc à un certain nombre d'autres solutions afin de perfectionner leur outil, notamment en aidant l'IA avec des informations supplémentaires ou à la meilleure manière de combiner le son et l'image.

« Cela dit, l'analyse des principaux indices sur lesquels se base l'IA pour produire son diagnostic peut déjà nous être très utile, souligne Marie Schaer. On peut les exploiter, par exemple, pour enseigner aux futurs cliniciens quels symptômes sont les plus utiles à observer pour poser un diagnostic. »

Le jour où il sera suffisamment performant, le logiciel bénéficiera probablement surtout aux familles des enfants avec autisme. Car le problème aujourd'hui, c'est qu'entre le moment où les parents commencent à s'inquiéter et celui où un diagnostic est effectivement posé, il s'écoule facilement un an. Plusieurs mois sont souvent perdus parce que l'entourage et même parfois le pédiatre minimisent le problème. Selon où la famille habite, plusieurs mois peuvent aussi être nécessaires avant d'obtenir un rendez-vous chez un spécialiste.

« Un outil reconnu par la communauté médicale permettant de faire soi-même facilement et rapidement un dépistage à la maison ouvrira plus facilement les portes de la consultation spécialisée et fera gagner un temps précieux, estime Marie Schaer. Car, avec l'autisme, chaque année compte. »

Quatre heures par jour La chercheuse est bien placée pour le savoir car elle et son équipe viennent de publier le 22 juin 2022 dans *Frontiers in Psychiatry* une étude, soutenue par la Fondation Pôle autisme, qui montre l'importance d'un dépistage précoce des TSA et, surtout, l'efficacité d'une forme d'intervention dès l'âge de 2 ans, une méthode

LES ENFANTS GAGNENT EN MOYENNE 20 POINTS DE QI, CE QUI PERMET À LA PLUPART D'ENTRE EUX DE SORTIR DE LA ZONE DE « DÉFICIENCE INTELLECTUELLE »



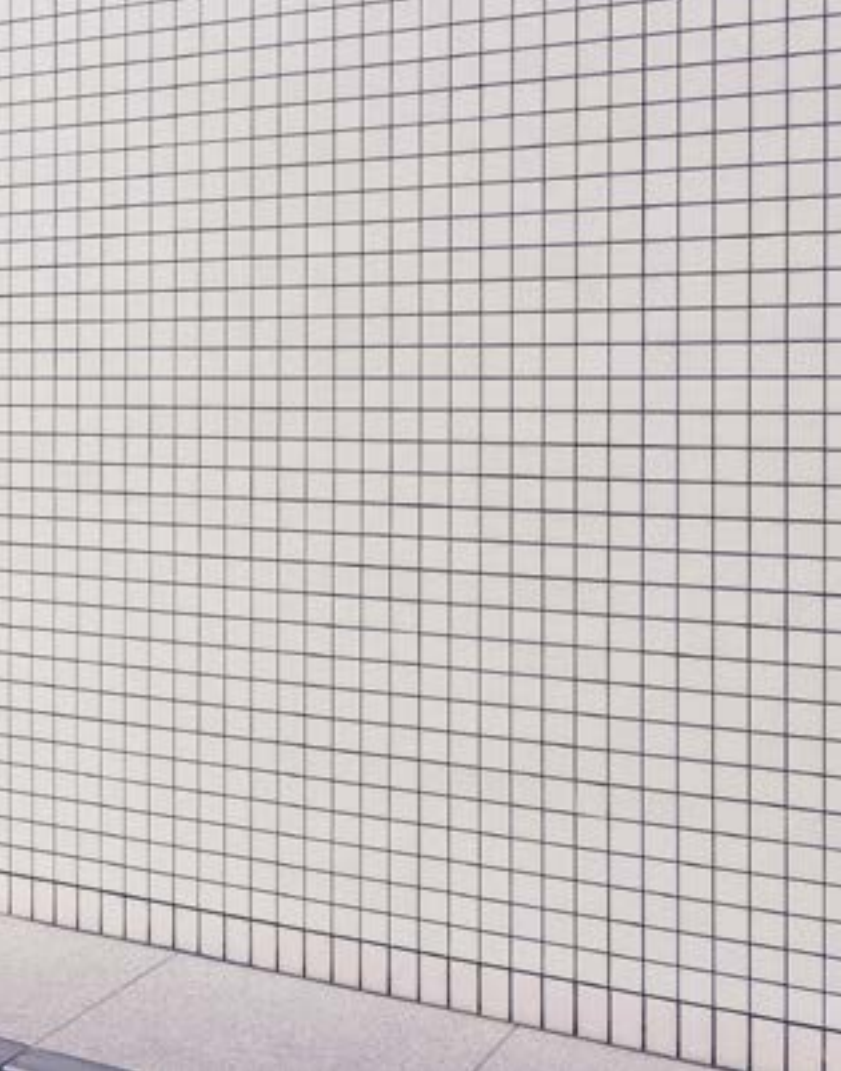
KEYSTONE

qu'ils ont adoptée et perfectionnée à Genève. Dite de Denver, celle-ci n'est appliquée que depuis une décennie environ.

