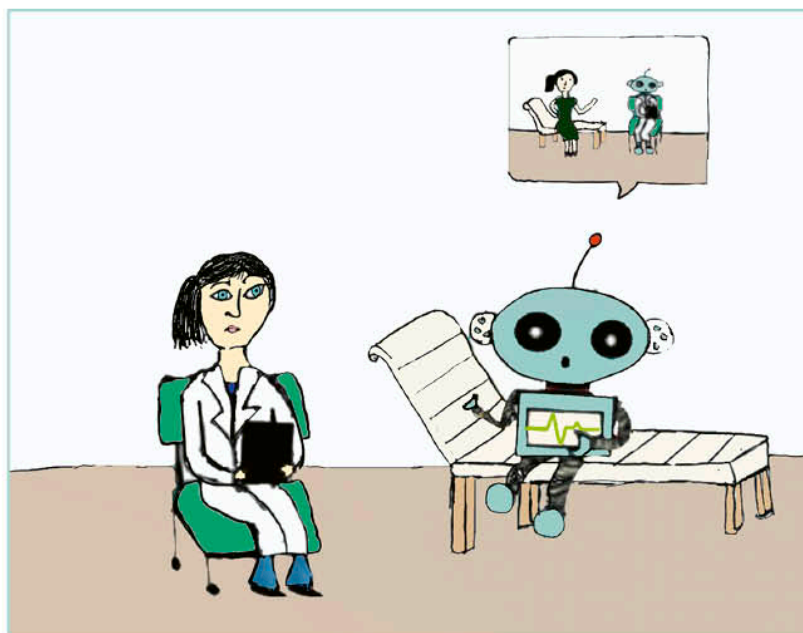


PSYCHIATRIE & PSYCHOLOGIE DU FUTUR



Coordinateurs : **Yann Auxéméry** et **Jasmina Mallet**

Préface Pr Frank Bellivier


Postface Pr Pierre-Michel Llorca



Partie 1

Diagnostics du futur





Essor des biomarqueurs pour une psychiatrie de précision

Marion Leboyer

Points-clefs

- ▶ La manière de poser des diagnostics en psychiatrie est basée aujourd'hui encore sur le recueil de symptômes subjectifs, sans recours à des biomarqueurs objectifs. Les stratégies thérapeutiques sont choisies à partir de taux moyens d'efficacité de molécules ayant une action peu spécifique plutôt que sur des traitements ciblant des mécanismes étiologiques.
- ▶ Grâce à la découverte des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les maladies mentales, au développement d'outils technologiques dans les domaines allant des omics à l'imagerie cérébrale aux marqueurs digitaux, mais aussi en raison des échecs répétés du développement d'innovations thérapeutiques faute de stratification des patients et par manque de stratégies thérapeutiques ciblant un mécanisme spécifique, la psychiatrie de précision est en train de se développer comme dans tant d'autres disciplines médicales.
- ▶ La médecine de précision a pour objectif de classer les individus en sous-groupes homogènes définis par des biotypes, éclairés par une perspective dimensionnelle et enrichie par des biomarqueurs objectifs, mesurables et quantifiables, dont les traitements doivent avoir pour objectif de cibler des mécanismes précis.
- ▶ Nous décrivons les stratégies de recherche à l'œuvre en France, en particulier dans le Programme de recherche en psychiatrie de précision (PEPR PROPSY), sélectionné dans le cadre de France 2030 et nous donnerons des exemples de biomarqueurs périphériques et centraux, avant de décrire les défis de la psychiatrie de précision, et des exemples actuels de thérapies ciblées.

Introduction

La médecine de précision a été adoptée dans de nombreux domaines où elle est aujourd'hui utilisée en clinique de tous les jours. C'est le cas, de la cardiologie, de l'oncologie, des maladies infectieuses, des maladies métaboliques, des maladies auto-immunes, et désormais des maladies neuro-dégénératives, pathologies dans lesquelles les caractéristiques biologiques des patients combinées aux données cliniques, permettent de choisir, avec précision, les stratégies thérapeutiques. C'est au tour de la psychiatrie d'entrer dans le domaine de la médecine de précision. De fait, la manière dont les psychiatres portent des diagnostics de maladies mentales aujourd'hui est toujours basée sur des symptômes subjectifs plutôt que des biomarqueurs objectifs, et les stratégies thérapeutiques sont choisies à partir de taux moyens d'efficacité et d'effets secondaires plutôt que sur des traitements qui ciblent des mécanismes étiologiques. La résultante de cette stratégie est la variabilité des réponses aux traitements qui en elle-même justifie la nécessité d'évoluer vers une psychiatrie de précision où les biomarqueurs informeront la sélection du bon traitement, pour le bon patient, au bon moment [17] (Krainc *et al.*, 2023). Comparé aux autres domaines thérapeutiques, un plus faible nombre de médicaments ciblant les maladies du cerveau sont entrés en développement clinique et les échecs en phase 3 sont plus élevés que pour les maladies hors système nerveux central. L'EMA (*European Medicines Agencies*) a réalisé une étude de 46 essais cliniques réalisées entre 1995 et 2014 et montré que les principales difficultés de ces études portaient sur le choix de l'hypothèse physiopathologique sous-tendant le traitement testé et sur les critères de sélection des patients. Malgré le poids croissant des maladies mentales, le nombre de médicaments en développement continue à être très faible.

Il est donc urgent de développer la psychiatrie de précision, car jusqu'à présent, les modèles d'essais cliniques, axés sur des populations hétérogènes de patients avec un diagnostic unique et des variables de résultats non spécifiques, ont conduit à plusieurs occasions manquées. C'est le cas des échecs des essais thérapeutiques testant des médicaments ciblant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou encore des médicaments immunomodulateurs dont l'efficacité est testée en l'absence de marqueurs de stratification des patients [25] (Miller et Raison, 2023).

L'objectif de la psychiatrie de précision – décrite pour la première fois par Eduard Vieta en 2015 [30] – est donc d'enrichir la classification actuelle des troubles mentaux basée sur des symptômes cliniques avec des biomarqueurs qui peuvent être des mesures comportementales, environnementales, digitaux et/ou biologiques

(marqueurs sanguins, imagerie cérébrale, électrophysiologie.). Le terme original de médecine personnalisée a été remplacé par médecine de précision pour mettre l'accent sur la précision, signifiant l'exactitude, la précision des outils de mesure. Dans le cadre de la psychiatrie de précision, un patient donné recevra un traitement donné en fonction du sous-groupe auquel le patient appartient sur la base d'une classification multidimensionnelle enrichie par des marqueurs biologiques. La médecine de précision ne signifie pas littéralement la création de médicaments ou de dispositifs médicaux qui sont uniques à un patient, mais plutôt la capacité de classer les individus en sous-populations qui diffèrent dans leur sensibilité à une maladie particulière ou dans leur réponse à un traitement spécifique[26] (*National Research Council Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease*, 2011).

