



Le groupe Synapsy
à Villars en mars 2018

EDITORIAL

par Alexandre Dayer

Synapsy entre en Phase-3 avec de nouveaux défis

Suite à une Site-Visit réussie, Synapsy est officiellement entré en Phase-3 en octobre 2018. En janvier 2019, le Fonds national suisse (FNS) rendra sa décision finale concernant le financement global de la troisième Phase de Synapsy. Elle nous permettra de déterminer toute la portée du programme de recherche que nous voulons réaliser au cours de cette dernière phase de financement.

Au niveau structurel, Synapsy a deux nouveaux co-directeurs en Phase 3: Carmen Sandi (EFPL) et Philippe Conus (CHUV-UNIL). Ce changement structurel permet une représentation optimale des principales institutions soutenant Synapsy. Pierre Magistretti continue de jouer un rôle clé au sein du comité de

pilotage de Synapsy ainsi que dans le WP#5.

Parmi les défis qui nous attendent, deux méritent d'être soulignés. Tout d'abord, l'examen du comité d'experts a clairement indiqué qu'il attend une meilleure intégration des aspects génétiques dans les cohortes cliniques. A cet effet, nous avons invité à notre prochaine retraite annuelle à Villars deux nouveaux membres affiliés: Alexandre Reymond, directeur du Centre de génomique intégrative (Université de Lausanne) et Emmanouil Dermitzakis, directeur du Centre de génomique (Université de Genève).

Un deuxième défi sera la nécessité de mettre en œuvre un plan de gestion

des données Synapsy au cours de la neuvième année afin de se conformer aux nouvelles recommandations du FNS. Cet aspect important sera également discuté lors d'une session spéciale à Villars en 2019.

Enfin, dans ce bulletin, vous découvrirez les dernières avancées du WP#3 par les groupes de Marie Schaer, Claudia Bagni et Camilla Bellone. De plus, cette 9^e édition donne la parole aux psychologues et aux chercheurs cliniciens. Une hétérogénéité des profils et une diversité des savoirs essentiels à la démarche de Synapsy et à sa volonté de créer des synergies.

Bonne lecture et meilleurs vœux pour l'année 2019! □

N°9 – DÉCEMBRE 2018 (FRANÇAIS)

NEWSLETTER

PÔLE DE RECHERCHE NATIONAL (PRN) SYNAPSY



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

Éditeur
NCCR-Synapsy
Textes
Y. Bernardinelli- lesmotsdelascience.ch
Graphisme
T. Secalin- www.creative-boxes.ch
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

Le cerveau lutte contre l'autisme

Le 'cerveau social' des enfants avec un trouble du spectre de l'autisme est altéré. Certains compensent par une hyperconnectivité des réseaux neuronaux impliqués.

Les personnes avec un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) ont des difficultés caractérisées par des troubles de la communication et des interactions sociales ainsi que des comportements restreints et répétitifs. Les spécialistes pensent qu'une part de l'origine de ces symptômes est due à un dysfonctionnement du développement cérébral. Dans le but de traiter un jour cette maladie, les chercheurs tentent de mieux

cerner l'origine de ce dysfonctionnement. Pour ce faire, leur stratégie est d'étudier le fonctionnement cérébral à un âge développemental précoce, lorsque les premiers symptômes apparaissent et la plasticité neuronale est à son paroxysme.

Troubles de l'apprentissage social

Les nouveau-nés sont attirés par les

voix, les visages et les signes de sociabilité. Cet intérêt constitue la base de leur apprentissage social, c'est à dire des interactions avec autrui. Du point de vue cellulaire, il se traduit par la formation d'un réseau neuronal de connexions entre différentes aires cérébrales. Ces réseaux forment le cerveau dit social. Les chercheurs savent que les nourrissons qui développeront ultérieurement un TSA accordent déjà moins d'attention

Parlez-moi d'Holger Sperdin

Au même titre que les psychiatres et que les chercheurs fondamentaux, les psychologues sont des neuroscientifiques aiguisés. C'est le cas d'Holger Sperdin, collaborateur de recherche au laboratoire de Marie Schaer et membre de Synapsy.

et Stéphanie Clark au CHUV.

Quelle est votre spécialité ?

Ma spécialité c'est l'EEG ! J'ai commencé à en faire dès mon DEA, puis durant ma thèse. J'ai poursuivi avec un projet sur la perception subliminale avec Théodore Landis aux HUG. C'était un projet un peu fou pour lequel nous avons développé un tachistoscope digital. Il s'agit d'un appareil qui permet de présenter les images de manière subliminale à un sujet. Grâce à lui, nous avons identifié les corrélats neuronaux de la perception subliminale et montré que le cerveau répond à des stimuli visuels aussi rapide qu'un quart de millisecondes.

Est-ce difficile d'effectuer des EEG sur des enfants souffrant d'autisme ?

C'est plus le fait de travailler avec des petits enfants, c'est à dire de 15 mois à 5 ans, qui est délicat. J'ai dû apprendre à travailler avec eux, traits autistiques ou pas. L'EEG est très difficile à réaliser car les enfants rechignent à le faire, nous avons dû développer des stratégies

particulières : de faux kit EEG que nous appelons *bonnet magique*. Ainsi, ils peuvent s'entraîner à la maison avec des photos du staff pour s'habituer aux visages. Tonia Rihs (portrait en pages 4-5) du groupe de Christoph Michel nous a beaucoup aidé pour ces aspects et le développement du projet.