La procédure est intensive. Elle dure deux ans, à raison de quatre heures par jours, cinq jours par semaine. Un professionnel (psychologue, éducateur, logopédiste...) suit l'enfant, quasiment toujours seul à seul, et joue avec lui en étant très attentif à tous les aspects de la communication non verbale et en essayant chaque fois que c'est possible de les renforcer. C'est un peu comme si l'enfant

avec autisme n'avait pas reçu le mode d'emploi à la naissance des interactions sociales et de leur importance. Il bénéficie avec cette intervention d'un cours de rattrapage de premier ordre.

« Cette intervention ne vise pas à corriger les symptômes de l'autisme mais à pallier les difficultés cognitives qu'ils entraînent, explique Marie Schaer. Son objectif est de fournir à l'enfant avec autisme les outils de communication dont il est dépourvu. Car sans eux, il rate les opportunités d'apprentissage et risque d'accumuler assez vite un retard de développement. Ce dernier devient parfois si important que l'enfant présente, après l'âge de 5 ans, une déficience intellectuelle. Par ailleurs, un enfant qui n'arrive pas à comprendre son entourage ni à se



UN SPECTRE DE PLUS EN PLUS LARGE

Le nombre d'enfants avec autisme ne cesse d'augmenter. Il y a 10 ans, 1 enfant sur 110 naissait avec un trouble du spectre autistique. Aujourd'hui, c'est 1 sur 44. Cette hausse trouve des explications techniques : le diagnostic s'est amélioré mais il s'est aussi élargi avec l'adoption du concept de « spectre autistique », dans lequel de plus en plus d'enfants sont catégorisés. Mais il y a aussi des causes environnementales. L'âge des parents au moment de la conception en est un. Faire un enfant à 35 ans, ce qui est la moyenne à Genève pour le premier bébé, c'est courir le risque de transmettre à sa descendance du matériel génétique qui a eu davantage le

temps d'accumuler des mutations qu'à 20 ans. Et l'autisme, justement, a une forte composante génétique. La procréation médicalement assistée semble aussi participer à cette hausse du risque d'autisme ainsi que l'amélioration des soins périnataux qui permet une meilleure survie d'enfants grands prématurés pouvant présenter des troubles du développement par la suite. Finalement, le rôle de facteurs environnementaux, comme les pesticides, les perturbateurs endocriniens, ou encore le cannabis, commence à être de plus en plus admis.

faire comprendre développe souvent une frustration qui, dans les cas graves, se traduit par une violence envers soi-même ou les autres qui, à son tour, justifie un placement dans des institutions spécialisées et un traitement médicamenteux. »

Moins de crises Les résultats sont spectaculaires : les enfants avec autisme gagnent en moyenne 20 points de QI, ce qui permet à la plupart d'entre eux de sortir de la zone de « déficience intellectuelle » et de suivre une scolarité normale. Il n'y a que 27% des participants à l'étude qui ont quand même dû intégrer une institution spécialisée (contre 75% sans intervention à Genève). Mais même pour ces enfants qui ont moins progressé sur le plan cognitif, les auteurs précisent avoir observé des améliorations dans la fonctionnalité au quotidien. Ils ont moins de crises et n'ont pas eu besoin de médicaments neuroleptiques pour contrôler d'éventuels comportements problématiques.

Une autre manière de mesurer les effets de l'intervention consiste à utiliser la technique du suivi visuel (*eye tracking*) mise au point par l'équipe genevoise et qui permet de voir le monde à travers les yeux des enfants. L'expérience consiste à leur montrer une vidéo tandis qu'un petit dispositif en bas de l'écran émet de la lumière infrarouge qui se reflète sur leur cornée et permet de suivre la direction de leur regard sans qu'ils s'en aperçoivent.

Des études précédentes ont révélé que les enfants avec autisme ont tendance à faire vagabonder leur regard un peu partout ou à se focaliser sur des points d'intérêt

atypiques tandis que ceux sans autisme se concentrent toujours sur les visages ou les interactions sociales. Vers l'âge de 2 ans, l'écart entre les deux groupes n'est pas très grand mais au cours des quelques années qui suivent, il se creuse de plus en plus.

Des résultats préliminaires obtenus par l'équipe montrent que les enfants avec autisme bénéficiant de l'intervention parviennent à réduire cet écart de manière très significative.

« L'intervention offre le coup de pouce nécessaire aux trois quarts des enfants avec TSA pour les remettre sur les rails d'un apprentissage typique, résume Marie Schaer. Le suivi dont ils ont besoin après cela est beaucoup plus léger. »

Le coût de l'intervention est important : entre 100 000 et 120 000 francs par an et par enfant. Mais les économies sur le long terme sont encore plus considérables. Selon les auteurs et autrices de l'étude qui ont réalisé une estimation chiffrée, pour les enfants qui peuvent intégrer la scolarité normale, l'investissement est amorti en deux ou trois ans (la scolarité spécialisée coûte tout de même jusqu'à 70 000 par an, sans parler du besoin d'une rente à vie de l'assurance invalidité qui peut survenir à l'âge adulte pour certains d'entre eux). Pour les profils les plus sévères, cette durée s'allonge à cinq ou six ans. Dans tous les cas, les coûts de l'intervention précoce intensive sont remboursés avant l'adolescence. Mais ceux qui en tirent le plus de bénéfices, ce sont les familles et, surtout, les enfants eux-mêmes. Sur le plan humain, les progrès de ces enfants n'ont pas de prix.

