



Membres des équipes de Kim Do/Philippe Conus. De gauche à droite, devant: Sara Camporesi, Gloria Reuteler, Ines Khadimallah, Adeline Cottier, Kim Do Cuénod, Martine Cleusix, Margot Fournier, Lijing Xin; derrière: Clémentine Vincent, Raoul Jenni, Guillaume Marillier, Pascal Steullet, Paul Klauser, Philipp Baumann, Gilles Allenbach, Michel Cuénod, Philippe Conus, Jan-Harry Cabungcal.

© Lauranne Aebly

EDITORIAL

par Alexandre Dayer et l'équipe de direction Synapsy

Le bateau Synapsy met le cap sur 2022, emmené par des synergies ascendantes

La rédaction du rapport annuel et le projet de recherche pour la troisième Phase ont sollicité les membres de Synapsy pendant ces derniers mois. La newsletter de Synapsy est l'occasion de se plonger différemment dans un des groupes de travail et de (re)découvrir ses membres.

C'est le Groupe 2 (Biomarqueurs des psychoses précoces, WP#2) qui est sous la loupe de cette huitième newsletter.

Le WP#2 est sous les feux de la rampe depuis le début de l'année puisque ses deux leaders, Kim Do et Philippe Conus, viennent d'être récompensés par des prix prestigieux pour l'ensemble de leur démarche scientifique. Vous découvrirez leur carrière sous un autre angle grâce à leurs portraits. Leur projet scientifique portant sur le rôle du stress oxydatif chez des individus à risque pour la schizophrénie montre que la troisième Phase de Synapsy permettra d'établir de fortes collaborations nationales et internationales ainsi que la mise en place de nombreuses synergies entre les membres des différents Groupes.

La Newsletter est également l'oc-

casion de découvrir la psychiatre et chercheuse américaine Carol Tamminga qui explique son approche translationnelle dans le domaine de la schizophrénie. De plus, une invitée de marque lors de la dernière conférence Synapsy « Neurobiology of Mental Health » et spécialiste du développement cérébral humain, Ghislaine Dehaene-Lambertz, décrit son parcours professionnel et témoigne des enjeux liés à une activité mixte de chercheur clinicien. Pour finir, Synapsy était à la conférence en souvenir de la disparition de son ancien co-directeur, Dominique Muller, et profite de lui tirer un dernier hommage et de souligner sa perte indélébile.

Nous vous souhaitons un bon début d'année académique et vous donnons rendez-vous pour la Site-Visit les 26 et 27 septembre prochain.

CONTENU

Groupe de Travail 2 Biomarqueurs de Psychoses Précoces

<i>Editorial</i>	
Synapsy met le cap sur 2022	1
<i>Eclairage sur le Groupe 2</i>	
Psychoses précoces	2
<i>Carrière: Kim Do</i>	4
<i>En souvenir: Dominique Muller</i>	4
<i>Carrière: Philippe Conus</i>	6
<i>Interview: Carol Tamminga</i>	8
<i>Femmes de Science, Interview</i>	
Ghislaine Dehaene-Lambertz	9
<i>Bonus</i>	
Chercheurs-Cliniciens en herbe	11
Sélection d'articles publiés par le Groupe 2	12

N°8 – AOÛT 2018 (FRANÇAIS)

NEWSLETTER

PÔLE DE RECHERCHE NATIONAL (PRN) SYNAPSY



Bringing Together Brain Research and Psychiatry
National Centre of Competence in Research

Editeur
NCCR-Synapsy
Textes
Yann Bernardinelli (YB)
Graphisme
Tania Secalin
Impression
Reprographie UNIMAIL

Contact
NCCR-Synapsy
Campus Biotech
Ch. des Mines 9
1202 Geneva
Switzerland
+41 21 379 11 21
synapsy@unige.ch

nccr-synapsy.ch

NOUVELLES DU GROUPE #2 BIOMARQUEURS DE PSYCHOSES PRÉCOCES

Psychoses précoces

Synapsy revient sur les faits saillants et parle du futur de son Groupe de Travail sur les psychoses précoces. Pour celui-ci, la similarité entre les psychoses à leur stade précoce est un appel aux synergies entre Groupes de Travail et au-delà.

Les psychoses évoluent par étapes. Lors des périodes précoces, les différents syndromes psychotiques se chevauchent pour évoluer progressivement vers des caractéristiques cliniques et des invalidités bien définies. Les premiers stades de la schizophrénie, chères au deuxième Groupe de travail de Synapsy (WP#2), sont donc caractérisés par une hétérogénéité de patients présentant des symptômes cliniques multiples. Comme des mécanismes neurobiologiques distincts semblent correspondre à ces paliers successifs, les chercheurs pensent que des traitements spécifiques doivent être utilisés pour chacun d'entre eux. Certains de ces mécanismes ont été identifiés lors des Phases 1 et 2 de Synapsy et ouvrent désormais de nouvelles stratégies d'intervention clinique.

La découverte d'un phénotype

Pour comprendre comment les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la période précoce de la schizophrénie ont été découverts par le WP#2, il faut remonter aux travaux initiaux de Kim Do et de ses collaborateurs. Ces derniers ont montré, bien avant le commencement de Synapsy, qu'un déficit en glutathion était observable chez les patients schizophrènes (voir l'interview de Kim Do, page 4). Le système du glutathion faisant partie du système de défense antioxydant, une dérégulation de celui-ci a des conséquences dramatiques sur la fonction et la survie des neurones, car le cerveau

nécessite un système antioxydant ultra performant pour contrer les radicaux libres produits par son métabolisme oxydatif élevé et la haute consommation en oxygène qui en découle (25 % de l'oxygène du corps).

