



UNION NATIONALE DE FAMILLES ET AMIS DE PERSONNES
MALADES ET/OU HANDICAPEES PSYCHIQUES

Prix Recherche SHS - Epidémiologie 2022

Lauréat : Astrid CHEVANCE

Laboratoire : Equipe METHODS (méthode d'évaluation des thérapeutiques des maladies chroniques), INSERM UMR

1153- APHP – Université de Paris (Professeur Isabelle Boutron), Hôtel-Dieu, Paris

Service clinique : Service Hospitalo-Universitaire, Secteur 14, Hôpital Sainte Anne, Paris - INSERM U955 équipe 15 « Neuropsychiatrie translationnelle »

Titre de la recherche : Nouvelles méthodes pour le développement des Core Outcome Set : l'exemple de la dépression

Résumé : La dépression touche 6% de la population mondiale, un individu sur 5 au cours de sa vie et représente la troisième cause de handicap à travers le monde. Plus d'une centaine de traitements existent comme les antidépresseurs, les psychothérapies, ou la neurostimulation. L'efficacité de ces traitements est mesurée dans des essais cliniques par des « critères de jugement ». Cependant, l'hétérogénéité de ces critères et leur pertinence clinique discutable rendent difficile l'évaluation de l'efficacité relative des traitements, si bien que nous ne connaissons pas à ce jour les séquences optimales de traitement.

L'utilisation d'un Core Outcome Set (COS), c'est-à-dire un ensemble de critères de jugement devant être mesurés au minimum dans tous les essais, permet de comparer leurs résultats. Impliquer les acteurs essentiels des essais cliniques (patients, cliniciens, *trialists*, autorités régulatrices, etc.) dans le développement des COS favorise la sélection de critères pertinents pour ceux qui reçoivent et délivrent les traitements. Pour améliorer la généralisabilité et la crédibilité des COS, et donc leur utilisation dans les essais cliniques, j'ai proposé d'inscrire leur développement dans un cadre de recherche-action participative, à grande échelle. Ces nouvelles méthodes permettent d'améliorer la crédibilité et la généralisabilité des COS par l'inclusion d'un grand nombre de patients, de proches, de soignants dans leur fabrication. La démarche méthodologique a été expliquée dans un papier publié dans le *Journal of Clinical Epidemiology*, qui a réalisé un numéro spécial autour de l'implication des patients dans les COS à cette occasion. Cinq équipes de recherches internationales travaillant sur des COS de maladies très différentes ont été invitées à discuter des méthodes d'inclusion des patients dans le développement des COS. La preuve de concept a été faite avec la dépression, mais ces méthodes ont pour vocation d'être utilisées pour la plupart des maladies chroniques.

Dans la première phase de développement du COS de la dépression j'ai recruté 1912 patients, 464 proches et 627 cliniciens issus de 52 pays, qui ont répondu à des questions ouvertes autour de l'expérience de la dépression. J'ai coordonné une analyse qualitative de contenu qui a identifié 80 domaines d'importance pour la dépression pouvant être mesuré dans les essais cliniques évaluant les thérapeutiques de la dépression. Parmi ces critères venaient les idées suicidaires (citées spontanément par 23% des participants), la douleur psychique (17%) mais aussi des dimensions du fonctionnement comme la capacité à assumer les tâches quotidiennes les plus banales (18%) ou jouer son rôle de patient (5%). L'étude a aussi identifié 57 autres domaines dont les plus cités étaient la nécessité de sensibiliser la société à la dépression (19%), de réduire la stigmatisation (14%) et d'améliorer l'accès aux consultations de psychiatrie (10%). Les patients rapportaient aussi la difficulté de prendre conscience de leurs troubles (17%) et les proches de l'importance de leur rôle dans le soutien de la personne (13%) et de la nécessité de rendre accessible voire obligatoire les psychothérapies (12%). Cette étude a été publiée dans *The Lancet*

Psychiatry, la 3^e revue mondiale de psychiatrie. Il a fait l'objet d'un éditorial écrit par une patiente experte. Il a été cité 38 fois à ce jour.

