

Alexandre Dayer dans son labo, 2014
Photo: Christian Lüscher



EDITORIAL

Chers collègues,

C'est avec une profonde tristesse que nous rédigeons l'éditorial de cette newsletter. Comme vous le savez certainement, Alexandre Dayer, directeur de Synapsy, est tragiquement décédé le 28 juin dernier. Sa disparition est une perte immense pour les neurosciences comme pour la communauté Synapsy.

Alexandre était à la fois un psychiatre exceptionnel et un scientifique passionné. Il était un véritable exemple pour les médecins qui souhaitent poursuivre une carrière entre clinique et recherche. En tant que clinicien, il essayait de soulager les souffrances de ses patients. En tant que scientifique, il développait des expériences pour tester de nouvelles idées. Grâce à sa rigueur scientifique et à son éternelle curiosité,

Alexandre a contribué significativement à la compréhension des mécanismes cellulaires responsables de l'assemblage des circuits corticaux. De plus, il a joué un rôle majeur dans l'identification des gènes impliqués dans les maladies psychiatriques du développement.

Alexandre était un mentor réfléchi et inspirant, ainsi qu'un collègue généreux. Sa remarquable intelligence et son intégrité étaient un exemple pour tous ceux qui ont eu le privilège de travailler avec lui. Au cours des dernières années, il a consacré son temps et son énergie à la direction de Synapsy, assurant ainsi le succès du projet et de tous ses membres. Il était un leader qui ne se cachait pas derrière son autorité. La façon respectueuse dont il interagissait

avec les autres, inspirait loyauté et confiance.

Sa façon d'accomplir les tâches avec intelligence, créativité, une immense générosité et beaucoup d'enthousiasme, continuera de nous guider lorsque nous mènerons nos recherches, encadrerons des étudiants et conduirons Synapsy vers de nouveaux horizons.

Pour nous tous, sa mort laisse un vide difficile à combler. Alexandre, tu nous manqueras chaque jour ! Nous te remercions pour ce que tu as donné à notre communauté.

Camilla Bellone, Carmen Sandi
et Philippe Conus

N°13 – AOÛT 2020 (FRANÇAIS)

NEWSLETTER

NATIONAL CENTRE OF COMPETENCE IN RESEARCH (NCCR) SYNAPSY



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

Editeur
NCCR-Synapsy
Textes
Y. Bernardinelli – lesmotsdelascience.ch
Mise en page
C. von Tobel – lacivette.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 modèle Synapsy fait des émules dans le monde

L'International Max Planck Research School for Translational Psychiatry éduque les médecins et les chercheurs à travers un programme doctoral translationnel proche de celui de Synapsy. Deux doctorants racontent leur parcours.

Depuis 2010, chercheurs et cliniciens de Synapsy unissent leurs forces pour étudier les bases biologiques des maladies mentales dans le but d'établir de meilleurs diagnostics et traitements. Une union novatrice entre neurosciences et psychiatrie dont un des objectifs est de former une nouvelle génération de psychiatres capables de parler le langage des neuroscientifiques. Une démarche formatrice à succès qui a donné des idées au très réputé Max Planck Institut de Munich et son école internationale. En 2016, naissait l'International Max-Planck Research School for Translational Psychiatry (IMPRS-TP), un programme d'étude doctorale qui offre une formation interdisciplinaire en recherche psychiatrique moléculaire, cellulaire et systémique. Le programme expose la cinquantaine d'étudiants actuels à un large éventail de formations incluant la médecine moléculaire, les neurosciences, la psychiatrie, la neuroimagerie, la stéréologie sans oublier les études cliniques. De plus, l'IMPRS-TP propose un programme intégré de doctorat/résidence en psychiatrie pour les médecins.

En mettant l'accent sur le translationnel, les doctorants reçoivent un aperçu des aspects cliniques de la maladie et les jeunes médecins acquièrent une expertise en matière de recherche tout en développant leurs compétences cliniques. Une délégation d'étudiants était présente à Genève lors de la dernière conférence Neurobiology of Mental Health de Synapsy, une occasion pour découvrir leur formation à travers

deux d'entre eux, Yi-An Liao et Lucas Miranda (voir encadré).

Synapsy : Pour une école, le profil des étudiants est aussi source de richesse. Où en est la psychiatrie dans vos pays d'origine ?

