



[www.vivagora.org](http://www.vivagora.org)

Cycle NEUROSCIENCES

Cerveau & santé mentale : une cause politique?

Compte-rendu du débat du jeudi 15 février

## Diagnostic des troubles psychiatriques : quels peuvent être les usages des nouvelles technologies ?

Invités :

- Catherine Barthélémy : pédopsychiatre, physiologiste à l'INSERM au CHU de Tours, présidente du Comité scientifique de l'ARAPI (association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations)
- Thomas Bourgeron : responsable du groupe « Génétique humaine et fonction cognitive » à l'Institut Pasteur
- Marie-Odile Krebs : Directrice de l'équipe Inserm - Université Paris V « Physiopathologie des maladies psychiatriques » à l'hôpital Sainte-Anne, Paris.
- Hervé Chneiweiss, neurobiologiste à l'Inserm et au Collège de France  
NB- Jorg Hager, directeur scientifique de la société IntegraGen, n'a pu participer à ce débat.

Grand témoin : Jean-Michel Besnier, Docteur en science politique, professeur de philosophie à l'université Paris-Sorbonne, chercheur au centre de recherche en épistémologie appliquée (CREA) CNRS-Ecole Polytechnique.

### RESUMÉ : Envisager les diagnostics avec précaution

L'imagerie et les connaissances en génétique aident à repérer des éléments biologiques perturbés lors de déséquilibres psychiatriques. Mais ils ne disent rien sur les causes ou sur l'effet biologique des facteurs aggravants comme le stress. Si la schizophrénie semble une « cristallisation de la fragilité adolescente » dont les critères diagnostiques sont en train d'imploser, l'autisme est une maladie plus précoce qui semble liée au développement cérébral, dès l'âge foetal. Leur diagnostic précoce peut stigmatiser, mais aussi permettre une prise en charge, plus adaptée, et une compréhension des modes originaux de mobilisation du cerveau notamment pour l'autisme. La séance a montré combien il fallait être vigilant quant aux usages des outils diagnostiques et à l'explicitation de leur portée.

L'introduction est faite par **Jean-Jacques Perrier** qui donne le cadre au débat de la soirée en posant la question : « *Qu'apportent les nouvelles technologies, telles que la génétique ou l'imagerie, aux connaissances qu'on peut avoir sur les maladies psychiatriques et au diagnostic, voire au pronostic de ces maladies ?* ». Il indique que deux exemples de maladies psychiatriques ont été choisis pour illustrer ce débat : l'autisme et la schizophrénie. Pour finir, il rappelle un chiffre : seuls 250 000 cas de schizophrénie sur 600 000 ont fait l'objet d'un diagnostic en France. Et un fait : l'annonce en 2005 par une société de biotechnologies d'Evry de la mise au point à venir d'un test de dépistage de l'autisme (IntegraGen) fondé sur la génétique, et qui avait provoqué beaucoup d'émotion parmi les associations de patients et les milieux scientifiques. « *Pour autant toute idée de diagnostic de l'autisme est-elle farfelue ?* » demande-t-il. Cela interroge sur l'intérêt de la détection et d'une prise en charge précoces du patient pour une possible amélioration de ses conditions de vie et sur les conséquences d'un tel diagnostic, thème qui sera abordé en fin de débat.

Le débat s'est développé selon deux axes :

- 1 - Que sait-on sur l'autisme et la schizophrénie.
- 2 - Les problèmes engendrés par les diagnostics des maladies mentales

En PRÉAMBULE et à la demande d'une dame dans le public, l'autisme et la schizophrénie sont définis, en insistant sur la diversité de ces maladies.

« *On parle du « spectre de l'autisme » plus que de l'autisme.* » explique **Catherine Barthélémy** Les caractéristiques très générales sont la difficulté à être en réciprocité avec les autres personnes, à échanger par le langage, à s'adapter aux changements dans l'environnement.