La médecine de précision, en reconnaissant l'hétérogénéité au sein d'une entité catégorielle donnée déterminée par la biologie sous-jacente, vise à améliorer la prise en charge des patients. La découverte de biotypes, définis par des clusters de marqueurs biologiques et de symptômes cliniques vise à identifier des sous-groupes de patients biologiquement distincts, ce qui pourrait faciliter le développement de traitements et de mesures préventives plus ciblées et efficaces. De plus, la caractérisation biologique pourrait améliorer notre compréhension de l'évolution de la maladie et identifier de nouvelles formes cliniques. La médecine de précision peut donc être utilisée pour identifier les personnes atteintes ou à risque d'un trouble, prédire leur pronostic et éclairer les stratégies de traitement, par exemple, les traitements tels que les médicaments, les interventions psychologiques, les règles d'hygiène de vie et/ou la stimulation cérébrale, améliorant ainsi le pronostic et le rapport coût-efficacité [2](Arns *et al.*, 2022). Permettre une stratification précise de populations hétérogènes de patients en sous-populations biologiquement homogènes permettra non seulement d'améliorer la précision du diagnostic, mais aussi de choisir plus précisément les traitements existants et de soutenir le développement de traitements basés sur des mécanismes développés pour des sous-groupes spécifiques de patients susceptibles de répondre à un ensemble spécifique de traitements qui peuvent être testés et confirmés par l'engagement cible et les résultats comportementaux connexes.

D'ores et déjà dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, le changement paradigmatique en cours a conduit à une transition majeure depuis une approche basée sur les symptômes de déficit cognitif et d'un fonctionnement altéré à un diagnostic reposant sur les biomarqueurs sanguins indépendamment du fonctionnement

cognitif. Ces résultats ont conduit à l'approbation récente par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis d'un anticorps monoclonal ciblant les plaques amyloïdes comme traitement de la maladie d'Alzheimer.

En établissant des liens entre les caractéristiques cliniques et cognitives, les biomarqueurs multi-omiques (génomique, épigénomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, métagénomique), les mesures des expositions environnementales, il sera possible de concevoir des signatures – un ensemble de biomarqueurs, d'orienter les thérapies vers les personnes les plus susceptibles d'en bénéficier et de mesurer leur impact avec des mesures objectives. L'approche ascendante, allant de marqueurs spécifiques (tels que la protéomique) à l'analyse de plusieurs ensembles de marqueurs (tels que l'imagerie cérébrale et la génomique), de la biologie des systèmes à une biosignature résultante, peut également être remplacée par une approche descendante où des biosignatures spécifiques seront analysées pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents [8] (Fernandes *et al.*, 2017). Une analogie peut être faite avec la pression artérielle. Mesurée de manière continue, une personne ayant une mesure de la pression artérielle au-dessus d'un certain seuil est considérée comme faisant partie des personnes ayant un diagnostic d'hypertension nécessitant un traitement et des mesures liées au mode de vie. Il en va de même pour la psychiatrie lorsqu'il s'agit de décrire une approche multi-dimensionnelle, faite de dimensions continues, précises, mesurables de manière objectives, trans-nosographiques, partagées par nos catégories diagnostiques actuelles qui sont superposées et hétérogènes.

Le développement de cette psychiatrie de précision est réalisable dès maintenant grâce aux progrès des neurosciences et des technologies telles que les techniques de neuroimagerie non invasives, le séquençage génétique moderne, les algorithmes d'apprentissage automatique, *etc.*, qui offrent de nombreux biomarqueurs. Par exemple, les recherches en cours montrent que la pharmacogénomique offre de grandes opportunités pour améliorer l'efficacité de la pharmacothérapie en optimisant l'utilisation des médicaments existants en fonction du profil génétique du patient [16] (Johansson *et al.*, 2023), que l'imagerie cérébrale et l'électrophysiologie aident à prédire les réponses antidépressives [31] (Williams *et al.*, 2024), ou encore que le sous-type « anhédonique » est, en tant qu'entité transdiagnostique, expliqué par un profil inflammatoire et des modèles de connectivité à l'état de repos qui est prometteur pour la prescription de traitements immunitaires ciblés [19] (Laloussis, Biol Psy, 2024). De plus, l'acquisition de « données multi-modales massives » fournies par l'acquisition de données numériques à partir de dispositifs électroniques est sans précédent et permet d'envisager l'analyse de

données multimodales pour mieux caractériser les patients. Un premier exemple est donné par une étude analysant conjointement les données passives physiologiques et les données génomiques pour améliorer la précision des diagnostics [23] (Liu *et al.*, 2025).

1 Stratégie

Pour résoudre la très grande hétérogénéité des entités diagnostiques catégorielles en psychiatrie qui entrave la réalisation d'essais cliniques, nous avons besoin de mettre en place des études de cohortes trans-diagnostiques, longitudinales et multi-modales, s'appuyant sur des réseaux collaboratifs d'équipes de professionnels de santé et de chercheurs acceptant de créer et de partager leurs données et partageant le même engagement pour la découverte et la validation de biomarqueurs offrant une stratification diagnostique, pronostique et prédictive de progression des maladies et de réponses aux traitements. Une fois les biomarqueurs identifiés, des efforts devront être faits pour comprendre leurs impacts fonctionnels au niveau des cellules et des systèmes, identifier les mécanismes physiopathologiques sous-jacents avant de pouvoir tester l'impact de stratégies thérapeutiques ciblées réalisées dans des sous-groupes de patients stratifiés.

En France, la recherche en psychiatrie de précision est désormais réalisable grâce à la sélection d'un programme de recherche national en Psychiatrie de précision en 2022 par France 2030. Ce programme de recherche (<https://pepr-propsy.fr/>), coordonné par l'Inserm et le CNRS, avec la Fondation FondaMental (www.fondation.fondamental.org) et plusieurs universités françaises, permettra de proposer un phénotypage profond à une large cohorte de patients atteints de schizophrénie, de troubles bipolaires, de dépression récurrente, d'autisme sans retard intellectuel. La cohorte « French Minds », permettra la génération d'un grand entrepôt de données multimodales accessibles et ouvertes. Cet ensemble de données multimodales comprendra des évaluations cliniques (psychiatriques et somatiques) et cognitives visant à mesurer différentes dimensions transnosographiques telles que l'anhédonie, le retrait social, l'impulsivité, la flexibilité cognitive, mais aussi les anomalies du sommeil ou du métabolisme. Parmi les biomarqueurs qui seront ajoutés à une description clinique exhaustive et standardisée, nous générerons des données omiques (génomiques, protéomiques, métabolomiques), des mesures

environnementales (stress, pollution, infections, style de vie...), des données d'imagerie cérébrale et d'électrophysiologie, ainsi que des évaluations numériques. Ces bilans seront réalisés longitudinalement (deux fois en deux ans), par un réseau national de 29 centres cliniques français qui évalueront les patients appartenant à différentes entités catégorielles (trouble bipolaire, dépression récurrente, premier épisode de psychose, schizophrénie, troubles du spectre de l'autisme) de manière similaire et standardisée chez tous les patients qui accepteront de faire partie de cette cohorte. Les centres sélectionnés ont l'habitude de travailler ensemble et de partager leurs données dans le cadre de réseaux nationaux de centres experts [21](Leboyer *et al.*, 2022) et de centres du RHU Psy-Care.