Yi-An Liao : À Taiwan la psychiatrie est très orientée sur la biologie, car nous n'avons pas de tradition freudienne ou lacanienne. La technologie est déjà très présente.

Lucas Miranda : En Argentine, sans faire de généralité et sachant que je ne suis pas moi-même psychiatre, je crois que l'approche est assez traditionnelle et encore centrée sur la psychothérapie et l'entretien patient, notamment à l'Université de Buenos Aires, la plus grande université du pays.

Synapsy : Pourquoi avoir choisi la psychiatrie translationnelle pour vos carrières respectives ?

Yi-An Liao : J'ai choisi la psychiatrie parce que c'est la discipline la moins comprise de la médecine. C'est la seule discipline où il n'y a pas encore de biomarqueurs pour diagnostiquer les patients : l'examen clinique est uniquement basé sur des critères symptomatiques. C'est fascinant ! Il y a encore tellement à explorer, contrairement aux autres disciplines médicales. J'ai toujours été intéressé par le fonctionnement du cerveau, la psychiatrie était la meilleure option pour satisfaire ma curiosité.

Lucas Miranda : Je suis plutôt nouveau en neurosciences, car je viens de

la génétique et de l'informatique. J'ai été séduit par les mêmes choses que Yi-An, à savoir qu'il reste beaucoup à découvrir et énormément de données à analyser. De plus, la prévalence des maladies psychiatriques est plus haute que ce que les gens pensent. J'aime me sentir utile à beaucoup de personnes en faisant avancer la recherche et les connaissances.

Synapsy : Qu'elle est l'approche de l'IMPRS-TP ?

Yi-An Liao : Le programme essaye de réduire l'écart entre clinique et sciences fondamentales. L'idée de la psychiatrie translationnelle est de pouvoir appliquer les résultats issus de la recherche fondamentale à la clinique. Le programme de l'IMPRS-TP contient une filière pour les médecins comme moi, nous sommes envoyés plusieurs années en recherche fondamentale et revenons ensuite à l'Hôpital psychiatrique du Max Planck Institute pour pratiquer. L'idée est que les médecins soient exposés à la science pour développer leur compréhension des maladies mentales.

En parallèle, les scientifiques ou les psychologues sont exposés à des cours sur les aspects cliniques de la psychiatrie. Les étudiants sont invités à assister à des entretiens entre psychiatres et patients dans un amphithéâtre. C'est un programme bidirectionnel, de la science fondamentale à la clinique et vice versa.

Lucas Miranda : Cette bidirectionnalité ne consiste pas uniquement à appliquer les connaissances fondamentales à la clinique, mais aussi à utiliser les données cliniques en recherche fondamentale pour faire avancer la compréhension des maladies mentales et ainsi aider au diagnostic ou à l'élaboration de

nouveaux traitements.

Synapsy : Yi-An Liao, en tant que future psychiatre, est-ce que les connaissances fondamentales te sont vraiment utiles pour ton travail de clinicien ?

On peut tout à fait pratiquer sans connaître la recherche, mais elle permet d'être au courant des découvertes et des nouveaux outils à disposition. La connaissance de la littérature fait que nous suivons moins les protocoles établis. De ce fait, nous sommes plus aptes à découvrir quelque chose de nouveau, car nous savons que quelque chose est dans l'air. En résumé, nous sommes plus flexibles. De plus, en psychiatrie, nous avons une grande variété de techniques de traitement — psychothérapies, stimulation électrique transcrânienne et différents médicaments. Ces traitements doivent être donnés en toute connaissance de cause. Une implication en recherche, clinique en particulier, permet de mieux reconnaître les différences entre les sous-groupes de patients et ainsi les traiter plus adéquatement.

Synapsy : Lucas Miranda, vous êtes du côté de la recherche fondamentale, est-ce que le rapprochement avec la clinique vous aide dans vos recherches ?