Quels sont vos plans de carrière maintenant que cette étude est terminée ?

Je continue mon travail de recherche avec Marie Schaer et depuis 2017, je travaille au centre de consultation spécialisé en autisme à 50% en tant que psychologue clinicien. Je m'occupe de diagnostiquer les patients et d'accompagner les familles. Ce travail clinique est captivant et il m'apporte de nouvelles idées pour la recherche. L'inverse est vrai également, à savoir que la recherche m'aide passablement dans mon travail clinique car mes connaissances de la littérature font que je peux apporter une vision plus complémentaire aux parents. □

aux signaux sociaux durant leur première année de vie. « Certains enfants avec un TSA sont moins attirés par les stimuli sociaux. Mais on ne sait pas ce qu'il se passe dans leur cerveau à ce très jeune âge », précise Holger Sperdin, collaborateur scientifique au laboratoire de la chercheuse Synapsy Marie Schaer (voir encadré). Bien que les zones cérébrales impliquées dans le traitement de l'information sociale soient identifiées, les scientifiques connaissent mal les raisons de ce dysfonctionnement chez les individus avec un TSA. L'équipe de Marie Schaer, dans une étude menée par Holger Sperdin et publiée dans la revue eLife en 2018, a réussi à identifier des différences de connectivité au sein du cerveau social chez des très jeunes enfants atteints de TSA.

À la recherche des corrélats neuronaux de l'autisme

Pour mettre le doigt sur ces différences, les chercheurs Synapsy ont mis en place un paradigme expérimental de pointe et sur mesure pour enregistrer l'activité neuronale à l'aide d'un électroencéphalogramme (EEG) et pour mesurer les mouvements des yeux. 36 enfants de 2 à 4 ans, dont 18 avec un TSA ont été exposés à des vidéos contenant des stimuli sociaux. « Des séquences de petits films montrant des visages ou des enfants en train de jouer leur sont présentés. C'est une observation passive, car leur jeune âge



Fig. 1 - Expérience d'oculométrie

Chaque point indique la position du regard pendant le visionnement d'une vidéo montrant un enfant en train de jouer.

À gauche, les points bleus sont les zones visées par un enfant au développement cérébral typique. À droite celles visées par un enfant souffrant de troubles autistiques (points rouges).

ne nous permet pas de leur demander d'effectuer des tâches plus complexes », indique Holger Sperdin. Ces deux outils, l'EEG et l'oculométrie, sont utilisés pour tenter de découvrir comment les enfants TSA perçoivent le monde, pour savoir quels sont les corrélats neuronaux impliqués dans l'exploration visuelle de ces stimuli sociaux et si des différences précoces sont observables.

Une hyperconnectivité innée ou acquise ?

Les chercheurs se sont d'abord aperçus que les jeunes enfants avec un TSA exploraient d'une manière très différente les vidéos présentées par rapport aux enfants avec un développement typique. « Nous avons été d'abord frappé par les différences dans la manière d'explorer les stimuli. Lorsqu'un visage apparaît, les enfants avec un développement typique focalisent leur regard dessus, alors que les enfants avec un TSA ont une exploration plus éparpillée », indique Holger Sperdin (Fig. 1). Chez les enfants atteints de TSA, l'équipe de Marie Schaer a également observé une plus forte connectivité entre certaines régions du cerveau social et une plus forte activité dans deux fréquences d'ondes cérébrales spécifiques (alpha et thêta). « On sait d'après d'autres études que la fréquence thêta est une composante importante du cerveau

social, tandis que la fréquence alpha joue un rôle dans l'attention visuelle. Ici, nous avons découvert qu'il y avait une hyperconnectivité dans ces ondes et entre certaines régions cérébrales du cerveau social chez les jeunes enfants avec un TSA par rapport à ceux avec un développement typique », explique Holger Sperdin.

En corrélant les données d'oculométrie à l'EEG, Holger Sperdin et ses collègues ont démontré que parmi la population très hétérogène d'enfants TSA, ceux dont l'exploration visuelle se rapproche le plus de celle des enfants avec un développement typique sont ceux dont l'EEG montre le plus d'hyperconnectivité. Ce résultat contre-intuitif d'apparence suggère au fait que l'hyperconnectivité neuronale est un mécanisme de compensation. En d'autres termes, les données suggèrent que certains enfants parviennent à corriger le dysfonctionnement du cerveau social par cette hyperconnectivité. Ceci ouvre la voie aux thérapies d'intervention précoces puisque rien ne semble définitivement figé dans le cerveau social des enfants TSA. Des études à long terme sont néanmoins nécessaires pour savoir comment ces corrélats évoluent et si les thérapies précoces peuvent les corriger. □

Tonia Rihs Une carrière chargée de sens

Psychologue de formation, Tonia Rihs a choisi la persévérance et la curiosité pour mener son parcours de chercheuse en neuroscience.

Curieuse d'en savoir plus sur le comportement, les émotions et la cognition humaine, Tonia Rihs opte pour la psychologie clinique à l'Université de Fribourg pour sa formation universitaire. Elle aborde ensuite les neurosciences lors de son master sur la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) réalisé en collaboration avec l'Université de Berne. Elle mesure dès lors l'importance de la recherche pour identifier les effets de la stimulation non-invasive du cerveau sur les processus cognitifs. Évoluer entre recherche et clinique alimente désormais ses désirs et sa soif de connaissance.