Les équipes de Kim Do et de Philippe Conus, une fois réunies au sein de Synapsy, se sont focalisées sur les conséquences neurobiologiques et cliniques de ce déficit en glutathion, puis sur les moyens de les contrer. Ils ont d'abord observé qu'un polymorphisme des gènes de synthèse du glutathion était plus présent chez les schizophrènes et qu'une conséquence fonctionnelle en découlait. Grâce à des études sur des modèles murins transgéniques, l'équipe de Kim Do a pu observer que les interneurons paravalbumine de la partie ventrale de l'hippocampe — région impliquée dans les émotions — sont les plus affectés lorsque le stress oxydatif augmente. Ces neurones sont capitaux pour la synchronisation neuronale et la fonction cognitive. Plus important encore, selon la chercheuse vaudoise, « des problèmes d'anxiété sont apparus chez nos modèles animaux, sans qu'aucun trouble de la mémoire spatiale — une fonction assurée par l'hippocampe dorsal avoisinant — ne soit observé ». Un détail d'importance puisqu'il fait du déficit en glutathion un phénotype spécifique du stade précoce de la schizophrénie.

L'influence des traumas

Bien que fondamentale, cette base génétique des mécanismes

pathologiques n'explique pas pour autant la composante environnementale. Par exemple, les traumatismes qui surviennent pendant l'enfance sont connus pour influencer le développement des psychoses chez les patients à risque. Selon la littérature, le stress induit une augmentation de dopamine et c'est elle qui serait impliquée dans le développement des psychoses. Pour démontrer le lien entre traumatisme et schizophrénie, l'équipe de Kim Do a réussi à imiter l'augmentation de dopamine due au stress d'un trauma en utilisant des inhibiteurs de sa recapture dans des régions cérébrales ciblées et durant plusieurs étapes du développement cérébral. Kim Do indique que par cette approche, une période critique durant laquelle l'augmentation de dopamine est un facteur aggravant pour la schizophrénie a pu être identifiée. Cette période observée chez la souris correspond à la péripuberté et à l'enfance chez l'homme. La chercheuse a ensuite pu démontrer qu'une augmentation de dopamine dans le cortex cingulaire antérieur produisait une augmentation du stress oxydatif qui menait à une altération des interneurons paravalbumine et de leur synchronisation avec les réseaux neuronaux périphériques. Un impact qui perdure jusqu'à l'âge adulte. « La même manipulation effectuée au-delà de cette période critique n'a pas d'impact sur le long terme. », précise-t-elle. Les chercheurs de Synapsy ont donc découvert une partie des bases génétiques, environnementales et neurobiologiques de la schizophrénie.

ÉCLAIRAGE SUR LE GROUPE #2 BIOMARQUEURS DE PSYCHOSES PRÉCOCES

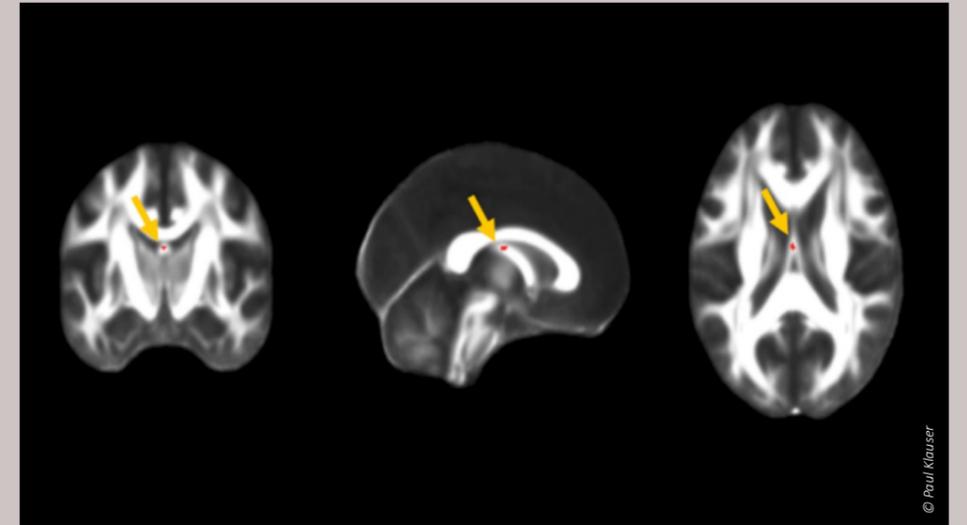


Fig. 1
NAC améliore l'intégrité du fornix en parallèle à l'augmentation du niveau de glutathion dans le cerveau ainsi qu'à une amélioration cognitive. Changements longitudinaux (6 mois) de gFA : NAC vs Placebo.
Vues coronale, sagittale et axiale.
Résultats d'analyse voxel indiquant l'emplacement (corps du fornix) d'interaction temporelle..

Retour au patient

Cette avancée est synonyme de la découverte de marqueurs mécanistiques spécifiques. Les observations basées sur les mécanismes observés chez la souris ont ensuite été confirmées chez les patients. Elles procurent désormais des nouvelles cibles thérapeutiques potentielles autres que la traditionnelle dopamine. « C'est important pour le diagnostic précoce, mais aussi pour développer de nouveaux traitements. Les traitements pharmacologiques actuels tels que les antipsychotiques n'améliorent ni les syndromes négatifs ni le déficit cognitif de la schizophrénie. De plus, ils ont beaucoup d'effets secondaires. D'autres solutions sont donc nécessaires rapidement », précise Kim Do.

Lors de la Phase-2 de Synapsy, une étude clinique sur l'utilisation d'un précurseur du glutathion comme traitement complémentaire, le N-acétylcystéine (NAC), constitue un aboutissement du WP#2. Philippe Conus et l'équipe de recherche translationnelle

l'ont testé sur des patients psychotiques précoces. Bien que les résultats doivent être confirmés sur une population plus large de patients, les cliniciens, en collaboration avec le groupe de Rolf Grutter, ont pu observer que NAC traverse la barrière hématoencéphalique et permet d'augmenter le glutathion cérébral. Une amélioration significative de l'état cognitif d'un sous-groupe de patient avec un statut oxydatif élevé a été observée ainsi qu'une amélioration de la connectivité structurelle du fornix (Fig. 1) et de la connectivité fonctionnelle du cingulum. En outre, NAC a amélioré les syndromes positifs de la schizophrénie comme les hallucinations et les illusions chez un sous-groupe de patients ayant un statut oxydatif sanguin élevé.