Oui définitivement, car mon travail consiste justement à utiliser et analyser les données en provenance des patients. D'autre part, les aspects cliniques offerts par la formation de l'IMPRS-TP, nous donne plus de perspicacité sur nos lectures. C'est vraiment une opportunité de pouvoir « interagir » avec les patients. Même de manière indirecte, ça humaniste, inspire, et alimente nos recherches. ●

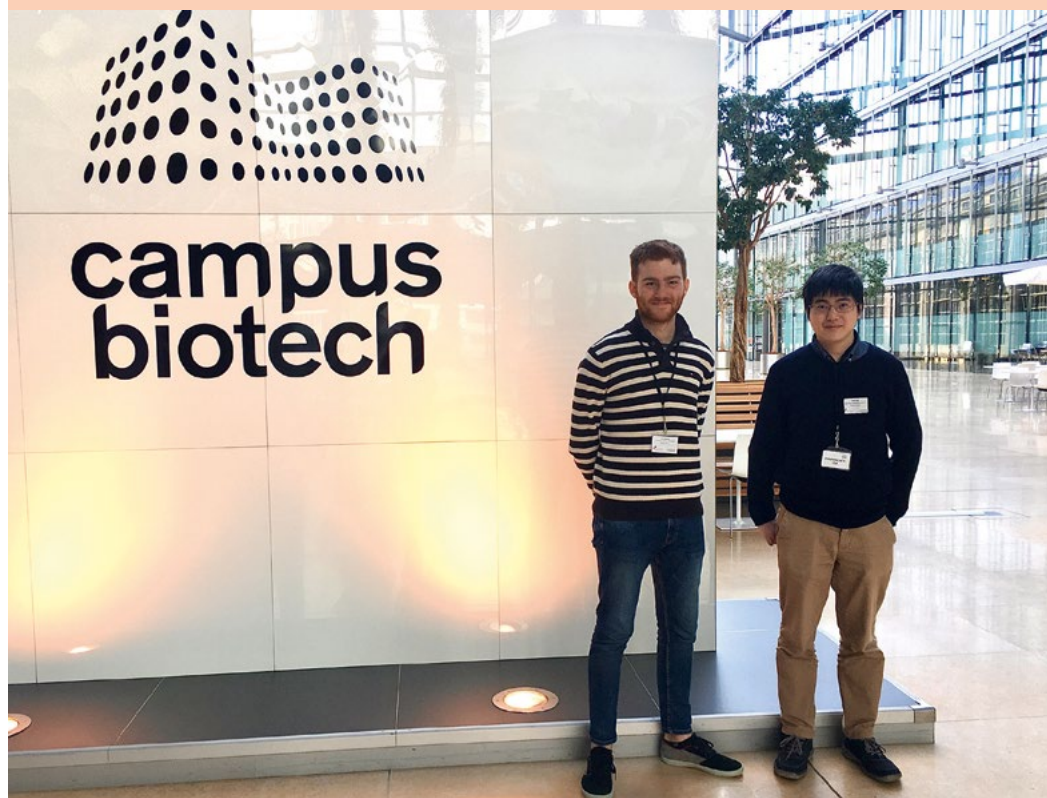
Yi-An Liao, MD

Yi-An Liao est d'origine taiwanaise. Il a fait des études de médecine et effectue actuellement un PhD à l'Université Ludwig Maximilian de Munich, et travaille également comme doctorant invité à l'Institut de psychiatrie, psychologie et neurosciences du King's College de Londres. Il se consacre entièrement à la recherche et reviendra à la clinique après son PhD. La relation entre l'environnement, la santé mentale et la structure cérébrale sont ses sujets de thèse. Il analyse les données environnementales, comportementales, cliniques et d'imagerie cérébrale pour étudier la dépression, l'anxiété et l'addiction.

Lucas Miranda

Argentin, Lucas Miranda a une formation de bio-informaticien. Il est venu au Max Planck Institute pour suivre l'école doctorale de psychiatrie translationnelle. Son projet de thèse consiste à appliquer des techniques de machine learning aux données issues de la psychiatrie. Il développe une méthode de regroupement de données et l'applique à différentes bases de données longitudinales comme le suivi de mouvement issu d'expérience de comportement, la méthylation de gènes ou encore des images fMRI.

Lucas Miranda à gauche, Yi-An Liao à droite. © YB



THOMAS BOURGERON

Génétique et partage pour étudier l'autisme

Le chercheur français Thomas Bourgeron, pionnier de la recherche génétique sur l'autisme, était notre invité à la dernière conférence Neurobiology of Mental Health. Il raconte ses premières découvertes liant les gènes à la synapse ainsi que son appel au partage de données.