Recherche, clinique et EEG

Après son master, Tonia Rihs allie ses désirs à un rêve : découvrir le monde. Elle décroche un emploi de clinicienne scientifique à Sydney en Australie. Elle y combine recherche en neuropsychologie et effets secondaires des traitements pharmacologiques contre le VIH. Puis, c'est l'envie d'approfondir ses compétences en neurosciences qui la pousse à effectuer un doctorat avec Gregor Thut au Centre médical universitaire (CMU) de l'Université de Genève. La TMS et l'électroencéphalogramme (EEG) étant au cœur de son projet de thèse sur l'attention visuelle, elle poursuit sa carrière par un postdoctorat au laboratoire de Christoph Michel, spécialiste en neuroimagerie et en EEG de haute définition. Elle y est désormais maître assistante de recherche.

Impliquée dans le WP#1 de Synapsy et la cohorte 22q11, Tonia Rihs s'attèle

à l'identification des prédicteurs des psychoses grâce à des techniques d'investigation centrées sur l'EEG. Elle cible les processus sensoriels tels que la vision ou l'audition et l'état de repos. « L'idée est de pouvoir étudier les altérations que nous observons chez les patients 22q11 sur des modèles animaux », précise la clinicienne-chercheuse.

Un haut potentiel de translation et un savoir-faire qui amènent Tonia Rihs à participer à l'étude d'Holger Sperdin et Marie Schaer sur l'autisme pour aider l'équipe à implémenter l'EEG sur de très jeunes patients. Un véritable challenge pour la chercheuse puisqu'ils étaient particulièrement jeunes. « Cette collaboration était incroyable, car, au début, je pensais que ça serait infaisable, mais nous avons finalement trouvé une bonne stratégie pour réussir », indique-t-elle en soulignant le potentiel de synergies collaboratives au sein du réseau Synapsy.

Créer du liant

Tonia Rihs évolue donc dans un milieu de neuroscientifiques et de psychiatres. Comment sa formation de psychologue y est-elle perçue ? « La neuroscience et la médecine étant multidisciplinaires par nature, les psychologues ont beaucoup à amener à la recherche, car ils ont beaucoup d'outils dans leurs bagages tels que leur bases solides en statistiques ou le design d'expériences qui leur permettent, entre autres, de dialoguer avec les deux mondes », dit-elle.

Réunir des univers distincts constitue, justement, l'approche de Synapsy

pour faire avancer la recherche sur les maladies mentales. Tonia Rihs pense que c'est une approche importante, mais très délicate. Pour qu'elle aboutisse, il faut que chacun comprenne les besoins de l'autre. « Le dialogue avec les chercheurs fondamentaux est compliqué. Les domaines sont tellement spécialisés qu'il est parfois difficile de trouver un langage commun ». Dans ce contexte, Tonia Rihs pense que Synapsy a une vraie carte à jouer, mais qu'il faudrait encore accroître les interactions entre ses différents membres. « Une idée serait de mettre en place des *hackathons*, ou des ateliers sur les thématiques de Synapsy et pousser les aspects participatifs et interdisciplinaires au sein du collectif », propose-t-elle. Autant d'approches qui stimuleraient indéniablement l'apport de la pluralité des regards au sein du réseau Synapsy.

Les valeurs comme objectif

Tonia Rihs ne cherche pas une voie toute tracée, pour elle, l'essentiel est ailleurs. « Dans l'absolu, j'aimerais travailler entre recherche et clinique. Mais comme aucune voie n'est tracée d'avance, mon ambition est de garder ma curiosité et de continuer à faire un travail qui fait du sens et contribue de manière significative à la société », confie-t-elle. Avec cet idéal, sa carrière pourrait aboutir à un projet indépendant comme à trouver un rôle dans une équipe. Peu importe, car pour elle, « l'important est de construire quelque chose ! ».



EMPOWERMENT

Tonia Rihs livre ses ressentis sur les biais de genres dans les milieux académiques.

Quelles sont les inégalités de genre les plus flagrantes dans le monde de la recherche ?

La visibilité ! Les hommes composent à 90 % les programmes de conférences et de séminaires, sont les principaux interlocuteurs des médias et la communication autour des sciences affiche très souvent l'image du chercheur au masculin. C'est également le cas dans la publicité adressée aux enfants. Cela va même au-delà des problématiques de genre, car la recherche est présentée comme étant un secteur réservé à l'Occidental caucasien et blanc de peau. Tout cela engendre des biais profonds qui mènent à des inégalités.

Que faut-il faire pour améliorer le quota de femmes en recherche ?

C'est très difficile. Je pense qu'il

faudrait plus de volonté de soutien de la part du Fonds national suisse, surtout pendant la période la plus dure qui est celle du postdoctorat. Il y a aussi un potentiel effet dissuasif de certaines mesures d'encouragement si ces mesures sont perçues comme stigmatisantes. Il faudrait donc trouver des moyens pour soutenir les carrières des femmes de manière effective et *evidence-based* si cela existe.

Ensuite, en Suisse, je pense que le fond du problème est aussi sociétal. S'il est vrai qu'il est très compliqué d'avoir une famille et d'être chercheuse à la fois, pourquoi cette question ne se pose pas pour un homme ? Pour pallier à ceci, il faut des programmes de mentorat, mettre en avant des modèles de réussite au féminin et faire de l'empowerment

afin d'encourager les femmes à poursuivre leur voie.