LE MAL À LA RACINE

LA SCHIZOPHRÉNIE, UNE MALADIE QUI COMMENCE DURANT L'ENFANCE

LES PERSONNES PRÉSENTANT UNE ANOMALIE GÉNÉTIQUE APPELÉE « DÉLÉTION 22Q11 » ONT UN RISQUE TRÈS ÉLEVÉ (JUSQU'À 35 %) DE DÉVELOPPER UNE SCHIZOPHRÉNIE. L'ÉTUDE DE CETTE POPULATION DEPUIS VINGT ANS A CONTRIBUÉ À **RÉVOLUTIONNER LA COMPRÉHENSION DE CETTE MALADIE.**

La schizophrénie (ou spectre de la schizophrénie) est un trouble du développement qui commence durant l'enfance. Quand les premiers signes apparaissent chez le jeune adulte, la maladie a en réalité déjà débuté de manière silencieuse depuis une dizaine d'années. Les premiers symptômes, dits « négatifs », sont en effet difficiles à détecter: retrait social, déficience de l'attention, perte de compétences intellectuelles et cognitives. Ils sont suivis plus tard par d'autres, dits « positifs », qui sont plus visibles: hallucinations, délires ainsi qu'une aggravation de la détérioration intellectuelle. Au niveau physiologique, l'émergence de ces symptômes psychotiques est entre autres accompagnée (peut-être causée) par une altération de l'hippocampe observée dès l'adolescence, autour de l'âge de 15 ans.

Cette compréhension de la schizophrénie en tant que maladie du développement est relativement récente et doit beaucoup aux recherches menées sur une cohorte particulière, mise sur pied en 2002 par Stéphane Eliez, professeur au Département de psychiatrie (Faculté de médecine). Elle est composée de personnes souffrant d'une « délétion 22q11 », c'est-à-dire de l'absence d'une petite séquence d'ADN sur le chromosome 22 et qui représente la maladie génétique la plus fréquente après le syndrome de Down. Les conséquences de cette anomalie incurable sont nombreuses: malformations cardiaques, déficience du système immunitaire, troubles de la parole et du langage, difficultés d'apprentissage... Mais ce qui a surtout attiré l'attention des chercheurs en psychiatrie et en neurosciences, c'est que les patientes et les patients porteurs de cette mutation présentent un risque très élevé (jusqu'à 35%) de développer des troubles du spectre de la schizophrénie à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Une étude a d'ailleurs montré qu'il s'agit bien d'une schizophrénie classique, même si elle démarre en moyenne

quelques années plus tôt que dans la population générale. Ces personnes forment donc un groupe modèle particulièrement intéressant et très utile pour l'étude des causes biologiques des troubles du spectre de la schizophrénie.

Une cohorte unique au monde « Cette cohorte est unique au monde, estime Stéphane Eliez. Elle compte aujourd'hui plus de 200 personnes vivant en Suisse, en France, en Belgique et au Royaume-Uni. Suivies de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, elles, ainsi que leurs frères ou sœurs non atteintes, se rendent une fois tous les trois ans à Genève où elles sont soumises à une batterie de tests (imagerie cérébrale, analyses génétiques...) afin de suivre leur développement clinique, intellectuel et cérébral. Nous ne sommes pas les seuls à nous intéresser à cette affection. Mais notre cohorte est celle qui intègre le plus de patientes et de patients dans la plus longue étude longitudinale de ce type. »

Le but du projet, auquel collaborent plusieurs groupes de recherche à Genève, en Suisse et en Europe, est d'identifier des facteurs de risque et des biomarqueurs pour le développement des psychoses. Un des résultats les plus récents obtenus grâce à la cohorte genevoise, publié le 3 mars dernier dans *The American Journal of Psychiatry*, est que la diminution de

l'activation des ondes gamma, connues pour leur rôle dans la bonne transmission des informations dans le cerveau, est corrélée à l'émergence de symptômes psychotiques avant même l'apparition de troubles véritables de la schizophrénie. Une découverte qui permet d'envisager un diagnostic très précoce de ces maladies.

En parallèle de ces études sur des patientes et des patients humains, de nombreuses recherches dans le même domaine sont menées sur des modèles de souris. Celles-ci ont notamment permis de découvrir l'effet protecteur de certains médicaments sur l'hippocampe, une structure du cerveau dont l'altération structurelle et fonctionnelle est associée à la survenue de la schizophrénie.