Une fois que la cohorte French-Minds et sa base de données multimodale seront créées, nous utiliserons des outils analytiques avancés pour découvrir des biomarqueurs de stratification et de pronostic. Nous réfléchirons en parallèle, avec les décideurs, à explorer comment des biomarqueurs ou des signatures, cliniquement utiles pour le suivi des patients, pourraient être intégrées dans le système de soins de santé. En parallèle, des études précliniques seront lancées pour explorer les mécanismes sous-jacents aux sous-groupes identifiés et/ou les biomarqueurs qui enrichiront les dimensions transnosographiques. Nous soutiendrons également les essais cliniques ciblant des traitements ciblant des mécanismes ciblés et réalisés dans des sous-groupes précis de patients, tandis que les partenariats public-privés permettant le déploiement de solutions de psychiatrie de précision seront soutenus.

2 Exemples de biomarqueurs sanguins : les biomarqueurs de l'inflammation

Il est aujourd'hui bien démontré que l'inflammation chronique de bas grade joue un rôle central dans l'étiopathogénie de diverses maladies mentales, mais pas chez tous les patients, puisqu'on estime que près de 40 % des patients sont porteurs de marqueurs d'inflammation au niveau central, sanguin et digestif. En particulier, les taux d'interleukine (IL) 6, d'IL-1 β , TNF alpha et la protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP) sont élevés de manière transdiagnostique dans les phases aiguës et chroniques des troubles psychiatriques majeurs. La persistance de cette inflammation est associée à une résistance au traitement et à un déclin cognitif [20](Leboyer *et al.*, 2022). Cette inflammation chronique

est la conséquence d'interaction entre des facteurs de risque environnementaux comme les infections, la pollution, les stress sévères ou une mauvaise hygiène de vie et un terrain immuno-génétique marqué par une mauvaise défense du système immunitaire inné contre ces facteurs environnementaux en particulier infectieux [27](Oliveira *et al.*, 2017).

Les essais cliniques testant l'efficacité d'immunomodulateurs dans les maladies mentales ne permettent pas encore de formuler des recommandations spécifiques dans la pratique clinique. Cependant, les conclusions des études actuelles montrent que ce sont surtout les patients porteurs de marqueurs systémiques d'inflammation qui répondent favorablement à ces traitements, ouvrant la voie à la psychiatrie de précision.

Sur le plan thérapeutique, deux récents essais de phase II ont exploré l'efficacité de petites doses d'IL-2 en tant qu'adjuvant aux antidépresseurs standard dans de la dépression bipolaire. Le traitement à l'IL-2 a augmenté les cellules Tregs, Th2 et CD4+/CD8+ naïves, avec des changements immunitaires précoces prédisant une amélioration de la dépression. Les patients recevant de l'IL-2 ont montré une réduction nette de leurs symptômes dépressifs [22](Leboyer *et al.*, 2025).

Cette inflammation chronique est également à l'origine de l'activation de différentes voies biologiques qui permettent d'identifier des patients porteurs de biomarqueurs spécifiques, et de leur proposer des stratégies thérapeutiques précises. Nous donnerons 4 exemples de ces voies spécifiquement activées par l'inflammation. C'est le cas des psychoses auto-immunes définies par la présence d'auto anticorps ciblant des récepteurs des neurotransmetteurs comme les récepteurs NMDA [15](Jezequel *et al.*, 2017) ou alpha7 cholinergique [6](Darrau *et al.*, 2022). Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'efficacité d'immuno-modulateurs chez les patients porteurs de ces auto anticorps. Autre exemple, la psychiatrie métabolique qui démontre que certains patients sont caractérisés par des anomalies du métabolisme, par exemple des dysfonctionnements mitochondriaux qui sont les organelles intracellulaires producteurs d'énergie [33](Zachos *et al.*, 2024) et entraînent la présence d'un syndrome métabolique chez près de 20 à 40 % des patients [11](Godin *et al.*, 2014). De nombreux travaux ont également montré les liens bidirectionnels entre système nerveux central et microbiote et l'existence d'une dysbiose dans les dépressions, les troubles bipolaires et les schizophrénies. Les études cliniques testant l'efficacité de microbiothérapies, en particulier dans la dépression, sont en cours.

La voie de la kynurénine (KP) est une voie métabolique clé de la dégradation du tryptophane liée à la physiopathologie de divers troubles psychiatriques [29] (Skorobogatov *et al.*, 2023). Une situation inflammatoire au niveau central entraîne une activation du métabolisme du tryptophane en kynurénine et de ses notamment la kynurénine, l'acide kynurénique et l'acide quinolinique, dans les troubles psychiatriques majeurs en particulier résistant aux traitements, ouvrant ainsi la voie à des approches de médecine de précision ciblant les enzymes de la voie des kynurenines.

3 Exemples de marqueurs centraux issus des techniques d'imagerie cérébrale

Des recherches approfondies ont exploré les biomarqueurs de neuroimagerie prédicteurs de la réponse au traitement dans la schizophrénie et les troubles de l'humeur. Par exemple, Drysdale et ses collègues ont identifié quatre sous-types de dépressions caractérisés par des modèles distincts de connectivité fonctionnelle anormale et des profils de symptômes cliniques [7] (Drysdale *et al.*, 2017). Dans la schizophrénie, le volume de matière grise et la connectivité fonctionnelle ont été proposés comme prédicteurs de la réponse au traitement, y compris à la clozapine, à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et à l'électroconvulsivothérapie [3] (Aydin *et al.*, 2019). À l'aide de données cognitives et électrophysiologiques, des sous-groupes de patients psychotiques ont été identifiés en fonction des différences de volumes cérébraux et de mesures neurocognitives [13] (Guimond *et al.*, 2021).

4 Exemples de marqueurs digitaux

Les outils digitaux permettent de mesurer en continu, dans l'environnement du patient, un certain nombre de données passives physiologiques comme la fréquence cardiaque qui peuvent indiquer la présence de stress ou d'anxiété, mais aussi mesurer des paramètres comportementaux comme le sommeil, l'activité physique ou les interactions sociales. Ces mesures peuvent servir de bases à des interventions personnalisées reposant sur les données collectées. Par exemple, l'évaluation du sommeil permet de fournir aux patients des recommandations pour améliorer leur sommeil. Ce domaine de recherche

est actuellement en plein essor mais doit faire face à un certain nombre de défis éthiques liés à la protection des données, technologiques, et nécessite de démontrer la validité des données recueillies en réalisant des études cliniques pour démontrer l'efficacité des stratégies thérapeutiques qui en découlent [12] (Gomes *et al.*, 2023).

5 Défis

Si le développement de la psychiatrie de précision est clairement une opportunité pour l'innovation en psychiatrie, cette stratégie présente également des défis méthodologiques, techniques et éthiques [4](Ball *et al.*, 2020b) qu'il nous faut adresser. La psychiatrie de précision repose sur une approche multidisciplinaire et nous devons nous assurer que le patient reste au centre des soins. De fait, une automatisation excessive des diagnostics pourrait réduire le besoin d'interaction, mais aussi entraîner de la part des utilisateurs, méfiance ou scepticisme. De plus, il y a également un certain risque que ces méthodes créent des inégalités en raison d'un accès inégal à des examens biologiques et/ou de neuroimagerie coûteux auxquels les économies défavorisées seraient moins susceptibles d'accéder et d'allouer des ressources. De fait, des craintes ont été exprimées quant à un éventuel coût élevé de l'accès à des techniques et des plateformes technologiques qui pourraient empêcher leur mise en œuvre dans les sociétés à faible revenu. En outre, les modèles de prédiction clinique multimodaux pourraient être plus complexes et peu explicables pour les utilisateurs finaux et les régulateurs, ce qui soulève des préoccupations éthiques et réglementaires [5](Beam *et al.*, 2020).