C'est la spécialiste **Marie-Odile Krebs** qui se charge de répondre pour la schizophrénie, précisant aussi « *qu'il n'y a pas une schizophrénie, mais des schizophrénies. On est en face non pas d'une maladie mais d'un syndrome, un ensemble de symptômes, qui a probablement plusieurs facettes et plusieurs origines* ». Ce sont des troubles qui apparaissent classiquement entre 15 et 25 ans, et qui sont de l'ordre de trois registres : les symptômes dits positifs (phénomènes hallucinatoires, idées délirantes), les négatifs car ils sont en moins du fonctionnement intellectuel habituel (difficulté à avoir de l'initiative, penser spontanément, à éprouver des affects) et les troubles cognitifs (difficultés intellectuelles qui vont toucher le langage, la mémoire, l'attention). Ces trois registres sont présents de façon variable selon les personnes et la période de la maladie. D'après M-O Krebs, il faut essayer de voir la maladie dans un continuum entre le normal et le pathologique. « *Par exemple beaucoup d'enfants présentent des rêveries un peu plus réelles que d'autres. Ce n'est pas inquiétant, par contre c'est extrêmement intéressant car cela ouvre des pistes d'étude notamment en terme de thérapeutique préventive, puisque ça peut aider à comprendre comment la maladie se développe.* »

## 1. Que sait-on sur l'autisme et la schizophrénie.

### ➤ D'où viennent ces maladies ?

**Marie-Odile Krebs** : « *Quand on est clinicien, on essaie de voir quels sont les symptômes les plus handicapants pour les patients. C'est une démarche plutôt opérationnelle. Du côté de la recherche, on cherche déjà à simplifier la complexité* ». Deux grands aspects sont à l'étude. Est-ce une maladie du développement ? Et pourquoi certaines personnes avec quelques petits symptômes vont développer la maladie et d'autres non ? Il y a des recherches faites sur l'influence du stress et de la consommation de cannabis, qui agissent sur certaines structures dont on pense qu'elles pourraient être impliqués dans le mécanisme des maladies de la schizophrénie. Il faut voir maintenant quels mécanismes sont mis en jeu, notamment en faisant appel à des modèles animaux. « *Le défi de la neurobiologie, c'est de comprendre comment aider le cerveau à récupérer ou à lutter contre certains facteurs de l'environnement.* » Concernant l'autisme, les chercheurs pensent qu'il existe également une vulnérabilité. « *Mais l'autisme concerne par définition des enfants très jeunes, dès les premiers mois de vie, voire pendant la vie fœtale.. On ne peut pas utiliser les mêmes marqueurs cliniques de vulnérabilité* » explique **Catherine Barthélémy**. Avec les progrès en psychiatrie on a désormais des astuces cliniques pour mieux décrire les problèmes des personnes à tous les niveaux : comportement, fonctionnement de la pensée chez les enfants, avant même qu'ils n'expriment leurs difficultés comportementales. **Hervé Chneiweiss** résume la situation : il y a d'un côté la médecine qui a organisé des syndromes et trouvé des molécules ayant une efficacité sur certains de ces symptômes, et de l'autre il y a les recherches qui nous permettent de découvrir un certain nombre de bases biologiques ou anatomiques ou fonctionnelles d'un certain nombre de maladies. Il faut ensuite organiser tout ça, dans une rationalité qui nous permette d'aller plus loin.