Que dire aux futures générations de chercheuses ?

Il faut être solide, tracer sa voie et persévérer ! C'est extrêmement difficile, car le milieu académique suit une structure pyramidale moyenâgeuse basée sur la compétition. J'observe que les femmes qui réussissent le mieux à se faire une place ont souvent fait du sport de manière intense à un moment de leur vie. Peut-être que le sport leur donne une certaine carapace pour persévérer lors des moments difficiles ou des revers ? Je n'ai pas la réponse, mais ça serait un sujet d'étude intéressant. Personnellement, je n'ai jamais été très motivée par le sport, c'est la musique qui me passionne.

La dopamine sociale

Des relations sociales troublées sont un trait autistique. Les neurones dopaminergiques sont impliqués dans ces interactions des plus complexes.

Les personnes souffrant de troubles du spectre autistique sont caractérisées, entre autres, par des difficultés à interagir socialement. Pour comprendre l'origine de ce trouble social, le laboratoire de la chercheuse Camilla Bellone au Centre médical universitaire de l'Université de Genève, tente de comprendre quels sont les réseaux neuronaux impliqués. Les interactions sociales sont considérées comme hautement complexes, car le comportement d'autrui est difficilement prévisible et notre cerveau doit s'adapter continuellement à la situation en prenant des décisions. Les neurones dopaminergiques étant reconnus comme impliqués dans les prises de décisions en raison de leur capacité à effectuer ce que les neuroscientifiques appellent une erreur de prédiction de récompense, ils constituent une piste intéressante pour l'équipe de recherche genevoise.

Des neurones pour décoder les comportements

Mais qu'est-ce qu'une erreur de prédiction de récompense? «Lorsqu'un

signal donné est systématiquement associé à une récompense, les neurones dopaminergiques réagissent dès l'apparition du signal et non plus au moment de la récompense», explique le doctorant de Camilla Bellone, Clément Prévost-Solié. Il s'agit donc d'une capacité à reconnaître une situation donnée et elle serait utile pour adapter notre comportement face à autrui. «Par exemple, je ne vais pas me comporter de la même manière avec vous pendant cet interview qu'avec Camilla Bellone, lorsque nous parlons de mes résultats de recherche. C'est en quelque sorte cette reconnaissance de la situation qui est encodée dans les neurones dopaminergiques», précise-il.

Le réseau du «nous»

L'implication des neurones dopaminergiques dans le comportement social a d'ailleurs été démontrée en 2014 avec la publication d'une étude du chercheur américain Karl Deisseroth, montrant que la modulation de l'activité dopaminergique pouvait influencer l'interaction sociale chez la souris. Reste

aux chercheurs à déterminer s'ils sont impliqués dans l'autisme et si cela devait être le cas, déterminer le détail des voies synaptiques impliquées. C'est sur cette tâche que Clément Prévost-Solié s'est attardé durant sa thèse supervisée par Camilla Bellone. Il s'est focalisé sur l'aire tegmentale ventrale (VTA) du cerveau, car c'est un noyau dopaminergique avec un faisceau se projetant vers le noyau accumbens. Les deux structures sont connues pour jouer des rôles dans la prise de décision, l'addiction et d'autres processus qui modifient le comportement.

Solidement équipés d'outils moléculaires optogénétiques et chemogénétiques, les chercheurs genevois ont évalué l'effet d'une modulation spécifique des neurones dopaminergiques de la VTA sur le comportement social. Avec cette démarche, ils ont pu démontrer que cette catégorie de neurones était bien impliquée dans l'apprentissage social, plus spécifiquement dans la nouveauté sociale. Clément Prévost-Solié précise que «des changements au

niveau de la synapse dopaminergique ont lieu lorsqu'une souris interagit avec un nouveau stimulus. Ces changements sont persistants uniquement lorsque le stimulus est de type social.»

La preuve de principe

Forts de ce constat, les chercheurs genevois ont évalué si les voies dopaminergiques de la VTA étaient impliquées dans un modèle animal de l'autisme. Clément Prévost-Solié et ses collègues se sont focalisés sur le modèle de la Neuroigin-3, une molécule postsynaptique importante pour la structure de la synapse connue pour son implication dans l'autisme. Grâce à une collaboration avec l'ancien membre de Synapsy Peter Scheiffele, ils ont soit utilisé une souris dans laquelle le gène Neuroigin-3 était absent de tout l'organisme, soit un virus permettant la régulation négative du gène de la Neuroigin-3 uniquement dans les neurones dopaminergiques de la VTA (Fig. 2). Un déficit d'apprentissage social a été observé dans les deux modèles. Par contre, seule la régulation négative spécifique mène à des

carences sociales sans déficits associés, qu'ils soient moteurs ou de planification. «Nos résultats démontrent la spécificité de l'implication des neurones dopaminergiques du VTA dans les comportements sociaux et dans l'autisme!», se réjouit Clément Prévost-Solié.