Nous devons également, inévitablement, faire face aux défis à relever pour répondre aux exigences futures. Mais avant leur mise en œuvre, nous sommes actuellement dans une phase de découverte où nous devons trouver des biomarqueurs qui correspondent à des besoins différents : 1. Biomarqueur de susceptibilité/risque ; 2. Biomarqueur diagnostique ; 3. Biomarqueur pronostique 4. Biomarqueur de suivi ; 5. Biomarqueur prédictif ; 6. Biomarqueur de réponse thérapeutique. Avant qu'un biomarqueur puisse être utilisé à ces différentes finalités, les biomarqueurs uni et/ou multimodaux doivent être découverts, puis être validés avec des stratégies de validation croisée. L'identification de biomarqueurs de stratification pertinents nécessitera probablement le traitement d'une énorme quantité de données qui doivent

être croisées les unes avec les autres de manière innovante, en tirant parti d'une approche multidisciplinaire et des outils d'intelligence artificielle. Le ou les marqueurs idéaux devront ensuite être faciles à insérer dans la pratique clinique et facilement utilisables pour guider les stratégies thérapeutiques. Les aspects réglementaires devront également être anticipés et les liens avec les décideurs doivent être menés tout au long de ce processus.

Pour transformer le diagnostic et le traitement psychiatrique en médecine de précision, l'un des principaux défis consistera à rendre accessibles de multiples sources de données et modalités pour l'entraînement de nouveaux algorithmes de prédiction. Cela passe par un alignement parfait entre les centres français qui recueilleront les données, mais aussi par une harmonisation des données avec d'autres cohortes internationales en cours, avec pour objectif la réalisation d'études de comparaison et réplcation des données. Nous avons donc pour projet la création d'une base de données réunissant les métadonnées de chaque cohorte internationale afin de réaliser des recherches transnationales sécurisées et efficaces en utilisant des collections de méta-données importantes. Dans un pays donné, l'identification et l'harmonisation des données phénotypiques et biologiques constituent une première étape clé vers la médecine de précision.

6 Thérapies ciblées : Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Dans le domaine des troubles dépressifs récurrents, nous savons qu'un grand nombre de patients ont une réponse limitée ou insuffisante aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) de première intention, mais nous savons mal identifier précisément les patients qui répondront complètement, partiellement ou pas du tout. Les progrès de la psychiatrie de précision espèrent relever ce défi. Des études ont montré, par exemple, qu'il existe une sous-population spécifique de personnes atteintes de troubles dépressifs récurrents qui présentent une inflammation de faible intensité entraînant des taux élevés de protéine C-réactive [28](Osimo *et al.*, 2019). L'utilisation de traitements anti-inflammatoires tels que l'infliximab® et les anti-inflammatoires non stéroïdiens s'est avérée efficace dans la dépression, mais uniquement chez les patients présentant des marqueurs sanguins d'inflammation [25](Miller et Raison, 2023).

Un autre exemple provient du domaine des troubles psychotiques où l'identification d'un sous-groupe de patients défini par un déclin cognitif a conduit au développement d'essais cliniques spécifiquement pour ce sous-groupe de patients, Iclepertin® (BI 425809, Boehringer Ingelheim) est un GlyT1 puissant et sélectif qui a montré des améliorations significatives de la cognition sur 12 semaines de traitement chez des patients atteints de schizophrénie au cours d'une étude de phase II [9][Fleishaker *et al.*, 2021].

Dans le domaine de l'anxiété et de la dépression, l'antagonisme KOR (Aticprant®) a des effets cérébraux compatibles avec un bénéfice thérapeutique ciblant l'anhédonie. L'anhédonie, présente dans différentes entités cliniques, est définie par une diminution des réactions liées à la récompense. Les données précliniques suggèrent que l'antagonisme de KOR (JNJ-67953964) a un potentiel en tant que traitement spécifique de l'anhédonie. Une première étude a été menée chez des patients déprimés montrant qu'il améliore les circuits cérébraux liés à la récompense (en particulier, le striatum ventral) et inverser les symptômes et les comportements anhédoniques [18](Krystal *et al.*, 2020).

En ce qui concerne les troubles somatiques comorbides, le syndrome métabolique est 2 à 4 fois plus fréquent chez les patients atteints de troubles majeurs de l'humeur et psychotiques [10,11](Godin *et al.*, 2014, 2015). La Metformine, un médicament antidiabétique largement utilisé, a considérablement amélioré les symptômes dépressifs chez les patients atteints de diabète de type 2, 24 semaines après la prise de metformine [32](Yang *et al.*, 2024).

De nouvelles approches sont en cours de développement ciblant les principaux mécanismes moléculaires connus pour être associés à la dépression bipolaire-dysfonctionnement mitochondrial, à l'inflammation et au stress oxydatif. La littérature préclinique et clinique soutient fortement le potentiel de la Trimétazidine® à traiter la dépression bipolaire, ayant des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes tout en normalisant la fonction mitochondriale uniquement lorsqu'elle est compromise. Le chlorhydrate de Trimétazidine® est un agent anti-ischémique qui est largement utilisé dans le traitement des maladies coronariennes. Il y a eu une conceptualisation récente de la bipolarité comme un trouble mitochondrial, avec la suggestion que la production d'énergie est augmentée dans la manie et diminuée dans la phase dépressive [1,33](Angrand *et al.*, 2021, Zachos *et al.*, 2024).

En plus de la recherche sur la pharmacothérapie, il existe un tout nouveau domaine appelé « psychothérapie de précision » qui tente d'augmenter le succès des interventions psychologiques en identifiant des prédicteurs de réponse [24] (Martinez-Aran et Vieta, 2021). Pour ce faire, nous devons mieux comprendre les principaux mécanismes d'action sous-jacents, transformer la disponibilité et l'efficacité des traitements psychologiques grâce aux nouvelles technologies, nous concentrer sur la prévention et l'intervention précoce, et améliorer la qualité des essais cliniques de psychothérapie [14] (Holmes *et al.*, 2018).

Au cours des dernières années, des études de neuroimagerie fonctionnelle ont montré des résultats prometteurs dans l'élucidation des bases neurobiologiques des biothérapies [31] (Williams, 2024). Les études se sont concentrées sur la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC), représentant l'activité synchronisée de nombreuses régions cérébrales différentes, identifiant différents sous-types. Par exemple, les sous-types avec une anhédonie diminuée ont une réponse antidépressive et une rémission à la SMTr (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) plus importante, quel que soit le site de stimulation cérébrale. L'analyse de corrélation canonique régularisée (RCCA) a été utilisée pour identifier les sous-types de dimensions catégorielles en fonction de l'association entre le RSFC et les symptômes de dépression.

