



PROJETS EN SANTE MENTALE ISSUS DE L'APPEL D'OFFRES DE L'ANNEE 2014

Biomarqueurs pronostiques de la rechute dans le trouble bipolaire (BIO-BP) dans la cohorte « Psy-COH »

TYPE DE RECHERCHE : x Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : Houenou	Service/labo : INSERM U955, Institut Mondor de Recherches Biomédicales,
Prénom : Josselin	Equipe 15 « Psychiatrie & Génétique », CHU Mondor, 94000 Créteil
Titre : Médecin	& Neurospin, Equipe psychiatrie, Laboratoire Uniact « Unité de Recherche en neuroimagerie applicative clinique et Translationnelle »
Fonction : Psychiatre	Institution : Plate-forme d'imagerie Neurospin, CEA Saclay
	Adresse : Uniact, Neurospin, Bâtiment 145
	CP et ville : 91191 Gif Sur Yvette, Cedex

Autre affiliation :

-APHP, Pôle de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires Mondor, 94000 Créteil

RESUME DU PROJET :

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique sévère chronique touchant 1% de la population. Son pronostic est étroitement lié au risque de rechute dépressive ou maniaque qui connaît une importante variabilité inter-individuelle et au cours du temps. L'évaluation de ce risque repose actuellement entièrement sur des critères cliniques de sensibilité et de spécificité médiocres. Des études récentes ont soulevé l'espoir d'identifier des biomarqueurs pronostiques du trouble bipolaire, parmi lesquels la neuroimagerie fonctionnelle est un des plus prometteurs. Ainsi, l'IRM fonctionnelle a déjà permis de développer un biomarqueur de la rechute chez des patients unipolaires.

Nous proposons d'utiliser des algorithmes d'apprentissage automatique pour identifier un biomarqueur en IRM prédisant la rechute chez ces patients. Ces algorithmes ont déjà montré leur capacité à prédire un profil évolutif chez des patients de psychiatrie avec des sensibilités et valeurs prédictives élevées.

Objectif et résultats attendus

Identifier un biomarqueur en IRM fonctionnelle (tâche de traitement émotionnel) prédisant la rechute thymique chez des patients bipolaires suivis prospectivement pendant 2 ans.

Moyens et phases de réalisation

Ce projet ajoute un volet IRM à la cohorte « psy-COH » financée par les « Investissements d'Avenir », adossée aux centres experts « Troubles Bipolaires ». Cette cohorte suivra 1000 patients bipolaires pendant 10 ans. Il sera proposé aux patients euthymiques de cette cohorte

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

habitant en région parisienne, de participer à cette étude IRM. Les évaluations prospectives cliniques pour évaluer une rechute sont déjà prévues dans le cadre de la cohorte.

Critères de sélection

Être inclus dans la cohorte « psy-COH » et être euthymique. Les patients seront donc des patients bipolaires euthymiques, à distance d'au moins 6 mois d'un épisode thymique majeur. Absence de contre-indication à l'IRM.

70 patients seront inclus.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Le trouble bipolaire est une maladie mentale chronique affectant 1% de la population caractérisée par des épisodes dépressifs, maniaques (inverse de la dépression) ; 20% des patients décèdent par suicide. Son pronostic est lié au risque de rechute dont l'évaluation est entièrement clinique, sans test de laboratoire. Il y a donc un besoin de développer des marqueurs pronostiques pour pouvoir appliquer des stratégies de soin personnalisées. Des études ont soulevé l'espoir d'identifier des marqueurs pronostiques en neuroimagerie. Notre objectif est donc d'identifier des marqueurs pronostiques de la rechute dans le trouble bipolaire en imagerie par résonance magnétique (IRM). 70 patients bipolaires auront une IRM et seront ensuite suivis pendant deux ans pour évaluer leur nombre de rechutes. Ce suivi est déjà prévu et organisé dans les centres experts « troubles bipolaires » dans le cadre d'un suivi de cohorte.

Traitement des mouvements anormaux d'origine fonctionnelle par stimulation magnétique transcrânienne combinée à l'hypnose médicale.

THEME(S) :

- Innovations thérapeutiques en psychiatrie
- Innovations dans la prise en charge des handicaps, y compris les handicaps sensoriels

TYPE DE RECHERCHE : x Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : **SIMONETTA-MOREAU** Service: Neurologie Pôle Neurosciences CHU
Prénom : **Marion** Purpan/INSERM UMR 825/
Titre : **Dr** Institution : **CHU Purpan**
Fonction : **MCU-PH** Adresse : Pavillon PPR place du Dr Baylac CP
 et ville : 31059 Toulouse cx TSA 40031

RESUME DU PROJET

Les mouvements anormaux conversifs, (Functional Neurological Psychogenic Movement Disorders, FNPMD), représentent environ 5 à 16 % des consultations de neurologie et de psychiatrie. Les travaux récents d'Imagerie fonctionnelle ont permis de progresser dans la compréhension de leur mécanisme en objectivant des anomalies du contrôle moteur, au niveau cortical, associé à une hyperactivité du système limbique. Cette pathologie est une source de handicap important et à l'origine de nombreux arrêts de travail, générant un coût de santé publique majeur. Les stratégies thérapeutiques classiques associent des psychothérapies, de la rééducation et des traitements médicamenteux anxiolytiques et antidépresseurs.

Des approches plus innovantes basées sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ont fait l'objet de 2 publications récentes (Dafotakis, 2011,

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Garcin 2013). Il s'agit de deux études pilotes réalisées en ouvert dont les résultats sont encourageants mais avec un taux de récurrence dans 50 % des cas. L'efficacité de l'hypnose dans la prise en charge des douleurs n'est plus à démontrer. Son efficacité dans le traitement des FNPMD n'a été étudiée que dans une seule étude (Moene 2002) utilisée en add-on thérapie.

Dans cette étude contrôlée, en double aveugle, nous voulons étudier l'efficacité d'un traitement innovant par 1 séance quotidienne de rTMS à basse fréquence (1Hz) répétée 5 jours consécutifs versus 1 séance x 5j de rTMS placebo chez 24 patients souffrant de FNPMD randomisés en 2 groupes parallèles, en utilisant une échelle validée spécifique (PMDRS). Les patients inclus seront suivis 2 ans et bénéficieront de 5 séances d'hypnose combinée à une deuxième série de 5 séances de rTMS vraie, en ouvert, entre le 3e et 6e mois après leur inclusion.

L'objectif principal de l'étude est de comparer l'efficacité thérapeutique de la rTMS vraie à la rTMS placebo dans les FNPMD. L'objectif secondaire est une étude de faisabilité d'un traitement par hypnose.

Nous faisons l'hypothèse que l'effet bénéfique attendu de la rTMS ne sera pas du uniquement à un effet placebo mais aussi à un effet de neuromodulation corticale plus durable des réseaux moteurs impliqués dans la physiopathologie de cette affection. Nous faisons aussi l'hypothèse que la rTMS seule ne suffira pas pour obtenir de bons résultats à long terme et qu'il est nécessaire d'y associer un traitement psychothérapeutique de fond tel que l'hypnose.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Les mouvements anormaux d'origine fonctionnelle représentent une pathologie fréquente et une source de handicap souvent majeur générant une angoisse, de la détresse et à l'origine de nombreux arrêts de travail. Dans cette étude, nous voulons évaluer l'efficacité d'un traitement innovant et sans danger (car déjà utilisé avec succès dans d'autres pathologies neurologiques ou psychiatriques), basé sur la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. Nous souhaitons combiner ce traitement à une approche psychothérapeutique originale basée sur l'hypnose médicale ericksonienne afin d'obtenir de meilleurs résultats à long terme.

Etude des modifications de l'activité cérébrale de patients souffrant d'un Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) après un traitement de leur souvenir traumatique par le propranolol

THEME(S) : Innovations thérapeutiques en psychiatrie

TYPE DE RECHERCHE : Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : **BIRMES** ; Prénom : Service/labo : Laboratoire du Stress Traumatique
Philippe ; Titre : PUPH2 ; (EA 4560) ; Institution : Université Toulouse 3 ;
Fonction : enseignant-chercheur Adresse : Nouvel Hôpital de Psychiatrie, CHU,
330 av. de Grande-Bretagne ; CP et ville : 31059
Toulouse Cedex 9

RESUME DU PROJET :

Titre scientifique du projet : Modifications du traitement de la peur après réduction de la reconsolidation du souvenir traumatique par le propranolol dans le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) chronique: étude bicentrique en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf), randomisée contrôlée.

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Justification : une nouvelle thérapie du TSPT bénéficie d'un PHRC multicentrique piloté par le CHU de Toulouse. Cette étude clinique a pour objectif de montrer une réduction durable des symptômes de TSPT après 6 séances répétées de réactivation du souvenir traumatique sous propranolol. Le TSPT est par ailleurs associé à des anomalies cérébrales fonctionnelles touchant le réseau du traitement de la peur (Amygdale et cortex préfrontal médian).

Objectifs: Montrer une amélioration des anomalies cérébrales fonctionnelles classiquement associées au TSPT après un traitement consistant en 6 séances de réactivations du souvenir traumatique sous propranolol.

Moyens: Etude longitudinale d'activation cognitive en IRMf, longitudinale, avant et après traitement, randomisée et contrôlée.

Résultats attendus: Critère principal: diminution significative de la variation du signal Bold dans l'amygdale et augmentation significative de la variation du signal Bold dans le cortex préfrontal médian chez les patients souffrant de TSPT à la fin du traitement associant le propranolol et réactivation du souvenir traumatique, comparé au traitement associant placebo et réactivation. Critères secondaires: corrélation positive entre la variation du signal Bold dans l'amygdale et la variation du score à la PCL ; corrélation négative entre la variation du signal Bold dans le CPFm et la variation du score à la PCL.

Phase de réalisation : l'étude a débuté à Toulouse en Septembre 2013. Trois sujets pilotes sains ont été recrutés afin valider la procédure expérimentale. Depuis Décembre, trois patients souffrant de TSPT ont été inclus dans l'étude grâce à un premier financement partiel de 4800 euros (10 patients)" (Institut des Sciences du Cerveau, Toulouse).