Pour l'équipe de recherche de Camilla Bellone, il ne reste plus qu'à démontrer que l'erreur de prédiction de

récompense — véritable empreinte digitale des neurones dopaminergiques — a lieu lors d'une interaction sociale. Cela montrerait que cette dernière est une sorte d'erreur de prédiction sociale et viendrait irrémédiablement confirmer le rôle social de la dopamine et son implication dans l'autisme. Clément Prévost-Solié s'y attache actuellement et les résultats sont prometteurs, assure-t-il. □

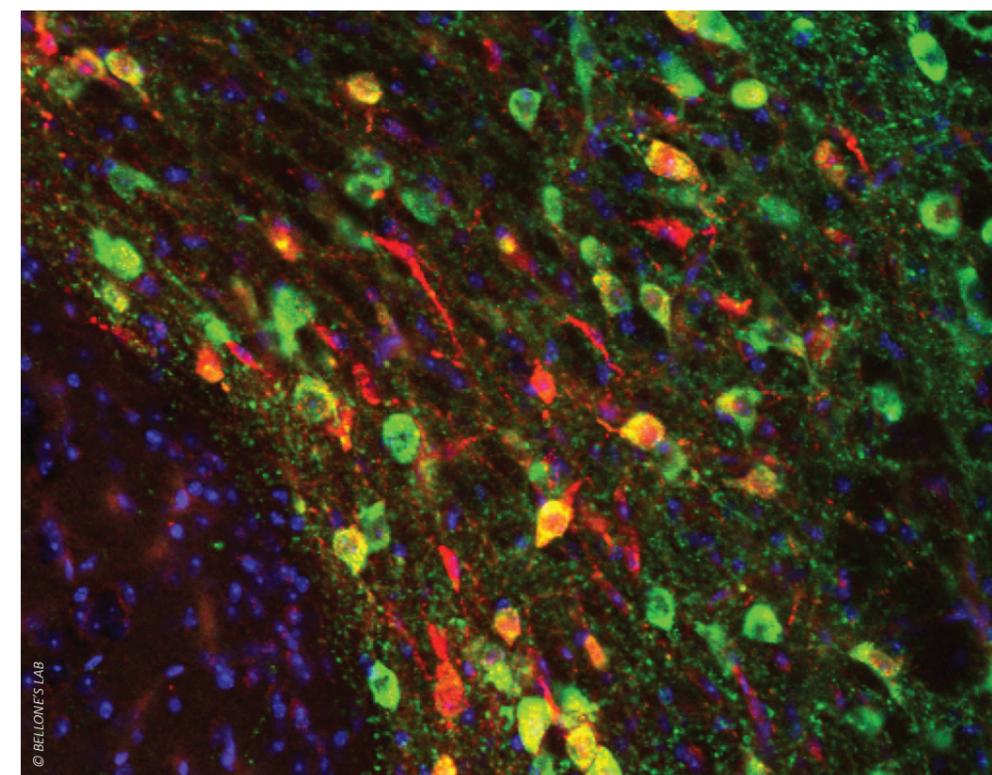


Fig. 2
Neurones dopaminergiques du VTA (en vert).
Les neurones infectés par le virus permettant de les inhiber afin d'évaluer leurs effets sur le comportement social par des techniques de chemogénétique sont en rouge.
Le taux de neurone dopaminergique infecté est d'environ 50% (en jaune).

Clément Prévost-Solié De la molécule à l'esprit

Animé par le besoin de comprendre l'humain dans son ensemble, du corps à l'esprit en passant par les molécules, Clément Prévost-Solié décide d'aborder tous les aspects de front lors de ces études. Ne trouvant pas de formation sur mesure, il s'inscrit en biologie et en psychologie et effectue les deux en parallèle dans deux institutions parisiennes différentes. Il dit de cette double casquette que «l'expérience de l'humain est forte utile à la neuroscience fondamentale, surtout quand le but

est de trouver des traitements». Ce choix le mène logiquement à Synapsy et au laboratoire de Camilla Bellone à l'Université de Genève pour y effectuer un doctorat en neurosciences sur des modèles animaux de l'autisme.

Il défendra sa thèse dès le début de l'année 2019, après quoi il envisage d'explorer la recherche privée. □



Aurélie Bochet Une clinicienne-scientifique 'made-in-Synapsy'

La bourse *clinician-scientist* de Synapsy a permis à cette jeune médecin de décrocher un fonds MD-PhD. Synapsy en a profité pour connaître ses motivations et sa vision de la recherche en pédopsychiatrie.

D'où vous vient votre intérêt pour la médecine ?

La pédiatrie, la psychologie et la psychiatrie m'intéressaient déjà lorsque j'étais au Collège. C'est pourquoi j'ai proposé que le sujet de mon travail de maturité fédérale porte sur le syndrome de Rett. Mon mémoire a consisté à investiguer les aspects génétiques du syndrome. Il m'a amené à rencontrer Hilary Wood, psychologue et directrice du Centre d'intervention précoce en autisme de l'État de Genève, ainsi que Stephan Eliez. Deux rencontres qui ont influencé mon choix d'entrer à la faculté de médecine de l'Université de Genève.

Qu'est-ce qui a motivé votre désir de recherche en pédopsychiatrie ?

Au début de mes études de médecine, je voulais faire de la neurologie puis l'idée de la psychiatrie de l'enfant a fait petit à petit son nid. Je crois que j'avais besoin d'autre chose que l'unique approche somatique telle que pratiquée en neurologie. Sans vraiment savoir expliquer pourquoi, je me sentais plus attirée par les relations humaines, d'où la psychiatrie. Les psychiatres et l'ensemble des personnes impliquées dans les soins m'ont inspirée. Lors de mon stage en pédopsychiatrie, je suis passé par le laboratoire de Marie Schaer et je crois que c'est de là que mon envie de recherche s'est concrétisée: l'environnement était plus dynamique qu'en clinique et je m'y suis bien intégrée.