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) de l'Association américaine de psychiatrie définit l'autisme avec seulement deux critères : les troubles des interactions sociales et la stéréotypie. Le manuel fait l'objet de multiples critiques et Thomas Bourgeron alerte : « Ces critères diagnostiques font ombrelle à beaucoup trop d'aspects ! Les autistes sont tous différents, c'est pour cela que l'on parle de

troubles du spectre de l'autisme (TSA). Avec un s ! ». La déficience intellectuelle, l'épilepsie, le dérèglement du sommeil et l'anxiété sont autant de cooccurrence – parmi beaucoup d'autres – que le généticien français appelle à considérer dans le phénotypage de l'autisme. Il explique que les plus gros problèmes pour les personnes avec autisme et leurs familles sont liés aux comorbidités. « Les définitions permettent de faire

avancer la recherche et le diagnostic, mais en matière d'individualité c'est beaucoup plus compliqué que cela ! », indique-t-il en guise d'entrée en matière engagée, une volonté de formuler toute la difficulté de la recherche en matière de TSA.

La piste génétique

Les premières indications de l'implication du facteur génétique dans le TSA ne datent pas d'hier. En 1977 déjà, des études sur l'héritabilité de l'autisme ont montré que des jumeaux monozygotes avaient plus de 80 % de chance de développer un TSA si un des jumeaux était atteint. Les jumeaux hétérozygotes,



quant à eux, montrent une prévalence de 10% « ce qui est plus que la prévalence normale de 1%, un argument incontournable pour la piste génétique », précise le généticien. À cela, sont venues s'ajouter des études de population identifiant des récurrences dans les familles avec TSA. Cette année, une étude parue dans *Jama Psychiatry* a analysé deux millions de personnes à travers cinq pays et démontré une héritabilité de 80%, soit une très forte contribution génétique.

Les formes d'autisme acquises existent néanmoins, comme certaines prises de médicament pendant la grossesse. Mais, pour l'immense majorité, l'autisme est très fortement génétique. Thomas Bourgeron indique que les trajectoires de vies individuelles influencent la sévérité des symptômes : « une étude a par exemple démontré que certains cas sévères d'enfants s'amélioreraient avec le niveau socio-économique des parents. »

Gènes synaptiques

Ces études ne renseignent pas sur les gènes impliqués ni sur les voies biologiques. En 2003, Thomas Bourgeron et son équipe ont identifié une mutation génétique induisant un autisme sans déficience intellectuelle. Ils ont ensuite démontré que les gènes impliqués codaient pour des protéines synaptiques et que des mutations délétères de leurs gènes étaient observées dans les familles de personnes TSA. « Les neurobiologistes se sont très vite intéressés à nos résultats et les gènes codant pour des protéines de l'architecture synaptique comme Shank3, neuroligin et neurexin ont été identifiés comme jouant un rôle dans l'autisme avec ou sans déficience intellectuelle »,

raconte-t-il. Dès l'arrivée des techniques génomiques, les chercheurs se sont rendu compte qu'un sous-groupe de personnes autistes avait des mutations rares sur des gènes synaptiques. Un autre sous-groupe portait des mutations dans des gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine et la régulation de gènes associés à la plasticité synaptique. Actuellement plus de 149 gènes sont associés de manière robuste à l'autisme.

Qu'en est-il des variations génétiques communes présentent dans la population générale ? Sur l'ensemble du génome qui comprend plus de 3 milliards de lettres (ATGC), il y a en moyenne trois millions de variations entre deux individus. Ces variations génétiques constituent le fond génétique et parmi elles, certaines contribuent à l'apparition d'une forme d'autisme. C'est l'accumulation de ces variations chez une seule personne qui peut faire la différence et la sévérité des troubles. « En matière d'autisme, il faut prendre en compte l'ensemble de l'architecture génétique de la personne, car l'autisme n'est pas toujours monogénique. »

Génétique et comportement social

Thomas Bourgeron étudie les aspects mono- et polygéniques. Après l'identification du rôle des gènes dans le fonctionnement cérébral, son laboratoire génère des souris avec des gènes mutés afin de voir leur effet sur le comportement social de la souris. Pour ce faire, son laboratoire a développé un algorithme d'analyse vidéo pour identifier les comportements sociaux sans intervention humaine. « Ça fonctionne bien, c'est une approche éthologiste qui

montrent des différences de comportements sociaux entre les souris mutantes et les souris témoins », commente le chercheur.