Parallèlement j'ai conduit une étude visant à définir quels effets indésirables, parmi la liste des 30 les plus fréquents, devaient être systématiquement mesurés et rapportés dans les essais cliniques des antidépresseurs. Pour cela, j'ai recruté 1631 patients ayant pris des antidépresseurs pour une dépression issus de 44 pays et 281 médecins prescripteurs d'antidépresseurs. Les patients (composés majoritairement de femmes, 70%) considéraient l'insomnie, l'anxiété et la fatigue comme les effets secondaires les plus importants. Les médecins considéraient les dysfonctions sexuelles, la prise de poids et les troubles de l'érection. Enfin les patients ont rapporté 66 effets indésirables supplémentaires comme l'anesthésie affective (8.6%), les troubles de la concentration (7.6%) et l'irritabilité (6%). Ce papier est en révision dans le journal *Evidence-Based Mental Health*, 10^e journal de psychiatrie à ce jour.

Dans la deuxième phase, actuellement en cours, je comparere les critères de jugement mesurés dans les essais cliniques actuels de la dépression (registres internationaux) aux critères de jugement importants pour les patients, pour voir si la recherche clinique actuelle répond à leur besoin. Dans une troisième phase (début en mai 2022), je conduirai une étude de préférence auprès des patients, proches et soignants pour hiérarchiser les 80 domaines importants de la dépression qui ont été identifié dans la première étude du projet. Cela permettra de proposer un COS de 7 critères de jugement devant être mesurés dans tous les essais de la dépression. Enfin, dans une dernière étape, je coordonnerai l'identification et la sélection des instruments de mesure devant être associés à ces domaines.

In fine, le COS proposera 7 critères de jugement couplés à des outils de mesure standardisés et validés, devant être utilisés dans les essais cliniques évaluant les traitements de la dépression dans le but d'améliorer leur comparabilité, mais aussi leur pertinence pour la pratique clinique, et donc la santé des personnes.

Prix Recherche Neurosciences 2022

Lauréat : Lucie BERKOVITCH

Service clinique : Service Hospitalo-Universitaire, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences

Titre de la recherche : Altérations de la conscience dans la schizophrénie

Résumé : De nombreuses études d'imagerie cérébrale ont montré que la perception consciente, qui est la capacité à former une image mentale accessible et à la maintenir dans le temps, reposait sur l'activation d'un réseau spécifique du cerveau, permettant à différentes aires cérébrales de se synchroniser et de traiter simultanément une même information (Dehaene et al., 1998). Ainsi, la connectivité cérébrale semble être un élément déterminant de la prise de conscience.

Les patients présentant une schizophrénie et, dans une moindre mesure, les patients ayant un trouble bipolaire ont des anomalies de la connectivité cérébrale. De plus, il a été montré que les patients ayant une schizophrénie ont un défaut d'accès conscient (Berkovitch et al., 2017). Par exemple, une image doit leur être présentée plus longtemps pour qu'ils parviennent à la percevoir et qu'elle ne demeure pas subliminale (Del Cul et al., 2009).

Notre étude cherche à faire le lien entre la connectivité cérébrale, le seuil de perception consciente et les symptômes psychotiques.