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Le TSPT s'accompagne d'anomalies cérébrales fonctionnelles touchant le circuit de la peur (amygdale, cortex préfrontal médian). Un nouveau traitement consiste à réactiver à six reprises le souvenir traumatique après une prise de propranolol.

L'objectif de cette étude est d'explorer le mécanisme d'action de ce nouveau traitement sur les anomalies cérébrales fonctionnelles observées dans le TSPT. Pour cela, nous proposerons à 40 patients d'enregistrer leur activité cérébrale pendant qu'ils regardent des visages exprimant la peur, avant et après ce nouveau traitement. En comparant l'activité cérébrale avant et après traitement, nous souhaitons montrer que ce nouveau traitement corrige, au-delà des symptômes, les anomalies du réseau de la peur associées au trouble.

Potentialisation de la Thérapie d'Exposition dans le Trouble de stress post-Traumatique par la STIMulation magnétique transcrânienne répétée (TETT-STIM)

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : EL-HAGE	Service/labo : INSERM U930
Prénom : WISSAM	Institution : CHRU DE TOURS
Titre : PROFESSEUR	Adresse : BD TONNELLE
Fonction : PSYCHIATRE	CP et ville : 37044 TOURS

RESUME DU PROJET

Justification. Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est caractérisé par des souvenirs involontaires et persistants suite à un événement ayant provoqué ou pouvant entraîner la mort, constituer une menace de mort ou une blessure sévère, ou représenter une menace pour l'intégrité physique (catastrophe naturelle ou civile, accident grave, agression physique ou sexuelle, etc.). Il s'agit d'un trouble fréquent en population générale (7-8%). En France, les événements traumatiques les plus souvent à l'origine d'un TSPT sont : les accidents graves, les viols, les agressions physiques, les violences, etc. Le traitement du TSPT comporte des antidépresseurs et des psychothérapies cognitives et comportementales qui encouragent l'exposition aux éléments qui rappellent le traumatisme (souvenirs, situations), avec pour but l'extinction de la peur associée au souvenir traumatique. Des stratégies thérapeutiques innovantes consistent à potentialiser l'effet des psychothérapies par des médicaments ou par des techniques de neuromodulation (dont la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée, la rTMS).

Objectifs. Evaluer l'efficacité de la potentialisation des psychothérapies basées sur l'exposition par la neuromodulation frontale (du cortex préfrontal dorso-latéral droit, dlPFC) par la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) durant 3 semaines dans le traitement du TSPT.

Moyens. Essai clinique thérapeutique randomisé en double aveugle, comparatif avec un suivi de 4 mois.

Résultats attendus. Cet essai devra proposer la stratégie thérapeutique la plus efficace dans le traitement du TSPT. Ces données scientifiques auront des applications thérapeutiques ciblées permettant un traitement plus efficace et plus rapide.

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Phases de réalisation. La durée totale de l'étude est de 24 mois (novembre 2014-2016). L'étude sera mise en place en novembre 2014 après obtention de l'avis favorable du comité d'éthique (courant 2014).

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Chaque sujet peut vivre une expérience traumatique comme un accident grave, une agression physique ou sexuelle, une violence, une catastrophe, etc. Ce traumatisme peut entraîner une anxiété durable associée à des réviviscences du traumatisme, des cauchemars, un repli sur soi, etc. Cet état, appelé trouble de stress post-traumatique, est relativement fréquent en population générale (8%). Le traitement comporte des antidépresseurs et/ou des psychothérapies de durée variable. Notre étude a pour objectif de potentialiser l'effet des psychothérapies par une neuromodulation d'une zone frontale à l'aide de la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS). Ce traitement associe l'exposition au souvenir traumatique simultanément à la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral droit, avec pour but l'extinction de la peur associée au souvenir

traumatique (durée de 3 semaines). Ce projet aura des applications thérapeutiques ciblées permettant un traitement plus efficace et rapide.

Utilisation d'anti-inflammatoires pour lutter contre la dépression associée aux épilepsies pédiatriques

TYPE DE RECHERCHE : Recherche expérimentale ou préclinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : **AUVIN** Service/labo : U1141
Prénom : Stéphane Institution : Inserm
Titre : PH Adresse : Hôpital Robert Debré
Fonction : Médecin/Chercheur CP et ville : 75019 Paris

RESUME DU PROJET

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent affectant 0,5 à 1,0% de la population mondiale entre 0 et 16 ans. Les syndromes épileptiques ne sont pas caractérisés uniquement par la répétition d'un ou plusieurs type(s) de crises épileptiques. Il est maintenant établi que les troubles cognitifs et les comorbidités psychiatriques font intégralement parti du syndrome. Bien que rares, les études portant sur les affections psychiatriques dans l'épilepsie pédiatrique révèlent que les troubles dépressifs sont fréquents (>30%). Des travaux de recherche récents ont permis d'établir un lien entre l'inflammation et la genèse des crises épileptiques. De manière intéressante, les interactions réciproques entre le système immunitaire et le système nerveux central ont mis en évidence un rôle de l'inflammation dans les maladies neuropsychiatriques, en particulier dans la dépression. L'inflammation apparaît donc comme un lien commun entre épilepsie et dépression. On peut ainsi supposer que les cytokines pro-inflammatoires libérées pendant le processus épileptique pourraient réguler différentes composantes du système sérotoninergique et, par conséquent, diminuer la transmission sérotoninergique raphé-hippocampe/cortex frontal.

Parce que les liens entre inflammation et dépression dans l'épilepsie sur le cerveau en développement ne sont pas connus, l'objectif du présent projet est: 1) de déterminer à travers des études cliniques chez l'enfant si les aspects dépressifs sont concomitants ou préexistants aux crises; 2) de déterminer, à travers des études pré-cliniques, chez deux modèles animaux complémentaires d'épilepsie juvénile: a-les relations entre processus pro-inflammatoires d'une part, et système sérotoninergique (récepteur 5HT1-A, 5HT, TPH2, SERT), dépression (tests comportementaux) et gravité de l'épilepsie (fréquence des crises), d'autre part; b- d'analyser si des molécules anti-inflammatoires ayant déjà des applications cliniques pédiatriques pour d'autres pathologies (mélatonine, minocycline, agomélatine) peuvent avoir un impact sur les marqueurs sérotoninergiques et les aspects dépressifs.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Des molécules anti-inflammatoires pour traiter la dépression chez les enfants avec épilepsie

Les enfants avec épilepsie présentent fréquemment des comorbidités psychiatriques associées, et notamment de dépression. Les causes physiopathologiques sous-jacentes sont mal connues. Notre hypothèse est que l'inflammation cérébrale induite par les crises épileptiques pourrait être à l'origine des aspects dépressifs. Au sein de l'Hôpital pédiatrique Robert Debré, nous chercherons tout d'abord à comprendre les liens entre épilepsie et dépression, en confrontant les données évaluant la dépression (issues de questionnaires) aux données cliniques de l'épilepsie. A travers l'étude de modèles animaux d'épilepsie pédiatriques, nous chercherons en parallèle à déterminer l'efficacité thérapeutique de molécules anti-inflammatoires qui sont actuellement disponibles en pratique clinique mais utilisées dans d'autres indications. A terme, ces études nous permettront

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

d'évaluer l'efficacité d'anti-inflammatoires pour soigner les enfants épileptiques souffrant de dépression et de réaliser rapidement des essais cliniques.

ADDICSTATINE : Essai randomisé évaluant, en double insu, l'efficacité d'un traitement par la simvastatine versus placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : SOLINAS	Service/labo : INSERM U1084
Prénom : Marcello	Institution : INSERM/Université Poitiers
Titre : Dr	Adresse : 1 Rue George Bonnet
Fonction : Responsable Equipe	CP et ville : 86022 Poitiers

RESUME DU PROJET

Selon l'OMS, le tabagisme est la 1ère cause évitable de décès et maladie dans le monde. Les bénéfices de l'arrêt du tabac ont été clairement prouvés, en termes de mortalité comme de morbidité pour l'ensemble des maladies liées au tabac. A l'heure actuelle, seules 3 molécules sont disponibles dans cette indication mais l'efficacité reste modérée et l'utilisation limitée pour certaines en raison de leurs effets indésirables. De ce fait, la découverte de nouveaux traitements dans l'aide au sevrage tabagique est une nécessité. L'équipe dirigée par M Solinas qui s'intéresse aux facteurs influençant la dépendance aux drogues, a montré, chez l'animal, que l'exposition chronique à la simvastatine, pendant une période d'abstinence consécutive à l'exposition volontaire à la nicotine, diminue significativement les comportements de «craving» sans modification du comportement de recherche de nourriture. Ces données nouvelles et le fait que la simvastatine est largement utilisée en clinique, nous conduisent à envisager la réalisation d'une étude clinique pilote visant à évaluer l'intérêt potentiel de cette molécule dans la prise en charge de la dépendance tabagique chez l'homme.

Nous proposons un essai clinique contrôlé de phase 2, monocentrique, randomisé, en double insu, comparatif en 2 groupes parallèles de 100 sujets fumeurs et traités par la simvastatine ou placebo pendant 3 mois.

Le recrutement des patients se fera par le CIC du CHU de Poitiers. Une fois randomisés, les sujets seront revus 1 semaine après l'initiation du traitement puis toutes les 2 semaines. La simvastatine sera prescrite à la posologie de 40 mg/j pendant 3 mois. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un traitement de 3 mois par la simvastatine *versus* placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac, estimée selon le statut tabagique : poursuite, réduction de 50% et plus, arrêt total pendant le dernier mois d'une période de traitement de 3 mois. Le critère de jugement sera analysé en intention de traiter.