Conclusion

L'objectif ultime de la médecine de précision appliquée à la psychiatrie – la « psychiatrie de précision » – est d'améliorer la vie des personnes souffrant de maladies mentales. Cela ne se fera qu'avec la mise au point de biomarqueurs capables de fournir des diagnostics plus précis, d'établir un pronostic, de prédire la réponse aux traitements, et de contribuer à la mise au point de nouveaux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de meilleure qualité. Si elle est réalisée et appliquée, la « psychiatrie de précision » aura de grandes conséquences et redessinera le paysage actuel des maladies mentales [8] (Fernandes *et al.*, 2017).

Références bibliographiques

- [1] Angrand, L. *et al.*, 2021. Low peripheral mitochondrial DNA copy number during manic episodes of bipolar disorders is associated with disease severity and inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*. 98, (Nov. 2021), 349–356. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.09.003>.
- [2] Arns, M., van Dijk, H., Luykx, J.J., van Wingen, G. and Olbrich, S. 2022. Stratified psychiatry: Tomorrow's precision psychiatry? *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 55, (Feb. 2022), 14–19. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.863>.
- [3] Aydin, O., Unal Aydin, P. and Arslan, A. 2019. Development of Neuroimaging-Based Biomarkers in Psychiatry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1192, (2019), 159–195. DOI:https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_9.
- [4] Ball, T.M., Kalinowski, A. and Williams, L.M. 2020. Ethical implementation of precision psychiatry. *Personalized Medicine in Psychiatry*. 19–20, (Mar. 2020), 100046. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pmip.2019.05.003>.
- [5] Beam, A.L., Manrai, A.K. and Ghassemi, M. 2020. Challenges to the Reproducibility of Machine Learning Models in Health Care. *JAMA*. 323, 4 (Jan. 2020), 305–306. DOI:<https://doi.org/10.1001/jama.2019.20866>.
- [6] Darrau, E., Jacquemet, E., Pons, S., Schlick, L., Zouridakis, M., Wu, C.-L., Richard, J.-R., Barau, C., Le Corvoisier, P., Yolken, R., Tamouza, R., Leboyer, M. and Maskos, U. 2024. Serum autoantibodies against $\alpha 7$ -nicotinic receptors in subgroups of patients with bipolar disorder or schizophrenia: clinical features and link with peripheral inflammation. *Translational Psychiatry*. 14, 1 (Mar. 2024), 1–13. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41398-024-02853-8>.
- [7] Drysdale, A.T. *et al.*, 2017. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*. 23, 1 (Jan. 2017), 28–38. DOI:<https://doi.org/10.1038/nm.4246>.
- [8] Fernandes, B.S., Williams, L.M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A.F. and Berk, M. 2017. The new field of “precision psychiatry.” *BMC medicine*. 15, 1 (Apr. 2017), 80. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12916-017-0849-x>.
- [9] Fleischhacker, W.W., Podhorna, J., Gröschl, M., Hake, S., Zhao, Y., Huang, S., Keefe, R.S.E., Desch, M., Brenner, R., Walling, D.P., Mantero-Atienza, E., Nakagome, K. and Pollentier, S. 2021. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet. Psychiatry*. 8, 3 (Mar. 2021), 191–201. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30513-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30513-7).
- [10] Godin, O. *et al.*, 2015. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophrenia Research*. 168, 1–2 (Oct. 2015), 388–394. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.047>.

- [11] Godin, O., Etain, B., Henry, C., Bougerol, T., Courtet, P., Mayliss, L., Passerieux, C., Azorin, J.-M., Kahn, J.-P., Gard, S., Costagliola, D., Leboyer, M., and FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators 2014. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 75, 10 (Oct. 2014), 1078–1085; quiz 1085. DOI:<https://doi.org/10.4088/JCP.14m09038>.
- [12] Gomes, N., Pato, M., Lourenço, A.R. and Datia, N. 2023. A Survey on Wearable Sensors for Mental Health Monitoring. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 23, 3 (Jan. 2023), 1330. DOI:<https://doi.org/10.3390/s23031330>.
- [13] Guimond, S., Gu, F., Shannon, H., Kelly, S., Mike, L., Devenyi, G.A., Chakravarty, M.M., Sweeney, J.A., Pearson, G., Clementz, B.A., Tamminga, C. and Keshavan, M. 2021. A Diagnosis and Biotype Comparison Across the Psychosis Spectrum: Investigating Volume and Shape Amygdala-Hippocampal Differences from the B-SNIP Study. *Schizophrenia Bulletin*. 47, 6 (Oct. 2021), 1706–1717. DOI:<https://doi.org/10.1093/schbul/sbab071>.
- [14] Holmes, E.A., Ghaderi, A., Harmer, C.J., Ramchandani, P.G., Cuijpers, P., Morrison, A.P., Roiser, J.P., Bockting, C.L.H., O'Connor, R.C., Shafran, R., Moulds, M.L. and Craske, M.G. 2018. The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *The Lancet. Psychiatry*. 5, 3 (Mar. 2018), 237–286. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30513-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30513-8).
- [15] Jézéquel, J. *et al.*, 2017. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nature Communications*. 8, 1 (Nov. 2017), 1791. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41467-017-01700-3>.
- [16] Johansson, Å., Andreassen, O.A., Brunak, S., Franks, P.W., Hedman, H., Loos, R.J.F., Meder, B., Melén, E., Wheelock, C.E. and Jacobsson, B. 2023. Precision medicine in complex diseases- Molecular subgrouping for improved prediction and treatment stratification. *Journal of Internal Medicine*. 294, 4 (Oct. 2023), 378–396. DOI:<https://doi.org/10.1111/joim.13640>.
- [17] Krainc, D., Martin, W.J., Casey, B., Jensen, F.E., Tishkoff, S., Potter, W.Z. and Hyman, S.E. 2023. Shifting the trajectory of therapeutic development for neurological and psychiatric disorders. *Science Translational Medicine*. 15, 720 (Nov. 2023), eadg4775. DOI:<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg4775>.
- [18] Krystal, A.D. *et al.*, 2020. A randomized proof-of-mechanism trial applying the “fast-fail” approach to evaluating κ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia. *Nature Medicine*. 26, 5 (May 2020), 760–768. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7>.
- [19] Lalouis, P.A. *et al.*, 2024. Anhedonia as a Potential Transdiagnostic Phenotype With Immune-Related Changes in Recent-Onset Mental Health Disorders. *Biological Psychiatry*. 96, 7 (Oct. 2024), 615–622. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.05.019>.
- [20] Leboyer, M. *et al.*, 2021. Immune Signatures of Treatment-Resistant Schizophrenia: A FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Study. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2, 1 (Jan. 2021), sgab012. DOI:<https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab012>.