Ces essais cliniques très prometteurs orientent désormais les cliniciens du WP#2 vers des prescriptions personnalisées et basées sur des biomarqueurs pour des sous-groupes de patients. « Nous aimerions pouvoir renforcer les

études dans la période précoce de la maladie », indique Philippe Conus. Pour ceci, le réseau Synapsy et les synergies entre ses groupes de travail seront fort utiles pour la suite de Synapsy. Les chercheurs du WP#2 sont désormais en lien avec Stephan Eliez et Marco Armando pour renforcer la cohorte et le recrutement des patients à haut risque avant les premiers épisodes psychotiques. L'idée est d'avoir un programme longitudinal ouvert pour les jeunes de douze à vingt-cinq ans, période durant laquelle se développent les troubles psychiatriques. « Puisque les bases des troubles psychiatriques ont des dimensions communes, nous allons créer plus de ponts entre les différents groupes de travail et faire en sorte que des collaborations internationales débutent », indique Philippe Conus. Le succès de la Phase-3 de Synapsy dépendra donc de la bonne mise en commun des données et des ressources et de l'aptitude des chercheurs à créer des synergies locales et internationales. □ ▽

CARRIÈRE

Kim Do «La connaissance déstigmatise les maladies mentales»

Kim Do Quenod a consacré la majorité de sa carrière à comprendre les origines, les conséquences et les possibilités de contrer une observation faite sur des patients schizophrènes. Pionnière de l'approche translationnelle en psychiatrie, son expertise, sa détermination et son abnégation pourraient aboutir à des traitements concrets. À l'heure où l'entièreté de sa démarche vient d'être récompensée par un prix prestigieux, Kim Do présente son travail à Synapsy.

Comme un signe précurseur, c'est en médecine que la jeune Kim Do pensait faire carrière. Ses notes d'examen, si brillantes en sciences fondamentales, ont eu raison de ses rêves d'Hippocrate et l'ont orienté vers la chimie puis vers la biologie moléculaire. C'est l'obtention de son doctorat en biologie moléculaire sur les enképhalines et un passage à Paris pour étudier les endorphines qui l'amènent vers les neurosciences et la recherche en neurobiologie fondamentale. Kim Do effectue ensuite ses débuts de chercheuse au Brain Research Institute de l'École polytechnique fédérale de Zürich où elle étudie la neurotransmission des acides aminés excitateurs. C'est en

Kim Do recevant le prix 2018 SIRS Outstanding Basic Science Award, et le Professeur René Kahn



1994 qu'elle découvre que les cellules gliales sont capables de relâcher des transmetteurs. Elle identifie, entre autres, que les astrocytes libèrent des agonistes des récepteurs NMDA, le glutamate et l'homocysteate.

Entre neurochimie et psychiatrie

Suite à l'identification du lien entre glie et récepteurs neuronaux, Kim Do

pense qu'une altération de la gliotransmission pourrait être une des causes de certaines maladies mentales associées à une hyperexcitation neuronale. C'est en cherchant des traces d'homocysteate et de glutamate dans du liquide céphalo-rachidien en provenance de patients schizophrènes qu'elle découvre un abaissement d'un métabolite du glutathion, la gamma-glutamyl-cystéine. « Une diminution de près de 30 % de glutathion était clairement

visible dans le liquide céphalorachidien des patients schizophrènes ! Le glutathion ne pouvait qu'être impliqué dans cette pathologie », indique-t-elle. Kim Do a ensuite œuvré pour qu'une méthode de détection du glutathion soit développée par spectroscopie à résonance magnétique (MRS) afin de savoir si cet abaissement en glutathion était également présent dans le cerveau. Elle a ainsi pu démontrer que les patients schizophrènes montraient un abaissement de glutathion similaire au niveau de leur cortex préfrontal. Un pont entre neurochimie et psychiatrie pouvait désormais être envisagé pour la chercheuse : « ce fut le point de départ pour débiter un laboratoire de recherche translationnelle ».

Dans les années 90, allier neurosciences et psychiatrie n'était pas chose aisée. Kim Do réussit à trouver une oreille attentive et une ouverture d'esprit à l'hôpital psychiatrique du CHUV à Cery, où elle installe en 1999 un laboratoire universitaire de neurosciences psychiatriques. Son idée était alors de partir d'observations faites chez les patients pour aller vers des modèles animaux. La tâche n'a pas été simple raconte la chercheuse, « J'ai hérité des anciennes chambres de patients, l'espace libre ne manquait pas, mais il n'y avait rien. » Le premier cheval de bataille a été la mise en place d'une petite animalerie. « Les souris étaient livrées à la cafétéria de Cery, le cuisinier nous demandait comment nous voulions qu'il prépare ces délicatesses. », se souvient-elle avec humour.

Une fois son laboratoire fonctionnel, le but de ses recherches a été d'investir les origines de ce déficit en glutathion, puis les conséquences de celles-ci sur des modèles animaux afin d'en découvrir les mécanismes sous-jacents pour faire le lien avec la clinique et un retour aux patients. Pour ce dernier point, la collaboration avec Philippe Conus a été déterminante pour rattacher sa recherche à une cohorte clinique. Puis, plus tard, leur intégration à Synapsy en tant que Groupe de Travail a permis le financement de la cohorte, des possibilités étendues de suivi par imagerie cérébrale et le phénotypage systématique. « L'apport de Synapsy a été majeur et nous en sommes très reconnaissants », témoigne Kim Do. Aujourd'hui, la connexion entre la déficience en glutathion, la défense antioxydante, les réseaux de neurones et les psychoses a été établie. Des essais cliniques remarquables sont désormais en cours et s'orientent sur des traitements personnalisés pour des sous-groupes de patients chez lesquels le système redox est perturbé. Le tout prend forme et promet des aboutissements lors de la dernière Phase de Synapsy.

La formule du succès

Comment expliquer un tel succès ? La chercheuse Synapsy indique que les approches translationnelles démarrant d'observations faites sur le patient puis passant par une recherche en laboratoire pour un retour au patient sont très rationnelles et portent souvent

leurs fruits. Elle continue en expliquant que les consortiums de chercheurs et de cliniciens sont importants pour les démarches translationnelles, mais que ce sont bien « les aspects humains et l'ouverture d'esprit » qui priment sur les intentions affichées et permettent des collaborations productives. Elle ajoute que Synapsy a amené la capacité de former des groupes de jeunes chercheurs qui peuvent désormais discuter ensemble pour faire le lien entre la neuroscience fondamentale et la psychiatrie alors que ce sont des spécialités en soit. « C'est ce lien qui est déterminant », poursuit-elle.