LA COMPRÉHENSION DE LA SCHIZOPHRÉNIE EN TANT QUE MALADIE DU DÉVELOPPEMENT EST RELATIVEMENT RÉCENTE

UN TRAITEMENT PRÉCOCE PAR UNE CLASSE D'ANTIDÉPRESSEURS POURRAIT ATTÉNUER LE DÉCLIN COGNITIF ASSOCIÉ À LA PSYCHOSE ET D'ANOMALIES CÉRÉBRALES LIÉES AU DÉVELOPPEMENT

Il s'agit d'une classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui, à la surprise des scientifiques, bloquent la dégradation de la petite région centrale du cerveau. L'effet obtenu ne dépend pas de la dose mais de l'âge auquel on commence le traitement. Chez la souris, si le traitement est donné dans une brève fenêtre temporelle, au début de sa vie, il permet de protéger l'hippocampe durant des semaines voire des mois, ce qui compte pour un rongeur dont l'existence n'excède pas un ou deux ans. Il est possible (mais pas encore prouvé) que cela diminue aussi le risque de schizophrénie.

« Il n'y a aucune raison de penser que les mêmes mécanismes ne soient pas à l'œuvre chez l'être humain, en particulier chez l'enfant, et qu'il ne soit donc pas possible de les traiter à ce moment-là pour prévenir au mieux les symptômes de la schizophrénie, estime Stephan Eliez. Les patients potentiels pour un tel traitement sont les enfants avec la délétion 22q11, ceux dont les parents sont schizophrènes ainsi que les personnes chez qui les premiers symptômes 'positifs' de la schizophrénie sont déjà détectés. »

Augmentation du QI Une étude réalisée par son groupe et parue le 29 mai 2021 dans *Translational Psychiatry* abonde d'ailleurs dans ce sens. Elle a montré qu'un traitement précoce par ISRS sur des enfants et des adolescentes porteurs de la délétion 22q11 est accompagné d'une augmentation des scores obtenus par des tests de QI ainsi que d'une croissance du volume de l'hippocampe. L'ampleur des résultats est inversement corrélée à l'âge au début du traitement. Selon les auteurs et les autrices, cette étude apporte donc des indices encourageants qu'un traitement précoce par des ISRS pourrait atténuer le déclin cognitif associé à la psychose et les anomalies cérébrales liées au développement.

« L'espoir d'une thérapie représente une bonne nouvelle pour une maladie qui touche tout de même 1% de la population et qui, par le fait qu'elle se développe relativement tôt dans la vie, prélève un coût très important sur la société », commente Stephan Eliez.

Les causes génétiques de la schizophrénie ne font plus aucun doute même si elles n'ont pas été élucidées pour l'instant. Les enfants de parents schizophrènes ont par exemple environ 10% de risques de développer eux-mêmes la maladie, chiffre dix fois plus élevé que dans la population générale.

Une « teinte » génétique Selon l'hypothèse actuelle, l'apparition de la maladie est associée à une constellation – ou « teinte » – génétique qui rend les individus plus ou

moins vulnérables à la maladie. D'ailleurs, une collaboration scientifique internationale, à laquelle les scientifiques genevois ont participé, a réalisé une analyse du génome entier de 512 individus en relation avec l'apparition de la schizophrénie. Parue le 3 février 2020 dans *Molecular Psychiatry*, elle a montré que cette teinte génétique existe en fait aussi auprès de la sous-population touchée par la délétion 22q11. Elle augmente encore le risque – déjà élevé – de développer une schizophrénie et permet de comprendre pourquoi, en son sein, certains individus développent la maladie psychotique et d'autres pas.

Sur ce terrain génétique défavorable, une série de facteurs environnementaux peuvent s'exercer et jouer le rôle d'éléments déclencheurs. Le plus important d'entre eux étant, comme pour la plupart des maladies psychiatriques, le stress.

« L'ensemble des avancées réalisées dans la compréhension de la schizophrénie a déjà ouvert de nombreuses pistes d'interventions cliniques, cognitives, neurodéveloppementales, etc., conclut Stephan Eliez. Elles n'en sont qu'au début et demanderont probablement encore beaucoup de travail. En ce qui concerne la recherche fondamentale, nous avons créé une biobanque comprenant des cellules de nos patientes et patients de la cohorte 22q11. Notre idée consiste à développer des tissus cérébraux, ou organoïdes, à partir de ces cellules afin de pouvoir étudier les différences de structure et d'organisation qu'elles pourraient présenter avec des organoïdes issus de cellules normales et de mesurer les différences de réponses à des traitements médicamenteux. Cette partie de la recherche profitera de la construction prochaine de la plateforme Human cellular science à Campus Biotech. »



Stephan Eliez

Professeur au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine.

Formation : Il effectue ses études de médecine et le début de sa formation clinique à Genève avant de compléter sa formation dans le domaine des neurosciences à l'Université de Stanford (États-Unis) où il restera de 1997 à 2001.

Parcours : Il est actuellement le directeur de la Fondation Pôle Autisme et a été nommé professeur ordinaire au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine en 2013.