En 2016, vous avez bénéficié d'une bourse *Clinician-Scientist* Synapsy. Parlez-nous de cette expérience.

J'ai postulé pendant ma dernière année de médecine afin de pouvoir engendrer de l'expérience en recherche dans l'optique de postuler ensuite à la bourse



MD-PhD du Fonds National Suisse de Recherche (FNRS). La sélection pour la bourse Synapsy n'était pas vraiment évidente pour moi. A l'époque je n'avais pas énormément de bouteille, donc pas beaucoup de poids et d'argument. De ce fait, me retrouver face à des chercheurs de renom pour défendre mon projet lors de la retraite à Villars était un peu angoissant. J'ai ensuite pu débiter au laboratoire de Marie Schaer, à mi-temps avec de la clinique au Centre de consultation spécialisé en autisme.

Depuis l'automne 2018 et la bourse MD-PhD du FNRS, vous continuez à partager votre temps entre clinique et recherche.

Est-ce important pour vous ?

La bourse du FNRS me permet effectivement de travailler à 85% sur mon projet recherche et 15% en clinique. C'est important de garder cette part clinique, surtout pour le suivi des patients avec lesquels j'ai entamé des consultations avant de débiter mon MD-PhD. Bien que le laboratoire de Marie Schaer soit très axé clinique, il est important pour moi de garder l'aspect relationnel

avec les patients. La clinique permet d'avoir une tout autre relation avec les familles et demande de la polyvalence. Le travail de recherche fait appel à des tâches plus spécifiques, par exemple la prise ou l'analyse de données.

En quoi consiste votre projet de recherche ?

La cohorte originelle du laboratoire de Marie Schaer couvre les enfants de 2 à 4 ans avec des troubles du spectre autistique (TSA). Comme les enfants grandissent, le but est désormais d'élargir la cohorte aux enfants d'âge scolaire, soit plus de 4 ans. Pour ce faire, l'idée est d'ouvrir la cohorte existante aux troubles du déficit de l'attention (TDAH), car une grande comorbidité existe entre TSA et TDAH. Notre objectif est de suivre l'apparition des déficits d'attention chez les enfants avec un trouble neurodéveloppemental, et si possible, de définir des marqueurs neurobiologiques spécifiques, voir prédictifs précoces des déficits d'attention chez ces enfants.

Qu'elle suite allez-vous donner à votre carrière, une fois votre MD-PhD en poche ?

Je pense commencer ma formation clinique pour obtenir un FMH en pédopsychiatrie. Il me faudra alors une année de clinique adulte et une autre année en somatique. Le FMH est important car il me laissera la possibilité de m'orienter sur la clinique si les options de recherche se ferment ou ne m'intéresseraient plus dans le futur. Tout cela dépendra, bien sûr, du déroulement des trois années à venir.

Que pensez-vous de l'approche de Synapsy qui vise à relier médecine et science fondamentale ?

C'est très pertinent, surtout dans le cadre de la psychiatrie et des neurosciences. La neurobiologie, la psychiatrie, la génétique sont des branches qui doivent être unies. Les concepts freudiens pratiqués en psychanalyse sont très lointains lorsqu'on aborde les troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Je trouverais pertinent qu'une spécialisation de neuropédopsychiatre existe en Suisse, ou que la pédopsychiatrie considère plus les aspects développementaux. □

Bourses Synapsy : Clinicien-in-lab & Clinicien-scientifique

L'objectif principal de Synapsy est de réunir les neurosciences et la psychiatrie et, à cette fin, de promouvoir une nouvelle génération de psychiatres possédant des compétences en neurosciences.

Depuis 2012, Synapsy propose des bourses d'études destinées aux jeunes psychiatres ayant un intérêt — mais aucune, ou peu d'expérience — pour la recherche. Les départements de psychiatrie organisent des postes où les stagiaires travaillent à 50% comme clinicien et à 50% dans un laboratoire Synapsy.

Clinicien-in-lab

Synapsy organise des rotations afin de permettre à ces cliniciens de travailler dans le domaine clinique sur lequel la recherche est basée, et de promouvoir un bon équilibre entre travail clinique et de recherche.

Ce programme propose également des candidats pour le programme *Clinicien-scientifique*.



Clinicien-scientifique

Le but de ce programme est de permettre à des cliniciens exceptionnels de développer un profil de recherche en neurosciences liées à des problèmes psychiatriques.



Intéressé à rejoindre l'un de ces programmes ?

Synapsy collabore étroitement avec les présidents des départements de psychiatrie de Genève et Lausanne. Il s'agit de s'assurer que la carrière de ces cliniciens scientifiques puisse évoluer dans un environnement propice à leur progression académique.

A Lausanne-CHUV : Les candidats doivent envoyer leur lettre de motivation ainsi que leur CV au Prof. Philippe Conus (philippe.conus@chuv.ch)

A Genève-UNIGE : Les candidats doivent envoyer leur lettre de motivation ainsi que leur CV au Prof. Stephan Eliez (stephan.eliez@unige.ch)

Les candidatures sont acceptées jusqu'au **vendredi, 1^{er} mars 2019.**

Plus de détails sur notre site web:
<https://nccr-synapsy.ch/training/programs/>

HIGHLIGHT LABORATOIRE DE CLAUDIA BAGNI

TSA La synthèse protéique comme possible biomarqueur

Les gènes impliqués dans la synthèse des protéines synaptiques semblent contribuer au développement des troubles du spectre autistique. Ils sont désormais pressentis comme des biomarqueurs précoces.