Si cette étude de phase 2 montre que la simvastatine permet d'aider les sujets dans le sevrage tabagique et une seconde étude clinique de phase 3, comparant cette molécule au produit de référence, confirme cette efficacité, la simvastatine pourra être proposée dans cette indication du sevrage tabagique.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Le tabagisme est reconnu comme une des addictions les plus difficiles à traiter. Les molécules disponibles ont démontré une efficacité certaine, mais modérée et leur utilisation est limitée pour certaines d'entre elles en raison de leurs effets indésirables. De nouveaux traitements plus efficaces sont donc nécessaires. Nous avons montré que l'exposition chronique de rats à la simvastatine, pendant une période d'abstinence consécutive à l'exposition volontaire à la nicotine, diminue significativement la rechute à la nicotine. Ces données nouvelles et le fait que les statines soient largement utilisées en clinique dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et la prévention cardiovasculaire, nous conduisent à envisager la réalisation d'une étude clinique pilote, comparant 2 groupes parallèles de 50 sujets fumeurs traités par la simvastatine ou un placebo pendant 3 mois. Les résultats de cette étude permettront de déterminer l'intérêt potentiel de la simvastatine dans le sevrage tabagique chez l'homme.

Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines (KETADEP)

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : **HOLTZMANN** Service/labo : Clinique de Psychiatrie
Prénom : Jerome Institution : CHU de Grenoble
Titre : Docteur Adresse : Hôpital Nord, BP 217
Fonction : Praticien CP et ville : 38043 Grenoble cedex
Hospitalier

RESUME DU PROJET

Introduction : La prise en charge de l'épisode dépressif majeur souffre de limites importantes que sont le délai d'action des traitements antidépresseurs, la persistance de symptômes résiduels après traitements et la pharmacorésistance. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour améliorer les soins de la dépression. Par exemple, l'utilisation de kétamine qui provoque un effet antidépresseur de cinétique atypique. La kétamine est au départ un traitement anesthésiant. Une seule administration de kétamine à posologie hypo anesthésiante, provoque une amélioration des symptômes dépressifs équivalente à celle obtenue après plusieurs semaines de traitement antidépresseur classique (71% de réponse et 29% de rémission) au bout de 24 heures. Cet effet antidépresseur est transitoire, et disparaît progressivement pendant les dix jours suivants.

Hypothèse: une seule injection de kétamine (0.5 mg/kg IV) potentialise un traitement antidépresseur par venlafaxine durant six semaines. Cette potentialisation consiste en une réduction du délai d'action de la venlafaxine, et une augmentation de son effet antidépresseur.

Patients: 40 patients atteints d'un épisode dépressif majeur sévère unipolaire seront inclus.

Méthode: essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle. Après une semaine sans traitement antidépresseur, les patients reçoivent une perfusion de kétamine ou de placebo (jour 0). La venlafaxine est démarrée pour tous à J0 et est prescrite pendant six semaines conformément aux recommandations de bonne pratique clinique. Des évaluations cliniques (échelle de dépression de Montgomery et Asberg) et paracliniques (recherche de marqueurs neurocognitifs par méthode d'excitabilité corticale et d'oculométrie dans le cadre d'une étude ancillaire) interviennent régulièrement pendant six semaines.

Perspectives: KETADEP est une étude préliminaire. Elle a démarré en 2012, 12 patients ont été inclus avant mars 2014. La fin des inclusions est prévue pour février 2017. Si les hypothèses de l'étude étaient vérifiées, d'autres travaux de plus grande ampleur seront envisagés.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines.

La dépression est une pathologie fréquente, invalidante et parfois mortelle (décès par suicide). Même si les soins de la dépression ont progressé ces cinquante dernières années (développement des traitements antidépresseurs) tous les patients ne répondent pas suffisamment à ces soins.

L'utilisation de kétamine a montré un effet antidépresseur transitoire (10 jours) et unique par sa rapidité d'installation (présent 24 heures après administration au lieu de plusieurs semaines avec les traitements classiques). Des études sont nécessaires pour attribuer à la kétamine une place dans les soins de la dépression.

Notre étude associe la kétamine au traitement de référence : la venlafaxine. Les objectifs de l'association sont d'augmenter l'efficacité et de réduire le délai d'action de la venlafaxine afin d'améliorer le traitement de la dépression.

Stimulation électrique transcrânienne dans l'addiction sexuelle : un traitement innovant pour une meilleure compréhension de la physiopathologie du « craving ».

TYPE DE RECHERCHE Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : THIBAUT	Service/labo : Psychiatrie/Addictologie
Prénom : Florence	Institution : APHP-CHU Cochin
Titre : Professeur	Adresse : Hôpital Tarnier 89 rue d'Assas
Fonction : PU-PH	CP et ville : 75006 Paris

RESUME DU PROJET

- L'hypersexualité est une pathologie fréquente (3-6% dans la population générale masculine) qui s'apparente à une addiction. Sa physiopathologie est mal connue et les traitements proposés n'ont pas fait la preuve d'une réelle efficacité ou bien certains, comme les traitements antidépresseurs sont prescrits à cause de leurs effets secondaires importants d'inhibition de la sexualité. Nous proposons un traitement par stimulation électrique cérébrale externe innovant et bien toléré qui a fait l'objet de résultats positifs dans des addictions avec produits. Par analogie entre les addictions avec produits et les addictions comportementales comme l'addiction sexuelle, nous faisons l'hypothèse qu'une faible stimulation électrique transcrânienne préfrontale (tDCS), qui réduit le craving dans les addictions avec substance, devrait réduire les pulsions sexuelles irrésistibles dans l'hypersexualité.
- Il s'agit d'une étude monocentrique en double aveugle versus placebo en cross over évaluant l'efficacité de la tDCS dans la réduction du désir sexuel induit par la visualisation d'images érotiques comparativement à des images d'interactions sociales et d'images neutres chez des hommes présentant une addiction sexuelle. A l'aide de l'IRMf, réalisée avant et après la stimulation, nous tenterons de mieux comprendre les circuits neuronaux qui ont pu contribuer à l'efficacité de la tDCS dans la réduction de l'excitation sexuelle.
- L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer la réduction du « craving » par la tDCS chez 20 hommes hétérosexuels présentant une addiction sexuelle et un des objectifs secondaires sera l'évaluation de l'activation cérébrale des structures impliquées dans les circuits neuronaux associés à l'effet de la tDCS sur la réponse à des images érotiques. Chaque sujet sera convoqué 3 fois à 15 jours d'intervalle pour tester en aveugle chacune des 3 possibilités de stimulation bilatérale du cortex préfrontal dorso latéral (stimulation active dans 2 cas et stimulation placebo dans 1 cas) et sera comparé à lui-même.
- La mise en évidence d'une efficacité de la stimulation préfrontale dans la réduction du besoin sexuel et la mise en évidence de modifications de l'activation cérébrale secondaire à cette stimulation permettront, d'une part d'améliorer ces patients au plan symptomatique et, d'autre part, de mieux comprendre l'hypersexualité et les mécanismes cérébraux qui aident à mieux la contrôler. Les résultats de cette étude contribueront à mieux comprendre les addictions comportementales.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

ADDICTIONS SEXUELLES : une technique innovante de stimulation externe du cerveau qui pourrait réduire les pulsions sexuelles.

Il s'agit d'un traitement innovant de l'hypersexualité qui pourrait permettre de réduire les pulsions sexuelles irrésistibles. L'effet du traitement sera étudié à l'aide d'une évaluation de la réponse émotionnelle en réponse à des stimuli visuels érotiques ou non puis en s'aidant de l'IRM fonctionnelle qui aidera à la compréhension de ces pulsions et de leur contrôle sous traitement. Ce traitement est la tDCS (transcranial direct stimulation) qui consiste à appliquer sur le cuir chevelu un courant de faible intensité et parfaitement toléré, qui peut modifier l'activité cérébrale et aider les sujets présentant une conduite addictive à mieux contrôler leurs envies. Ceci a déjà été montré dans les addictions au tabac et à l'alcool mais pas encore dans les addictions comportementales. Les mécanismes de « craving » ou d'envies irrésistibles qui sous-tendent ces conduites addictives sont pourtant de même nature et présentent d'une bonne réponse des patients.

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne profonde (H-rTMS) dans le traitement de la dépression pharmaco-résistante : une étude clinique randomisée couplée au TEP.

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : RICHIERI	Service de psychiatrie : Pr Christophe Lançon
Prénom : Raphaëlle	Institution : Assistance Publique-des
Titre : Docteur	Hopitaux de Marseille, APHM
Fonction : praticien hospitalier	Adresse : 147 bd Baille
	CP et ville : 13005 Marseille

RESUME DU PROJET

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est une technique de stimulation cérébrale non-invasive pratiquée en ambulatoire sans anesthésie générale, pouvant traiter les états dépressifs pharmaco-résistants. Ses mécanismes d'action restent cependant méconnus, outre un effet local sur la cible de stimulation, la rTMS induirait des modifications fonctionnelles sur les régions cérébrales à distance. Nous avons récemment montré que les patients dépressifs non-répondeurs à la rTMS présentaient des anomalies cérébrales fonctionnelles profondes et étendues, peu accessibles par les bobines classiques utilisées en rTMS. Récemment, de nouveaux types de bobines de stimulation appelées « *H1-coil* » permettent de stimuler des régions cérébrales plus profondes et ont montré leur intérêt dans le traitement de la dépression. Néanmoins, aucune étude contrôlée versus placebo ou autre technique de référence n'est disponible.

Nous avons conçu une étude contrôlée randomisée comparant les effets cliniques de rTMS profonde (H-rTMS) versus rTMS standard chez les patients présentant une dépression résistante (durée : 2 ans). Nous souhaitons parallèlement étudier leurs corrélats neuroanatomiques fonctionnels et les modifications induites en connectivité cérébrale. L'objectif général est de mieux comprendre les mécanismes liés à l'efficacité de la rTMS dans la dépression pharmacorésistante, afin de proposer la meilleure approche thérapeutique possible pour le patient. Nous faisons l'hypothèse d'une efficacité supérieure de la H-rTMS.