- [21] Leboyer, M. *et al.*, 2022. Key findings on bipolar disorders from the longitudinal FondaMental Advanced Center of Expertise-Bipolar Disorder (FACE-BD) cohort. *Journal of Affective Disorders*. 307, (Jun. 2022), 149–156. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.053>.
- [22] Leboyer, M., Foiselle, M., Tchitchek, N., Tamouza, R., Lorenzon, R., Richard, J.-R., Arrouas, R., Le Corvoisier, P., Le Dudal, K., Vicaut, E., Ellul, P., Rosenzweig, M. and Klatzmann, D. 2025. Low-dose interleukin-2 in patients with bipolar depression: A phase 2 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. 123, (Jan. 2025), 177–184. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.09.005>.
- [23] Liu, J.J. *et al.*, 2024. Digital phenotyping from wearables using AI characterizes psychiatric disorders and identifies genetic associations. *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. (Oct. 2024), 2024.09.23.24314219. DOI:<https://doi.org/10.1101/2024.09.23.24314219>.
- [24] Martinez-Aran, A. and Vieta, E. 2022. Precision psychotherapy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 55, (Feb. 2022), 20–21. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.771>.
- [25] Miller, A.H. and Raison, C.L. 2023. Burning down the house: reinventing drug discovery in psychiatry for the development of targeted therapies. *Molecular Psychiatry*. 28, 1 (Jan. 2023), 68–75. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01887-y>.
- [26] National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease 2011. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. National Academies Press (US).
- [27] Oliveira, J., Oliveira-Maia, A.J., Tamouza, R., Brown, A.S. and Leboyer, M. 2017. Infectious and immunogenetic factors in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 136, 4 (Oct. 2017), 409–423. DOI:<https://doi.org/10.1111/acps.12791>.
- [28] Osimo, E.F., Baxter, L.J., Lewis, G., Jones, P.B. and Khandaker, G.M. 2019. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*. 49, 12 (Sep. 2019), 1958–1970. DOI:<https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>.
- [29] Skorobogatov, K. *et al.*, 2023. Kynurenine pathway abnormalities are state-specific but not diagnosis-specific in schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 27, (Feb. 2023), 100584. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100584>.
- [30] Vieta, E. 2015. [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental*. 8, 3 (2015), 117–118. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.03.003>.
- [31] Williams, L.M. 2024. Decoding Depression: Integrating Brain Connectivity and Symptom Patterns to Uncover Major Depressive Disorder Subtypes. *Biological Psychiatry*. 96, 6 (Sep. 2024), 415–416. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.07.002>.
- [32] Yang, Y., Zhang, X., Zhang, Y., Zhao, J., Jia, J., Liu, H. and Song, S. 2024. Metformin treatment improves depressive symptoms associated with type 2 diabetes: A 24-week longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 365, (Nov. 2024), 80–86. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.071>.

- [33] Zachos, K.A. *et al.*, 2024. Mitochondrial Biomarkers and Metabolic Syndrome in Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*. 339, (Sep. 2024), 116063. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116063>.

Vers l'analyse informatisée du discours par IA pendant la consultation

L'exemple du diagnostic des troubles post-traumatiques

Yann Auxéméry

Points-clefs

- ▶ Avec le développement de l'intelligence artificielle, le traitement automatisé du langage a fait des progrès considérables : la majorité des souffrances, troubles et maladies psychiques sont amenés à en bénéficier.
- ▶ Les linguomarqueurs identifiables dans le discours des patients apparaissent plus objectifs que les entretiens structurés et les échelles psychométriques basés sur les classifications internationales.
- ▶ De nouvelles entités psycholinguistiques sont amenées à voir le jour, tel le *Syndrome Psycholinguistique Traumatique* qui rend compte du trauma dans les dimensions lexico-sémantiques, syntaxiques et pragmatiques du langage.
- ▶ Afin d'aider au diagnostic et suivre l'évolution des symptômes, il existe des logiciels qui permettent d'analyser le discours du patient en temps réel pendant la consultation.

Introduction

À quoi sert le langage ? Quand nous posons la question à un amphithéâtre d'étudiants, ou à un congrès de psychiatrie ou de psychologie, nous obtenons toujours la même réponse évidente : le langage, ça sert à communiquer. Eh bien... pas du tout ! Ou plutôt, on pense que le langage est d'abord apparu chez nos ancêtres hominidés afin de se représenter l'environnement, le conceptualiser. Ensuite, l'évolution a secondairement retenu la parole afin de majorer la communication, ce qui permettra dorénavant de mieux chasser en groupe dans de denses zones forestières limitant la vue, et de libérer les mains du langage déictique afin de mieux développer des travaux manuels collectifs de fabrication d'objets.

Activité typiquement humaine, le langage parlé constitue une des formes d'intelligence les plus complexes à analyser. D'un côté, nous sommes tous des spécialistes du langage puisque nous l'employons tous les jours. D'un autre côté, nous en sommes le plus souvent ignorants car nous n'en connaissons presque rien au sens scientifique du terme, en référence aux sciences du langage. Cela reste vrai pour la majorité des psychiatres et des psychologues qui ne bénéficient pendant leur cursus d'aucune formation linguistique. Quoi de plus étonnant tellement le langage est important dans la démarche diagnostique, lorsque le patient confie ses souffrances, mais encore, pour la démarche thérapeutique car les psychothérapies recommandées utilisent le langage comme principal vecteur. Ces dernières années, grâce au développement des modèles de l'intelligence artificielle doublés de l'augmentation de la force de calcul, le traitement automatisé du langage a fait des progrès considérables : la majorité des souffrances, troubles et maladies psychiques sont amenés à en bénéficier [encadré n° 1].

Encadré n° 1 : Quelques notions de bases en linguistique

Le lexique

Le lexique désigne l'ensemble des unités constituant le vocabulaire d'une langue, d'une activité humaine, d'un auteur, *etc.* Chaque individu possède un lexique mental dans lequel il sélectionne les mots (noms, verbes, déterminants, adjectifs, *etc.*) correspondant aux concepts qu'il a l'intention de transmettre. Cette récupération lexicale, normalement automatisée dans le processus de production de la parole, peut être sujette à des échecs, le locuteur étant dans l'incapacité – le plus souvent transitoire – de produire un mot.

La syntaxe

La syntaxe s'intéresse aux règles permettant de combiner les unités significatives en phrases, en étudiant les formes et fonctions de ces parties du discours, notamment en précisant leurs relations avec leurs propres composants. De même que le locuteur doit sélectionner les mots dans son lexique mental, il doit choisir la structure syntaxique correspondant au message qu'il a l'intention de transmettre. Cette opération de planification concerne par exemple le choix de la voix (passive ou active), ou encore celui du temps verbal.

La pragmatique

La pragmatique considère le langage en situation concrète d'emploi, du point de vue de son utilisation dans un contexte donné. Lorsqu'il veut faire passer un message, le locuteur doit non seulement produire des mots ordonnés selon les structures de la grammaire de sa langue, mais aussi construire un discours qui tienne compte de la situation de communication en s'adaptant à son destinataire, ses connaissances présumées, son statut social, *etc.* La pragmatique regroupe l'étude des caractéristiques de l'utilisation du langage monologique et dialogique : objets du discours, motivations psychologiques des interlocuteurs, analyse conversationnelle.