Nous avons déterminé la durée minimale de présentation d'une image pour que celle-ci soit perçue consciemment (c'est-à-dire qu'elle puisse être rapportée par les sujets) chez quatre types de participants ($n = 97$) : des sujets sains ($n = 46$), des patients ayant une schizophrénie ($n = 25$), des patients ayant un trouble bipolaire sans antécédent d'épisode avec symptômes psychotiques ($n = 17$) et des patients ayant un trouble bipolaire ayant déjà eu au moins un épisode avec symptômes psychotiques ($n = 9$). Cette mesure, reflétant le seuil de perception consciente, était plus élevée chez les participants ayant eu des symptômes psychotiques (patients ayant une schizophrénie ou un trouble bipolaire avec antécédent de symptômes psychotiques) que chez les sujets sains ou ayant un trouble bipolaire sans antécédent de symptôme psychotique ($t(72.1) = -4.14, p < 0.001, p_{adjusted} < 0.001, \text{Cohen's } d = -1.27$), suggérant qu'une élévation du seuil de conscience était associée à ce type de symptôme. De plus, la mesure du seuil de conscience était significativement corrélée à l'intensité des symptômes psychotiques, mesurées par l'échelle PANSS le jour de l'expérience ($r = 0.28, t(49) = 2.06, p = 0.045$), alors qu'elle n'était pas en lien avec la dose de traitement antipsychotique reçue (équivalent olanzapine par jour, Pearson $r = 0.25, t(47) = 1.80, p = 0.079, \text{BF} = 1.29$), écartant l'hypothèse qu'il s'agisse d'un effet secondaire des traitements.

D'autre part, la connectivité cérébrale anatomique du réseau de la conscience (fasciculi inféro-occipitaux-frontaux IFOF, cingulum longues fibres CLF et corps calleux) mesurée en IRM de diffusion, était négativement corrélée au seuil de conscience (IFOF : $p_{adjusted} = 0.018$; CLF : $p_{adjusted} = 0.021$; corps calleux : $p_{adjusted} = 0.009$) : plus il existait des altérations de la connectivité et plus il était difficile pour les sujets de percevoir consciemment l'information. Cette corrélation n'était pas observée pour des fibres cérébrales contrôles tels que les faisceaux inférieurs longitudinaux occipito-temporaux (ILF) ou les fibres courtes (ILF : $r = -0.17, t(95) = -1.63, p = 0.1, \text{BF} = 1/1.25$; fibres courtes : $r = -0.09, t(92) = -0.82, p = 0.41, \text{BF} = 1/3.08$), confirmant que seule la connectivité cérébrale au sein du réseau de la conscience joue un rôle dans la prise de conscience.

Enfin, un modèle statistique de médiation nous a permis de montrer que le lien entre dysconnectivité cérébrale et symptômes psychotiques était médié par l'élévation du seuil de conscience (CLF : ACME (Average Causal Mediation Effects): $\text{IC} = [-18.35, -2.17], p = 0.005$; corps calleux : ACME : $\text{IC} = [-26.76, -3.79], p = 0.001$), c'est-à-dire que les anomalies de la connectivité cérébrale entraînaient une élévation du seuil de conscience, qui elle-même favorisait l'émergence de symptômes psychotiques.

Cette étude confirme donc l'importance de la connectivité cérébrale anatomique dans la perception consciente et montre que les anomalies de la conscience sont présentes à la fois chez les patients ayant une schizophrénie et les patients ayant un trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques et jouent un rôle dans l'apparition des symptômes psychotiques.

retrouvé que la CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences) pouvait être utilisée dans les 6 pays de l'étude EU-GEI. Le deuxième article sur les données EU-GEI a montré que l'âge paternel élevé - autre facteur de risque connu de troubles psychotiques - était associé à la dimension positive infra-clinique chez les sujets contrôles.