La méthodologie comprend: 1) une première évaluation clinique, une IRM cérébrale pour coupler la rTMS à un système de neuronavigation, et une tomographie par émission de positons au [18F] - FDG (TEP). 30 patients seront randomisés: la moitié des patients sera stimulée par H-rTMS, l'autre moitié par rTMS standard. 2) 20 séances de rTMS (40 trains, trains de 5 secondes, intervalles inter-trains de 5 secondes, fréquence 10Hz, 120 % de l'intensité de seuil du moteur) appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. 3) une évaluation clinique finale et un TEP.

Le critère d'évaluation principal se concentrera sur la réduction du score de dépression évalué par l'échelle HAMD. Une analyse TEP voxel-à-voxel, c'est à dire sans aucune hypothèse a priori, sur l'ensemble du cerveau sera effectuée ensuite, en utilisant SPM8 afin d'évaluer les modifications du métabolisme régional et de la connectivité entre les groupes.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est une technique de stimulation cérébrale non-invasive pratiquée sans anesthésie générale pouvant traiter les états dépressifs pharmaco-résistants. Les modifications cérébrales fonctionnelles en lien avec l'efficacité de rTMS restent cependant méconnues. Outre un effet local sur la région stimulée, la rTMS induirait des modifications à distance. Nous avons récemment montré que les patients dépressifs non-répondeurs à la rTMS présentaient des anomalies fonctionnelles profondes, plus étendues et donc peu accessibles par les bobines classiques utilisées en rTMS. Récemment, les bobines de type « *H1-coil* » ont montré qu'elles étaient capables d'induire un champ magnétique ayant une distribution plus profonde et plus large que les bobines classiques. Nous avons ainsi conçu une étude dans laquelle nous souhaitons comparer les effets cliniques de la rTMS classique comparativement à la rTMS profonde et à la rTMS placebo chez des patients présentant une dépression résistante, et déterminer leurs substrats neurofonctionnels à l'aide de l'imagerie fonctionnelle TEP.

Une nouvelle piste pour le traitement du Trouble Obsessionnel Compulsif par la Stimulation Magnétique Transcrânienne

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche expérimentale ou préclinique

CO-DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : MALLET	Service/labo : Behavior, Emotion & Basal
Prénom : Luc	Ganglia
Titre : Psychiatre	Institution : CRICM UPMC/Inserm UMR_S
Fonction : Directeur de	975, CNRS UMR 7225, CHU Pitié-Salpêtrière
Recherche INSERM, co-	Adresse : 47 Bd de l'Hôpital
investigateur principal	CP et ville : 75651 PARIS cedex 13

RESUME DU PROJET

Actuellement, 25 à 30% des patients atteints de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) sont résistants aux thérapies conventionnelles (Thérapies Cognitives et Comportementales) et aux traitements sérotoninergiques. Parmi les alternatives thérapeutiques, il existe la stimulation cérébrale profonde, avec de bons résultats mais aussi des effets secondaires, et la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS), reconnue comme efficace dans le traitement de la dépression et très bien tolérée. Cette dernière n'a pas démontré d'efficacité clinique dans les études sur les TOC. Cependant, dans ces études, le site de stimulation n'était pas en accord avec les données de la littérature sur la physiopathologie du TOC. De plus, aucune de ces études n'a pris en compte l'état psycho-émotionnel des patients au moment de la stimulation. Une nouvelle littérature montre que l'activation ou l'inhibition de circuits avant stimulation par TMS influence fortement l'effet de cette dernière. Nous proposons donc d'évaluer l'effet de ce nouveau paramètre lors de l'utilisation de la TMS dans le traitement des TOC en ciblant le cortex cingulaire antérieur, rapporté hyperactive dans ce trouble. Cet effet transposé à terme à une population de patients ayant un TOC déterminera l'intérêt potentiel de ce type d'intervention pour soigner ces troubles. Ces résultats pourront à leur tour être utilisés pour soigner d'autres maladies psychiatriques ou neurologiques résistantes.

L'objectif principal est d'étudier l'effet d'une tâche comportementale pour préparer l'état mental du sujet avant ou pendant une séance de TMS chez le sujet sain. Le critère principal sera le temps de réponse de cette même tâche comportementale réalisée tout au long des séances de TMS. L'objectif secondaire sera de comprendre les mécanismes de l'induction en comparant le critère principal lors d'une induction de type cognitif ou physiologique. 50 sujets sains de 18 à 35 ans appariés en âge et en genre, sans antécédent psychiatrique ou neurologique, participeront à l'étude en double aveugle ; la moitié dans le bras actif, l'autre moitié dans le groupe placebo. L'étude se déroulera sur 18 mois : 3 mois pour la mise en place du protocole, 2 mois pour la validation du pilote, 8 mois pour le recrutement et la passation des sujets, 5 mois pour l'analyse des données.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET :

Nouvelle approche de la Stimulation Magnétique Transcrânienne en psychiatrie.

Le Trouble Obsessionnel-Compulsif (TOC) est une maladie psychiatrique touchant 2 à 3 % de la population. Il se caractérise par deux traits : l'obsession qui est une idée intrusive, angoissante et obsédante comme ne pas avoir bien fermé la porte de la maison et la compulsion qui est un mouvement répété visant à diminuer l'anxiété comme vérifier plusieurs fois que la porte soit bien fermée. Les traitements actuels ne permettent de soigner correctement que 70 % des patients, les autres patients restants démunis face à la maladie. Des alternatives sont à l'étude comme la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS). Le principe d'action de cet outil est d'envoyer un champ magnétique dans le cerveau à un endroit pour déclencher une activation des neurones. De nature indolore et ayant très peu d'effets secondaires, la TMS n'a pas donné de très bons résultats sur le TOC. Néanmoins, des équipes travaillant sur la TMS dans d'autres domaines ont découvert que l'état mental de l'individu lors de la TMS pouvait jouer un rôle dans son efficacité. L'objectif de cette

étude est de voir comment on peut modifier l'état mental et surtout de savoir à quel moment il faut le modifier pour pouvoir l'appliquer par la suite à un protocole thérapeutique dans le TOC.

Recherche de variants génétiques rares dans le trouble bipolaire

THEME(S) :

- Innovations thérapeutiques en psychiatrie

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : Guillin	Service/labo : Groupe de recherche en
Prénom : Olivier	neuropsychiatrie
Titre : Chef de service	Institution : Inserm U 1079
Fonction : responsable de	Adresse : Faculté de Médecine
l'équipe de recherche	CP et ville : 22 Bd gambetta
psychiatrie	76183 ROUEN CEDEX 1

RESUME DU PROJET

Le trouble bipolaire (BP) est un trouble fréquent qui touche entre 1.5 % et 2.4 % de la population et pour lequel nous n'avons pas eu sur les dernières décades d'avancée significative thérapeutique.

Cet état de fait est du en partie à notre méconnaissance des voies biologiques qui sont impliquées dans ce trouble. La génétique pourrait nous apporter ce type d'information grâce aux nouvelles techniques de séquençage du génome qui permettent de détecter des variants rares qui pourraient être associés à une augmentation forte du risque de la maladie.

L'objectif de l'étude est de mettre en évidence un excès de variations nucléotidiques rares dans un groupe de patients BPs comparés à un groupe de témoins sains, possiblement impliquées dans l'étiologie du trouble bipolaire par une stratégie de séquençage d'exomes.

La méthode utilisée sera celle d'une étude cas témoins réalisée chez 100 patients souffrant de trouble BP à phénotype extrême (forte agrégation familiale du trouble et début du trouble avant 22 ans) et 100 témoins pour lesquels nous disposons déjà de données d'exome. Le séquençage d'exomes sera utilisé pour identifier des variations rares, non prises en compte par les microarrays utilisés dans les études classiques d'association pan génomique (GWAS), prédites délétères par au moins deux logiciels. Dans un deuxième temps, nous tenterons de confirmer le rôle de ces variants rares dans le trouble en testant l'hypothèse qu'ils sont partagés entre tous les membres atteints d'une même famille.

Le résultat attendu est de mettre en évidence des variants génétiques rares dont le rôle physiopathologique important constituerait de nouvelles cibles thérapeutiques.

Cette étude devrait permettre à notre groupe de disposer de données préliminaires nous autorisant alors à participer à un consortium international dans lequel nous sommes déjà en collaboration dans la schizophrénie (Psychiatric Genomics Consortium (PGC2) ; PI John Kelsoe & Pamela Sklar) et à pouvoir déposer des demandes de fonds nationaux et internationaux.

Le matériel biologique (ADN) étant déjà à notre disposition, le projet nécessitera un an : séquençage d'exome (4 mois), analyse des données (3 mois), étude de ségrégation (deux mois), analyse statistique (un mois), rédaction du rapport (2 mois).

MINI CV DU DIRECTEUR DU PROJET

Dr Olivier GUILLIN : MD, PhD et HDR

Praticien Hospitalier, Chef du Service Universitaire de Psychiatrie

Titres : Docteur en médecine, Spécialisé en Psychiatrie, Ancien Chef de Clinique à l'Hôpital Sainte-Anne, Paris V, Docteur en Neurosciences, Ancien Fellow du Department of Psychiatry Columbia University, New York, USA, Habilitation à Diriger les Recherches

Etablissement : Centre Hospitalier du Rouvray, 76300 Sotteville lès Rouen

Affiliation à un organisme de recherche :

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

INSERM U 1079. Université de médecine Pharmacie de Rouen, 22 bd Gambetta, 76000 Rouen

Principales publications :

1. Nicolas G et al.,. Dementia in Middle-Aged Patients with Schizophrenia. J Alzheimers Dis. 2013 Nov 27
2. Jacquemont S, et al., Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. Nature 2011, 31;478(7367):97-102.
3. Guillin O, et al., . Brain Derived Factor controls dopamine D₃ receptor expression and triggers behavioral sensitization. Nature 2001, 411 : 86-89.
4. Guillin O, et al.,. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. Int Rev Neurobiol. 2007;78:1-39.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET :

Recherche de déterminants génétiques rares dans le trouble bipolaire.