SUR LES ONDES DE LA PSYCHOSE

DES PERTURBATIONS DANS LA COMMUNICATION ENTRE LES AIRES CÉRÉBRALES ONT PU ÊTRE ASSOCIÉES À LA SURVENUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE. DÉTECTABLES PAR ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME, ELLES PERMETTENT D'ENVISAGER UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE.

La communication entre les régions du cerveau, qui se manifeste par des oscillations électriques mesurables par électroencéphalogramme (EEG), est cruciale pour permettre au système nerveux central de traiter les signaux sensoriels et d'adopter une réponse comportementale appropriée. Les patientes et les patients atteints de schizophrénie présentent des dysfonctionnements dans ce système qui proviendraient d'une maturation anormale des circuits de neurones au cours du développement. Grâce à une étude réalisée dans le cadre du Pôle de recherche national Synapsy et parue le 3 mars dernier dans *The American Journal of Psychiatry*, Valentina Mancini, doctorante au Département de psychiatrie (Faculté de médecine), et ses collègues ont démontré pour la première fois que l'émergence de symptômes psychotiques, avant même l'apparition de troubles véritables de la schizophrénie, est déjà corrélée à la diminution de l'activation d'une catégorie d'oscillations cérébrales, à savoir les ondes gamma. Ces résultats permettent d'envisager un diagnostic très précoce de ces maladies.

Dans le cerveau des mammifères, l'activité électrique des neurones répond à des rythmes oscillatoires. L'activation coordonnée de ces différentes ondes régit par exemple le traitement des stimuli sensoriels ou la consolidation des souvenirs et permet au cerveau de fonctionner correctement. Il existe différentes catégories d'oscillations, définies selon leur gamme de fréquences. Celles dont le rythme est le plus élevé sont les ondes gamma dont on pense qu'elles assurent la précision et l'efficacité de la communication neuronale. Elles sont aussi

soupçonnées, lorsqu'elles dysfonctionnent, de jouer un rôle déterminant dans l'apparition des symptômes de la schizophrénie. Le lien a été observé chez la souris. Encore fallait-il le confirmer chez l'être humain.

Pour ce faire, l'équipe genevoise s'est tournée vers une cohorte suivie à Genève depuis une vingtaine d'années et composée de personnes souffrant d'une « délétion 22q11 », c'est-à-dire de l'absence d'une petite séquence d'ADN sur le chromosome 22 (*lire également l'article en page 30*). Ces dernières ont la particularité d'avoir jusqu'à 35% de risques de développer une schizophrénie à l'âge adulte. Elles constituent donc une population à risque particulièrement pertinente pour étudier le développement cérébral de cette maladie.

L'expérience a consisté à mesurer, chez 58 patientes et patients de tout âge, l'activation des ondes gamma en réponse à un stimulus auditif. Les personnes schizophrènes souffrent en effet souvent de capacités réduites dans le traitement des informations auditives. Quarante-huit personnes dépourvues de la délétion 22q11 ont servi de groupe contrôle.

Il en ressort qu'au sein de la « cohorte 22q11 », les enfants ainsi que les adolescentes et adolescents à fort risque génétique de troubles schizophrènes mais sans symptômes visibles présentent les mêmes schémas de perturbation des ondes gamma que les personnes souffrant effectivement de la maladie.

Chez les personnes sans prédisposition génétique à la schizophrénie, on observe une croissance linéaire des oscillations de la bande gamma, indiquant une maturation progressive de la communication entre les aires cérébrales



Valentina Mancini

Doctorante au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine

Formation : Après des études en médecine à l'Université Sapienza de Rome où elle était étudiante interne au Département des neurosciences humaines, elle a rejoint le Département de psychiatrie de l'Université de Genève en 2018 où elle travaille actuellement à sa thèse de doctorat.

lorsqu'elles grandissent. Une maturation qui est absente chez les patients et les patientes 22q11, quel que soit leur âge, ce qui suggère un développement anormal des circuits sous-tendant les oscillations neuronales durant l'adolescence. L'équipe de recherche a également identifié une forte corrélation entre la perturbation des ondes gamma et la sévérité des symptômes psychotiques, tels que les hallucinations auditives, confirmant ainsi l'existence d'une progression neurobiologique de la maladie.

Selon les autrices et les auteurs, les résultats de cette recherche confirment que ce dysfonctionnement apparaît très tôt dans la vie. Ils ajoutent que les études sur des souris ont récemment montré que des traitements à base de neuroleptiques et d'antidépresseurs parviennent à remédier aux dysfonctions neuronales et, qu'en plus, les défauts des oscillations gamma pourraient être corrigés grâce à des techniques de neurostimulation non invasives des régions cérébrales concernées. Ce qui ouvrirait la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour traiter cette maladie.