Une carrière récompensée

Lorsqu'on l'interroge sur sa carrière et sa récente nomination en tant que Professeure ordinaire ou son prix prestigieux décerné par la Society for international research in schizophrenia pour sa contribution pour l'avancée de la recherche sur la schizophrénie, elle répond que sa meilleure récompense a été une mère de patient schizophrène qui l'a prise dans ses bras lors d'une journée porte ouverte au laboratoire en lui disant qu'elle l'avait déculpabilisée. « La recherche et les connaissances participent à déstigmatiser les maladies mentales », déclare-t-elle. Elle précise également que « Ce prix devrait être offert à toute l'équipe de recherche translationnelle. Je ne suis qu'un chef d'orchestre qui fait en sorte que ça se passe. Je me considère très chanceuse de pouvoir travailler avec des étudiants et des chercheurs si talentueux. » □ VB

Dominique Muller: les traces indélébiles

Le 19 avril dernier, l'auditoire de la Fondation Louis Jeantet accueillait les anciens collègues, la famille et de nombreux scientifiques pour une journée de conférence en la mémoire de Dominique Muller, disparu il y a trois ans déjà.

La microscopiste Irina Nikonenko, fidèle membre du laboratoire de feu Dominique Muller, a longtemps soutenu le projet d'une journée commémorative organisée par plusieurs professeurs du Département des neurosciences fondamentales de l'Université de Genève, dont les professeurs Kiss, Lüscher et Holtmaat. En la baptisant « From synaptic structure to neuronal dysfunction », les organisateurs ont voulu rassembler des conférenciers internationaux pour discuter

des thématiques scientifiques qui lui étaient chères. « Pour se souvenir de lui de façon informelle », déclarait son ancien collègue et ami Jozsef Kiss en introduction de l'événement.

L'émotion était palpable lors de l'arrivée des participants. Certains membres de son laboratoire se retrouvaient pour la première fois depuis le drame. L'occasion d'échanger les souvenirs de cette période dorée, vécue sous l'aura de leur regretté mentor.

Les anciens collègues de Dominique Muller se sont succédés au fil de la journée pour témoigner de la réussite de son parcours, de ses découvertes scientifiques, de son caractère conciliant, de sa façon de vivre parfois si particulière quand il s'agissait de manger ou de conduire, ainsi que de l'immense héritage laissé à la communauté neuroscientifique locale et internationale. Ces témoignages et anecdotes ont alterné avec des présentations purement scientifiques, dont la richesse des contenus

aurait sans nul doute fasciné celui qui fût le codirecteur de Synapsy.

« La journée était une belle réussite, la famille de Dominique était ravie et très reconnaissante envers tous les chercheurs qui se sont déplacés, en la mémoire de leur père et mari », déclarait un Jozsef Kiss encore ému. Nul doute que Dominique Muller a modifié la physiologie et la structure des synapses de ceux qui ont partagé sa route, et ceci à très long terme. □ VB

En mémoire du Professeur Dominique Muller



EN MÉMOIRE

CARRIÈRE

Philippe Conus «L'inattendu fait partie du jazz comme de la psychiatrie»

À l'heure où Philippe Conus reçoit le prix Alphen pour l'ensemble de sa démarche clinique, le médecin du CHUV raconte à Synapsy la richesse et l'originalité du parcours qui l'a mené à la psychiatrie.

Entre musique et psychiatrie

À 18 ans, Philippe Conus rêve d'une carrière de jazzman clarinettiste et rejoint une haute école de musique Newyorkaise. Cette expérience d'une année ne le satisfait pas complètement et choisit dès lors se lancer dans la médecine. Très vite, il satisfait son intérêt pour la psychiatrie en effectuant des veilles et des stages pour gagner quelques sous. «C'était un intérêt très littéraire, car la psychiatrie était très présente dans les romans», précise-t-il. Déjà, le futur psychiatre, apprécie particulièrement le contact avec les patients tel qu'il peut l'être dans les hôpitaux psychiatriques: «compliqué», dit-il. Il fait référence par ce terme au défi de pouvoir rentrer en contact avec des gens très déconnectés. «Dans ce lien, la personnalité du médecin est en jeu pour créer une relation, ce n'est pas qu'une question de technique comme en chirurgie.»

Après l'école de médecine, Philippe Conus effectue un retour vers la musique et le jazz pour «en avoir le cœur net et acquérir un niveau qui me permettrait d'apprécier de jouer avec les autres», précise-t-il. Cette fois-ci, il intègre l'école de Jazz de Berklee à Boston, où pendant 18 mois il côtoiera des futurs monstres du Jazz comme Diana Krall ou le saxophoniste Joshua Redman alors âgés de 17 ans. Du haut de ses 26 ans, Philippe Conus fait le choix de garder la musique comme un hobby et retourne en Suisse pour poursuivre la médecine. Aujourd'hui, sa part de musicien –il pratique le piano, la contrebasse et le saxophone– l'aide dans son métier de psychiatre. «C'est d'abord une respiration. Le jazz m'aide également lors de la pratique de la psychothérapie pour laquelle on craint toujours de faire des fausses interprétations. Lorsqu'on fait des fautes, on les utilise pour trouver une astuce, comme en jazz d'improvisation.», confie-t-il.



Philippe jouant dans un groupe de Jazz - 2017

Quand le relationnel mène à la psychiatrie

Pour la psychiatrie comme pour la musique, Philippe Conus a su laisser place au doute et a expérimenté plusieurs spécialisations avant de se fixer: «J'ai commencé par faire un an de chirurgie, car je craignais que la psychiatrie soit trop en marge. La part médicale de la psychiatrie est toujours controversée et stigmatisée. Ça a d'ailleurs un impact sur les patients, mais aussi sur les psychiatres et les étudiants.» L'environnement élitiste de la chirurgie ne correspondant pas à ses valeurs et attentes, il s'est alors tourné vers la médecine interne: urgence et cardiologie. Après l'obtention d'un FMH, les voies qui s'ouvraient à lui étaient les soins intensifs, l'infectiologie ou la cardiologie. «Ces branches ne laissaient que peu de place à la personne et le relationnel me manquait.» Philippe Conus est donc revenu à la psychiatrie.