Le trouble bipolaire (BP) est un trouble de l'humeur fréquent qui touche entre 1 et 2.4 % de la population, caractérisé par l'alternance de périodes pendant lesquelles l'humeur normale, dépressive ou exaltée et qui entraîne un handicap social et affectif que les thérapeutiques actuelles ne permettent pas d'endiguer.

Progresser dans la compréhension du trouble devrait nous permettre de proposer de nouvelles pistes de traitement.

Le trouble BP est une maladie dans laquelle une participation génétique est fortement suspectée. Néanmoins les résultats disponibles actuellement ne permettent pas de connaître les facteurs de risque génétiques de ce trouble dont le poids soit suffisant pour que l'on puisse incriminer un gène ou une voie biologique dans l'étiologie du trouble.

Depuis quelques années nous pouvons connaître l'ensemble du génome d'un individu. Ceci nous permet de rechercher des variations très rares du génome qui pourrait expliquer tout ou partie du trouble dont il souffre.

C'est ce type d'approche que nous proposons dans le trouble BP, espérant ainsi que cela nous permettra d'incriminer de nouvelles voies biologiques utiles pour mieux traiter les patients.



PROJETS EN SANTE MENTALE ISSUS DE L'APPEL D'OFFRES DE L'ANNEE 2015

Spadineperos

TYPE DE RECHERCHE : X Recherche expérimentale ou préclinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : BORSOTTO	Service/labo : IPMC
Prénom : Marc	Institution : CNRS/UNS
Titre : Dr	Adresse : 660, route des lucioles
Fonction : directeur de Recherche	CP et ville : 06560 VALBONNE

Justification. La dépression est la maladie mentale la plus commune, elle affecte les individus à tous les niveaux, physique, émotionnel et, bien évidemment, psychologique. Différentes classes d'antidépresseurs (AD) existent pour traiter la dépression. Les plus anciens sont les tricycliques (TC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase A (IMAO A) et les plus récents sont les Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS) ou de la Noradrénaline (ISRN). Le mécanisme d'action de tous ces AD passe par une augmentation de la concentration de sérotonine ou de noradrénaline au niveau synaptique, et par une induction de neurogenèse au niveau hippocampique. Toutefois, ces AD ont plusieurs inconvénients, leurs délais d'action sont longs, entre 2 et 4 semaines, et surtout ils induisent de nombreux effets secondaires parmi lesquels des troubles du sommeil, des problèmes de poids et de libido, des nausées, ... De plus, ces AD ne permettent de réellement guérir que 40% des patients, 30% sont totalement résistants à ces traitements et 30% ne sont pas traités parce qu'ils ne respectent pas leurs posologies.

Ces observations démontrent la nécessité de trouver de nouvelles cibles et de nouvelles molécules pour le traitement de la dépression. En 2006, nous avons identifié une nouvelle cible, les canaux potassiques à deux domaines P TREK-1, canaux pour lesquels nous avons démontré, chez la souris, que leur absence induisait un phénotype de résistance à la dépression. En 2010, nous avons identifié un bloqueur des canaux TREK-1, que nous avons appelé spadine, qui possède des propriétés antidépresseurs dans plusieurs modèles animaux. La spadine est un peptide de 17 acides aminés dessinés à partir d'une séquence naturelle de 44 acides aminés issue de la maturation post traductionnelle de la sortiline. La spadine est, comme les autres AD, capable d'augmenter les concentrations synaptiques de sérotonine et d'induire de la neurogenèse mais avec des délais d'action beaucoup plus courts, 4 jours seulement. De part sa nature endogène, la spadine n'a pas d'effet secondaire sur l'ensemble des processus physiopathologiques que nous avons testés comme la douleur ou l'activité cardiaque.

Objectif. Nous avons déjà démontré que la spadine était active quand on l'injectait par voies intracérébroventriculaire, intraveineuse, intrapéritonéale ou sous cutanée. Nous avons montré qu'elle passait la barrière hémato-méningée, puisqu'on retrouve de la spadine radiomarquée dans le système nerveux central après des injections en périphérie. Avec pour but ultime de faire de la spadine un médicament utilisable en clinique humaine, il nous faut démontrer qu'elle reste active après une administration orale. Cela permettra de définir une galénique efficace pour dispenser la spadine. Pour mettre en évidence l'efficacité orale, nous avons choisi de continuer à utiliser le modèle souris et d'utiliser la technique de gavage qui nous permettra de bien contrôler les prises par chaque animal testé.

Moyens. Pour mener à bien cette étude l'équipe possède toutes les expertises nécessaires notamment en termes de comportements, de biochimie et d'immunohistochimie. De plus, notre Institut possède toutes les infrastructures nécessaires notamment une animalerie dédiée au comportement animal.

Résultats attendus. Démontrer que la spadine est toujours efficace lors qu'elle administrée oralement. Définir quelle est la dose minimale la plus efficace (doses-réponses) et quelle est sa durée d'action (cinétique). Trois paramètres éminemment importants dans l'objectif thérapeutique. Nous vérifierons, par des tests

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

comportementaux et par mesure de l'induction de neurogenèse, l'efficacité du gavage. Les taux circulants de spadine seront également mesurés.

Phases de réalisation. L'ensemble de l'étude, c'est-à-dire les courbes doses réponses, les études cinétiques, la mesure de la neurogenèse et les dosages sanguins, devrait s'étaler sur douze mois.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

La dépression est une maladie psychiatrique polygénique complexe qui représente un coût majeur pour la Société. Les traitements antidépresseurs (AD) habituels ne sont pas idéaux, seul un tiers des patients est en rémission. Améliorer ces stratégies thérapeutiques reste un défi majeur pour la psychiatrie moderne. En 2010, nous avons identifié un AD de nouvelle génération, la spadine. Nous avons montré que la spadine est un excellent AD dans de modèles animaux et surtout qu'elle agit en seulement 4 jours au lieu de 21 habituellement. Nous avons montré que la spadine était efficace quel que soit son mode d'injection, intraveineux, intrapéritonéal ou sous cutané. Pour que la spadine puisse un jour être prescrite chez l'Homme, il nous faut démontrer qu'elle est active après une ingestion par voie orale. C'est le but de ce projet. Grâce à des modèles animaux nous démontrerons que la spadine administrée par voie orale conserve ses propriétés d'AD et ainsi envisager une préparation galénique.

Altération de la plasticité chez les patients atteints de schizophrénie avec symptômes persistants : approche biologique.

TYPE DE RECHERCHE : × Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : SUAUD-CHAGNY	Service/labo : EA 4615
Prénom : Marie-Françoise	Institution : CH Le Vinatier – UCBL1
Titre : DR INSERM	Adresse : 95 boulevard Pinel
Fonction : Co-directeur	CP et ville : 69 678 BRON Cedex

Investigateur coordinateur : Marie-Françoise Suaud-Chagny, DR INSERM, Unité de recherche EA 4615, pôle Est - Centre Hospitalier Le Vinatier – Bât 416 – BP 300 39 - 95 Bd Pinel 69678 BRON Cedex. Tel : 0437915565

La schizophrénie est une pathologie caractérisée par la présence de symptômes hétérogènes, en particulier positifs et négatifs. Ces symptômes sont traités en première intention de soin par antipsychotiques mais certains symptômes sont réfractaires aux traitements pharmacologiques. Ces vingt dernières années ont vu naître un regain d'intérêt pour les techniques de stimulation transcraniennes non invasives (NIBS), en particulier la technique de stimulation transcranienne en courant continu (tDCS). Cette technique est en cours de développement comme thérapies complémentaires chez les patients psychiatriques non répondeurs aux traitements pharmacologiques. Notre équipe a été la première au niveau international à montrer une amélioration clinique après une cure de tDCS chez des patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations auditives réfractaires. Maintenant, notre objectif est de comprendre les mécanismes d'action de la tDCS liés à l'effet thérapeutique à partir des mécanismes d'action connus de la tDCS et des hypothèses physiopathologiques validées de la schizophrénie. Au niveau neurobiologique, il a été décrit dans la schizophrénie des altérations dans les processus de plasticité cérébrale via des variations des facteurs neurotrophiques, en particulier du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et de ses isoformes. A l'heure actuelle, de nombreuses études ont rapportés des altérations des taux de BDNF chez les patients atteints de

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

schizophrénie par comparaison à des sujets sains mais les résultats sont très hétérogènes. Les isoformes sont très peu étudiés. De nombreux auteurs suggèrent que l'hétérogénéité des résultats pourrait être liée à l'hétérogénéité clinique des patients inclus dans les études, en particulier en termes de type de symptômes prédominants.

L'objectif principal de cette étude est de comparer les taux totaux de BDNF sérique dans deux populations de patients atteints de schizophrénie : un groupe de patients avec symptômes positifs réfractaires et un groupe de patients avec symptômes négatifs réfractaires. Le critère de jugement principal sera la différence des taux sérique de BDNF entre les deux populations (en pg/mL) mesurée par la méthode ELISA.

L'objectif secondaire est d'évaluer les proportions relatives des isoformes du BDNF (proBDNF, BDNF mature et BDNF tronqué) par la méthode de WesternBlot. Nos critères de jugements secondaires seront la différence entre les proportions relatives de chaque isoforme du BDNF entre les deux groupes de patients. Cette étude, ancillaire à un PHRC (STIMZO), est une étude neurobiologique exploratoire comparative entre deux groupes de patients atteints de schizophrénie avec symptômes réfractaires qui permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la schizophrénie en particulier en termes de type de symptômes prédominants. 80 sujets seront inclus dans cette étude. Les patients devront être majeurs, volontaires, diagnostiqués schizophrène selon les critères du DSM V et présenter des symptômes réfractaires aux traitements antipsychotiques. Les patients inclus dans le protocole auront un prélèvement sanguin le jour de la visite d'inclusion, ainsi qu'une évaluation de leur symptomatologie grâce à des échelles d'évaluation psychométriques standardisées. Le sérum sera extrait puis conservé congelé jusqu'à l'analyse biologique. La durée de cette étude sera de 18 mois.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

La schizophrénie est une pathologie fréquente traitée en première intention par des antipsychotiques. La présence de symptômes souvent hétérogènes et réfractaires aux traitements pharmacologiques actuellement disponibles nécessite le développement de nouvelles thérapeutiques. Cependant, les avancées sont freinées par la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les différents symptômes de la schizophrénie, en particulier au niveau biologique.