Doctorante au laboratoire de Claudia Bagni, Eleonora Rosina recherche des molécules pouvant constituer les premiers signes des troubles du spectre autistique (TSA). Ces derniers sont reconnus comme des troubles hétérogènes du développement neuronal caractérisés par une interaction sociale et une communication altérées, ainsi que des comportements restreints et répétitifs. « Les mécanismes moléculaires responsables des comportements autistiques restent en grande partie inconnus », indique Eleonora Rosina. Malgré ce fait, plusieurs pistes existent.

Origine génétique

Comme plusieurs maladies monogéniques associées à l'autisme sont causées par des mutations qui régulent la synthèse des protéines, l'équipe de Claudia Bagni pense qu'une

dysfonction de cette synthèse pourrait contribuer à la pathogénèse des TSA voir à celle d'autres déficiences intellectuelles présentant des caractéristiques cliniques analogues. Eleonora Rosina précise que les voies de signalisation mTOR et MAPK intéressent particulièrement son laboratoire puisqu'elles sont connues pour réguler la synaptogenèse et la synthèse protéique locale. De plus, plusieurs études ont démontré leur implication dans les TSA syndromiques, c'est-à-dire accompagnés d'autres symptômes. Cependant, très peu de données existent pour les TSA non syndromiques (ou idiopathique).

Les voies des TSA

Afin d'identifier une signature moléculaire chez les sujets atteints d'autisme idiopathique léger et grave, le groupe de Claudia Bagni

s'est lancé dans l'analyse de l'expression de composants clés de ces deux voies de signalisation. À cette fin, en collaboration avec le Professeur Paolo Curatolo, ex Président de l'Association Internationale de Neurologie Infantile et Directeur actuel de l'Unité de Neurosciences Pédiatrique à l'Hôpital de Rome *Tor Vergata*, les chercheurs et cliniciens italiens ont prélevé les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de 33 enfants atteints de TSA idiopathique et de 22 sujets sains. « Nous avons identifié des composants clés des deux voies dont l'expression est différente chez les patients TSA que les sujets sains. Cependant, nous devrions prendre en considération l'hétérogénéité de la maladie pour identifier des marqueurs communs selon les caractéristiques cliniques », précise Eleonora Rosina. Pour cette raison, l'expression des voies MAPK

et mTOR ont ensuite été analysées en fonction du degré de gravité du TSA.

Renforcer la cohorte

Leurs données suggèrent que les composants des voies de signalisation de la synthèse protéique pourraient être considérés comme une signature moléculaire de la sévérité clinique dans le trouble du spectre autistique. Une publication validant l'approche utilisée pour trouver des biomarqueurs moléculaires dans les TSA en guise de preuve a été récemment acceptée dans le journal *Translational Psychiatry*. « Nous sommes conscients des implications du mot biomarqueur. De ce fait, un large groupe des patients devra être étudié avant de faire des déclarations importantes » affirme Eleonora. L'équipe de Claudia Bagni espère désormais recruter plus de patients à travers les cohortes de Synapsy. □

biomarqueurs supposés des maladies neurodéveloppementales. « En 2018, j'ai assisté à la réunion annuelle du PRN-Synapsy à Villars ainsi qu'à la réunion de la 8e visite du comité de révision à Genève. J'ai y présenté un poster qui m'a permis de rencontrer des spécialistes des sciences fondamentales et cliniciens dans le but de discuter de nos découvertes. Une interaction plus étroite entre cliniciens et patients est fondamentale pour mieux comprendre la complexité et l'hétérogénéité des maladies que nous étudions. Ces interactions ont encouragé d'autant plus ma motivation et mon engagement envers cette recherche qui vise à faire le pont entre les deux aspects des TSA et du syndrome du X-fragile : les mécanismes moléculaires et caractéristiques cliniques », déclare-t-elle. □

KTT

Le WP#3 montre la voie

Synapsy entre dans une nouvelle ère avec le commencement de la troisième phase. Son succès dépendra, entre autres, de la capacité de Synapsy à transférer des technologies. Il n'a pas fallu longtemps pour apprendre une grande nouvelle en la matière !

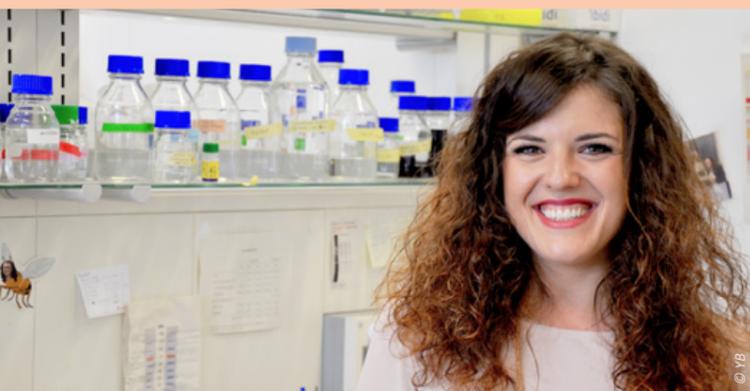
En octobre dernier, le Conseil fédéral suisse (CFS) a pris des mesures pour améliorer l'intégration et les soins des personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme (TSA). Un remarquable exemple pour lequel Synapsy a joué un rôle clé grâce au travail important de deux de ses principaux chercheurs : Les professeurs Marie Schaer et Stephan Eliez.