C'était l'époque où le CHUV commençait à spécialiser ses unités de

psychiatries: une spécialisation pour les troubles de l'humeur, une autre autour des troubles de la personnalité et une dernière sur la schizophrénie, celle qui a particulièrement attiré le psychiatre vaudois. Ces pôles ont créé des domaines d'intérêt à partir desquels la recherche a pu émerger et Philippe Conus s'y est consacré en commençant par «bricoler», avoue-t-il.

Mais son intérêt pour la recherche n'est pas né de cela, son envie initiale était la compréhension et l'intérêt académique pour cette branche où les causes de la schizophrénie étaient largement inconnues. «Au début, j'ai articulé la recherche clinique autour de la question de l'organisation des soins pour les patients. Il fallait structurer une prise en charge très floue et un manque de rigueur dans cette branche très axée psychothérapie.» Philippe Conus a d'abord mis en place des procédures destinées à comparer l'efficacité des interventions.

Des mécanismes détaillés pour faire face aux mastodontes internationaux

Afin de s'ouvrir à d'autres horizons de recherche, il part en Australie et y découvre le professionnalisme enthousiasmant de la recherche clinique et l'ampleur des cohortes australiennes grâce à une collaboration avec le laboratoire du Professeur Pat McGorry à Melbourne. C'est cette expérience qui lui permettra, dès son retour en Suisse, de mettre en place des programmes cliniques d'intervention précoce et de débiter de réelles collaborations avec Kim Do, une rencontre clé pour

le psychiatre vaudois et le développement de sa recherche clinique. «Notre déficit clair en terme de bassin de patients, comparé à l'Australie ou à l'Amérique, a pu être contrebalancé par notre capacité locale à étudier les mécanismes de manière détaillée.» Plus tard, un changement d'envergure a encore été amené par Synapsy en aidant au financement de la cohorte du Groupe de Travail 2 qui compte aujourd'hui près de 700 patients.

Au-delà de l'apport financier, les postes de cliniciens scientifiques de Synapsy ont permis de créer une relève et une communauté d'intérêts, selon lui. «L'agenda de la recherche translationnelle en neurosciences a été rallongé et nous avons pu enseigner les neurosciences dès la troisième année de médecine puis dans la formation de psychiatrie. Ceci attire des candidats et c'est un véritable moteur pour la recherche.»

Une démarche clinique récompensée

Les efforts pour instaurer des programmes de recherche clinique au sein de son institution, son plaidoyer pour une formation de neurosciences dans le cursus de médecine et sa propre recherche sur la schizophrénie ont récemment été récompensés par le prix



Alphen. Malgré cette reconnaissance prestigieuse, Philippe Conus retient surtout l'impact interne de tels prix pour la cause des neurosciences cliniques. «Le décanat reconnaît désormais notre recherche en psychiatrie. C'est important, car nous avons dû littéralement nous battre aux fils des ans pour obtenir une reconnaissance institutionnelle.», indique-t-il. Philippe Conus relève également le côté flatteur de l'obtention d'un tel prix, mais se garde de toute autosatisfaction: «Au-delà de moi, ce prix récompense le type de recherche que nous faisons et contribue à faire avancer les choses, c'est au final ce qui est important.» □ ▽

INTERVIEW

Carol Tamminga « Synapsy prépare le terrain pour ce qui devra être fait demain »

Carol Tamminga mène une recherche translationnelle sur les psychoses à l'Université du Texas dans le but de comprendre les mécanismes neurobiologiques de la schizophrénie, plus particulièrement du dysfonctionnement mnésique lors des psychoses. Elle explique sa vision de la recherche translationnelle et son intérêt pour la psychiatrie à Synapsy.

D'où vient votre fascination pour le cerveau humain ?

J'ai toujours été intéressée par le cerveau et par certains produits de son fonctionnement : la pensée, l'émotion et le mouvement. Lorsque j'étais adolescente, je me demandais comment différentes personnes pouvaient agir de façons différentes. Je pensais que cela devait être dû à des dissemblances cérébrales et j'étais curieuse de savoir comment on pouvait étudier le cerveau afin de comprendre le comportement. Quand je suis entrée à l'école de médecine, je me suis dit que si je voulais vraiment comprendre tout cela, je devrais choisir entre la neurologie et la psychiatrie. Je me suis vite rendu compte que la neurologie se préoccupait uniquement des pathologies neurodégénératives et qu'elle prenait donc en charge des personnes qui allaient mourir. D'un autre côté, la psychiatrie s'occupait de troubles très intéressants comme les psychoses,

la schizophrénie et la dépression. Savoir comment le cerveau pouvait générer des symptômes aussi étonnants que des hallucinations et des délires me fascinait. J'ai donc choisi la psychiatrie dans le but de découvrir les pathophysiologies cérébrales qui pourraient expliquer ces symptômes psychotiques si étranges à mes yeux.

Lorsque vous avez commencé la psychiatrie, quelle était la compréhension des maladies mentales ?

L'image que nous avions était : le cerveau, une boîte noire, puis la maladie. Nous savions très peu de choses sur ce qu'il y avait dans cette boîte noire. Au cours des dernières décennies, notre niveau de connaissance en neuroscience fondamentale a littéralement explosé. Bien sûr, le cerveau est si complexe que nous ne connaissons toujours pas tout, mais des découvertes très importantes sur les fonctions neuronales ont été faites. C'est important de comprendre

les bases avant de pouvoir revenir en arrière et caractériser les maladies qui modifient le comportement.

Aujourd'hui, que sait-on des psychoses ?

Je vois la psychose comme un trouble de la mémoire et de l'apprentissage, plus spécifiquement encore, comme un trouble de la formation de la mémoire. Les cerveaux des patients psychotiques sont pleins de souvenirs, mais ils sont faits d'une manière très étrange et inhabituelle. En fait, le problème semble provenir d'un système de mémoire exubérant qui rend la dissociation des choses difficile pour les patients. Parmi plusieurs zones cérébrales altérées et un cerveau hyperconnecté, l'hippocampe des psychotiques présente beaucoup d'anormalité. C'est une région très importante pour la formation de la mémoire.