Les derniers travaux de cette thèse ont interrogé la question des rapports entre les différents facteurs de risque de troubles psychotiques, et notamment la question des interactions. Dans un troisième travail sur les sujets contrôles et apparentés d'EU-GEI, nous avons montré que les facteurs de stress psychosociaux (traumatismes psychologiques infantiles, expériences de discrimination, événements de vie stressants, bas niveau de capital social) avaient des effets additifs sur le niveau de symptômes des 3 dimensions psychotiques infra-cliniques de la CAPE : positive, dépressive, et négative (avec certaines spécificités, notamment concernant la discrimination, qui n'était associée qu'à la dimension positive). Aucune interaction entre les facteurs de stress psychosociaux n'était significative. Enfin, dans le dernier travail présenté, nous avons étudié l'influence respective de ces mêmes facteurs de stress psychosociaux et du score de risque polygénique pour la schizophrénie (SRP-SZ) sur les dimensions psychotiques infra-cliniques, et recherché de potentielles interactions gènes-environnement. Le SRP-SZ était associé à la dimension positive, et ce de manière additive avec les facteurs de stress psychosociaux (excepté le capital social). Aucune interaction gènes-environnement n'était significative.

Ce projet est réalisé en étroite collaboration entre l'unité INSERM U955 - équipe « psychiatrie translationnelle » (CHU Mondor à Créteil et plateforme de neuroimagerie Neurospin au CEA de Saclay) et les équipes suisses du Prof. Aubry (Hôpitaux Universitaires de Genève) et des Prof. Vuilleumier et Van de Ville (Université de Genève, Campus Biotech) qui ont une expérience significative de la technique de NFB avec IRMf (ex : Koush et al., 2017, Robineau et al., 2017).

Globalement, dans cet essai clinique contrôlé randomisé, les participants sont recrutés aux centres experts en TB des CHU de Créteil et de Genève. La moitié des patients est affectée aléatoirement au **groupe expérimental, recevant le feedback de l'activité de l'amygdale**. L'autre moitié au **groupe contrôle, recevant le feedback d'une région contrôle**, non impliquée dans les émotions. Les patients effectuent une tâche de régulation des émotions dans le scanner IRM et sont entraînés à contrôler leur activité cérébrale. L'effet du NFB sur les symptômes dépressifs et anxieux est mesuré par une évaluation clinique (échelles de dépression, de manie et d'anxiété) avant et après l'entraînement. A chaque session, les participants sont également scannés au repos afin de mesurer la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux potentiellement modulés par l'entraînement au NFB. Des images structurales (pondérées en T1 et en diffusion) sont acquises pour identifier les marqueurs anatomiques potentiels de la réponse au NFB. Enfin, l'évolution des symptômes est mesurée 3 et 6 mois après la dernière séance de NFB afin d'évaluer les effets à moyen termes du NFB.

Ce projet vise à : (1) **Une meilleure compréhension de la physiopathologie du TB**; (2) **au développement et la validation d'une thérapeutique innovante pour le traitement de cette maladie**. Au niveau sociétal, ce projet présente un impact potentiel sur **la prévention des risques pour la santé**

:

Le NFB appliqué au TB pourrait permettre de prévenir les risques de rechutes sévères, de diminuer le nombre d'hospitalisations, le risque de suicide, l'apparition de comorbidité, etc. ; mais aussi d'améliorer **la gestion des problèmes de santé mentale** à travers le développement, la validation et l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies ainsi que le **développement d'interventions personnalisées en fonction du profil de patient**.

Lauréat Prix Recherche Neurosciences 2021

LAUREAT PRIX RECHERCHE NEUROSCIENCES 2021 :

Clément DONDE - Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes, Pôle Psychiatrie, Neurologie, Rééducation Neurologique et Médecine légale ; CHU Grenoble Alpes.

Titre de la recherche : Bimodal distribution of tone-matching deficits indicates discrete pathophysiological entities within the syndrome of schizophrenia

En 1911, Bleuler a décrit le syndrome de démence précoce comme incluant un "groupe de schizophrénies" (SZ), reflétant ainsi la forte hétérogénéité de ce trouble psychique. À ce jour, le diagnostic repose toujours sur l'examen clinique car la SZ représente une vaste entité clinique définie par des signes comportementaux, des symptômes subjectifs et des schémas d'évolution avec de grandes variations individuelles. Il est difficile de prédire le pronostic et la réponse thérapeutique, ce qui contribue à retarder la mise en place du traitement le mieux adapté aux besoins du patient. Pour aider à combler cette lacune, la caractérisation de sous-types distincts de SZ est justifiée pour développer une approche plus personnalisée des soins de santé. Malheureusement, à ce jour, les tentatives d'identification de variables qui diviseraient la SZ en sous-types cliniques distincts ont largement échoué, ce qui a conduit à l'abandon récent du sous-typage clinique de la SZ dans le DSM-5.