Ensuite, il caractérise le transcriptome cérébral (l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome) afin de définir quelles régions sont concernées. Le tout se fait en partage total des données, grâce à plusieurs plateformes et outils online développés par son laboratoire. Transcriptome, génétique et données comportementales sont partagés systématiquement. « Nous partageons et prônons le partage des données, y compris les résultats négatifs. C'est cela qui fait avancer la recherche, car personne ne veut publier des données négatives alors qu'elles sont importantes. Nous tenons vraiment à créer une communauté de partage pour encourager tout le monde à le faire ».

La surprise Synapsy

Une approche communautaire donc, qui n'est pas sans rappeler celle de Synapsy qui vise à rassembler les différents milieux. « Une excellente approche que celle de Synapsy. Je pensais que ce genre d'initiatives allaient exploser, mais, dans les faits, pas tant que ça. Les chercheurs ont tendance à faire leur recherche de leur côté sans organiser le partage des données générées par leur recherche. » Pour lui, Synapsy est donc une « belle surprise » et se réjouit particulièrement du rassemblement clinique-recherche fondamentale. Il cite une phrase de Louis Pasteur : « il n'y a pas de recherche appliquée, il n'y a que des applications de la recherche ». ●

CLINICIENS EN HERBE

Quelle sera la psychiatrie de demain?

Une étudiante en médecine de l'Université de Genève, tenant à rester sous l'anonymat, rêve d'une carrière en psychiatrie. Telle la nouvelle génération de psychiatre espérée par Synapsy, elle se nourrit de neurosciences et de recherche pour arriver à ses fins.

Prévention, diagnostic, traitement et guérison, dès son plus jeune âge, l'étudiante passe son temps à distiller des soins à ses jouets. « Un héritage familial », car chez elle, tout le monde est médecin. Malgré l'influence familiale, son intérêt pour la biologie du corps humain la pousse vers les sciences dures plutôt que la médecine afin d'accéder, dit-elle, « à la recherche fondamentale ». Mais elle est vite ramenée sur les traces d'Hippocrate puisque la médecine ne ferme pas les portes de la recherche, bien au contraire.

Appréhender la psychiatrie

Le début des études de médecine rime avec la découverte du cerveau. Un premier cours sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs, puis le cours « Du neurone au patient » du Professeur Jozsef Kiss suivi de son célèbre Neuroclub. « Un apéro-neuroscientifique d'intellectuel très décontracté », décrit-elle. Puis les bases de la psychiatrie sont un peu plus explicitées en troisième année avec l'unité sur la perception, les émotions et le comportement. Enfin, un stage en psychiatrie que la jeune médecin n'a pas apprécié : « j'avais l'impression de souffrir de toutes les maladies psychiatriques ». C'est grâce à un autre stage, en médecine interne, qu'elle parvient à dépasser ses peurs en réussissant à se mettre dans la peau du soignant pour la

première fois. Ainsi, elle peut envisager sérieusement la psychiatrie et se lancer dans un stage de 6^e année en psychiatrie de liaison. Plus qu'un succès, c'est une véritable révélation.

Visionnaire, elle explique son attrait pour cette discipline si particulière et en pleine mutation : « La psychiatrie a tellement de perspective, c'est captivant. Il suffit de penser à l'évolution fulgurante de notre société : révolution numérique, intelligence artificielle ou conquête de l'espace. Les limites de notre évolution sont désormais plus mentales que physiques. Savoir que sera la psychiatrie et le rôle du psychiatre de demain et comment les maladies mentales vont évoluer, voilà ce qui m'attire. »

La recherche comme moteur

Sa deuxième venue à la conférence Neurobiology of mental health de Synapsy où nous l'avons rencontrée avait pour but de s'imprégner l'état de la recherche, surtout de ses aspects cliniques. « C'est important pour une future psychiatre », dit-elle. De plus, le contexte et les thématiques abordées l'ont questionnée sur ce qu'elle voudrait aborder en recherche, car avant de se lancer dans un MD ou un PhD, elle voudrait trouver son sujet de prédilection. Elle ajoute que « la recherche fondamentale et clinique est un moteur pour les praticiens et les traitements », confirmant son appartenance à une future génération de psychiatres guidés par les neurosciences. ●

CONTENU

<i>Editorial</i>	p. 1
<i>Contenu</i>	
Le modèle Synapsy fait des émules dans le monde	p. 2-3
Génétique et partage pour étudier l'autisme	p. 4-5
Quelle sera la psychiatrie de demain?	p. 6

Home Institutions



Partners



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