Qu'est-ce qui vous a amené de la médecine à la recherche ?

Je me suis toujours intéressée aux sciences fondamentales, j'ai même obtenu un diplôme de médecine un peu par hasard. J'en suis néanmoins très heureuse et cela m'a permis de découvrir les déterminants cliniques et l'environnement des soins des personnes atteintes de psychoses. Il y a tellement d'aspects de la maladie humaine dont il faut tenir compte pour mener à bien une recherche clinique qu'à mon avis, les groupes de recherche devraient tous avoir en leur sein un à deux cliniciens pour que l'orientation de leur recherche soit cliniquement pertinente.

Lors de l'obtention de mon diplôme de médecine, j'ai directement commencé la recherche grâce à une bourse me permettant de faire des sciences fondamentales. Ma formation de base était suffisante puisque toute nouvelle recherche nécessite de facto d'acquérir de nouvelles connaissances en fonctions des découvertes du milieu. Une difficulté est que les laboratoires de neurosciences translationnelles doivent aujourd'hui maîtriser de nombreuses méthodologies

complexes. Avoir des collaborateurs talentueux pour les maîtriser est donc une condition sine qua non pour bien faire.

Quelle est votre approche translationnelle ?

Nous observons la physiopathologie des individus psychotiques dans des tissus humains post-mortem. Nous y recherchons les mécanismes moléculaires et génétiques détaillés puis transférons les données sur la souris. Nous effectuons aussi des études sur les biomarqueurs cérébraux chez une cohorte de patients psychotiques vivants. Pour la plupart des patients de nos cohortes, nous collectons des fibroblastes et les transformons en cellules souches et en précurseurs neuronaux. Actuellement, il y a peu de chercheurs qui appliquent cette approche cellulaire, notre méthodologie est donc très précoce. Nous pensons que les cellules d'un individu nous permettront de découvrir des traitements spécifiques, notre objectif est donc de faire de la médecine personnalisée en psychiatrie.

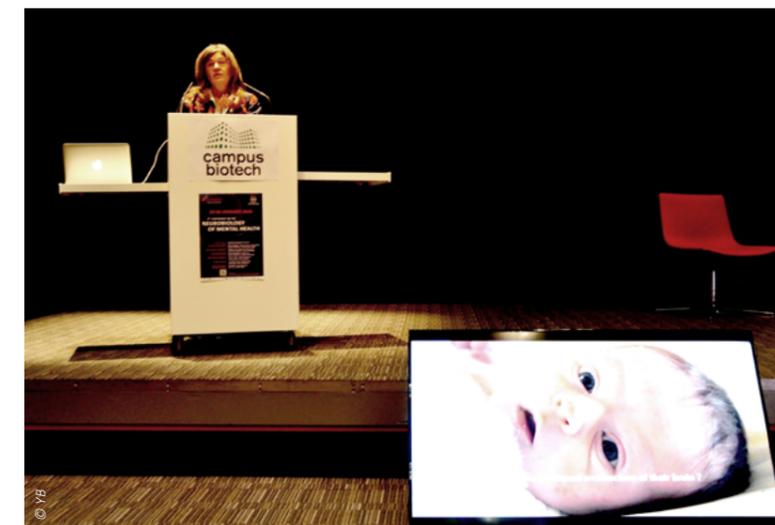
Que pensez-vous de l'approche Synapsy qui consiste à réunir la psychiatrie et la neuroscience ?

C'est plus que bien, c'est inspirant ! De plus, c'est une nécessité. C'est la transition que le cancer, les maladies cardiaques et le diabète ont traversée. Si nous croyons aujourd'hui avoir toujours eu connaissance de la science de ces maladies-là, nous ne l'avons pas toujours su. Je crois que cette transformation est ce qui va arriver à la psychiatrie. Grâce à l'étude des personnes atteintes de psychoses, des maladies spécifiques et leurs bases neurobiologiques vont pouvoir être énoncées. Les psychiatres ne pourront comprendre la physiopathologie des maladies mentales qu'en appliquant les principes de base des neurosciences. Je pense que Synapsy prépare vraiment le terrain de ce qui devra être fait à l'avenir, lorsque psychiatres, neuroscientifiques, psychologues et autres spécialistes du cerveau s'assoieront côte à côte pour rassembler toutes les pièces du puzzle. □ YB

FEMMES DE SCIENCE
PORTRAIT

Ghislaine Dehaene-Lambertz « Le cerveau du nourrisson n'est pas de l'argile molle ! »

Ghislaine Dehaene-Lambertz se prédestinait à devenir pédiatre dans un cabinet de province. Sa curiosité et le hasard des rencontres l'ont faite chercheuse, et pas n'importe laquelle : elle est la figure de proue de la recherche sur le développement cérébral humain. Synapsy l'a rencontrée lors de sa dernière conférence « Neurobiology of Mental Health ».



Professeure Ghislaine Dehaene-Lambertz lors de la Conférence Synapsy

Questionner les bébés

C'est pendant son internat de médecine et ses passages en néonatalogie et neuropédiatrie que les premiers réflexes de chercheuse ont bourgeonné : « Nous réanimions des nourrissons prématurés très précoces, mais que savions-nous de l'impact de cet environnement néonatal hostile sur le cerveau ? », s'interrogeait-elle. Dans les années 80, la science et la médecine ne connaissaient effectivement que peu de choses sur le développement cérébral des nouveau-nés. Forte de ce constat, de ses questionnements et de son intérêt grandissant pour la pédopsychiatrie, Ghislaine Dehaene-Lambertz met logiquement le pied dans un laboratoire de sciences cognitives. « Ce fut la révélation ! J'ai découvert des questions que l'on ne m'avait jamais présentées en pédiatrie. Comment font les bébés pour reconnaître leur langue maternelle, un visage ou un nom ? Et comment fait-on pour leur poser ces questions ? », confie-t-elle.