STRESS POST-TRAUMATIQUE

BRISER LE CERCLE VICIEUX DE LA VIOLENCE

DES ÉTUDES COMPORTEMENTALES, PHYSIOLOGIQUES, ÉPIGÉNÉTIQUES ET PAR IMAGERIE CÉRÉBRALE ONT PERMIS D'IDENTIFIER LES ENFANTS LES PLUS À RISQUE DE DÉVELOPPER DES PSYCHOPATHOLOGIES CONSÉCUTIVES AU TRAUMATISME VÉCU PAR LEUR MÈRE DURANT SON ENFANCE

Il existe des héritages plus lourds que d'autres. Les enfants exposés – directement ou indirectement – durant leur plus jeune âge à la violence physique et/ou sexuelle en subissent parfois les conséquences toute leur vie. Voire même au-delà. Une partie importante de ces enfants développent en effet des troubles de stress post-traumatique (TSPT, lire aussi l'encadré en page 36). Chez

les filles, lorsqu'elles deviennent adultes, ces troubles peuvent se réactiver lorsqu'elles sont confrontées aux expressions de détresse ou de frustration – pourtant naturelles – de leurs propres enfants. Ces mères ont aussi plus de risques de mal interpréter les émotions de leur progéniture et d'instaurer avec elle une relation biaisée, elle-même associée à une apparition plus fréquente de certains symptômes

psychopathologiques chez leur enfant dès l'âge scolaire. Ces observations, corrélées avec des données physiologiques, des analyses épigénétiques ou encore de l'imagerie cérébrale, sont issues d'une série d'études menées ces douze dernières années dans le cadre du Pôle de recherche national Synapsy et dirigées par Daniel Schechter, chargé de cours au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine ainsi que professeur associé à l'Université de Lausanne et à l'Université de New York.

«L'un des objectifs de notre travail consiste à trouver des moyens d'identifier de manière précoce – et potentiellement de prendre en charge – les enfants les plus à risque de développer des psychopathologies consécutives au traumatisme vécu par

leur mère durant son enfance», précise Daniel Schechter, qui est aussi médecin adjoint responsable au Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHUV. *Pour ce faire, nous avons suivi durant douze ans une cohorte unique en son genre. Nous l'avons commencée en 2010 en recrutant des femmes victimes de violences domestiques et ayant un enfant en bas âge. Beaucoup d'entre elles souffrent de TSPT à des degrés de sévérité très variables et parfois très élevés. Nous avons ainsi rassemblé 84 dyades mère-enfant au début de notre étude. Il en est resté une cinquantaine à la fin du programme qui a lieu cette année.* »

Les pères n'ont pas participé pour des raisons éthiques. Au moment de leur enrôlement, certaines femmes habitaient en effet dans un foyer genevois leur servant de refuge et nombre d'entre elles avaient lancé des démarches légales d'éloignement contre leur conjoint.

Problème énorme «En Suisse, on estime qu'environ 15% des femmes sont atteintes de TSPT plus ou moins graves, essentiellement à cause des violences domestiques vécues durant leur enfance ou plus tard dans la vie», souligne Daniel Schechter. *Nous faisons donc face à un problème énorme.* »

Les premières études, menées notamment en collaboration avec Sandra Rusconi Serpa, du Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent des Hôpitaux universitaires de Genève, ont, entre autres, confirmé que les femmes avec une histoire de violence dans leur enfance peuvent vivre les manifestations de détresse et d'impuissance de leur jeune enfant comme un déclencheur de leur stress post-traumatique.

En outre, comme le montre un article paru le 28 janvier dans l'*European Journal of Psychotraumatology*, les mères avec des TSPT ont plus de peine à comprendre et à prédire correctement les émotions de leur enfant. Et plus le traumatisme vécu est grave, plus cette difficulté est grande. Au cours de l'étude en question, la mère doit par exemple imaginer la réaction qu'aurait son petit à la vue de certaines images. Devant celle montrant une tortue sur le

« EN SUISSE, ENVIRON 15% DES FEMMES SONT ATTEINTES DE TSPT, ESSENTIELLEMENT À CAUSE DE VIOLENCES DOMESTIQUES »



Daniel Schechter

Chargé de cours au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine (UNIGE), professeur associé à l'Université de Lausanne et professeur associé titulaire à l'Université de New York

Formation: Après des études de musique et de littérature française, il complète sa formation médicale à la Columbia University. Il y obtient son doctorat en 1991.

Parcours: En 2008, il est nommé médecin adjoint et responsable d'unité au Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent des Hôpitaux universitaires de Genève. En 2018, il rentre aux États-Unis en tant que professeur associé de pédopsychiatrie à la Faculté de médecine de l'Université de New York. En 2019, il revient en Suisse pour assumer la direction du programme ambulatoire Papillon au CHUV et occuper le poste de professeur associé de psychiatrie à l'Université de Lausanne.

dos, incapable de se retourner, certaines femmes avec des TSPT ont répondu que leur enfant resterait neutre, voire qu'il ressentirait de la joie, plutôt que de la tristesse, qui serait l'émotion la plus adaptée à la réalité.