Les déficits du traitement auditif précoce dans la SZ ont été démontrés pour la première fois en 1973 à l'aide d'un test simple appelé tone-matching task. Ce test informatisé de 10 min. consiste à présenter au sujet des paires de sons simples (« bips ») qui sont soit de hauteur identique soit différente. Après chaque paire, il est demandé au sujet si les deux sons de la paire qu'il vient d'entendre étaient identiques ou différents. Il est démontré que la taille d'effet des déficits à ce test dans la SZ est comparable à ceux de mesures neurocognitives plus générales, et que les déficits de traitement auditif précoce contribuent fortement à l'altération des capacités fonctionnelles et au mauvais pronostic des patients avec SZ.

En examinant la littérature, nous avons identifié que le déficit de traitement auditif précoce semble être distribué de manière hétérogène selon les échantillons de patients, malgré un déficit moyen global. En particulier, les performances de traitement auditif précoce semblent être épargnées chez les sujets ambulatoires et récemment diagnostiqués en comparaison aux patients hospitalisés et de plus longue évolution. De cette observation est née l'hypothèse que les performances de traitement auditif précoce permettraient de séparer des sous-types de SZ cliniquement différents et présentant des physiopathologies distinctes. Afin d'évaluer la distribution de ces performances, nous avons examiné les histogrammes de densité pour les réponses correctes au tone-matching task sur de grands échantillons de patients avec SZ (N=310) et de sujets contrôles (N=219). Nous avons démontré une distribution significativement bimodale de ces performances ($\chi^2= 22.23$, $p < 0.0001$), avec une population de patients présentant des performances sensorielles auditives comparables aux sujets sains (SZ+, N=176) et une autre population présentant un déficit de performance (SZ-, N=134). Les sujets SZ- étaient le plus souvent des patients hospitalisés, avec des niveaux plus élevés de symptômes cognitifs (PANSS), des

performances de cognition sociale moins bonnes et davantage d'altérations neurocognitives (batterie MATRICS), ainsi qu'un retentissement fonctionnel plus réduit. Des analyses complémentaires par IRM fonctionnelle cérébrale de repos ont montré que le groupe SZ- présentait une réduction significative de la connectivité fonctionnelle de repos entre les différentes régions du système auditif central (noyau géniculé médian du thalamus, aire cortical auditive primaire, aire cortical auditive associative), tandis que le groupe SZ+ ne présentait pas ces altérations cérébrales.

À titre exploratoire, nous avons investigué les performances de traitement auditif précoce au tonematching task chez des sujets dits à haut risque de psychose (N=24). Sur ces 24 sujets, 22 présentaient des performances similaires à la population SZ+. Aucune différence significative n'a donc été observée en comparaison à des sujets sains matchés en âge (N=67), ce qui suggère soit que les troubles de traitement auditif précoce n'apparaissent qu'après la déclaration du premier épisode de psychose, soit que les sujets à haut risque de psychose aux performances comparables à la population SZ- existent mais ne sont pas détectés par les structures de soins (et de recherche).

Ces résultats indiquent que la mesure du traitement auditif précoce permet de séparer des sous-types de SZ présentant une physiopathologies cérébrales distincte. Comme le test tone-matching task peut être implémenté et utilisé très facilement dans les structures de soins, les nouvelles données générées par notre étude peuvent aider à différencier facilement des sous-types physiopathologiques de SZ en pratique clinique courante et à développer dans le futur des approches thérapeutiques plus ciblés.