Dans ce chapitre, nous prenons comme exemple le traumatisme psychique et ses conséquences cliniques afin d'illustrer combien l'approche psycholinguistique offre de mieux préciser la description clinique des symptômes grâce à l'identification de linguomarqueurs. En effet, causé par un obstacle à se représenter l'horreur, et encore à la communiquer, le traumatisme psychique est paradigmatique de l'atteinte du langage puis, des possibilités de son rétablissement. À partir de l'évolution de la caractérisation des troubles post-traumatiques, nous commençons par mettre en évidence les intérêts de la psycholinguistique moderne. Puis, nous décrivons le syndrome psycholinguistique traumatique (ou SPLIT) avec ses dimensions constituées par l'anomie traumatique, les reviviscences linguistiques et la dissociation discursive, le tout formant un syndrome cohérent et compatible avec la nosographie contemporaine qu'elle vient préciser. Enfin, davantage objectifs que les approches séméiologiques et psychométriques, nous verrons comment les marqueurs linguistiques ouvrent la voie au phénotypage digital des troubles psychiques et permettent de mieux évaluer les soins recommandés.

1 La lente identification des symptômes post-traumatiques jusqu'aux classifications actuelles

« Songes » décrits par Lucrèce dans les légions romaines, « nostalgie » concernant les soldats de l'ancien régime, « syndrome du vent du boulet » chez les grognards de Napoléon, « névrose traumatique » dès la fin du XIX^e conséquemment aux premiers accidents de train, « *shell shock* » lors de la grande guerre... les symptômes causés par les blessures psychiques ont été itérativement découverts, puis oubliés, puis redécouverts... À la fin du XIX^e siècle, Freud et Janet écriront beaucoup sur la question, le premier en référence à l'« hystérie », selon la terminologie indéterminée de l'époque [12], le second en référence à la « dissociation », terme qu'il crée sur mesure [15]. À partir de la deuxième moitié du XX^e siècle, la question de la fiabilité du diagnostic psychiatrique devient prégnante, mais il faudra encore patienter jusqu'à la troisième édition de la classification américaine afin d'y lire la notion de « Trouble de stress post-traumatique » [1]. Simplement rattachée au cadre des troubles anxieux, les symptômes dissociatifs y étaient décrits comme rares, à l'inverse des conceptions actuelles ! Il faudra attendre 2013 pour que les auteurs du DSM-5 ouvrent une catégorie spécifique dite « *troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress* », laquelle comprend une description plus étoffée des troubles post-traumatiques [encadré n° 2] [2]. Malgré la révision de la classification en 2022, les définitions n'y tiennent qu'en quelques lignes, ce qui ne rend pas compte de la diversité des troubles psychiques post-traumatiques. Et pourtant, depuis une quinzaine d'années, une nouvelle spécialité, la psychotraumatologie, a révolutionné les concepts...

Encadré n° 2 : Trouble de stress post-traumatique chez l'adulte (critères diagnostiques simplifiés à partir du DSM-5 révisé en 2022)

Critère A : *Avoir été confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles.*

Critère B : *Présence d'un (ou plusieurs) des symptômes intrusifs suivants associés à l'événement traumatique :*

B1 : Souvenirs pénibles récurrents, involontaires, et envahissants de l'événement ;

- B2**: Rêves répétitifs pénibles dans lesquels le contenu et/ou l'affect sont liés à l'événement ;
- B3**: Réactions dissociatives dans lesquelles l'individu se sent ou agit comme si l'événement se reproduisait ;
- B4**: Détresse psychologique intense ou prolongée à l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement ;
- B5**: Réactions physiologiques marquées à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement.

Critère C : *Évitement persistant des stimuli associés à l'événement traumatique* :

- C1**: Évitement ou efforts pour éviter les souvenirs, les pensées ou les sentiments pénibles à propos de, ou étroitement associés à l'événement ;
- C2**: Évitement ou efforts pour éviter les rappels externes (personnes, lieux, conversations, activités, objets, situations) qui éveillent des souvenirs, des pensées ou des sentiments pénibles à propos de, ou étroitement associés à, l'événement traumatique.

Critère D : *Altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'événement traumatique* :

- D1**: Incapacité de se rappeler un aspect important de l'événement ;
- D2**: Croyances ou attitudes négatives persistantes ou exagérées à propos de soi-même, des autres, ou du monde ;
- D3**: Cognitions persistantes et déformées concernant la cause ou les conséquences de l'événement qui amènent l'individu à se blâmer ou à blâmer autrui ;
- D4**: État émotionnel négatif persistant ;
- D5**: Diminution marquée de l'intérêt ou de la participation à des activités significatives (anhédonie) ;
- D6**: Sentiment de détachement ou d'éloignement des autres ;
- D7**: Incapacité persistante de ressentir des émotions positives.

Critère E : *Altérations marquées dans l'activation et la réactivité associées à l'événement traumatique* :

- E1**: Comportement irritable et crises de colère ;
- E2**: Comportement imprudent ou autodestructeur ;
- E3**: Hypervigilance ;
- E4**: Réaction de sursaut exagérée ;
- E5**: Problèmes de concentration ;
- E6**: Troubles du sommeil.

Critère F : *La durée de la perturbation (critères B, C, D, et E) est de plus que 1 mois.*

Critère G : *La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux, professionnels, ou autres domaines importants.*

Critère H : *La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance psychoactive ou d'une maladie somatique.*

Critère S : *critère supplémentaire de sous typage avec symptômes dissociatifs :*

En réponse au stress, la personne vit des symptômes persistants et récurrents tels que :

S1) Dépersonnalisation : expériences persistantes ou récurrentes d'un sentiment de détachement, d'être un observateur extérieur de ses processus mentaux ou corporels ;

S2) Déréalisation : expériences persistantes ou récurrentes d'irréalité de l'environnement.

Aujourd'hui, un traumatisme psychique se définit par la confrontation brutale à une situation horrifiante génératrice d'une intense émotion négative et d'un état de dissociation. La *dissociation traumatique* rend compte de l'altération et/ou de la disjonction de fonctions neuropsychologiques qui s'intègrent normalement harmonieusement entre-elles : mémoires, émotions, affects, sentiments, perceptions internes et environnementales, actions comportementales et cognitions. Les symptômes dissociatifs se manifestent par une modification des perceptions spatio-temporelles (ralentissement du temps, perception d'un grand silence au milieu d'un bruit assourdissant, *etc.*), une déréalisation (impression que l'environnement devient irréel, altération des sensorialités, *etc.*), une dépersonnalisation (apercevoir la scène de l'extérieur, impression de morcellement du corps, *etc.*), des conduites motrices automatiques (adaptées pour contrôler le danger ou au contraire y exposant), et une amnésie partielle ou étendue des faits.