Une approche scientifique qui fait mouche pour la jeune pédiatre française qu'elle était, car, rappelle-t-elle, « à l'époque, en France, c'est les concepts de Françoise Dolto qui dominaient la pédopsychiatrie. En cas de trouble psychiatrique pendant l'enfance, c'était toujours la faute de la maman ». La compréhension du développement de l'enfant est en France comme ailleurs, encore très centrée sur la psychanalyse. (suite >)

Professeure Carol Tamminga pendant la Conférence Synapsy



(> suite)

Pour Ghislaine Dehaene-Lambertz cette approche est trop limitée, même si elle ne la rejette pas dans son ensemble: « Il est important de réfléchir au pourquoi de la psyché intégrée dans un contexte familial. Par contre, lorsqu'on explique que la dyscalculie d'un enfant est due au désintérêt de ses parents pour sa personne, je ne suis plus d'accord. Il faut également examiner neurologiquement et cognitivement l'enfant pour essayer de comprendre pourquoi il se comporte de cette façon-là. Il faut partir de l'enfant pour comprendre comment il pense à partir des informations qui lui sont disponibles et non pas partir de l'adulte, avec nos connaissances et aprioris ». C'est donc avec la ferme envie d'établir les bases de notre compréhension du cerveau humain naissant qu'elle s'est lancée dans la recherche il y a près de trente ans.

Tout pour la recherche

Les médecins impliqués dans la recherche comme Ghislaine Dehaene-Lambertz font souvent face à un dilemme: délaissier les patients au bénéfice de la connaissance ou délaissier la recherche en faveur du diagnostic. Cette tension entre recherche et clinique, elle l'a très vite ressentie et contournée. « On n'écoute pas de la même façon la personne qui est en face de soi si c'est un patient ou un volontaire pour la recherche. Il est difficile de réfléchir en même temps à la fonction et à la personne. Afin de ne pas négliger les patients par intérêt de ce qu'ils pouvaient me dire sur la fonction cérébrale, j'ai très vite décidé de ne pas prendre les deux casquettes et de ne faire que de la recherche, qui plus est exclusivement sur des sujets sains. » Elle ambitionne néanmoins depuis plus de 20 ans de revenir à l'étude des pathologies, mais, dit-elle, « tant que je ne sais pas comment un enfant de six mois fait pour apprendre à parler, il est difficile de mettre en place des protocoles pertinents pour comprendre les troubles du langage et aider les enfants qui en souffrent. »

Entre inné et acquis

Les recherches de Ghislaine Dehaene-Lambertz ont démontré qu'il y avait beaucoup d'innés chez les nouveau-nés. Les grands réseaux de neurones observés chez l'adulte semblent déjà en place après six mois de grossesse. Le cerveau des bébés est donc précâblé et des signes d'asymétrie cérébrale sont clairement visibles, comme chez l'adulte. Les découvertes de la chercheuse remettent clairement en cause le fait que nous puissions tout apprendre depuis la naissance. En d'autres termes, notre comportement n'est pas attribuable uniquement à de l'acquis. Elle précise que, dans le grand débat de l'inné et de l'acquis, « la bouteille est à moitié pleine et à moitié vide. Les systèmes précâblés servent à rendre des stimuli, comme des visages ou la parole, plus intéressants que d'autres afin que les bébés soient tout de suite actifs dans leurs apprentissages. Les environnements vont favoriser ou pas ces apprentissages qui relèvent en partie de l'acquis. Le cerveau du nourrisson n'est donc pas une argile molle qui attend d'être façonnée! » Ghislaine Dehaene a entre autres pu démontrer très clairement que des activations frontales existaient chez le nouveau-né, suggérant déjà une attention volontaire et de la prédiction de haut niveau. « C'était une véritable surprise! La seule différence avec l'adulte est que ces activations frontales sont trois fois plus lentes chez le bébé », conclut-elle. □ VB

Difficile de savoir ce que seront les chercheurs cliniciens de demain. Synapsy aime à croire qu'en ce qui concerne la santé mentale, ils seront issus de la psychiatrie avec dans leur blouse blanche, un excellent bagage en neurosciences fondamentales. Mais qu'en pensent les principaux intéressés?

Un vivier de psychiatre

Pour débroussailler la question, Synapsy s'est d'abord penché sur leurs intérêts respectifs pour la recherche, la psychiatrie et les neurosciences. Comme pour beaucoup de médecins issus de la filière genevoise, c'est le neuroclub (lire article Budding Clinician Scientist, Newsletter n° 5) qui a contribué à les mettre sur la voie. Vincienne n'était pas du tout intéressée par ces disciplines à son entrée en médecine. Puis, la richesse des événements proposés par le neuroclub, les cours théoriques et le hasard des découvertes ont fait grandir son intérêt pour la recherche et la psychiatrie. « Afin de pouvoir contribuer financièrement à mes études, je m'occupe de personnes atteintes de troubles autistiques. Cela m'a amenée à faire un stage de recherche sur l'autisme avec Marie Schaer et j'ai maintenant envie d'en savoir plus sur cette pathologie. La recherche est un univers compliqué qui demande tellement d'investissement que cela me fait un peu peur pour l'instant », confie-t-elle.

Ce sont les aspects de santé publique qui ont poussé Grace à entrer en médecine, même si son intérêt pour les neurosciences a toujours été présent. Le neuroclub lui a permis de découvrir une facette de la médecine qu'elle ne connaissait pas: la recherche. « Différents intervenants ont parlé du lien entre la recherche et la médecine, notamment du rôle du chercheur-médecin. » Puis, un stage d'immunologie en laboratoire et les cours d'apprentissage par progrès (APP) sur des thématiques neurologiques ont fait naître un intérêt

Chercheurs-cliniciens en herbe

Vincienne Naef, Grace Kurian et Marc-Aurèle Adler sont étudiants en 3^e et 4^e année de médecine à l'Université de Genève. Ils ont participé à la conférence « Neurobiology of Mental Health », l'occasion pour Synapsy d'aller à la rencontre de la potentielle future génération de psychiatres.

prononcé pour la recherche, la neurologie et la psychiatrie. Elle a également travaillé durant trois ans à la guidance infantile où « le contact avec les pédo-psychiatres, les logopédistes et les psychologues m'a révélé un monde fascinant », dit-elle. Malgré ces expériences positives, il est difficile pour Grace de se projeter dans l'avenir.