Le CFS entend encourager les personnes atteintes de TSA afin qu'elles puissent participer le plus pleinement possible à la vie sociale. À cette fin, il a établi trois domaines prioritaires d'intervention : le dépistage et le diagnostic précoces, le service d'aide et l'intervention précoce.

Pour atteindre ces objectifs, le CFS tient compte des multiples manifestations possibles de la maladie et de la situation à laquelle la Suisse est actuellement confrontée avec un manque général de services appropriés. Le rapport de la CFS indique dans quels domaines la Confédération, les cantons et les prestataires de services sont les premiers responsables et quelles mesures ils doivent prendre. Elle invite tous les acteurs concernés à faire le point sur la situation et à encourager la mise en œuvre de mesures concrètes.

A cet effet, le CFS a chargé le Département fédéral de l'intérieur de prendre contact avec les cantons et de mettre en œuvre les mesures relevant de la compétence de la Confédération. L'accent est mis sur le financement de l'intervention précoce intensive par les cantons et l'assurance invalidité. □

Qui est Eleonora Rosina?



Intéressée par la médecine, la recherche et les aspects physiologiques du corps humain, Eleonora Rosina a effectué un Bachelor en biologie humaine à l'Université de Rome *Tor Vergata*. Cette formation, véritable pont entre la médecine et la biologie, lui a permis d'intégrer les deux approches. Elle découvre les neurosciences lors d'un stage Erasmus à Paris où elle travaille sur le Syndrome de Down et décide de poursuivre ses études dans ce domaine. Elle retourne à Rome pour étudier les maladies neurodéveloppementales chez la souris et l'humain et obtient un Master en biotechnologie médicale qui lui ouvre les portes du doctorat.

Depuis 2016, Eleonora est doctorante dans le groupe de Claudia Bagni, et travaille entre l'Université de Lausanne et l'Université de Rome *Tor Vergata*, où elle étudie les

PUBLICATIONS
SCIENTIFIQUESSélections d'articles du
Groupe de Travail #3

Bariselli S, Tzanoulinou S, Glangetas C, Prévost-Solié C, Pucci L, Viguié J, Bezzi P, O'Connor EC, Georges F, Lüscher C, Bellone C;

SHANK3 controls maturation of social reward circuits in the VTA.

Nature Neurosciences 19(7):926-934. (2016)

Tora D, Gomez AM, Michaud JF, Yam PT, Charron F, Scheiffele P;

Cellular functions of the autism risk factor PTCHD1 in mice.

The Journal of Neuroscience 37(49) :11993-12005. (2017)

Sperdin HF, Coito A, Kojovic N, Rihs TA, Jan RK, Franchini M, Plomp G, Vulliemoz S, Eliez S, Michel CM, Schaer M;

Early alterations of social brain networks in young children with autism.

eLife 7, pii: e31670. (2018)

Franchini M, Zöllner D, Gentaz E, Glaser B, Wood de Wilde H, Kojovic N, Eliez S, Schaer M;

Early adaptive functioning trajectories in preschoolers with ASD.

Journal of Pediatric Psychology 43(7):800-813. (2018)

Jacquemont S, Pacini L, Jønch AE, Cencelli G, Rozenberg I, He Y, d'Andrea L, Pedini G, Eldeeb M, Willemsen R, Gasparini F, Tassone F, Hagerman R, Gomez-Mancilla B, Bagni C;

Protein synthesis levels are increased in a subset of individuals with fragile X syndrome.

Human Molecular Genetics 27(12):2039-2051. (2018)

Bariselli S, Hörnberg H, Prévost-Solié C, Musardo S, Hatstatt-Burklé L, Scheiffele P, Bellone C;

Role of VTA dopamine neurons and Neuroligin-3 in sociability traits related to nonfamiliar conspecific interaction.

Nature Communications 9(1):3173. (2018)

Briz V, Restivo L, Pasciuto E, Juczewski K, Mercaldo V, Lo AC, Baatsen P, Gounko NV, Borreca A, Girardi T, Luca R, Nys J, Poorthuis RB, Mansvelter HD, Fisone G, Ammassari-Teule M, Arckens L, Krieger P, Meredith R, Bagni C;

The non-coding RNA BC1 regulates experience-dependent structural plasticity and learning.

Nature Communications 8(1):293. (2017)

... et bien plus sur notre site internet:

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

CONTENU

Groupe de Travail #3
Troubles du spectre
de l'autisme

Editorial

Synapsy entre en Phase-3 1

Nouvelles du Groupe #3

Highlight du Schaer-Lab 2-3

Portrait : Holger Sperdin 2

Femme de science : Tonia Rihs 4-5

Highlight du Bellone-Lab 6-7

Portrait : Clément Prévost-Solié 6

Interview : Aurélie Bochet 8-9

Bourses Clinicien-Scientifique 9

Highlight du Bagni-Lab 10-11

Portrait : Eleonora Rosina 10

KTT : Le WP#3 montre la voie 11

Sélection d'articles publiés
par le Groupe #3 12

Institutions
Hôtes

Partenaires



À-VOS-AGENDAS !

Journée
Mondiale
de l'Autisme

2 avril



Des événements sont organisés dans le monde entier autour de cette journée spéciale. Visitez notre web-calendrier autour de cette date pour ne pas manquer ceux organisés par le HUG ou le CHUV.



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