Dans ce domaine quelques études montrent que le facteur neurotrophique BDNF, connu pour favoriser le développement cérébral et maintenir une plasticité cérébrale efficace à l'âge adulte, est altéré dans la schizophrénie. Les résultats hétérogènes de la littérature suggèrent que les modifications des taux de BDNF pourraient être liées à la nature des symptômes prédominants des patients. Nous proposons d'étudier le BDNF dans ses différentes formes protéiques chez des patients atteints de schizophrénie en fonction de leur symptomatologie prédominante.

Thérapie Familiale et Anorexie Mentale : quelle est la meilleure approche ? **[THERAFAMBEST]**

TYPE DE RECHERCHE : - Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : GODART	Service/labo : Psychiatrie adolescent
Prénom : Nathalie	adulte jeune/ INSERM U1178
Titre : Médecin adjoint (Pédopsychiatre)/contrat d'interface INSERM	Institution : Institut Mutualiste Montsouris
Fonction : Responsable unité d'hospitalisation/ Chercheur	Adresse : 42 boulevard Jourdan CP et ville : 75014 PARIS

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Justification de la recherche : L'Anorexie Mentale (AM) est une pathologie débutant le plus souvent à l'adolescence, ayant une morbi-mortalité très conséquente qui la classe au premier rang des pathologies psychiatriques mettant en jeu le pronostic vital (6 à 10 fois supérieure à la population générale). Intervenir efficacement à l'adolescence est crucial. D'une part, plus l'intervention est précoce, plus l'efficacité est importante et plus la chronicité est évitée. En effet, la chronicité est source de morbidité somatique, psychiatrique et de mortalité. Et d'autre part, cela permet de préserver la construction bio-psycho-sociale des sujets à cet âge charnière de la vie. Le « gold standard » des traitements de l'AM à l'adolescence est la thérapie unifamiliale impliquant la famille du patient (recommandations internationales : HAS, APA, NICE, Australienne). Les techniques étudiées dans les recherches antérieures sont d'orientation comportementales ou systémiques, dont la thérapie familiale systémique (TFSy) proposée par notre équipe (Godart et al., 2012, PIOs One). Cependant ces techniques de thérapie unifamiliale, qui impliquent une remise en question de la dynamique intrafamiliale, ne conviennent pas à toutes les familles et le taux d'échappement aux soins ou de non efficacité est assez élevé. Il apparaît que quelques soient les études, moins de 50% des patients sont en rémission 12 mois après le traitement. Récemment s'est développée en Angleterre et en Allemagne une thérapie familiale innovante appelée « multifamiliale » (TMF). Or, l'efficacité de cette nouvelle technique doit être évaluée, et les indications différentielles dégagées. C'est ce que nous proposons de faire. Et pour cela, nous devons en tant que pré requis réaliser une manualisation des deux types de thérapie & faire une étude de faisabilité, objet de cette demande de financement.

Objectif du pré requis : (1) manualiser les 2 types de thérapies (TFSy et TMF), (2) évaluer la faisabilité de notre projet et de son acceptabilité par les familles, et tester la fidélité des thérapeutes à la technique manualisée.

Objectifs de l'étude princeps : (1) Tester la non infériorité de la TMF par rapport à la TFSy sur l'évolution de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients. (2) étudier si la mise en œuvre d'une TMF dans un programme de soins pluridisciplinaires pour l'AM à l'adolescence est aussi efficace en terme d'évolution clinique globale, que la mise en œuvre d'une TFSy (3) identifier des indications préférentielles de chaque technique.

Nombre de sujets de l'étude princeps : 134 patientes et leurs parents et la fratrie.

Critères de sélection pour les études princeps et de faisabilité : Critères d'inclusion. Seront considérés tous les patients, âgés de 13 à 19 ans, souffrant d'AM selon les critères du DSM-5 (Anorexia Nervosa de type restrictif ou purgatif) et les patients ayant une forme pauci symptomatique suivis pour ce trouble en hospitalisation ou en ambulatoire, dans le département de psychiatrie de l'Institut Mutualiste Montsouris, de la Maison des Adolescents - Cochin et de l'Unité de psychopathologie et de médecine du CHU de Rouen ; habitant, ainsi que leurs parents, dans la région du service ; acceptant, ainsi que leurs parents, de participer à l'étude (consentements signés). Les patients ne recevront aucun autre traitement psychothérapeutique familial pour leur AM que ceux prescrits pour cet essai. **Critères de non inclusion.** Seront exclus les sujets pour lesquels est porté un des diagnostics suivants : état psychotique avéré, arriération mentale, trouble organique cérébral, pathologie métabolique interférant avec l'alimentation ou sa régulation (la plus fréquemment rencontrée étant le diabète) : les sujets ne maîtrisant pas le français ou suivis en thérapie familiale avant le suivi actuel.

Déroulement et durée du pré requis : 1) *Décembre 2015 – mai 2016 : manualisation des deux thérapies, obtention des autorisations légales demandées en septembre 2015.* 2) *Juin 2016-juin 2017 : étude de faisabilité inclusions avec supervision des thérapies sur 6 familles, suivi de 12 mois, 6 mois d'analyse et rédaction des dossiers de recherche de financement pour l'étude princeps, soit un total de 2 ans.*

Résultats attendus du pré requis : Réalisation des manuels de thérapie, montrer la faisabilité de notre projet et de son acceptabilité par les familles, montrer que les thérapeutes sont fidèles à la technique manualisée.

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Résultats attendus de l'étude princeps : montrer que la TMF n'est pas moins efficace que la TFSy ; estimation du coût en faveur de la TMF ; définition de profils de meilleurs réponders pour chacune des techniques afin (1) d'améliorer les indications thérapeutiques dans l'AM et (2) de favoriser une meilleure efficacité précoce, gage d'une guérison et d'une absence de chronicisation.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Thérapie Familiale et Anorexie Mentale : quelle est la meilleure approche ?

L'anorexie mentale (AM) cause des complications somatiques et psychologiques graves, sa mortalité est de 6 à 10 fois supérieure à celle de la population générale du même âge. La guérison nécessite des soins efficaces et précoces. Malheureusement, les soins existants ont une efficacité limitée : le traitement de référence de l'AM à l'adolescence est la thérapie familiale, qui ne permet que 50% de rémissions après 12 mois de traitement. Notre équipe a montré par le passé l'intérêt de la thérapie familiale systémique (TFSy) impliquant la seule famille du patient. Or récemment a été développée en Angleterre une technique prometteuse de thérapie innovante appelée « multifamiliale », (TMF) impliquant plusieurs familles et des modalités d'intervention nouvelles. Nous souhaitons développer cette technique en France et de l'évaluer. Pour cela, nous réaliserons une étude de pré requis afin d'évaluer la faisabilité d'une recherche de grande envergure.

Neuromodulation cérébrale non invasive par rTMS personnalisée et robotisée dans les formes sévères et chroniques de catatonie - une étude de type preuve de concept.

TYPE DE RECHERCHE : Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : Foucher	Service/labo : CEMNIS / Icube
Prénom : Jack	Institution : HUS / UdS / CNRS
Titre : M.D., Ph.D.	Adresse : 1 place de l'hôpital
Fonction : MCU-PH	CP et ville : 67000 Strasbourg

RESUME

Justificatif : Les catatonies chroniques sévères sont des formes orphelines de troubles psychotiques. Classiquement réfractaires aux traitements classiques de la catatonie, elles constituent un ensemble à part pour lequel il n'existe aucun traitement et pour lequel aucun développement n'est en cours. On y observe des anomalies fonctionnelles variables d'un patient à l'autre, en lien avec la variabilité des manifestations cliniques.

La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive (rTMS) est une technique de neuromodulation non invasive et ayant peu d'effets secondaires. Elle serait susceptible de corriger les anomalies fonctionnelles observées si le positionnement de la bobine de stimulation est contrôlée par un système robotisé sous contrôle d'une neuronavigation.

Hypothèse : La correction par la rTMS des anomalies métaboliques observées en imagerie fonctionnelle (BOLD ou ASL) spécifiques à chaque patients (préfrontales - verum 1 et / ou pré-motrices - verum 2) est efficace dans la réduction symptomatique des catatonies chroniques et sévères.

Type d'étude : Evaluation d'une procédure thérapeutique personnalisée par un essai contrôlé randomisé en double aveugle, monocentrique à 3 bras (2 verum et 1 placebo), les sujets étant leurs propres témoins (cross over). Le nombre de sujets est limité (12) pour une preuve de concept.

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Critère primaire : Amélioration du score clinique globale (CGI sévérité) après une stimulation sur une région dont l'activité est anormale et définie comme cible (verum 1 et/ou 2) vs. stimulation sur une région contrôlée (placébo). Eu égard au faible nombre de sujets inclus, les statistiques seront non paramétriques.

Critères secondaires : Réduction d'un symptôme cible personnalisé défini à l'inclusion (un des symptômes du DSM5), réduction de l'inhibition motrice telle qu'évaluée par actimétrie et vérification de la correction de l'anomalie fonctionnelle ciblée (rCBF évalué en IRM).

Déroulement de l'étude. Après une visite d'inclusion le patient se verra attribué un ordre de passage randomisé pour les différentes cibles de stimulation : verum 1, 2 et placebo. Suivront une série de 1 à 3 visites préparatoires visant à déterminer les cibles et comprenant évaluations cliniques et IRM. Un symptôme cible sera déterminé à l'issue de celles-ci et évalué quotidiennement ainsi que le niveau d'activité par actimétrie pendant 45 jours.