Manifestations de la dissociation, les reviviscences apparaissent le signe pathognomonique du trauma où le sujet revit précisément, à l'identique comme s'il y était encore, la scène horrifiante avec sa charge d'insoutenable détresse. Ces répétitions traumatiques comprennent plusieurs formes parfois associées entre-elles : cauchemars réplicatifs, *ecmnésies* (ou *flashbacks*), préoccupations mentales stéréotypées, illusions de reviviscence lorsque

le sujet croit reconnaître des éléments de la scène traumatique dans son environnement, phénomènes moteurs élémentaires réitérant la réaction comportementale contemporaine de l'événement, conduites de répétition (fugues, pleurs, passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs, *etc.*), impulsions à raconter ou écrire l'événement sur le modèle de la récitation [8,20]. S'associent à ces reviviscences une hyperactivation neurovégétative et des stratégies d'évitement cognitivo-comportementales destinées à prévenir la survenue d'une nouvelle confrontation traumatique dans la réalité (et à travers l'esprit car les cauchemars et flashbacks surviennent préférentiellement pendant des moments de baisse de la vigilance). De surcroît, ces symptômes psychotraumatiques cardinaux s'associent le plus souvent à d'autres souffrances psychiques souvent nommées « comorbidités » ou « complications » alors qu'elles constituent d'authentiques formes cliniques post-traumatiques au sens où leurs symptômes gardent une proximité très forte avec le trauma et/ou ses conséquences : troubles anxieux caractérisés (anxiété de séparation, troubles obsessionnels compulsifs de lavage dans les suites d'une agression sexuelle, *etc.*), mésusages de substances psychoactives calmant les nuits ou reprojétant dans la dissociation, deuils compliqués des reviviscences d'un proche disparu, psychoses post-traumatiques avec intégration des éléments traumatiques au sein du système paralogique ou hallucinatoire, modifications spécifiques de la personnalité (labilité émotionnelle inductrice de nouvelles expositions traumatiques, impulsivité, *etc.*), souffrances physiques somatoformes et/ou psychosomatiques en particulier lorsque les intégrités physiques et psychiques ont été concomitamment impactées (troubles somatoformes et douleurs post-traumatiques notamment), atteintes neuropsychologiques (en particulier de la mémoire de travail), et désadaptation sociale (mise en péril de la quiétude du foyer, difficultés d'inscription professionnelle, actes médico-légaux, *etc.*) [8,20]. De surcroît, si nous avons jusqu'ici évoqué la notion de traumatisme unique, les expositions traumatiques répétées, notamment dans l'enfance et l'adolescence, reprennent les symptômes sus-décrits sur un mode encore plus intense, parfois jusqu'à la fragmentation de la personnalité (personnalité multiple encore appelée trouble dissociatif de l'identité) [figure 1].

parfois même d'une thérapie. Et pourtant, dans la vraie vie, les sujets blessés psychiques consultent rarement directement pour ce motif. Ils se présentent à leurs médecins, à leurs psychologues, aux services d'urgences, avec des symptômes qui, en apparence, n'apparaissent pas psychotraumatiques (dépression, anxiété, douleurs physiques, mésusage de substances psychoactives, etc.). Or si je rencontre un patient présentant un alcoolisme et que je tente de prendre en charge uniquement cette addiction sans me rendre compte de sa cause traumatique, le traitement sera voué à l'échec. Tant du côté de l'alcool que du trauma, les symptômes s'aggraveront. Jusqu'ici cachée, ce sont aux soignants de décoder l'origine du mal.

Comment découvrir ce qui se cache, ce qui est gardé sous silence ? D'une oreille formée à la linguistique, une réécoute attentive des patients blessés psychiques nous a donné l'impression que leurs discours témoignaient indirectement de leurs symptômes traumatiques, comme l'illustre le témoignage de Malo, infirmier aux urgences de l'hôpital français de Kaboul qui recevait tous les jours des enfants et des adultes présentant des lésions effroyables :

« Au niveau de la prise en charge des blessés... Je veux dire... C'était bien. Ça me plaisait. Ce travail. Parce que sur le coup... C'était... Même si le mec il arrive déchiqueté, démembré... Ou entre la vie et la mort... Je sais que les gestes que je fais ça pouvait contribuer à la survie. C'est ça qui... C'est ça j'veus dis c'est... Sur le coup quand... Je pensais pas du tout à... Je me dis qu'il faut quand même qu'on fasse quelque chose pour qu'il survive. Et c'est après tout ça... Surtout quand... Ben... Après le service... Là où ça revenait, où... Et là où on revoit ce qui s'était passé... Qu'on réalise vraiment... Ben oui... Celui-là il vient de perdre la vie. Mais sur le coup on fait tout ce qu'il y a à faire et... On n'est pas... J'étais pas en état de stress. Ça me traumatisait pas. Ça ne m'a pas traumatisé sur le coup j'veux dire. Je me suis dit... Il y a plus important que ça. J'appréhendais de voir des morts, mais... Ça c'est bien passé quand il fallait faire les... La mission elle s'est bien déroulée dans l'ensemble. Par contre y a toujours un truc c'est que... Ben les morts ils vont à la morgue... Et après... Une fois que c'est bien fini ben... Le mort il faut le récupérer et l'amener à la radiologie, au scanner. Et je me rappelle il y en a un... Sa colonne vertébrale... Rentrée directement dans son cerveau quoi. J'veux dire... C'est... C'était dur... J'veux dire y a des images qui restent et qui... J'veus dis... C'est... Et tout ça... Je me suis dit bon... Si mes collègues et moi on arrive à... Si je tiens, y a pas besoin de... J'ai des collègues qui ont... Et je me suis dit

non. Faut que je sois plus fort que ça et j'ai... Mais au final... Non. J'ai fait des cauchemars là-bas. C'était sur le bain de sang... C'est comme ça que je voyais ça... C'était la première fois où on avait eu autant de blessés d'un coup... Et autant de morts... Et... J'ai fait des cauchemars là-dessus. Parce qu'aux urgences en fait, on a eu... En fait j'ai eu... Mon image que j'avais dans la tête c'était une mare de sang... C'était un bain de sang pour moi l'hôpital... Du moins les urgences... J'avais jamais vu autant de sang et... Les plaies en elles-mêmes... C'était pas ça qui était... C'était voir les gens se vider de leur sang et mourir. Ce jour-là y en a huit qui sont morts. C'est quand même des vies. Mais là, ça passait... Sur le coup faire les gestes... Ça passait... C'est le... Je sais pas. Le contrecoup. À la fin de journée oui. Alors là... Le plus dur après c'est de voir les cercueils qui défilent... »

Il ne nous restait plus qu'à identifier cliniquement puis opérationnaliser scientifiquement les marques linguistiques du trauma dans le discours des personnes blessées psychiques, ce qui nous a permis de décrire un nouveau syndrome.

2 Le Syndrome Psycholinguistique Traumatique (SPLIT)

Datant des années 80, les premières études s'intéressant au discours des personnes blessées psychiques n'ont guère été concluantes du fait de deux écueils : l'absence de connaissances suffisantes en linguistique par les psychologues et les psychiatres qui ne se sont pas entourés de spécialistes en sciences du langage, d'une part [10], et des capacités d'analyse limitées par l'absence de logiciels suffisamment puissants pour traiter des sommes de données suffisantes, d'autre part [17].

Basée sur une méthodologie psycholinguistique moderne, l'étude standardisée manuelle et informatisée du discours de patients blessés psychiques de guerres, d'attentats et de victimes de violences conjugales, nous a permis de définir la notion de syndrome psycholinguistique traumatique (SPLIT) [figure 2] [3,5,6,11,13,14,19]. Cette nouvelle entité clinico-linguistique présente trois grandes dimensions :