### ➤ Des « traces biologiques » ténues, qui ne disent rien de l'origine.

L'IRM haute résolution a permis d'observer une réduction plus importante que la normale de la substance grise, et touchant préférentiellement certaines régions du cerveau, dans le cas de la schizophrénie précoce. « *Donc ces troubles s'inscrivent vraisemblablement dans l'évolution de la maturation et du vieillissement physiologique. En tout cas, il y a une interaction entre les deux processus* » explique **Marie-Odile Krebs**. Cependant, les modifications sont petites, et l'évolution au cours du temps se fait vraisemblablement par une réduction, mais pas notable. En tout cas, on est sûr qu'il n'y a pas d'évolution dégénérative dans la schizophrénie, comme on a dans la démence par exemple. L'imagerie a aussi permis de reconsidérer l'origine de l'autisme et d'affirmer que c'est un syndrome lié à des dysfonctionnements du développement cérébral. Des zones clés du « cerveau social » (**NDLR - Le terme est problématique !**) sont ainsi partagées avec la schizophrénie (on voit la diminution de l'épaisseur corticale par imagerie). « *l'autisme a longtemps été considéré comme le résultat d'un fonctionnement anormal dans la relation mère-enfant, induit par une carence affective. Ce nouveau résultat a donc été une étape très importante pour la révolution de la psychiatrie de l'enfant* » indique **Catherine Barthélémy**. Mais elle rappelle que ce basculement de conception de l'autisme, comme tout nouveau résultat, doit être interprété prudemment. « *Il n'est pas question de dire qu'une anomalie du cerveau crée l'autisme. Mais cela crée un lien entre anomalies du fonctionnement social et particularités du fonctionnement cérébral. Ce ne sont pas des marqueurs de diagnostic, mais des indicateurs pour le chercheur du réseau à étudier de plus près.* »

Une personne de l'assistance interroge. « *Avant l'autisme était lié à la relation enfant/mère. Maintenant on parle pour ces deux maladies d'une réduction de la substance grise. Peut-on exclure la première cause ? N'y a-t-il pas un lien entre les deux ?* »

Cela a fait réagir **Michel Besnier**. « *Les neurosciences occupent maintenant le devant de la scène et mettent en avant des raisons qui m'apparaissent simplistes, car juste mécaniques. L'approche neurobiologique exclut-elle forcément l'approche psychanalytique ? Ne perd-on pas la dimension humaine ?* » demande-t-il. « *Un enfant autiste par exemple crée une situation pathogène dans son environnement familial. Les neurobiologistes en tiennent-ils compte ?* » C'est un faux débat d'après **Marie-Odile Krebs**. « *Dès qu'il y a une prise en charge du malade c'est toujours une démarche humaine. Mais quand on regarde au niveau de la substance grise, on a la casquette de chercheurs. Pour autant, n'y a-t-il pas des ponts entre neurobiologie et psychanalyse ? La neurobiologie est importante pour comprendre. On sait que certaines psychothérapies peuvent aider à gérer le stress. On est content lorsqu'on trouve des résultats qui vont dans le même sens que la psychanalyse. Mais ce sont deux langages différents.* »

➤ **Les gènes, qui s'expriment selon l'environnement, ont des implications diverses dans les maladies**  
D'après **Hervé Chneiweiss**, les chercheurs sont devant un immense gruyère car la plupart des marqueurs comme des mesures qu'ils ont, sont indirectes. « *On a dans chacune des pathologies la difficulté de trouver la bonne mesure, les moyens de mesurer l'intensité des symptômes et de les mesurer d'une façon homogène d'un groupe de recherche à l'autre* » résume-t-il. Dans les quelques rares cas de maladies d'origine génétique où l'on est capable de trouver la mutation - qui va provoquer la maladie ou être un facteur de risque - on ne sait pas s'il n'y aurait pas d'autres déficits qui pourraient aboutir au même dysfonctionnement et causer le même effet. **Thomas Bourgeron** apporte sur ce sujet une précision : il faut distinguer absolument le marqueur observé au niveau des populations et celui qu'on peut observer au niveau individuel. Il prend l'exemple des gènes impliqués dans l'autisme. **Thomas Bourgeron** détaille ses recherches pour expliquer comment, aujourd'hui, il croit que les gènes qu'il étudie sont effectivement bien en lien avec l'autisme. « *Pour les études de groupes, la plus grande part des études publiées montrent qu'un variant d'un gène est un peu plus fréquent chez les personnes atteintes que chez les contrôles. Encore faut-il pour valider cette association que ces résultats soient répliqués dans d'autres populations, et que les chercheurs prouvent que ce variant a un effet sur la fonction du gène. Des études de 2003 et 2006 nous placent dans ce cas là*, indique-t-il. Des mutations très fortes expliquent quelques cas, par contre on ne sait pas expliquer pourquoi il y a plusieurs formes de maladies. Il rappelle qu'il faut vraiment se méfier des découvertes de gène dit associé à une maladie, et être critique. Il faut impérativement poser les questions suivantes. Quelle est la fréquence de ce gène ? Est-ce causal ou une susceptibilité ? Est-ce spécifique à l'autisme ? Est-ce une étude pilote, qui a été répliquée, y a-t-il des données fonctionnelles sur cette variation ?