Avant la série de stimulations sur la première cible, le patient sera réévalué cliniquement et par IRM (évaluation préstimulation). Puis suivra un protocole de stimulation par rTMS sur la cible 1 pendant 2 semaines (10 jours) à raison de 2 stimulation par jour. La stimulation sera effectuée sur l'ensemble de la zone cible de façon homogène grâce à un dispositif robotisé contrôlé par un système de neuronavigation. Une fois cette série terminée, le patient aura une évaluation post-stimulation reprenant les paramètres de l'évaluation préstimulation (clinique et IRM). S'en suivra un suivi de 1 mois avec une évaluation quotidienne du symptôme cible et de l'actimétrie. Les autres séries de stimulations seront effectuées à l'identique. Ainsi le temps de participation de chaque sujet sera de 6 mois, pour une durée totale de l'étude de 24 mois.

Dans le cas où l'une des cibles se sera révélée efficace mais qu'il existe une perte d'efficacité avec le temps, un protocole compassionnel entrant de le cadre de l'activité clinique sera proposé. Dans le cas contraire, le patient retournera dans sa filière de soin.

Retombées attendues : Le succès de cette approche ouvrirait la porte non seulement à une option thérapeutique non invasive et bien tolérée de ces formes invalidantes et chroniques de catatonie, mais de façon plus générale à la possibilité de traiter d'autres symptômes orphelins.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

RETONIC, Neuromodulation cérébrale non invasive par rTMS personnalisée et robotisée dans les formes sévères et chroniques de catatonie - une étude de type preuve de concept.

Les formes sévères et chroniques de catatonies sont devenues rares comparativement au début du vingtième siècle. Pour autant, elles n'ont pas disparu. Notre activité de "centre expert schizophrénie" nous a confronté à nombre de ces formes sévères et extrêmement invalidantes de troubles psychotiques pour lesquels nous nous trouvons démunis sur le plan thérapeutique.

Nous proposons une étude thérapeutique, utilisant les avancées techniques réalisées en stimulation magnétique trans-crânienne (rTMS) personnalisée. Pour cela, l'IRM fonctionnelle permettra de déterminer les différences entre le patient et une large base de témoins et d'autres patients sous traitement. Les anomalies observées seront alors corrigées par rTMS en utilisant un système de positionnement robotisé guidé par la neuronavigation. Celui-ci permet un traitement précis et homogène de la zone cible. Le contrôle de l'efficacité est assuré d'une part par IRM afin de s'assurer de la correction du paramètre biologique et d'autre part par une évaluation clinique.

Identification de biomarqueurs par neuroimagerie fonctionnelle de la réponse à la Psychothérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) dans le trouble conduites suicidaires ” - IMPACT

TYPE DE RECHERCHE x Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET :

Nom : **Olié** Service/labo : Hôpital Lapeyronie – CHRU
Prénom : Emilie 371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34295
Titre : Psychiatre Montpellier Cedex 5
Fonction : Chef de Clinique -
Assistant

RESUME DU PROJET

Contexte et justification :

Les conduites suicidaires (CS) sont un problème majeur de santé en France, avec plus de 10 000 suicides et 220 000 tentatives de suicide (TS) par an. La prise en charge des conduites suicidaires dans leur ensemble (continuum des idées de suicide au suicide abouti) est donc un enjeu de santé publique. Récemment notre équipe a démontré l'intérêt d'un programme de thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) en add-on du traitement habituel dans la réduction de l'intensité et de la sévérité des idées suicidaires chez des patients déprimés ayant réalisé une tentative de suicide dans l'année (correspondant au trouble des conduites suicidaires selon le DSM-5). Afin d'identifier des cibles thérapeutiques spécifiques, la mise en évidence de biomarqueurs de réponse aux traitements démontrant leur efficacité reste primordial.

Objectifs :

Objectif principal : Comparer, en IRM fonctionnelle, l'activation cérébrale lors de la visualisation de visages exprimant la colère chez des patients ayant une histoire de tentative de suicide dans l'année (trouble conduite suicidaire actuel) selon le traitement reçu en add-on du suivi habituel : thérapie ACT (groupe interventionnel) vs. relaxation (groupe contrôle).

Objectifs secondaires : 1) évaluation des modifications d'activation cérébrale lors de tâches d'exclusion sociale et de motivation, avant et après la thérapie d'Acceptation et d'Engagement d'une part, et la relaxation d'autre part ; 2) identification de facteurs neuroanatomiques prédictifs de réduction d'idées suicidaires par la thérapie ACT; 3) évaluation de l'activité en resting-state avant et après la thérapie ACT en comparaison du groupe contrôle ; 4) étude de la connectivité entre des régions d'intérêt dans la vulnérabilité suicidaire (cortex orbitofrontal, préfrontal dorsolatéral, et cingulaire); 5) mesure de l'association entre variables cliniques (dimensions suicidaires, de personnalité et processus thérapeutiques) et mesures neuroanatomiques fonctionnelles.

Méthodes :

Inclusion de 42 patients droitiers, âgés de 18 à 55 ans, déprimés ayant une histoire personnelle de tentative de suicide dans l'année, au sein du Département d'Urgences et Post Urgences Psychiatriques du CHU de Montpellier (Pr Courtet). Ne seront pas inclus les sujets présentant un épisode dépressif majeur actuel avec caractéristiques mixtes ou psychotiques, souffrant de schizophrénie, ayant un abus ou dépendance à l'alcool ou toxiques illicites sur les 6 derniers mois, ou ayant des contre indications à l'examen IRM et les femmes enceintes.

Randomisation en deux groupes : thérapie ACT (n = 21) ou relaxation (n = 21), comprenant 7 séances hebdomadaires de groupe (7 patients/groupe), en complément du suivi habituel.

Evaluation clinique à trois temps: 1) à l'inclusion, c'est-à-dire dans les deux semaines précédant la thérapie ACT ou relaxation (T0) ; 2) dans les 2 semaines (+/-1 semaine) après la fin de la thérapie ACT ou relaxation (T1) ; 3) trois mois (+/-2 semaines) après la fin de la thérapie ACT ou relaxation. Recueil de la psychopathologie, dimensions suicidaires, dimensions de personnalité, traitements.

Passation d'une IRM fonctionnelle à l'inclusion et à une semaine après la fin de la thérapie ACT ou relaxation. Réalisation de 3 séquences fonctionnelles (visualisation émotionnelle implicite, exclusion sociale, motivation), et 4 séquences de repos (resting state, tenseur de diffusion, acquisition morphologique, arterial spin labeling).

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

Perspectives : L'étude envisagée est la première étude randomisée contrôlée recherchant des biomarqueurs neuroanatomiques et fonctionnels de réponse à la thérapie ACT chez des patients ayant un trouble des conduites suicidaires. Cette étude servira à accroître les connaissances sur les conduites suicidaires par l'identification de biomarqueurs de réponse thérapeutique et la mise en évidence des régions cérébrales associées aux processus thérapeutiques.

RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souligne que, toutes les 40 secondes, une personne décède par suicide dans le monde, et bien plus de personnes tentent de mettre fin à leurs jours. C'est ainsi que l'OMS a fait de la prévention du suicide prioritaire de santé publique. Malgré une amélioration des traitements pharmacologiques des maladies psychiatriques associées à une augmentation du risque suicidaire, la prévalence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides aboutis n'a pas diminué significativement au cours des dernières années. Il paraît au jour d'aujourd'hui important de considérer le processus suicidaire comme cible prioritaire, et d'identifier des stratégies psychothérapeutiques adaptées, applicables dans l'ensemble des troubles psychiatriques.

La thérapie d'Acceptation et d'Engagement (ACT), est une thérapie novatrice, intégrative, unissant thérapies cognitives et comportementales de 3ème génération, thérapie existentielle et entretien motivationnel. Elle vise à développer des compétences pour mieux gérer les événements mentaux désagréables (pensées, émotions, sensations...) et s'inscrire dans une vie qui a du sens pour soi. Cette thérapie a montré son utilité dans une large variété de troubles psychiatriques; et notre équipe a récemment mené une étude suggérant son intérêt dans la prise en charge des conduites suicidaires.

Les données de la littérature ont mis en évidence l'implication de diverses régions cérébrales dans les conduites suicidaires chez des patients souffrant de troubles de l'humeur. De manière intéressante, une étude d'IRM fonctionnelle a rapporté une modulation de l'activation de certaines régions cérébrales suite à la thérapie ACT, chez des sujets souffrant de douleur chronique. Or ces régions cérébrales sont également impliquées dans les conduites suicidaires.

Nous souhaitons donc réaliser la première étude randomisée contrôlée recherchant des biomarqueurs neuroanatomiques (i.e. des témoins cérébraux) de réponse à la thérapie ACT chez des patients ayant un trouble conduites suicidaires. L'utilisation de la technique ACT est encore peu répandue dans la prise en charge des patients à haut risque suicidaire malgré des résultats prometteurs. Notre expérience clinique et les résultats de notre étude pilote montrent que la thérapie ACT est acceptable, avec une bonne adhésion et une satisfaction élevée des patients.

Ainsi, nous souhaitons comparer, en IRM fonctionnelle, l'activation cérébrale chez des patients ayant une histoire de tentative de suicide dans l'année (trouble conduite suicidaire actuel) selon le traitement reçu, en adjonction du suivi habituel : thérapie ACT (groupe interventionnel) vs. relaxation (groupe contrôle).

L'identification des mécanismes physiopathologiques impliqués spécifiquement dans les conduites suicidaires permet d'envisager des développements de traitements innovants. Il s'agit de définir au sein du processus suicidaire, des cibles thérapeutiques précises impliquées dans les mécanismes de vulnérabilité suicidaire qui seraient accessibles à de nouveaux agents thérapeutiques. Par ailleurs, si l'étude proposée révèle que la thérapie ACT est non seulement efficace dans la réduction des idées suicidaires et des facteurs de risque modifiables, mais aussi améliore le fonctionnement global des patients et leur qualité de vie, ceci renforcerait les arguments pour une large dissémination des programmes ACT dans la prise en charge des conduites suicidaires, en France et dans le monde.