C'est lors des cours de biologie du cycle obligatoire que Marc-Aurèle a découvert le cerveau pour la première fois. Il voulait alors « savoir comment ça marche » et cela a motivé son entrée en médecine dans le but de faire de la neurologie ou de la neurochirurgie. La psychiatrie l'intéresse également, mais les aspects cliniques semblent le rebouter. « Je trouve fantastique de mettre une base pathophysiologique sur des maladies mentales. Le problème est que l'aspect pratique de la psychiatrie se limite encore à donner des médicaments sans comprendre et à un entretien patient. Ceci est bien entendu dû au manque de connaissance des mécanismes biologiques intrinsèques et est en passe de changer, mais ce côté empirique me gêne. »

Distancés mais pas largués

Après trois ou quatre ans de médecine, Synapsy s'est demandé quel était le niveau de connaissance des étudiants. Sont-ils, par exemple, aptes à suivre les sujets abordés lors de la conférence sur la santé mentale? Les trois médecins en herbe se sont dits ravis et fiers d'avoir pu assister aux débats. Si tous trois ont pu suivre les grandes lignes aisément, ils constatent qu'ils n'ont pas encore assez de recul pour avoir un sens critique sur les sujets abordés. Vincienne ayant étudié plus en profondeur l'autisme a particulièrement compris et apprécié les présentations s'y référant. Pour les autres sujets, elle reconnaît avoir dû se concentrer énormément pour « comprendre toutes les subtilités des paradigmes expérimentaux »,

avoue-t-elle. Grace relève pour sa part que pour comprendre le contenu des conférences il faut avoir l'habitude d'être confronté à des détails techniques et des résultats exprimés sous forme de courbes et de graphiques.

Un cursus plus fondamental?

Alors, faudrait-il avoir plus de cours axés sur la recherche fondamentale durant le cursus de médecine? Face à cette question, les étudiants sont partagés. Grace pense que ce n'est pas

Vincienne, les cours durant lesquels les étudiants doivent lire des articles et les présenter devraient être des incontournables, car « ils aiguisent le regard critique des médecins sur certains traitements », dit-elle.

Grace considère qu'il est d'ailleurs capital que les médecins comprennent ce qui se passe en recherche et qu'ils aient des bases fondamentales, car « ils se doivent d'être au courant des avancées. L'inverse serait criminel! », déclare-t-elle. La connaissance de tous les mécanismes moléculaires n'est pas cruciale pour les médecins



Vincienne Naef, Grace Kurian et Marc-Aurèle Adler

la place pour enseigner la pratique de la recherche et que la médecine doit rester focalisée sur les aspects cliniques. La solution est simple selon elle: « ceux qui sont intéressés par la recherche ont la possibilité de faire des stages ». Marc-Aurèle, pour sa part, indique qu'il existe déjà énormément de sujets enseignés que les étudiants, selon leur spécialisation, ne reverront jamais plus tard. Il considère donc que « la recherche devrait être incluse dans l'enseignement de médecine de base », quitte à ne pas en faire après. Pour

selon Marc-Aurèle Adler: « Un clinicien doit savoir si son traitement est efficace ou non contre une pathologie donnée. L'effort de compréhension et de validation doit se faire en amont. Le clinicien ne peut pas être au courant de tout, les domaines sont tellement vastes. » Tous trois reconnaissent ne pas totalement savoir si la compréhension des mécanismes les plus fondamentaux est capitale pour pouvoir traiter correctement un patient, mais acquiescent qu'elle aide à la réflexion, donc au diagnostic. □ VB

PUBLICATIONS
SCIENTIFIQUESSélections d'articles du
Groupe de Travail #2

Baumann PS, Griffa A, Fournier M, Golay P, Ferrari C, Alameda L, Cuénod M, Thiran JP, Hagmann P, Do KQ, Conus P;

Impaired fornix-hippocampus integrity is linked to peripheral glutathione peroxidase in early psychosis.

Translational Psychiatry 6(7):e589. (2016)

Steullet P, Cabungcal JH, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace AA, Hensch TK, LaMantia AS, Lindermann L, Maynard TM, Meyer U, Morishita H, O'Donnell P, Puhl M, Cuénod M, Do KQ;

Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia.

Molecular Psychiatry 22(7):936-943. (2017)

Retsa C, Knebel JF, Geiser E, Ferrari C, Jenni R, Fournier M, Alameda L, Baumann PS, Clarke S, Conus P, Do KQ, Murray MM;

Treatment in early psychosis with N-Acetyl-Cysteine for 6 months improves low-level auditory processing : Pilot study.

Schizophrenia Research 191:80-86. (2017)

Geiser E, Retsa C, Knebel JF, Ferrari C, Jenni R, Fournier M, Alameda L, Baumann PS, Clarke S, Conus P, Do KQ, Murray MM;

The coupling of low-level auditory dysfunction and oxidative stress in early-phase psychosis.

Schizophrenia Research 190:52-59. (2017)

Shaqiri A, Roinishvili M, Kaliuzhna M, Favrod O, Chkonia E, Herzog MH, Blanke O, Salomon R;

Rethinking body ownership in schizophrenia : Experimental and meta-analytical approaches show no evidence for deficits.

Schizophrenia Bulletin. (ePub Jul-2017)

Conus P, Fournier M, Xin L, Baumann P, Ferrari C, Cousins A, Alameda L, Golay P, Jenni R, Kashavan MS, Eap CB, Cuenod M, Buclin T, Gruetter R, Seidman L, Do KQ;

N-Acetyl-Cysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial : Towards biomarker guided treatment in early psychosis.

Schizophrenia Bulletin 44(2):317-327. (2018)

Baumann PS, Klauser P, Griffa A, Golay P, Palix J, Alameda L, Moulin V, Hagmann P, Do KQ, Conus P;

Frontal cortical thickness correlates positively with impulsivity in early psychosis male patients.

Early Intervention in Psychiatry. (ePub May-2018)

... Et bien plus sur notre site internet :

<http://nccr-synapsy.ch/research/scientific-publications>

Institutions
Hôtes



Partenaires



Bringing Together Brain Research and Psychiatry
National Centre of Competence in Research