**Hervé Chneiweiss** rappelle qu'il ne faut pas chercher à opposer génétique et environnement, car un gène s'exprime en fonction de son environnement. « *Il y a toute une mécanique d'expression des gènes. Des expériences de laboratoire montrent clairement que l'environnement peut avoir des effets sur l'expression des gènes* ».

Dans la salle, Marie-Odile Bertella-Geffroy, interroge : « *Existe-t-il des recherches approfondies sur le développement du cerveau du fœtus en cas de prise de médicaments ou d'exposition à des toxiques par la mère pour ce type de maladies ?* » Pour **Catherine Barthélémy**, aucune des études sur la prise de toxiques ou d'exposition à la pollution n'a fait le lien avec l'autisme.

## 2. Les problèmes engendrés par les diagnostics des maladies mentales

### ➤ **Le cas d'IntegraGen : attention à la communication scientifique**

En l'absence de Jorg Hager, directeur scientifique de la société IntegraGen à Evry qui s'est excusé à la dernière minute, Thomas Bourgeron résume l'historique de cette société, qui en 2005, a annoncé détenir une technique pour localiser les gènes et avoir identifié 12 gènes de l'autisme. A cette époque, ils n'avaient pas publié de résultats sur ces gènes, mais avertissaient les familles qu'ils allaient créer un test en 2006 pour le dépistage de l'autisme. On est en 2007, il n'y a toujours pas de test.

« *Alors que nos études s'appuient sur des mutations, il s'agit chez eux de polymorphismes (des variations fréquentes dans les populations) et qui pourraient éventuellement donner un risque. Cette approche n'est pas mauvaise, mais ils n'ont publié des résultats que pour seul gène PRKCB1 localisé sur le chromosome 16. Or deux études récentes viennent d'être publiés qui relativisent ces résultats. La première publication est un effort collaboratif de nombreux groupes travaillant sur la génétique de l'autisme, dont notre équipe. Cette étude publiée dans le journal Nature Genetics est la plus grande étude de liaison effectuée à ce jour dans l'autisme car elle porte sur 1168 familles avec au moins deux enfants avec autisme. Or les résultats de cette étude ne montrent pas de liaison génétique avec le chromosome 16. La deuxième étude est une étude récente irlandaise qui ne réplique pas les résultats d'integragen pour le gène PRKCB1.*

*Ces deux études montrent que les résultats d'intégration ne sont pas généralisables et sont donc toujours à considérer comme une recherche en cours » commente **Thomas Bourgeron**.*

Présent dans la salle, **Jean-Claude Ameisen**, immunologiste à l'université Paris 7, Faculté de médecine Xavier Bichat et président du comité d'éthique de l'Inserm (Ermes) précise que tant qu'il n'y a pas eu de publication, tout cela n'a aucun sens. Il appelle à faire attention à la communication, surtout sur des informations qui peuvent être porteuses d'espoir.

➤ **La nécessaire réflexion sur l'utilité thérapeutique d'un dépistage**

Aux difficultés de mettre techniquement au point un dépistage des maladies mentales, s'ajoute la question de la pertinence de ce dernier. **Hervé Chneiweiss** initie ce débat en posant les deux questions fondamentales quand on parle de dépistage :

- 1) Le test est-il efficace (taux de prédiction et de faux positifs )
- 2) Quelle est l'utilité thérapeutique, notamment pour les maladies où il n'y a rien à faire.