«*Nous ne voulons surtout pas faire passer le message que les mères sont dangereuses pour leurs enfants parce qu'elles les contamineraient avec leur TSPT*, insiste Daniel Schechter. *Ce n'est pas leur faute. Leur comportement vis-à-vis de leur enfant est perturbé par leur traumatisme. Il en résulte un manque de disponibilité émotionnelle et de sensibilité à la communication de leur enfant ou encore une difficulté à lire leurs expressions faciales. Elles commettent des erreurs typiques comme celle d'interpréter l'anxiété de l'enfant comme de la colère. Lorsque cela arrive dans la phase délicate des quatre premières années de vie de l'enfant, cela crée chez lui une insécurité qui entrave le développement de ses propres capacités de régulation émotionnelle et physiologique. Nos études – et bien d'autres – ont en effet montré que les enfants de mères avec des TSPT développent plus souvent des symptômes anxio-dépressifs et de somatisation ainsi que des troubles du comportement tels que l'agressivité.*»

Cortisol dérégulé Les scientifiques ont dès le départ complété les études comportementales des mères et des enfants avec des analyses physiologiques, de l'imagerie cérébrale ou encore des analyses épigénétiques afin de tenter de déterminer des profils à risque et d'identifier des marqueurs permettant de prédire l'évolution psychopathologique des individus.

Un des moyens d'évaluer le stress est le taux cortisol que l'on peut mesurer à partir de prélèvements de salive. Cette hormone, essentielle dans l'équilibre du glucose sanguin et

la libération de sucre à partir des réserves de l'organisme, suit normalement le rythme circadien avec un maximum de concentration le matin, afin de fournir l'énergie nécessaire, et un minimum le soir pour favoriser l'endormissement. Son taux peut cependant fluctuer pour d'autres raisons. Il augmente en effet de manière très significative dans des situations de stress avant de redescendre lentement dès le calme revenu.

«*Concrètement, nous prélevons de la salive toutes les vingt minutes afin de dessiner des profils durant la journée*, explique Daniel Schechter. *Nous soumettons également nos participantes et participants à des situations stressantes contrôlées en laboratoire. Chez les petits enfants, par exemple, cela prend la forme d'une séparation d'avec sa mère et, pour ceux d'âge scolaire, d'une sorte d'« examen » devant une série de thérapeutes en blouse blanche qui posent des questions.*»

Il en ressort que chez les mères avec des TSPT, le rythme circadien est perturbé, avec des taux de cortisol trop faibles le matin et trop élevés le soir. Ce n'est pas le cas chez les enfants mais ces derniers – tout comme leur mère – présentent un manque de réactivité du taux de cortisol face à des situations de stress. Autrement dit, les courbes du taux de cortisol, au lieu de dessiner une forme de cloche, sont relativement plates.

«*C'est comme s'ils s'attendaient à une situation beaucoup plus stressante ou comme si le système de réponse au stress était dysfonctionnel*, analyse Daniel Schechter. *On ignore laquelle des deux explications est correcte (peut-être le sont-elles les deux à la fois) mais il s'agit dans tous les cas d'une forme d'adaptation à un environnement – la maison – particulièrement stressant.*»

VÉTÉRANS ET FEMMES BATTUES : MÊME COMBAT

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un désordre psychiatrique provoqué par une ou des expériences menaçant la vie ou l'intégrité physique d'une personne. Il se manifeste par des symptômes tels que les réminiscences des événements traumatisants, des comportements d'évitement de situations les rappelant, l'hyperexcitation, des cognitions négatives, etc. Ces effets, qui génèrent un dysfonctionnement comportemental et une détresse importante, peuvent se manifester sur une période assez longue et commencer soit peu après le traumatisme, soit plus tard.

L'un des premiers à décrire des états similaires est Sigmund Freud à propos de femmes dont il suppose qu'elles sont abusées sexuellement ou sexuellement surexcitées. Selon le psychanalyste, celles-ci sont atteintes d'« hystérie », dont la cause est notamment le syndrome de dissociation identifié plus tôt au XIX^e siècle par Jean-Martin Charcot et théorisé par Pierre Janet. Durant la période de l'histoire de la psychiatrie dominée par la psychanalyse, on ne parle toutefois pas de trauma réel, causé par des événements extérieurs, mais de trauma « intra-psychique ».

La Première Guerre mondiale produit néanmoins une immense cohorte de personnes très gravement traumatisées – clairement en lien avec la réalité des combats et non avec leur psychisme – et souffrant de symptômes similaires. On commence alors à parler de « Shell Shock Syndrome ». Il faut cependant attendre la guerre du Vietnam pour que le terme TSPT (PTSD en anglais pour *Post Traumatic Stress disorder*) entre dans la bible de la psychiatrie, le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Il y est inscrit en 1980, dans la

troisième édition. Et c'est durant la même période, c'est-à-dire les années 1970, que les médecins remarquent que les femmes et les enfants – dont la société commence à se préoccuper davantage – victimes d'abus et de violences domestiques développent des symptômes similaires à ceux dont souffrent les vétérans du Vietnam. On accorde alors aux femmes le même diagnostic de TSPT, comme un retour ironique aux premières descriptions faites par Sigmund Freud, Jean-Baptiste Charcot et Pierre Janet.