Exploration des bases neurales de la conscience du corps propre dans l'anorexie mentale : Etude en IRM d'activation fonctionnelle

TYPE DE RECHERCHE : Recherche clinique

DIRECTEUR DE PROJET : (investigateur principal : Pr Pierre THOMAS)

Nom : **COTTENCIN** Service/labo : Service Addictologie
Prénom : **Olivier** SCALab (Equipe PsyCHIC) CNRS UMR 9193
Titre : PUPH Institution : CHRU de Lille
Fonction : Chef de Service Adresse : Hôpital Fontan2
1, rue Verhaeghe
CP et ville : 59037 Lille Cedex

RESUME DU PROJET

Directeur du projet : Pr. Olivier COTTENCIN

Investigateur principal : Pr Pierre THOMAS

Investigateurs associés : Dr Dewi GUARDIA (auteur du projet) / Dr Marine LESAGE / Pr Renaud JARDRI / Mr Hugo SAOUDI (interne de Psychiatrie en M2 Recherche)

Les patientes souffrant d'anorexie mentale ont une perception de leur propre corps profondément altérée. Un biais de surestimation de sa propre silhouette est ainsi systématiquement retrouvé. Nous proposons une étude transversale, comparative, monocentrique pour évaluer l'existence d'un biais cognitif chez les patientes anorexiques par la mise en évidence des modifications des circuits d'activation cérébrale mis en jeu dans la perception de son propre corps. Les objectifs secondaires sont de confirmer l'hypothèse du biais de surestimation lorsque cette estimation est faite à partir de stimuli écologiques (photos) et de confirmer l'absence de trouble perceptif visuel.

Le critère de jugement principal sera la mise en évidence ou non d'un circuit normal d'activation du réseau de la reconnaissance de sa propre silhouette incluant le cortex préfrontal dorsolatéral, insulaire, pariétal inférieur, fusiforme et cingulaire et de la référence à soi le cortex préfrontal dorsomédian. Les critères secondaires seront la mise en évidence du circuit normal d'activation du réseau de la référence à soi (cortex pré-frontal dorso-médian) et la mise en évidence du circuit normal d'activation du réseau du traitement perceptif visuel d'une silhouette incluant notamment le cortex occipital, l'EBA (extrastriate body area) situé dans le cortex occipitotemporal latéral, le gyrus fusiforme latéral bilatéral, le cortex pariétal droit et ses connections avec le thalamus, le cortex préfrontal latéral.

Nous proposons d'inclure (après information et signature du consentement) **40 sujets de sexe féminin**, âgées de 18 à 45 ans, droitères, présentant une acuité visuelle normale sans appareillage avec un appariement individuel sur l'âge (+/- 2 ans) et sur le niveau d'étude, affiliées à un régime de sécurité sociale, avec un test urinaire qualitatif de grossesse négatif. Les **sujets volontaires malades (n=20)** devront présenter un indice de masse corporelle compris entre 14 et 18, présenteront un diagnostic d'anorexie mentale de type restrictif pur, les distorsions corporelles étant principalement retrouvées chez ces patientes, sur les critères de l'axe 1 du DSM IV (APA, 1994), après passation de l'échelle d'évaluation Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Les **sujets volontaires sains (n=20)** présenteront un indice de masse corporelle compris entre 18 et 25, et dont la passation de l'échelle MINI confirmera l'absence de trouble psychiatrique de l'axe 1 du DSM IV

Ne seront pas incluses les personnes dans l'impossibilité de recevoir une information éclairée, de participer à l'ensemble de l'étude ou refusant de signer le consentement, présentant des antécédents médicaux neurologiques, psychiatriques ou ophtalmologiques, une comorbidité psychiatrique (axe 1 DSM IV) retrouvée lors de la passation du MINI, une prise de substance psychotrope durant le temps de l'étude et présentant une contre-indication à la réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique (1er trimestre de grossesse, prothèse ostéo-articulaire ou cardiaque d'un alliage autre que le titane, piercing non amovible).

Résultats attendus

Lors de la tâche, les participantes devront identifier leur propre silhouette face à leur silhouette réelle, leur silhouette estimée ou d'une silhouette autre. Nous attendons dans le groupe contrôle une absence de biais de surestimation de la silhouette au contraire du groupe malade qui surestimerait sa silhouette estimée ; un

Fondation de l'Avenir appel d'offres RMA 2014-2015-2016 – projets en santé mentale

rehaussement du contraste pour la silhouette réelle chez les sujets qui discriminent sans difficulté soi d'autrui au contraire des patientes qui ne verrait pas de différence par défaut de reconnaissance de la silhouette réelle au profit de la silhouette estimée.

TITRE ET RESUME « GRAND PUBLIC » DU PROJET

Exploration des bases neurales de la conscience du corps propre dans l'anorexie mentale. Etude en IRM d'activation fonctionnelle.

Lorsque nous sommes confrontés à notre photographie, nous sommes souvent étonnés par notre propre image comme s'il existait un décalage entre la réalité, la photographie, et l'image que nous pouvons nous faire de nous-même. Le but de notre travail est de mieux définir et comprendre les situations qui augmentent ce décalage entre la perception que nous avons de nous-même et la réalité.

Cette étude vise à mieux comprendre les phénomènes impliqués dans la reconnaissance de sa propre silhouette et d'explorer leurs potentielles modifications chez les sujets souffrant d'anorexie mentale. Les perturbations observées seront dès lors autant de cibles thérapeutiques dont nous tiendrons compte lors de l'élaboration de programmes thérapeutiques adaptés.

L'étude se déroulera en deux temps : le premier consistera en un entretien clinique (une heure) explorant le trouble alimentaire et l'état de santé mentale des patientes (au moyen de plusieurs questionnaires) et des renseignements généraux (âge, poids, taille), la prise d'une photographie de la silhouette du sujet (face et profil); le second consistera à visualiser des silhouettes, lors d'une IRM d'activation fonctionnelle cérébrale. Durant cette tâche il s'agira d'identifier sa propre silhouette parmi un ensemble d'autres silhouettes. La durée de cet examen n'excèdera pas une heure.

L'IRM (ou Imagerie par Résonance Magnétique) n'utilise pas de rayons X mais un champ électromagnétique et des ondes radio. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une méthode d'observation en temps réel de l'activité de notre cerveau, en mesurant l'oxygène consommé par nos neurones lors de la réalisation de tâches de natures variées (regarder des images, répondre à des questions) à l'intérieur même du champ magnétique.

La participation à cette étude n'aura aucune influence sur le traitement des patients, ni sur leur prise en charge ultérieure. Cet examen n'étant à l'origine d'aucun effet, les sujets et les témoins pourront reprendre une activité normale à l'issue de celui-ci. La participation à cette recherche ne procurera aucun bienfait connu direct. En revanche, elle permettra une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et psychologiques engagés dans la perception que l'on a de soi-même et permettra par la suite l'élaboration de programmes thérapeutiques adaptés. Aucun préjudice connu n'est associé à la participation à cette recherche. En cas de nécessité, l'étude pourra à tout moment être interrompue par le promoteur ou l'investigateur. Il n'y a pas de risque prévisible grave lié au protocole, mais la pratique de l'IRM nécessite le respect de ses contre-indications et une surveillance du bien-être durant l'étude.

PROJET EN SANTE MENTALE ISSUS DE L'APPEL D'OFFRES DE L'ANNEE 2016

Comparaison des effets "récompense de la maigreur" versus "peur de la prise de poids" dans l'anorexie mentale : Approches cognitives et émotionnelles.

Philip Gorwood

Titre : PU-PH

Fonction : Chef de service

Etablissement : Centre hospitalier Sainte-Anne

Service/Labo : CMME (CHSA) et Equipe 1 (Inserm U894)

Adresse: 1 rue Cabanis - Paris 14e

Résumé :

De nouvelles données cliniques, biologiques et génétiques viennent contredire l'un des items clés de l'anorexie mentale, la "peur intense de prendre du poids ou de devenir gros" du DSM-5. Nos travaux électrophysiologiques, ainsi que d'autres, ont montré que dans l'anorexie mentale, une survalorisation de la restriction alimentaire et de la maigreur était bien plus explicative du trouble que la peur du poids. Nous souhaitons confirmer ces résultats à l'aide d'évaluations cette fois cognitives (tests expérimentaux de l'effet récompense) et émotionnelles (mesure du diamètre pupillaire). Ces approches étant beaucoup plus simples que la conductance cutanée, nous pourrons ainsi tester plus de sujets, ce qui permettra (1) de repérer des sous-groupes de sujets plus homogènes, (2) de distinguer le rôle de variables intermédiaires et enfin de (3) faciliter le transfert de ces approches dans les évaluations cliniques utilisées en France dans les centres de soins spécialisés.

TITRE simplifié et RESUME « GRAND PUBLIC »

*"Plaisir de perdre" versus "peur de prendre" du poids dans l'anorexie mentale.
De nouvelles mesures.*

On considère que l'anorexie mentale est sous-tendue par une peur pathologique de prendre du poids, d'avoir un corps trop enveloppé, de manger trop. Néanmoins, il est difficile de savoir si cet aspect est réellement du registre phobique (évitement) et non un simple effet en miroir d'une autre dimension intriquée qu'est la valorisation excessive de la perte de poids et de la maigreur. Cette différence n'est pas simplement le fait de considérer l'autre facette d'une même pièce, et est bien plus fondamentale qu'elle n'en a l'air. En effet, les (1) centres neurobiologiques de récompense et d'addiction (versus les circuits de la peur), (2) les modalités d'évaluation et de suivi ainsi que (3) les approches thérapeutiques sont radicalement différents. Nous souhaitons développer des outils de mesure simples permettant de mesurer ces aspects renforçant de la maigreur dans l'anorexie mentale.