**Jean-Claude Ameisen** apporte quelques pistes de réflexion. Il commence par faire remarquer que le taux de prédiction n'a pas la même importance quand il s'agit de l'autisme, où la maladie se développe tôt, que pour d'autres maladies au développement plus tardif. Ensuite il faut effectivement se demander si un test prédictif rend service ou cause une détresse. « *Par exemple, Huntington se déclare après 45 ans. Pour ceux qui viennent le faire, 90% de ces adultes ne le font pas après avoir été averti des conséquences du fait d'apprendre le résultat. Donc 90% pensent qu'il est plus utile de ne pas savoir* » indique-t-il. Troisième point, la disponibilité de plus en plus importante de ces techniques (notamment à cause de sites Internet qui invitent à envoyer des prélèvements pour analyses, sans conseils ni informations, et avec le risque que n'importe qui fasse un test sur n'importe qui) qui vont obliger à mener une réflexion sur leur utilité. « *Tout ce qu'on sait sur soi peut être un avantage ou un inconvénient* » rappelle-t-il. Et bien sûr il y a le problème du probabilisme de ces tests. « *Savoir que l'on a 10% de risques d'être atteint, ça change le regard qu'on porte sur soi-même* ».

➤ **Pertinence d'un diagnostic précoce pour la prise en charge**

Si le diagnostic précoce est difficile, la prise en charge ne l'est pas moins (pour l'autisme notamment). « *Pour la schizophrénie, le comité d'éthique s'est penché sur la prise en charge des schizophrènes : il a constaté que ces derniers sont nombreux en prison et dans la rue. On peut donc se poser la question suivante : est-ce que poser un diagnostic - qui étiquette un syndrome - conduit à aider ou à stigmatiser le malade* » interroge **Jean-Claude Ameisen** Pour l'autisme, Catherine Barthélémy estime qu'un diagnostic précoce est pertinent puisqu'il existe des techniques de prise en charge précoce efficaces.

Le cas de la schizophrénie est un peu plus délicat. On sait que lorsque la maladie s'installe, la récupération et la réinsertion du patient à long terme sont meilleures si on la traite précocement. Par contre chez l'adolescent qui commence à aller mal, c'est difficile car c'est une période à risques. « *Aujourd'hui on ne dispose pas de facteurs fiables pour pronostiquer une évolution vers une psychose d'un adolescent qui va mal* » indique **Marie-Odile Krebs**. Un traitement antipsychotique pendant l'adolescence va-t-il améliorer les choses ? La démonstration n'est pas faite. Il y a quelques pistes en cours comme par exemple donner plutôt d'Oméga 3 ou des antidépresseurs. Pour résumer, pour le traitement médicamenteux il faut rester prudent et purement clinicien. Par contre un traitement de prévention peut déjà être fait (prévention du suicide, de la prise de toxique, lieux d'accueil...).

**Jean-Claude Ameisen** : « *La recherche est essentielle mais elle doit être pensée au bénéfice de la personne (et pas de la science, de la connaissance ou de la société)* ». Plus le diagnostic est précoce, plus le risque de stigmatisation est important. Et donc plus il faudrait changer les mots et ne pas enfermer les gens dans le regard que l'on porte sur eux. On est dans un pays où signer une différence, en particulier quand ça touche aux maladies mentales, signe en général l'exclusion, estime-t-il. Plus on diagnostiquera tôt, plus on exclura tôt la personne. Et tout le monde sait que couper un malade de son environnement, ça aggrave la maladie. Cette question dépasse le monde de la recherche mais engage la société entière. Il y a plusieurs façons d'accompagner. Pour la trisomie 21 par exemple, la prise en charge se fait par un test pendant la grossesse et l'accompagnement se fait souvent en empêchant la naissance des enfants atteints. Or, avec la meilleure connaissance du génome, on révèle des raretés dont on ne connaît pas la signification. Il faut donc faire attention aux conséquences et savoir lesquelles sont utiles et lesquelles sont au contraire néfastes.

### 3. Conclusion

**Jean-Michel Besnier** propose une courte synthèse en soulignant que le débat s'est focalisé sur une approche technique, et n'a pas permis de mettre en regard l'approche symbolique qui a été évacuée. « *Cela est finalement étrange lorsqu'on parle de folie, a-t-il souligné. La discussion sur le dépistage était intéressante car elle soulevait la question de la vanité de ce dépistage. Et de conclure avec un questionnement majeur : Avec le développement des sciences et des techniques, on devient de plus en plus intolérants au hasard, c'est-à-dire à la finitude humaine* ».