L'un des résultats les plus significatifs obtenus par le chercheur et ses collègues est d'avoir montré que les fils – et pas les filles – de mères avec les formes de TSPT les plus graves sont aussi les plus à risque de développer, à l'âge scolaire, des comportements agressifs, en général du harcèlement, envers leurs camarades.

Épigénétique et activité cérébrale Les analyses épigénétiques vont dans le même sens que les observations comportementales. Les mères avec des TSPT et leurs enfants présentent en effet des différences dans la configuration (et non la composition, qui reste inchangée) de certaines portions de l'ADN. Plus précisément, chez eux, la « méthylation » (l'addition de molécules appelées groupes méthyles) du gène NR3C1, codant pour la protéine du récepteur des glucocorticoïdes, est réduite par rapport à ce que l'on observe dans le reste de la population. L'équation est cohérente puisqu'une méthylation réduite de ce gène entraîne une plus grande production de récepteurs à la surface des cellules qui, à leur tour, capturent davantage de cortisol. En conséquence, le taux de ce dernier diminue, ce qui expliquerait la faible réactivité au stress de ces individus.

« LA MOTIVATION LA PLUS PUISSANTE DES PARENTS, C'EST DE FAIRE EN SORTE QUE LEURS ENFANTS NE PASSENT PAS PAR LES MÊMES EXPÉRIENCES NÉFASTES QU'EUX. »

« Ce scénario n'est pas démontré du point de vue biomoléculaire, nuance Daniel Schechter. De plus, l'analyse épigénétique a été réalisée sur des cellules périphériques, prélevées dans la salive. Nous ne savons pas si le résultat serait le même avec des cellules du cerveau, auxquelles nous n'avons pas accès. Nous ignorons également si ce profil épigénétique spécifique est transmis d'une génération à l'autre via les cellules germinales ou s'il est acquis au cours de l'enfance. Ce sont des questions ouvertes qui nécessiteront d'autres études plus approfondies et, surtout, avec plus de participants et de participantes. »

En attendant, l'analyse de l'activité cérébrale abonde dans le même sens. Comme le montre un papier paru le 2 août 2017 dans *PLoS One*, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle sur les mères et l'électroencéphalographie de haute densité sur les enfants ont permis d'identifier des anomalies dans la régulation du système limbique (impliqué dans la régulation des émotions et du comportement), telles qu'une activité réduite dans le cortex préfrontal médian, dorsal et ventral ainsi qu'une activité augmentée dans l'hippocampe.

Les auteurs ont même pu identifier chez les mères avec des TSPT, et dont le petit a moins de 4 ans, un profil d'activité cérébrale qui est associé à – ou prédit, selon la terminologie des scientifiques – l'apparition de symptômes psychopathologiques chez l'enfant un an plus tard.

Un traitement par vidéo « *La compréhension des mécanismes psychobiologiques de la transmission intergénérationnelle du traumatisme lié à la violence sert surtout à fournir les bases scientifiques et les outils indispensables à toute intervention thérapeutique*, rappelle Daniel Schechter. *Nous ne pouvons pas changer l'histoire des mères, ni leur code génétique. Mais nous pouvons intervenir sur les interactions mère-enfant lors des périodes sensibles, en particulier celles des premières années de vie. C'est d'ailleurs dans cette optique que nous avons développé un manuel de psychothérapie brève basée sur un feed-back vidéo (CAVE, ou Clinician Assisted Video Feedback Exposure).* »

L'idée consiste d'abord à filmer des interactions entre la mère et son enfant dans différentes situations (communication, séparation, jeu, etc). Dans un deuxième temps, les thérapeutes montrent des extraits des vidéos à la maman et ils analysent ensemble le contenu, en insistant sur des éléments importants comme la lecture des émotions ou la réponse au stress tout en essayant d'imaginer ce qui se passe dans la tête des protagonistes et comment le traumatisme du passé peut influencer les comportements d'aujourd'hui.

L'intervention dure entre 12 et 16 séances. Pour l'instant, le dispositif expérimental est proposé dans le cadre de la structure Papillon (Programme ambulatoire parental et infantile – âges 0 à 5 ans) au CHUV que codirige Daniel Schechter avec la psychologue et psychothérapeute Josée Despars. Les thérapeutes constatent qu'il permet un changement de perception chez la mère des émotions de l'enfant. Une évaluation plus en profondeur de l'efficacité du CAVE est prévue mais cela demande du temps et de l'argent, notamment afin de former des thérapeutes.

« *La mesure la plus efficace serait bien sûr la prévention afin d'éradiquer ces formes de violence*, suggère Daniel Schechter. *Mais c'est utopique et, surtout, pas de notre ressort. Nous pouvons en revanche informer le public sur les effets de la violence et trouver des moyens d'identifier celles et ceux qui en sont victimes, en particulier les jeunes enfants qui n'ont pas forcément les moyens de s'exprimer. En général, les parents sont très preneurs de nos services. La motivation la plus puissante que j'ai sentie auprès des parents (mères et pères confondus), c'est de faire en sorte que leurs enfants ne passent pas par les mêmes expériences néfastes qu'eux.* »